

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02898

研究課題名(和文)細胞寿命制御基盤の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the regulatory basis of cell lifespan

研究代表者

饗場 浩文(Aiba, Hirofumi)

名古屋大学・創薬科学研究科・教授

研究者番号：60211687

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：分裂酵母から見出した長寿遺伝子Ecl1並びにそのファミリー遺伝子機能に関する解析を進め以下の成果を得た。(1)新たな寿命延長シグナルとして同定した硫黄枯渇は、ecl1遺伝子の転写を誘導するが、同時にオートファジーを誘導することを明らかにした。(2)上記硫黄枯渇によるオートファジー誘導は、Eclファミリー遺伝子(ecl1, ecl2, ecl3)が全て欠失した株では起こらないことを見出した。従って、Eclファミリー遺伝子は硫黄枯渇によるオートファジーの亢進に必要な因子であることがわかった。これら以外の成果は、研究成果報告内容ファイルに記した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞寿命の制御機構に関する研究を行い以下の成果を得た。当研究室で過去に発見した寿命延長因子Ecl1とその誘導シグナルである硫黄枯渇との関係を解析したところ、硫黄枯渇はEcl1を発現誘導して細胞寿命を延ばすが、その際、オートファジーも誘導することが明らかとなった。さらに硫黄枯渇によるオートファジー誘導はEclファミリー遺伝子に依存することがわかった。これらの成果により、細胞寿命制御機構に関する新たな知見が蓄積した。

研究成果の概要(英文)：The following results were obtained by analyzing the function of the longevity gene Ecl1 and its family genes discovered in fission yeast. (1) Sulfur depletion, which was identified as a new signal for life span extension, induces transcription of the Ecl1 gene, but also induces autophagy. (2) We found that autophagy induction by the above sulfur depletion did not occur in strains in which all Ecl family genes (ecl1, ecl2, and ecl3) were deleted. Therefore, the Ecl family genes were found to be necessary for the enhancement of autophagy by sulfur depletion.

Translated with DeepL.com (free version)

研究分野：分子微生物学

キーワード：寿命 酵母 老化 オートファジー 硫黄

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会に突入した日本において、健康長寿社会を構築し、SDGs (Sustainable Development Goals) に掲げられた「すべての人に健康と福祉を提供する」ためには、ヒトの寿命がどのようにして決まり、老化がどのように起こるのかを理解することは最重要課題の1つである。この観点から、AMED などにおいて「長寿科学研究開発事業」「健康・医療戦略の推進に必要となる研究開発」等が展開されている。当然ながらこれらはヒトを始めとした高等動物を対象にしたものが多く、老化の防止や健康維持などの臨床的出口を意識したものとなっている。

他方、申請者は、ヒトに代表される高等動物の寿命を理解するためには、その前提として細胞レベルで寿命を理解することが必須であると考えている。これまで寿命や老化に関する基本的かつ主要な概念は、海外において酵母を始めとしたモデル生物を用いて提案されてきたが、未だ細胞レベルの寿命についてさえ不明な点は多い。また、残念ながら当該分野における日本の貢献は低いと言わざるを得ない。そこで申請者は微生物の専門家の視点から、分裂酵母をモデルにこの問題に取り組むことで、寿命研究に貢献することを目指す。

2. 研究の目的

上記の学術的「問い」に対し、申請者は分裂酵母の経時寿命を研究する。「経時寿命」とは、増殖定常期において細胞分裂が停止した状態での生存期間と定義され、これは、脳神経細胞や心筋細胞のように分化を終えた細胞の寿命を理解するよいモデルとなる。近年のモデル生物を対象とした研究から寿命関連因子が見出され、さらに種を超えて共通する寿命制御因子の存在が明らかになってきた。しかしながら未だ不明な点は多く、細胞レベルで寿命を理解するには酵母を用いた基礎研究が必要で、大きな貢献をできる領域でもある。

