

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：72101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12795

研究課題名（和文）交流電界暴露が寿命を延ばす現象について

研究課題名（英文）Effect of 50Hz Electric field to elongated life-span of Drosophila.

研究代表者

川崎 陽久（Kawasaki, Haruhisa）

公益財団法人国際科学振興財団・その他部局等・専任研究員

研究者番号：80449024

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、交流電界による寿命延長効果の分子機構解明に取り組んだ。この現象にはATP量と睡眠遺伝子Wake発現の上昇が見られ、実際に睡眠改善効果が確認された。これらの現象にはCry遺伝子が必須である事を確認した。また我々は、磁場による健康増進効果についても検証し、寿命延長、睡眠改善、運動機能低下抑制などを確認した。これらの効果も、やはりCry遺伝子が必要だった。面白いことに、磁場と電場では、処理時刻によって睡眠改善効果が異なった。また、神経変性疾患モデル動物でも交流磁場による健康増進効果が見られたため、将来的には認知症などの治療への応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、磁界の受容体としても知られる時計遺伝子クリプトクロムが、電界の受容体としても働く事を世界に先駆けて証明しただけでなく、適正な曝露条件では、睡眠を改善して寿命を2割程延長するという健康増進効果がある事も示した。クリプトクロムは、昆虫だけでなくヒトにも存在する遺伝子であるため、人間でもこのような電界効果がある事は充分期待できる。現代日本人の平均寿命は85歳前後であることから、寿命が2割延長されれば、100歳を超える計算となる。寿命が2割伸びたショウジョウバエに病的兆候は見られないため、本研究は、老化研究分野ばかりか健康寿命増進法の提唱にも貢献できると考えている。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the molecular mechanism of life span extension effect by exposure of AC electric field. We confirmed that this effect is accompanied with increase of ATP amount and sleep gene expression in Drosophila. The quality of sleep was improved by electric field exposure. These effects were required the expression of Cry gene.

In further investigation for magnetic field exposure, we also confirmed health promotion effect such as lifespan elongation, improvement of sleep quality, suppression of hypokinesia.

Interestingly, magnetic field and electric field exhibited exposure-time dependent sleep-improving effects during day and night.

In addition, magnetic field exposure recovered motor dysfunction of neurodegenerative disease model flies. In the future, the electro-magnetic field exposure is expected for applying treatment to dementia.

研究分野：生体医工学関連

キーワード：ショウジョウバエ 寿命 老化 電界 クリプトクロム 睡眠 ATP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、低周波交流電界での飼育により、ショウジョウバエの寿命が20%延長する現象を見出した。現代日本人の平均寿命は85歳前後であることから、寿命が20%延長されれば、100歳を超える計算となる。この寿命延長は、*Cry* 遺伝子の変異した個体では見られなくなることから、この遺伝子の関与が示唆された。*Cry* は体内時計を構成する遺伝子のひとつとして知られているが、近年、磁場の受容体だという報告が、相次いでいる。我々は、*Cry* が磁場だけでなく電場の受容体としても働くという事を世界に先駆けて発見した。*Cry* 遺伝子は、ショウジョウバエだけでなくヒトにも保存されているため、この現象を医療に応用する事が期待される。

2. 研究の目的

本研究では、メタボローム解析で得たデータを足掛かりとし、qRT-PCR 等の分子生物学的手法を駆使して、*Cry* を通じた寿命延長効果の分子メカニズム解明に取り組んだ。

3. 研究の方法

電源繋ぎ換え実験により、寿命延長が確かに交流電界処理による効果である事を確認すると共に、*Cry* を強制発現させるレスキュー実験を行い、*Cry* が確実にこの現象に必要な遺伝子であるか検証する。

電界処理または磁界処理を施したショウジョウバエに対し、DAM システム (Drosophila Activity Monitoring system) を用いて、ショウジョウバエの睡眠を測定し、電界処理が睡眠に及ぼす影響を評価した。

電界処理を行ったショウジョウバエの睡眠関連遺伝子の発現量を qRT-PCR 法で確認する。

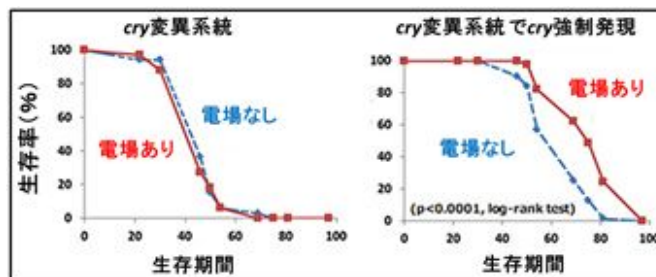
メタボローム解析の結果を追試するため、ATP 量をルシフェラーゼアッセイにより確認する。

神経変性を伴う遺伝病 (パーキンソン病) の患者から原因遺伝子 (α-シヌクレイン) を取り出してショウジョウバエに組み込んだ疾患モデルを用意し、このショウジョウバエに対する磁場や電場の影響を評価する。

