

※本件は文部科学省記者クラブおよび科学記者会、三島記者クラブに配信しています

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所



本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

新聞 : 日本時間 2013 年 8 月 30 日(金)朝刊
 テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 2013 年 8 月 30 日(金)午前 2 時

サーチュイン遺伝子は、本当に長寿遺伝子だった ゲノムを安定化することで老化を防ぐ作用機序を解明

<本研究成果のポイント>

- 酵母菌の寿命を自由に変化させることに成功した。
- サーチュインが老化を防ぐ仕組みを解明した。
- ヒトと類似した老化機構を持つ酵母の老化メカニズムが判明したことで、ヒトの老化機構解明へ一歩近づいた。

<概要>

寿命を延ばす働きをすると信じられているサーチュイン遺伝子(SIR2)。社会的な注目度も高く、関連した健康補助食品が販売されているくらいです。サーチュイン遺伝子の作用を解き明かそうと世界中の研究者が挑戦し、いろいろな仮説は得られてきましたが、詳しい作用メカニズムが明らかになっていませんでした。サーチュインはどんな仕組みで働くのでしょうか。そもそも、サーチュインの長生き効果は本当なのでしょうか。

今回、国立遺伝学研究所の小林武彦教授らは、その質問に答える決定的な発見をしました。さまざまな仮説を一掃する発見です。サーチュイン遺伝子の作用する反応経路を明らかにすることに成功したのです。それによると、サーチュイン遺伝子には、ある遺伝子の数を一定に保つという作用があり、それがゲノムの安定性(注1)へ通じ、確かに寿命を延ばすことにつながっていたのです。そしてこれこそが、長生き効果における唯一の反応経路であることを実証しました。

ある遺伝子とは、リボソーム RNA 遺伝子(注2)です。この遺伝子は、ゲノム中にたくさんのコピーが含まれていますが、そのコピー数変動しやすい、つまり不安定な性質をもつ遺伝子なのです。小林教授は、ヒト老化研究のモデル生物である酵母による研究を長年続け、データを積み上げてきました。そうした研究がジグソーパズルのピースの1片、1片を明らかにすることとしたら、今回の小林教授の研究は、そのジグソーパズル全体を完成させたようなものです。つまり、全体像が見えるようになり、そのことで、サーチュイン遺伝子が寿命を延長する効果を発揮するには、何が真に必要なのかが見えるようになったのです。決定的に必要なのはリボソーム RNA 遺伝子のコピー数の維持であること。具体的には、E-pro(注3)というプロモーターを制御することだということです。実験では、サーチュイン遺伝子のノックアウト酵母株において、リボソーム RNA 遺伝子のコピー数を制御することにより、酵母菌の寿命を自由に操作することさえ可能でした。今後、このリボソーム RNA 遺伝子のコピー数の維持、つまりゲノムの安定性の維持が、老化や寿命の制御にどのように具体的にかかわっているか、さらに突き止めていくことが望まれています。それはヒトの老化機構の解明や、健康寿命の延長につながっていくでしょう。

＜用語解説＞

注 1 ゲノムの安定性

ゲノムの持つ情報に変化が起こらない安定な状態。つまり、ゲノムを担う DNA が切れて一部が失われたり、組み換え場所が変化したり、コピー数が変動したり、変異が入ったりしない状態。

注 2 リボソーム RNA 遺伝子

タンパク質の製造工場であるリボソームの構成成分の 1 つが RNA で、それをリボソーム RNA と呼ぶ。それを作る遺伝子のこと。ヒトや酵母のゲノムでは、この遺伝子のコピーが 100 個以上並んでいる。

注 3 E-pro

リボソーム RNA 遺伝子間にある非コードプロモーター。タンパク質合成を行わず、RNA のみ合成するスイッチの役目をする遺伝子配列。この転写がリボソーム RNA 遺伝子間の組換え(不安定性)を上昇させる働きがある。

本研究成果は、米国科学誌 *Current Biology* (日本時間 2013 年 8 月 30 日午前 2 時)に先行オンライン掲載されます。

論文: Cellular senescence in yeast is regulated by rDNA noncoding transcription.

