

論文の内容の要旨

論文題目 アセチル CoA 合成酵素 2 型遺伝子欠損マウスの表現型解析

氏名 榊原伊織

(本文) アセチル CoA 合成酵素 (AceCS) は、酢酸からアセチル CoA を合成する酵素である。哺乳類には AceCS1、および、AceCS2 の 2 つの AceCS がそれぞれ別の遺伝子にコードされている。AceCS1 は細胞質に局在し、その組織分布は主に肝臓、白色脂肪組織である。AceCS1 は摂食により mRNA 発現が増加し、その転写制御は sterol regulatory element binding protein (SREBP) により行われており、AceCS1 により合成されたアセチル CoA は脂肪酸合成、コレステロール合成に使用されると考えられている。一方、AceCS2 はミトコンドリアに局在し、その組織分布は主に心臓、褐色脂肪組織、骨格筋である。AceCS2 は絶食により mRNA 発現が増加し、その転写因子としては krüppel-like factor 15 (KLF15) が知られており、AceCS2 により合成されたアセチル CoA は ATP 産生に使用されると考えられている。

私は AceCS2 欠損マウスの解析ならびに、AceCS2 の基質特異性による、その生理機能の解明を試みた。

AceCS2 の生理的機能を解明することを目的に AceCS2 欠損マウスを作製し、その表現型解析を行った。AceCS2 欠損マウスは通常食を与えた場合は生存可能であり、メンデルの法則に従い生まれた。成長曲線を解析したところ、AceCS2 欠損マウスは授乳期に野生型マウスに比べ、体重が減少した。授乳期には血中のケトン体濃度が高く、AceCS2 が欠損したことでケトン体の代謝不良が起きていると予想されたことから、ケトン体代謝が重要となる条件下において AceCS2 欠損マウスが体重減少をおこすかどうかを調べるために、血中のケトン体濃度を上昇させる餌であるケトジェニックダイエット負荷を行った。成熟マウスへのケトジェニックダイエット負荷により、AceCS2 欠損マウスは野生型マウスと比べ、体重増加が減少した。しかし、摂食量、酸素消費量には変化が見られなかった。また、離乳直後からケトジェニックダイエットを与えたところ、AceCS2 欠損マウスには成育できず、死亡する個体が見られ、離乳 3 週間後の生存率が約 50% となった。

また、絶食によっても、ケトジェネシスは亢進し、ケトン体代謝が重要となる。そこで、48 時間の絶食条件下における表現型の解析を行ったところ、AceCS2 欠損マウスは野生型マウスに比べて体重減少が大きく、体温の維持、トレッドミルによる持久運動にも支障が見られた。

1 型糖尿病では、インスリン分泌ができないため、糖の取り込み障害がおき、ケトン体の代謝が重要となる。そこで、ストレプトゾトシンの投与による 1 型糖尿病病態モデルにおける表現型の解析を行った。AceCS2 欠損マウスではストレプトゾトシン投与後の生存率が

低下した。以上の結果から、授乳期、ケトジェニックダイエット負荷時、絶食時、STZ 投与による 1 型糖尿病態時のケトジェニックコンディションにおいて、**AceCS2** が生理的に重要な役割を果たしていることが示唆された。

AceCS2 欠損マウスの表現系の解析から、ケトジェニック条件下において **AceCS2** が重要な機能を果たしていることが示唆されたため、アセト酢酸、 β ヒドロキシ酪酸の 2 つのケトン体に対する **AceCS2** の酵素活性の解析を行った。**AceCS2** は酢酸だけでなく、ケトン体の一つであるアセト酢酸を基質とすることが明らかになった($K_m=1.1$ mM)。ケトン体は絶食時には血中濃度が 2 mM まで上昇することから、絶食時等のケトジェニック条件下には **AceCS2** が生理的にケトン体を代謝する可能性が示唆された。

以上の結果から、ケトジェニック条件下では、**AceCS2** 欠損マウスがエネルギー代謝に異常を起こすこと、また、**AceCS2** がアセト酢酸を代謝することが明らかになり、**AceCS2** は授乳期、ケトジェニックダイエット負荷時、絶食時等のケトジェニック条件下では、ケトン体代謝において重要な役割を担っていることが示唆された。