



【本件リリース先】
文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

NEWS RELEASE

広島大学広報室

〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2

TEL : 082-424-4518 FAX : 082-424-6040

E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

本件の報道解禁につきましては、令和4年
4月7日(木)18時以降にお願いいたします。

令和4年4月6日

広島大学

日本医療研究開発機構

肉や乳製品等に多く含まれるアミノ酸の一種（Met）の代謝物が 線虫の寿命を延長する作用があることを発見 ～カロリー制限に代わる新たな健康法として期待～

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 代謝物 S-アデノシルホモシステイン(SAH) (注：1)は、パン酵母と線虫 C.エレガンスの寿命を延長する。
- SAH は、細胞内メチオニン(Met) (注：2)量を減少させる(Met 制限)。
- SAH は、Met 制限に関連した健康効果(オートファジー(注：3)の活性化など)をもたらす。
- SAH の利用は、哺乳類の健康寿命の延伸につながる可能性がある新規介入方法である。

【概要】

アミノ酸の一種である Met の代謝物である SAH を餌として与えるだけで、酵母と線虫の寿命が延長することを明らかにしました。SAH を酵母に与えると、アミノ酸の中で Met のみが有意に減少することを発見しました。さらに、SAH はこれまでに報告されている Met 制限による健康効果を誘導することを見出しました。SAH による健康効果は、ヒトなどの哺乳類でも同じことが起きることが予想され、SAH の利用は老化予防・健康寿命の延伸に貢献する新しい介入方法と期待されます。

本研究は、広島大学大学院統合生命科学研究科の水沼正樹教授、益村晃司さん(博士課程後期2年生、日本学術振興会特別研究員 DC1)、古原優希さん(博士課程前期1年生)、米国・ハーバード大学医学部・ジョスリン糖尿病センターの Keith Blackwell 教授、小川貴史さん(日本学術振興会海外特別研究員・ハーバード大学/広島大学博士研究員)、酒類総合研究所の金井宗良主任研究員、慶應大学先端生命科学研究科の曾我朋義教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科の大矢禎一教授との共同研究による成果で、4月7日 10時(イギリス時間)、老年医学・老年学の専門誌「Aging Cell」にオンライン掲載される予定です。

【背景】

超高齢社会を迎えた日本において、健康寿命の延伸の実現は重要課題の一つです。世界で最も理解が進んでいるカロリー制限は、モデル生物の長寿を促進し、加齢に伴う各疾患を予防する有効な介入方法の一つです。また、近年、アミノ酸の一種である Met の制限もモデル生物の寿命を延長することが見出され、注目を浴びています。さらに、マウスを用いた研究から Met を制限すると腫瘍の増殖が抑えられるなど、医学・医療分野への応用も期待されています。しかし、Met は肉類・乳製品など様々な食品に多く含まれていることから、現実的には、低 Met 食を持続して摂取することは困難だと思われます。そこで、手軽に Met 制限を

模倣することができる介入法が求められていました。

【研究成果の内容】

これまでに、水沼教授の研究グループは Met 代謝物 SAH を単細胞の酵母に与えると寿命が延長することを見出していましたが(Ogawa et al., 米国科学アカデミー紀要 PNAS, 2016)、その仕組みや多細胞生物でも同じ効果が得られるかなどは不明でした。

そこで、パン酵母に加え、寿命研究で数々のブレークスルーをもたらした多細胞生物の線虫 *C.エレガンス* を用いて、SAH による寿命延長メカニズムの解析を行いました。まず、SAH の代謝への影響を調べるため、メタボローム解析(注：4)を行ったところ、酵母の細胞内 Met 量が有意に減少することを発見しました(Met 制限、図 1)。さらに、SAH により、Met 制限で報告されている長寿効果である TOR 複合体 1(ラパマイシンの標的因子)(注：5)の阻害とオートファジーの誘導が起こることを見出しました。また、線虫でも SAH による寿命延長や Met 制限の恩恵に加え、エネルギーセンサーの AMPK(注：6)の活性化を誘導するなど、健康寿命を延ばす効果の多くが得られることを明らかにしました(図 2)。したがって、SAH は Met 制限を誘導し、Met 制限の利益をもたらす新規介入法として使用できることを提案します。