寿命の理解においてその鍵因子の発見(サーチュインの発見、カロリー制限による寿命延長効果、TOR 経路の発見など)は主として海外でなされ、これら既知因子とその周辺因子を対象とした研究は重要かつ注目されるものの、独自性のある研究展開は難しい。それに対して申請者は、早くから独自に構築した細胞寿命の測定系を用いて、寿命が延びる変異株ならびに寿命を延ばす遺伝子や化合物の探索を進めてきた。本提案はこれらの過程で蓄積した成果に立脚し、日本発の寿命研究を展開し確立することを目指すものである。本研究を通して新規かつ普遍的な細胞寿命制御や、寿命制御薬の開発に必須の創薬ターゲットに関する基盤知識が得られると期待される。さらにその成果は高等生物の寿命を理解するための基礎となる。

3. 研究の方法

本研究で目指すのは、生理的条件下で寿命に働きかける未知のシグナルを同定すること、寿命に関わる新規因子群を発見し機能を明らかにすること、以上の知見を寿命制御技術に応用展開することである。具体的には以下の2点に焦点を当て解析する。

その1:「硫黄欠乏によるリボソームの質的・量的変化が寿命を制御する」機構を解明する。

その2: 新規な寿命因子を探索し、機能を明らかにする。

4. 研究成果

以下に研究テーマ毎に成果を記す。

その1:「硫黄欠乏によるリボソームの質的・量的変化が寿命を制御する」機構を解明する。

- (1) 新規な寿命シグナルとして同定した硫黄枯渇に対する細胞応答を解析した結果、硫黄枯渇はオートファジーを惹起することが明らかとなった。さらに、硫黄枯渇によって転写レベルで誘導され寿命延長に関わる Ecl1 およびそのファミリー (Ecl2 と Ecl3) の存在が、上記硫黄枯渇によるオートファジーの惹起に必要であることがわかった。

(Shimasaki, T., Okamoto, K., Ohtsuka, H., and Aiba, H. Sulfur depletion induces autophagy through Ecl1 family genes in fission yeast. *Genes to Cells* 25, 825-830 (2020) DOI: 10.1111/gtc.12815)

- (2) マグネシウムの枯渇により経時寿命が延長することを見出した。その際、寿命延長は general amino acid control (GAAC) 経路の活性化を介して起こることを見出した。

(Magnesium depletion extends fission yeast lifespan via general amino acid control activation. *MicrobiologyOpen* 10, (2), e1176. (2021) 10:e1176. DOI: <https://doi.org/10.1002/mbo3.1176>)

- (3) 硫黄枯渇によって細胞が小さくなる現象を発見し、この現象を起こすために必要な因子の探索を行った。その結果、硫黄枯渇によりオートファジーが起こり、これによってサイクリン Cdc13 が分解されることが重要であることを発見した。
(Cdc13 (cyclin B) is degraded by autophagy under sulfur depletion in fission yeast. *Autophagy Reports* 1, 51-64, (2022) DOI: 10.1080/27694127.2022.2047442)

その 2 : 新規な寿命因子を探索し、機能を明らかにする。

- (1) 長寿命変異株をスクリーニングし、多数の長寿命変異株候補を取得した。No. 3 変異株について、哺乳類 PDK1 (Phosphoinositide-dependent protein kinase) のオルソログである必須キナーゼ Ksg1 に生じた変異が長寿命の原因であることを見出した。取得した *ksg1* 長寿変異によって Ksg1 のタンパク量が減少し細胞内の Ksg1 活性が低下することが、寿命延長の主たる原因であることを突き止めた。
(Identification of *ksg1* mutation showing long-lived phenotype in fission yeast. *Genes to Cells* 26, (12), 967-978. (2021) DOI: 10.1111/gtc.12897)
- (2) セリ科植物から見出された化合物 Tschimganine は、分裂酵母の経時寿命延長効果と、細胞生育阻害効果を持つことがわかり、それぞれの作用は Tschimganine が分裂酵母の異なるターゲットに働きかけて起こることを提唱した。
(Tschimganine has different targets for chronological lifespan extension and growth inhibition in fission yeast. *Biosci. Biotech. Biochem.* 86, (6), 775-779. (2022) DOI: 10.1093/bbb/zbac051)
- (3) 分裂酵母の長寿命変異株のうち、L1 変異株では、Sphingosine hydroxylase 活性をもつ Sur2 タンパク質に変異が生じることで、Sur2 の活性低下によりスフィンゴ脂質の組成が変化し、経時寿命が延長するという新規な知見を得た。
(Identification of *sur2* mutation affecting the lifespan of fission yeast. *FEMS Microbiology Letters.* 368, (12), fnab070 (2021) DOI: 10.1093/femsle/fnab070)
- (4) 分裂酵母に存在する 8 つのヘキソーストランスポーター候補 (Ght1~8) に着目し、グルコースの取り込みに主要な働きを持つのは Ght5 であることを示すと共に、Ght5 欠失株ではグルコースの取り込み活性が低下するため、細胞がカロリー制限様の生理状態となり寿命が延長することを示した。
(Characterization of hexose transporter genes in the views of the chronological life span and glucose uptake in fission yeast. *The Journal of General and Applied Microbiology* 68, (6), 270-277. (2022). <https://doi.org/10.2323/jgam.2022.05.006>)

