



## 多彩な高度不飽和脂肪酸生合成経路

櫻谷 英治

高度不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid: PUFA) とは炭素鎖長が 18 以上で不飽和結合数が 3 以上の長鎖脂肪酸のことであり、生体内では細胞膜に取り込まれて膜の流動性の調整に関与するだけでなく、血圧調節・抗炎症作用などの作用を持つプロスタグランジンをはじめとする生理活性物質へと変換される。また、摂取された PUFA は乳幼児の脳の発育に影響するともされており注目を集めている。ここ 10 年くらいの中に、PUFA 生合成に関わる脂肪酸不飽和化酵素 (desaturase: DS) および脂肪酸鎖長延長酵素 (elongase: EL) の遺伝子が動植物・微生物において、次々とクローニングされ、その生合成経路が明らかとなった (図 1)。

動物において必須脂肪酸とはリノール酸 (LA; 18:2n-6) と  $\alpha$ -リノレン酸 (ALA; 18:3n-3) のことであり、これは  $\Delta 12$ -DS と  $\omega 3$ -DS 活性が欠損していることに起因する。Napier ら<sup>1)</sup>は、動物の PUFA 生合成経路における DS の役割についてまとめており、n-6 経路 (図 1 左側の経路) では、LA が  $\Delta 6$ -DS, EL,  $\Delta 5$ -DS 反応を順次受けてアラキドン酸 (AA; 20:4n-6) に変換される。この経路は *Mortierella* 属の糸状菌にも存在する。また、淡水原生物 *Euglena gracilis* では、先に EL による伸長反応を受けた後、 $\Delta 8$ -DS によって不飽和化が進む経路が報告されている (白矢印の経路)<sup>2)</sup> n-3 PUFA としてはドコサヘキサエン酸 (DHA; 22:6n-3) がよく知られているが、動物では ALA からまず 24:6n-3 へと変換され、ペルオキシ

ソームでの  $\beta$  酸化により DHA がつくられるとされている (図 1 右側の経路)。海生菌類 *Thraustochytrium* 属には  $\Delta 4$ -DS があり、ドコサペンタエン酸 (DPA; 22:5n-3) が直接 DHA に変換される<sup>3)</sup>。ただし、この海生菌類において DPA の前駆体が 20:5n-3 であるかどうかは明らかでない。いずれにせよ、一見複雑にみえる PUFA 生合成経路も炭素鎖長を 2 つ伸張する EL と炭素-炭素二重結合を導入する DS から成っている。EL の基質特異性は低く、さまざまな鎖長や飽和度の基質に作用できるが、DS が二重結合を導入する位置については厳密に決められているようだ。

一方、Metz ら<sup>4)</sup>は、海生菌類 *Schizochytrium* 属がポリケチド合成酵素複合体 (PKS) により DPA や DHA を生産することを報告した。PKS はマロニル CoA を初発物質とし、脂肪酸合成酵素複合体に類似した機構で、アセチル CoA 単位の伸張、トランス-シス異性化、エノイル還元反応により DPA, DHA を合成する。この報告で最も興味深い点は、これまで PUFA 生合成には DS や EL が必要であるという概念を変えたということにある。特に、この PKS の脱水を伴う異性化反応はポリケチド系抗生物質生産のツールとして期待されている。

このように、さまざまな生物種で PUFA 生合成経路が明らかにされてきたわけだが、これらの酵素の立体構造的な知見はきわめて少ない。これらの酵素は反応に電子の受け渡しが必要であるため間接的にしか活性が測定できず、精製が難しいことがその原因であるが (DS および一部の EL は膜貫通型であり、精製操作自体も難しい)、今後、可溶性酵素の、さらには膜結合型酵素の X 線構造解析が行われ、反応機構が詳細に解明されることを期待したい。

実用面では、PUFA を生合成できない油糧植物に、これら遺伝子を組み込むことで、付加価値の付いた植物油をつくらうとする研究も進んでいる。また、微生物がつくるいわゆる「発酵油脂 (single cell oil)」は、AA や DHA などの機能性脂質を含む油脂の原料として食品業界から注目を集めている。

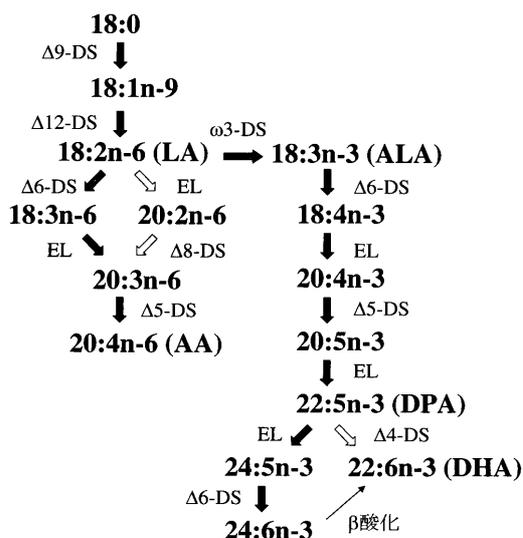


図 1. PUFA 生合成経路

- 1) Napier, J. A. et al.: *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **68**, 135 (2003).
- 2) Wallis, J. G. and Browse, J.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **365**, 307 (1999).
- 3) Qiu, X. et al.: *J. Biol. Chem.*, **276**, 31561 (2001).
- 4) Metz, J. G. et al.: *Science*, **293**, 290 (2001).

著者紹介 京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 (助手) 〒 606-8502 京都市左京区北白川追分町  
TEL. 075-753-6114 FAX. 075-753-6128 E-mail: esakura@kais.kyoto-u.ac.jp