

<総説>

ω 3 脂肪酸の代謝と抗炎症作用に関する研究

有田 誠^{1, 2, 3)}

¹⁾ 慶應義塾大学 薬学部 代謝生理化学講座

²⁾ 理化学研究所 統合生命医科学研究センター メタボローム研究チーム

³⁾ 横浜市立大学 大学院生命医科学研究科

〒 105-8512 東京都港区芝公園 1-5-30

Tel&FAX: 03-5400-2677

e-mail: arita-mk@pha.keio.ac.jp

キーワード: ω 3 脂肪酸、抗炎症作用、活性代謝物、リピドミクス、
脂質メディエーター

**Omega-3 fatty acid metabolism in controlling inflammation
and related diseases**

Makoto Arita^{1, 2, 3)}

¹⁾ Division of Physiological Chemistry and Metabolism,
Keio University Faculty of Pharmacy

²⁾ Laboratory for Metabolomics,

RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (IMS)

³⁾ Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University

1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan

Summary

Dietary supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) including eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) is widely held to be beneficial in human health. Also, elevation in omega-3 PUFA levels in omega-3 desaturase (*fat-1*) transgenic mice that endogenously biosynthesize omega-3 PUFA from omega-6 PUFA exhibits resistance to inflammatory disease models. To elucidate the molecular mechanisms underlying the beneficial effects of omega-3 PUFAs, we developed a comprehensive LC-MS/MS-based lipidomics method that can detect and quantify more than 500 of PUFA metabolites simultaneously. Using this lipidomics system, and genetically modified animals or nutritional control to manipulate fatty acid balance in the body, we try to understand how different balance of omega-3/omega-6 fatty acids and their unique metabolites function in vivo that could explain the biological significance of omega-3 PUFAs in controlling inflammation and related diseases.

KeyWords: omega-3 fatty acid, anti-inflammation, bioactive metabolite, lipidomics, lipid mediators

1. はじめに

脂質はエネルギー源、生体膜成分、シグナル伝達分子としての機能をもち、生命活動において必須である。我々はこれまでに、生体内の脂肪酸やリン脂質の代謝を網羅的かつ定量的に把握するためのメタボローム解析システムを構築し、炎症・代謝性疾患の制御において脂肪酸代謝バランスが重要であることを示してきた。中でも、エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) など ω 3脂肪酸が体内で活性代謝物に変換され、積極的に抗炎症作用を発揮していることを見出してきた。これら内因性の炎症制御性物質をメタボローム解析により包括的に捉え、その生成機構や作用機構を分子レベルで明らかにすることは、炎症を基盤病態とする様々な疾患の病態解明および治療法の開発につながる事が期待される。

2. ω 3脂肪酸の抗炎症作用

日本人の食習慣は世界的にも注目されているが、その大きな要因の一つは、 ω 3脂肪酸を多く含む魚を摂取している事にある。天然に存在する多価不飽和脂肪酸は、 ω

チル端から数えた二重結合の位置によりそれぞれ ω 3系と ω 6系に分けられる。 α リノレン酸やEPA, DHAなどは ω 3系であり、リノール酸やアラキドン酸は ω 6系である。哺乳動物は ω 3系および ω 6系の脂肪酸を体内で合成することが出来ず、それぞれを必須栄養素として食物から摂取する必要がある。一般的に ω 6系に対して ω 3脂肪酸の比率が高いほど、炎症を基盤病態とする各種疾患に対して抵抗性になるとされている。

EPA や DHA など ω 3脂肪酸には、抗炎症作用や心血管保護作用があることが知られている。 ω 3脂肪酸は、 ω 6系であるアラキドン酸から生成する起炎症性メディエーター（プロスタグランジンやロイコトリエン）の生成と作用に対して拮抗することで炎症を抑制すると考えられてきたが、新たにEPA や DHA から生成する抗炎症性代謝物（レゾルビンやプロテクチン）が見いだされ、その生理機能が注目されている¹⁾。このような背景のもと、我々はアラキドン酸、EPA、DHA 由来の代謝物を包括的に捉える目的で、高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/

