

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21870014

研究課題名（和文） 食餌制限による寿命延長の分子機構

研究課題名（英文） Molecular mechanisms underlying dietary restriction-induced longevity

研究代表者

本城 咲季子 (Honjoh Sakiko)

京都大学・生命科学研究科・特定研究員

研究者番号：30551379

研究成果の概要（和文）：我々は線虫 *C. elegans* において、周囲の環境を知覚する感覚器が、飢餓による寿命に延長に大きな役割を果たしている事を見出した。感覚器が正常に形成されない変異体は餌の豊富な条件下で、野生型よりも長い寿命を示す。一方、断続的飢餓による寿命延長効果は、野生型において観察されるよりも小さかった。これらの結果は、感覚器によって餌の存在が知覚され、内分泌系の変化を介して、個体の寿命に影響を与えている事を示している。

研究成果の概要（英文）：We found that sensory organs play important roles in life span regulation in the nematode *C. elegans*. We previously reported that intermittent fasting (IF), a kind of dietary restriction, extends the life span of *C. elegans* by more than 60%. We found that mutant strains with various defects in sensory organ development responded to IF to a lesser extent than wild type animals. The results show that sensory perception mediates IF-induced longevity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,150,000	345,000	1,495,000
2010 年度	1,010,000	303,000	1,313,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,160,000	648,000	2,808,000

研究分野：分子遺伝学

科研費の分科・細目：「基礎生物学、動物生理・行動」

キーワード：老化 線虫 食餌制限

1. 研究開始当初の背景

これまでに、食餌制限による寿命延長という現象が知られていた。すなわち、動物に豊富な餌を与えて自由に摂食させる自由摂食条件下に比べ、様々な手法を用いて食餌の摂取を制限した食餌制限条件下で、個体の老化は抑制され、長い寿命を示す。

この食餌制限による寿命延長という現象は、単細胞生物である酵母から、我々と同じ

霊長類のアカゲザルまで共通して観察される。食餌制限は寿命を延長するだけでなく、癌や糖尿病といった老化関連疾患の発症も抑制する。従って食餌制限による老化関連疾患の抑制・寿命延長の分子機構を解明する事は老化という基本的生命現象を理解し、また生産的老化を達成するために非常に重要である。

食餌制限を行う手法は様々だが、大きく二種類に分類する事が出来る。一つは、慢性的

に摂取カロリーを制限するカロリー制限である。もう一つは、飢餓期間と自由摂食期間を繰り返す、断続的飢餓である。この他にも、総摂取カロリーは変化させずタンパク質のみ、あるいは炭水化物のみを制限する手法もある。また、これらの手法を組み合わせることも出来る。

このような多様な食餌制限の手法の中で、我々は断続的飢餓に着目した。なぜなら、げっ歯類において、断続的飢餓は摂取カロリーの低下を伴わずに老化を抑制出来る事が示唆されたからである。すなわち、断続的飢餓が老化を抑制し寿命を延長する分子機構を解明することは、実際には食物の摂取を制限せずに、食餌制限の有用な効果を達成する手掛かりになると考えられる。

2. 研究の目的

我々の研究目的は、線虫 *C. elegans* を用いて、断続的飢餓が個体によってどのように知覚され、寿命を延長するのかを分子レベルで明らかにする事である。特に、神経系の役割について検討する。

飢餓が個体によって知覚されている分子機構を詳細に解析する事で、実際には線虫を飢餓状態にはおらずに、断続的飢餓の有用な効果を再現する事を目指す。

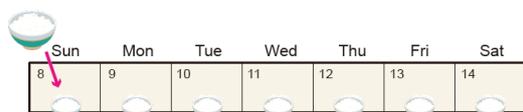
3. 研究の方法

線虫 *C. elegans* は表現型を基にした順遺伝学、分子生物学的知見に基づく逆遺伝学に非常に適したモデル生物である。また、Caenorhabditis Genetics Center に多くの変異体が登録されており、広く利用することが可能である。

研究の背景で述べたように、食餌制限には様々な手法が存在する(図1)。当研究室ではこれまでに線虫に対してカロリー制限・断続的飢餓を定量的に行う手法を確立している。従って、様々な寿命制御要因が、これらの手法毎にどのような影響を与えるか検討する。

図1. 食餌制限の手法

カロリー制限

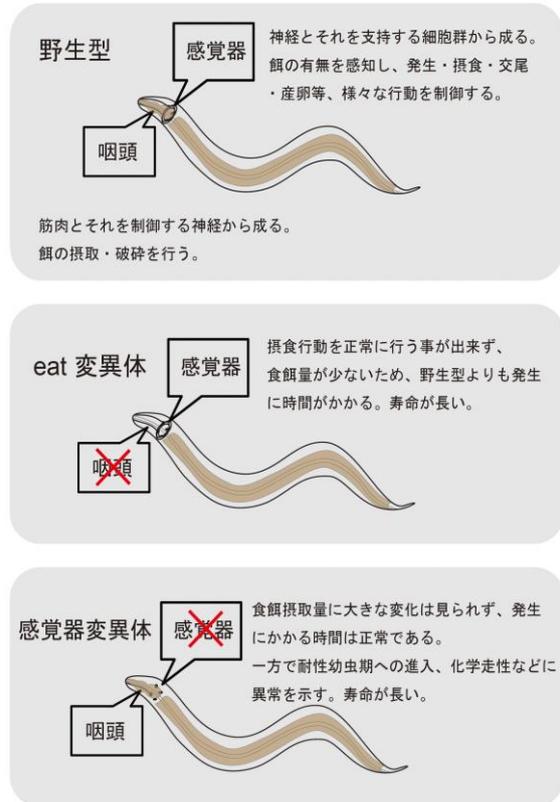


断続的飢餓



まず、様々な変異体に対して断続的飢餓を行い、寿命に対してどのような影響を与えるか、検討を行うことによって、断続的飢餓による寿命延長に必要な要素を同定する(図2)。

