

Title	肝臓での窒素代謝に見られる代謝区域化の成因の理論的解明
Sub Title	Mathematical exploration of metabolic heterogeneity in hepatic nitrogen metabolism
Author	内藤, 泰宏(Naito, Yasuhiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>肝臓の組織学的構成単位である肝小葉内には、エネルギー代謝、脂質代謝、窒素代謝、シトクロムP450による異物代謝など数多くの代謝経路について、血流の上流から下流にかけて、metabolic zonationと呼ばれる代謝酵素の活性、代謝物質の量および流束の不均一性がみられる。現象論としては1990年代には数多くの知見が集積しており、近年、空間的遺伝子発現調節を制御するシグナル伝達経路の解明も進んでいる。その一方で、それぞれの代謝経路について、なぜzonationが存在するかについては、直観的な解釈に止まり、定量的な検討はほとんど進んでいない。その主たる理由のひとつは、先端の遺伝子工学技術を用いても、着目した遺伝子の肝小葉内での空間的な発現分布を制御し、野生型とは異なるzonationをつくりだすことが困難であることにある。</p> <p>本研究では、数理モデルとコンピュータシミュレーションを用い、野生型とは異なるzonationとの比較を通して、野生型のmetabolic zonationがいかなる選択圧に適応しているのかを推定する。今回は、数理モデルを単純化するために、肝臓に局限して発現する尿素回路を中心とする窒素代謝を対象に選んだ。哺乳類は排出する窒素の大部分を尿素として尿中に排泄し、尿素産生は専ら肝臓で行われる。また、個体内への窒素の流入のほとんどは下部消化管を通して行われる。恒常性維持の観点から、下部消化管から体内への窒素流入量と肝臓における尿素産生量は、週～月程度の時間枠で見たとき、厳密に均衡していなければならない。こうした窒素恒常性の制約や、腹腔循環など循環器系の構成、肝内窒素代謝関連分子の速度論的特性などを盛り込んだマウス窒素代謝の『野生型』数理モデルを構築した。この野生型モデルを基盤に、モデルパラメータにランダムな摂動を加え、多数の『変異型』モデルを作成し、そのすべてについてシミュレーションを実行した。その結果の比較解析から、野生型の「設計」はエネルギー効率を高める方向に最適化されている可能性が示唆された。</p> <p>In the hepatic lobule, which is a structural unit of the liver, many metabolic pathways, such as energy metabolism, lipid metabolism, nitrogen metabolism, etc. are simultaneously running. For almost every pathways, metabolic heterogeneities among the upstream and downstream of the blood flow in the lobule has been observed. Recently, signal molecules that regulates the heterogeneities have been detected. However, the reason why the metabolic heterogeneities exist is limited to intuitive interpretation, and it is hard to explain using quantitative experimental measurements.</p> <p>We used mathematical models and computer simulation to estimate which selective pressure the wild type metabolic heterogeneity is adapted to. In order to simplify the mathematical model, we chose nitrogen metabolism in which the urea cycle is exclusively expressed in the liver. Mammals excrete most of the waste nitrogen in the urine as urea, and urea production occurs exclusively in the liver. Most of the nitrogen influx into the individual occurs in the lower digestive tract. To maintain the homeostasis of nitrogen in the body, the nitrogen influx from the lower digestive tract and the urea production in the liver must be strictly balanced within a time frame of about a week to a month. We constructed a 'wild-type' mathematical model of mouse nitrogen metabolism that incorporates the constraints of nitrogen homeostasis, the anatomical structure of circulatory system, and the kinetic characteristics of nitrogen metabolism related enzymes. Thousands of 'mutant' models are derived from the 'wild-type' model by applying random perturbations to some model parameters. Comparative analysis of simulation results of all models suggested that the wild-type 'design' might be optimized for energy efficiency of systematic nitrogen homeostasis.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180086">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180086</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	環境情報学部	職名	准教授	補助額	300 (A) 千円
	氏名	内藤 泰宏	氏名 (英語)	Yasuhiro Naito		
研究課題 (日本語)						
肝臓での窒素代謝に見られる代謝区域化の成因の理論的解明						
研究課題 (英訳)						
Mathematical exploration of metabolic heterogeneity in hepatic nitrogen metabolism						
1. 研究成果実績の概要						