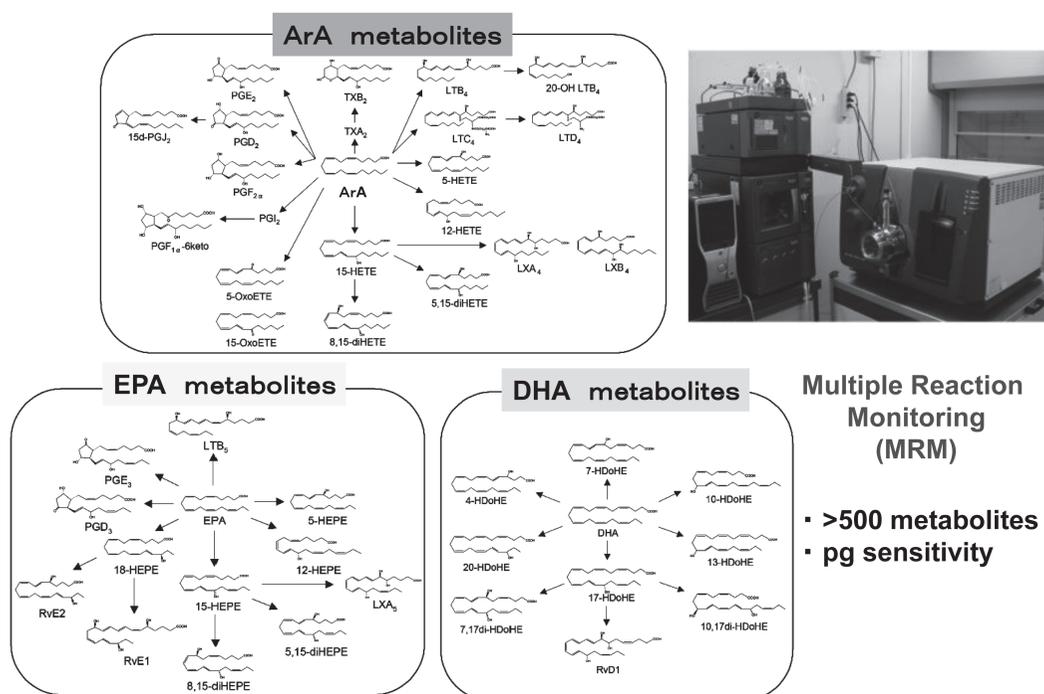


Figure 1 LC-MS/MS-based lipidomics method that can detect and quantify more than 500 of PUFA metabolites simultaneously

MS) を用いたメタボローム解析システムを確立した²⁾。これにより、生体内で産生される500種類以上の脂肪酸代謝物をピコグラム感度で一斉定量分析することが可能になった (Fig. 1)。また、哺乳類では本来持たない機能である ω 3脂肪酸合成能を持たせるため、線虫由来の ω 3脂肪酸不飽和化酵素 (Fat-1) を遺伝子導入したトランスジェニックマウス (Fat-1 Tg マウス)³⁾ を用いている。この Fat-1 Tg マウスは、炎症性疾患やがんに対して強い抵抗性を示し、これまで栄養学的な解析しかなされてこなかった ω 3脂肪酸の生理機能に対して遺伝学的な根拠を与え、かつ細胞・分子レベルでの解析が可能になった。これらの研究を通して、これまでに栄養学的に広く認知されていた ω 3脂肪酸の疾病予防効果について、特定の細胞や臓器から生成する内因性の抗炎症性代謝物が関与する可能性が明らかになってきた。

