

健康寿命を制御する食要因の発見とその遺伝学的解析

小 幡 史 明

国立研究開発法人理化学研究所生命機能科学研究センター栄養応答研究チーム チームディレクター

緒 言

超高齢社会を迎える我が国において、老化・寿命研究は喫緊の課題であり、基礎生物学のみならず医学的にも社会学的にも極めて重要な学問領域です。食環境がヒトの健康寿命に非常に大きな影響を与えることは広く認識されていますが、摂取する食事が具体的にどのように老化や健康寿命に影響するのか、その分子メカニズムには未だ不明な点が多く残されています。従来の食科学研究は、食事の全体量の増減に対する生体応答の理解に重点が置かれてきましたが、食事に含まれる数万にも及ぶ個々の栄養素がどのように作用するのか、その理解は十分ではありませんでした。例えば、食餌制限が様々な動物種で健康寿命を延ばすことが示されていますが、どの食品成分が、どのように寿命に影響するのかについての理解は立ち遅れています。

さらに、老化や寿命に影響する食事要因は、必ずしも老化過程における食事だけに限定されないことも明らかになりつつあります。胎児期や授乳期、成長期といった早期ライフステージでの栄養環境が、将来の生活習慣病のリスク因子となる可能性（DOHaD仮説）が指摘されていますが、この時期の食環境が長期的に代謝生理を変化させ、老化を制御する分子機構についてはほとんど理解されていません。

本研究では、寿命が短く、高度な遺伝学的操作が可能で、食餌環境の精密なコントロールが可能なショウジョウバエをモデル生物として用い、特定の栄養素や食環境が代謝生理や健康寿命に与える影響を分子レベルで解明することを目的としました。

実験方法

本研究では、ショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) をモデル生物として使用しました。遺伝学的背景を統一した系統に加え、特定の遺伝子の発現を組織特異的あるいは時期特異的に操作可能な遺伝子組換え系統を用いました。飼育は、一般的な酵母ベースの培

地に加え、40種類の精製された栄養素のみで構成される完全合成餌（Chemically-defined diet）を用いることで、特定の栄養素（アミノ酸、脂質、糖質、ビタミン、ミネラル等）の影響を精密に評価できる実験系を構築しました。

ショウジョウバエの寿命、発生速度、食行動、運動能、生殖能などの個体レベルの表現型解析に加え、特定の組織・細胞における遺伝子発現変動をRNAシーケンシングや定量的RT-PCR法により評価しました。また、ショウジョウバエの微量組織から代謝物を抽出し、質量分析計を用いた高感度代謝解析を行いました。腸内細菌叢の組成解析は16S rRNA遺伝子アンプリコンシーケンスにより行い、特定の細菌株を単離・培養し、無菌ショウジョウバエに再感染させることで、個々の細菌種が宿主の生理状態や寿命に与える影響を定量的に評価する実験系も確立しました。

結 果

1. メチオニンによる健康寿命制御メカニズムの解明

タンパク質を構成するアミノ酸の中でも、必須アミノ酸メチオニンの摂取制限がショウジョウバエの寿命を顕著に延長させることを見出しました。この効果は、メチオニンから体内で合成されるS-アデノシルメチオニン（SAM）という代謝物を介しており、脂質代謝の変動、腸幹細胞の活性化制御、上皮組織の修復能の変化など、多岐にわたる臓器機能に影響を与えることを明らかにしました¹⁻⁴。メチオニン/SAM代謝系は、インスリンシグナルやTORシグナルといった古典的な栄養感知・寿命制御経路の重要な標的となっていることも突き止めました。さらに、メチオニン制限による寿命延長効果は若齢期に特に有効であり、中年期以降ではその効果が減弱することも見出し、その分子機構も解析しました（図1）⁵。このようにメチオニンをはじめとしたアミノ酸が、寿命を制御する機構の理解を進めました⁶。

