

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：14401
研究種目：挑戦的研究(萌芽)
研究期間：2019～2021
課題番号：19K22429
研究課題名(和文) 神経系オートファジーによる寿命延長機構の解明

研究課題名(英文) Regulation of longevity by neuronal autophagy

研究代表者

中村 修平 (Nakamura, Shuhei)

大阪大学・高等共創研究院・准教授

研究者番号：00510611

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：オートファジーは寿命延長のマスターレギュレーターとして注目されているが、寿命制御における組織特異的な機能は不明である。我々は以前、線虫の神経系のオートファジー活性化が効果的な寿命延長につながることを見出しており(Nakamura et al., Nat Commun, 2019)、本研究でこのメカニズム解明に挑戦した。神経系でオートファジーを変化させた個体のトランスクリプトーム解析、生存を指標としたRNAiスクリーニング等から神経系と神経系以外の組織で働く新規寿命制御因子を同定した。これらの作用機序解明から、神経系オートファジーを起点とする寿命制御の新たな経路を見出した(論文投稿準備中)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞内分解システムであるオートファジーは老化や寿命制御において中心的役割を果たすことが明らかになりつつあるが、組織ごとの役割については不明な点が多い。本研究では特定組織のオートファジーの働きが全身の老化や寿命の制御にも関わることを示し、この分子カスケードを初めて明らかにした。本知見を足がかりとしたさらなる解析によりオートファジーならびに老化・寿命研究の両分野の理解に大きく貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Autophagy has received much attention as a master regulator of longevity, but its tissue-specific function in lifespan regulation is unclear. We previously found that activation of autophagy in the *C. elegans* nervous system leads to effective lifespan extension (Nakamura et al., Nat Commun, 2019), and we attempted to elucidate this mechanism in this study. We identified novel lifespan regulators that act in the nervous system and non-neuronal tissues based on transcriptome analysis of worms with altered autophagy in the nervous system and subsequent RNAi based screening. From the functional characterization of these regulators, we found a novel regulatory mechanism of longevity originating from neuronal autophagy (in preparation).

研究分野：細胞生物学

キーワード：オートファジー 寿命 線虫 神経

1. 研究開始当初の背景

細胞の恒常性維持に不可欠な細胞内クリアランスの担い手であるオートファジー(マクロオートファジー)は真核生物に存在するメンブレントラフィックであり、オートファゴソームと呼ばれる二重膜の構造によって細胞質中の分子や構造物を取り囲み、消化酵素を持つリソソームに輸送して分解する経路である。動物の寿命がどのように決まっているか長らく不明であったが、近年の線虫などのモデル生物を用いた遺伝学的解析により様々な寿命延長経路(インシュリン/IGF経路抑制、カロリー制限、TOR経路抑制、ミトコンドリアの機能制限、生殖細胞除去など)が明らかとなってきている。最近、これらすべての経路でオートファジーの亢進がみられ、またこのことが寿命延長に必須であることから、オートファジーが寿命延長のマスターレギュレーターとして注目され始めている。その一方で、多くの動物で加齢とともにオートファジー活性が低下することが知られている。しかしながら、このメカニズムは全く分かっておらず、さらには個体レベルでどの組織のオートファジーが寿命延長に重要なのか、オートファジーの活性化がどのように寿命延長に寄与するのか、等の本質的な問題は未解明である。

2. 研究の目的

興味深いことに、最近我々は、線虫、ショウジョウバエ、マウスの神経系を含む一部組織においてオートファジー負の制御因子である Rubicon が加齢とともに増加することを見出した(Nakamura et al., Nat Commun, 2019)。Rubicon を抑制すると線虫やショウジョウバエで寿命延長がみられ、さらに線虫、ショウジョウバエ、マウスにおいて加齢性の表現系の改善がみられた。これらの結果は Rubicon の増加が、加齢に伴うオートファジー低下および老化の主要因であることを強く示唆している。さらに興味深いことに、組織特異的ノックダウンの結果から、神経系のみで Rubicon をノックダウンし、オートファジーを活性化させた時に最も効果的な寿命延長が見られた。このことは神経系によるオートファジー亢進がシステム的なシグナルを介して全身の老化を制御していることを示唆しており、本研究ではこのシグナルネットワークの詳細を明らかにする。