3. ω 3脂肪酸の心臓リモデリング抑制作用

これまでの多くの臨床・疫学的エビデンス^{4,7)} から、 ω 3脂肪酸には心血管保護作用があるとされているが、その分子メカニズムには不明な点が多い。我々は、Fat-1 Tg マウスを心不全モデル (TAC モデル) に適用した⁸⁾。マウスの心臓から出た大動脈弓を部分的に結索すると、左室内に持続的な圧負荷がかかるようになる。持続的な圧負荷により炎症を伴う心筋組織のリモデリングが進行し、線維芽細胞の増殖からコラーゲン線維性の癒痕が形成され、心臓のポンプ機能が低下し心不全に陥る。Fat-1 Tg マウスに大動脈狭窄術を行うと、心肥大は野生型マウスと同等に起こるものの、組織の線維化および炎症細胞の浸潤は野生型と比べて有意に抑制されており、心収縮能にも大幅な改善が認められた。すなわち、体内の ω 3/ ω 6比が増加することにより、圧負荷ストレスに対する心臓のリモデリング (とくに線維化) が強く抑制されることが示された (Fig. 2)。次に、 ω 3脂肪酸の作用がどの細胞を介しているのかを明らかにする目的で、Fat-1 Tg マウスと野生型マウスとの間で骨髄キメラの実験を行った。その結果、Fat-1 Tg マウスの骨髄由来細胞を野生型マウスに移植しただけでも心臓の線維化は抑制され、逆に野生型マウスの骨髄を Fat-1 Tg マウスに移植しても心臓の線維化は全く抑制されなかった。すなわち、 ω 3脂肪酸の作用が心筋細胞などレシピエント側の実質細胞ではなく、ドナー側の骨髄から動員される間質細胞 (主にマクロファージ) を介することが明らかになった。さらに、マクロファージと心線維芽細胞の共培養の実験から、心線維芽細胞の活性化を抑制する何らかの液性因子が、Fat-1 Tg マウスのマクロファージの培養上清中に存在することが見出された。この成

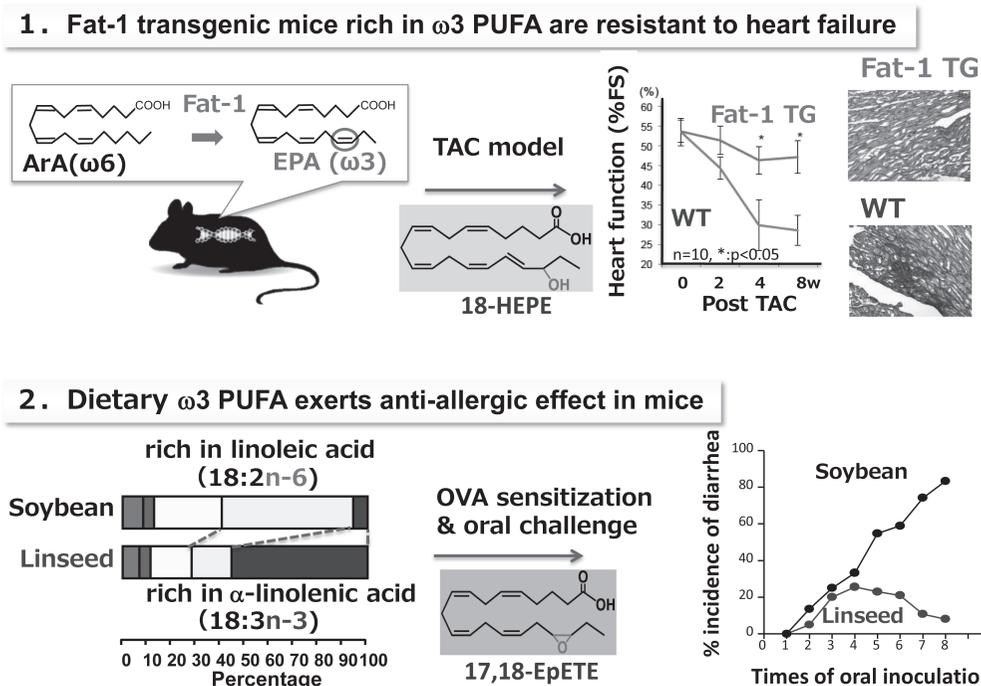


Figure 2 Omega-3 PUFA's anti-inflammatory mechanisms and their bioactive metabolites

Genetic and lipidomic analyses revealed 18-hydroxyeicosapentaenoic acid (18-HEPE) as cardioprotective and anti-fibrotic metabolite generated by macrophages in the heart. Also we identified 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid (17,18-EpETE) as an anti-allergic metabolite generated in the gut from dietary omega-3 alpha-linolenic acid.

