

# 肝臓におけるNudt7によるファゴソーム形成機構の解明

健康デザイン学科 4B 福田美衣香 指導：花香博美

## 【Summary】

本研究では、Nudt7を過剰発現させたマウスの肝臓のRNAシーケンスデータを用いて、トランスクリプトーム解析及びパスウェイ解析を行なった。有意差の高いパスウェイのうち「**ファゴソーム形成経路**」に着目し、**CoA濃度低下と脂肪酸酸化抑制の関連性**について考察した。

## 【Introduction】

肝臓での細胞補酵素A(CoA)レベルは合成と分解のバランスで変化し、Nudt7過剰発現においては分解の増加により、CoA濃度は低下し脂肪酸酸化は減少する。CoAはエネルギー代謝を含む広範囲な酵素反応の基質や補酵素として必須であり、オートファジーなどをサポートする役割を担っている。Nudt7は、現在知られている肝臓の主要なCoA分解酵素であり、幅広いCoA基質を加水分解する。そこで本研究では、肝臓におけるNudt7のCoA濃度低下に関わるフェノタイプについて検討するため、パスウェイ解析を行い、関連性がある分子を同定した。

## 【Method】

### 1.Strand NGS(NGS)

ENA(EUROpean Nucleotide Archive)よりRNAシーケンスデータをダウンロードし、Nudt7を過剰発現させた肝臓のトランスクリプトーム解析を行った。Fold Change (2.5倍)により発現差のある分子を抽出した。

### 2.パスウェイ解析

NGSの解析データをIngenuity Pathway Analysis (IPA)に取り込み、パスウェイ解析を行った。Nudt7代謝経路と関連の高い「Phagosome Formation」を選択し、Nudt7発現による肝臓におけるファゴソーム形成機構について検討した。

## 【Result】

### 1. Strand NGS(NGS)

トランスクリプトーム解析の結果、223個の分子に発現差が認められた。既知のパスウェイ(WikiPathways)にマッピングを行なったところ72個のパスウェイが示され、その中で最も有意差のあるものは**マトリックスメタロプロテアーゼ経路**であった。

MMP8,MMP16,MMP24において発現の上昇が認められた。

### 2.パスウェイ解析

IPAによる解析では、有意差のあるパスウェイが150個示された。その中で筆者は最も優位性の高い「**ファゴソーム形成経路**」に着目した。

## 【Discussion】

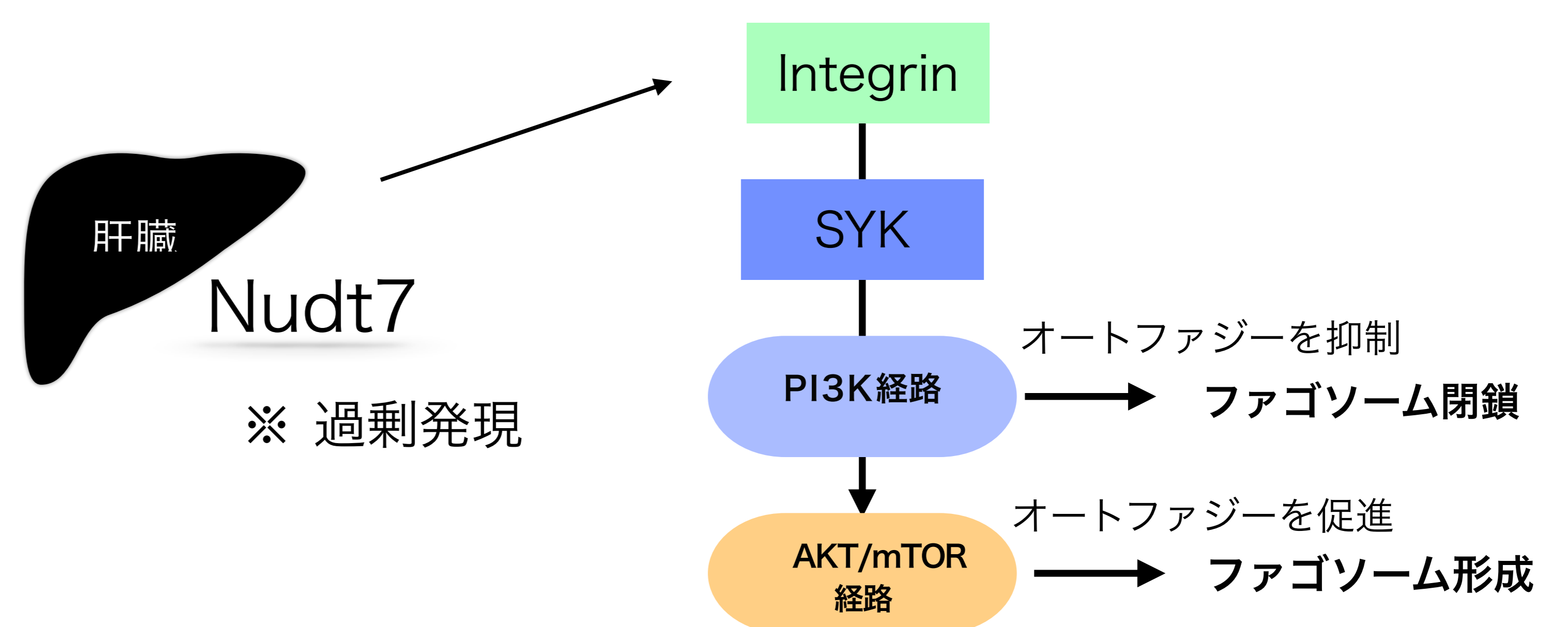
ファゴソームは、たんぱく質の異常やオルガネラの過剰や損傷といった外部刺激からオートファジーが誘導されると形成される。

### 〈PI3K経路〉

PI3Kシグナルについてはあまり解明が進んでいないが、オートファジーを抑制の制御については唯一明らかになっている。

### 〈AKT/mTOR経路〉

活性化されたmTORはオートファジーは抑制し、不活化されたmTORはオートファジーは誘発する。



本来であれば以上のような流れでファゴソーム形成が行われているが、本研究では**Nudt7の過剰発現により、介在分子インテグリンがダウンレギュレートしたことにより、SYKが不活化し、PI3K/AKT/mTORにも不活化が認められた。**インテグリンのダウンレギュレートには「**マトリックスメタロプロテアーゼ経路**」に起因するものであると考えられる。ファゴソーム形成が不活化すると脂肪酸酸化の抑制、ひいてはCoA濃度の低下に繋がる。