

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23617041

研究課題名(和文)トレハロースの長寿機能と加齢性アミロイド形成への影響

研究課題名(英文)Longevity function of trehalose and its effects on amyloid formation

## 研究代表者

本田 修二 (Honda, Shuji)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：40100127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：線虫でトレハロースによる顕著な老化遅延・寿命延長を示したが、トレハロースがマウスにおいても老化遅延・寿命延長を起こすかを明らかにする。

トレハロースをマウスに与えて加齢指標と寿命を測定した。C57BL/6Jマウスではトレハロースによる有意な寿命延長が見られた。トレハロースにより尿中アルブミンの加齢に伴う上昇が抑制された。老化促進マウスSAMP10の脳におけるユビキチン化封入体の加齢に伴う蓄積がトレハロースにより抑制された。これらの結果はトレハロースがマウスの老化を抑制することを示す。

研究成果の概要(英文)：Trehalose is a disaccharide of glucose found in diverse organisms. We previously found that treatment of the nematode *Caenorhabditis elegans* with trehalose extended the mean lifespan by over 30%. To clarify whether trehalose delays the aging processes and lengthens lifespan in mammals, we examined the effects of trehalose treatment on aging and lifespan of mice. Trehalose treatment slightly extended the lifespan of C57 BL/6J male mice and suppressed the age-associated leakage of albumin into the urine. Trehalose treatment also suppressed the age-associated increase in neuronal ubiquitinated inclusions of senescence-accelerated mice (SAM)-P10. These results suggest that trehalose retards the aging processes in mammals.

研究分野：基礎老化学

キーワード：トレハロース 老化 寿命 腎臓 脳

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴い、記憶障害など種々の加齢性の機能低下や神経変性症など様々な変性疾患を持つ高齢者が増加しており、栄養学的な介入が強く期待されている。これらの成因には老化過程が深く関わっており、老化過程を遅延させる栄養学的介入を確立する必要がある。マウスなどの実験動物ではカロリー制限が老化遅延・寿命延長などの長寿効果を示すが、効果が現れる30%のカロリー制限を実行するための食欲コントロールはヒトでは不可能とされ、また不適切な食事制限は必須な栄養摂取を妨げることになりかねない。そのために種々のサプリメントが試されてきた。赤ワインに含まれるレスベラトロールは肥満マウスで一定の寿命延長効果を示すとされるが (Baur ら Nature 444 337 2006) 正常マウスでは老化遅延・寿命延長効果は認められていない。マウスで老化遅延・寿命延長を示すラパマイシン (Harrison ら Nature 460 392 2009) は強い免疫抑制の副作用を持ちサプリメントとして使うことはできない。副作用が無く老化過程を遅延させる化合物の発見が求められている。

## 2. 研究の目的

高齢化に伴い加齢性の機能低下や変性疾患を持つ高齢者が増加しており栄養学的な介入が期待される。申請者らは線虫でトレハロースによる顕著な老化遅延・寿命延長を示したが、トレハロースがマウスにおいても老化遅延・寿命延長を起こすかを明らかにする。またトレハロースがタンパク質の変性・凝集を抑制することから、特に加齢に伴うタンパク質変性として知られるアミロイド形成を抑制するかを、加齢に伴うアミロイド形成が顕著に現れる老化促進マウスで明らかにする。加齢に伴う種々の機能

低下や変性変化に対するトレハロースによる介入の可能性を探る。

## 3. 研究の方法

トレハロースの正常マウスにおける老化遅延・寿命延長効果を確認するために、トレハロースをマウスに飲料させ長期間の飼育を行った。対照としては、通常の酸性水を飲料する。長期間の飼育を行い、生存、体重、飲料量、餌摂取量を記録した。尿検査を経時的に行い、タンパク質、アルブミン、クレアチニンを常法により測定した。約30ヶ月齢において一部犠牲に供し、血液の生化学検査を行うとともに、脳、心臓、肝臓、腎臓、膵臓の各組織切片を作製し観察し、若齢マウスと比較した。

## 4. 研究成果

トレハロースを飲料水を通してマウスに与えて長期間飼育し、加齢指標と寿命を測定した。マウスは当研究所で供給され、飼育条件等が確立されているC57BL/6Jおよび老化促進マウスSAMP10、SAMR1のを使用した。トレハロースはC57BL/6Jでは10ヶ月齢から、SAMP10、SAMR1は37日齢より2%で与えた。長期間の飼育を行い、生存、体重、飲料量、餌摂取量を記録した。体重、飲料量、餌摂取量はC57BL/6J、SAMP10、SAMR1でトレハロースの影響は見られなかった。C57BL/6Jでは中央値、25パーセンタイルにおいてトレハロースによる有意な寿命延長が見られ、トレハロースが中年期での生存率を上昇させる効果を持つことを示した。尿検査を経時的に行ったところ、尿中アルブミンおよび尿中タンパク質の加齢に伴う上昇が見られたが、トレハロースにより抑制された。約30ヶ月齢において、脳、心臓、肝臓、腎臓、膵臓の各組織切片を作製し観察し、若齢マウ