非コードプロモーターの転写が酵母の寿命を決める

著者: Kimiko Saka, Satoru Ide, Austen R.D. Ganley, and Takehiko Kobayashi

坂季美子(さかきみこ、遺伝研技術職員)、井手聖(いでさとる、遺伝研研究員、現 CNRS 研究員)、ガンレイ・オーステン(遺伝研助教、現マッセイ大講師)、小林武彦(こばやしただけひこ、遺伝研教授、責任著者)

＜研究の詳細＞

我々の体を構成する細胞の多くは分裂を繰り返しやがて老化し死んでいきます。皮膚の細胞の「垢」は死んだ細胞に相当します。この当たり前のように起こっているできごとでも、実は「老化」メカニズムはほとんどわかっていません。老化研究で一番有名でよく研究されているのはサーチュインと呼ばれる遺伝子のグループです。サーチュインは単細胞の酵母菌からヒトの細胞に至まで広く存在する遺伝子の総称で、いくつかの生物で老化の抑制に関わっていると考えられています。例えばサーチュイン遺伝子の1つ SIRT6(サートシックス)を大量に発現させたマウスはふつうのマウスより長生きになります。またサーチュインの機能を高める化学物質としてポリフェノールの一種、リスベラトロールが発見され、健康補助食品として売られていることはご存知の方も多いことでしょう。しかしサーチュインがどのように老化を抑制しているのかは、よく判っていませんでした。今回我々のグループの研究によりそのメカニズムの一端が解明されました。

サーチュインは元々酵母菌の老化抑制遺伝子(SIR2、サーツー)として発見されました。この遺伝子は脱アセチル化作用をもち、染色体の構造変換や遺伝子の発現抑制等に働いています。面白いことに酵母菌で SIR2 を破壊すると寿命が半分に短縮し、逆に発現量を増やすと寿命が顕著に延長します(図 1)。また様々な生物で食べる量を減らす食餌制限(カロリー制限)をすると寿命を延長することが知られています。最近の研究では、サル

で食餌制限をすると健康寿命が延長することが報告されています。食餌制限が SIR2 の活性を高めることも知られています。

一方老化の促進にはゲノムの不安定化が関わっていることが知られています。ヒトの遺伝病の1つ、ヒト早期老化症では寿命が約46才に短縮しますが、その原因となる遺伝子はゲノムの安定性維持に関わる作用を持っています。また酵母でもヒト早期老化症の遺伝子に相当する遺伝子を破壊すると寿命が短縮することが知られています。そのためゲノムの不安定化が引き起こす寿命の短縮は酵母もヒトも基本的に同じメカニズムによるものと考えられていますが、詳細は判っておりません。

今回我々の研究室では SIR2 とゲノムの安定性と老化の3者の関係を解明しました。鍵となるのはリボソーム RNA 反復遺伝子群です。この遺伝子群は非常にユニークな構造をしており、同じ遺伝子が100回以上繰り返して存在します。細胞の老化が進むとその不安定化(コピー数の激しい変動)が観察されることから以前より両者の因果関係が指摘されていました。興味深いことに SIR2 の機能が低下するとリボソーム RNA 反復遺伝子群で特に顕著な不安定化が観察されます。また私たちのこれまでの研究で SIR2 はリボソーム RNA 遺伝子間にある非コードの転写プロモーター(E-pro)転写を抑制しており、その抑制が低下すると不安定化が促進することが判っております。今回、リボソーム RNA 反復遺伝子群の安定性と老化、そして SIR2 の関係を調べるため、E-pro を人為的に誘導可能なプロモーターに置き換えた変異株を作成し、リボソーム RNA 反復遺伝子の安定性を変化させました。その結果大変興味深い結果が2つ得られました。1つ目は人為的にリボソーム RNA 反復遺伝子群を不安定化すると寿命が短縮し、逆に安定化させると寿命は最大限まで延長しました。これはリボソーム RNA 反復遺伝子の安定性が老化速度に直接影響を与えていることを示すはじめての結果です。2つ目は、リボソーム RNA 反復遺伝子群を人為的に安定化すると、面白いことに SIR2 をつぶしても寿命は長いまま変化しませんでした。このことは非常に重要な意味を含んでいます。つまりリボソーム RNA 反復遺伝子群が安定であるならば、SIR2 はあってもなくても寿命に影響を与えないということです。別の言い方をすれば SIR2 は E-pro の発現抑制によってのみ寿命の維持に関わっており、他の経路(例えばテロメアや他の老化促進に関わる要因)とは全く関係しないか、あるいは非常に関係が薄いことを意味しています(図 2)。

