

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05148

研究課題名（和文）腸内細菌叢とポストリソソームの連関が駆動する脊椎動物個体老化制御メカニズムの解明

研究課題名（英文）Analysis of mechanisms controlling organismal aging of vertebrates focusing on an interaction between gut microbiota and post-lysosome signaling.

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） 23,100,000円

研究成果の概要（和文）：超短命魚ターコイズキリフィッシュを用い、ポストリソソームシグナルという新規着眼点から脊椎動物における新規個体老化制御メカニズム解明を目指して研究を行った結果、以下3つの成果が得られた。1．セラミド代謝酵素が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。2．リソソームにおける脂質分解活性化が脊椎動物の寿命を伸ばすことがわかった。3．リソソームシグナルの起点と目される生殖細胞除去操作により脊椎動物の寿命が制御されることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リソソームを単なる分解の終着点ではなく、シグナルの起点とするまったく新たな恒常性維持機構「ポストリソソームシグナル」の実態を、初めて脊椎動物において解析し、特に成果2では新規シグナル分子実体にも近づくことができた。成果1、3ではリソソームシグナルとの関連が期待される分子、生命現象を手掛かりとして、それぞれ腸や生殖細胞を起点とする新たな全身老化制御メカニズムを解き明かすことができた。これらの成果は「ポストリソソーム生物学」という革新的な研究領域の基盤となるものであり、また、健康寿命延伸のシーズを提供しうると期待される。

研究成果の概要（英文）：By using an ultra-short-lived fish, turquoise killifish, I examined novel mechanisms regulating organismal aging of vertebrates focusing on a “post-lysosome signaling”. As a result, I got three findings as follows: (1) maintenance of gut health state by a ceramidase is suggested to regulate organismal-level aging through modulation of endocrine hormones produced in the brain, (2) an activation of lipid metabolism in lysosome extends the lifespan of a vertebrate model, (3) germ-cell removal, a possible manipulation activating “lysosome signaling”, regulates lifespan of vertebrates.

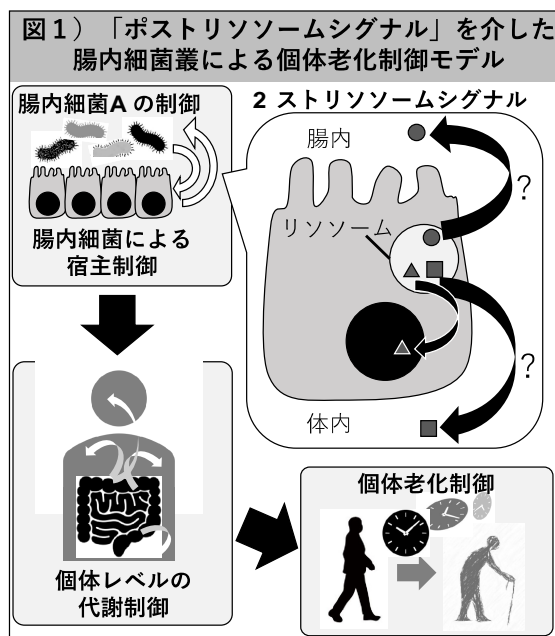
研究分野：老化

キーワード：老化 寿命 リソソーム ターコイズキリフィッシュ

1. 研究開始当初の背景

老化は多数の要因が複雑に絡み合った現象であり、未だに制御が困難である。近年、生体の外的要因と内的要因を繋ぐ「腸内細菌叢」が老化と密接な関係にあることがわかりつつある。しかし、腸内細菌叢と個体老化を繋ぐ分子機構の実体はほとんどわかっていない。

腸内細菌叢と老化を繋ぐ機構として期待されるものの一つがオートファジー・リソソーム系であり、侵入細菌の分解や抗菌物質の分泌に関与し、その機能低下が腸環境恒常性の破綻につながると考えられている(Larabi *et al.*, *Autophagy*, 2020)。オートファジー・リソソーム系は加齢で機能が低下することも知られているが、腸内細菌叢の加齢変化との因果関係は不明である。近年、リソソームは単純な分解を行うだけでなく積極的にシグナルを発することで恒常性や寿命を制御するとい



う新たな概念が確立しつつある (Ramachandran *et al.*, *Dev. Cell*, 2019)。実際に、腸内細菌が産生し、かつその代謝にリソソームが重要な役割を果たす代謝産物である「スフィンゴ脂質」が、腸内細菌叢の制御を介して個体レベルの代謝制御に関わるという例も報告されてきており (Johnson *et al.*, *Nat. Commun.*, 2020; Gu *et al.*, *Hepatology*, 2020)。まさにポストリソソームシグナルが腸内細菌叢と老化制御を繋ぐ新たな機構である可能性が十分考えられる。しかしながら、ポストリソソームシグナルは非常に新しい概念であり、脊椎動物の個体老化においてポストリソソームシグナルが果たす役割は全くわかっていない。本研究では、新たな老化モデル脊椎動物として注目されている超短命魚ターコイズキリフィッシュを用いることで、脊椎動物の老化制御における腸内細菌叢とポストリソソームシグナルのクロストークを解明する (図1)。これにより、これまで未解明であった脊椎動物個体老化におけるポストリソソームシグナルの新規機能解明を目指す。

