

EPA 酸化物による遺伝子転写制御を介した脂質代謝制御

京都大学大学院農学研究科・准教授 菅原 達也

■ 目的

海産物に多く含まれるエイコサペンタエン酸(EPA)などの n-3 系高度不飽和脂肪酸は、血中脂質低下作用を有しており、機能性食品や医薬品として用いられている。その作用機構は遺伝子転写制御レベルで明らかにされてきており、とくに核内レセプター LXR や転写因子 SREBP-1c を介して、脂質合成関連遺伝子の発現を抑制することが示されている (*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 98, 6027, 2001; *J. Biol. Chem.*, 277, 1705, 2002)。一方で、高度不飽和脂肪酸は極めて酸化されやすい。脂質酸化反応は食品の劣化につながり、さらに生体内での酸化は疾病や老化現象に深く関わることから、高度不飽和脂肪酸の酸化を防止することは極めて重要と考えられている。しかしながら、EPA などの高度不飽和脂肪酸の酸化を完全に防ぐことは非常に難しいため、我々は酸化生成物を日常的に摂取していることが容易に推測される。にもかかわらず、EPA が酸化反応をうけることで、機能がどのように変化するか、科学的な検証は少ないのが現状である。研究代表者らは、以前にトランス型 n-3 系高度不飽和脂肪酸の脂質代謝に及ぼす影響を調べ、EPA の LXR を介した脂質合成抑制作用はトランス異性化されることにより増強することをはじめて明らかにした (*J. Lipid Res.*, 47, 2712-2717, 2006)。したがって、EPA が酸化されることで、脂質代謝に与える影響が変化することも十分に期待される。そこで本研究では、EPA 酸化物が脂質合成制御機構に与える影響について、とくに LXR を介した遺伝子転写制御に着目して解析することで、酸化による機能性変化を明らかにすることを目的とした。

■ 方法

EPA を 37°C で 0 ~ 72 時間程度、継時的にインキュベートし、LC-MS/MS 解析により、その化学構造の変化を調べた。HepG2 細胞を用いて Liver X receptor (LXR) の合成アゴニスト (T0901317) を添加した際の Sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) mRNA の発現誘導に対して、EPA 酸化物が与える影響をリアルタイム RT-PCR 法で調べた。また、市販の 5-ヒドロキシ EPA (5-hydroxy-6E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z-EPA) を用いて酸化初期生成物の影響を評価した。さらに DHA の代謝物であるプロテクチン DX やレゾルビン D1 の影響についても DHA と比較して評価を行った。

■ 結果および考察

LC-MS による解析の結果、未酸化の EPA は酸化時間に従って減少し、16 時間以上インキュベートしたものからは、EPA に相当するイオンピークは検出されなかった。一方、モノヒドロペルオキシド体やモノヒドロキシ体に相当するイオンピークは酸化処理の初期に検出され、8 時間から 24 時間のインキュベートにより、ほぼ消失した。

HepG2 細胞の SREBP-1c mRNA 発現量は、合成アゴニストの添加により 4 から 8 倍程度に上昇し、EPA の添加により濃度に依存してその発現が抑制された。一方、酸化処理した EPA は、酸化時間が 4 から 8 時間のもので、低濃度の場合、EPA よりも SREBP-1c mRNA 発現量を抑制する傾向を示した。また、市販の 5-モノヒドロキシ EPA も低濃度で EPA より強い抑制作用を示した。

■ 結語

本研究結果より、EPA 酸化反応の初期生成物に EPA よりも強い LXR アンタゴニズ活性を有する物質が含まれている可能性が示された。