分についてLC-MS/MSを用いたメタボローム解析を行った結果、EPA由来の代謝物である18-hydroxy-eicosapentaenoic acid (18-HEPE)が培養上清中に多く存在し、さらに心線維芽細胞の活性化を抑制する効果が認められた。さらに、心不全に対する18-HEPEの効果を個体レベルで検証したところ、心臓リモデリングに対して顕著な抑制効果が認められた。以上より、圧負荷ストレスに応じて骨髄から心臓に動員されたマクロファージが、その局所でEPAから活性代謝物18-HEPEを生成し、それが近傍の線維芽細胞の活性化を抑えることで組織リモデリングを抑制するメカニズムが示唆された⁸⁾。

4. ω 3 脂肪酸の腸管アレルギー抑制作用

卵白アルブミン (OVA) で感作した後に OVA の経口投与を行うことで誘発される腸管アレルギーモデルを用いた検討から、異なる脂肪酸を含む食餌によってアレルギー性下痢の発症が大きく影響を受けることが示された⁹⁾。具体的には、マウスに ω 6 系のリノール酸が多い大豆油を含んだ餌を与えると腸管アレルギー症状が強く出る一方で、 ω 3 系の α リノレン酸が多い亜麻仁油を含んだ餌を与えると腸管アレルギー症状が大幅に緩和した (Fig. 2)。それぞれの餌を摂取したマウスの腸内における脂肪酸代謝パターンの違いについてメタボローム解析を行った結果、亜麻仁油を摂取しているマウスの腸管上皮細胞内では EPA 含量が大幅に増加しており、さらに EPA 由来の代謝物の一つ、17, 18-epoxy-eicosatetraenoic acid (17, 18-EpETE) が顕著に増加していることが明らかになった。さらに食物アレルギー症状に対する 17, 18-EpETE の効果を検証したところ、OVA により誘導される腸管アレルギー症状に対して予防的およ