老化に対する影響を調べるため、電界曝露した後のショウジョウバエにおける老化マーカーの発現量を測定した。

4. 研究成果

電源網着替えおよび遮蔽実験により、飢餓状態にあるショウジョウバエへの交流電界処理が生存期間を延長する現象は、紛れもなく交流電界によるものであり、熱や振動や位置効果などによるものではない事が確認された。また、レスキュー実験により、寿命延長には *Cry* 遺伝子の正しい発現が必須である事が確認された (図1)。



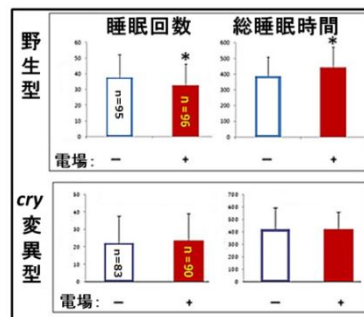
【図1: *cry*レスキュー実験における電界曝露での寿命延長】

DAM システムを用いた行動解析により、交流電界処理がショウジョウバエの睡眠の質を向上する事が判明した。特に昼間に交流電界処理を施した個体の方が、より強固な効果が得られた。また、昼間睡眠に対する影響は相対的に低かった。これは、昼間の情眠が減る事を意味するため、好ましい効果と評価できる。この効果は、*Cry* 変異ショウジョウバエでは確認されなかった。面白いことに、磁界の場合は、昼間ではなく夜間に磁界処理したショウジョウバエで睡眠改善が見られた (図2)。

これら睡眠改善効果は、予想どおり *Cry* 変異ショウジョウバエにおいては、見られなかった。

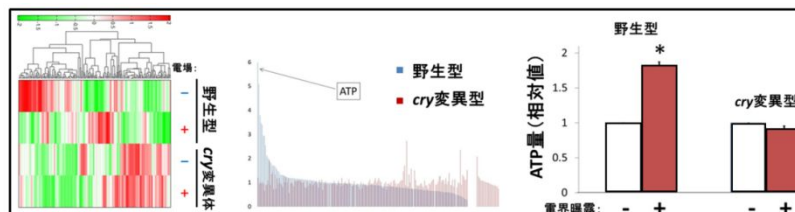
Dat、*Homer*、*Pdf*、*Wake*、*Per* など睡眠関連遺伝子の発現について qRT-PCR を用いて測定した結果、交流電界処理を行うことで睡眠遺伝子 *Wake* の発現が高くなるなどの変化が見られた。

交流電界処理を行う事によって、ショウジョウバエの ATP 量が増大する現象を、マイクロプレートリーダーを用いたルシフェラーゼアッセイにより確認した。この結果から、ATP が生存期間延長に関連する可能性が示された。なお、この現象は、*Cry* 変異ショウジョウバエにおいては見られなかった。従って、*Cry* が電場の受容体として働く可能性はさらに高まった (図 3)。



[図 2: 電界曝露による睡眠の改善]

パーキンソン病モデルショウジョウバエは、ヒトでの疾患と同じく、寿命が短くなり運動機能が急激に低下する。しかし、交流磁場照射をこのモデルショウジョウバエに対して行ったところ、運動機能低下の緩和が確認できた。このようにヒトの遺伝子を取り込んだ神経変性疾患モデルショウジョウバエでも健康増進効果が見られるため、将来的には認知症などの治療への応用が期待される。

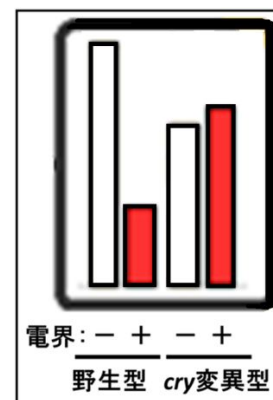


[図 3: 電界曝露が ATP 増大させる事をメタボローム解析とルシフェラーゼ法で確認]

老化マーカーのひとつとして知られる LDH (乳酸脱水素酵素) の活性が、電界曝露によって低下する事を示唆するデータを得た。やはり *Cry* 変異体では、このような効果は無かった (図 4)。従って、電界曝露による寿命延長効果は老化防止と深く関連する事が示唆された。

本研究では、磁界の受容体としても知られる時計遺伝子 *Cry* が、電界の受容体としても働く事を世界に先駆けて証明した。適正な曝露条件では、睡眠を改善して寿命を 2 割程延長するという健康増進効果がある事も示した。*Cry* は、昆虫だけでなくヒトにも存在する遺伝子であるため、人間でもこのような電界効果がある事は充分期待できる。

現代日本人の平均寿命は 85 歳前後であることから、寿命が 2 割延長されれば、100 歳を超える計算となる。寿命が 2 割伸びたショウジョウバエに病的兆候は見られないため、本研究は、老化研究分野ばかりか健康寿命増進法の提唱にも貢献できると考えている。



[図 4: 電界曝露による乳酸量変化]