以上の他、分裂酵母の細胞寿命延長に関する総説 5 報を報告した。
これらの研究成果によって、当初目的とした分裂酵母の細胞寿命に関する新規知見が蓄積した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ohtsuka, H., Hatta, Y., Hayashi, K., Shimasaki, T., Otsubo, Y., Ito, Y., Tsutsui, Y., Hattori, N., Yamashita, A., Murakami, H., and Aiba, H.	4. 巻 1
2. 論文標題 Cdc13 (cyclin B) is degraded by autophagy under sulfur depletion in fission yeast.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Autophagy Reports	6. 最初と最後の頁 51-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/27694127.2022.2047442	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 Matsui, K., Okamoto, K., Hasegawa, T., Ohtsuka, H., Shimasaki, T., Ihara, K., Goto, Y., Aoki, K., and Aiba, H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Identification of ksg1 mutation showing long-lived phenotype in fission yeast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 967-978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12897	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 Matsui Kotaro, Okamoto Keisuke, Hasegawa Tomoka, Ohtsuka Hokuto, Shimasaki Takafumi, Ihara Kunio, Goto Yuhei, Aoki Kazuhiro, Aiba Hirofumi	4. 巻 26
2. 論文標題 Identification of ksg1 mutation showing long lived phenotype in fission yeast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 967 ~ 978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12897	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 Ohtsuka Hokuto, Shimasaki Takafumi, Aiba Hirofumi	4. 巻 26
2. 論文標題 Extension of chronological lifespan in Schizosaccharomyces pombe	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 459 ~ 473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12854	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 Ohtsuka Hokuto, Kobayashi Mikuto, Shimasaki Takafumi, Sato Teppei, Akanuma Genki, Kitaura Yasuyuki, Otsubo Yoko, Yamashita Akira, Aiba Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Magnesium depletion extends fission yeast lifespan via general amino acid control activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MicrobiologyOpen	6. 最初と最後の頁 mbo3.1176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mbo3.1176	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 -

[学会発表] 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 坂田拓基、小林未来登、大塚北斗、島崎嵩史、饗場浩文
2. 発表標題 リン酸枯渇時における分裂酵母の経時寿命延長因子Ecl1ファミリー遺伝子の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第54回研究報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林加奈、大塚北斗、島崎嵩史、大坪瑤子、山下朗、村上浩士、饗場浩文
2. 発表標題 分裂酵母の硫黄枯渇条件下での細胞応答機構の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第54回研究報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚菜代、有政佳穂、松井滉太郎、長谷川朋香、岡本啓佑、大塚北斗、島崎嵩史、饗場浩文
2. 発表標題 分裂酵母の新規寿命関連因子の同定と機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会中部支部第190回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田拓基、小林未来登、大塚北斗、島崎嵩史、饗場浩文
2. 発表標題 リン酸枯渇時における分裂酵母の経時寿命延長因子Ecl1ファミリー遺伝子の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第54回研究報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林加奈、大塚北斗、島崎嵩史、大坪瑤子、山下朗、村上浩士、饗場浩文
2. 発表標題 分裂酵母の硫黄枯渇条件下での細胞応答機構の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第54回研究報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚茉代、有政佳穂、松井滉太郎、長谷川朋香、岡本啓佑、大塚北斗、島崎嵩史、饗場浩文
2. 発表標題 分裂酵母の新規寿命関連因子の同定と機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会中部支部第190回例会
4. 発表年 2021年

〔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
研究 分担者	井原 邦夫 (Ihara Kunio) (90223297)	名古屋大学・遺伝子実験施設・准教授 (13901)	

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
---------	---------