

EPA 酸化物の肝臓脂質合成の抑制作用

京都大学大学院農学研究科応用生物科学専攻・教授 菅原 達也

■ 目的

海産物に豊富に含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA) などの ω 3 系高度不飽和脂肪酸には血中脂質低下作用をはじめとする様々な生理機能が知られており、機能性食品や医薬品として利用されている。一方で EPA は自動酸化反応を受けやすく、食品中や生体内で多様な酸化物を生成するが、それらの自動酸化生成物の生物活性については注目されていない。申請者のこれまでの研究により、EPA の酸化生成物の一部に EPA よりも強く脂質合成を抑制するものが含まれることが示された。そこで本研究では、モデル動物を用いて EPA 酸化物の経口投与が肝臓の脂質合成に与える影響を評価した。

■ 方法

EPA を 40°C で 4～24 時間酸化させ、得られた酸化生成物について LC-MS 解析を行った。ヒト肝臓がん由来培養細胞株 HepG2 に LXR α アゴニスト T0901317 共存下で未酸化 EPA または EPA 酸化物を添加し、トリアシルグリセロール蓄積と脂質代謝関連遺伝子の発現に与える影響を確認した。6 週齢の雄性 ICR マウスを Normal 群、Control 群、EPA 群および酸化 EPA 群の 4 群に分けた。Normal 群には AIN-93G を基本組成とする通常食を与え、他の 3 群には 40% ショ糖食と LXR α アゴニスト T0901317 を与えた。EPA 群と酸化 EPA 群にはそれぞれ EPA または 4 時間酸化した EPA を経口投与し、2 週間飼育した。飼育終了後、組織重量、血漿成分および肝臓脂質の変動を調べた。さらに肝臓について脂質代謝関連遺伝子の発現レベルを評価した。

■ 結果および考察

4 時間酸化させた EPA は未酸化 EPA よりも強い脂質合成抑制作用を示した。EPA モノヒドロキシ体の生成が増加していたことから、モノヒドロキシ体は未酸化のものより強い活性を示すものと考えられた。

動物実験において、EPA と酸化 EPA の経口投与によって肝臓重量の増加が抑制され、酸化 EPA 投与によって肝臓のトリアシルグリセロール蓄積量が有意に低下した。高ショ糖食による血漿トリアシルグリセロールと遊離脂肪酸の低下は、酸化 EPA の投与によって改善された。さらに、血漿 GOT 値と GPT 値は、EPA または酸化 EPA の投与により抑制されたことから、EPA または酸化 EPA 投与によって脂質蓄積による肝臓障害が抑制されたことが示唆された。肝臓における脂質合成に関わる FAS と SCD1 の遺伝子発現が EPA 群では有意に低下し、酸化 EPA 群でも低下傾向を示した。

以上のことから、EPA と酸化 EPA は生体内においても LXR α 活性化の阻害を介して、脂質合成関連遺伝子の発現を抑制することで脂肪肝の進展を抑制することが示された。

■ 結 語

本研究から、EPA 酸化物は生体レベルにおいても未酸化の EPA と同程度に肝臓の脂質合成を抑制することが示された。したがって、酸化反応を制御することにより、EPA の活性を向上できる可能性も考えられた。