2. チロシン感知による新規栄養応答の発見

低タンパク質食下において、ショウジョウバエが非必須アミノ酸の一種であるチロシンの体内濃度低下を特異的に感知し、これを「栄養欠乏」シグナルとして認識するという驚くべき事実を発見しました (図2)⁷。このチロシン感知機構は、従来知られていたアミノ酸感知機構とは異なる新規のものであり、転写因子ATF4の活性化を介して翻訳抑制・摂食増強などの栄養適応応答を引き起こします。チロシンは生体内で合成可能であるため、食事からの摂取が必須ではないと考えられてきましたが、本研究結果はこの定説に再考を迫るものです。さらに、チロシン代謝の制御、特に上皮組織におけるその代謝分解が個体の恒常性維持に重要であることも示しました⁸。さらに、チロシンのみを選択的に制限することで、寿命が延長することも明らかとなりました⁹。これは他の非必須アミノ酸にはみられないものであり、チロシンの重要性がさらに浮かび上がりました。

3. 成長期食環境と腸内細菌叢による健康寿命制御機構の解明

ショウジョウバエの幼虫期の食環境を変化させ、成虫の代謝生理や寿命に影響を及ぼすかどうかを検証しました。その結果、低濃度の酸化ストレスを幼虫に与えると、腸内細菌叢の構成が変化し (特に*Acetobacter*属細菌が減少)、その結果、免疫代謝恒常性が改善され寿命が延長することを発見しました (図3)¹⁰。これは、発生・成長期の食環境が腸内細菌叢の再構成という形で個体に「記憶」され、長期的な健康状態を左右することを示しています。さらに、この腸内細菌再構成による老化制御には、宿主の炎症応答やプリン代謝の変化が関与しており、特に*Acetobacter persici*の細胞壁成分であるペプチドグリカンが重要な役割を担うことを突き止めました (図3)^{11,12}。逆に、発生期に一過的な炎症応答を経験すると、腸内細菌叢の乱れ (Dysbiosis) が生涯持続し、慢性的な炎症状態を引き起こして寿命を短縮することも明らかにしました^{13,14}。また、関連して、腸内細菌の一種である乳酸菌*Lactiplantibacillus plantarum*が腸の蠕動運動を促進する分子機構についても解明しています¹⁵。

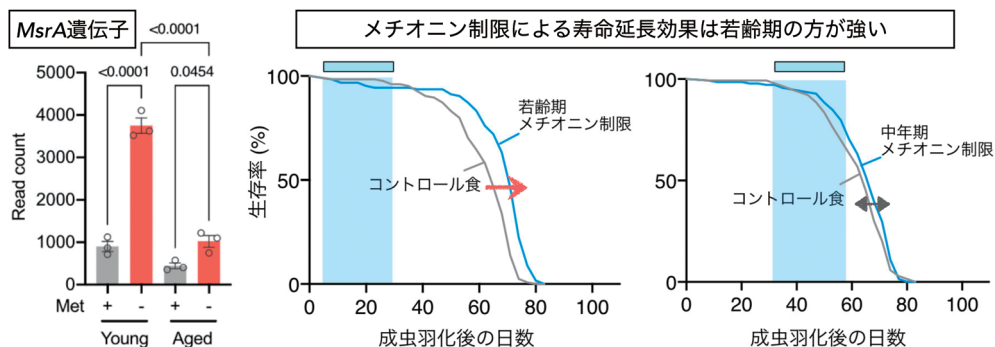


図1 メチオニン制限の効果は若齢期に強い。メチオニン制限に応答する抗酸化遺伝子*MsrA*の発現誘導も若齢期には強く誘導するが老化とともに弱まる。寿命延長効果も若い時の方が強い。文献5より改変引用。