3. 研究の方法

得られている結果をもとに以下大きく 2 つの目標を立てて、モデル生物線虫を用いて神経系オートファジーによる寿命延長機構の解明を目指す。オートファジーが神経系で活性化した結果、神経細胞から全身へ何らかのシグナルが伝達され、既知もしくは新規の寿命延長シグナルが活性化されているという仮説のもと研究を進める。

- 1) 寿命延長に関与する神経系オートファジーのターゲットの同定
- 2) 神経オートファジーと個体老化をつなぐシステム的なシグナルカスケードの同定

4. 研究成果

神経系でオートファジー制御因子のノックダウンや過剰発現を行なった個体を用いてトランスクリプトーム解析を行ない、神経系のオートファジーの下流で発現変動する候補因子を得た。上位約 50 の候補の因子について RNAi によるノックダウンと生存を指標としたスクリーニングから神経系および神経系以外の組織で働く新規の寿命制御因子をそれぞれ同定した。これら因子

の詳細な作用機序解明を進め、神経系オートファジーを起点として個体の寿命や組織の老化を制御する新たなシグナルカスケード見出すことができた(論文投稿準備中)。今後はこれら見出したシグナルカスケードが哺乳類でも保存されているかさらに研究を展開していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yamamuro Tadashi, Nakamura Shuhei, Yanagawa Kyosuke, Tokumura Ayaka, Kawabata Tsuyoshi, Fukuhara Atsunori, Teranishi Hirofumi, Hamasaki Maho, Shimomura Iichiro, Yoshimori Tamotsu	4. 巻 14
2. 論文標題 Loss of RUBCN/rubicon in adipocytes mediates the upregulation of autophagy to promote the fasting response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2022.2047341	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ogura Monami, Shima Takayuki, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuhei	4. 巻 3
2. 論文標題 Protocols to monitor TFEB activation following lysosomal damage in cultured cells using microscopy and immunoblotting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 101018 ~ 101018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.101018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto-Imoto Hitomi et al.	4. 巻 38
2. 論文標題 Age-associated decline of MondoA drives cellular senescence through impaired autophagy and mitochondrial homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110444 ~ 110444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Cui Mengying, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuhei	4. 巻 155
2. 論文標題 Autophagy system as a potential therapeutic target for neurodegenerative diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105308 ~ 105308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2022.105308	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村修平、吉森保	4. 巻 33
2. 論文標題 オートファジーと老化・神経変性疾患	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 79-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamuro Tadashi et al.,	4. 巻 17
2. 論文標題 Rubicon prevents autophagic degradation of GATA4 to promote Sertoli cell function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1009688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1009688	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Toshiharu, Kubo Sayaka, Shioda Tatsuya, Tokumura Ayaka, Minami Satoshi, Tsuchiya Megumi, Isaka Yoshitaka, Ogawa Hidesato, Hamasaki Maho, Yu Li, Yoshimori Tamotsu, Nakamura Shuhei	4. 巻 134
2. 論文標題 THOC4 regulates energy homeostasis by stabilizing TFEB mRNA during prolonged starvation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs248203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.248203	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村修平、吉森保	4. 巻 59
2. 論文標題 老化機構の新たな視点 -加齢に伴うオートファジー低下は老化の要因となる-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine (老年医学)	6. 最初と最後の頁 659-664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Shuhei, Akayama Shiori, Yoshimori Tamotsu	4. 巻 17
2. 論文標題 Autophagy-independent function of lipidated LC3 essential for TFEB activation during the lysosomal damage responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 581 ~ 583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1846292	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shuhei Nakamura et al.,	4. 巻 22
