総 説

リン脂質代謝と栄養

柳 田 晃 良

佐賀大学農学部応用生物科学科食品栄養化学教室

Phospholipid Metabolism and Nutrition

Teruyoshi Yanagita

Laboratory of Nutrition Biochemistry, Department of Applied Biological Sciences, Saga University

はじめに

ヒトの細胞は60～100兆個から成り立っているといわれている。個々の細胞は細胞内と外部環境を細胞膜で隔離しており、小胞体、ミトコンドリアなど細胞内小器官もまた、生体膜によって細胞質との境界を形成している。これら生体膜は脂質二重層とたん白質により構築されており、脂質二重層の主成分はリン脂質 (PL) である。PLの脂肪酸は主に膜流動性を調節し、生体膜中の機能性たん白が機能を発揮する微細環境を提供している。

PLの脂肪酸は、細胞外刺激に応じて切り出され、各種エイコサノイドとなり、多彩な細胞機能の発現に関与している¹⁾。また、特定の化学構造をもつPLは、情報伝達系や膜たん白質の活性調節など種々の生命活動の調節に必要な生体因子であることも最近明らかになっている^{2,3)}。リン脂質は生体膜のほか、リポたん白質及び胆汁の構成成分としても重要である。PLの局在性と主な機能を表1に示す。

本稿では、PLの構造と機能、生合成の調節機構、栄養・生理条件がPL代謝に及ぼす影響とその調節機構、食事性PLの生理機能に関する最近の知見を中心に紹介したい。

I. リン脂質の構造と機能

1. グリセロリン脂質

PLのほとんどはホスファチジン酸 (PA) を基本骨格としており、グリセロール骨格の1, 2位にアシル基 (脂肪酸) をエステル結合し、3位にコリン, エタノールアミン, イノシトールなどの塩基がリン酸基を介して結合した構造をもつ (表2)。従って、PLは疎水性部分と親水性部分をもつ両親媒性の化合物である。代表的なPLであるホスファチジルコリン (PC) の構造を図1に示す。

2. リン脂質の分子種

通常、PLの1位には飽和脂肪酸、2位には不飽和脂肪酸が主に結合しており、その組み合わせと各PL組成の違いを考慮に入れる

表 1 リン脂質の局在性と主な機能

〈局在性〉	1. 細胞膜の構成成分 (膜の流動性, 酵素活性の調節)
	2. 血漿リポたん白質構成成分
	3. 胆汁成分 (消化・吸収)
〈機能〉	1. 絶縁体
	2. “ダイナミックな膜” 構造の維持
	3. 特定たん白質と相互作用してその活性を修飾する
	4. 水溶性酵素, 水溶性基質に反応の場を提供する
	5. 膜“受容体”あるいは“マーカー”
	6. 膜への“アンカー”としての機能
	7. メディエーターなど新しい活性をもつ物質の前駆体 (プロスタグランジン, PAF, プラスマローゲン)
	8. 肺胞サーファクタント

資料) 井上圭三 (1992)³⁾を改変

と、生体膜リン脂質は多種多様な分子種から構成されていることになる^{2,4)}。PLは単に生体膜成分としてではなく、エイコサノイドなど生理活性物質の前駆体である脂肪酸の貯蔵庫であり、生体膜の多彩な細胞機能とかがわっている。

PLの構成脂肪酸は食事脂肪酸組成に応答して変動するが、一般的には動物肝臓PCにはリノール酸、オレイン酸が多く、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、ホスファチジルイノシトール (PI) にはアラキドン酸を含む分子種が多い。

3. 機能性をもつリン脂質 (表3)

PLの多くはジアシル型PLとして存在するが、そのほか1位にアルケニル基 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$) またはアルキル基 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$) がエーテル結合したエーテル型PLが存在し、血小板、脳、筋組織では総PLの約10%を占めている⁵⁾。アルケニル型PLはプラズマロゲン (Plasmalogen) と呼ばれて、リン酸部分に結合している主な塩基はエタノールアミンである。生理機能としては造血、成長促進、中枢神経抑制などがある³⁾。アルキル型エーテルPLのうち、2位がアセチル基の1-アルキル-2-アセチルグリセロール-3-ホスホコリンは血小板活性化因子 (PAF) と呼ばれている。血小板の活性化、血圧降下、血管透過性亢進などの作用をもち、アレルギー性炎症のケミカルメディエーターである⁶⁾。

このほか、PLが関与するシグナル伝達には、PI (PIP_2) レスポンス⁷⁾、アンタゴニストに誘導されるPCサイクル^{8,9)}、スフィンゴミエリン (Sph) サイクル¹⁰⁾ などがある。ジグリセリド (DG)、 Ca^{2+} 、プロテインキナーゼCなどが機能因子として関与している。

4. 膜機能を修飾するリン脂質¹¹⁾

膜結合たん白質は疎水ドメインをもち、脂質二重層に組み込まれている。活性発現に必要なたん白分子の立体構造を保持するために、適当な疎水性環境を要求する。筋小胞体の Ca^{2+} -ATPaseは約30分子のPLに囲まれ

