

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

## 主論文の要旨

### Regulation of Branched-Chain Amino Acid Catabolism

論文題目 (分岐鎖アミノ酸分解の調節)

氏名 \* 申請者氏名 ZHEN, Hongmin

## 論文内容の要旨

血漿アミノ酸濃度は哺乳動物の細胞内アミノ酸濃度に反映されるが、その調節メカニズムは解明されていない。本研究において、我々は、システム L の阻害剤として 2-aminobicyclo-(2,2,1)-heptane-2-carboxylic acid (BCH) 処理または mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) の阻害剤としてラパマイシン処理をしたマウスと処理しないマウスを用いて、ロイシンを投与した時の血漿アミノ酸組成に対する影響を検討した。ロイシン投与後の血漿ロイシン濃度の上昇は、血漿イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン濃度を減少させたが、BCH 処理によりロイシンのこの作用はほぼ完全に阻害された。ラパマイシン処理では、ロイシンの作用に対して BCH 処理よりもかなり小さな影響しか無かった。これらの結果は、ロイシンが血漿分岐鎖アミノ酸(BCAAs)、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン濃度を調節しており、その機構にはシステム L アミノ酸輸送体が関与していることを示唆している。

分岐鎖  $\alpha$ -ケト酸脱水素酵素(BCKDH)複合体は、BCAA 分解系の第 2 ステップの反応を制御して BCAA 分解を調節している。本研究では、我々はマウス心臓の BCKDH 複合体に対する mTORC1 阻害剤ラパマイシンの処理の影響を *in vivo* で検討した。コントロールマウスにおけるロイシン経口投与は、心臓のロイシンと  $\alpha$ -ケトイソカプロン酸濃度の増加とともに BCKDH 複合体を活性化した。しかし、ラパマイシン処理の場合では心臓のロイシンと  $\alpha$ -ケトイソカプロン酸濃度の同様な増加にも関わらずロイシンによる BCKDH 複合体の活性化は有意に抑制された。ラパマイシン処理はリボソームタンパク質 S6 キナーゼ 1 のリン酸化により測定した mTORC1 の活性を完全に阻害した。これらの結果より、mTORC1 は心臓の BCAA 分解の調節に関与していることが示唆された。