

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22285

研究課題名（和文）モデル生物を利用した健康長寿に資する代謝産物の探索とメカニズム解明

研究課題名（英文）Exploration and mechanism elucidation of metabolites that contribute to healthy longevity using model organisms

研究代表者

水沼 正樹（MIZUNUMA, Masaki）

広島大学・統合生命科学研究科（先）・教授

研究者番号：10343295

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：超高齢社会を迎えた我が国において、健康寿命の延伸の実現は重要課題の一つである。寿命制御機構の解明は、老化に伴うがんや代謝疾患、神経変性疾患など加齢性疾患の発症メカニズムの解明のみならず、それら疾患の予防・遅延を介した健康寿命の延伸に貢献することが期待される。最近の研究から、栄養状態、腸内細菌叢などの環境因子が原因で生じた特定の代謝産物が、寿命制御のシグナル分子として機能する例が見出されてきた。約、200種類の代謝産物を用いて、出芽酵母の寿命延長に資する代謝産物を網羅的にスクリーニングし、酵母の細胞寿命を延長した代謝産物を14種類同定することに成功した。また、多細胞モデル・線虫も本研究に用いた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで代謝産物は、生体反応の副産物としてみなされていた側面が大きかった。しかし、今回の解析から、代謝産物は生体恒常性維持に積極的に関わるシグナル分子として作用することが予想された。特に寿命決定における重要なシグナル分子として機能することも示唆された。内在性の代謝産物および代謝経路は生物間で保存性が高いことから、代謝を基点としたモデル生物での知見は、ヒトでも効果が期待できる。また、安全性の面でも心配が少ない。サプリメント、食品、創薬、有用物質を高生産する株の育種など様々な方向に波及効果があると思われる。

研究成果の概要（英文）：In Japan's ageing society, the extension of healthy life expectancy is one of the most important issues to be addressed. Elucidation of lifespan regulation mechanisms is expected to contribute not only to the elucidation of pathogenic mechanisms of aging-related diseases such as cancer, metabolic diseases, and neurodegenerative diseases, but also to the extension of healthy life span through prevention and delay of these diseases. Recent studies have revealed examples in which specific metabolites, caused by environmental factors such as nutritional status and intestinal microflora, function as signaling molecules for lifespan regulation. Approximately, 200 metabolites were comprehensively screened for metabolites that contribute to lifespan extension in budding yeast, and 14 metabolites that extended yeast cell lifespan were successfully identified.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：酵母 代謝産物 細胞寿命 線虫

1. 研究開始当初の背景

健康寿命の延長（健康長寿）は、人類が希求する重要なテーマである。老化は遺伝的・時間的・環境因子など様々な要因が関係しており多様複雑であると考えられてきたため、科学的理解は不十分であった。ところが、近年、カロリー制限に代表されるように食餌制限が老化・寿命制御の一要因として見出され、世界中で最も解析・理解が進んでいる。

老化研究は、従来の各種疾患に関する研究と密接な関係があると考えられるため、世界中で盛んに行われているが、寿命を決定・制御する分子機構に関するわが国の研究現状は欧米諸国と比較して後れを取っている。寿命制御に関する基礎的研究は、酵母や線虫の研究成果が端緒となって、カロリー制限など生物に普遍的なメカニズムの理解が大きく進展してきた。

研究代表者は、酵母を用いた解析から、寿命延長にアミノ酸の一種である *S*-アデノシルメチオニン (SAM) が関与することを世界に先駆けて発見した。具体的には、SAM の合成促進は食事制限を模倣し、AMP 依存性キナーゼ AMPK の活性化を通して寿命延長する、これまでにないメカニズムを提唱した (Ogawa et al., PNAS, 2016)。驚いたことに、SAM の競合阻害物質の *S*-アデノシルホモシステイン (SAH) を酵母に作用させると、SAM 合成が誘導され、寿命が延長した。また、カロリー制限を行っても SAH の蓄積および SAM 合成による寿命延長が観察されたため、SAM 合成促進および関連するシグナル伝達は、食餌制限のメディエーターという役割を持つ可能性が示唆された。以上の結果から、SAM や SAH のように生体代謝産物そのものが寿命決定に重要な役割を果たすことが示唆された。

2. 研究の目的

寿命制御機構の解明は、老化に伴うがんや代謝疾患、神経変性疾患など加齢性疾患の発症メカニズムの解明のみならず、それら疾患の予防・遅延を介した健康寿命の延伸に貢献することが期待される。最近の研究から、栄養状態、腸内細菌叢などの環境因子が原因で生じた特定の代謝産物が、寿命制御のシグナル分子として機能する例が見出されてきた。従って、代謝機構を標的とした研究は、加齢性疾患の予防や治療による健康長寿の実現に極めて重要である。内在性の代謝産物および代謝経路は生物間で保存性が高いことから、代謝を基点としたモデル生物での知見は、ヒトでも効果が期待できる。