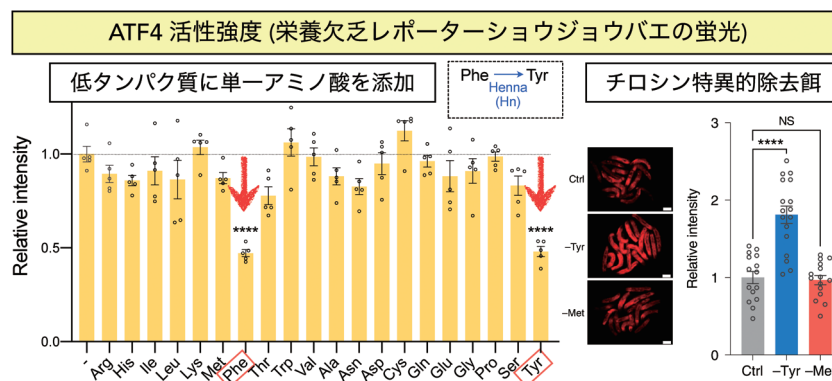


図2 チロシン特異的な栄養欠乏応答シグナル。栄養欠乏で活性化する転写因子ATF4の活性をモニターできる蛍光レポーターハエを使った解析。文献7より改変引用。

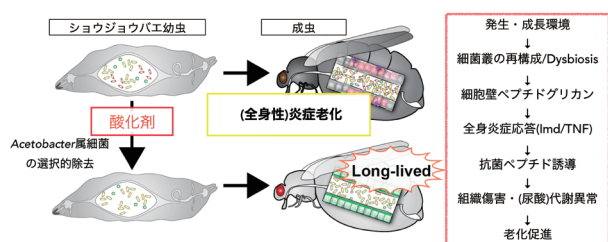


図3 幼虫期の低濃度酸化剤の摂食により腸内細菌叢が変化し、成虫の寿命が変化する。*Acetobacter*属細菌は、その細胞壁ペプチドグリカンにより炎症を惹起し、老化を促進する。

考 察

本研究は、ショウジョウバエという優れた遺伝学モデルシステムと、精密な栄養操作・代謝分析・遺伝学的解析を組み合わせる独自のアプローチにより、特定の栄養素や食環境が個体の代謝生理や健康寿命をどのように制御するのか、その分子メカニズムの一端を明らかにしました。単一のアミノ酸の摂取や代謝が全身の健康状態や老化速度に深く関与することを示し、特に若齢期の栄養環境の重要性を浮き彫りにしました。これは、生涯にわたる健康寿命延伸のための早期介入戦略に新たな科学的根拠を与えるものです。また、これまで栄養学的に重要視されてこなかった非必須アミノ酸が、生体内で能動的に感知され、栄養適応や寿命制御に積極的な役割を果たすという画期的な知見を提供しました。この発見は、アミノ酸の栄養学的意義に関する既存の概念を拡張するものです。さらに、成長期の食環境と腸内細菌叢を介した寿命制御機構の解明は、DOHaD仮説の分子基盤に新たな光を当てました。特定の腸内細菌種の変動が、宿主の炎症応答や代謝系を介して長期的に健康寿命を左右するという事実は、腸内細菌叢をターゲットとした新たな老化制御法の開発可能性を示唆しています。

今後は、アミノ酸以外の栄養素（糖質、脂質、ビタミン、ミネラルなど）についても同様の解析を進め、各栄養素が健康寿命に与える影響を高解像度に理解することを目指します。これにより、個々の栄養素の過不足を鋭敏に感知する生体応答を指標として、適切な栄養摂取量を定義する新しい方法論を確立し、「食理学」とも呼ぶべき新学問領域の創成が急務です。将来的には、ショウジョウバエで得られた知見を霊長類モデルやヒトで検証し、実用的な健康寿命延伸法の確立に繋げることを目指します。

要 約

本研究は、ショウジョウバエをモデル生物とし、遺伝学、栄養学、微生物学的手法を駆使して、食餌性要因が健康寿命を制御する分子メカニズムの解明に取り組みました。具体的には、(1) 必須アミノ酸メチオニンがその代謝物SAMを介して多様な臓器機能と個体寿命を制御すること、特に若齢期のメチオニン制限が寿命延長に効果的であること、(2) 非必須アミノ酸チロシンが栄養センサーとして機能し、栄養適応や寿命制御に重要な役割を果たすこと、(3) 成長期の食環境が腸内細菌叢の構成を変化させ、これが宿主の免疫・代謝恒常性を介して成虫期の健康寿命に長期的な影響を与えることを明らかにしました。これらの成果は、栄養と老化・寿命の基礎的理解を深めるとともに、将来的な健康長寿社会の実現に貢献する重要な科学的知見を提供するものです。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、多大なるご指導とご支援を賜りました共同研究者の皆様、並びに研究室のメンバーに深く感謝申し上げます。また、本研究は日本学術振興会、日本医療研究開発機構をはじめ、多くの研究助成によって支えられました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