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Haruhisa Kawasaki, Hideyuki Okano, Takaki Nedachi, Yuzo Nakagawa-Yagi, Akikuni Hara, Norio Ishida.	4. 巻 310862
2. 論文標題 Effects of a 50-Hz electric field on sleep quality and life span mediated by ultraviolet (UV)-A/blue light photoreceptor CRYPTOCHROME in <i>Drosophila melanogaster</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.09.23.310862.	査読の有無 無
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 川崎陽久、石田直理雄	4. 巻 第55巻
2. 論文標題 電磁場による昆虫の健康増進	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 昆虫と自然	6. 最初と最後の頁 30-31
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Eiji Inoue, Takahiro Suzuki, Yasuharu Shimizu, Keiichi Sudo, Haruhisa Kawasaki, Norio Ishida.	4. 巻 408997
2. 論文標題 Protective effects of saffron and its constituent crocetin to motor symptoms, short life span and rough-eyed phenotypes in the fly models of Parkinson's disease in vivo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.12.06.408997.	査読の有無 無
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 Kazuki Sakata, Haruhisa Kawasaki, Norio Ishida.	4. 巻 955583
2. 論文標題 Inositol synthesis gene is required for circadian rhythm of <i>Drosophila melanogaster</i> mating behavior.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.02.19.955583.	査読の有無 無
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 Yuzo Nakagawa-Yagi, Takaki Nedachi, Haruhisa Kawasaki, Takahiro Yamaguchi, Enzo Kawasaki, Akikuni Hara, Hiroyuki Hara and Norio Ishida	4. 巻 4
2. 論文標題 Molecular insights into the docking of N-palmitoyl serine (Palmi-Ser) interaction with the nuclear receptor subfamily 4 group A member 2 (NR4A2): Effect of Palmi-Ser on survival rate in the Drosophila model of Parkinson's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Case Reports & Reviews	6. 最初と最後の頁 1-6
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 Kawasaki Haruhisa, Okano Hideyuki, Nedachi Takaki, Nakagawa-Yagi Yuzo, Hara Akikuni, Ishida Norio	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of an electric field on sleep quality and life span mediated by ultraviolet (UV)-A/blue light photoreceptor CRYPTOCHROME in Drosophila	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99753-4	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 Inoue Eiji, Suzuki Takahiro, Shimizu Yasuharu, Sudo Keiichi, Kawasaki Haruhisa, Ishida Norio	4. 巻 799
2. 論文標題 Saffron ameliorated motor symptoms, short life span and retinal degeneration in Parkinson's disease fly models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gene	6. 最初と最後の頁 145811 ~ 145811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2021.145811	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 石田直理雄, 伊藤薫平, 高原翼, 鈴木孝洋, 川崎陽久	4. 巻 第34巻 第2号
2. 論文標題 ゴーシェ病 Toll-like受容体異常の分子機構とパーキンソン病への応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本認知症学会誌	6. 最初と最後の頁 146-153
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 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 -

1. 著者名 石田直理雄, 伊藤薫平, 高原翼, 鈴木孝洋, 川崎陽久	4. 巻 3
2. 論文標題 認知症モデル動物を用いた睡眠異常の分子機構と漢方薬	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本精神薬学会誌	6. 最初と最後の頁 18-23
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 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 -

1. 著者名 Kawasaki Haruhisa, Okano Hideyuki, Ishiwatari Hiromi, Kishi Tetsuo, Ishida Norio	4. 巻 454845
2. 論文標題 A role of cryptochrome for magnetic field-dependent improvement of sleep quality, lifespan and motor function in <i>Drosophila</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.08.02.454845	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 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 川崎陽久, 岡野英幸, 石渡弘美, 岸哲夫, 石田直理雄
2. 発表標題 交流磁場による健康増進効果
3. 学会等名 第93回 生化学会大会 (web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田直理雄 (オーガナイザー)
2. 発表標題 体内時計と睡眠の分子生物学 (シンポジウム)
3. 学会等名 第93回 生化学会大会 (web開催) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上栄二、清水康晴、須藤慶一、川崎陽久、鈴木孝洋、石田直理雄
2. 発表標題 Effects of KAMPO drug products containing component of animal origin (Musk, Bezoar and Dried bile) with ursodeoxycholic acid to the circadian rhythm in NIH3T3 cells
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会 (web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎陽久
2. 発表標題 交流電界曝露による生存期間延長効果
3. 学会等名 日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎陽久、岡野英幸、岡野英幸、根立隆樹、根立隆樹、八木勇三、原昭邦、石田直理雄
2. 発表標題 交流電界曝露による生存期間延長および睡眠改善効果
3. 学会等名 時間生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田直理雄、坂田和樹、川崎陽久
2. 発表標題 イノシトール合成遺伝子はDrosophila melanogaster交尾行動の概日リズムに必要である
3. 学会等名 第93回 生化学会大会 (web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎陽久、石田直理雄
2. 発表標題 交流電界曝露による生存期間延長および睡眠改善効果
3. 学会等名 超異分野学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

時間生物学研究所 http://www.fais.or.jp/chronobiology/index.html

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	石田 直理雄 (Ishida Norio) (00344234)	公益財団法人国際科学振興財団・その他部局等・主席研究員 (72101)	

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
---------	---------