【今後の展開】

SAH の健康効果は、マウスやヒトなど高等生物でも保存されていることが予想されます。そこで、まずマウスで SAH の健康への効果を検証する予定です。私たちの発見は、ヒトにおいても、SAH によって Met の減少を促進することで、低 Met 食の恩恵を受けられるという魅力的な可能性を秘めています。SAH の摂取により寿命が延長するということは、生活習慣病など老化に伴い生じる疾患の予防にもつながるため、健康寿命の延伸が期待できます。SAH は酵母の中でも清酒酵母に特に含まれているため、酒粕にも含まれる可能性もあります。ヒトで手軽に健康効果を得るためには、高濃度の SAH を含む酵母を育種し、その酵母を利用した酒粕や、酵母を錠剤として摂取する方法も考えられます。SAH のような内因性代謝物の利用は、薬物などよりも安全性が高いと考えられており、加齢性疾患の予防に最も現実的な方法の一つである可能性が示唆されています。今後、寿命制御の基本メカニズムの理解を深め、科学的エビデンスに基づいたヒトの健康長寿に資する創薬などに向けた基盤の確立へと展開することが期待されます。

【研究費】

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)革新的先端研究開発支援事業(PRIME)「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」研究開発領域における研究開発課題「S-アデノシルメチオニン(SAM)代謝が関与する寿命延長メカニズムの解明(研究開発者：水沼正樹)(JP21gm6110029)」、日本学術振興会・文部科学省科研費基盤研究(B)(16H04898)、挑戦的研究(萌芽)(19K22285)、日本学術振興会国際的な活躍が期待できる研究者の育成事業、大隅基礎科学創成財団、武田科学振興財団、および広島大学の支援を受け実施したものです。

【論文情報】

論文タイトル：

S-adenosyl-L-homocysteine extends lifespan through methionine restriction effects

著者：

小川貴史^{1,2,3,†}、益村晃司^{1,†}、古原優希¹、金井宗良⁴、曾我朋義⁵、大矢禎一⁶、T. Keith Blackwell³、水沼正樹^{1,2,*}

1. 広島大学大学院統合生命科学研究科
2. 広島大学健康長寿研究拠点(HiHA)
3. ハーバード大学医学部・ジョスリン糖尿病センター

- 4. 酒類総合研究所
- 5. 慶應大学先端生命科学研究所
- 6. 東京大学大学院新領域創成科学研究科
- †. 同等貢献
- *. 責任著者

掲載誌：

Aging Cell DOI： 10.1111/ace.13604

【用語解説】

(注：1) S-アデノシルホモシステイン(SAH)

メチオニン代謝系において、生体内でメチオニンと ATP からメチル基供与体となる S-アデノシルメチオニン(SAM)を合成します。SAM のメチル基を供与後、S-アデノシルホモシステイン(SAH)が生成されます。SAH は SAM のメチル基反応の競合阻害効果が知られていません。

(注：2)メチオニン制限(Met 制限)

低メチオニン食を食餌として与えたモデル生物(酵母、線虫、ハエ、ラット、マウス)の寿命を延長することが知られています。また、動物試験では酸化ストレス抵抗性の亢進、腫瘍の増殖を抑制することも報告されています。

(注：3)オートファジー

栄養飢餓にตอบสนองして不要となったタンパク質などを分解し、必要ならば分解で得たアミノ酸を再利用するシステム。長寿にはオートファジーの誘導が重要な役割を果たしている場合が多く報告されています。

(注：4)メタボローム解析

生体内に含まれる代謝物について、その種類や濃度を網羅的に分析する手法。

(注：5)TOR 複合体 1(TORC1)

真核生物に広く保存されたセリン・スレオニンキナーゼ複合体。TOR(Target of rapamycin)1 は、タンパク質の合成、代謝、老化、発がんなどに関与しています。TOR 複合体 1 の機能を低下させるとモデル生物の寿命が延長します。

(注：6)AMPK

AMPK (AMP 依存性プロテインキナーゼ) はセリン・スレオニンキナーゼで ATP の低下と AMP あるいは ADP の増加によって活性化されます。活性化 AMPK は異化反応を促進し、モデル生物の寿命を延長させることも知られています。

