

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

伏見, 達也

<https://hdl.handle.net/2324/4474950>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



| | | | |
|--------|-------------------------------|------|-----------|
| 氏 名 | 伏見 達也 | | |
| 論 文 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 | | |
| 論文調査委員 | 主 査 | 九州大学 | 教授 諸橋 憲一郎 |
| | 副 査 | 九州大学 | 教授 神田 大輔 |
| | 副 査 | 九州大学 | 教授 久保田 浩行 |

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、中鎖脂肪酸 (MCFAs) の代謝特性、代謝運命を明らかにすることを目的として、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 細胞について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に取り組んだものである。

AML12 細胞における MCFA/LCFA 間、MCFA 種間の代謝を評価するために、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および 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、各脂肪酸で処理した 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 種間で代謝評価した結果、ラウリン酸 (FA 12:0) 処理は、オクタン酸 (FA 8:0) およびデカン酸 (FA 10:0) と比較して代謝プロファイルが大きく異なり、トリアシルグリセロール (TG)、コレステロール (Cholesterol)、コレステロールエステル (ChE)、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、リゾホスファチジルエタノールアミン (LPE)、リゾホスファチジルコリン (LPC)、セラミド (Cer)、ヘキソシルセラミド (HexCer) の各脂質量を増加させることを明らかにした。一方、FA 8:0 および FA 10:0 処理は、AML12 細胞のケトン体産生を亢進した。また、FA 8:0 処理はコントロールと比較して TG 組成を変化させるものの、TG 量およびその他脂質量において有意な差を示さなかった。また、LCFAs に分類されるオレイン酸 (FA 18:1) 処理は TG 合成経路に関与するホスファチジン酸 (PA)、ジアシルグリセロール (DG)、TG 量を増加させ、TG 合成の基質として利用されることが示唆された。

続いて、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 細胞を $^{13}\text{C}_8$ -FA 8:0 および $^{13}\text{C}_{18}$ -FA 18:1 で処理することで個々の脂肪酸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および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 TG 合成の基質として資化されることを TG の ^{13}C 標識化率を指標として初めて示した。

以上の結果は、MCFA/LCFA 間、MCFA 種間の包括的かつ定量的な代謝評価によって、肝細胞における個々の MCFAs の代謝特性、代謝運命を明らかにしたことで、栄養状態や疾患に応じて脂肪酸種、組成を調整した食用油脂の提供に寄与するものである。また、本研究内容は、申請者を筆頭著者とする論文として国際学術誌に発表している。

以上、本研究は博士 (理学) の学位を得る資格を有するものと認める。