

涙液油層を構成する脂質の詳細な組成を解明

～ドライアイ診断法の開発に期待～

ポイント

- ・ヒトの涙液油層を構成する脂質の詳細な組成の解明に成功。
- ・ワックスジエステルにはタイプ1 ω と2 ω があり、膨大な分子種から構成されることを解明。
- ・ドライアイ診断法の開発に期待。

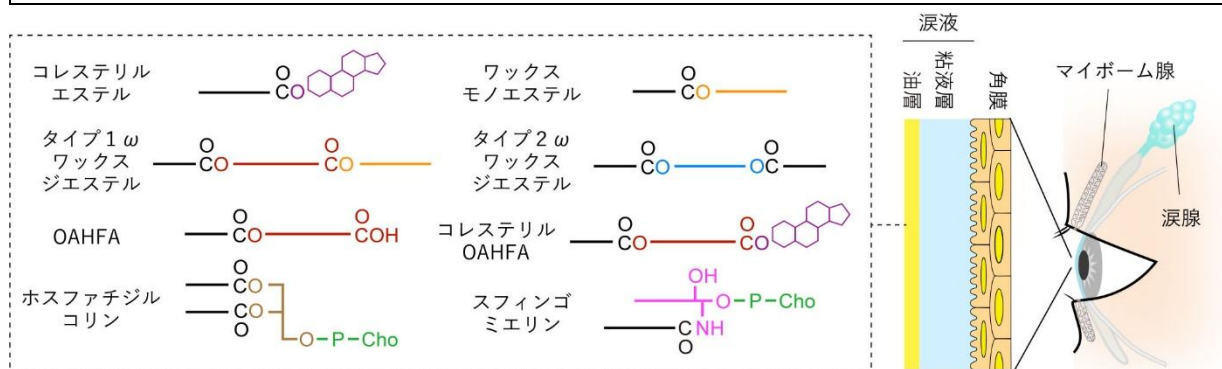
概要

北海道大学大学院薬学研究院の木原章雄教授らの研究グループは、涙液油層を構成する多様な脂質のクラス及び分子種の詳細について明らかにしました。

水溶液成分のみで構成されると考えられがちな涙液には実は外側に油層が存在し、涙液からの水分の蒸発を防ぐことによって角膜の健康を維持し、ドライアイを防いでいます。涙液油層の脂質は主に瞼に存在するマイボーム腺^{*1}から分泌される脂質（マイバム脂質）で構成されています。マイバム脂質には多様な脂質が含まれていますが、ヒトにおけるこれらの脂質のクラスと分子種には不明な点が多く残されていました。研究グループは液体クロマトグラフィー連結タンデム質量分析^{*2}の多重反応モニタリングモード^{*3}という高選択性、高感度、高定量性の測定法を用いて、ヒトのマイバムと涙液中の脂質を測定し、8クラス、約700の分子種の測定に成功しました。この分子種数はこれまで測定されたマイバム／涙液脂質としては最大数でした。ヒトのワックスジエステル^{*4}に関してはこれまでタイプすら不明でしたが、研究グループはタイプ1 ω と2 ω であることを見出しました。このうち、タイプ1 ω ワックスジエステルは特に多様性に富んでいました。

以上、研究グループはヒトのマイバム及び涙液の詳細な脂質組成を明らかにしました。この成果は涙液油層の形成とドライアイ防止の分子機構の解明に寄与しただけでなく、開発した手法はドライアイ診断法の開発へとつながることが期待されます。

なお、本研究成果は、日本時間2025年10月30日（木）公開の *Scientific Reports* 誌に掲載されました。



脂質の構造模式図（左）において、黒は脂肪酸、紫はコレステロール、オレンジは脂肪族アルコール、赤は水酸化脂肪酸、青は脂肪族ジオール、茶はグリセロール、緑はホスホコリン、ピンクは長鎖塩基を示す。

