

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：82111

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17917

研究課題名(和文)新規ミトコンドリア機能改善薬による老化予防機序の解明

研究課題名(英文)A newly synthesized compound attenuates aging-related renal fibrosis and mitochondrial dysfunction in aging model mice

研究代表者

原文香(Nanto-Hara, Fumika)

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・畜産研究部門・研究員

研究者番号：00781684

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：老化の原因の1つとして加齢によるミトコンドリア機能の低下と異常がある。本研究ではミトコンドリア機能改善薬による新たな老化予防法の確立を目指した。老化モデルマウスに薬剤を投与すると生存率が上昇した。また、老化マウスの腎臓ミトコンドリア機能を解析し薬剤による改善効果を明らかにした。さらに、薬剤を長期投与した老化モデルマウスの血液のメタボローム解析を行った結果、ミトコンドリアの代謝経路の1つであるTCA回路の構成産物等がミトコンドリア機能改善による老化抑制時の評価マーカー候補として選ばれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、新規ミトコンドリア機能改善薬により、生体のミトコンドリア機能を維持・適正化することで老化を予防し、その進展を阻止できるという新たな老化抑制法の可能性を、老化マウスを用いた実験で明らかにした。本成果は、今後迎える超高齢化社会において、健康寿命の延伸やQuality of life向上に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Aging is a risk factor for many of the diseases and is associated with a decline in mitochondrial function. Recently, we reported that a newly synthesized compound A, increases cellular ATP level and survival of fibroblasts from patients with mitochondrial disease. In this study, we applied this compound to aging mice model. Administration of compound A to the mice model significantly prolonged life-span and attenuated the aging-related fibrosis of kidney. In in vitro studies, compound A reduced proton leak in isolated mitochondria from kidney of mice, which suggested that compound A maintain membrane potential to improve the mitochondrial respiration. Metabolome analysis revealed increased citric acid, iso-citric acid and spermidine levels in compound A treated mice, suggesting that these metabolites may candidate as an anti-aging biomarker. These results suggest that compound A could be a novel therapeutic drug for preventing aging associated with mitochondrial dysfunction.

研究分野：栄養学

キーワード：ミトコンドリア 老化 腎障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

老化は加齢にともなって起こる身体機能および精神機能の低下であり、万人に生じるさまたげることができない現象である。超高齢化社会にともない健康寿命の延伸や Quality of life 向上のための老化予防研究は大きな関心事になっている。老化の原因やそのメカニズムは諸説言われているが、老化の要因の 1 つとして加齢によるミトコンドリア機能異常がある。ミトコンドリアは生体におけるエネルギー代謝の中心のオルガネラであり、生体の細胞内エネルギー産生の 90%以上を担う。このためミトコンドリア機能異常はエネルギー担体 ATP の枯渇を誘導し細胞活性の低下 = 老化を招く。

抗老化に対するミトコンドリア機能の適正化は非常に重要であることが知られているにもかかわらず、これまでミトコンドリアに直接作用する薬剤は老化予防・進展阻止には使用されていない。現在、老化の予防と進展防止に対する特効的な治療薬は無く、その候補薬として抗老化分子サーチュインの活性化物質であるレスベラトロール(ポリフェノールの一種)やニコチンアミドモノヌクレオチド、抗酸化作用を持つ機能性物質などがあるが、いずれも活性酸素種の除去による間接的作用に過ぎない。

2. 研究の目的

本研究ではミトコンドリア機能改善薬を用いて、ミトコンドリア機能の直接的修復と修飾による新たな老化予防方法の確立を目指した。具体的には老化モデルマウスを供試し、新規ミトコンドリア機能改善薬による(1)生存率改善効果、(2)老化抑制の作用点(主要な作用臓器)、(3)老化抑制機序、(4)老化抑制時評価マーカーについて検討し、老化予防および老化進展阻止効果の詳細を検討した。

3. 研究の方法

(1) 寿命延長効果の検証

老化モデルマウスを供試し、薬剤を経口投与した。死亡が確認されるまで投与を継続した。得られたデータから生存曲線を算出した。

(2) 老化抑制の作用点の検証

老化マウスを供試し、エネルギー依存性の高い臓器である心臓、腎臓、肝臓、脳における組織標本作製し、加齢に伴う病理変化を観察した。また薬剤を投与し、組織損傷への緩和効果についても検討した。

(3) 老化抑制の作用機序

(2)より、老化モデルマウスは、腎臓における加齢に伴う組織の線維化が顕著であり、この線維化領域は薬剤投与により緩和されることが明らかとなった。そこで、薬剤によるミトコンドリア機能修飾の詳細を検討するため、薬剤添加時における腎臓単離ミトコンドリアの機能変化を細胞外フラックスアナライザーで解析した。

(4) 老化抑制時評価マーカーの探索

薬剤を投与した老化モデルマウスの血液をメタボローム解析しミトコンドリア機能改善による老化抑制時における評価マーカーを探索した。

4. 研究成果

老化モデルマウスに薬剤を経口投与すると、生存率改善が認められ、寿命延長効果があることが明らかになった。

次に、薬剤による老化抑制効果の作用点(主要な作用臓器)について検討した。脳、心臓、肝臓、腎臓などのミトコンドリアが多くエネルギー依存性の高い臓器は加齢に伴う臓器傷害が起こりやすく、薬剤はこれら臓器のミトコンドリア機能を改善することで、臓器の機能低下を抑制できると予想された。そこで、老化モデルマウスの脳、心臓、肝臓、腎臓における加齢に伴う病理変化を観察すると、脳、心臓、肝臓では加齢に伴う特徴的な病理形態変化は顕微鏡観察では認められなかったが、腎臓では腎皮質の線維化が観察された。本老化モデルでは加齢に伴う腎臓の臓器傷害が顕著であったことから、薬剤投与が腎臓の線維化とミトコンドリア機能に及ぼす影響について検討を加えた。腎臓の線維化について関連遺伝子発現を調べると、薬剤投与により線維化関連遺伝子発現が低下し、腎臓線維化が抑制された可能性が示唆された。また、薬剤による腎臓のミトコンドリア機能の修飾の詳細について、腎臓単離ミトコンドリアを細胞外フラックスアナライザーで解析すると、薬剤添加によりプロトンリークの低下が認められ、薬剤はミトコンドリアのプロトンリークを低下させることで膜電位を維持し、ミトコンドリア機能を向上させた可能性が考えられた。

さらに、ミトコンドリア機能改善による老化抑制時の評価マーカーの探索を行った。老化マウスの血中代謝物の網羅的解析を行った結果、薬剤投与によりミトコンドリアの代謝経路の 1 つである TCA 回路の構成産物等の増加が確認された。これら代謝物は、ミトコンドリア機能の直接的改善による老化抑制時の評価マーカーとなりうる可能性が示された。

以上のことから、薬剤は老化モデルマウスの生存率を改善し、この理由の 1 つとしてミトコン

ドリア機能改善を介した腎機能維持の可能性が示唆された。さらに、薬剤投与による老化抑制時の評価マーカーとして、TCA 回路の構成物等が候補として選抜された。薬剤による老化モデルマウスの腎機能改善の詳細と評価マーカーの探索については、今後さらに検討を加える必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------