

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07289

研究課題名（和文）重力が老化に及ぼす影響とその機構

研究課題名（英文）Effect of gravity on aging and its mechanism

研究代表者

本田 陽子（Honda, Yoko）

早稲田大学・教育・総合科学学術院・客員主任研究員

研究者番号：90399460

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：過重力により線虫の寿命が延長し老化が遅延することを明らかにした。インスリンシグナルが重力の老化への影響に関与することを、インスリン受容体および下流のDAF-16/ FOXO転写因子の変異体が過重力による寿命延長を抑制することから明らかにした。過重力で発現が増大・減少し、daf-16変異体では発現変化が抑制される遺伝子を網羅的マイクロアレイおよびRNA-seq解析により探索したところ、熱ショックタンパク質の一つhsp-12が見出された。このhsp-12の欠損変異体は短寿命で、過重力による寿命延長が抑制されることから、重力の老化への影響に関わる遺伝子であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

線虫*C. elegans*においては遺伝子変異体を用いた研究から、老化に関わる遺伝子群の存在やそれらの相互作用のいくつかは明らかにされてきている。しかし老化制御機構が種々の内外因子をどの様に捉え老化速度・寿命を決定するかは栄養因子の研究があるが全容は明らかではない。なかでも環境因子の一つである「重力」が関わる老化制御機構についてはこれまで未解明な点が多かった。本研究はモデル動物線虫を用いて「重力」と老化についての新しい研究分野を開拓し、将来宇宙微小重力環境における人間の活動に関わる基礎生物学的な情報を提供するものである。

研究成果の概要（英文）：Hypergravity prolongs lifespan and delays senescence in *Caenorhabditis elegans*. Insulin signaling is involved in the effect of gravity on senescence, as mutants of the insulin receptor and downstream DAF-16/ FOXO transcription factors suppress hypergravity-induced life span extension. A comprehensive microarray and RNA-seq analysis of genes whose expression is increased or decreased by hypergravity and suppressed by daf-16 mutants led to the discovery of one heat shock protein, hsp-12, whose mutants are defective in hsp-12. Defective mutants of hsp-12 have a short life span and hypergravity-induced life span extension is suppressed, suggesting that it is a gene involved in the effects of gravity on aging.

研究分野：基礎老化学

キーワード：老化 寿命 重力 線虫

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

線虫 *C. elegans* においては遺伝子変異体を用いた研究から、老化に関わる遺伝子群の存在やそれらの相互作用のいくつかが解明されてきている。しかし老化制御機構が種々の内外因子をどの様に捉え老化速度・寿命を決定するかは栄養因子の研究があるが全容は明らかではない。なかでも環境因子の一つである「重力」に関わる老化制御機構についてはこれまで未解明な点が多かった。

2. 研究の目的

重力の老化速度・寿命への影響とそれにどの遺伝子がどのように関与しているかを線虫 *C. elegans* を用いて明らかにする。

3. 研究の方法

重力の老化への影響に関与する遺伝子探索のため、線虫の野生体 N2 および *daf-16* 遺伝子欠損変異体に遠心力による過重力負荷をかけ、RNAseq による網羅的な遺伝子発現解析を行った。過重力負荷により発現が増大・減少する遺伝子の中で、線虫の寿命に関与するインスリンシグナルの下流で働く転写因子の一つ DAF-16 の標的遺伝子を網羅的に探索した。これら遺伝子の欠損変異体の寿命を 100G の過重力負荷で測定し、過重力の影響がみられない遺伝子を探索した。

4. 研究成果

過重力により線虫の寿命が延長し老化が遅延することを明らかにした(図1)。インスリンシグナルが重力の老化への影響に関与することを、インスリン受容体(*daf-2*)および下流の DAF-16/ FOXO 転写因子(*daf-16*)の変異体が過重力による寿命延長を抑制することから明らかにした(図2, 3)。