私たちの今回の成果により、今まで謎だった SIR2 とゲノムの安定性と寿命との関係が一気に解明されました。次の課題は、ではなぜリボソーム RNA 反復遺伝子群が不安定化すると老化が促進されるのか、つまりリボソーム RNA 反復遺伝子から発せられる老化シグナルの解明です。これが判ればヒトの老化機構の解明あるいは健康寿命を延ばすような薬剤の開発に繋がる研究になります。乞うご期待下さい。

本研究は小林教授が領域代表を務める文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「ゲノムを支える非コード DNA 領域の機能」の助成のもとに行われました。

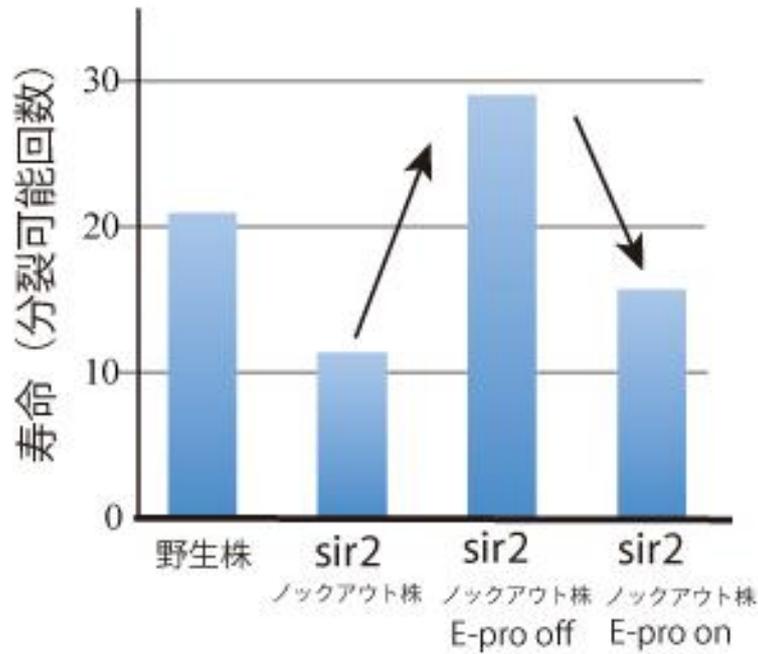


図1 サーチュイン(sir2)遺伝子をノックアウトした細胞であっても、E-pro を人工的に操作することにより、寿命が伸びたり、短縮したりする。(E-pro の発現が抑制されていれば、寿命は伸びる)。