【背景】

涙液は外側の油層と内側の粘液層から構成されています。涙液油層を構成する脂質の大部分は瞼に存在するマイボーム腺から、一部は他の組織（涙腺や角膜）から供給されます。油層は涙液の蒸発防止や表面張力の低下、涙液の適度な粘弾性の維持、角膜表面の潤滑化などに働きます。ドライアイは、涙液減少型ドライアイと蒸発亢進型ドライアイの二つに分類されます。ドライアイ患者の多くは蒸発亢進型、あるいは両者が合併している複合型です。蒸発亢進型ドライアイの最大の原因はマイボーム腺機能不全です。マイボーム腺で産生される脂質（マイバム脂質）はまつ毛近傍に存在する開口部から放出されますが、マイボーム腺機能不全では開口部の詰まりやマイボーム線の萎縮あるいは脱落が見られます。

マイバム脂質は様々な脂質クラスから構成されます（P1 図参照）。これらにはコレステリルエステル、ワックスモノエステル、ワックスジエステル、*O*-アシル- ω -水酸化脂肪酸（OAHFA）、コレステリル OAHFA が含まれます。ワックスジエステルは構造の違いによりタイプ 1 と 2 に分けられ、さらにそれらは水酸基（-OH）の位置の違い（ α 位あるいは ω 位）によって α 型（タイプ 1 α と 2 α ）と ω 型（タイプ 1 ω と 2 ω ）に分けられます。これらのマイバム脂質には極性^{*5}が低いという特徴があります。一方、主に他の組織に由来すると思われる脂質としてホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンがあり、これらはマイバム脂質よりも極性が高いという特徴があります。涙液油層において、極性の高い脂質は粘液層との境界面に存在し、外側に向かって極性が低くなるという配向性によって安定な涙液が形成されていると考えられています。各クラスの脂質は単一の分子ではなく、炭素鎖長や二重結合の数が異なる多様な分子種を含んでいます。

これら多様なマイバム脂質を分離して高感度かつ高定量性で測定するためには従来行われてきた液体クロマトグラフィー連結質量分析（LC-MS）では不十分であり、液体クロマトグラフィー連結タンデム質量分析（LC-MS/MS）の多重反応モニタリングモードによる解析が必要でした。しかし、この方法で測定されたマイバム脂質はごく一部であり、多くのマイバム脂質の詳細な組成は不明なままでした。特にワックスジエステルは類似した構造のタイプを区別した分析が困難であったため、ヒトに存在するタイプすら不明でした。

【研究手法】

ドライアイの自覚症状や目に関する疾患のない 20 代の男女 7 人の日本人の右目からサンプルを採取しました。涙液はフェノールレッド綿糸^{*6}を用いて採取しました。マイバム脂質はセブテープ^{*7}を用いて採取しました。採取後、フェノールレッド綿糸とセブテープから脂質を抽出し、LC-MS/MS の多重反応モニタリングモードによってコレステリルエステル、ワックスモノエステル、ワックスジエステル、OAHFA、コレステリル OAHFA、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリンを分析しました。

【研究成果】

本研究で用いた LC-MS/MS の多重反応モニタリングモードによる測定は、ターゲットリピドミクス^{*8}と呼ばれる手法であり、あらかじめ定めた脂質分子種を測定します。本研究ではコレステリルエステル、ワックスモノエステル、ワックスジエステル（タイプ 1 ω 、タイプ 2 ω ）、OAHFA、コレステリル OAHFA、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリンの 8 クラスに対して計 770 の分子種の設定を行って測定した結果、マイバム中に 707 分子種、涙液中に 696 分子種の存在を見出しました。測定した脂質クラスのうち、タイプ 1 ω ワックスジエステルのマイバムの測定結果を例として示します。