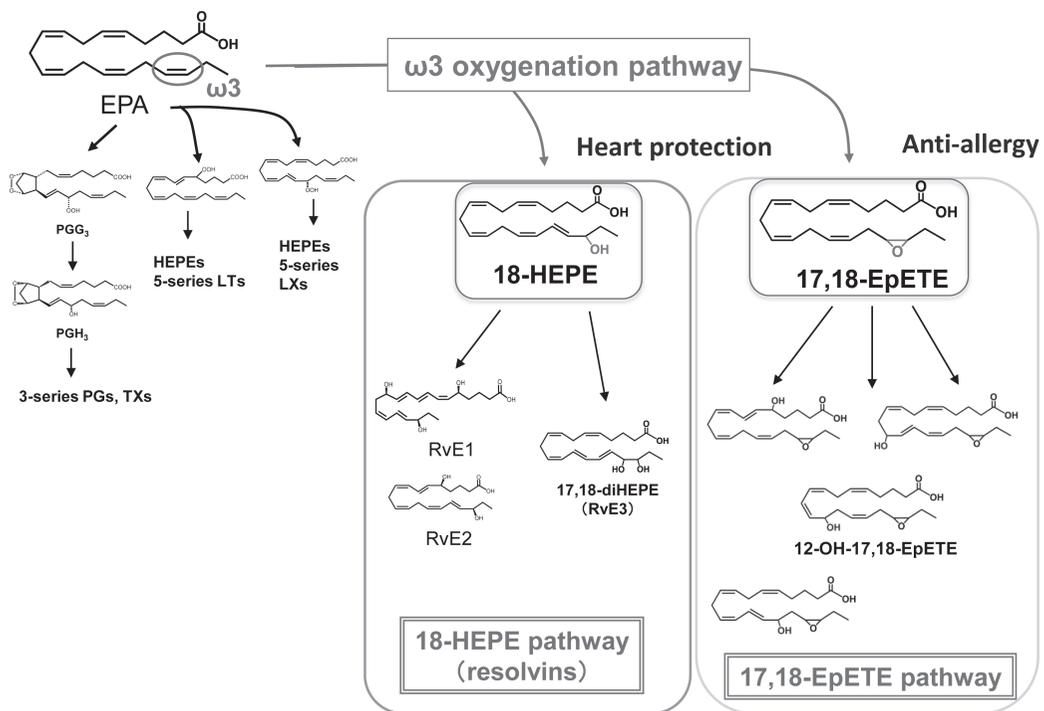


Figure 3 EPA metabolism and bioactive metabolites

Recent studies uncovered novel EPA metabolic pathway via omega-3 hydroxylation and epoxygenation. These metabolic pathways may represent an endogenous mechanism acting as an anti-inflammatory cascade after dietary intake of EPA.

び治療的な効果を示すことが分かった⁹⁾。

5. ω 3 脂肪酸の機能性に関わる代謝経路

以上のように、 ω 3 脂肪酸の抗炎症作用について、それぞれの細胞や臓器に固有の代謝経路、および活性代謝物の関与が示唆されている。EPA 代謝物のメタボローム解析の結果、 ω 3 位の二重結合が修飾を受けた代謝物 (18-HEPE や 17, 18-EpETE) を起点とした代謝系の存在が明らかになってきた¹⁰⁾ (Fig. 3)。心臓の線維化を抑制する活性代謝物として今回新たに同定された 18-HEPE もこの代謝系に属しており、EPA 由来の抗炎症性代謝物であるレゾルビン E シリーズの代謝前駆体でもある¹¹⁾。また、 ω 3 位のエポキシ化により生成する 17,18-EpETE には抗アレルギー作用が認められ、さらに 17, 18-EpETE を起点とする一連の新規代謝物が見いだされている¹²⁾。これらは ω 3 位の二重結合が修飾される、いわば ω 3 脂肪酸に特有の代謝経路であり、他の脂肪酸には見られない ω 3 脂肪酸に固有の機能 (抗炎症作用など) に関わっている可能性が考えられる。

6. おわりに

これまでの研究から、体内に取り込まれた ω 3 脂肪酸は局所で活性代謝物に変換され、積極的に抗炎症作用や組織保護作用を発揮しているという事が明らかになってきた。これらの知見は、これまでに栄養学的に広く認知されていた ω 3 脂肪酸の抗炎症作用や疾病予防効果について新たな視点を生み出した。今後は、各種病態における ω 3 脂肪酸の抗炎症作用について、それぞれに特定の細胞、代謝経路および活性代謝物の関与が明らかになることが期待される。さらに、これら内因性の炎症制御物質の生成機構や作用機構が明らかになることにより、炎症を基盤病態とする様々な疾患の病態解明、および新たな予防・治療戦略へとつながることが期待される。

参考文献

1. Serhan CN. *Nature*. 510: 92-101, 2014.
2. Arita M. *J Biochem*. 152: 313-319, 2012.
3. Kang JX, Wang J, Wu L, *et al*. *Nature*. 427: 504, 2004.
4. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, *et al*. *Lancet*. 2: 117-119, 1978.
5. Ninomiya T, Nagata M, Hata J, *et al*. *Atherosclerosis*. 231: 261-267, 2013.

6. GISSI-Prevenzione Investigators. *Lancet*. 354: 447-455, 1999.
7. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.* *Lancet*. 369: 1090-1098, 2007.
8. Endo J, Sano M, Isobe Y, *et al.* *J Exp Med*. 211: 1673-1687, 2014.
9. Kunisawa J, Arita M, Hayasaka T *et al.* *Sci Rep*. 5: 9750, 2015.
10. Isobe Y and Arita M. *J Clin Biochem Nutr*. 55: 79-84, 2014.
11. Isobe Y, Arita M, Matsueda S, *et al.* *J Biol Chem*. 287: 10525-10534, 2012.
12. Kubota T, Arita M, Isobe Y, *et al.* *FASEB J*. 28, 586-593, 2014.