

審査の結果の要旨

氏名 叶谷 愛弓

本研究は、胎仔期から新生仔期のいわゆる周産期の時期における DHA 含有リン脂質 (DHA-PLs) の役割および母仔間の輸送について、DHA 含有リン脂質を合成する主となる酵素であるリゾフォスファチジン酸アシル転移酵素 3 (LPAAT3) を欠損させたマウスを用いて検討を行い、下記の結果を得ている。

1. LPAAT3 欠損型マウス (LPAAT3 KO) では野生型 (WT) のコントロールマウスと比べて、脳、褐色脂肪、白色脂肪、肝臓における DHA-PLs の割合が著しく低下していた。さらに、体重、脳重量、肝臓重量もコントロールマウスと比べて LPAAT3 KO マウスで有意に減少しており、DHA-PLs の低下が各臓器の成長発達を阻害する可能性が示唆された。
2. 比較的簡便に行える Tail suspension test および Rotarod test の 2 種類の行動試験を LPAAT3 WT、ヘテロ型 (HZ)、KO のマウスに行った。LPAAT3 KO マウスでは、Tail suspension 試験では他のコントロールマウスと比べ有意に点数が高く、Rotarod test では落下するまでの時間が有意に短かった。両者共に小脳変性疾患モデルマウスによく用いられる行動試験であり、LPAAT3 KO マウスが何らかの神経学的な異常を持つ可能性が考えられ、DHA-PLs は正常な神経機能に必要であることが示された。
3. DHA を含めた脂肪酸は、一般的には母獣の肝臓で合成され血液中にのって胎盤へ送られ、胎盤から臍帯血を通じて胎仔側の臓器へ送られる。野生型メスマウスの肝臓における DHA-PLs 割合は非妊娠時に比べて妊娠時に高くなり、妊娠経過と共に増加した後、出産後に低下する。その傾向は DHA-PLs に特異的であり、その他の分子種には見られなかった。野生型妊娠マウスの血清、胎盤、胎仔肝臓における DHA-PLs も妊娠経過と共に増加傾向にあった。
4. LPAAT3 HZ と KO 母獣マウス血清中の DHA 含有脂質について調べたところ、LPAAT3 KO マウスにおいて DHA-PLs および DHA 含有コレステロールエステル (DHA-CE) の著明な低下を認める一方で DHA 含有トリグリセリド (DHA-TGs) やトリグリセリド (TG) の定量値に変化は見られなかった。また、LPAAT3 HZ オスマウスと LPAAT3 HZ メスマウスおよび LPAAT3 KO メスマウスの交配により得られた、4 種類の胎仔 (①母 HZ 仔 HZ、②母 HZ 仔 KO、③母 KO 仔 HZ、④母 KO 仔 KO) における、胎盤、胎仔血漿、胎仔肝臓、胎仔脳における DHA-PLs について調べたところ、胎仔自身の LPAAT3 のジェノタイプの影響に加えて、母獣の LPAAT3 のジ

ェノタイプも影響することがわかった。すなわち、胎仔の DHA 量を規定する要因として、母獣血液中の DHA-PLs の影響も大きいと考えられた。そのため、これら 4 種類の胎仔肝臓や脳における DHA-PLs の割合は異なっていたが、同時期の体重や脳重量は 4 者で変わりなかった。

5. LPAAT3 HZ 新生仔脳の DHA-PLs の割合は成長と共に増加する一方で LPAATA3 KO 新生仔では変化なく、③母 KO 仔 HZ の新生仔ではむしろその割合が減少した。生後 1 週間では母獣のジェノタイプの影響は完全に消失し、新生仔自身のジェノタイプの影響のみ見られた。母乳中の DHA の割合は LPAAT3 HZ と LPAAT3 KO で変わりなく、母乳から等しい量の DHA が供給されるからこそ生後 8 日目で母獣の影響が消失したと考えられる。新生仔期における体重、脳重量は生後 1 日、8 日目では変化なかったが、生後 28 日目で母獣のジェノタイプによらず、KO 新生仔が有意に低い結果となった。

以上、本論文は DHA-PLs が成長発達に重要であり、正常な神経機能の構築にも不可欠であることを明らかとした。さらに、母仔間の DHA 輸送において母獣血液中の DHA-PLs が大きな役割を担う可能性が示唆された。今回の研究は、 $\omega$ -3 脂肪酸欠乏食摂取による過去のモデルとは異なり、遺伝子操作による DHA-PLs の特異的な減少をきたす新たなモデルであり、今までの研究では届かなかった部分への研究ができるようになったという点で新しいと考える。それにより、母仔間の DHA 輸送はトリグリセリドの形として運ばれるとした過去の多くの報告とは異なる、リン脂質によって運ばれるという新たな輸送メカニズムを提言することができ、新規性のある報告となった。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。