

生体における
リン脂質の性状と機能性

機能油脂懇話会

監修

細川 雅史・菅原 達也

責任編集

建帛社

KENPAKUSHA

序 文

「脂質」は、生体を構成する主要な成分であるとともに、エネルギー源となる栄養素でもある。「油脂」や「脂肪」、「油」というと食品成分をイメージし、我々が日常的に食品から摂取する馴染みのある物質をイメージする。一方、生体内では生物活性を示す脂質メディエーターに変換されるなど、生命活動や健康維持に関わる多彩な機能を担っており、その研究内容は栄養学や食品化学から生化学や分子細胞生物学など幅広い分野にわたる。

このような脂質の機能や性状、利用に関わる研究内容を議論する懇話会として機能油脂懇話会が設立され活動を続けている。1999（平成11）年夏に九州大学名誉教授の菅野道廣先生を中心に立ち上げられた共役リノール酸（CLA）懇話会が前身となり、2010（平成22）年10月に広く学際的な脂質研究全般に関わる懇話会へと発展した。学会とは異なる自由な雰囲気の中で、脂質に関わる最新の研究成果や知見を紹介し、忌憚のない意見交換を行うことを目的とする会であり、大学関係者や企業研究者などの多くの方々の参加に支えられ20年以上もの長きにわたり開催されている。

2019（令和元）年11月9日の第10回機能油脂懇話会（東京、明治大学）では、シンポジウムとして「生体におけるリン脂質の性状と機能性」を開催した。リン脂質は、生体膜の構成成分として細胞や細胞小器官を形づくるばかりでなく、様々な生体応答において重要な役割を果たす脂質である。また、様々な食品中に含まれる食品成分でもあり、トリアシルグリセロールとは異なる健康機能が注目されている。このようなリン脂質の研究は古くから行われてきたが、近年の分離技術や精密機器分析技術の進展により、特定のリン脂質クラスの栄養生理機能やリン脂質分子種の生体機能が次々に明らかにされている。シンポジウムでは、このような研究の高まりを最新の知見を交えてご紹介いただき、リン脂質研究への関心を広げることを目的とした。演者である九州大学（現長

崎県立大学)の城内文吾先生からは「リン脂質の栄養生理機能と摂取量について」、静岡県立大学の三浦進司先生からは「骨格筋を構成するリン脂質の「質」制御機構に関する研究」、東北大学(現東京大学)の青木淳賢先生からは「リン脂質 *sn*-1 位脂肪酸の生物学的意義」についてご講演いただいた。幸いにも、多くの参加者がシンポジウムの講演内容に興味をもたれ、その内容についてより一層理解を深めたいという問い合わせを多数頂戴した。また、リン脂質の栄養生理機能を含めた成書がない現状をふまえて、シンポジウムの内容を書籍として出版することについてお茶の水女子大学名誉教授の近藤和雄先生からご提案をいただいた。

そのため本書では、シンポジウムの演者に加え、岩手大学の西向めぐみ先生には「プラズマローゲンの吸収と生体機能」についての話題提供をいただき、京都大学の菅原達也が「スフィンゴリン脂質の食品機能」を執筆することにより、全体を構成することができた。

最新の研究成果をわかりやすく記述したことから、これまでリン脂質を扱ったことのない研究者や学生の方々にも十分理解いただける内容であり、新たな研究展開のための情報提供になれば幸いである。

最後に、本書を出版する機会を与えて頂きました近藤和雄先生に改めて感謝を申し上げますとともに、企画から出版までご支援、ご尽力頂きました日清オリオグループ株式会社様、株式会社建帛社様に心からお礼申し上げます。

2020年9月

責任編集者 細川 雅史
菅原 達也

目 次

序 章 リン脂質研究の新展開

〔細川 雅史〕

1. はじめに	1
2. リン脂質の構造と分類, 分布	2
3. グリセロリン脂質の栄養生理機能	5
4. リン脂質クオリティと機能	6
5. リン脂質分子種のリモデリングと調節酵素	7
6. スフィンゴリン脂質の食品機能	8
7. プラスマローゲンの吸収と機能性	9
8. おわりに	10

第 1 章 リン脂質の栄養生理機能と摂取量

〔城内 文吾〕

1. はじめに	13
2. メタボリックシンドローム	17
3. 食事リン脂質の栄養生理機能	19
(1) ホスファチジルコリンの栄養生理機能	21
(2) ホスファチジルエタノールアミンの栄養生理機能	27
(3) ホスファチジルイノシトールの栄養生理機能	27
(4) ホスファチジルセリンの栄養生理機能	28
4. 日本人の食事リン脂質クラスの摂取量およびそれらの供給源	30
5. トリメチルアミン-N-オキシド産生をめぐる問題	31
6. おわりに	34

