九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

肝再生誘導が与える老化関連遺伝子発現と代謝プロファイルへの影響の乖離

村山，僚

https://hdl.handle.net/2324/7363650

出版情報：Kyushu University, 2024, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (4)

KYUSHU UNIVERSITY

（別紙様式２）

氏　　名	村山　僚
論　文　名	肝再生誘導が与える老化関連遺伝子発現と代謝プロファイルへの影響の乖離
論文調査委員	主　査　　九州大学生体防御医学研究所　　教授　　佐田　亜衣子 副　査　　九州大学生体防御医学研究所　　教授　　上住　聡芳 副　査　　九州大学　　教授　　小川　佳宏

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

老化は様々な組織において、遺伝子発現や代謝プロファイルに著しい変化を引き起こすことが知られている。肝臓においては、老化によって部分肝切除（partial hepatectomy; PH）処置後の肝再生が遅延するという報告があり、その具体的な原因や機序に関する研究が積極的に行われている。その一方で、これまでの研究では、PHによって惹起された肝再生誘導の老化した肝臓への影響に関する研究は限定的であった。本研究では、若齢（11～14週齢）、高齢（60週齢）、超高齢（100週齢）のマウスにおける、PH後の転写および代謝の変化について網羅的な解析を行い、肝再生によってそれらがどのような影響を受けるのか、更にその影響は週齢によって違いがあるのか、について調査を行った。トランスクリプトーム解析により、老化した肝臓の遺伝子発現プロファイルが、PHによって若齢の肝臓に近い状態へと遷移することが明らかとなった。この現象は肝再生の初期段階から既に認められ、PH後1ヶ月が経過した肝臓でも持続されていた。老化によって発現が変動した遺伝子には、DNA損傷やアポトーシス関連遺伝子に加え、代謝に関わる遺伝子が数多く含まれていた。これらの遺伝子はPHを受けることによって若齢の肝臓に近づくような発現変化を示したが、仔細に検討すると、若い状態とほぼ同等のレベルまで変動する遺伝子と、若い状態には近づくが変動量が限定的な遺伝子の２種類に大分されることが明らかとなった。一方、PHによって若齢化傾向を示したトランスクリプトームプロファイルとは対照的に、老化に伴って変化したメタボロームは、PH後も若齢の肝臓とは全く異なる代謝プロファイルを呈し、若齢化の傾向を示さなかった。以上の結果は、肝再生によって生ずるトランスクリプトームとメタボロームの２つの異なるレイヤーのリプログラミングには乖離が存在することを示し、加齢性変化を生じた肝臓に対する肝再生の影響の理解と、臓器の老化に対する治療戦略の開発に新たな視点を提供する。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。