<総説>

**DHA 結合ホスファチジルコリン輸送に関する
分子生物学的一考察**

日比野英彦

〒 177-0041 東京都練馬区石神井町 8-37-15

E-mail:hibino@x4.so-net.ne.jp

キーワード：DHA 結合ホスファチジルコリン、輸送、Fabp7、脳、Mfsd2a、
リゾホスファチジルコリン、桿細胞外節、精子、胎盤

**A molecular biological consideration on the transport of
DHA-bound Phosphatidylcholine**

Hidehiko HIBINO

Shakujii-cho, 8-37-15, Nerimaku,

Tokyo 177-0041, Japan

Summary

DHA levels are not homogeneously distributed throughout an animal. There are two distinct categories, selected tissues containing large amounts of DHA and the remaining tissues with normally less than a few mol%. High-DHA tissues, the rod outer segment, sperm, and brain have a large quantity of DHA. DHA is mainly found in the *sn*-2 position of phospholipids.

DHA is n-3 fatty acid that is essential for normal brain development and cognitive function. It was confirmed a member of the major facilitator superfamily:

Mfsd2a as the major transporter for DHA uptake into brain. Mfsd2a is found to be expressed exclusively in endothelium of the blood-brain barrier of micro-vessels. Mfsd2a-KO mice show markedly reduced levels of DHA in brain accompanied by neuronal cell loss in hippocampus and cerebellum. Mfsd2a transports DHA in the form of *sn*-2 lysophosphatidylcholine, but not unesterified fatty acid, in a sodium ion-system

A remarkable property of *MFSD2* is its high-level expression specifically in the placenta, with expression in all other tissues at least 10-fold low—with the expression of the testis in which it is only 4-fold lower than the placenta. DHA is specifically bound to fatty acid binding proteins (Fabp7) in the cytoplasm, and transported to the cell membrane and work as ligands for nuclear receptor transcription factor.

Key words: DHA-binding phosphatidylcholine, transportation, Fabp7, brain, Mfsd2a, lysophosphatidylcholine, the rod outer segment, sperm, placenta

1. はじめに

青味魚のイワシやカツオ、マグロのような大型魚類、クジラ、アザラシの様な海産哺乳類の皮下脂肪には、EPA、DHA 等の n-3 系脂肪酸がトリアシルグリセロール (TG) に豊富に蓄積され、耐寒性、膜流動性の維持に寄与しているとの見方がある。ペルー沖の海水温を上昇させるエルニーニョ現象の起こる海域で漁獲されるアンチョピー（カタクチイワシ）や、アメリカの捕鯨冒険小説家ハーマン・メルヴィルの描く「白鯨」のエイハブ船長が追撃したモービー・ディック（シロナガスクジラ）は、赤道直下から南氷洋にまで回遊しているが、これらの動物の TG 中の n-3 系脂肪酸は耐寒性のためだけに皮下脂肪に多量に蓄積されているのであろうか。一方、陸上哺乳類であるヒトにおいては皮下脂肪や内臓脂肪にこれらの脂肪酸は見出されない、この相違は、何を意味しているのであろうか。ヒトにおいて DHA は摂取直後、肝臓に TG として存在するが、その後各種組織で TG には見出されず、リン脂質の *sn*-2 位に組み込まれた分子種で見出される。一方、ヒトにおいて DHA は、摂取直後、血漿リポ蛋白質の各脂質分画やアルブミンに包摂された遊離脂肪酸にも多く見出されないことから、DHA の各種組織への輸送方式や送達手段に興味が惹かれる。

それらを解く鍵としては、DHA が、細胞膜（脂質二重層）中で偏った分布をする

ことにある。DHA は、網膜桿体光受容細胞、脳神経細胞、精子、心臓や骨格筋など興奮性組織に豊富にあることが知られている。しかも、これらの細胞を作るために血液から DHA を取り込むための特定の輸送組織、あるいは特定の分子生物学的関門があるようである。また、それらの組織では DHA は、選択的に取り込まれ固く保持されている。

母胎から DHA を胎児に送達するため、母胎は、高密度リポ蛋白質 (HDL) に各種脂質を組み込み臍帯動脈に放出する。そして胎盤関門で胎盤リパーゼによる DHA の高い選択性により優先的組み込みがなされ、DHA 結合ホスファチジルコリン (PC) (DHA-PC) が作られる。発生初期の胎児脳毛細血管 (脳血液関門の本体: Blood-Brain barrier: BBB) に発現する DHA-PC 輸送体 Mfsd2a (major facilitator superfamily domain-containing protein 2a) を経由して DHA-PC は、胎児の脳内に取り込まれ神経細胞の構築に使用される¹⁾。最新の報告では、成熟ラットでも Mfsd2a 輸送体経由で DHA-PC が、脳内に取り込まれることが確認され、ヒトの成人でも同様な取り込み機構の存在が示唆されている²⁾。