文 献

- Obata, F. *et al.*: Necrosis-Driven Systemic Immune Response Alters SAM Metabolism through the FOXO-GNMT Axis. *Cell Rep.* **7**, 821–833(2014).
- Obata, F. & Miura, M. Enhancing S-adenosyl-methionine catabolism extends *Drosophila* lifespan. *Nat. Commun.* **6**, 8332(2015).
- Kashio, S. *et al.*: Tissue nonautonomous effects of fat body methionine metabolism on imaginal disc repair in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 1835–1840(2016).
- Obata, F. *et al.*: Nutritional Control of Stem Cell Division through S-Adenosylmethionine in *Drosophila* Intestine. *Dev. Cell.* **44**, 741–751.e3(2018).
- Kosakamoto, H. *et al.*: Early-adult methionine restriction reduces methionine sulfoxide and extends lifespan in *Drosophila*. *Nat. Commun.* **14**, 7832(2023).
- Obata, F. & Miura, M. Regulatory mechanisms of aging through the nutritional and metabolic control of amino acid signaling in model organisms. *Annu. Rev. Genet.* (2024) doi:10.1146/annurev-genet-111523-102042.
- Kosakamoto, H. *et al.*: Sensing of the non-essential amino acid tyrosine governs the response to protein restriction in *Drosophila*. *Nat Metab.* **4**, 944–959(2022).
- Kosakamoto, H., Miura, M. & Obata, F. Epidermal tyrosine catabolism is crucial for metabolic homeostasis and survival against high-protein diets in *Drosophila*.

- Development*. **151**, (2024).
9. Kosakamoto, H., Sakuma, C., Okada, R., Miura, M. & Obata, F. Context-dependent impact of the dietary non-essential amino acid tyrosine on *Drosophila* physiology and longevity. *Sci. Adv.* **10**, (2024).
 10. Obata, F., Fons, C. O. & Gould, A. P. Early-life exposure to low-dose oxidants can increase longevity via microbiome remodelling in *Drosophila*. *Nat. Commun.* **9**, 975 (2018).
 11. Yamauchi, T. *et al.*: Gut Bacterial Species Distinctively Impact Host Purine Metabolites during Aging in *Drosophila*. *iScience*. **23**, 101477 (2020).
 12. Onuma, T. *et al.*: Recognition of commensal bacterial peptidoglycans defines *Drosophila* gut homeostasis and lifespan. *PLoS Genet.* **19**, e1010709 (2023).
 13. Kosakamoto, H. *et al.*: Local Necrotic Cells Trigger Systemic Immune Activation via Gut Microbiome Dysbiosis in *Drosophila*. *Cell Rep.* **32**, 107938 (2020).
 14. Yamashita, K. *et al.*: Activation of innate immunity during development induces unresolved dysbiotic inflammatory gut and shortens lifespan. *Dis. Model. Mech.* **14**, dmm049103 (2021).
 15. Fujita, Y., Kosakamoto, H. & Obata, F. Microbiota-derived acetylcholine can promote gut motility in *Drosophila melanogaster*. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **379**, 20230075 (2024).

著者紹介



小幡 史明 (オバタ フミアキ)

〈略歴〉

2007年3月 東京農工大学農学部応用生物科学科 卒業
2009年3月 東京農工大学大学院生物システム応用科学府 修士課程修了
2012年3月 東京大学大学院薬学系研究科 博士課程修了
2012年4月 東京大学大学院薬学系研究科 研究員・特任助教
2015年6月 英国フランシスクリック研究所 Postdoctoral Training Fellow
2017年10月 東京大学大学院薬学系研究科 助教・講師
2021年4月 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

〈研究テーマと抱負〉

専門分野：栄養代謝生理学

食は健康寿命に強い影響を及ぼすが、多要素が絡み合うため、その因果関係は複雑です。ショウジョウバエ遺伝学を駆使することで、単一栄養素や腸内環境が代謝生理や健康寿命に与える影響を分子レベルで解明し、それを統合的に理解することを目指します。