タイプ1 ω ワックスジエステルは脂肪酸、 ω -水酸化脂肪酸、脂肪族アルコールの結合体です。図1では脂肪族アルコール部分を C16:0（炭素数 16 で二重結合が 0）に固定して残りの部分（FA と ω -水酸化 FA の結合体すなわち OAFHA）を変化して測定した場合と、OAFHA 部分を C50:2 に固定して残りの脂肪族アルコール部分を変化させて測定した場合の結果を示します。前者では一価、二価、三価不飽和の主に C32 から C50 の炭素鎖長をもつ約 70 の OAFHA 分子種、後者では飽和、一価不飽和の主に C16 から C26 の炭素鎖長をもつ約 40 の脂肪族アルコール分子種が検出されました。本測定では設定外の分子種が測定されないため、タイプ1 ω ワックスジエステル全体の存在数は不明ですが、測定結果からある程度の数を見積もることができました。すなわち、OAHFA 部分と脂肪族アルコールの組み合わせの最大数は $70 \times 40 = 2,800$ と計算されました。さらに OAHFA 部分にも、脂肪酸と ω -水酸化脂肪酸の異なる最大 10 の組み合わせが存在することからタイプ1 ω ワックスジエステルの最大分子種数は $2,800 \times 10 = 28,000$ と見積もられました。実際の存在数がこの 10 分の 1 であると仮定しても約 2,800 という膨大な数の分子種がマイバム及び涙液中に存在するということになります。

タイプ2 ω ワックスジエステルは一つの脂肪族ジオールと二つの脂肪酸の結合体です。上記のタイプ1 ω ワックスジエステルの時と同様の見積もりを行うと最大数として 2,160 という分子種数が算出されました。

以前研究グループが報告したマウスのマイバム脂質の組成との比較から、ヒトとマウスのマイバム脂質組成は全体としてよく類似しているものの、いくつかの違いがあることが明らかになりました。まず、マウスにはタイプ2 α ワックスジエステルが存在するものの、ヒトには存在していませんでした。二番目にワックスモノエステル、タイプ2 ω ワックスジエステル、OAHFA を構成する脂肪酸としてマウスでは C16:1 が多いのに対してヒトでは C18:1 が多く存在しました。三番目にタイプ1 ω ワックスジエステルに含まれる OAHFA 部分はマウスでは長い C47～C50 のみでしたが、ヒトにはより短い C32～C34 も存在しました。

本研究ではマイバムと涙液中の脂質の両方を測定しましたが、それらの量や組成を比較することで涙液油層脂質の由来について推測しました。まず、それぞれの脂質クラスの分子種の組成はホスファチジルコリンを除いてマイバムと涙液でよく類似していました。また、それぞれの脂質クラスの存在比（マイバム／涙液）を算出すると、ホスファチジルコリンとスフィンゴミエリンの値は低く、それ以外の脂質の値が高いことが分かりました（図2）。これらの結果は、涙液油層中の脂質のほとんどがマイバムに由来しますが、ホスファチジルコリンのみは別の組織に由来することを示唆していました。

【今後への期待】

本研究ではヒトのマイバム及び涙液の詳細な脂質組成を明らかにしました。今後、この測定法をドライアイ患者に適応してドライアイに依存したマイバム／涙液の脂質組成変化を明らかにすれば、ドライアイの診断や治療薬の開発につながると期待されます。

【謝辞】

本研究は内藤記念科学奨励金・研究助成及び JSPS 科研費 JP25K22534 の助成を受けたものです。

論文情報

論文名 Comprehensive lipid analysis of human meibum and tears (ヒトのマイバムと涙液中の脂質の包括的な解析)

著者名 寺井麻紀子¹、城島啓佑¹、小川(澤井)恵¹、木原章雄¹ (¹北海道大学大学院薬学研究院)

雑誌名 *Scientific Reports* (ライフサイエンス領域の専門誌)

D O I 10.1038/s41598-025-23048-1

公表日 日本時間 2025 年 10 月 30 日 (木) 午後 7 時 (英国時間 2025 年 10 月 30 日 (木) 午前 10 時) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 木原章雄 (きはらあきお)

T E L 011-706-3754 F A X 011-706-4900 メール kihara@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/seika/index.php>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