【参考資料】

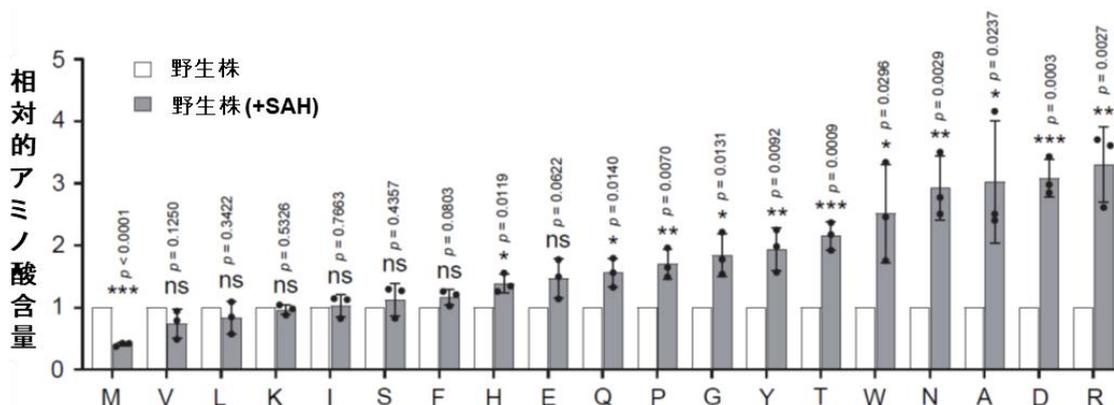


図1 SAHは細胞内のMetのみを優位に減少させる

何も加えていない野生酵母細胞のアミノ酸の値をそれぞれ 1 とし、SAH を添加した場合のアミノ酸の値と比較した。平均値±S.D.。ns:有意差なし; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (t 検定)。M:メチオニン、V:バリン、L:ロイシン、K:リシン、I:イソロイシン、S:セリン、F:フェニルアラニン、H:ヒスチジン、E:グルタミン酸、Q:グルタミン、P:プロリン、G:グリシン、Y:チロシン、T:トレオニン、W:トリプトファン、N:アスパラギン、A:アラニン、D:アスパラギン酸、R:アルギニン。なお、この図

は論文の図を一部改変した。

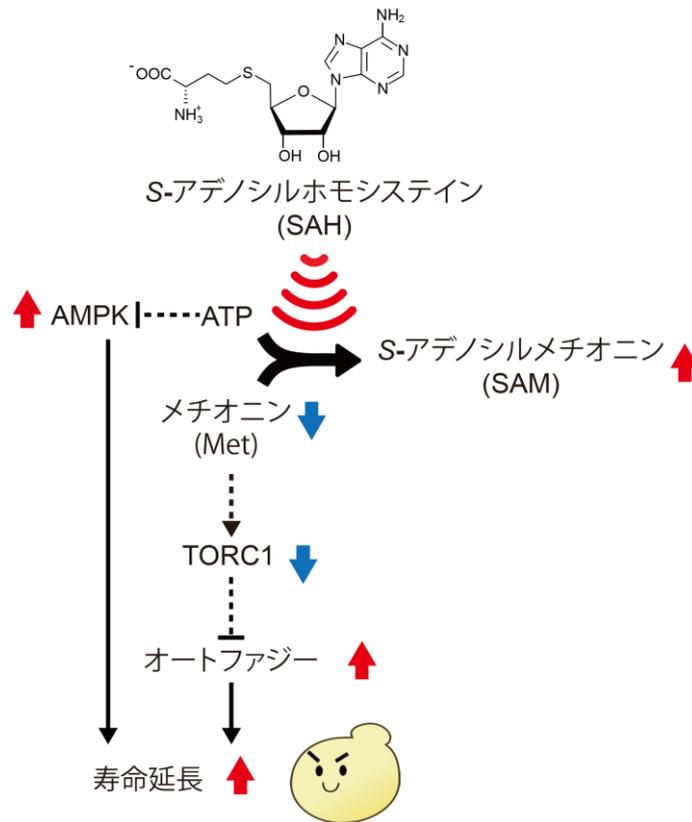


図2 SAHによる寿命延長のモデル

SAHの摂取により細胞内のMetが減少し、酵母や線虫のMet制限に関連する利益が誘導される。SAH投与は、SAM合成を活性化し、その結果、Metが減少、TORC1の阻害、オートファジーとAMPKの活性化を介して寿命が延長する。赤線：増加、青線：減少を示す。矢印：活性化、止印：抑制を示す。

【お問い合わせ先】

<本研究に関すること>

広島大学大学院統合生命科学研究科生物工学プログラム健康長寿学研究室

教授 水沼正樹

Tel: 082-424-7765 FAX: 082-424-7765

E-mail: mmizu49120@hiroshima-u.ac.jp

<AMED事業に関すること>

日本医療研究開発機構

シーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課

Tel: 03-6870-2224 FAX: 03-6870-2246

E-mail: kenkyuk-ask@amed.go.jp

発信枚数: A4版 4枚(本票含む)