

# 26W-am02S

## レグマインによるケトン体利用酵素の切断と生理的意義

○柳下 衡平<sup>1</sup>, 長谷川 晋也<sup>1</sup>, 山崎 正博<sup>1</sup>, 今井 正彦<sup>1</sup>, 福井 哲也<sup>2</sup>, 高橋 典子<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>星薬大, <sup>2</sup>立命館薬)

【目的】従来飢餓や糖尿病時などグルコースが利用できない時の代替エネルギー源と考えられていたケトン体は、サイトゾルに存在するアセトアセチル CoA 合成酵素 (AACS) によって、コレステロールや脂肪酸合成、およびその他の生体内反応へのアセチル基供給源として利用される可能性が示唆されている。実際、我々は脂質代謝の盛んなマウス肝臓において AACS の発現を抑制すると、血中コレステロール濃度が減少することを明らかにしている。最近、我々は AACS がリソソーム酵素である legumain によって切断されることを明らかにした。legumain はシステインプロテアーゼであり、cathepsin などのプロテアーゼの活性化に関わっている。本研究では、AACS と legumain の関係を明らかにする目的で以下の実験を行った。

【方法】AACS のアスパラギン残基に点変異を導入してグルタミンに置換し、精製した AACS を legumain と反応させて切断サイトの同定を試みた。そして、hydrodynamic 法を用いて変異型 AACS をマウスの肝臓に導入し、AACS の切断に対する点変異導入の影響を検討した。また、同定した切断部位を基に切断型 AACS を作製し、ケトン体代謝活性を測定した。

【結果】AACS に点変異を導入した結果、503 番目と 547 番目のアスパラギンが、legumain の切断において重要な役割を果たす可能性が示唆された。マウス個体に変異型 AACS を導入した結果、547 番目のアスパラギンが legumain による切断に必要なことが明らかになった。また、1-547 番目の切断型 AACS は酵素活性が消失していた。さらに、legumain で切断されない変異型 AACS を導入すると、 $\alpha$ -tubulin のアセチル化が減少した。以上の結果から、legumain は AACS によるケトン体の基質利用を AACS の切断を介して制御している可能性が示唆された。