第2章 骨格筋のリン脂質クオリティ制御と筋機能への関与

〔三浦 進司〕

1. はじめに	39
2. リン脂質クオリティの制御とその生理的意義	40
3. 骨格筋のリン脂質クオリティ	43
4. リン脂質代謝酵素の機能喪失を原因とする筋疾患	44
(1) PC代謝	44
(2) CL代謝	45
5. 筋線維タイプとリン脂質クオリティ	46
6. 転写共役因子PGC-1 α による骨格筋リン脂質クオリティの調節	47
7. 骨格筋におけるDHAを含むリン脂質の調節	51
8. 筋萎縮トリポクオリティ	52
9. おわりに	55

第3章 リン脂質の脂肪酸組成を決定するリゾリン脂質アシル基転移酵素

〔青木 淳賢〕

1. はじめに	61
2. リン脂質の脂肪酸リモデリング仮説の提唱	62
3. <i>sn</i> -2位を中心としたリモデリングに関わるLPLATの同定とその生物学的意義	66
4. これまでのリン脂質 <i>sn</i> -1位リモデリング機構とその因子の解析	72
5. 新規 <i>sn</i> -1位リモデリング因子の同定とその生物学的意義	76
6. おわりに	84

第4章 スフィンゴリン脂質の食品機能

〔菅原 達也〕

1. はじめに	89
---------	----

2. スフィンゴリン脂質について	90
(1) 化学構造	90
(2) 代謝経路	92
3. 食品成分としてのスフィンゴリン脂質	94
4. スフィンゴリン脂質の消化と吸収	96
(1) 消化	96
(2) 吸収	98
5. スフィンゴリン脂質の様々な食品機能	99
(1) 皮膚バリア機能向上作用	99
(2) 大腸がん抑制作用	101
(3) 脂質吸収抑制による血中脂質低下作用	101
(4) 非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) に対する影響	102
(5) プレバイオティクスの可能性	103
6. おわりに	103

第5章 プラスマローゲンの吸収と生体機能

[西向めぐみ]

1. はじめに	111
(1) プラスマローゲンの構造と分布	111
(2) プラスマローゲンの生合成と機能および病態生理の概略	112
2. プラスマローゲンの分析法	113
(1) ヨード法	114
(2) LC-MS/MS法	114
3. 血漿中プラスマローゲンの動物種間の比較	115
4. プラスマローゲンの吸収と変換	116
(1) 小腸におけるプラスマローゲンの吸収： リンパカニューレーション法による検討	116

(2) プラスマローゲンの経口摂取における 血漿プラスマローゲン濃度	120
(3) プラスマローゲン増加物質の検討	121
5. 疾病とプラスマローゲン	122
(1) バイオマーカーとしての血中プラスマローゲン	122
(2) 動脈硬化症とヒトの血清プラスマローゲン	123
(3) 腎臓病とプラスマローゲン	126
(4) アトピー性皮膚炎とプラスマローゲン	128
6. おわりに	133
あとがき	137
索引	139

序 章 リン脂質研究の新展開

細川 雅史*

1. はじめに

リン脂質は、生物を構成する細胞の細胞膜、核膜やミトコンドリア膜などのオルガネラ膜など、生体膜を構成する主要な脂質である。このようなリン脂質の発見は、1812年にVauquelinによって脳の抽出物の脂肪性物質にリンが結合しているという報告による¹⁾。その後、卵黄からリン脂質が単離され、レシチンと命名された。1930年代までは、リン脂質の分離は溶媒分画法が中心であったようである¹⁾。1970年代になってHPLC（高速液体クロマトグラフィー）が導入されリン脂質の分離が容易になり、生化学的な研究が大きく進展した。

リン脂質は、分子内にリン原子を含む脂質の総称であり、基本骨格となるアルコール類に脂肪酸と極性基が結合した複合脂質に分類される。様々な脂肪酸と種々の極性基が結合した多彩な構造をとる。そのため、生物から分離されたリン脂質は複数のリン脂質分子種の混合物といえる。すなわち生物は、多様なリン脂質分子種からなる生体膜をもち、それらを構成するリン脂質分子は単に細胞やオルガネラを隔てるための構造的な役割だけでなく、脂質メディエーターを供給するなど様々な生物機能を担う重要な物質であることは、これまでの

