

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		エネルギー燃焼系に立脚したメタボリックシンドローム治療法開発の分子基盤			
研究テーマ (欧文) AZ		Fasting Induced Hypothermia and Reduced Energy Production in Mice Lacking Acetyl-CoA Synthetase 2			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) サカイ	名) ジュロウ	研究期間 B	2007 ~ 2009 年
	漢字 CB	酒井	寿郎	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	Sakai	Juro	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		酒井寿郎・東京大学先端科学技術研究センター・教授			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>アセチル-CoA 合成酵素 (AceCS) は酢酸と CoA から、アセチル-CoA を合成する。AceCS1とミトコンドリアに存在する AceCS2が存在する(Fujino et al JBC 2000)。翻訳後修飾として AceCS は Sirt1、AceCS2は Sirt3 によって脱アセチル化され、不活化される。AceCS1は SREBP によって調節され脂質合成に寄与するのに対し(Ikeda et al JBC2001)、AceCS2は Krüppel like factor(KLF15)によって制御され絶食時に誘導される。KLF15 は低血糖時に誘導される転写因子であり、骨格筋と肝臓においてはアミノ酸を分解する一連の酵素の転写を制御する。KLF15 のノックアウトマウスは絶食時に遷延する強度の低血糖を示すことが報告されている。</p> <p>離乳後1ヶ月は通常食を与え、その後低炭水化物糖高脂肪食に変えると、AceCS2-/-では体重の増加の減少が見られたことから、このマウスに、授乳直後から低糖高脂肪食を与えると遷延する低血糖、低体温、低体重を呈し、3-4日までに約50%のマウスが死亡した。生き残ったマウスもこの期間全く同様に低血糖、低体温、低体重を呈したが50%は生き残った。遊離脂肪酸、ケトン体は AceCS2-/-、AceCS2+/+ともに高値で互いの群間に差は認められなかった。しかし、このダイエットで生存可能であった50%のマウスも成熟後まで顕著な体重増加の低下が認められ、最終的に25gの体重差が野生型と比べて認められた</p> <p>通常の chow ダイエット下の成熟マウスの解析では、絶食にて有意な体温の低下、体重低下が同様に認められた。トレッドミルの持久運動実験では持久力の低下が見られた。さらに、グルコースの利用が著しく傷害されたストレプトゾトシンで誘導された I 型糖尿病モデルマウスでは6日までに AceCS2-/-は全て死亡した。この条件では AceCS2+/+は全て生存可能であった。</p> <p>以上より、以上より、アセテートは、低血糖、糖尿病などのケトジェニックな状態で生産され、ケトン体や長鎖脂肪酸同様エネルギー源として必須なものであることが示された。そしてケトジェニックな状態で転写が上昇する AceCS2 はこれらの代謝に必須であることが示された。</p>					
キーワード FA	Acetate	Ketogenic condition	KLF15	Hypothermia	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Fasting Induced Hypothermia and Reduced Energy Production in Mice Lacking Acetyl-CoA Synthetase 2							
	著者名 ^{GA}	Sakakibara I et al	雑誌名 ^{GC}	Cell Metabolism					
	ページ ^{GF}	191~202	発行年 ^{GE}	2	0	0	9	巻号 ^{GD}	9
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Acetate is activated to acetyl-CoA by acetyl-CoA synthetase 2 (AceCS2), a mitochondrial enzyme. Here, we report that the activation of acetate by AceCS2 has a specific and unique role in thermogenesis during fasting. In the skeletal muscle of fasted *AceCS2*^{-/-} mice, ATP levels were reduced by 50% compared to *AceCS2*^{+/+} mice. Fasted *AceCS2*^{-/-} mice were significantly hypothermic and had reduced exercise capacity. Furthermore, when fed a low-carbohydrate diet, 4-week-old weaned *AceCS2*^{-/-} mice also exhibited hypothermia accompanied by sustained hypoglycemia that led to a 50% mortality. Therefore, AceCS2 plays a significant role in acetate oxidation needed to generate ATP and heat. Furthermore, *AceCS2*^{-/-} mice exhibited increased oxygen consumption and reduced weight gain on a low-carbohydrate diet. Our findings demonstrate that activation of acetate by AceCS2 plays a pivotal role in thermogenesis, especially under low glucose or ketogenic conditions, and is crucially required for survival.