

【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



広島大学

広島大学広報グループ
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2
TEL : 082-424-6781 FAX : 082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

NEWS RELEASE



独立行政法人
酒類総合研究所

(独) 酒類総合研究所 業務統括部門
〒739-0046 東広島市鏡山 3-7-1
TEL : 082-420-8017 FAX : 082-420-8018
E-mail: pipd2@nrib.go.jp

本件の報道解禁については、米国科学アカデミーからの要請により、平成28年10月4日(火)午前4時(日本時間)以降にお願いいたします。

平成28年9月30日

記者説明会(10月3日 11時00分・東広島)のご案内

酵母のアミノ酸代謝による長寿メカニズムを発見
～食餌制限なしでも寿命が延びる方法～

【本研究成果のポイント】

- 長寿に關与する遺伝子(*SSG1*)を発見しました。
- アミノ酸の代謝酵素を活性化させると、最大寿命が通常の酵母よりも1.6倍延長しました。
- 代謝産物による老化遅延は“健康寿命”の延長に貢献することが期待されます。

【概要】

広島大学大学院先端物質科学研究科および広島大学健康長寿拠点の水沼正樹准教授は、酒類総合研究所の金井宗良主任研究員、慶應義塾大学の曾我朋義教授らとの共同研究で、代謝が関わる新しい寿命延長メカニズムを酵母(※1)を用いて発見しました。具体的には、長寿に關与する遺伝子が発見し、その遺伝子はアミノ酸の一種であるメチオニンの代謝を変化させていました。すなわち、メチオニンの代謝産物(S-アデノシルメチオニン(SAM))(※2)を合成する酵素を活性化すると、これまで知られている長寿遺伝子(AMP依存性たんぱく質リン酸化酵素(AMPK))(※3)のスイッチがオンとなり寿命が延長しました。

また、別のメチオニンの代謝産物であるS-アデノシルホモシステイン(SAH)(※4)を添加するだけでSAM合成が活性化され長寿となりました。この寿命延長はカロリー制限などの食餌制限を模倣することがわかりました。さらに、酵母にとって過酷な環境ではその遺伝子の機能がオンになり、一方、好条件下ではオフになることがわかりました。

老化を抑制・遅延させることは老化に伴って発症する疾患の予防につながります。代謝酵素や代謝産物はヒトなどの高等生物にも高く保存されていることから、本成果は“健康寿命”の延長に貢献するかもしれません。これらの成果は、食品製造や清酒醸造で古くから利用されている酵母を使って発見したものです。

本研究成果は、米国科学アカデミー紀要(PNAS)オンライン版に掲載予定です。

本件につきまして、下記のとおり、記者説明会を開催しご説明いたします。

ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

日時：平成28年10月3日(月)11時00分～12時00分
場所：広島大学東広島キャンパス 理学研究科 小会議室(E202)
出席者：広島大学大学院先端物質科学研究科 准教授 水沼 正樹
酒類総合研究所 主任研究員 金井 宗良

※お手数ですが準備の都合上、出席予定の報道機関の方は別紙のFAX送信票にて広島大学社会

産学連携室広報部広報グループまでご返送ください。

論文名 : Stimulating S-adenosyl-L-methionine synthesis extends lifespan via activation of AMPK

著者 : Takafumi Ogawa, Ryohei Tsubakiyama, Muneyoshi Kanai, Tetsuya Koyama, Tsutomu Fujii, Haruyuki Iefuji, Tomoyoshi Soga, Kazunori Kume, Tokichi Miyakawa, Dai Hirata, Masaki Mizunuma (責任著者)

DOI 番号 : 10.1073/pnas.1604047113

【背景】

老化・寿命研究は、生物学的老化の仕組みを明らかにするのみならず、ヒトの老化を理解し、“健康寿命”の延長を実現するうえで極めて重要な課題です。老化・寿命研究において、酵母、線虫、ショウジョウバエ、マウスなどの真核モデル生物を用いて世界中で研究が活発に行われています。実際、これらモデル生物を用いた研究によって、多くの寿命制御因子が同定され、老化の基本的な仕組みには共通点が多いことが明らかになりました。最近の研究から食餌制限を行うとモデル生物の寿命延長が観察される事実が明らかになりました。特に、カロリー制限は最も有効なアンチエイジングとして著名です。カロリー制限による寿命延長メカニズムは、酵母を用いて詳細に解析されてきました。また、必須アミノ酸の一種であるメチオニンを制限すると寿命が延長することも報告されていました。さらに、最近、いくつかの代謝産物が寿命延長に関与することがわかってきました。しかし、代謝産物と食餌制限との関連や代謝産物によるアンチエイジングの詳細な仕組みは不明な点が多いのが現状です。