2. 研究の目的

本研究では、超短命魚ターコイズキリフィッシュを用い、ポストリソソームシグナルという新規着眼点から脊椎動物における腸内細菌叢を介した個体老化制御の分子機構解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) スフィンゴ脂質代謝経路に着目した腸を起点とした全身老化制御機構の解析

これまでの研究で、寿命が異なるターコイズキリフィッシュ系統のメタボローム比較解析を行い、ポストリソソームシグナルの分子実体の一つとして期待されるスフィンゴ脂質代謝経路の産物量が加齢および系統間で顕著に変化することを見出した。さらに、ゲノム比較解析の結果、腸におけるスフィンゴ脂質の代謝吸収に必要であり、かつ腸内細菌叢をコントロールするセラミド代謝酵素(未発表のため酵素Xとする)に系統間変異があることもわかった。長命系統では酵素Xに機能低下型の変異が入っており、興味深いことに、体重に比して寿命が長いコウモリのいくつかの種などでも同型の変異が見つかったことから、これは「長寿変異」である可能性がある。そこで、酵素Xによる腸を起点とする老化制御機能を検証するために、ゲノム編集技術により酵素Xの遺伝子機能改変系統を作出し、解析を行う。

(2) リソソーム脂質分解活性化に着目したポストリソソームシグナル分子実体の解析

線虫では、リソソーム内に局在する脂質の加水分解酵素を過剰発現させることで、ポストリソソームシグナルが活性化し、寿命が延伸することが報告されている。しかし、脊椎動物ではその機

能の保存性や、シグナルの分子実体は不明である。そこで、To12 トランスポゼース法により脂質加水分解酵素を全身で過剰発現させるターコイズキリフィッシュ系統を作出し、老化制御機能の検証や、それを用いたリポミクス解析によるシグナルの分子機構解明を行う。

(3) シグナルの起点に着目した脊椎動物のポストリソソーム機構の解析

ポストリソソームシグナルは、線虫における「生殖細胞除去による寿命延伸」という発見から見出された新規シグナル経路である。本研究では、脊椎動物ではその実態がほとんど未解明であるポストリソソームシグナルの手がかりを得るため、ターコイズキリフィッシュにおいて生殖細胞除去を行い、寿命への影響等を解析する。

4. 研究成果

(1) 酵素 X のノックアウト系統では寿命が延伸し、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 X は腸管で特異的に発現するため、腸が酵素 X 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 X 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 X 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 X 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。

(2) 樹立したリソソーム脂質分解酵素過剰発現系統の解析を進めた結果、オス特異的に寿命が延伸し、組織の老化状態も改善していることがわかった。さらに、リポミクス解析の結果、過剰発現系統では予想通り中性脂質が大幅に減少していることを捉えたことに加え、予想していなかった様々な脂質分子種の量の変動を網羅的に捉えることに成功した。リポミクス解析は、東京大学の西村多喜先生および、慶應大学の大場陽介先生との領域内共同研究により実施した。特に量が増加した脂質分子種が寿命延伸作用を担うポストリソソームシグナルの分子実体である可能性が高く、今後さらに、キリフィッシュに対する投与実験などにより機能検証を進める。

(3) 老化に対する生殖細胞の役割に大きな雌雄差が無い無脊椎動物とは異なり、脊椎動物ではオスの生殖細胞は寿命を縮め、メスの生殖細胞は逆に寿命を伸ばすというように、雌雄で異なる役割を果たすことがわかった。そして、オスではビタミン D シグナル、メスではエストロゲンシグナルやインスリン/IGF シグナルというように、雌雄で異なる内分泌シグナルが生殖細胞除去によって変動し、全身の老化を制御することが示唆された。一方、特に生殖細胞除去により寿命が伸びたオスにおいて、上記内分泌シグナルが活性化する上流の機構や、シグナルの下流で寿命を伸ばす直接の機構はわかっておらず、ここにポストリソソームシグナルが関与する可能性がある。今後、リソソーム関連因子の発現変化に着目することによってさらにその可能性を探る。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2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 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 Kota Abe, Tohru Ishitani
2. 発表標題 Germ cells regulate vertebrate body size and health span in a sex-dependent manner.
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 阿部耕太、石谷太
2. 発表標題 脊椎動物における生殖細胞を介したボディーサイズおよび健康寿命の性依存的制御
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 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 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 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

〔図書〕 計1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」	

〔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
---------	---------