網膜に関しては、視細胞外節の全身の血液循環からの更新は、強膜を通過する脈絡膜毛細血管に依存していることから、この脈絡膜循環が血液網膜関門の本体の働きをしているものと思われる³⁾。高度な精子運動能を与えている精子外膜は、DHA-PC が豊富である。精子は、精巢上皮 (睪丸) で血液よりリポ蛋白質から DHA-PC を Mfsd2a の存在する精巢関門を介して供給され、精巢上体腔 (副睪丸) で精子細胞として形成される⁴⁾ のではないか。

本総説は、各組織における DHA-PC の分子生物学的な存在に関する偏在から、その輸送体の意義を含めて DHA-PC の機能と輸送に対する仮説を推定した一考察を提案することを目的とした。

2. 脳における DHA-PC

2.1 脳における DHA の存在

哺乳類の脳における DHA の存在は、1960 年には既に報告がある⁴⁾。DHA は、リン脂質の内、特にホスファチジルエタノールアミン (PE) とホスファチジルセリン (PS) 分画に多く、PC にはやや少なく存在すると報告された⁵⁾。ヒトの脳にも PE は比較的多く、その他は同様であると報告された⁶⁾。

脳の DHA の存在が生化学的に注目されたのは、我が国では厚生労働省により「特

左図 空間充填型模型 右図 骨格型模型
 上図 極性部末端から見た分子構造
 下図 *sn*-2 鎖の含有エステルカルボニル酸素から見た分子構造
J Lipid Res, 32, 1635 (1991) より引用改変

図1 *sn*-2- アシル - ステアロイルグリセロールの立体構造

定難病」と指定されている“多発性硬化症”（multiple sclerosis : MS）の病因に白質の選択的なリン脂質の脱落があり⁷⁾、特に MS 患者では、正常な白質に比べて DHA が半分に減少していることが報告されたためである⁸⁾。伝達イオンの漏出は、DHA-PC で構築されるグリア細胞膜の隙間のない緊密な多重膜の被覆によって保証されている（図1）。

リン脂質中の DHA は特異な立体配座をとることによって、他の炭水素鎖による二重膜のゲル的性質あるいは脂質の充填密着によるゲル相化をより一層促すことができることが示唆されている⁹⁾。このような仮定は、DHA が、膜流動性の目的で存在するので TG 中の DHA の存在が耐寒性のみに存在することに疑問が呈されている¹⁰⁾。

2.2 脳内の DHA の細胞選択的分布

DHA-PC の内、DHA 含有の 16:0/22:6 と 18:1/22:6 は、小脳顆粒層に豊富にあり、一方、18:0/22:6 は、細胞層近傍に点線状の分布パターンを示した¹¹⁾。DHA-PC はプルキンエ細胞の神経細胞体のみならず、樹状突起にも高度に含まれている¹¹⁾。こ

これらの高度な不飽和度により、DHA-PC は膜流動性を高め、そして膜関連蛋白質の機能さえ制御しているであろう。プルキンエ細胞は、複雑に精巧に創られた樹状突起分枝を持つ脳内で最大の神経細胞である。従って、高い膜流動性が、形質膜を經由する膜関連蛋白質の効果的輸送に必要であろう。それ故、DHA-PC の高濃度の存在は、細胞中の膜蛋白質の輸送に関与するであろう¹²⁾。DHA は、各、機能成熟期に海馬体と小脳の細胞層、核膜に主に蓄積することが観察された。高度不飽和脂肪酸 (PUFA) をもつ PC (GPL) 組成のこのような動的变化は、リゾリン脂質アシル転移酵素が経時的に不均一発現していることと関係していることが最近明らかにされた¹³⁾。

この GPL の特徴的な局在性は、神経成熟期に作られることも観察され、特異的 GPL の脳細胞選択的産生現象は、特異的脳領域の PUFA の潜在的な生理機能を解明する助けになると期待されている。

2.3 脳への DHA の送達

2.3.1 脳に取り込まれる DHA の分子構造

標識 PUFA のラットの血中投与において、PUFA の取り込み率は、非エステル体よりリゾ PC の方が高く、*sn*-2 リゾ DHA-PC では 12 倍も選択的に取り込まれている¹⁴⁾。脂肪酸の組織への送達法は、アルブミン包摂によると見なされている。非エステル化脂肪酸は、膜特異的蛋白質とフリップフラップ (外内内外膜間移動) の両機序を經由して送達される¹⁵⁾。アルブミンは、受容体細胞に供与するであろうし、リゾ PC の相当量も結合するのでアルブミン結合リゾ PC のエステル化脂肪酸による脳への供給可能性は、同じアルブミン結合非エステル化脂肪酸でも比較された¹⁶⁾。脳への DHA の送達の特異性は、他の臓器、即ち心臓、腎臓、肝臓では起きないので、脳による DHA 取り込みに対する選択性は、全く特別の機構によると思われる¹⁷⁾。共培養 *in vitro* BBB でも *sn*-2 リゾ DHA-PC は、非エステル化 DHA より優先的な輸送を観察している¹⁷⁾。BBB が、血液から脳へのリゾ PC の輸送に関する促進系を含んでいるであろうと予測される。

