

血液脳関門—門番とエスコート役を兼ねるトランスポーター Mfsd2a の役割—

瀬木(西田) 恵里

血液脳関門 (blood-brain barrier) は血液から脳内への物質通過を抑制すると同時に、脳内で必要な物質の取り込みは選択的に促進する。血液脳関門では、脳毛細血管内皮細胞同士がタイトジャンクションによって接着することで、細胞-細胞間の輸送が抑制されていると同時に、細胞内では小胞のトランスサイトosisも抑制されており、これらが協調して血中から脳への物質の移行を制限している。一方で、脳内で必要な栄養素の取り込みは血管内皮細胞の選択的トランスポーターの働きによって行われる。しかしながら、血液脳関門のバリア機能がどのように形成されているのか、また選択的取り込みについても、脂肪酸の脳内輸送の分子実体については不明な点が多かった。

最近の2つの独立した報告(1, 2)により、機能不明であったトランスポーター Mfsd2a の血液脳関門での2つの役割、すなわち① ω -3 脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA) の脳内取り込み機能、②細胞内輸送であるトランスサイトosisの抑制によるバリア機能が明らかになった。

一つ目は Nguyen らによる報告(1)で、 ω -3 脂肪酸 DHA のトランスポーターとしての役割である。DHA を初めとする ω -3 脂肪酸は、脳のリン脂質に多く存在し、脳の発達や機能に重要な役割を果たす。しかし脳では DHA を新規合成できないため、末梢から血液脳関門を通じて輸送される必要があるが、その取り込み機構についての詳細は明らかではなかった。Nguyen らは Mfsd2a 遺伝子を欠損したノックアウト (KO) マウスが、海馬や小脳の神経細胞減少とそれに伴う認知機能障害や不安、運動機能障害を示すことを見出し、この表現系が ω -3 脂肪酸欠乏症の表現系と類似(3)していることから、Mfsd2a KO マウスの脳内リピドミクス解析を行った。その結果、脳内の DHA のレベルは60%近く減少していた。そこで、Mfsd2a の脂肪酸トランスポーターとしての働きを検証したところ、Mfsd2a 発現細胞はリゾホスファチジルコリン-DHA として細胞内に DHA を取り込むことが明らかとなった。実際に、リゾホスファチジルコリン-DHA が末梢から脳内に取り込まれるかを検討したところ、野生型では取り込みが認められたが、Mfsd2a KO マウスではその取り込みが大きく減少していた。これらの結果から脳内への DHA 移行は主としてリゾホスファチジル

コリン-DHA の形で Mfsd2a トランスポーターを介して行われていることが明らかとなった。

二つ目は Ben-Zvi らによる報告(2)で、バリア機能としての役割である。Ben-Zvi らは血液脳関門の形成を明らかにする目的で、血液脳関門の内皮細胞特異的に発現している遺伝子の発現検索を行い、膜タンパク質である Mfsd2a に着目した。Mfsd2a は血液脳関門が機能し始める胎生期 (E 15.5 日) から内皮細胞に発現していた。血液脳関門のバリア機能を調べるためにデキストランをトレーサーとして血液から脳実質へのリーク (漏れ出し) を検討したところ、Mfsd2a KO マウスでは、バリア機能が胎生期から生後に至るまで減弱していた。そこで、電子顕微鏡レベルで脳毛細血管内皮細胞のタイトジャンクション形成と細胞内小胞を観察したところ、Mfsd2a KO 内皮のタイトジャンクション形成は正常であったが、細胞内に血液由来トレーサーを含む小胞が多く観察され、トランスサイトosisの促進が示唆された。従って、Mfsd2a は血液脳関門のバリア機能に重要であり、そのメカニズムとして内皮細胞のトランスサイトosisの抑制が示唆された。

これら2つの研究により、トランスポーター Mfsd2a が血液脳関門の内皮細胞で「トランスサイトosis抑制 (門番)」と「 ω -3 脂肪酸 DHA の取り込み (エスコート)」という2重の役割を担っていることが示された。このことは血液脳関門の2つの役割「物質透過抑制」と「選択的取り込み」に呼応しており非常に興味深い。現時点では、Mfsd2a がどのようにトランスサイトosisの抑制に寄与するのかは不明である。また血管内皮に取り込まれたリゾホスファチジルコリン-DHA の脳内へ移行についても、最初のステップが明らかになっただけに過ぎない。血液脳関門において、Mfsd2a は2つの機能を持つ特殊なトランスポーターなのか、それとも氷山の一角に過ぎないのか今後の研究進展が待たれる。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Nguyen LN, et al. Nature. 2014; 509:503-506.
- 2) Ben-Zvi A, et al. Nature. 2014; 509:507-511.
- 3) Carrie I, et al. J Lip Res. 2000;41:473-480.

キーワード：血液脳関門, ω -3 脂肪酸, トランスポーター

京都大学大学院 薬学研究科 統合薬学教育開発センター (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

E-mail: eri.segi.nishida@pharm.kyoto-u.ac.jp 原稿受領日：2014 年 8 月 29 日、依頼原稿

Title: Double function of MFSD2A transporter at the blood-brain barrier

Author: Eri Segi-Nishida