表2 主な極性基とグリセロリン脂質

極性(アルコール)基	リン脂質の名称	略号
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ コリン	ホスファチジルコリン(レシチン)	PC
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ エタノールアミン	ホスファチジルエタノールアミン	PE
$-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{NH}_2)\text{COOH}$ セリン	ホスファチジルセリン	PS
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CHOH} \\ -\text{CH}_2 \end{array}$ グリセロール	ホスファチジルグリセロール	PG
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2 \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \text{CHOH} \quad \text{O} \quad \text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{R}' \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ -\text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{R}'' \end{array}$ ホスファチジルグリセロール	カルジオリピン	
$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{HO} \quad \text{HO} \quad \text{HO} \end{array}$ イノシトール	ホスファチジルイノシトール	PI

図1 ホスファチジルコリン(PC)の構造

- 注) a 1位脂肪酸の結合様式は通常アシル結合 ($-\text{CH}_2\text{OCOCCH}_2\text{R}_1$) が大部分を占めるが、エーテル結合 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}-\text{R}_2$)、ビニルエーテル結合 ($-\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}-\text{R}_3$) もある。総称してラジル結合という。
b 1位には飽和脂肪酸 (パルミチン酸、ステアリン酸) が2位には不飽和脂肪酸が多く分布している。
c 極性基としては、コリンのほかエタノールアミン、イノシトール、セリン、グリセロールなどがある。

表3 機能性を示すリン脂質

リン脂質	機 能	構 造
PAF (血小板活性化因子)	血小板の活性化 血圧降下 血管透過性亢進 (アレルギー性病態形成) ケミカルメディエーター	1-アルキル, 2-アセチルグリセロール 3-ホスホコリン $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{-C-O-CH} \quad \text{O} \\ \mid \\ \text{CH}_2\text{-O-P-O-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \mid \\ \text{O}^- \end{array}$
プラズマローゲン	造血, 成長促進, 中枢神経抑制など	1-アルケニル, 2-アシルグリセロール 3-ホスホエタノールアミン (-コリン) $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-O-CH=CH-R'} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R''-C-O-CH} \quad \text{O} \\ \mid \\ \text{CH}_2\text{-O-P-O-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \\ \mid \\ \text{O}^- \end{array}$
PI, PIP ₂	DG 産生 プロテインキナーゼC	PIP ₂ はPIのイノシトールのリン酸化されたもの
PC	DG, PA 供給を介したシグナル伝達 20:4 供給源	PC サイクル
スフィンゴミエリン	スフィンゴシンの機能 プロテインキナーゼC 阻害	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{O} \\ \mid \quad \parallel \\ ^3\text{-CH-}^2\text{CH-}^1\text{CH}_2\text{-O-P-O-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \mid \quad \parallel \\ \text{NH-C-R} \quad \text{O}^- \\ \mid \\ \text{O} \end{array}$

ている。ミトコンドリアカルジオリピンは、シトクロム *c* オキシダーゼ活性に必要である（とくに18：2型）^{12,13)}。同様の例は、Na⁺,K⁺-ATPaseにPS, PIが⁸, 5-ヌクレオチダーゼにPCとSphが必要といわれている。

5. リン脂質と疾患

PLは多価不飽和脂肪酸（PUFA）の貯蔵庫である。例えば、魚油に含まれる*n*-3系脂肪酸を摂取したラットのPLには*n*-3系脂肪酸が導入され、20：4量は減少する。それに伴い、血小板のトロンボキサンA₂（TXA₂）、動脈壁のプロスタサイクリンI₂（PGI₂）産生量は減少する¹⁴⁾。脳プロテインキナーゼCの活性化にホスファチジルセリン（PS）が必須であり、ラット脳幹トリプトファン水酸化酵素はPI, PSにより活性化される¹⁵⁾。*n*-3系PUFAによるPL脂肪酸の修飾は網膜の応答や学習能に影響する可能性も示唆されているが¹⁶⁾、今後詳細に検討すべき課題である。アルツハイマー病では、脳PL代謝に異常があることが明らかにされている。健常者に比べるとPC, PEが減少し、代謝産物グリセロホスホコリン（エタノールアミン）が増加している。従って、アルツハイマー病ではリン脂質の分解亢進が発症機序にかかわっている可能性が推察されている¹⁷⁾。また、アルツハイマー病には、18：2から20：4のΔ6不飽和化酵素の異常が関しているとの説¹⁸⁾もだされている。

6. リン脂質分子の細胞内移動（PLのフリップ-フロップ）

小胞体、赤血球などの生体膜PL二重層を膜断面でみると、外層（細胞質側）と内層（内腔側）のPL組成は均一ではない。これをリン脂質非対称分布（アシメトリー）と呼んでいる。ラット小胞体膜での分布をみると、PC, Sphが主に外層に分布し、アミノ基をもつPE, PSは主に内層に分布している^{19,20)}。このリン脂質非対称分布は、食事組成の違い、絶食、あるいはホルモンの投与による脂質代謝変動によっても基本的に変動しないようである²⁰⁾。リン脂質生成に関与する酵素の大部分は小胞体膜外層に局在するが、外層で生成した合成されたリン脂質は、どのようにして膜を横切って内層に移動（フリップ-フロップ）していくのだろうか。現在のところ、ATP依存性のPCフロッパーゼと呼ばれる酵素がこれを担っていると考えられている^{21,22)}。そのほか、赤血球、血小板、リンパ球の形質膜のPE, PSフリップパーゼが存在することが報告されている。

