

19. 微量元素による個体寿命制御機構の解明

理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー

小幡 史明

概要

本研究では、微量元素、特に亜鉛が寿命を制御する分子機構の解明を目的とし、ショウジョウバエを用いて解析を行った。その結果、亜鉛制限下においてメチオニン代謝が顕著に活性化することを見出し、安定同位体標識メチオニンを用いた解析により、その代謝回転の動的変化を定量的に明らかにした。さらに、メチオニン代謝酵素の遺伝学的操作により、亜鉛制限による寿命延長効果が消失することを示し、本代謝経路が寿命制御に必須であることを実証した。一方で産卵数への影響は認められず、寿命制御と生殖制御の分離が示唆された。また、メチオニン代謝関連遺伝子の発現を制御する複数の転写因子候補を同定するとともに、腸幹細胞における亜鉛トランスポーターを起点とした亜鉛感知機構の候補因子を同定した。さらに ICP-MS による定量系を確立し、個体レベルでのメタローム解析基盤を構築するとともに、加齢に伴う亜鉛動態の変化を明らかにした。加えて、マーモセットを用いた栄養操作系を新規に確立し、今後の哺乳類への展開基盤を整備した。以上より、微量元素による寿命制御の新たな分子基盤を提示した。

背景および目的

栄養は個体の生存および老化を規定する最も基本的な要因であり、その量的・質的变化が寿命や健康状態に大きな影響を及ぼすことが知られている。これまで、糖質、脂質、タンパク質（アミノ酸）といった主要栄養素については、寿命制御機構に関する分子レベルでの理解が進展してきた。一方で、亜鉛や鉄、銅などの微量元素は生命維持に必須であるにもかかわらず、その動態や生理機能、特に個体老化との関係についてはほとんど未解明のままである。

申請者はこれまで、ショウジョウバエをモデルとして、アミノ酸代謝の変化が寿命を規定する分子基盤を明らかにしてきた。近年、新たに、①加齢に伴う体内金属元素の蓄積、②食餌中亜鉛の制限による顕著な寿命延長、③亜鉛制限に伴うメチオニン代謝の変動、④当該代謝変異体における寿命延長効果の消失、という一連の知見を得ている。これらは、微量元素が代謝ネットワークを介して老化を制御する可能性を強く示唆するものである。

本研究ではこれらの予備的知見を基盤とし、亜鉛を中心とした微量元素が寿命を制御する分子機構を体系的に解明することを目的とした。具体的には、亜鉛制限による寿命延長の因果機構としてメチオニン代謝の役割を検証するとともに、亜鉛感知機構および体内動態制御機構の同定を目指した。さらに、得られた知見を哺乳類系へ展開するための実験基盤の構築も併せて行った。

方法

本研究では、モデル生物としてショウジョウバエを用い、食餌中亜鉛濃度を制御した栄養条件下で寿命解析および各種生理指標の評価を行った。メチオニン代謝の動態解析には安定同位体標識メチオニンを用い、質量分析により代謝回転速度および関連代謝物の変動を定量的に解析した。

遺伝学的解析として、メチオニン代謝酵素群の発現制御因子を同定するためのスクリーニングを実施し、候補転写因子の抽出を行った。また、これらの遺伝子および代謝酵素について、過剰発現およびノックダウン系統を作製し、寿命および生殖能への影響を評価した。

さらに、亜鉛の感知および輸送機構の解明を目的として、腸幹細胞における亜鉛トランスポーターに着目し、その発現変動を指標とした遺伝学的スクリーニングを行った。加えて、ICP-MS（誘導結合プラズマ質量分析）を用いた元素定量系を新規に構築し、個体レベルでの金属元素プロファイル（メタローム）の取得および加齢に伴う変動解析を実施した。

哺乳類への展開としては、マーマセットを用いた栄養操作実験系を新たに構築し、微量元素摂取の制御および長期的影響を評価可能な基盤整備を行った。

結果および考察

まず、亜鉛制限条件下においてメチオニン代謝が顕著に活性化することを見出した。安定同位体標識メチオニンを用いた解析により、メチオニンの代謝回転が亜鉛制限下で加速していることを定量的に示し、従来静的に捉えられていたアミノ酸代謝の動的変化を明確にした。この結果は、微量元素がアミノ酸代謝フラックスを制御する上流因子として機能する可能性を示している。

次に、メチオニン代謝酵素の遺伝学的操作により、亜鉛制限による寿命延長効果が消失することを明らかにした。この結果は、メチオニン代謝が亜鉛依存的な寿命制御の必須経路であることを強く支持する。一方で、同様の操作は産卵数の低下には影響を及ぼさなかったことから、寿命制御と生殖制御が少なくとも部分的に独立した機構によって制御されていることが示唆された。

さらに、メチオニン代謝関連遺伝子の発現を制御する転写因子群をスクリーニングにより複数同定した。これらは亜鉛応答と代謝制御を結びつける中核因子である可能性があり、現在その機能解析を進めている。また、腸幹細胞において機能する亜鉛トランスポーターを同定し、その発現変動を指標としたスクリーニングにより、亜鉛感知機構に関与する転写因子候補を同定した。これは、細胞レベルでの亜鉛センシング機構の存在を示す重要な手がかりである。

加えて、ICP-MSによる高感度な元素定量系を確立し、個体レベルでのメタローム解析を可能とした。この解析により、加齢に伴い体内亜鉛量変動することを明らかにし、微量元素の蓄積・動態変化が老化過程と密接に関連する可能性を示した。

最後に、マーマセットを用いた栄養操作系の確立により、無脊椎動物で得られた知見を哺乳類へと展開するための基盤を整備した。これにより、微量元素による寿命制御機構の保存性およびヒトへの外挿可能性を検証する道筋が開かれた。

以上の結果から、亜鉛を中心とした微量元素が、メチオニン代謝を介して個体寿命を制御するという新たな分子基盤が明らかとなった。本研究は、微量元素を「代謝制御因子」として位置付ける新しい枠組みを提示するものであり、今後の栄養学および老化研究における重要な基盤となると考えられる。

(完)

発表論文

- 1) Yuka Fujita, Tomoko Ishibuchi, Akiko Uematsu, Takuya Hayashi, Fumiaki Obata. Manipulating dietary protein and amino acids in the common marmoset *Callithrix jacchus* impacts circulating metabolites and FGF21 levels. *Scientific Reports* 15, 31055, 2025