発育期の若齢ラットでリゾ PC が、脳への DHA の優先的輸送担体と推定されることから DHA のこの分子形態が通常血漿中に存在するかを求めた結果、大部分のアルブミン包摂されているヒトやラットの血漿 (2.5 μ M) の総 DHA の 55% はリゾ PC に見出され、残り 45% はアルブミン包摂した非エステル化プールに見出されていた¹⁵⁾。PC に再アシル化された DHA を含んだリゾ PC の予想される運命に関し、このような再

アシル化が、結果として起こるリン脂質の *sn*-2 位へ DHA を維持するために *sn*-1 位に生じることのようである。*sn*-2 リゾ DHA-PC と *sn*-1 リゾ DHA-PC は、同一濃度で血漿に存在することが見出されている^{17, 18)}。それゆえ、これらが、脳を標的組織として取り込まれる相当量が循環していると予想される¹⁹⁾。100 mg [¹³C] -DHA 摂取量をヒトに与えると、[¹³C] -DHA-TG と [¹³C] -DHA-PC の注入において、[¹³C] -DHA-TG に比較して [¹³C] -DHA-PC は、アルブミンに結合する非エステル化プールに出現する [¹³C] -DHA ピーク (2 時間) に対し 6 時間と 3 倍の遅れがあった²⁰⁾。この遅れは、アルブミン包摂のリゾ DHA-PC の準備時間であろうか。食事中的 *sn*-1 DHA-PC が、脳に対する DHA の優れた原料であるとの仮説を試験するため DHA-PC 位置異性体を調整し、関連ホスホリパーゼ (PL) によるそれらの加水分解により検討した報告がある²¹⁾。

sn-2 リゾ DHA-PC と *sn*-1 リゾ DHA-PC の位置異性体を脳へ搬送するためのそれらの可能性を PL 特異性の役割と解釈された²¹⁾。グループ X 分泌性 PLA₂ (sPLA₂) は、DHA 位置異性体から *sn*-2 位脂肪酸放出のグループ V sPLA₂ より活性が約 3 倍である。そしてその酵素が BBB の位置異性体から遊離 *sn*-1 リゾ DHA-PC 又は／及び *sn*-2 リゾ DHA-PC 産生の主要な役割を果たせることを示唆していた。内皮リパーゼ (EL) は、濃度依存形式で DHA-PC 分子種に対してその特異性と位置選択性を示し、脳による取り込みに対する *sn*-1 DHA-PC 分子種は、脱アシル／再アシルサイクルの DHA「保存」と BBB の遊離 DHA 放出の両方に利点を持つであろう。

内皮細胞管腔膜上の特異的リポ蛋白質受容体経路で DHA を含む HDL あるいは低密度リポ蛋白質 (LDL) の取込み²²⁻²⁴⁾ という血漿を介した脳内への DHA 送達に対する最近のモデルは、BBB を通って²⁵⁾ 非エステル DHA の受動拡散を含んでいる。その他の可能性には、リゾ DHA-PC に対して選択的である BBB 輸送系を含む²⁵⁾。脳内に n-3 系脂肪酸の輸送に対する選択的運搬体機構が存在することである²⁷⁾。リゾ PC の DHA は、遊離 DHA に比べて BBB を越えてより効果的に輸送されることが知られているので²⁶⁾、これらの酵素によるリゾ DHA-PC の産生は有利である。一方、もし DHA が *sn*-2 DHA-PC 型で食べるならばそれは大部分 TG になり、そして脳細胞への輸送に効果的ではない^{20, 27, 28)}。BBB での EL は、*sn*-1 DHA-PC にも作用する、その後、他の脂肪酸のように遊離脂肪酸として輸送されて DHA を放出する²⁹⁻³¹⁾。PC に DHA を維持するのに最も有望な食事中的 PC 異性体は *sn*-1 異性体であるので、このように血漿の DHA-PC の両立体異性体は異なる機序を介して脳に DHA を供給できる。

