

**【目的】** ケトン体は飢餓時のエネルギー源として知られる代謝産物であるが、近年多面的作用を持つことが明らかとなり注目されている。我々は、ケトン体合成の律速段階酵素である HMG-CoA synthase2 (Hmgcs2) のノックアウトマウスを作製し、ケトン体代謝の新たな機能として、ミトコンドリアを保護する作用があることを明らかにした。また、核においてはケトン体の一つである  $\beta$  ヒドロキシ酪酸の欠乏に伴い、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の阻害作用が減弱してヒストンの脱アセチル化が亢進することも確認し、これらの結果は、ケトン体が単に空腹時のエネルギー基質として機能するだけでなく、ミトコンドリアの機能やエピゲノム構造を制御することで、多面的な作用をもたらしていることを示した。今回の研究では心臓を対象として、ケトン体代謝の持つ多面的作用の何が循環器制御機構に重要であるかを検証することを目指し、研究を進めた。

**【方法】** 新生児期の心臓におけるケトン体合成の意義を明らかにするため、ケトン体合成不全マウスを用いて新生仔期における心筋成熟能を評価した。また、心筋成熟に関わる機序として、ミトコンドリア機能や転写制御・ヒストン修飾の変化を、それぞれメタボロミクス解析、一核解析、ChIP-seq 解析を実施して検証した。

**【結果】** Real time PCR 法を用いてケトン体代謝が変化する時期を検討した結果、新生仔期の生後 3 日から 5 日目にかけて心筋細胞で広範囲に Hmgcs2 が発現し、ケトン体合成が亢進することを確認した。続いて、新生児期の心臓におけるケトン体合成の意義を明らかにするため、ケトン体合成不全マウスを用いて表現型を解析した結果、野生型と比較してケトン体合成不全マウスでは有意に心筋の成熟が遅延していることが確認された。最近の報告にてミトコンドリア機能障害がケトン体合成不全による心筋成熟不全の原因になるとの報告があったが、我々の検討では明らかなミトコンドリア機能障害は確認できなかった。そこで、心筋成熟不全の背景にある未知の分子メカニズムを明らかにするため、1 細胞解析を実施した結果、成熟した心室心筋において発現する Tnnt2 などの遺伝子発現が有意に低下していることが確認された。心筋成熟過程における Tnnt2 の発現は、ヒストンタンパクのアセチル化修飾により制御されることが知られていたため、心筋細胞特異的な ChIP-seq 解析を実施した結果、野生型と比較して、心筋細胞特異的に H3K27 のアセチル化が低下していることが確認された。以上の経過より、新生仔期のケトン体合成は、ヒストン修飾を介して心筋細胞の成熟に寄与している可能性が示唆された。

ケトン体代謝による多面的な作用

