

23N-am06

脂質代謝におけるケトン体利用酵素の役割

○長谷川 晋也¹, 山崎 正博¹, 今井 正彦¹, 福井 哲也¹, 高橋 典子¹ (¹星薬大)

【目的】ケトン体は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と考えられてきた。しかし、サイトゾルにおいてケトン体であるアセト酢酸が、アセトアセチル CoA 合成酵素 (AACS) によってアセトアセチル CoA に変換され、コレステロールや脂肪酸合成に利用される可能性が示唆されている。我々は、マウスの肝臓において AACS を一過性に発現抑制すると、血中コレステロール濃度が減少することや、コレステロール合成系を調節する転写因子である SREBP-2 により、AACS が転写調節されることを明らかにした。以上のことから、AACS を介したケトン体代謝が、生体内の脂質代謝において重要な役割を果たしている可能性が考えられる。そこで、本研究では、CRISPR/Cas9 システムを用いて作製した AACS ノックアウトマウスを解析し、脂質代謝に対するケトン体利用経路の影響を検討した。

【方法】野生型と AACS を欠損した雄性マウスの血清における、ケトン体、コレステロール、トリグリセリド濃度を測定した。また、肝臓を摘出して、Total RNA やタンパク質を抽出後、real-time PCR 法及び Western blot 法により脂質代謝酵素の発現量を検討した。

【結果および考察】AACS ノックアウトマウスでは、血清中のケトン体濃度が有意に増加した。一方、コレステロールに変化は認められなかったが、トリグリセリド濃度は有意に減少した。コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素や脂肪酸合成酵素の発現に変動は認められなかった。以上の結果から、AACS を介したケトン体利用経路が、トリグリセリド代謝に重要な役割を果たす可能性が示唆された。