

1. ケトン体産生の制御機構と抗老化

准教授

西田 友哉

順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学講座

▼ Summary

ケトン体は、グルコースの利用が制限されたカタボリックな状況下において主に肝臓で合成され、脳・心筋・骨格筋といった重要臓器へのエネルギー供給を担っている。最近では、臓器保護や抗老化作用をはじめとするケトン体の新たな役割が次々と見出され、エネルギーバランスの調節以外の観点でも注目されている。本稿では、まず①ケトン体の産生とその制御機構について述べた後、②ケトン体を介した抗老化メカニズムについて、臓器保護を中心としたマクロの知見、および分子生物学的な機序を中心としたよりミクロの観点から概説する。

▼ Key Words

ケトン体, β -OHB, β -ヒドロキシ酪酸化, HDAC, 抗老化

ケトン体の産生とその制御機構

ケトン体は、グルコースの利用が制限された飢餓時における代替エネルギー源として機能する。特に脳では脂肪酸の利用が限られているため重要な役割を果たすが、骨格筋や心筋、腎などもケトン体をエネルギー源として利用する¹⁾。

飢餓時では、脂肪細胞のトリアシルグリセロール (TAG) が分解され、遊離脂肪酸が血中に放出される。遊離脂肪酸は肝細胞内に取り込まれアシルCoAとなり、carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) を介したカルニチンシャトル機構によりミトコンドリアマトリックスに移行する。アシルCoAはそこで β 酸化を受け、アセチルCoAが産生される。このアセチルCoAの肝細胞内TCA回路 (tricarboxylic acid cycle) での利用は限ら

れており、大部分はmitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (mThiolase) によりアセトアセチルCoAとなる。アセトアセチルCoAは3-hydroxymethylglutaryl-CoA synthase 2 (HMGCS2) によりアセチルCoAとの縮合を受け、3-hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) となる。HMG-CoAはHMG-CoA lyase (HMGCL) によりアセチルCoAとケトン体であるacetoacetate (アセト酢酸, AcAc) に分解される。アセト酢酸はD- β -hydroxybutyrate dehydrogenase 1 (BDH1) によりD- β -hydroxybutyrate (β -ヒドロキシ酪酸, β -OHB) に還元され、AcAcと β -OHBは主要なケトン体として血中に放出される (図1)。

産生されたケトン体は、肝外細胞に取り込まれ、 β -OHBはBDH1の作用によりAcAcに戻される。AcAcはsuccinyl-CoA:3-oxoacid-CoA transferase (SCOT) によりサクシニルCoA由来のCoAの修飾を受け、アセトア