|  |
| --- |
| **(Sample)** |
| XVIII型コラーゲン欠損マウスの肝臓で起こると思われる代謝機構の変化 | **Possible metabolic changes in the liver of Collagen XVIII knock out mice** |
| 百田龍輔1、米澤朋子2、柳井広之3、大橋俊孝2 | Momota R1, Yonezawa T2, Yanai H3, Oohashi T2 |
| 1岡山大学大学院医歯薬学域人体構成学、2分子医化学、3岡山大学病院病理診断科 | 1Department of Human Morphology; 2Molecular Biology and Biochemistry, Okayama University; 3Department of Pathology, Okayama University Hospital |
| 【目的】XVIII型コラーゲン遺伝子の変異で起こるKnobloch症候群（KNO1）やCol18a1-/-マウスでこれまでに高脂血症や脂肪肝などの脂質代謝異常が起こることが報告されている。我々は全身の代謝において重要な器官である肝臓に注目し 、XVIII型コラーゲンがどのように代謝に影響を及ぼすかについてトランスクリプトーム解析、代謝モデルを用いたシミュレーションによる比較を行なった。  【方法】野生型、XVIII型コラーゲン欠損マウスの肝臓からRNAを抽出し、RNA-seqによりトランスクリプトーム解析を行なった。発現に有意な差がある遺伝子群 (Differentially expressed genes: DEGs) について、遺伝子オントロジー解析、Cytoscapeでネットワーク解析を行い、変動している生物学的経路を抽出した。また、metabolicatlas.orgのマウス肝臓の代謝モデル（Genome Scale Metabolic Model: GEM) を用いて、DEGsのデータを反映させたモデルを新たに作成し、コンピューターによるシミュレーションを行い、欠損マウスで変化が起こる代謝経路と代謝産物を予測した。  【結果】 Col18a1-/-マウス肝臓において、脂質代謝、酸化ストレス、炎症などに関わる生物学的経路が変化することが予測された。また細胞への取り込み、分泌に変化が見られる代謝産物が多く検出された。  【結論】トランスクリプトームデータとGEMによる解析は、細胞外基質が代謝経路に与える影響を調べる上で重要なツールとなりうる。例えば、結合組織病変で起こる代謝経路・代謝産物の変化の予測、疾患の薬理学的な予防などへの応用が期待できる。 | [Objective] Knobloch syndrome type I (KNO1) patients with *COL18A1* mutations and mice deficient in Collagen XVIII (*Col18a1-/-*) have been reported to manifest abnormal lipid metabolism such as hypertriglyceridemia and fatty liver by unknown mechanism. To elucidate how deficiency of *Col18a1* affects lipid metabolism, we performed transcriptomic analysis of the liver, an essential organ for metabolism, and predicted possible alterations of biological pathways and metabolites by further in silico analyses.  [Methods] Total RNAs were collected from the 8-month-old mice livers and were RNA-sequenced (N=3). Detected differentially expressed genes (DEGs) were subjected to gene ontology enrichment analysis by DAVID and network analysis with Cytoscape to reveal altered biological pathways. Additionally, we used DEGs to build genome scale metabolic models (GEMs) to predict possible changes in biochemical pathways and metabolites by computer simulations with the COBRA Toolbox.  [Results] The pathways such as lipid metabolism, oxidative stress, and inflammatory reactions were predicted to be altered in the liver of *Col18a1* knock out mice. In addition, cellular uptakes/secretions were predicted to be altered for certain fatty acids and amino acids, which would lead to accumulation inside the cell.  [Conclusion] Combination of transcriptomic data and computer simulation described above can be a powerful tool to analyze cellular responses to altered ECM environments, especially to predict possible changes of metabolic pathways and metabolites, which could be exploited as new biological markers or new pharmacological targets to treat ECM-related diseases. |
| キーワード：Collagen XVIII, 代謝, シミュレーション | Key words: Collagen XVIII, Metabolism, Simulation |