そこで本研究では、生体代謝産物を酵母や線虫に作用させ、それぞれの寿命延伸に資する代謝産物を同定することを目的とした。

3 . 研究の方法

短命の酵母菌は許容温度下でも増殖遅延を示す。そこで、この増殖遅延を回復あるいはさらに増悪させるような代謝産物を探索した。また、野生株も同時に用いて野生株の増殖をさらに良くする、あるいは増悪させるような代謝産物を探索した。方法は寒天シャーレに野生酵母または短命の酵母を培養した寒天培地を重層する。そのプレートに適当な濃度の代謝産物をスポットし、様々な温度で培養する。数日後、コントロールの水を与えた酵母の増殖と比較して、代謝産物を与えた野生酵母あるいは短命酵母の増殖がどのようになっているか観察した。

一方、線虫を使った実験では、線虫の長寿に関わる遺伝子をレポーターとして用いて、代謝産物を作用させた際、この遺伝子の発現を増加させるものをスクリーニングした。実際には、ストレス耐性や長寿命に関わる転写因子Daf-16(FOXO型転写因子)とSkn-1(Nrf2ホモログ)にGFPを融合した株を検定株として用いた。これらの株に代謝産物を作用させ、線虫の腸でGFPのシグナルが強く観察されたものを選抜した。

さらに、酵母あるいは線虫で候補として取得された化合物を用いて、それぞれの寿命を調べた。なお、酵母については、定常期以降の生存率で評価する経時的寿命を測定した。

4 . 研究成果

代謝産物を順次、短命の酵母菌や野生株に作用させて増殖を調べたところ、約 30 種類の代謝産物はこれらの酵母の増殖に何らかの影響を与えた。また、線虫のレポーター遺伝子の活性を増加させたものは 80 種類存在した。続いて、30 種類の代謝産物を用いて酵母の経時的寿命を測定した。その結果、酵母の細胞寿命を延長した代謝産物を 14 種類同定した。その中には取得が期待された SAH が含まれていたことから、スクリーニングはうまく機能したと考えている。また、残りの 13 種類は寿命との関連は報告されていない。線虫についても 80 種類の代謝産物を用いて順次寿命を測定し、数個の代謝産物については寿命延長効果が認められた。

さらに、先行研究で明らかとなった SAH による寿命延長メカニズムを明らかにした(Ogawa et al., Aging Cell, 2022)。現在、個々の疾患に対して対応する治療が行われてきているが、代謝産物を用いれば、加齢性疾患全般に対する予防や治療に貢献できる可能性がある。さらに、健康長寿に資する関連因子は創薬や機能性食品への応用など様々な分野へと波及効果が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 小川貴史, 益村晃司, 古原優希, 金井宗良, 曾我朋義, 大矢禎一, T. Keith Blackwell, 水沼正樹	4. 巻 -
2. 論文標題 S-adenosyl-L-homocysteine extends lifespan through methionine restriction effects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Aging Cell	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) 10.1111/ace1.13604	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 該当する
1. 著者名 Kanai M, Kawata T, Morimoto T, Mizunuma M, Watanabe D, Akao T, Fujii T, Iefuji H	4. 巻 84
2. 論文標題 The sake yeast YHR032W/ERC1 allele contributes to the regulation of the tetrahydrofolate content in the folate synthetic pathway in sake yeast strains.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biosci. Biotechnol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 1073-1076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1717924.	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 Kanai M, Yasuda N, Morimoto T, Yoshida S, Nishibori N, Mizunuma M, Fujii T, Iefuji H.	4. 巻 83
2. 論文標題 Breeding of a cordycepin-resistant and adenosine kinase-deficient sake yeast strain that accumulates high levels of S-adenosylmethionine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem.	6. 最初と最後の頁 1530-1537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1571896.	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 Masumura K, Matsukami S, Yonekita K, Kanai M, Kume K, Hirata D, Mizunuma M.	4. 巻 83
2. 論文標題 SKO1 deficiency extends chronological lifespan in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem.	6. 最初と最後の頁 1473-1476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1571901.	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 -