図2 リン脂質の生合成経路

II. リン脂質の生合成経路 (図2)

1. グリセロール-3-リン酸の生成

グリセロ脂質の骨格をなすグリセロール-3-リン酸 (G-3-P) は、2つの経路で生成される²³⁾。1つは、グルコース代謝 (解糖系) から供給されるジヒドロキシアセトンリン酸及びNADHにより還元されて生成する経路であり、ほとんどすべての動物組織細胞の可溶性画分に存在する。従って、糖質の栄養状態が脂肪合成に大きく影響する。他の経路としては、脂質の分解で生じたグリセロールのグリセロキナーゼとATPによるG-3-P合成経路があり、肝臓で活性が高い。

2. ホスファチジン酸とジグリセリドの生成経路

PAの生成経路としては2つの経路がある。1つは、ミクロソームとミトコンドリアに存在するG-3-Pアシル転移酵素によるG-3-Pの1位への脂肪酸の導入によるリゾPAの合成である。このステップは、主に小胞体酵素 (N-マレイアミドで阻害される) が触媒している。

第2の経路は、ジヒドロキシアセトンリン酸 (DHAP) の1位へのアシル基の導入を介する経路である。リゾPAは、DHAPのアシル化によって生成した1-アシルDHAPの還元反応によっても合成される。これらのリゾPAは、更に別のアシルトランスフェラーゼによってアシル化を受けPAを生成する。グリセロ脂質の1位には飽和脂肪酸、2位にはPUFAを多く含んでいるが、一部はこのPA生成段階の酵素の特異性で調節されているものと考えられている。

生成したPAは、ホスファチジン酸ホスファターゼ (PAP酵素) により脱リン酸を受け、1,2-DGを生成する。PAP酵素は小胞体膜と可溶性画分の両方に存在する酵素であり、グルカゴン、インスリン、スフィンゴシンなどが本酵素活性に影響する²⁴⁾。また、PAP酵素はトリアシルグリセロール (TG) 合成の酵素律速酵素とも考えられている²⁴⁾。一部のPAはシチジン5'-二リン酸 (CDP)-DGに変換され、PI、ホスファチジルグリセロール、カルジオリビンの生成に利用される。また、腸粘膜細胞にはモノグリセリド経路が存在し、2-モノアシルグリセロールからジグリセリドが生成する。

3. ホスファチジルコリンの生成経路と生合成を触媒する酵素の性質

PCはCDP-コリン経路及びPEのN-メチル化経路で*de novo*合成される(図3)。通常、PCの約7～8割がCDP-コリン経路で生成され、残りがPE-N-メチル化により生成すると考えられている^{25,26)}。

CDP-コリン経路には、コリンキナーゼ(CK)、シチジン5'-三リン酸(CTP)：ホスホコリン-シチジルトランスフェラーゼ(CT)、及びコリンホスホトランスフェラーゼが関与している。

細胞内に取り込まれたコリンは、CKによりリン酸化され、ホスホコリンとなる。CKは細胞質に存在し、至適pH8～9.5で Mg^{2+} 及びATPを必須とする。CKはラット腎、肝より均一に精製されている(腎

42kDa,二量体または肝47kDa,四量体)。CKとエタノールアミンキナーゼは同一たん白質であると考えられている²⁷⁾。本酵素は、インスリンや四塩化炭素、エストロゲン投与により酵素たん白質の誘導が認められるが、この誘導酵素は正常肝に存在するCKとは免疫学的に異なるアイソザイムである²⁷⁾。

ホスホコリンからCDP-コリンを生成する反応は、CTP：ホスホコリンシチジルトランスフェラーゼが触媒する^{2,25,26)}。この酵素は、ミクロソーム及び細胞質画分の両方に存在するユニークな酵素である。脂肪酸やホルボールエステル、ホスホリパーゼC処理によりPC生合成は促進されるが、同時に細胞質から膜への酵素転移が認められる。従って、現在のところ、膜結合型酵素が活性型で、細胞質酵素は不活性型であり、PC生合成の必要に応じて細胞質酵素が膜に転移し、PC生合成を調節していると考えられている^{1,27)}。この可能性は、細胞質酵素の活性発現にPLが必須であることから支持される。CTは最近精製され、cDNAのクローン化された²⁸⁾。分子量は42kDaで最適pHは6.5～7.5であり、約30%の疎水性アミノ酸をもっている。本酵素の膜転移の調節は、酵素自身のリン酸化-脱リン酸化と膜PL環境が関与する。cAMP依存性キナーゼでリン酸化されると不活性化され、脱リン酸化により膜親和性が増し、リン脂質環境下で活性化される。アミノ酸配列から判断して、膜を貫通するのに十分な疎水性ドメインを欠いており、おそらく両親媒性 α -ヘリックス(58残基)がPLと相互作用していると思われる²⁸⁾。種々の条件でのPC生合成とCT活性の変動との相関を表4に示す。