スと比較した。腎臓における糸球体硬化や糸球体面積の増大が見られ、トレハロースにより抑制された。これらの結果からトレハロースは腎臓における老化を抑制することが示された。SAMP10、SAMR1 における脳組織の加齢変化を観察した。神経細胞におけるユビキチン化封入体の蓄積が加齢 SAMP10 において顕著であるという報告があるが、確認できた。トレハロースにより抑制された。この結果はトレハロースが SAMP10 における脳の老化を抑制することを示す。

#### 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 6 件)

1. Honda Y, Araki Y, Hata T, Ichihara K, Ito M, Tanaka M, Honda S. 10-Hydroxy-2-decenoic Acid, the Major Lipid Component of Royal Jelly, Extends the Lifespan of *Caenorhabditis elegans* through Dietary Restriction and Target of Rapamycin Signaling. *J Aging Res.* 2015;2015:425261. doi: 10.1155/2015/425261 ( 査読有)
2. Honda Y, Honda S, Narici M, Szewczyk NJ, Spaceflight and Aging, *Gerontology* 60, 138-142 (2014), doi: 10.1159/000354772.( 査読有)
3. 本田陽子, 本田修二: 宇宙環境における線虫の老化研究, *基礎老化研究* 38(1):11-17 (2014)
4. 本田陽子, 本田修二: 宇宙環境と線虫の老化 *生物の科学「遺伝」*67(2), 235-243 (2013)
5. Tanisawa K, Mikami E, Fuku N, Honda Y,

Honda S, Ohsawa I, Ito M, Endo S, Ihara K, Ohno K, Kishimoto Y, Ishigami A, Maruyama N, Sawabe M, Iseki H, Okazaki Y, Hasegawa-Ishii S, Takei S, Shimada A, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K, Takeda T, Higuchi M, Tanaka M. Exome sequencing of senescence-accelerated mice (SAM) reveals deleterious mutations in degenerative disease-causing genes, *BMC Genomics* 14, 248 (2013) doi: 10.1186/1471-2164-14-248. ( 査読有)

6. Honda Y, Higashibata A, Matsunaga Y, Yonezawa Y, Kawano T, Higashitani A, Kuriyama K, Shimazu T, Tanaka M, Szewczyk N J, Ishioka N & Honda S. Genes down-regulated in spaceflight are involved in the control of longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Scientific Reports* 2: 487 (2012) doi: 10.1038/srep00487. ( 査読有)

[学会発表](計 5 件)

1. Honda Y, Higashibata A, Matsunaga Y, Yonezawa Y, Kawano T, Higashitani A, Kuriyama K, Shimazu T, Tanaka M, Szewczyk N J, Ishioka N, Honda S, Aging in Space. *C. elegans Development, Cell Biology & Gene Expression Meeting in association with The 6th Asia-Pacific C. elegans Meeting, Nara, 7. 15-19, 2014*
2. 本田陽子, 本田修二, 濱野慶朋、長谷川康子、新井富生、田中雅嗣、老化促進モデルマウス(SAMP10)におけるトレハロースの長期投与の加齢指標におよぼす影響, 老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会第 29 回研究発表

会, 東京, 7.5-6, 2014

3. Lifespan-extending effects of royal jelly on nematodes *Caenorhabditis elegans*. Hata, T, Maruyama H,, Yoko Araki, Ichihara K, Ito M, Honda Y, Honda S, Apimondia 5th Apimedica and 4th Apiquality Forum 2014, Erzurum, Turkey, 2014. 9.1-5
4. Hata T, Maruyama H, Araki Y, Ichihara K, Ito M, Honda Y, Honda S, Lifespan-extending effects of royal jelly and its related substances on nematodes *Caenorhabditis elegans*. 11th German Apitherapy Congress, Passau, Germany 2013. 3.21-26
5. Hata T, Maruyama H, Araki Y, Ichihara K, Ito M, Honda Y, Honda S, Royal jelly and its unique ingredient 10-hydroxy-2-decenoic acid extend lifespan of the nematode *Caenorhabditis elegans*. 6th Romanian Apitherapy Congress, Bucharest, Romania, 2013. 11. 1-4

〔図書〕(計 1 件)

1. 本田陽子、本田修二 インスリンシグナル老化の生物学(石井 丸山編) p164-184 2014 化学同人

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：

出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者 本田修二  
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・  
東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：40100127

(2)研究分担者 本田陽子  
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・  
東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：90399460

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：