

2023 年度年次報告書

加齢による生体変容の基盤的な理解

2022 年度採択研究代表者

有馬 勇一郎

熊本大学 国際先端医学研究機構
特任准教授

ケトン体による代謝-老化表現型連関の解明

研究成果の概要

前年度に引き続き、幼獣期から老齢期にかけて経時的にマウス心臓と肝臓をサンプリングし、解析を進めている。ケトン体合成不全マウスである、*Hmgcs2* KO および心筋細胞特異的に *Hmgcs2* を欠失した *Hmgcs2* cKO マウスの両マウスモデルにおいて、生後 7 日目における pH3 陽性の心筋細胞が有意に増加するという結果を得た。原因を検証するために実施した 1 細胞解析では、成熟心筋において発現する *Tnnt2* の発現が低下しており、心筋細胞核の CUT&Tag によるヒストン修飾解析において、H3K27Ac 修飾が減弱していることを確認した。ケトン体合成不全により心筋細胞の成熟遅延と考えられる所見を得たが、これは捉え方によっては心筋再生能の残存とも考えることができるため、現在あらたな心筋障害モデルなども併用して解析を進めている。

また、加齢性疾患については、高齢者において増加する心不全と、その背景となる心肥大に関する解析を進めている。高脂肪食負荷による肥満と、eNOS 阻害剤である L-NAME 含有水の飲水により高血圧を誘導したマウスモデル(Combined Stress モデル)において、病態形成とともに肝臓・心臓におけるケトン体濃度(β ヒドロキシ酪酸)が上昇し、ケトン体合成の律速段階酵素である HMG-CoA synthase 2 (*Hmgcs2*)の発現が上昇していることが確認された。

成獣心筋においてタモキシフェンにより *Hmgcs2* を deletion したモデル(*Hmgcs2*^{iCM})では、血中ケトン体濃度の差は生じず、心筋断面積の変化も確認されなかった。一方で、肝細胞特異的に *Hmgcs2* を deletion した肝臓特異的ケトン体合成不全モデル(*Hmgcs2*^{Hep})では、血中ケトン体濃度が全身の *Hmgcs2* ノックアウトマウスと同程度まで低下し、Combined Stress による心筋肥大の増悪が確認された。また、*Hmgcs2*^{Hep} では、Combined Stress により代謝異常関連脂肪肝(MAFLD)が増悪し、肝臓にも表現型が出現することが確認された。

ケトン体代謝の制御についても、遺伝子改変マウスにより任意のタイミングでケトン体合成を誘導するモデル作成にも取り組んでおり、2024 年度は是非成果として紹介したい。