PC生合成の最終ステップを触媒する酵素はコリンホスホトランスフェラーゼである。本酵素は主に小胞体膜に内在し、活性中心は細胞質側にある²⁹⁾。この反応は可逆的で、酵素量によって制御されず、むしろ基質レベル(CDP-コリン/CMP比)によって方向性が決まる。本酵素はDGの脂肪酸組成に少し特異性を示す。この反応では、PAの脱リン酸化により産生されたDGがPC合成に優先的に利用されると考えられている。本酵素とエタノールアミンホスホトランスフェラーゼは異なる酵素であろうと考えられている^{29,30)}。

〈CDP-コリン経路〉

図3 CDP-コリン経路とPE-N-メチル化経路によるPC生合成

4. ホスファチジルエタノールアミン-N-メチル化によるホスファチジルコリン生合成

全PCの20～30%は、PEのエタノールアミン塩基にメチル基を3個導入することで生成される。この反応は、小胞体膜に内在するPE-N-メチルトランスフェラーゼ(PEMT)により触媒される。ごく最近単一に精製され、ラット肝では1種類のPEMTが3段階のメチル化を触媒していることが示唆されている³⁰⁾。従来、この経路は、

CDP-コリン経路で生成されにくいPCへの20:4や22:6などのPUFAの導入経路と考えられているが、精製したPEMTではPE分子種に選択性は認められず、PC分子種内の代謝回転の速さの違いを反映している可能性が示唆されている³¹⁾。

表 4 小胞体膜シチジルトランスフェラーゼ活性とホスファチジルコリン合成速度との相関

系	PC 生成の変動活性	小胞体膜 CT の変動
cAMP/ラット肝細胞	↓ 35%	↓ 34%
脂肪酸/ラット肝細胞	↑ 2倍	↑ 1.8倍
3-デアザアデノシン/ラット肝細胞	↑ 2~3倍	↑ 1.9倍
脂肪酸/HeLa 細胞	↑ 20倍	↑ 4倍
肝ホスホリパーゼ C/筋原細胞	↑ 3倍	↑ 2~4倍
CHO 細胞, LM 細胞		
コレステロール/ラット肝	↑ 3.5倍	↑ 1.9~4.8倍
クロフィプレート, フタル酸エステル/ラット肝	↑ 2倍	↑ 1.8倍
コリン欠乏食/ラット肝	↓	↑
再生肝/ラット肝	↑	↑ 1.5~3倍
発育/ラット肝	↑ 3~4倍	↑ 3~4倍
絶食/ラット肝	?	↑ 2倍

資料) 柳田, 他 (1991)²⁶⁾

5. 脱アシル化-再アシル化経路

ランズ経路と呼ばれる経路である (図2)。ホスホリパーゼA₂の作用で生成したリゾ型PCの2位の部位に、アシルCoA-リゾPCアシル転移酵素の作用で脂肪酸を導入する経路である。通常、PCへPUFAを導入する経路として重要である。

6. PEの生成

PE合成経路としては、① DGとCDP-エタノールアミンから合成される経路 (図3) と、② PSの脱炭酸反応による2つの経路がある。肝細胞PEはCDP-エタノールアミン経路を介して合成されるが^{29,31)}、CHO細胞やBHK細胞ではミトコンドリア内膜に局在するPSの脱炭酸酵素によるPE合成が主経路である³²⁾と報告されている。

III. 栄養・生理条件とリン脂質代謝調節

1. 細胞系におけるホスファチジルコリン合成の調節機構

PC合成にはCKとCTの両方が鍵酵素として働いているとの考えが出されていた^{33,34)}。しかし、ラット肝臓でのホスホコリンのプールサイズ (1.3mM) はコリンの6倍、CDP-コリンの43倍のプールサイズをもつこと及び最近の研究から、CDP-コリン生成段階が律速しているとの考えが強くなっている^{23,26)}。Vanceらは³⁵⁾ラット肝細胞を用いた実験で、放射性コリンは直ちにホスホコリンに取り込まれるが、この系にオレイン酸を入れると、ホスホコリンは経時的にPCに取り込まれると同時に、膜CT活性が増加し細胞質CT活性が減少することを見出した (図4)。彼らは、「オレイン酸は細胞質酵素をミクロソーム膜に転移させることにより、活性型酵素を増加させPC合成を亢進している」との仮説を提案している^{2,39)}。また、KentらはホスホリパーゼCで処理した細胞では、生成したDGがCT酵素を活性化し、PC合成を高めることを見出している³⁶⁾。

その後、細胞質と膜の間の酵素の転移には、① 酵素のリン酸化-脱リン酸化、② 脂肪酸、酸性リン脂質、DG、プロテインキナーゼCなどが関与していることが認められている (図5)²⁶⁾。この反応では、PC合成の必要性がなくなれば膜酵素は細胞質に遊離し、不活性型として貯蔵される。酵素の合成を伴わず、PC合成