2.3.2 脳への DHA の送達システム

sn-1 DHA-PC を BBB を横切って脳へ特異的に取り込むための主要な輸送体（トランスポーター）として、膜貫通領域を 12 個ないし 14 個持つという構造的共通点を持つ膜輸送体の一メンバーの Mfsd2a が確認された³²⁾。MFS (Major Facilitator Superfamily) 蛋白質でナトリウムイオン結合に対して重要である系統学的に保存された残基アスパラギン酸 92 (Asp92Ala) と 96 (Asp96Ala) のアラニン突然変異誘発は、各、輸送体の減少と欠乏をもたらすことからナトリウムイオン依存リゾ PC 共輸送体と認識されている³³⁾。Mfsd2a は、毛細血管の BBB の内皮に独占的に発現されていることが見出され、リピドミックス解析は、Mfsd2a-欠損マウス (Mfsd2a ノックアウトマウス: KO マウス) の認知障害と重度の不安、そして小頭症と同時に、海馬と小脳の神経細胞の減少に伴い脳内の DHA 量の明らかな低下を見せた。Mfsd2a は、リゾ DHA-PC で DHA を輸送するが、ナトリウムイオン依存形式で非エステル化脂肪酸は輸送しない。特に、Mfsd2a は、オレイン酸リゾ PC やパルミチン酸リゾ PC のように長鎖脂肪酸を持つ一般の血漿リゾ PCs を輸送する、しかし、C12 以下のアシル鎖のより少ないリゾ PC は輸送しない。リゾ PC のリン脂質の両親媒性頭部基が、輸送に対して重要であることを確定した。PC 頭部基の双極イオン性荷電が、リガンド輸送に重要であり、さらに長鎖脂肪酸を持たないグロセロホスホコリンは輸送されなかった。リゾ PC の長いアシル鎖が、リガンド輸送に必須である。リゾプラズマローゲン、リゾ血小板活性化因子、血小板活性化因子も、輸送された。リゾ PC のアシル鎖のカルボニル基は、輸送に必要でなく、リゾホスファチジン酸、スフィンゴシン-1-リン酸は輸送されなかったのも、さらに PC 頭部基のコリン部分が、リガンド輸送に必須であると結論づけた。リゾ脂質様界面活性剤で最小炭素鎖長 14 のアルキル側鎖とホスホコリン頭部基が、リゾ PC リガンドの必須の化学的特徴であることを確認した。しかしグリセロール骨格とカルボニル基は必要で無かった (図 2)。Mfsd2a KO マウスは、 $[^{14}\text{C}]$ -リゾ DHA-PC、 $[^{14}\text{C}]$ -リゾオレイン酸-PC、各、脳取り込みを 90%と 80%減らした。KO マウスの末梢組織 (肝臓、心臓) の $[^{14}\text{C}]$ -リゾ DHA-PC や $[^{14}\text{C}]$ -リゾオレイン酸-PC の取り込みは減らなかった。非エステル化 $[^{14}\text{C}]$ -DHA の脳取り込みは $[^{14}\text{C}]$ -リゾ DHA-PC 取り込みに比べて明らかにより低かった。しかし野生型 (WT) マウスに比べて KO マウスで減少はなかった。DHA の脳での増大は、Mfsd2a を介しリゾ DHA-PC 取り込みを主に経由していることを示している。

Mfsd2a は、BBB の本体である脳毛細血管壁内皮細胞に高度に発現し、グルコース

*** $P < 0.0001$

Nature 509, 503-506 より引用改変

図2 Mfsd2a のリガンド構造を決定するための拮抗実験

輸送体 Slc2a1 (solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1) (Glut1) と共局在している。海馬歯状回域 (記憶の本体箇所) は、Mfsd2a と Glut1 および小脳切片も Mfsd2a と Glut1 と共局在している。胎児の BBB の Mfsd2a 偏在と脂質解析から、Mfsd2a は、毛細血管に高度に発現し胎児脳 Glut1 と共局在していた。非エステル化 $[^{14}\text{C}]$ -DHA の脳取り込みは、*Mfsd2a* KO マウスでは減少しなかった。

7 週齢雄マウスには、1 mmol $[^{14}\text{C}]$ -DHA-牛血清アルブミン複合体を静脈内投与した。脳、肝臓、心臓は脂質抽出のため注入 2 時間後収集した。そして DPM (disintegration per minute: 壊変毎分) は、シンチレーション測定を用いて定量した。WT マウスと KO マウスの脳、肝臓、心臓の非エステル化 $[^{14}\text{C}]$ -DHA 取り込みが臓器 g 重量当り DPM として表現された。DHA 取り込み量が、g 当り DPM を n モル DHA に変換された。WT マウスの脳、肝臓、心臓のリゾ DHA-PC と非エステル化 DHA での DHA 取り込み絶対量を比較した。等量のリゾ DHA-PC と非エステル化 DHA が、マウスに投与された。リゾ DHA-PC 取り込み量は、WT マウス脳で取り込