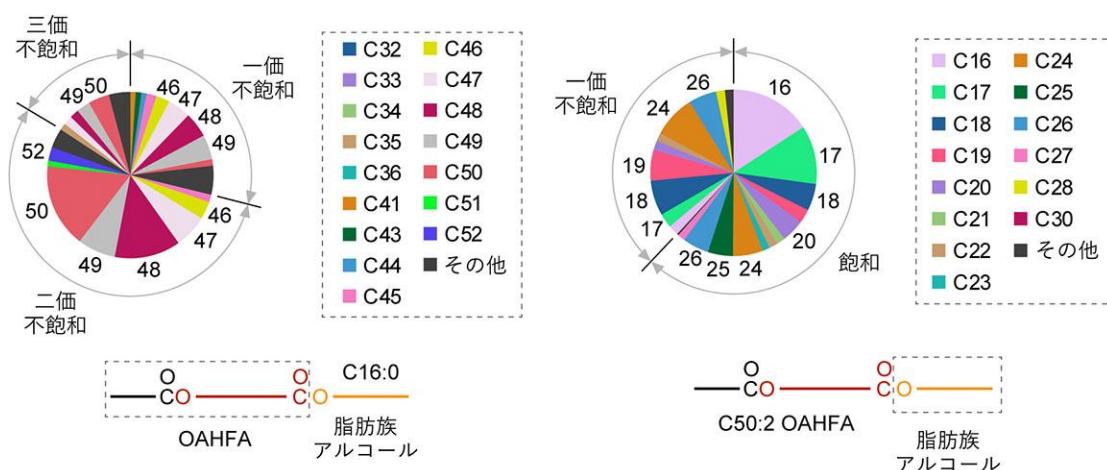


図 1. ヒトマイバム中のタイプ 1 ω ワックスジエステル組成

点線で囲んだ部分 (OAHFA 部分、左；脂肪酸族アルコール部分、右) について炭素鎖長と不飽和度を変化させて測定した。それぞれの分子種の割合を円グラフで示す。

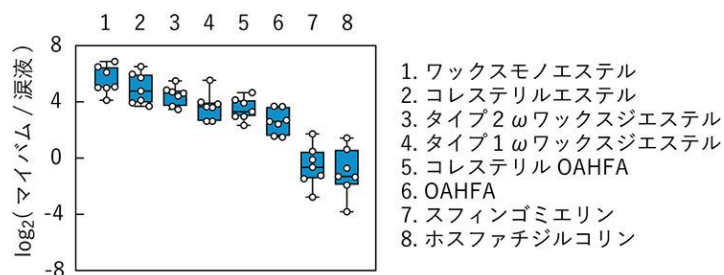


図 2. ヒトのマイバムと涙液中の脂質クラスの量の比の比較

【用語解説】

- *1 マイボーム腺 … 瞼に存在する皮脂腺の一種。特殊な脂質群（マイバム脂質）を産生。
- *2 質量分析 … 質量（正確には質量電荷比；イオンの質量と電荷の比）の違いに基づいて分子を分離・定量する方法。タンデム質量分析（MS/MS）とは、質量分析を連続して2回行うこと。
- *3 多重反応モニタリングモード … タンデム質量分析における測定モードの一種。特定の質量電荷比をもつイオンを選択後、不活性ガスの衝突によって断片化し、生じたイオンのうち特定の質量電荷比をもつものを選択する方法。本研究では、液体クロマトグラフィー（LC）という別の方法を疎水性度（水に馴染まない性質）の違いに基づいて分離後、このモードで解析した。本方法では、分子を疎水性度、質量、断片質量の三段階で選択することで特異性を高めている。
- *4 ワックスジエステル … ワックスエステルとは脂肪酸と脂肪族アルコール、すなわち炭化水素鎖にカルボキシ基（-COOH）をもつものと水酸基（-OH）をもつものがエステル結合（-CO-O-）したものの。ワックスモノエステルがエステル結合を一つもつものに対し、ワックスジエステルは二つもつ。
- *5 極性 … 分子や化学結合において電荷の偏りがある状態。極性分子同士は結合しやすい。水は極性分子であるため、極性が高い分子は水に溶けやすく、極性が低い分子は水に溶けづらい。脂質は一般的に極性が低いため水に溶けづらいが、脂質の中でも極性の高さには違いがある。
- *6 フェノールレッド綿糸 … 本来涙液量を測定するための糸であるが、今回は涙液採取の目的で使用。涙液が染み込んだ部分は赤色を呈する。
- *7 セブテープ … セブとは皮脂を表す。皮脂を採取するためのテープ。今回はマイバムを採取した。
- *8 ターゲットリピドミクス … ターゲットを絞って脂質を測定する方法。これに対して、ターゲットを絞らないノンターゲットリピドミクスがある。