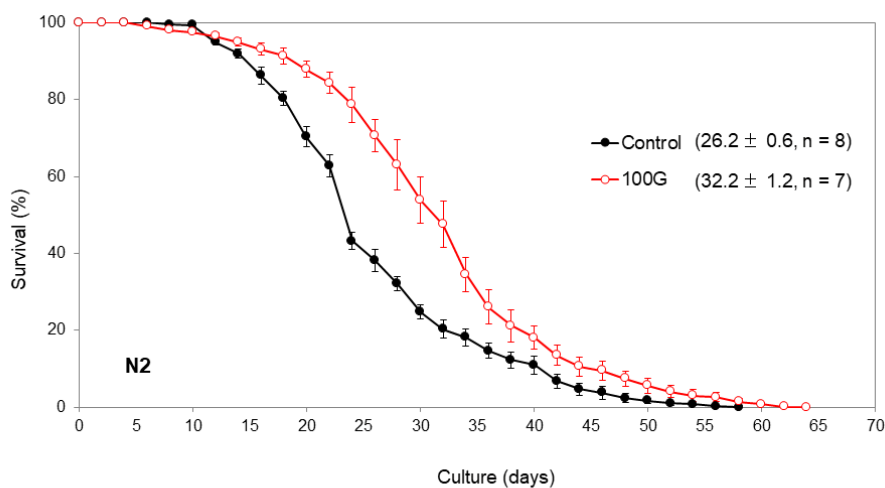


図1

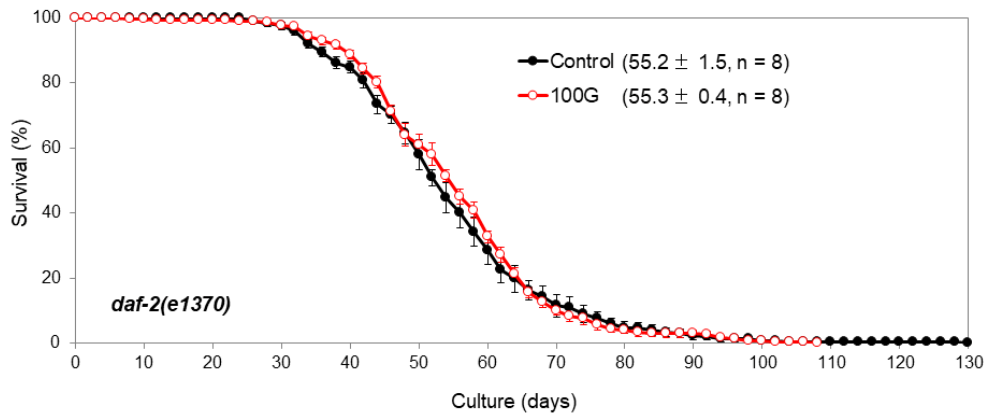


図2

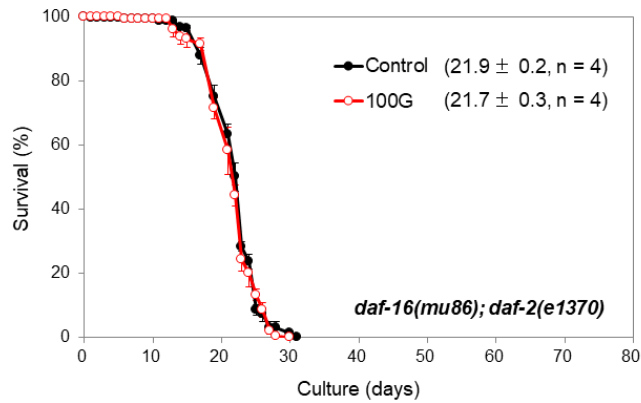


図3

過重力で発現が増大・減少し、*daf-16* 変異体では発現変化が抑制される遺伝子を網羅的マイクロアレイおよび RNA-seq 解析により探索したところ、熱ショックタンパク質の一つ *hsp-12* が見出された。この *hsp-12* の欠損変異体は短寿命で、過重力による寿命延長が抑制されることから、重力の老化への影響に関わる遺伝子であることが示唆された。さらに過重力が抑制する老化過程を明らかにするため、加齢に伴って発現が低下し、過重力で発現が増大する遺伝子を網羅的に解析したところ、微小管に関連する遺伝子が 16 見出された。その中には微小管を構成するチューブリンや微小管動態調節因子、タウチューブリンキナーゼなどがあった。それらの遺伝子欠損による過重力での寿命への影響を解析し、プロモーターおよびイントロンに DAF-16 転写因子の結合サイトが存在するタウチューブリンキナーゼ遺伝子欠損による過重力による寿命延長の抑制を見出した。これらにより過重力の抑制する老化過程にインスリンシグナルの調節を介して微小管が関わることを示唆された。そこでチューブリン遺伝子プロモーターと GFP 融合遺伝子導入線虫を作製し過重力による発現変化を観察したが大きな変化は観察できなかった。また *hsp-12* 変異体での影響も観察できなかった。次に過重力で発現が増大・減少する遺伝子の網羅的マイクロアレイおよび RNA-seq 解析を発現増大・減少のより低いレベルの遺伝子を解析し、*daf-16* 変異体での発現変化の抑制やそれぞれの遺伝子のプロモーターに DAF-16 結合サイトの存在などより詳細に解析し、それらの欠損変異体の過重力による寿命延長を抑制するものを数個見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	大澤 郁朗 (Ohsawa Ikuroh) (30343586)	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・研究副部長 (82674)	

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