* 北海道大学大学院水産科学研究院

多くの研究によって証明されてきたところである。

そのような研究をさらに加速させたのが、分析技術の進歩であろう。高感度で精密な分析が可能な質量検出器を備えたLC-MS法（液体クロマトグラフィー質量分析法）の普及によって、これまで分子種混合物として一括りで進められてきたリン脂質の研究が、リン脂質分子としての研究へと大きく前進した。さらに、生化学・分子生物学的な最先端の研究手法を融合させた「リポドミクス」や「リポオリティ」という新たな研究概念が提唱され、活発に研究が進められている状況にある。

一方、産業的にはリン脂質をある程度濃縮したレシチンの製造法が確立され、さらに高純度リン脂質の生産方法も開発されたことにより、様々な用途で利用されるようになった。リン脂質は、分子内に疎水基（脂肪酸）と親水基（リン酸-極性基）を併せもつ両親媒性が特徴であり、食品や化粧品分野において乳化剤として利用されるほか、健康食品や医薬品基材などとしての利用がみられる^{2,3)}。これまでの知見では、レシチンなどのようにリン脂質純度が必ずしも高くない試料を用いた評価が多いことから、リン脂質そのものが有する栄養生理機能についての解明が期待される。

本書では、リン脂質クラスに加え、プラスマローゲン（「プラズマローゲン」との表記も広く使われているが、本書では学術用語として「プラスマローゲン」と表記する）などのサブクラスの栄養生理機能や、その機能発現にとって重要な吸収や代謝に関する最近の話題を紹介する。さらに、リン脂質分子種がもつ生理機能として、骨格筋の機能調節に関わるリン脂質分子種の役割や、それらを位置特異的にリモデリングする酵素ファミリーについて解説する。序章では、リン脂質の一般的な構造や性状、分布について解説するとともに、各章の内容について概説する。

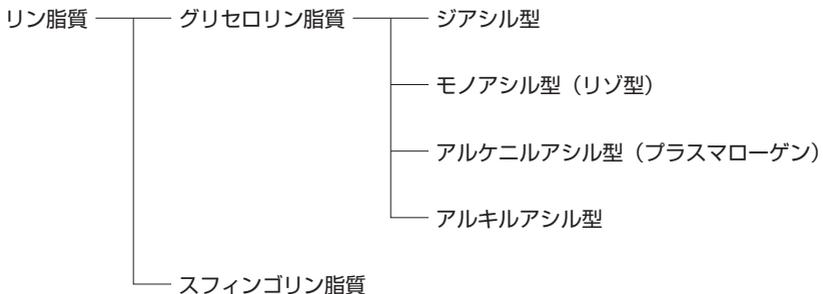
2. リン脂質の構造と分類、分布

リン脂質は、アルコールとしてグリセロールをもつグリセロリン脂質と、ス

フィンゴイド塩基の長鎖アミノアルコールを基本骨格としてリン酸が結合するスフィンゴリン脂質に大別される (図序-1)。また, リン原子の結合様式として, リン酸エステルが主要であるが, ホスホン酸として結合するものもみられる。

グリセロリン脂質は, グリセロール骨格の *sn*-1 位および *sn*-2 位に脂肪酸がエステル結合し, *sn*-3 位にリン酸-極性基が結合したジアシル型のグリセロリン脂質に加え (古細菌などには, *sn*-1 にリン酸が結合したものも存在する), 脂肪酸が1分子のみ結合して他方が水酸基であるリゾリン脂質 (モノアシル型) がある (図序-1)。また, 動物組織のグリセロリン脂質の中には, *sn*-1 位に長鎖アルコールがビニルエーテル結合したアルケニルアシル型グリセロリン脂質であるプラスマローゲンや, アルキルエーテル結合したアルキルアシル型グリセロリン脂質が存在する (図序-1)。極性基の種類により, ホスファチジルコリン (PC) やホスファチジルエタノールアミン (PE), ホスファチジルセリン (PS), ホスファチジルイノシトール (PI), ホスファチジルグリセロール (PG), ホスファチジン酸 (PA), カルジオリピン (CL, ジホスファチジルグリセロールまたはホスファチジルグリセロールホスホグリセリドともよばれる) が主なグリセロリン脂質クラスとして知られる。

スフィンゴリン脂質は, スフィンゴイド塩基に脂肪酸が酸アミド結合したセラミドの末端にある第一級水酸基にリン酸-極性基が結合した構造をとる。代表的なものとしてリン酸-コリンが結合したスフィンゴミエリン (SM) があげ



