



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on n-3 polyunsaturated fatty acid-binding phosphatidylglycerol : enzymatic synthesis and biofunctional evaluation [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	陳, 莉萍
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(水産科学)
Dissertation Number	甲第13885号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77878
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Liping_Chen_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（水産科学）

氏名：陳 莉萍

審査委員	主査	教授	細川	雅史
	副査	教授	宮下	和夫
	副査	教授	安藤	靖浩
	副査	准教授	別府	史章

学 位 論 文 題 目

Study on n-3 polyunsaturated fatty acid-binding phosphatidylglycerol: enzymatic synthesis and biofunctional evaluation

(n-3 系高度不飽和脂肪酸結合ホスファチジルグリセロールの酵素的合成と生体機能評価に関する研究)

ホスファチジルグリセロール (PG) は優れた両親媒性を有する酸性リン脂質であり、葉緑体や肺サーファクタントとしての存在が知られている。近年では、PG による抗ウイルス活性が報告され、新たな機能性に関する研究も進められている。特に、PG の機能性発現には、結合する脂肪酸が大きく影響することが推察されており、優れた健康機能が知られるエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などの n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) が結合した n-3 PUFA-PG の高い機能性が期待される。

このような n-3 PUFA-PG は微細藻類や細菌などによって生合成されることが知られているが、生産性やコストの問題から実用化には至っていない。そこで本研究では、EPA や DHA を高含有するサケ卵脂質を基質として、ホスホリパーゼ D (PLD) を用いたリン酸基転移反応による n-3 PUFA-PG の合成法を検討した。さらに、n-3 PUFA-PG の新たな健康機能性を見出すため、活性化マクロファージに対する炎症性因子の過剰産生に対する抑制効果、並びに肥満糖尿病マウスに対する脂質代謝改善効果に関して検討を行った。本研究で新たに見出された成果は、以下の通りである。

1. 従来の PLD によるリン酸基転移反応では、精製したホスファチジルコリン (PC) を基質とした反応が検討されているが、本研究では産業的な展開を考え、サケ卵総脂質および粗リン脂質分画物を用いた至適反応条件について詳細な検討を行った。その結果、有機溶媒と水による二層系での反応に加え、安全性に優れた水分散系での反応において、96%以上の高い収率で n-3 PUFA-PG の合成が可能となった。特に、サケ卵総脂質

を基質とした場合、その中に含まれるアスタキサンチンが抗酸化物質として働き、精製したサケ卵 PC よりも効率的にリン酸基転移反応が進行することを推察した。

2. 合成した n-3 PUFA-PG の新たな機能性として、活性化マクロファージに対する炎症因子の過剰産生に対する抑制効果を見出すとともに、n-3 PUFA-PC よりも強い効果であることを明らかにした。さらに、抗炎症機能の発現機構として細胞内における Nrf-2 転写因子の活性化によることを解明した。
3. 膵臓酵素による人工消化系での n-3 PUFA-PG の加水分解率を測定した結果、同一の脂肪酸が結合する n-3 PUFA-PC と比較して高い脂肪酸分解率が示された。この結果は、n-3 PUFA-PG が n-3 PUFA の生体利用性に優れた構造であることを示唆するものである。
4. n-3 PUFA-PG を肥満/糖尿病 KK-*A^y*マウスに経口投与した結果、血清中の総コレステロールおよび non-HDL コレステロール濃度が低下することがわかった。特に、同量の EPA 及び DHA を含むトリアシルグリセロール (TAG) の投与では、HDL コレステロールの低下が認められるのに対し n-3 PUFA-PG 投与では低下が認められず、コレステロール代謝調節への優位性を見出した。また、肝臓の中性脂質蓄積に対する抑制効果を明らかにした。

以上、本研究では優れた健康機能が期待される n-3 PUFA-PG の PLD を用いた合成法を確立するとともに、新たな機能性として様々な生活習慣病の発症基盤となる炎症に対する抑制効果および肥満マウスに対する血清総コレステロール、肝臓脂質の低下による脂質代謝改善効果を明らかにした。特に、これらの効果は同様の n-3PUFA が結合する PC や TAG よりも優れており、n-3 PUFA-PG の高い機能性を示す成果である。本研究で得られた成果は、新たな健康機能性脂質の創生と水産脂質の高次利用をはかるうえで、極めて有用な知見であると高く評価できる。よって審査員一同は本研究の申請者が博士（水産科学）の学位を授与される資格のあるものと判定した。