まれた非エステル化 DHA よりはるかに大きかった (WT, n=5; KO, n=5)。

なぜ、食事性 DHA が、KO 表現型を救うことができなかったかを調査するため、母系由来 DHA の取り込みが、脳発達期の KO マウス脳に取込まれなかった（この場合 DHA はゾンデ投与を経て母獣に送達された）という仮説を試験した。この可能性を試験するため、KO 父獣と交雑した妊娠 HET（ヘテロ）母獣には [^{14}C] -DHA を E17.5-19.5 にゾンデで投与した、そして胎児脳への取り込みが定量された。検出可能な表現型を呈さない HET マウスは、WT マウスと同様な *Mfsd2a* を持っているし、WT マウスと同様であるということに気付いた。HET マウスと KO マウス交雑使用の根本的な理由は、この研究において KO マウスの収率を増すためである。KO マウス脳は、同一母獣 (WT, n=4; KO, n=6) で HET マウスに比べ [^{14}C] -DHA 取り込みの 80% 減少を示した。それ故、胎児発達期に発現する *Mfsd2a* は脳内への DHA 輸送に重要である。

Mfsd2a KO マウスは、血漿から脳内への標識化リゾ DHA-PC とその他リゾ PCs の取り込みを明らかに低下させた。本発見は脳の発達と機能について血漿由来リゾ PCs の予想しない必須な生理的役割を証明している。

2. 3. 3 脳血液関門にある *Mfsd2a* : リゾ DHA-PC トランスポーターの意義

脳の主体である中枢神経系 (central nervous system : CNS) は、神経機能に適切な化学的構成を提供するため、毒物と病原体のない厳しく制御された環境を必要としている。この環境は、BBB によって維持されている。それは特異的密着結合と神経細胞小胞性輸送 (トランスサイトosis) の極端な低速を呈する内皮細胞を持つ血管壁で構成される³⁴⁻³⁶⁾。周皮細胞 (毛細血管内皮を取巻く間葉系細胞) とアストロサイト (星状膠細胞) が共同作業しているこの独特な脳の内皮の生理学的関門は、CNS を保護し物質の流入と流出を制御する³⁷⁻³⁹⁾。BBB の機能性の時間空間的発達特性の解明から、BBB は胎生期に機能を持つ事を見出した³⁷⁾。BBB 形成期の BBB 特異的遺伝子発現を選別し、*Mfsd2a* が、CNS の BBB 含有血管壁に選択的に発現していたことを見出している⁴⁰⁾。*Mfsd2a* の内皮発現が、BBB 統合性を促進するため周皮細胞によって制御されているこれらの発見は、CNS 内皮細胞の小胞性神経細胞輸送の抑制によって行われるであろう BBB 機能の重要な制御器としての *Mfsd2a* を確認した⁴¹⁾。さらに *Mfsd2a* は、胎盤と精巣に発現していた膜貫通蛋白質であることが報告されており、それは高度な拘束的関門性を持つことと共通している³⁷⁾。BBB 崩壊が、多様な神経疾患の病因と報告され⁴²⁻⁴⁶⁾、*Mfsd2a* 欠損マウス系が、運動失調行動のような神経学的異

常を呈することも報告され、*Mfsd2a* は、身体成長、運動機能、脂質代謝に役割を持つ^{47, 48)}。*Mfsd2a* の欠損は、リゾ DHA-PC トランスポーターの欠失の他、BBB 機能の統合性不調から脳発達にも影響しているともみられる。

リゾ DHA-PC トランスポーターである *Mfsd2a* は、アゴニストに応じた重要なメディエーターとしてハプロイド (2 本一組の染色体の 1 本ずつの染色体に載っている遺伝子の性質) 遺伝的選択を確認すると報告されている⁴⁹⁾。*Mfsd2a* は、陽イオン／メリビオース (ガラクトースとグルコースが α 1-6 結合で連なった二糖) 共輸送体、メリビオース透過酵素を含む多様な細菌糖輸送体に相同性も示す⁵⁰⁾。一方、形質膜のアゴニストトランスポーターとして *Mfsd2a* の役割は、その親油性脂肪酸鎖によって、アゴニストは、細胞の遺伝子型に無関係に脂質二重層に非特異的に分配されることが期待されとの報告もある⁴⁹⁾。

このトランスポーターのリガンドの条件を満たしているにも関わらず、アラキドン酸の輸送抑制については何も言及されていない。

3. 母胎からの DHA の送達

3.1 DHA の受け入れ準備

外皮を DHA-PC で被覆されている精子が、卵子に結合すると受精卵に極が生じる。DHA-PC は分化誘導活性を発揮し、神経細胞の属する外胚葉系の分化を促進する。未分化神経幹細胞は、DHA による転写因子 Pax6 の標的遺伝子である DHA 結合蛋白質 (Fatty Acid Binding Protein7: FABP7) と特異的な結合能を有し、脂肪酸の細胞内輸送や遺伝子発現に関わる因子をコードするので、脳型脂肪酸結合蛋白質 (*FABP7*) 遺伝子を発現する⁵¹⁾。転写因子 Pax6 は、胎児や成人の神経新生の神経細胞の分化を促進することが知られている⁵²⁻⁵⁴⁾。

