

モデル生物 *C. elegans* のペルオキシソーム・ β 酸化に隠された「暗黒物質」の存在

大高 潤之介

β 酸化は脂肪酸を酸化して脂肪酸アシル CoA を生成し、そこからアセチル CoA を切り出し脂肪鎖を C2 ずつ短くしていく代謝経路のことであり動物・植物細胞共に存在する。動物の場合 β 酸化は 2 種の細胞小器官で働いており、それは長鎖脂肪酸分解を担当するペルオキシソームと中～短鎖まで分解されたものをさらに分解するミトコンドリアである。生み出されたアセチル CoA はクエン酸回路、発酵、エネルギー発生など使用されるだけでなく、テルペノイドをはじめとする二次代謝物質産生にも密接に関わっている。モデル生物・線虫 *C. elegans* にとっての β 酸化は適した脂肪鎖が結合したアスカロシド類（誘引、忌避、集団形成、嗅覚応答などのシグナル物質として作用する糖物質）を産生する重要な役割を持つ。本研究では野生株と β 酸化経路改変株のマスマスペクトル比較解析により *C. elegans* と *P. pacificus* では数百種の未同定代謝物が各生育ステージに関わることを突き止めた。 β 酸化に依存する領域のメタボロームは多様であり、ヌクレオシドや神経伝達物質代謝にクロスしていることが判明した。さらに、 β 酸化特異メタボロームは組織や生育ステージによって異なることが明らかとなった。特に興味深い化合物については有機合成あるいは単離し NMR で構造解析を行った。本法は線虫だけでなく、他の生物の未知代謝物にも応用可能になると期待される。代謝産物の解析、同定から遺伝子経路の理解への展開はこれからのバイオロジー領域で活発化すると予想したので紹介する。

紹介論文

Metabolomic "Dark Matter" Dependent on Peroxisomal β -Oxidation in *Caenorhabditis elegans*. Artyukhin AB¹, Zhang YK¹, Akagi AE², Panda O¹, Sternberg PW², Schroeder FC¹. *J Am Chem Soc.* 2018 140:2841-2852

¹ Boyce Thompson Institute and Department of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University, Ithaca, New York 14850, United States.

² Division of Biology and Biological Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, California 91125, United States.

要旨 (Abstract)

Peroxisomal β -oxidation ($p\beta o$) is a highly conserved fat metabolism pathway involved in the biosynthesis of diverse signaling molecules in animals and plants. In *Caenorhabditis elegans*, $p\beta o$ is required for the biosynthesis of the ascarosides, signaling molecules that control development, lifespan, and behavior in this model organism. *Via* comparative mass spectrometric analysis of $p\beta o$ mutants and wildtype, we show that $p\beta o$ in *C. elegans* and the satellite model *P. pacificus* contributes to life stage-specific biosynthesis of several hundred previously unknown metabolites. The $p\beta o$ -dependent portion of the metabolome is unexpectedly diverse, e.g., intersecting with nucleoside and neurotransmitter metabolism. Cell type-specific restoration of $p\beta o$ in $p\beta o$ -defective mutants further revealed that $p\beta o$ -dependent submetabolomes differ between tissues. These results suggest that interactions of fat, nucleoside, and other primary metabolism pathways can generate structural diversity reminiscent of that arising from combinatorial strategies in microbial natural product biosynthesis.