<p>肝臓の組織学的構成単位である肝小葉内には、エネルギー代謝、脂質代謝、窒素代謝、シトクロム P450 による異物代謝など数多くの代謝経路について、血流の上流から下流にかけて、metabolic zonation と呼ばれる代謝酵素の活性、代謝物質の量および流束の不均一性がみられる。現象論としては 1990 年代には数多くの知見が集積しており、近年、空間的遺伝子発現調節を制御するシグナル伝達経路の解明も進んでいる。その一方で、それぞれの代謝経路について、なぜ zonation が存在するかについては、直観的な解釈に止まり、定量的な検討はほとんど進んでいない。その主たる理由のひとつは、先端の遺伝子工学技術を用いても、着目した遺伝子の肝小葉内での空間的な発現分布を制御し、野生型とは異なる zonation をつくりだすことが困難であることにある。</p> <p>本研究では、数理モデルとコンピュータシミュレーションを用い、野生型とは異なる zonation との比較を通して、野生型の metabolic zonation がいかなる選択圧に適応しているのかを推定する。今回は、数理モデルを単純化するために、肝臓に局限して発現する尿素回路を中心とする窒素代謝を対象に選んだ。哺乳類は排出する窒素の大部分を尿素として尿中に排泄し、尿素産生は専ら肝臓で行われる。また、個体内への窒素の流入のほとんどは下部消化管を通して行われる。恒常性維持の観点から、下部消化管から体内への窒素流入量と肝臓における尿素産生量は、週～月程度の時間枠で見たとき、厳密に均衡していなければならない。こうした窒素恒常性の制約や、腹腔循環など循環器系の構成、肝内窒素代謝関連分子の速度論的特性などを盛り込んだマウス窒素代謝の『野生型』数理モデルを構築した。この野生型モデルを基盤に、モデルパラメータにランダムな摂動を加え、多数の『変異型』モデルを作成し、そのすべてについてシミュレーションを実行した。その結果の比較解析から、野生型の「設計」はエネルギー効率を高める方向に最適化されている可能性が示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>In the hepatic lobule, which is a structural unit of the liver, many metabolic pathways, such as energy metabolism, lipid metabolism, nitrogen metabolism, etc. are simultaneously running. For almost every pathways, metabolic heterogeneities among the upstream and downstream of the blood flow in the lobule has been observed. Recently, signal molecules that regulates the heterogeneities have been detected. However, the reason why the metabolic heterogeneities exist is limited to intuitive interpretation, and it is hard to explain using quantitative experimental measurements.</p> <p>We used mathematical models and computer simulation to estimate which selective pressure the wild type metabolic heterogeneity is adapted to. In order to simplify the mathematical model, we chose nitrogen metabolism in which the urea cycle is exclusively expressed in the liver. Mammals excrete most of the waste nitrogen in the urine as urea, and urea production occurs exclusively in the liver. Most of the nitrogen influx into the individual occurs in the lower digestive tract. To maintain the homeostasis of nitrogen in the body, the nitrogen influx from the lower digestive tract and the urea production in the liver must be strictly balanced within a time frame of about a week to a month. We constructed a 'wild-type' mathematical model of mouse nitrogen metabolism that incorporates the constraints of nitrogen homeostasis, the anatomical structure of circulatory system, and the kinetic characteristics of nitrogen metabolism related enzymes. Thousands of 'mutant' models are derived from the 'wild-type' model by applying random perturbations to some model parameters. Comparative analysis of simulation results of all models suggested that the wild-type 'design' might be optimized for energy efficiency of systematic nitrogen homeostasis.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Yuki Sasahara, Yasuhiro Naito, Masaru Tomita	Mathematical exploration of selective pressures that shaped the metabolic zonation of liver nitrogen metabolism	The 1st International Conference on Computational Biology and Bioinformatics	2018 年 9 月 6 日			
内藤 泰宏、笹原 優希、富田 勝	肝窒素代謝の空間構成を決めた選択圧の数理モデルによる探索	第 41 回日本分子生物学会年会	2018 年 11 月 30 日			
笹原 優希、内藤 泰宏、富田 勝	肝グルタミン合成酵素欠損マウスに生じる高アンモニア血症の成因の数理モデルによる探索	第 41 回日本分子生物学会年会	2018 年 11 月 29 日			
Yuki Sasahara, Yasuhiro Naito, Masaru Tomita	Simulation study on the nitrogen homeostasis disturbed by defect of glutamine synthase in liver	The 9th FAOPS2019	2019 年 3 月 29 日			