図序-1 リン脂質の分類

られる。スフィンゴイド塩基として、スフィンゴシン以外にスフィンガニン（ジヒドロキシスフィンゴシン）やトリヒドロキシ型フィトスフィンゴシンがあり、構成脂肪酸として α -ヒドロキシ脂肪酸などが結合したものが存在する。また極性基としてはエタノールアミンやイノシトールが結合する脂質クラスもあり、多様なスフィンゴリン脂質分子が存在する。なお、各種リン脂質の構造は、各章にて図示されているので参照されたい。

私たちが日常摂取する食品中にはリン脂質が含まれており、特に卵黄や魚卵、ミルク、大豆中の含量が比較的多い。また、食品によって含まれるリン脂質組成が異なる。一般的に肉や魚ではPCおよびPEが主要なリン脂質であり、ミルクにはSMが多い⁴⁾。ホウレンソウなどの葉野菜では、PC、PEに加えPGがリン脂質組成で高い割合で含まれている。大豆やピーナッツなどの豆類には、ほかの食品と比較してPIの含量が多い^{4,5)}。また、ホヤや二枚貝では、エタノールアミン型のプラスマローゲンがリン脂質中に高い割合で含まれており、コリン型やセリン型のプラスマローゲンも存在する⁵⁾。

同じリン脂質クラスであっても、食品によって結合する脂肪酸の組成が異なる。例えば、卵黄由来のPCではパルミチン酸(16:0)の含有率が高く、ついでオレイン酸(18:1)であり、アラキドン酸(20:4)も含まれる。大豆由来のPCでは、リノール酸(18:2)が主要な脂肪酸で、パルミチン酸(16:0)、オレイン酸(18:1)に加え、 α -リノレン酸(18:3)も高い割合で含まれる。マグロから分離したPCでは、n-3多価不飽和脂肪酸(n-3 PUFA)であるドコサヘキサエン酸(DHA, 22:6)の含有率が高い⁴⁾。このように食品によって含まれるリン脂質の組成や結合する脂肪酸が大きく異なる。

一方、生体を構成するリン脂質も各組織によって組成が異なる。ヒトの肝臓ではPCやPEが主要なリン脂質クラスで、エタノールアミンプラスマローゲンも検出される。一方、ヒトの脳ではPCについてエタノールアミンプラスマローゲンの割合が高く、PEさらにはPSやSMの割合も高い⁵⁾。心臓では、コリンプラスマローゲンやCLの含有率が高く、ほかの組織とリン脂質組成が大きく異なる。さらに、細胞を構成する細胞膜やオルガネラにおいても特徴的な

リン脂質分布がみられる。細胞膜ではPCやPEが主要なリン脂質であり、脂質二分子膜の外膜ではPCやSMの割合が高く、内膜ではPEとPSの割合が高いことはよく知られている。そのような生体膜では、SMとコレステロールに富むラフトとよばれる脂質ドメインが形成される。また、細胞内につくられるリサイクルエンドソームの内層にはPGが濃縮しており、後期エンドソームにはリゾビスホスファチジン酸、ミトコンドリアにはCLなど特徴的なリン脂質分布がみられる⁶⁾。脳組織全体と分離したミトコンドリアより抽出したリン脂質の主要な脂肪酸分子種を比較した報告では、PEにおける18:0/20:4, 18:0/22:6の組成は組織全体と比較してミトコンドリア画分で高い。それに対しエタノールアミンプラスマローゲンでは組織全体のほうが高く、PI画分では組織全体とミトコンドリア画分での18:0/20:4, 18:0/22:6組成比は同レベルである⁷⁾。このように生体内では、リン脂質クラスおよび脂肪酸分子種が不均一な分布を示し、組織や細胞の応答および機能維持において重要な役割を担っていると考えられる。

3. グリセロリン脂質の栄養生理機能

食品によって含まれるリン脂質の組成や結合する脂肪酸の種類が異なるため、それらの違いが栄養や健康機能に少なからず影響することが予想される。これまでに、大豆や卵黄から分離したリン脂質による肝臓や血中脂質代謝改善効果に関しては、動物実験のみならずヒト試験による知見が報告されている(第1章 表1-1, 表1-2参照)。また、最近ではクリルオイルなど水産物由来のn-3 PUFAが結合したリン脂質の健康機能評価が進められている。しかしながら、食事性リン脂質に関する研究では、脂質抽出物やリン脂質濃縮物を試料として用いることが多く、それぞれでリン脂質の含有率や組成が異なるため詳細な考察や比較が難しい場合が多い。

第1章では、リン脂質の栄養生理機能についてこれまでの知見を解説するとともに、n-3 PUFAに富むPC (n-3 PUFA-PC) を用いて、肥満やメタボリッ