【研究成果の内容】

2004年、水沼正樹准教授の研究グループはメチオニン代謝に異常のある変異株を同定していました(Mizunuma et al., 米国科学アカデミー紀要(PNAS), 2004)。今回研究チームは、その変異株の寿命が短命であることを見出し、この性質を利用して逆に長寿となる変異株の取得を試みました。その結果、通常の酵母の最大寿命は12日程度ですが、20日程度まで寿命が延長した変異株の取得に成功しました(長寿に関与する遺伝子を *SSG1* と命名)。そこで、*SSG1* 変異株を使ってその長寿メカニズム解明に取り組みました。

SSG1 変異株の代謝について調べたところ、メチオニン代謝産物である SAM や SAH が高蓄積されていることがわかりました。SAM は生体でメチオニンやアデノシン三リン酸(ATP) (※5) から生合成され、過酷な環境下で発酵を行なう清酒酵母には高蓄積されているということが報告されています。また、メチオニンや ATP 量を減らすと、寿命が延長することもこれまでに報告されています。このことから、私たちの研究チームは「SAM を大量に合成すると、メチオニンや ATP が消費されて量が減り、その結果寿命が延長する」という仮説を立てました(図参照)。

そこで遺伝子操作により SAM 量を増加させる実験を試みたところ、仮説通りメチオニンや ATP が消費され、寿命が 1.6 倍程度延長しました。このとき、既知の長寿遺伝子 AMPK の機能が ON になっていました。

これらの事実から、*SSG1* 変異による長寿はメチオニンや ATP 量の減少が鍵となっていることが支持されました。さらに、*SSG1* 変異株の遺伝子変化についても DNA マイクロアレイ法(※6)で網羅的に調べた結果、カロリー制限で観察される遺伝子発現のパターンと類似していることも見出しました。

以上の結果から、本寿命延長メカニズムはカロリー制限などの食餌制限を模倣することがわかりました。これまでにカロリー制限すると長寿遺伝子サーチュインが ON

になり寿命延長することは知られています。しかし、今回はカロリー制限をしなくても寿命延長が実現できる点がこれまでの知見と全く異なります。さらに、メチオニン代謝産物である SAH を与えた酵母でも SAM 合成を誘導する新規メカニズムも発見し、長寿となることも発見しました(図参照)。

【今後の展開】

本発見の興味深い点は、食餌制限をすることなく、寿命延長を実現できるという点です。今後は、本メカニズムがヒトに保存されているか検証する必要があります。さらに、代謝産物が老化を制御するという概念は、老化を抑制することにより様々な疾患を予防できるといった予防医学に道を開くものと期待されます。特に、メチオニン代謝系を利用した AMPK の活性化はがんや糖尿病など生活習慣病予防の新たな戦略となると思われます。SAH を直接摂取することで SAM を合成し、疾患予防が可能かもしれませんが、SAH の副作用も十分に予想されるため、詳細な検討が必要です。

今後、変異株を用いて食品成分や天然物質などから SAM 合成を活性化する化合物をスクリーニングできると、それはうつ病や生活習慣病などをターゲットとした予防・治療薬として、さらには長寿薬として有望と期待されます。SAM はうつ病に対して有効に作用することからサプリメントに利用され、アルツハイマーの治療効果も認められています。従って、本発見は SAM 高蓄積株の育種にも応用展開されると予想されます。また、がんなどの遺伝子内の変異が入ることにより引き起こされる病気も本成果のさらなるメカニズムの解明により変異を正常に戻す技術が開発される可能性もあります。

