

2024 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

本研究では、ケトン体代謝の役割を多面的に検討し、老化に関連して生じる生態の変化における影響を評価した。まず、ケトン体合成酵素 HMG-CoA synthase 2 (Hmgcs2) を欠損させたマウスやラットを用いて、心筋成熟の遅延とヒストン修飾 (H3K27Ac) の減弱、ならびに HDAC 阻害剤による表現型の改善を確認し、ケトン体がエピゲノム制御を介して心筋成熟を促進する可能性を示唆した。さらに、HFpEF モデルにおいては、肝臓特異的 Hmgcs2 欠損が心機能悪化と代謝再構築不全 (解糖系への移行不全) を引き起こし、心・肝臓間の代謝連関による「メタボリックレジリエンス」仮説を提唱した。ケトン体代謝と糖代謝についての直接的な連関については、未だ未解明の点が多く、本解析を通じて代謝ネットワークの統合的な理解を目指している。また、ケトン体代謝がそもそもなぜ存在するのかという疑問に対しての答えを得るため、Hmgcs2 KO ラットを用いた解析や、ケトン体を産生することのできない生物種との比較を進めている。

応用的な手法として、光によってケトン体誘導を制御する、“完全ケトン体代謝制御システム”の開発においては、Hmgcs2 を強発現するマウス系統の樹立に成功したものの、さらなるマウスモデルの樹立が必要であるため、次年度に引き続き検討を進める。

また、さがけ研究受給中に参加したワークショップ・領域会議等のイベントから、異なる領域のさがけ研究者との共同研究や、欧州研究者との国際共同研究の立ち上げが進んだ。最終年度となる 2025 年度においては、これまでに得られた実験結果をもとに、成果物としての論文発表を目指した取り組みに注力し、ケトン体代謝の多面的作用が生体にもたらす影響を明らかにする。