

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K15701

研究課題名（和文）超速老化モデル脊椎動物を用いた個体老化を制御する代謝経路の探索・解析

研究課題名（英文）Analysis of metabolic pathways that control organismal aging using the short-lived vertebrate model.

研究代表者

阿部 耕太（Abe, Kota）

大阪大学・微生物病研究所・特任助教（常勤）

研究者番号：10867279

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）：超短命モデル脊椎動物ターコイズキリフィッシュを用い、老化との密接な関係が報告されつつある代謝に着目し、脊椎動物における新規個体老化制御代謝経路の同定を目指し研究を行った。寿命が2倍程度も異なるターコイズキリフィッシュの同種内系統間のメタボロームおよびゲノム比較と、その結果に基づく遺伝子発現システムの変異および、薬理学実験等から、「トリプトファン代謝経路であるキヌレニン経路の中間代謝物の一つが抗老化作用を持つ」こと、さらに、「腸で機能するセラミド代謝酵素の機能低下が全身の老化を抑制する」ことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
脊椎動物の個体レベルの老化制御機構の理解は未だ黎明期であり、代謝という切り口から新規個体老化制御機構を解き明かした点に意義がある。これら機構は系統間比較から見出したものであり、寿命の個体差の理解などにもつながる可能性がある。また、代謝経路や代謝物は生物種間で非常に保存性が高いため、本研究が見出した代謝物や代謝酵素の抗老化に関する機能は、脊椎動物で普遍的な老化制御メカニズムである可能性が高く、ヒトの健康寿命延伸技術の開発につながることも期待される。

研究成果の概要（英文）：By using an ultra-short-lived model vertebrate, turquoise killifish, I explored metabolic pathways that control organismal aging in vertebrates. I performed comparative metabolomics and genomics between two strains of turquoise killifish; the lifespan of longer-lived strain has twice longer than that of shorter-lived strain. Then, by genomic and pharmacological analysis, I found that an intermediate metabolite of kynurenine pathway, a metabolic pathway of tryptophan, has anti-aging properties in various tissues. Also, I found that a loss-of-function of a ceramidase functioning in the intestine leads to the anti-aging effects to the whole body.

研究分野：老化

キーワード：老化 寿命 代謝 ターコイズキリフィッシュ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う生理機能の低下である老化は多数の要因が絡み合う現象であり、「老化を制御する分子機構」の解明は困難である。しかし、老化は環境要因や遺伝的要因によって実際に制御可能であることがわかりつつある。老化制御と密接な関係がある既知の要因の一つに「代謝」がある。例えば、栄養と老化の関係は長年研究されており、カロリー制限や、特定のアミノ酸の摂取制限によって線虫からマウスに至る様々な生物の寿命が延伸することが知られている (Finkel, *Nat. Med.*, 2015; Kitada *et al.*, *EBioMedicine*, 2019)。さらに、長寿遺伝子 sirtuin が糖代謝や脂質代謝を制御することもわかった (Sack and Finkel, *CSH Perspect. Biol.*, 2019)。

しかし、代謝経路が「個体レベルの老化」を制御する分子メカニズムの理解は遅れている (図1)。組織、臓器間の連関によって複雑に制御された「個体レベルの老化」の理解には「動物個体」を用いた解析が必須であり、近年分子機構の一端が解明されつつある。これまで「個体レベルの老化」制御の分子機構は、線虫やショウジョウバエを中心に解析が進められてきた。しかし、これらは臓器構造や血管系システムが脊椎動物とは異なるため、「無脊椎動物モデルのみではヒトを含む脊椎動物の個体老化機構を理解するのに不十分ではないか？」と考えた。一方、従来のモデル脊椎動物であるマウスやゼブラフィッシュは、寿命が3年以上あるため老化研究に膨大な時間がかかるという問題があった。