DHA は、神経幹細胞の細胞膜にある輸送蛋白質を介して FABP 複合体を作り、細胞質を移動して核膜を通過し、核内で DHA を遊離し、DHA は、AGGTCA でコードされる受容体ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体に結合する。この DHA と受容体の複合物が、遺伝子の標的 mRNA 転写を制御し、神経幹細胞の維持・神経新生を構築するモジュレーターとして機能している、と仮定されている (図3)⁵¹⁾。

ヒトの脳は、胎児期の約 4 週目にその最初の原器 (神経管) が形成され、そののち 34 週かけてゆっくりと形成される。大脳皮質ではオリゴデンドロサイトは、胎生期の終わりに産生され、生後に髄鞘化が進行する⁵⁶⁾。DHA は、母胎から胎盤を通じて胎

図3 DHA は脳の遺伝子のスイッチを入れ神経組織を構築する

児に供給され、その量は、母胎の血中濃度に依存する^{55, 56)}。胎児期における DHA の供給は、脳の発生、発達期に重要な栄養素の一つであり、胎児期の DHA の栄養不良が、神経回路の形成障害をもたらすと考えられている⁵⁷⁾。

3.2 母胎から胎盤への DHA の送達

周産期、妊婦の血漿 DHA は、臍帯動脈を介して HDL に組み込まれ、胎盤リパーゼの基質特異性により優先的に胎児脳に FABP7 で運搬される⁵⁸⁾。また、新生児の脳の発達に必須な母乳には、DHA が DHA-PC でも存在するが、脳内で PC 合成の材料となるコリンも共存している。

母胎血漿と胎盤間の 98% 均一標識された各脂肪酸の分布から、DHA が特異的に胎盤を通過していることが判る (図4)⁵⁹⁾。特に出生時の母胎と臍帯血漿リン脂質の脂肪酸組成を中央値四分位の範囲で比較すると、母胎血漿リン脂質に比較し臍帯血漿リン脂質は、DHA が 2 倍近く含まれていることが示されている (表1)⁶⁰⁾。

図6のヒト組織の *Mfsd2a* 転写物の解析は、生殖系列組織、胎盤、睪丸、前立腺の

J Lipid Res, 44, 49, 2003 より引用改変

図4 母胎血漿と胎盤の間の¹³C標識の分布

表1 出生時の母胎と臍帯血漿リン脂質の脂肪酸
(中央値四分位範囲)

	リン脂質	
	母胎血漿	臍帯血漿
総飽和酸	47.10 (2.48)	49.93 (1.71)
総モノエン酸	14.98 (2.69)	13.36 (2.24)
アラキドン酸	7.68 (1.90)	16.14 (2.49)
総 n-6LC-PUFA	12.37 (2.16)	22.55 (2.56)
DHA	2.89 (0.99)	4.76 (1.70)
総 n-3LC-PUFA	3.72 (1.24)	5.44 (3.57)

Eur J Pediatr 157, 763 1998 から引用改変

発現の高さが、Mfsd2aを発現している膜貫通蛋白質であることから、リゾDHA-PCトランスポーターの必要性を示しているが、卵巣の低さは何を示しているのか。DHA-PCを必要とする脳は当然として、肺と皮膚の発現はなぜであろうか。驚くことに結腸と小腸の発現は、経口摂取したリゾDHA-PCがその分子構造のまま腸管に吸収され、リンパに取り込まれることを示唆しており、リゾDHA-PCの未知の輸送経路の存在もうかがわれる。

4. 網膜光受容器に存在する DHA-PC

DHAは、大脳皮質、網膜、心臓や骨格筋などの興奮性組織に含まれるPC、PE、PSの主なアシル成分であり、これらの組織は、DHAを選択的に取り込み、そして、固く保持している^{61, 62)}。光受容体ディスク(円板)膜の内腔からのCa²⁺放出は、脳の視覚野に光色素ロドプシンの発色団レチナール(そのシス/トランス異性化を伴う)によって光子の吸収で情報を伝えるシグナルとして考えられている⁶³⁾。筋小胞体の場合と同様に、桿細胞外節のリン脂質は、高比率のDHAを含んでいる。例えば総リン脂質脂肪酸の約40%モルと実際にどの組織と比べても最高である⁶⁴⁾。リン脂質は、褪色したロドプシンの再生に関与していることが知られている⁶⁴⁾。

網膜は、その曲率の維持のためコレステロールを排除する。DHA-PCの豊富な領域

副腎：骨髄：脳：胸：結腸：心臓：腸：腎臓：肝臓：肺：卵巣：脾臓：
胎盤：前立腺：皮膚：脾臓：睾丸：胸腺：甲状腺：気管

PNAS 105:17532-17537 (2008).