以上、本成果は、基礎生物学、医学・予防医学、食品分野など多岐に渡って波及効果が期待されます。

本研究は、科学研究費補助金基盤研究(C)24580142、基盤研究(B)16H04898ならびに広島大学のサポートにより実施されました。

【参考資料】

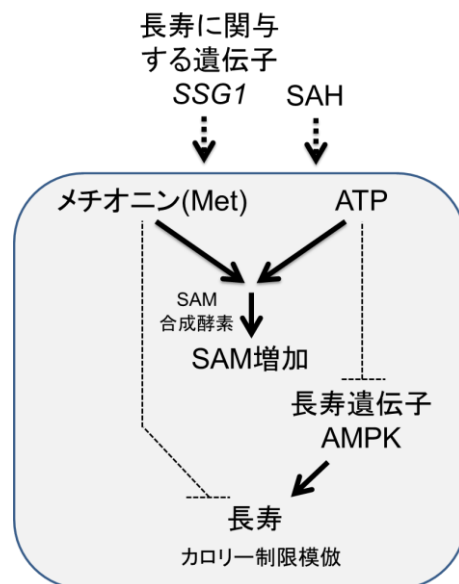


図 メチオニン代謝による長寿メカニズムの概念図

今回発見した長寿に関する遺伝子 *SSG1* やメチオニン代謝産物(SAH)は、灰色で四角く囲んだ一連の代謝反応を引き起こす。SAMが増加するとメチオニンとATP量が減る。通常ATPは長寿遺伝子AMPKの機能を抑制しているが、ATP消費によりその抑制が解除され、その結果AMPKが活性化し、長寿となる。*SSG1*やSAHの効果はカロリーを制限しなくても観察されることから、カロリー制限を模倣した状態となっている。矢印は活性化、止め印は抑制を意味する。

(用語説明)

(※1) 酵母

酵母は、寿命が他のモデル生物と比較して圧倒的に短い上、ゲノム情報が整備され、分子遺伝学が駆使できるという実験系の優位さに加え、高等生物と機能的に保存性が高い分子をもつという利点を持つ。出芽酵母は出芽痕(しわのようなもの)が蓄積し、細胞のサイズが増大、接合能を失い、細胞分裂が停止してやがて死ぬ。出芽酵母には、「複製寿命」と「経時寿命」という2つの寿命がある。複製寿命(replicative life span)とは、1つの母細胞が一生の間に分裂できる回数を意味し、それには限りがあり、最終的には娘細胞を産むことができなくなる。つまり、母細胞が生じる娘細胞の数として定義される。また、経時的寿命(chronological life span)とは、栄養分を枯渇させたときに分裂しない細胞が生きたままでいる時間の長さである。この両者それぞれの寿命を測定することにより、酵母の老化を知ることができる。本研究では、経時寿命を測定した。

(※2) S-アデノシルメチオニン(SAM)

メチオニンの中間代謝産物。生体内では、アミノ酸の一種であるメチオニンとアデノシン三リン酸(ATP)(※6で説明)から合成される。メチル基のドナーとしてDNA、たんぱく質などのメチル化に利用される。ヨーロッパではうつ病の処方薬として、米国ではサプリメントとして使用されている。アルツハイマー病の治療薬としても期待されている。

(※3) AMP 依存性たんぱく質リン酸化酵素(AMPK)

細胞内のエネルギー(アデノシン三リン酸(ATP)(※5で説明))が不足した場合、活性化されるたんぱく質リン酸化酵素。活性化したAMPKはエネルギー産生(異化反応)を促し、エネルギー消費経路(同化反応)を遮断する。カロリー制限によりAMPKが活性化され、長寿を導くことが酵母、線虫、ショウジョウバエ、マウスなどで分かっておりヒトにも共通するメカニズムと考えられる。

(※4) S-アデノシルホモシステイン(SAH)

メチオニンの中間代謝産物。生体内では、SAMの脱メチル化によって生成される。SAMのメチル基転移反応を拮抗阻害する。

(※5) アデノシン三リン酸(ATP)

すべての動植物・微生物に存在し、ブドウ糖の代謝より得られる高エネルギー物質。エネルギー通貨とも呼ばれ細胞増殖、筋肉の収縮などに利用される。

(※6) DNA マイクロアレイ法

DNA断片を基板上に整列させたもの。細胞内で発現している遺伝子情報を網羅的に検出することができる。

【研究に関するお問い合わせ先】

広島大学大学院先端物質科学研究科
准教授 水沼 正樹(みずぬま まさき)
Tel: 082-424-7765
E-mail: mmizu49120@hiroshima-u.ac.jp

【記者説明会に関するお問い合わせ先】

広島大学社会産学連携室広報部広報グループ
今津 大紀(いまづ ひろき)
Tel: 082-424-6781
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

（別紙）

【FAX返信用紙】

FAX：082-424-6040

広島大学社会産学連携室広報部 広報グループ 行

酵母のアミノ酸代謝による長寿メカニズムを発見

～食餌制限なしでも寿命が延びる方法～

日 時：10月3日（月）11：00～12：00

場 所：広島大学東広島キャンパス 理学研究科 小会議室（E202）

ご出席

ご欠席

貴 社 名 _____

部 署 名 _____

ご 芳 名 _____（計 名）

電話番号 _____

誠に恐れ入りますが、上記にご記入頂き、10月3日（月）9：00まで
にご連絡願います。