リゾフォスファチジン酸（LPA）は、神経発達、炎症、神経・血管新生など多様な脳機能を有するリゾリン脂質である。我々は、うつ病患者において、脳脊髄液・血液中の LPA 合成酵素（ATX）レベルが低下しており、さらに抗うつ薬の一部が LPA の受容体に作用することを見出している（Itagaki et al., 2019, Kajitani et al., 2016）。しかし、LPA は多様な分子種が存在し、具体的にどの分子種の LPA が低下しているかは不明であった。

今回、質量分析法を用いて、熊本大学、東京大学、国立精神・神経医療研究センターとの共同研究で、うつ病と統合失調症患者の脳脊髄液を用いて 9 種類の LPA 分子種の濃度を測定した。その結果、側鎖にドコサヘキサエン酸（DHA）を有する LPA 22:6（LPA-DHA）のみが、特異的にうつ病と統合失調症において低下していることを見出した。さらに、LPA-DHA の低下は、統合失調症の症状には相関しなかったが、いくつかのうつ病症状と関連していたことから、LPA-DHA 低下がうつ病の病態により強く関与していることが示唆された。DHA は、うつ病などの精神疾患との関連が多くの研究で報告されているオメガ 3 系脂肪酸の一つであり、リゾリン脂質-オメガ 3 系脂肪酸を介した脳機能の異常がうつ病に関与する可能性を示唆し、精神栄養学の観点からも、興味深いと考えられた。

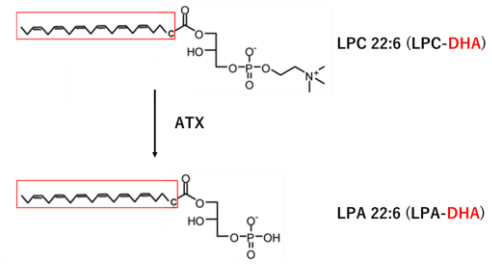

図1　LPA 22:6の合成
LPC:リゾホスファチジルコリン、LPA:リゾホスファチジン酸、ATX:オートタキシン、DHA:ドコサヘキサエン酸

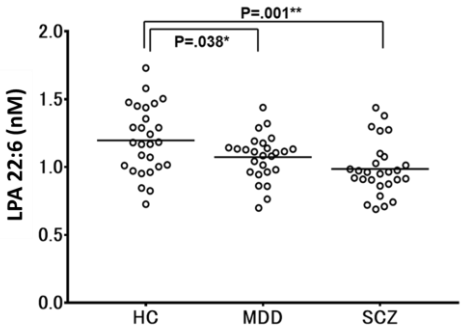

図2　脳脊髄液中のLPA 22:6濃度
HC：健常者、MDD：うつ病、SCZ：統合失調症、LPA：リゾホスファチジン酸

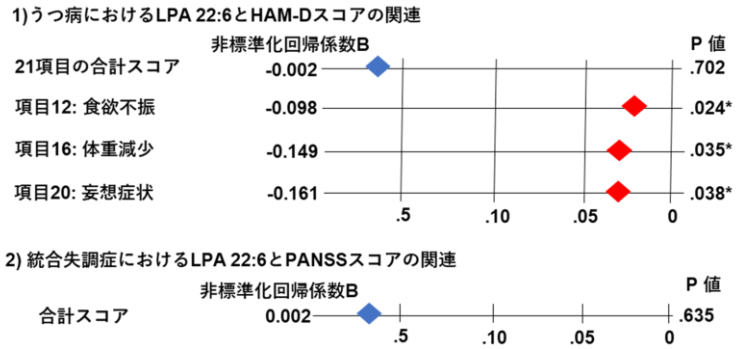

図3　うつ病と統合失調症におけるLPA 22:6と精神症状スコアの関連
LPA:リゾホスファチジン酸、HAM-D:ハミルトンうつ病評価尺度、PANSS:陽性陰性症状評価尺度