Copyright (2008) National Academy of Sciences, U.S.A.

図5 ヒト組織における MFSD2 転写物の RT-PCR 解析

は、ステロールが乏しく高度に非規則性である一つの非ラフト領域の極端な例を示している⁶⁵⁾。コレステロールに対し最小の相溶性である隣接する *sn-1*, *sn-2* DHA-PC は、ステロールの欠乏した領域中に分離させる最高の傾向を持つ。

5. 睾丸（精巣）に存在する DHA-PC

図5のヒト組織における MFSD2 転写物の解析により、一過性の組織である胎盤を除いて定常組織では、睾丸（哺乳類では精子を産生する精巣）に MFSD2 が、飛び抜けて高い発現率が認められる。この発現量は、*sn-1* リゾ DHA-PC が血液の血漿リポ蛋白質から精巣関門を通過して精巣上体（副睾丸）に取込まれていると推定されるが、その関連性は全く不明である。

6. 終わりに

DHA 量は、動物体全体に均質に分布していない。高濃度 DHA を含む選択的組織（しばしば総アシル鎖 50 モル%に近づく）と、通常数モル%より少なく維持されている組織、二つの個別区分がある。高 DHA 組織、桿体外節、精子、神経細胞はジ不飽

和分子種 (*sn-1* と *sn-2* 位の両方に PUFA) が、共通であるこれらの脂肪酸種を多量に持っている。これらの組織内 DHA 量は、食事によって影響されない。しかし、低 DHA 組織の PUFA 量は、食事によって容易に影響を与えることができる。そして、PUFA は、リン脂質の *sn-2* 位にのみ主に見出される。低 DHA 組織は、DHA による影響を受けるものであるから、最も健康にベネフィットであることを発信する必要がある⁶⁵⁾。

DHA の多数の急速相互変換形状の構造は、NMR、X 線回折、MD (分子動力学) シミュレーションの組み合わせから明らかになった決定的な全体像である。PUFA 鎖のこの非常な柔軟性は、膜内の DHA と関連した高い“流動性”、透過性、伸縮性、融合、フリップ-フラップ促進、非ラメラ (非層状構造) 相の選択を説明する。それゆえ、膜中の DHA 豊富領域は、薄く、緩い脂質パッキングを持ち、非ラメラ相を選択し易く、蛋白質に負 (内側) の湾曲歪みを誘導することができ、他の脂肪酸から成る膜領域より、さらにより動的である⁶⁵⁾。最新の DHA-PC が、生理機能を発現する可能性を示唆される分子生物学的発見に関し、DHA-PC から DHA を特異的に遊離させ、その代謝物であるレゾルビン D1 (RvD1) の産生を促進し、局所の炎症を収束させる抗炎症性 PLA₂ (分泌型 PLA₂- II D: Resolving sPLA₂) が見出された。sPLA₂-X が、sPLA₂ 中で最強の PC 分解活性を有し、生体内でアラキドン酸より DHA を優先的に遊離させ抗炎症効果を発揮している⁶⁶⁾。DHA-PC の輸送に関し、アルツハイマー型認知症における論理的原因として DHA-PC を含む末梢の血漿リポ蛋白質中のプラズマローゲン PE の欠乏が、発症の 5 年前から開始されている報告⁶⁶⁾、リゾ DHA-PC を補充された雄性ラットは、脳内の DHA とアセチルコリン量を増やし、幼仔の記憶能や学習能を改善し、リゾ DHA-PC 補給は母胎の血漿のコリンと肝臓 DHA を高め、小脳と海馬の幼仔 DHA とアセチルコリンを増やした⁶⁷⁾。キンナー試験 (エゴグラム性格診断テスト) では、リゾ DHA-PC 補給された母親から生まれた幼仔は、対照群より良好な学習と記憶のスコアを示した。リゾ DHA-PC は、妊娠期間中 DHA 補給に対して適切な分子形態であろうという報告⁶⁸⁾ もあるが、DHA-PC の輸送に関し、その全貌はまだ未解明である。

