

# Comparative study of age-associated epigenetic modifications using human cohorts and mouse models

岩谷, 千寿

<https://doi.org/10.15017/1931734>

---

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (理学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :



氏名	岩谷 千寿			
論文名	Comparative study of age-associated epigenetic modifications using human cohorts and mouse models. (ヒトコホートおよびマウスを用いた年齢に関連するエピジェネティック修飾についての比較研究)			
論文調査委員	主査	九州大学	准教授	柴田 弘紀
	副査	九州大学	教授	大川 恭行
	副査	九州大学	教授	中島 直樹
				(医学系学府)

### 論文審査の結果の要旨

ヒト一般住民集団480名より得た末梢血由来DNAとイルミナメチレーションアレイを用いたエピゲノムワイド関連解析 (EWAS) を行ない、年齢と有意に相関してメチレーションレベルの変化するCpGサイトを22個同定した。22個のうち、成人病発症の疾患感受性遺伝子としても報告のあった4遺伝子 (ELOVL2、KLF14、FHL2、TRIM59) に注目し、マウスを用いてさらに年齢、肥満、糖尿病とメチル化レベルの関係を解析した。4遺伝子のうち、Elov12とKlf14でのみヒトと同様の年齢と相関したメチル化レベルの上昇がマウスでも確認できた。Klf14ではさらに、メチル化レベルの上昇にともなって遺伝子発現量が有意に減少することが、脾臓、脂肪組織、抹消血などが観察できた。肥満マウスおよび糖尿病モデルマウスにおいても、同様のKlf14のメチル化レベルの有意な上昇が観察された。Klf14は転写因子であり、メチル化レベルの上昇にともなって下流の遺伝子群の発現低下と炎症メディエーターの発現上昇を引き起こすことも示された。さらに肥満マウスで観察されたKlf14のメチル化レベル上昇は、高脂肪食から低脂肪食への食事改善による体重増加の停止に引き続いて、通常レベルまで減少することも示された。本研究で見出されたKLF14遺伝子領域におけるDNAメチル化レベル変化は、抹消血でも検出が可能であるため、加齢や糖尿病さらには脂肪組織の炎症状態を反映するエピジェネティックバイオマーカーとしての可能性が示され、肥満型糖尿病を始めとする生活習慣病とエピゲノム変化との関連を理解するための重要な情報を提供すると考えられた。よって、本論文は博士(理学)の学位論文に値するものと認める。