そこで、本研究は新たな老化モデル脊椎動物として近年注目されている超短命魚ターコイズキリフィッシュに着目した。ターコイズキリフィッシュの寿命はわずか3～6ヶ月であり、研究室で飼育できる脊椎動物の中で最短と目されている。さらに、短い一生の間ががんリスクの上昇や神経変性など、ヒトと共通する様々な老化表現型を示す画期的な老化モデル脊椎動物である (Kim *et al.*, *Dis. Models Mech.*, 2016)。重要なことに、ターコイズキリフィッシュには寿命が2倍も異なる同種内系統や同属の近縁種が存在し、これらは老化速度も大きく異なることがわかっている。そこで本研究は脊椎動物の「個体レベルの老化」を制御する代謝経路を特定するために、その中枢器官である肝臓に着目してターコイズキリフィッシュの系統、近縁種間比較を行う。

2. 研究の目的

本研究では、脊椎動物の個体代謝の中枢器官である肝臓に着目し、ターコイズキリフィッシュの同種内系統及び同属の近縁種間で代謝産物量を網羅的に比較解析することで、「脊椎動物の個体老化を制御する代謝経路」の探索、同定を行い、脊椎動物個体老化の未知の分子基盤解明を目指す。

3. 研究の方法

ターコイズキリフィッシュで最も短命な GRZ 系統(寿命約4ヶ月)、その約2倍の寿命を持つ MZM 系統(寿命約6ヶ月)及び、同じ *Nothobranchius* 属でさらに長命の近縁種 *N. korthausae* (寿命約1年)を用いる。若齢から老齢まで複数のタイムポイントで肝臓をサンプリングし、質量分析によりメタボロームのダイナミクスを比較解析することで老化制御代謝経路を探索する。加えて、すでに情報が公開されている系統間ゲノム変異情報、トランスクリプトーム情報に基づき制御候補因子(代謝酵素やその制御因子)を絞り込み、遺伝子機能改変個体作製により老化における機能を検証する。

4. 研究成果

(1) アミノ酸代謝物を抗老化物質として同定

必須アミノ酸の一つトリプトファンの代謝経路であるキヌレニン経路の中間代謝物の一つ(未発表のため代謝物Xとする)が抗老化作用を持つことを見出した。先述の、肝臓を用いた系統間比較メタボローム解析を行なった結果、代謝物Xが長命系統において顕著に多く、さらに加齢と

ともに量が低下することを見出した。ターコイズキリフィッシュの血液を用いて同様の解析を行なったところ、代謝物 X の血中量は同様の変動を示すことがわかった。代謝物 X はそのほとんどが肝臓で産生されるため、肝臓で生産され、血中をめぐって全身の老化を抑制する機構の存在が示唆された。代謝物 X の抗老化作用を検証するために、個体内でその量を増加させる操作を行なった。まず、代謝物 X の分解酵素のノックダウンと、代謝物 X の産生の律速酵素の肝臓特異的な過剰発現という、二通りの遺伝学的操作を行い、そのいずれにおいても加齢に伴う筋萎縮の抑制、皮膚幹細胞の増殖維持、肝臓の老化細胞蓄積の抑制といった全身の老化抑制を確認した。さらに、代謝物 X を直接個体に注射することでも同様の抗老化作用を確認できた。さらに、老化抑制効果が見られた組織の網羅的遺伝子発現解析から、代謝物 X はミトコンドリアの機能改善によりその効果を発揮することが示唆された。

