

# 28SE-am01Q

神経細胞におけるケトン体利用酵素の Sp1 による転写調節

○長谷川 晋也<sup>1</sup>, 久米 紘幹<sup>1</sup>, 山崎 正博<sup>1</sup>, 福井 哲也<sup>1</sup>(<sup>1</sup>星薬大)

【目的】ケトン体は飢餓状態や糖尿病時の脳においては重要なエネルギー源であるが、脳ではケトン体による神経保護作用が報告されるなど神経におけるケトン体の生理的意義にも注目が集まっている。ケトン体であるアセト酢酸の利用には、ミトコンドリアでアセト酢酸をエネルギー産生のためにアセトアセチル CoA へと活性化する CoA 転移酵素と、コレステロールや脂肪酸合成系の基質として供給するためにサイトゾルで活性化するアセトアセチル CoA 合成酵素(AACS)が関与することが知られている。大脳においては AACS が神経細胞に特異的に発現し、Neuro-2a や PC-12 細胞の神経突起伸長時にその発現が上昇することから、本酵素が神経細胞でのケトン体の生理作用に重要な役割を果たしていると考えられる。そこで、神経細胞における AACS の生理的意義を検討する目的で以下の実験を行った。

【方法】マウス神経芽細胞腫である Neuro-2a 細胞にレチノイン酸を処置し、神経突起伸長時における AACS のプロモーター領域の転写活性を、ルシフェラーゼアッセイを用いて検討した。また、ChIP assay および siRNA を用い、転写因子の同定も併せて行った。

【結果・考察】神経突起伸長時における AACS のプロモーター活性を解析したところ、転写開始点から上流-3bp から-110bp の間において著しく活性が上昇し、この領域に存在する Sp1 結合配列に変異を導入すると、本酵素の転写活性が 50%減少した。そこで、ChIP assay および siRNA 導入により Sp1 による本酵素の転写調節を検討したところ、Sp1 が AACS のプロモーター領域に結合しており、そのノックダウンにより本酵素の発現が減少することが明らかとなった。従って、神経細胞における AACS の発現が Sp1 により調節されることが明らかとなった。