〔学会発表〕 計48件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 古原 優希, 小川 貴史, 益村 晃司, 金井 宗良, 曾我 朋義, 水沼 正樹
2. 発表標題 酵母と線虫においてS-アデノシルホモシステインはメチオニン制限を模倣し寿命を延長する
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水沼 正樹
2. 発表標題 出芽酵母のメチオニン代謝による細胞寿命制御と生理機能
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 益村 晃司, 金井 宗良, 荒川 賢治, 米山 香織, 河田 美幸, 関藤 孝之, 水沼 正樹
2. 発表標題 寿命をコントロールする液胞膜局在性トランスポーターの機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤本 堯玄, 水沼 正樹, 久米 一規
2. 発表標題 分裂酵母の核-細胞質間輸送システムによる核サイズ制御機構の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金井 宗良, 柴田 朋子, 水沼 正樹, 渡辺 大輔, 赤尾 健
2. 発表標題 エタノール発酵性に関する清酒酵母型遺伝子の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀川 誠, Adam Antebi, 水沼 正樹
2. 発表標題 線虫の冬眠現象を利用した新しい寿命制御メカニズムの探求
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝上 沙良, 久米 一規, 曾我 朋義, 水沼 正樹
2. 発表標題 出芽酵母の寿命延長に資する代謝産物の探索
3. 学会等名 第38回イーストワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎 弘哉, 久米 一規, 荒川 賢治, 水沼 正樹
2. 発表標題 酵母と線虫を用いた寿命延長に資する機能性成分の同定とその作用メカニズム
3. 学会等名 第38回イーストワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古原 優希, 小川 貴史, 益村 晃司, 金井 宗良, 曾我 朋義, 水沼 正樹
2. 発表標題 メチオニン代謝産物によるモデル生物の寿命延長機構に関する解析
3. 学会等名 第38回イーストワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高嶋 宏太, 水沼 正樹, 久米 一規
2. 発表標題 分裂酵母の核サイズ増加変異体の解析
3. 学会等名 第38回イーストワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神田 颯太, 水沼 正樹, 久米 一規
2. 発表標題 Hsp70核内輸送因子の過剰発現による核肥大化機構の解析
3. 学会等名 第38回イーストワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本 堯玄, 水沼 正樹, 久米 一規
2. 発表標題 分裂酵母の核-細胞質間輸送システムによる核サイズ制御機構の解析
3. 学会等名 第38回イーストワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水沼 正樹
2. 発表標題 メチオニン代謝物が誘導する寿命延長メカニズム
3. 学会等名 第94回日本生学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古原 優希, 小川 貴史, 益村 晃司, 金井 宗良, 曾我 朋義, 水沼 正樹
2. 発表標題 メチオニン代謝産物は酵母と線虫の寿命を延長する
3. 学会等名 2021年度日本農芸化学会西日本・中四国・関西支部合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makoto Horikawa, Adam Antebi, Masaki Mizunuma
2. 発表標題 Crosstalk between HSR and mTOR regulates hibernation and longevity
3. 学会等名 International C. elegans conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古原優希, 小川貴史, 金井宗良, 曾我朋義, 水沼正樹
2. 発表標題 メチオニン代謝産物による寿命制御機構の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度中四国支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本 堯玄, 水沼 正樹, 久米 一規
2. 発表標題 分裂酵母の核-細胞質間輸送システムによる核サイズ制御機構の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度中四国支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Masumura, Muneyoshi Kanai, Miyuki Kawano-Kawada, Takayuki Sekito, Tomoyoshi Soga, Masaki Mizunuma
2. 発表標題 Elucidation of the mechanism of lifespan regulation by methionine metabolism in yeast
3. 学会等名 MIRAI 2.0 Research and Innovation Week 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水沼正樹
2. 発表標題 酵母のメチオニン代謝産物による寿命制御機構
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 益村晃司, 金井宗良, 河田美幸, 関藤孝之, 曾我朋義, 水沼正樹
2. 発表標題 出芽酵母のトランスポーターと予想される寿命延長因子Ssg1の機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水沼正樹,堀川誠,小川貴史
2. 発表標題 メチオニン代謝産物は酵母と線虫のAMPKを介して寿命を制御する
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀川誠, ANTEBI Adam, 水沼正樹
2. 発表標題 mTORを介した線虫の低温環境適応と加齢制御
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益村晃司, 金井宗良, 河田美幸, 関藤孝之, 曾我朋義, 水沼正樹
2. 発表標題 出芽酵母の液胞膜トランスポーターと予想される寿命延長因子Ssg1の機能解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益村晃司, 金井宗良, 河田美幸, 関藤孝之, 曾我朋義, 水沼正樹
2. 発表標題 出芽酵母のトランスポーターと予想される寿命延長因子Ssg1の機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度 中四国支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青原幸, 馬場真衣子, 久米一規, 水沼正樹
2. 発表標題 モデル生物を用いた長寿に関わる代謝産物の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度 中四国支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水沼正樹, 益村晃司, 金井宗良, 河田美幸, 関藤孝之, 曾我朋義, 久米一規