図4 オレイン酸によるHeLa細胞細胞質からミクロソームへのシチジリルトランスフェラーゼの*in vitro*転移

注) オレイン酸(0.2mM)添加, 無添加(対照)条件で37°C, 10分間反応させた後遠心し, 各分画のCT活性をリン脂質-オレイン酸添加アッセイ系で測定。

図5 シチジリルトランスフェラーゼの細胞内転移の調節因子

注) Aは細胞質から膜への酵素転移を誘起し, PC合成を亢進する。Bは膜から細胞質への酵素転移を誘起し, PC合成を抑制する。ただし, cAMPやホルボールエステルは時間・濃度依存的にPC合成と分解の両方に関与する。
資料) 柳田ら(1991)²⁶⁾

の短期の調節を行うことができる利点がある。

2. 動物におけるホスファチジルコリン代謝調節機構

上記のPC合成調節機構は, 主として*in vitro*培養細胞を用いて得られた知見であり, 栄養・生理条件の違いや薬物投与し

た場合の動物PL代謝変動の調節が同じ機構で行われているかどうかは不明であった。ここでは, 再生肝モデル, 薬物及び栄養条件がIntact動物のPC合成調節に及ぼす影響について紹介する²⁶⁾。

(1) 再生肝におけるリン脂質代謝

肝の約70%を切除すると, 残余肝は2~3週間で元の重量に戻り, 機能も回復する。従って, 肝再生中にはPL合成が著しく亢進するものと思われる。事実, 残余肝のPCレベルは6時間後から増加し, コリンからPCへの取り込みも亢進する(図6)³⁷⁾。経時的に再生過程の肝PL合成酵素活性を測定すると, 残余肝の膜CT活性は術後12時間から顕著に増加し始め, 24, 48時間では約2倍に比活性が上昇する(図7)^{38, 40)}。この間, 細胞質酵素活性も同時に上昇する。一方, CK活性は術後72時間でわずかな上昇を示すにすぎない。この結果は, Intact動物細胞系においてもPC合成にはCT活性の亢進が重要であることを示す。再生肝でCT-mRNAの発現が増加することも明らかにされている⁴¹⁾。

(2) クロフィブレート, DEHPによるホスファチジルコリン代謝変動

CT活性がPC合成系にとって重要であることは, 脂質代謝改善剤クロフィブレートや可塑剤DEHP投与ラット肝でも認められる。これらの薬物による肝臓PLの増加は, CT活性の増加と³H]グリセロールのPCへの取り込み増加を伴っている^{42, 43)}。また, 肝臓ミクロソーム膜PC/PE比は薬物で低下することも認められている。HMGCoA還元酵素阻害剤はCT活性を亢進させる。

(3) 食事脂肪酸とリン脂質代謝

a. 食餌脂肪

食餌脂肪が脂質代謝に著しい影響を及ぼすことはよく知られている。植物に多く含有するn-6系PUFAに比

べて、魚油に多く含有する $n-3$ 系PUFAの影響はとくに著しい。

これまでに、魚油が血清TG低下作用を示すことが知られているが、その低下の機序はまだ十分明らかでない。魚油の摂取がPL代謝に及ぼす影響に関する研究も極めて限られている。著者らは、飽和脂肪酸を多く含む牛脂、リノール酸が豊富なコーン油、 α -リノレン酸 ($n-3$) が豊富なエゴマ油、またはエイコサ

ペンタエン酸 (EPA) が豊富な魚油のPC合成系に及ぼす影響を検討し、コーン油に比べて、魚油、エゴマ油の順に血清脂質、VLDL-脂質濃度が低下し、魚油ではミクロソーム膜結合型CT活性が顕著に抑制されることも認めた (図8)^{44,45)}。

肝VLDL分泌には肝細胞内に既に存在するPCは利用されず、新たに *de novo* 合成されたPCが選択的にVLDLに組み込まれることが示唆されている。従って、魚油による血清脂質の低下の作用機序として、PAP活性の阻害、脂肪酸の β -酸化亢進やアポBへの影響など他の成因^{46,47)}に加えて、PC合成が抑制され、VLDL集

図6 部分肝切除後の残余肝のホスファチジルコリンレベル (a) と合成 (b) に及ぼす経時的影響

図7 再生肝のシチジリルトランスフェラーゼとコリンキナーゼの誘導

注) $M \pm SE (n=5)$

図8 魚油による肝臓シチジリルトランスフェラーゼ活性への影響

注) S.D. ラットに10%レベルの魚油またはコーン油を含む純化食を3週間与えた。 $M \pm SE (n=7)$ 。

図9 リノール酸のトランス型異性体がコリンからのPC生成に及ぼす影響

注) HepG2細胞系において、脂肪酸(0.4nM)を1%BSA複合体として培地に添加し、1時間後の細胞PCへの[¹⁴C]コリンからの取り込み量を測定した。

図10 ホスファチジルコリンの消化・吸収

・ リノホスホリパーゼ, グリセロホスホコリン・ジエステラーゼ

合・分泌に必要なPCの供給が十分でない可能性も考えられる。

魚油による血中脂質低下作用が、EPAとドコサヘキサエン酸 (DHA) のどちらの作用に起因するかも興味ある問題である。食餌脂肪の10%をEPAまたはDHAに置き換えた飼料を用いて脂質パラメーターを測定したところ、EPAとDHAはリン脂質代謝酵素及び脂質濃度への影響の程度は異なることが認められている^{48,49)}。コレステロール負荷食ではラット肝臓膜結合型CT活性は著しく亢進するようである⁵⁰⁾。