図2. 用いる変異体の概要



野生型の線虫は約 1000 個の体細胞から成っている。このような少ない細胞数であるが、神経・筋肉・腸・上皮・原始的な血球など、基本的なボディプランを備えている。

これまでに、そういった組織の発生が異常になる事で寿命が変化する変異体が知られている。

一つは eat 変異体である。この名称は単一の変異体株を指すのではなく、摂食行動に異常があるような変異体全般を指す。摂食を行う咽頭の筋肉や、咽頭の動きを制御する運動神経の発生異常により、摂食量が低下する。これらの変異体では発生の遅延、脂肪蓄積量の低下、産卵数の低下、そして寿命の延長といった表現型が観察される。これらの表現型は基本的に、食餌摂取量の低下が原因であると考えられている。

もう一つは、感覚器の発生に異常が生じる変異体群である。これらの変異体は、発生の遅延も観察さないが、体長はやや短くなる事が知られている。しかし、その一方で脂肪の蓄積量は増加しており、これらの表現型は食

餌摂取量の低下によるものではないと考えられている。すなわち、食餌が豊富に存在するにも関わらず、神経系からの入力なくなると、代謝系を制御する内分泌経路を変化させ、飢餓に備えていると考えられている。このような変異体群でも野生型に比べて寿命が長くなっている事が知られている。

そこで、我々は、これらの変異体を用いて、断続的飢餓による寿命延長に、①食餌摂取量の低下が及ぼす影響、②神経系からの入力及ぼす影響を検討する。

また、これまでに野生型において飢餓によって起きる遺伝子発現の変化を解析しているので、それらの要素が遺伝子発現に与える影響について解析を行う。

4. 研究成果

断続的飢餓が個体によって知覚される経路は、大きく二種類が考えられる。

まず一つ目は、神経系による餌の有無の判定である。線虫はこれまでに、飢餓と特定の化学物質の組み合わせに対して連合学習を行う事が知られている。また、飢餓による寿命延長効果は餌である大腸菌から分泌されるなんらかのシグナルによって阻害されることも知られている。つまり、線虫は餌の有無を感覚器によって知覚していると考えられる。

二つ目は、体内の何らかの栄養素が低下する事である。代謝において重要な役割を果たすNADや、生体内の主要なエネルギーであるATPは、様々なタンパク質の活性を制御し細胞内シグナル伝達系路を動かす事が知られている。

これらの可能性を検討するため、我々は様々な変異体を用いて寿命測定を行った。

我々はまず、摂食行動に異常の観察されるeat変異体の一種、eat-2変異体において、断続的飢餓を行い、寿命を測定した。その結果、野生型よりも若干割合は小さかったものの、断続的飢餓による顕著な寿命延長が観察された。

さらに、頭部感覚器の形成に異常を示す変異体について検討を行った。具体的には、これまでに頭部感覚器の形成に異常を示すという事が報告されている変異体に対して断続的飢餓を行い、その寿命を測定した。使用した6種の変異体はすべて、自由摂食条件下においては野生型より長寿であった。これはこれまでの報告と合致する観察である。さらに、これらの変異体では断続的飢餓による寿命延長効果が、野生型よりも小さかった。これらの変異体では孵化から生殖可能な成虫になるまでの所要時間は野生型と変化がな

かった。この結果は、餌の摂取量自体は変化していない事が示唆している。つまり、これらの変異体では、餌の摂取量、体内のエネルギー状態は変化していないにも関わらず、部分的に断続的飢餓状態を模倣していると考えられる。これらの変異体は頭部の感覚器の形成が異常である事、餌の摂取量に顕著な変化はないと考えられることから、第一の経路（神経系による餌の存在の有無の知覚）が断続的飢餓において重要な役割を果たしている事を示している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

① Honjoh, S., Nishida, E.

Two sides of lifespan regulating genes: pro-longevity or anti-longevity?

Journal of biochemistry

査読有、vol. 149, 2011, 381-388

② Okuyama, T., Inoue, H., Ookuma, S., Satoh, T., Kano, K., Honjoh, S., Hisamoto, N., Matsumoto, K., and Nishid, E.

The ERK-MAPK pathway regulates longevity through SKN-1 and insulin-like signaling in *Caenorhabditis elegans*.

Journal of biological chemistry

査読有、Vol. 285, 2010, 30274-30281

[学会発表] (計2件)

①食餌制限による寿命延長の分子機構

The molecular mechanisms underlying intermittent fasting-induced longevity

本城咲季子、宇野雅晴、山本拓也、西田栄介

第83回日本生化学会大会

神戸ポートアイランド、兵庫、2010年12月8日

②The age-dependent changes in the gene expression profile in *C. elegans*

Sakiko Honjoh, Takuya Yamamoto, and Eisuke Nishida

EMBO Conference Series C. elegans: Development and Gene Expression
EMBL Heidelberg, Germany Thursday 17 June

- Sunday 20 June 2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本城 咲季子 (Honjoh Sakiko)
京都大学・生命科学研究科・特定研究員
研究者番号：30551379

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし