

日本生物工学会 2021 年度第 3 回脂質駆動学術産業創生研究部会講演会

題名；メタボロミクスを活用した肝細胞における中鎖脂肪酸代謝物解析

氏名；○伏見 達也¹⁾、和泉 自泰²⁾、高橋 政友²⁾、秦 康祐²⁾、村野 賢博¹⁾、馬場 健史²⁾

所属；¹⁾日清オイリオグループ株式会社、²⁾九州大学 生体防御医学研究所

【目的】炭素鎖が 6-12 の脂肪酸は広義には中鎖脂肪酸 (MCFAs) と呼ばれ、肝臓にてグルコース代替のエネルギー源となるケトン体を産生すると考えられている点から、様々な臨床研究領域で注目されている。ケトン体産生の場合である肝臓を対象とした MCFAs の代謝研究は、主に肝細胞を用いた *in vitro* で実施されてきた。しかしながら、従来の研究では MCFAs の肝代謝の一部についての報告に留まっており、代謝総体の定量的な機能解析はなされておらず、MCFAs 代謝の全容、代謝運命に関しては十分な解明には至っていない。また、個々の鎖長の異なる MCFA の代謝特性についても全てが明らかにされていない。本研究では、肝細胞である AML12 細胞を用いて、MCFAs および長鎖脂肪酸 (LCFAs) で処理した AML12 細胞のメタボローム解析を行った。種々のメタボローム分析技術を駆使したメタボリックプロファイリングおよび安定同位体標識 MCFA を使用した動的メタボローム解析を実施することで、MCFAs の代謝特性、代謝運命を明らかにすることを目的とした。

【方法と結果】測定対象となる代謝物の物理的特性に応じて、3 種の親水性代謝物分析法と 2 種の疎水性代謝物分析法を用いたワイドターゲットメタボローム分析を実施した。その結果、各 FA で処理した AML12 細胞から 183 種の親水性代謝物および 688 種の疎水性代謝物の計 871 種の代謝物を同定、相対定量することに成功した。得られた代謝プロファイルデータから、MCFA/LCFA 間、MCFA 種間で異なる代謝特性を示すことを明らかにした。次に、メタボローム分析技術と安定同位体標識を組み合わせた代謝ターンオーバー解析を活用し、AML12 肝細胞を 13C8-FA 8:0 および 13C18-FA 18:1 で処理することで FA の代謝動態を観察した。その結果、FA 8:0 はアセチル-CoA に迅速に変換されケトン体、クエン酸回路中間体、一部の糖原生アミノ酸に資化されることを定量的に示した。一方の FA 18:1 はトリアシルグリセロール (TG) 合成の基質として資化されることを TG の 13C 標識化率を指標として初めて示した。