b. トランス脂肪酸の影響

加工油脂製造の際に、天然脂肪酸であるシス型からトランス型への異性化が起こる。cc-18:2と比較して、トランス異性体tt-18:2、ct-18:2は、ヒト肝臓由来細胞、HepG2のPL合成を抑制し(図9)、この合成抑制はCT活性と正の相関を示すことが認められる⁵¹⁾。

(3) 絶食、コリン欠乏症の影響

絶食⁵²⁾、コリン欠乏症^{53,54)}ではミクロソーム膜PC濃度が低下し、同時に膜CT活性の増加と細胞質CT活性の低下がみられる。このようなPC合成の基質の供給が不足する状態や、ストレス状態では、PCレベルの低下がみられる。従って、膜PCレベルの低下を感知し、細胞質から膜へCTが転移し活性化する、PCのフィードバック調節が考えられている。

(4) たん白質、アミノ酸、タウリンの影響

食餌たん白質は、肝臓リン脂質組成や血清脂質レベルに影響を与える。カゼインと分離大豆たん白 (SPI) を比較すると、SPIは血清脂質の低下に加え、肝臓PL量とPC/PE比の減少をもたらす。肝臓PC合成酵素活性は抑制され⁵⁴⁾、従って、SPIでのPC合成能は低いものと考えられる。食餌たん白質レベルを20%から10%に下げると、PC合成酵素活性は約20%低下する⁵⁵⁾。アミノ酸のうち、グリシン、メチオニンはPCには影響を与えないが、PEレベルを増加させる^{56,57)}。タウリンのCT活性に及ぼす影響は食餌コレステロールレベルで異なる⁵⁸⁾。

(5) ホルモンの影響²³⁾

インスリン、インスリン様成長促進因子Ⅰ、Ⅱは、PC生合成を亢進させ、パソプレッシンはPC生合成を抑制するが、これらの反応には酵素の転移が関与している。CT転移には2つのメカニズムが関与する。1つはcAMP-依存プロテインキナーゼを介した小胞体から細胞質へのCTの遊離であり、他のメカニズムは脂肪酸によるCT転移と活性化である。DGはPC生合成の活性化と基質の両方に働いていることも示唆されている。

3. リン脂質代謝とVLDL合成分泌との関係

前に述べたように、PCはPLの主要構成成分である。VLDLの分泌にとって、PC生合成の変動は調節要因となり得る。コリン欠乏食を与えたラット肝臓細胞培地にコリンやメチオニンやリゾPCを添加すると、肝PC量が増加するとともに、VLDL分泌速度が高まることから⁵⁹⁾、肝PC合成がリポたん白質の合成分泌を制御していることが示唆されている。VLDL-PLのオリジンに関して十分な情報はまだない。

Ⅳ. 食事リン脂質の消化・吸収と機能

1. リン脂質の消化・吸収

我々は1日当たり約58gの食事脂質を摂取している。そのうち、リン脂質としては5% (約3g/日) 程度であり、主にPCとして摂取している。PCの消化・吸収を図10に示す。腸管内のPCは食事以外に胆汁酸 (7~28g/日)、腸管脱落細胞がある。これらは胆汁酸塩とともにミセルを形成し、膵臓ホスホリパーゼA₂により脂肪酸とリゾPCに加水分解され、腸管粘膜細胞に吸収される。吸収されたリゾPCは上皮細胞でPCに再合成され、カイロミクロンとしてリンパ系へ移行するが、一部のリゾPCは更にリゾホスホリパーゼ、グリセロホスホコリン、ホスホコリン、更にコリンまで加水分解され、経門脈的に肝臓に運ばれる。リンパ系と門脈系の比率はPCの場合1:1.3程度である。PE中のエタノールアミン部分は、コリンと比較して経門脈的に輸送される割合が高い。

食事中のリン脂質はPUFAやコリンの主要供給源である。コリンは多くの動物の必須成分であるが、ヒトでの要求量については知られていない。幼児フォーミュラでは7mgコリン/100kcalが勧告されている。胆汁酸-PCの分泌速度は、9.2~23.1mmol/日あるいは4.4~5.0g/日と報告されている。我々が測定した学生定食でのPCの1日摂取量は約2.3g程度であり、等モルのコリンを摂取していることになる⁶⁰⁾。

