

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

2022 年度
年次報告書

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

加齢に伴うケトン体代謝の変化を明らかにするため、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、細胞種ごとの転写産物・ゲノム構造・エピゲノムの評価を行うため、組織より形態の保たれた核を単離し、心筋細胞や肝細胞を単離抽出する方法を樹立した。

ケトン体合成不全マウスである、Hmgcs2 KO については、生後7日目の心筋組織より抽出した心筋細胞核を用いて ChIP-seq を実施し、野生型マウス(WT)と比較して、H3K27Ac 修飾が減弱していることを確認した。ケトン体利用の律速段階酵素である、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)に関しては、exon2 の両端に loxP 配列を挿入した、SCOT flox マウスの樹立に成功した。単離細胞培養系を用いたケトン体代謝評価系の開発に関しては、新生児マウス・ラットから心筋細胞・肝細胞を単離する実験系を樹立し、また iPS 細胞から心筋細胞を分化誘導する実験系も立ち上げた。同時期に、ケトン体合成不全ラットの樹立にも成功したため、ケトン体合成不全細胞株の単離培養が容易となった。心不全モデルでの解析については、全身のケトン体濃度が重要であるのか、臓器特異的なケトン体合成が重要であるかを比較し、血中のケトン体濃度より、心筋細胞由来のケトン体合成が心保護に作用する可能性を確認した。

光によって TRE 下流の遺伝子発現を誘導する PA-Tet ベクターを組み込んだトランスジェニックマウスを作成し、3 系統のトランスジェニックマウスを樹立した。PA-Tet システムに応答して Hmgcs2 を発現するマウスについては、複数種のタグをつけた TRE-Hmgcs2 ベクターを作成し、injection まで実施した。測定系に関しては、誘導したケトン体を非侵襲的に検出するため、呼気中に含まれるアセトンを持続的にモニタリングするための半閉鎖型代謝ケージを導入した。