参考文献

1. Ben-Zvi A et al. Nature 509, 507-511 (2014)
2. Long N et al. Nature 509, 503-506 (2014)
3. 渡辺郁緒、奥山治美、安藤進 編、脳の働きと脂質、p52、学会センター関西学会出版センター、1997
4. Mead JF Fed Proc 20, 952-958 (1961)
5. Miyamoto K et al. J Lipid Res 7, 662-670 (1966)
6. O'Brien JS & Sampson EL J Lipid Res 6, 545-551 (1965)
7. Well A J Neuropath Exp Neurol 7, 453-56 (1948)
8. Kishimoto Y et al. Arch. Neurol 16, 44-54 (1967)
9. Applegate KR & Glomset JA J Lipid Res 32, 1653-1644 (1991)
10. Applegate KR & Glomset JA J Lipid Res 27, 658 -680 (1986)
11. Sugiura Y et.al. J Lipid Res 50, 1776-1733 (2009)
12. 増沢康夫 生化学 60, 532-536 (1988)
13. Hishikawa D et al. Proc Natl Acad Sci USA 105, 2830-2835 (2009)
14. Thiès F et al. Am J Physiol 267, R1273-R1279 (1994)
15. Hamilton JA. J Lipid Res 39, 467-481 (1998)
16. Thiès F et al. J Neuroche 59, 1110-1116 (1992)
17. Croset M et al. Biochem J 345, 61-67 (2000)
18. Poletter A et al. Lipid 34, 1333-1337 (1999)
19. Lagarde M et al. World Rev Nutr Diet 88, 173-177 (2001)
20. Lemaitre-Delaunay D et al. J Lipid Res 40, 1867-1874 (1999)
21. Chen S et al. Lipids 4, 675-686 (2013)
22. Balazs Z et al. J Neurochem 89, 939-950 (2004)
23. Chen CT et al. J Lipid Res 49, 147-152 (2008)
24. Spector AA J Mol Neurosci 16, 159-165 (2001)
25. Bernoud N et al. J Neurochem 72, 338-345 (1999)
26. Beisiegel U & Spector AA. Curr Opin Lipidol 12, 233-234 (2001)
27. Quinn JF et al. JAMA 304,1675-1683 (2010)
28. Vaisman N et al. Am J Clin Nutr 87,1170-1180 (2008)
29. Gauster M et al. J Lipid Res 46, 1517-1525 (2005)

30. Chen S & Subbaiah PV *Biochim Biophys Acta* 1771, 1319-1328 (2007)
31. Riedere M et al. *Biochim Biophys Acta* 1821, 1003-1011 (2012)
32. Long N et al. *Nature* 509, 503-506 (2014)
33. Granell ML et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 22078-22083 (2010)
34. Saunders NR et al. *Front Pharmacol* 3, 46-64 (2012)
35. Reese TS & Karnovsky MJ. *J Cell Biol* 34, 207-217 (1967)
36. Siegenthaler JA et al. *Curr Opin Neurobiol* 23, 1057-1064 (2013)
37. Daneman R et al. *Nature* 468, 562-566 (2010)
38. Armulik A et al. *Nature* 468, 557-561 (2010)
39. Bell RD et al. *Neuron* 68, 321-323 (2010)
40. Ayal Ben-Z et al. *Nature* 509, 507-511 (2014)
41. Esnault C *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 17532-17537 (2008)
42. Zlokovic BV. *Neuron* 57, 178-201 (2008)
43. Zhong Z et al. *Nature Neurosci* 11, 420-422 (2008)
44. Bell RD & Zlokovic BV. *Acta Neuropathol* 118, 103-113 (2009)
45. Bell RD et al. *Nature* 485, 512-516 (2012)
46. Saunders NR et al. *Mol Aspects Med* 34, 742-752 (2013)
47. Tag T et al. *Nature Biotechnol* 28, 749-755 (2010)
48. Berger JH et al. *PLoS One* 7, e50629 (2012)
49. Reiling JH. *Proc Natl Acad Sci USA* 108, 11756-11765 (2011)
50. Takatsuki A & Tamura GJ *Antibiot (Tokyo)* 25, 362-364. (1972)
51. Arai Y et al. *J Neuroscience* 25, 9752-9761 (2005)
52. Gotz M et al. *Neuron* 21, 1031-1044 (1998)
53. Hack MA et al. *Mol Cell Neurosci* 25, 664-678 (2004)
54. Hartfuss et al. *Dev Biol* 229, 15-30 (2001)
55. 大隅典子 *オレオサイエンス* 11, 359-363 (2011)
56. Innis SM *J Pediatr* 143, S1-S8 (2003)
57. Elias SL & Innis SM. *Am J Clin Nutr* 73, 807-14 (2001)
58. Watanabe A et al. *PLOS Biology* 11, e297 (2007)
59. Larque E et al. *J Lipid Res* 44, 49-55 (2003)
60. Berghaus TM *Eur J Pediatr* 157, 763-768 (1998)

61. Tinoco J Progr Lipid Res 21, 1-45 (1982)
62. Infante JR J Theor Biol 116, 65-88 (1985)
63. Hagins WA Annu Rev Biophys Bioeng 1, 131-159 (1972)
64. Feller SE Chemistry and Physics of Lipids 153, 76-80 (2008)
65. Wassall SR & Stillwell W Chemistry and Physics of Lipids 153, 57-63 (2008)
66. 竹富芳隆ら 医学のあゆみ 248, 949-955 (2014)
67. Goodenowe DB et al. J Lipid Res 48, 2485-2498 (2007)
68. Valenzuela A et al. Grasas y aceites 61, 16-23 (2010)