2. 食事リン脂質の栄養生理機能

リン脂質に富む食品としては、卵黄、肉、魚、あるいは穀物類が挙げられる。卵黄からのコリン摂取が約半分を占める。卵などのPCは、18:2に比べて18:1が多い。食事リン脂質が、同じ脂肪酸組成をもつ食事TGとは脂質代謝に異なる影響を示すことが認められている。Imaizumiらは、大豆リン脂質摂取がラット血漿コレステロールレベルを低下させ、同時にアポたん白A-Iの減少と、アポたん白Bの増加をもたらすことを報告している⁶¹⁾。これらの効果はPCよりもPEで顕著である。興味あることに、PEの極性基であるエタノールアミンの単独投与によってもラット、マウスで再現できることから、脂肪酸組成ではなく極性基がこの応答に強く関わっていることを示す^{62,63)}。エタノールのメチル誘導体ではこのような効果はみられない⁶³⁾。

お わ り に

栄養学分野ではTGやコレステロールへの関心は高いが、PL代謝に対する情報はそれほど多くない。その理由の1つは、脂質代謝、TGやコレステロール代謝変動が直接、肥満、高脂血症、動脈硬化症といった今日的

疾患と関係しているのに対して、PLの代謝異常は一般的でなく、我々が接する健康や病気といった概念とは馴染みにくいことによるものと思われる。これまで、PLは生体膜の構成成分として構造的な物質との認識が強く、栄養条件・成分のPL代謝の影響に関する情報はまだ十分とはいえない。しかし、最近のPL代謝の研究は、PL代謝変動が細胞機能及び生命活動と密接にかかわっていることを次々と明らかにしている。また、高脂血症、動脈硬化症との関連で関心が高いリポたん白質分泌に、PC生合成が強くかかわっていることも示唆されている。栄養学の面からみたPL代謝研究が発展することにより、PLの生理的意義がより明確になってくると期待される。

文 献

- 1) 菅野道廣：農化誌, **62**, 39 (1988)
- 2) 野沢義則：「動物細胞におけるリン脂質の代謝と病態 (野沢, 井上編)」蛋白質核酸酵素, **36**, 9 (1991)
- 3) 井上圭三：「脂質の化学と生化学」季刊化学総説, **16**, 3 (1992)
- 4) Yanagita, T., Satoh, M. et al.: *Lipids*, **22**, 572 (1987)
- 5) 中川靖一：新牛化学実験講座 4 脂質Ⅱ リン脂質/日本生化学会編, p.25 (1992) 東京化学同人, 東京
- 6) 菅谷純子, 斎藤国彦: *Biomedica*, **5**, 40 (1990)
- 7) 中島 茂, 野沢義則: *The Lipid*, **3**, 490 (1992)
- 8) Exton, J. H.: *J. Biol. Chem.*, **265**, 1 ~ 4 (1990)
- 9) Pelech, S. L. and Vance, D. E.: *Trends Biochem. Sci.*, **14**, 28~30 (1989)
- 10) Hunnum, Y. A. and Bell, R. M.: *Science*, **235**, 670 (1987)
- 11) 安藤 進：「脂質の化学と生化学」季刊化学総説, **16**, 109 (1992)
- 12) Robinson, N. C.: *Biochemistry*, **21**, 184 (1982)
- 13) Yamaoka, S., Urade, R. and Kito, M.: *J. Nutr.*, **121**, 956 (1991)
- 14) 池田郁男, 若松康三郎, 菅野道廣, 今泉勝巳, 柳田晃良, 矢澤一良：第47回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, p.29 (1993.5)
- 15) Imai, Y., Yamaguchi, T. and Fujiwara, J.: *J. Neurochem.*, **53**, 1293 (1989)
- 16) 奥山治美：脂質栄養学会誌, **1**, 5 (1992)
- 17) Nitsch, B. M. and Blusztajn, J. K. and Pittas, A. G.: *PNAS USA*, **89**, 1671 (1992)
- 18) Nakada, T., Kwee, I. L. and Ellis, W. G.: *Neuro Report*, **1**, 153 (1990)
- 19) 柳田晃良：“肝小胞体膜のリン脂質アシメトリーとその修飾”日本化学会「生体膜と分子集合体の相関」シンポジウム, p.145 (1984. 5)
- 20) 柳田晃良, Holloway, P. W.: 脂質生化学研究, **24**, 133 (1982)
- 21) Devaux, P. W.: *FEBS Lett.*, **234**, 8~12 (1988)
- 22) Bishop, W. R. and Bell, R. M.: *Cell*, **42**, 51~60 (1985)
- 23) Vance, D. E.: *Biochemistry of Lipids and Membranes* pp.242 (1985) the Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., California
- 24) Brindley, D. N.: *Phosphatidate Phosphohydrolase*/Brindley, D. N., ed., pp.21 (1988) CRC Press, Inc., Boca Raton
- 25) Vance, D. E.: *Phosphatidylcholine Metabolism*/Vance, D. E., ed., p.225 (1989) CRC Press, Inc., Boca Raton
- 26) 柳田晃良, 山本匡介：「動物細胞におけるリン脂質の代謝と病態 (野沢, 井上編)」蛋白質核酸酵素, **36**, 476 (1991)
- 27) Ishidate, K.: *Phosphatidylcholine Metabolism*/Vance, D. E. ed., pp.9 (1989) CRC Press, Inc., Boca Raton
- 28) Kalmer, B. G., Kay, R., Lachance, A., Aebersold, R. and Cornell, R. B.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**,