(2) セラミド分解酵素を老化制御因子として同定

さらに老化制御代謝経路を探索するために、データが公開されている情報に基づいた系統間ゲノム比較解析を行なった。その結果興味深いことに、長命系統がセラミド代謝酵素(未発表のため酵素 Y とする)に機能低下型の変異をもつことがわかった。先述の代謝物の系統間比較でもセラミド代謝経路の代謝物量に変動が見られたことから、この経路が個体の老化制御に重要であると考えられた。酵素 Y の機能低下が老化を抑制するという仮説を検証するため、ゲノム編集技術を用いて酵素 Y のノックアウトターコイズキリフィッシュ系統を作製した。その結果、ノックアウト系統の寿命が延伸し、全身組織の老化が抑制される(肝臓の老化細胞蓄積の抑制、脳のタンパク質品質管理機能の維持、運動能力の維持など)ことが確かめられた。酵素 Y は腸管で特異的に発現するため、腸が酵素 Y による全身老化制御の起点となっていることが示唆された。腸の健康指標として腸内細菌叢の多様性(一般に、加齢とともに減少する)を解析したところ、酵素 Y ノックアウトでは腸内細菌の多様性が老齢期まで高く維持されることがわかった。さらに、ノックアウトの腸内細菌を野生型に移植した結果、運動能力の改善傾向がみられたため、酵素 Y は腸内細菌を介して全身老化をコントロールすることが示唆された。また興味深いことに、野生型では加齢とともに、全身に影響を与える脳の内分泌ホルモンの発現量が異常になるが、ノックアウトでは若齢と同等量を維持していた。以上から、酵素 Y は腸の健康状態維持を起点に、脳の内分泌機能制御を介して全身老化を制御するというネットワークが示唆された。

以上の内容は現在論文投稿準備中であり、抗老化の分子機構をさらに明らかにすることで効果的な健康寿命延伸技術の開発にもつながることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kota Abe, Hikaru Ino, Tomomi Niwa, Daniel Semmy, Ayami Takauchi, Takashi Nishimura, Chihiro Mogi, Maki Uenaka, Masaru Ishii, Kaori Tanaka, Yasuyuki Ohkawa, Tohru Ishitani	4. 巻 -
2. 論文標題 Sex-dependent regulation of vertebrate somatic growth and aging by germ cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 -
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 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 Oginuma Masayuki, Nishida Moana, Ohmura-Adachi Tomomi, Abe Kota, Ogamino Shohei, Mogi Chihiro, Matsui Hideaki, Ishitani Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Rapid reverse genetics systems for <i>Nothobranchius furzeri</i> , a suitable model organism to study vertebrate aging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11628
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-15972-3	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7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kota Abe, Tohru Ishitani
2. 発表標題 Sex-dependent regulation of vertebrate somatic growth and aging by germ cells
3. 学会等名 第56回日本発生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阿部耕太、石谷太
2. 発表標題 生殖細胞が体の成長・老化を制御する性特異的メカニズム
3. 学会等名 日本動物学会 第94回山形大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Riku Sasaki, Kota Abe, Tohru Ishtani
2. 発表標題 Comparative metabolomics of an ultra-short-lived fish <i>Nothobranchius furzeri</i> identify a youth-related metabolite exerting potential anti-aging effects.
3. 学会等名 第28回 小型魚類研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayami Takauchi, Kota Abe, Tohru Ishitani
2. 発表標題 A gut ceramidase activity determines the species- and strain-specific aging speed
3. 学会等名 第28回 小型魚類研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayami Takauchi, Kota Abe, Tohru Ishitani
2. 発表標題 A gut ceramidase activity determines the species- and strain-specific aging speed
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部耕太、石谷太
2. 発表標題 Investigation of the role of germ cells in the regulation of organismal aging using a shortest-lived vertebrate model
3. 学会等名 第54回 日本発生生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部耕太、石谷太
2. 発表標題 超短命モデル脊椎動物ターコイズキリフィッシュを用いた個体老化プログラムの分子基盤の解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 阿部耕太、石谷太	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ライフ・サイエンス	5. 総ページ数 3
3. 書名 老年医学2021年7月号「臨床に役立つQ&A超短命魚キリフィッシュはどのように老化研究に役立つか教えてください」	

1. 著者名 阿部 耕太, 小神野 翔平, 茂木千尋, 荻沼政之, 前野哲輝, 石谷太	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 4
3. 書名 月刊細胞2020年10月号 モデル生物による老化研究[ターコイズキリフィッシュ : 新たな個体老化モデル]	

〔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
---------	---------