

# 新生児期のケトン体合成は翻訳後修飾を介してミトコンドリア機能を保護する

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD学会事務局 公開日: 2019-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 有馬, 勇一郎, 中川, 佳子, 竹尾, 透, 中潟, 直己, 辻田, 賢一 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003608">http://hdl.handle.net/10271/00003608</a>

## 優秀演題候補セッション

### 新生児期のケトン体合成は翻訳後修飾を介してミトコンドリア機能を保護する

有馬勇一郎\*<sup>1,2</sup>、中川佳子<sup>3</sup>、竹尾透<sup>3</sup>、中瀧直己<sup>3</sup>、辻田賢一<sup>1</sup>

Yuichiro Arima, Yoshiko Nakagawa, Toru Takeo, Koichi Nishiyama, Yasuhiro Izumiya, Koichi Kaikita, Kenichi Tsujita

<sup>1</sup> 熊本大学医学部 循環器内科

<sup>2</sup> 熊本大学国際先端医学研究拠点 (IRCMS)

<sup>3</sup> 熊本大学 生命資源研究・支援センター (CARD)

<sup>1</sup>Department of cardiovascular medicine, Kumamoto University

<sup>2</sup>IRCMS, Kumamoto University

<sup>3</sup>CARD, Kumamoto University

#### 【背景・目的】

新生児期においては満腹状態においてもケトン体合成が亢進している。しかしながら、その意義は明らかでない。

#### 【対象・方法】

新生児期のケトン体合成の意義を明らかにするため、CRISPR/Cas9 法を用いてケトン体合成の律速段階酵素であるミトコンドリア局在型 HMG-CoA synthase 2 の deletion mutant (*Hmgcs2* KO) を作成し、表現型を解析した。

#### 【結果】

*Hmgcs2* KO マウスは、ケトン体の一種である  $\beta$  ヒドロキシ酪酸 ( $\beta$  OHB) の血中濃度が有意に低下していた。胎性期に致死性の変化は認めなかったが、出生後数日で肝腫大を示し、著名な小滴性脂肪沈着を認めた。電子顕微鏡ではミトコンドリアの変性所見も観察され、メタボローム解析を実施すると、アセチル CoA が蓄積しているにも関わらず、TCA 回路内の代謝産物や ATP などのエネルギー代謝産物は *Hmgcs2* KO で有意に低下しており、ミトコンドリア機能不全に矛盾しない所見であった。一方で、iMPAQT 法による定量プロテオミクス解析では、*Hmgcs2* KO マウスの方が野生型と比較してミトコンドリアタンパクの量が多い傾向にある結果となり、機能不全の原因としてタンパク発現量の減少ではなく、翻訳後修飾による活性低下の関与が示唆された。メタボローム解析の結果アセチル CoA が蓄積していたことから、ミトコンドリアタンパクのアセチル化を評価すると、*Hmgcs2* KO マウスで有意にミトコンドリアタンパクのアセチル化が亢進しており、機能低下の要因であることが示唆された。

#### 【結論】

出産前後においては、栄養獲得手段が胎盤経由から授乳へと変化する。肝細胞が未成熟な状態で急速に増加する脂肪酸負荷に対して、ケトン体合成はアセチル CoA の蓄積を緩和し、ミトコンドリアタンパクを過度なアセチル化から回避することで保護的に作用すると考えられる。