6029 (1990)

- 29) 石館光三：蛋白質核酸酵素, **35**, 929 (1990)
- 30) Ridgeway, N. D., Yao, Z. and Vance, D. E. : *J. Biol. Chem.*, **264**, 1203 (1989)
- 31) Vance, D. E. and Ridgeway, N. D. : *Progr. Lipid Res.*, **27**, 61~79 (1988)
- 32) Kuge, O., Nishijima, M. and Akamatsu, Y. : *J. Biol. Chem.*, **261**, 5790 (1986)
- 33) Infante, J. P. : *Biochem. J.*, **167**, 847~849 (1977)
- 34) Sundler, R. and Akesson, B. : *J. Biol. Chem.*, **250**, 3359 (1975)
- 35) Cornell, R. and Vance, D. E. : *Biochim. Biophys. Acta*, **919**, 26 (1987)
- 36) Sleight, R. and Kent, C. : *J. Biol. Chem.*, **258**, 824 (1983)
- 37) Houweling, M., Tijburg, L. M. B., Vaartjes, W. J., Batenburg, J. J., Kalmar, G. B., Cornell, R. B. and van Gold, L. M. G. : *Eur. J. Biochem.*, **214**, 927 (1993)
- 38) Yanagita, T., Yamamoto, K., Yoshikawa, K., Ozaki, I. and Sakai, T. : *Gastroenter. J.*, **27**, 265 (1991)
/Yanagita, T., Yoshikawa, K., Yamamoto, K. and Enomoto, N. : Proc. 29th Int. Cong. Biochem. Lipids abstract p.146 (1989)
- 39) Pelech, S. L. and Vance, D. E. : *Biochim. Biophys. Acta*, **779**, 217 (1984)
- 40) Tijburg, L. M. B. and van Gold, L. M. G. : *Biochem. J.*, **27**, 265 (1991)
- 41) Houweling, M., Tijburg, L. M. B., Jamil, H., Vance, D. E., Nyati, C. B., Vaartjes, W. J. and van Gold, L. M. G. : *Biochem. J.*, **278**, 347 (1991)
- 42) Yanagita, T., Satoh, M., Enomoto, N. and Sugano, M. : *Biochim. Biophys. Acta*, **919**, 61 (1987)
- 43) 柳田晃良, 山本匡介：脂質生化学研究, **27**, 265 (1990)
- 44) Yanagita, T. et al. : 20th Int. Society of Fat and 83rd Am. Oil Chem. Soc., abstract (1992.5, Tronto)
- 45) Yamamoto, K., Yanagita, T., Enomoto, N. and Saki, T. : *Ann. New York Acad. Sci. USA*, **598**, 523 (1990)
- 46) Kinsella, J. : *Lipid Res.*, **27**, 265 (1992)
- 47) 池田郁男, 柳田晃良：投稿準備中
- 48) 柳田晃良, 尊田和寿, 池田郁男, 山本匡介：1993年度日本農芸化学会大会講演要旨集, p.73 (1993.4)
- 49) 柳田晃良, 大神一浩, 尊田和寿, 山本匡介, 池田郁男, 菅野道廣, 今泉勝巳, 柳田晃良, 矢澤一良：第47回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, p.41 (1993.5)
- 50) Lim, P. H., Prichard, P. H., Paddon, H. B. and Vance, D. E. : *Biochim. Biophys. Acta*, **753**, 74 (1983)
- 51) Yanagita, T., Shinkai, K., Yamamoto, K., Ikeda, I. and Sugano, M. : XV Int. Congress of Nutr., abstract p.37 (1993. 9, Adelaide)
- 52) Tijburg, L. M. B. and van Gold, L. M. : *Biochim. Biophys. Acta*, **919**, 49 (1987)
- 53) Yanagita, T., Yamamoto, K., Ide, T. and Enomoto, N. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **36**, 287 (1990)
- 54) Vance, D. E. : *J. Biol. Chem.*, **264**, 13785 (1989)
- 55) 柳田晃良, 高木裕之, 山本匡介, 榎本則行：第42回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, p.81 (1988. 5)
- 56) 杉山公男, 佐伯 茂, 金森敬至, 村松敬一郎：大豆たん白質栄養研究会, **12**, 56 (1991)
- 57) 杉山公男, 赤地利幸, 村松敬一郎：第47回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, p.34 (1993.5)
- 58) 柳田晃良, 新海啓介, 山本匡介：第45回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, p.62 (1991.5)
- 59) Yao, Z. and Vance, D. E. : *J. Biol. Chem.*, **250**, 3359 (1989)
- 60) 柳田晃良：臨床栄養, **64**, 405 (1984)
- 61) Imaizumi, K., Mawatari, K., Murata, M., Ikeda, I. and Sugano, M. : *J. Nutr.*, **113**, 2403 (1983)
- 62) Imaizumi, K. et al. : *Biochim. Biophys. Acta*, **919**, 49 (1987)
- 63) 柳田晃良, 福永 隆, 榎本則行：農化誌, **59**, 913 (1985)