2. 発表標題 出芽酵母のメチオニン代謝が関与する寿命制御機構の解析
3. 学会等名 第53回酵母遺伝学フォーラム研究報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益村晃司, 金井宗良, 久米一規, 水沼正樹
2. 発表標題 出芽酵母の寿命延長に関わるSsg1の機能解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 史文聡, 大貫慎輔, 北川英里子, 濱崎恒二, 水沼正樹, 大矢禎一
2. 発表標題 セルソータを使った老化細胞の形態解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中垣裕作、水沼正樹、久米一規
2. 発表標題 分裂酵母の核サイズ制御に関わるキナーゼの探索と機能解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植田早紀、水沼正樹、平田大、久米一規
2. 発表標題 分裂酵母の細胞形態形成ネットワークによる微小管制御機構の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水沼正樹
2. 発表標題 アミノ酸による出芽酵母の寿命延長機構
3. 学会等名 第71回生物工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水沼正樹
2. 発表標題 メタボライトが誘導する寿命延長
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹尾俊哉、久米一規、水沼正樹
2. 発表標題 線虫における環境因子による新規寿命制御機構の解析
3. 学会等名 第37回イーストワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近石祐希、久米一規、水沼正樹
2. 発表標題 出芽酵母のS-アデノシルメチオニントランスポーターSAM3が関与する寿命制御機構の解析
3. 学会等名 第37回イーストワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青原幸、久米一規、水沼正樹
2. 発表標題 線虫の寿命延長に資する代謝産物の探索
3. 学会等名 第37回イーストワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻拓也、水沼正樹、久米一規
2. 発表標題 分裂酵母のMOR経路による微小管制御に関わる因子の探索
3. 学会等名 第37回イーストワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米田圭、水沼正樹、久米一規
2. 発表標題 分裂酵母の核肥大化を引き起こす核内凝集体の解析
3. 学会等名 第37回イーストワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 舟木知穂、松上紗千、久米一規、水沼正樹
2. 発表標題 出芽酵母のmRNA結合タンパク質Whi3を介する新規寿命制御機構に関する研究
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河田 小栞実、久米一規、Keith Blackwell、水沼 正樹
2. 発表標題 線虫のカルシニューリン が関わる寿命制御機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場真衣子、近藤春佳、久米一規、水沼正樹
2. 発表標題 線虫の環境因子による寿命制御機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 益村晃司, 金井宗良, 久米一規, 水沼正樹
2. 発表標題 出芽酵母の寿命延長に関わるSsg1の機能解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaki Mizunuma
2. 発表標題 C. elegans calcineurin modulates lifespan via SKN-1 signaling
3. 学会等名 22nd International C. elegans Conference (UCLA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場真衣子、久米一規、水沼正樹
2. 発表標題 代謝産物による線虫の寿命延長機構の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部第56回講演会（例会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青原幸、馬場真衣子、久米一規、水沼正樹
2. 発表標題 モデル生物を用いた長寿に関わる代謝産物の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部第56回講演会（例会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹尾俊哉、久米一規、水沼正樹
2. 発表標題 線虫の環境因子による寿命制御機構の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近石祐希、久米一規、水沼正樹
2. 発表標題 出芽酵母S-アデノシルメチオニントランスポーターSAM3が関与する寿命延長機構の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益村晃司、久米一規、水沼正樹
2. 発表標題 出芽酵母の寿命延長に関わるSsg1の機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻拓也、水沼正樹、久米一規
2. 発表標題 分裂酵母のアクチンと微小管の制御に関わる分子経路の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 水沼 正樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 504
3. 書名 醸造の辞典	

1. 著者名 益村晃司、水沼正樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 5
3. 書名 アグリバイオ2月号	

1. 著者名 益村晃司、水沼正樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 4
3. 書名 細胞11月号	

1. 著者名 水沼正樹、金井宗良	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本生物工学会	5. 総ページ数 4
3. 書名 日本生物工学会誌4月号	

1. 著者名 水沼正樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本生物工学会	5. 総ページ数 661
3. 書名 生物工学会誌11月号	

1. 著者名 水沼正樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本生物工学会	5. 総ページ数 603-605
3. 書名 生物工学会誌10月号	

1. 著者名 水沼正樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本醸造協会	5. 総ページ数 307
3. 書名 日本醸造協会誌6月号	

〔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
---------	---------

米国	ハーバード大学医学部			
----	------------	--	--	--