

56 高度不飽和脂肪酸分子種の発生における役割の解明 横溝 岳彦

【目的】 分子内に 2 つ以上の二重結合を有する脂肪酸を高度不飽和脂肪酸 (PUFA) と総称する。生体内や食物には多種類の PUFA が含まれており、近年では ω 3PUFA (エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸) の抗炎症作用が強調され、これらを含むサプリメントが広く販売されている。PUFA には多数の分子種が存在するものの、その分子種ごとの役割の違いの詳細は必ずしも明らかになっていない。その原因の一つに、マウスをはじめとした実験動物で PUFA の分子種と量を人為的にコントロールする実験系が存在しなかったことがあげられる。本研究では、マウス PUFA 合成に必須の不飽和化酵素 *FADS2* 遺伝子欠損マウスを作製し、1) PUFA を含有しない餌を投与することで PUFA 欠乏状態を作り出し、表現型を解析すること、2) 特定の分子種の PUFA を餌に混ぜて PUFA 欠乏マウスに投与し、表現型の回復を観察することで、PUFA 分子種の生体内における役割の解明を試みた。

【方法】 C57BL/6J マウスの受精卵を材料に CRISPR/Cas9 システムを用いて *FADS2* 遺伝子欠損マウスを作製した。このマウスを、PUFA を含有しない特殊餌で 8 週間飼育することで PUFA 欠乏マウスを樹立した。PUFA 欠乏マウスの肝臓と精巣の脂質を回収して網羅的リン脂質解析を行った。精巣ライディッヒ細胞をゴナドトロピン (hCG) で刺激してステロイドを産生させた際の PUFA 欠乏の影響を観察した。PUFA 欠乏ライディッヒ細胞におけるステロイドホルモン産生をレスキューする PUFA 分子種の探索を行った。

【結果】 *FADS2* 遺伝子欠損マウスを樹立し、全ての臓器で *FADS2* の発現が消失していることを見いだした。これらのマウスを、PUFA を含有しない特殊餌で 8 週間飼育することで作製した PUFA 欠乏マウスの臓器では、アラキドン酸 (ARA) やドコサペンタエン酸 (DPA) などの ω 6PUFA を含有するリン脂質がほぼ消失するのに対し、 ω 3PUFA であるドコサヘキサエン酸 (DHA) を含有するリン脂質は比較的保持されており、特に精巣で保たれていた。*FADS2* が高発現する精巣ライディッヒ細胞におけるステロイドホルモン産生は PUFA 欠乏によって大きく減弱し、 ω 6 脂肪酸の添加によりレスキューされた。以上より、ライディッヒ細胞におけるステロイドホルモン産生には ω 6PUFA が必要である事が明らかになった。

ω PUFA の生合成系路