2. 論文標題 LC3 lipidation is essential for TFEB activation during the lysosomal damage response to kidney injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1252 ~ 1263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-020-00583-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Narumi, Johmura Yoshikazu, Wang Teh-Wei, Migita Toshiro, Wu Wenwen, Noguchi Rei, Yamaguchi Kiyoshi, Furukawa Yoichi, Nakamura Shuhei, Miyoshi Ichiro, Yoshimori Tamotsu, Ohta Tomohiko, Nakanishi Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 TP53/p53-FBX022-TFEB controls basal autophagy to govern hormesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2021.1897961	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Choong Chi-Jing, Okuno Tatsusada, Ikenaka Kensuke, Baba Kousuke, Hayakawa Hideki, Koike Masato, Yokota Mutsumi, Doi Junko, Kakuda Keita, Takeuchi Toshihide, Kuma Akiko, Nakamura Shuhei, Nagai Yoshitaka, Nagano Seiichi, Yoshimori Tamotsu, Mochizuki Hideki	4. 巻 10
2. 論文標題 Alternative mitochondrial quality control mediated by extracellular release	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1848130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamuro Tadashi, Kawabata Tsuyoshi, Fukuhara Atsunori, Saita Shotaro, Nakamura Shuhei, Takeshita Hikari, Fujiwara Mari, Enokidani Yusuke, Yoshida Gota, Tabata Keisuke, Hamasaki Maho, Kuma Akiko, Yamamoto Koichi, Shimomura Iichiro, Yoshimori Tamotsu	4. 巻 11
2. 論文標題 Age-dependent loss of adipose Rubicon promotes metabolic disorders via excess autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-17985-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murase Daiki, Kusaka-Kikushima Ayumi, Hachiya Akira, Fullenkamp Rachel, Stepp Anita, Imai Asuka, Ueno Mizuki, Kawabata Keigo, Takahashi Yoshito, Hase Tadashi, Ohuchi Atsushi, Nakamura Shuhei, Yoshimori Tamotsu	4. 巻 21
2. 論文標題 Autophagy Declines with Premature Skin Aging resulting in Dynamic Alterations in Skin Pigmentation and Epidermal Differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5708 ~ 5708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21165708	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村修平, 吉森保	4. 巻 2
2. 論文標題 オートファジーと寿命制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年内科	6. 最初と最後の頁 698-703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 修平, 塩田 達也, 吉森 保	4. 巻 52
2. 論文標題 【モデル生物による老化研究】オートファジーと老化・寿命制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 590 - 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 修平, 塩田 達也, 吉森 保	4. 巻 92
2. 論文標題 加齢に伴うオートファジー低下のメカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 236 - 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中村修平
2. 発表標題 Autophagy in aging and disease
3. 学会等名 熊本大学 医学・生命科学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村修平
2. 発表標題 オートファジーによる老化・寿命制御機構
3. 学会等名 第20回 日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuhei Nakamura
2. 発表標題 A novel regulatory mechanism of TFEB activation during the lysosomal damage response
3. 学会等名 International Webinar Series, Autophagy, Lysosomes, and Membrane Trafficking: Mechanisms and Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村修平
2. 発表標題 オートファジーと寿命延長
3. 学会等名 第一回日本基礎老化学会市民フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村修平
2. 発表標題 Novel insights into the molecular mechanism of age-associated decline of autophagy
3. 学会等名 第43回年会 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村修平
2. 発表標題 リソソーム損傷時のLC3によるTFEB活性化機構とその生理学的意義
3. 学会等名 第13回オートファジー研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Shuhei Nakamura, Tatsuya Shioda, Tamotsu Yoshimori	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 405
3. 書名 Aging Mechanisms II	

1. 著者名 中村修平, 吉森 保	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 7
3. 書名 医学のあゆみ「オートファジーと寿命延長」	

1. 著者名 中村修平	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (公財)長寿科学振興財団	5. 総ページ数 4
3. 書名 長寿フロンタイン 加齢によるオートファジー低下機構の解明	

〔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
---------	---------