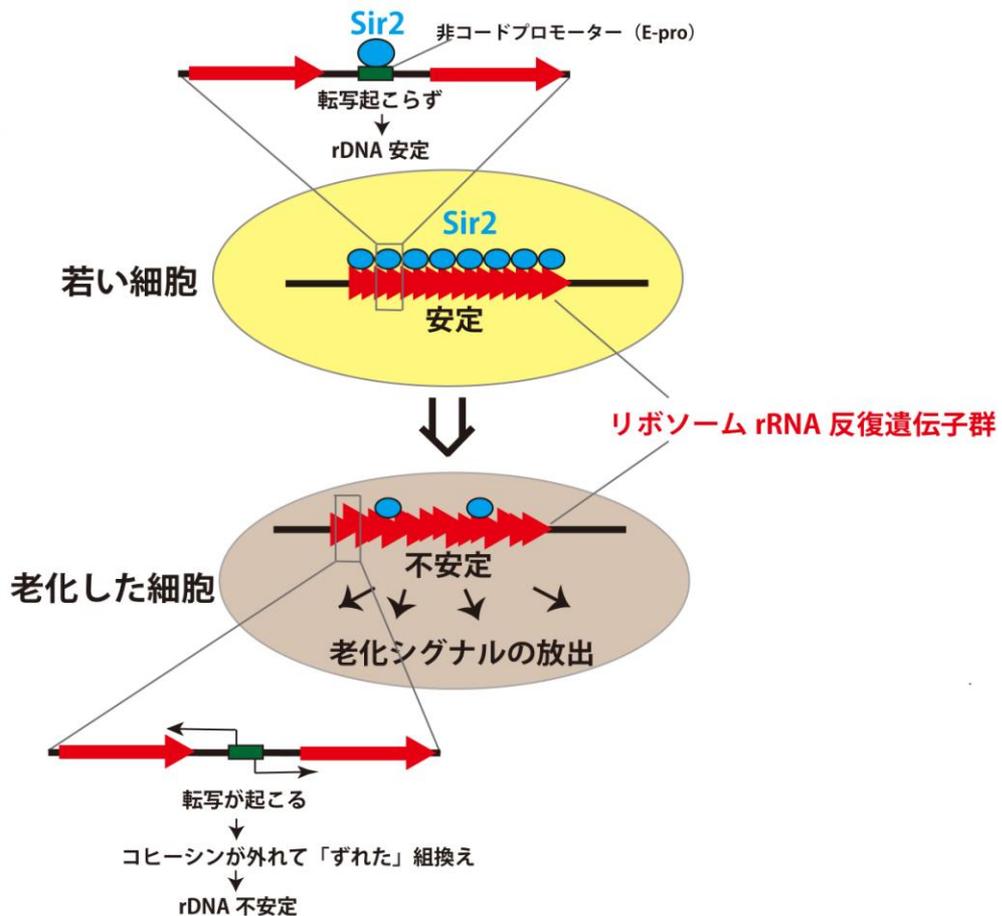
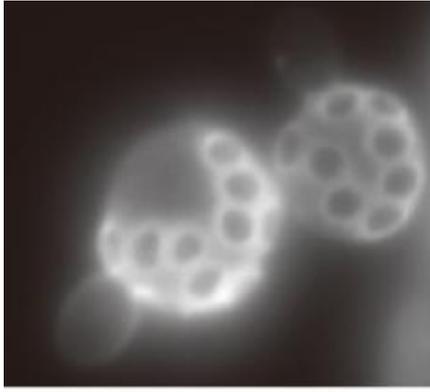
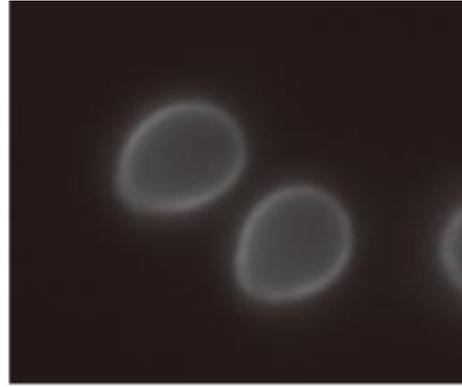


図2 若い細胞では Sir2 タンパク質が非コードプロモーター (E-pro) の発現を抑えているが、細胞が分裂を繰り返すとその抑えが徐々に弱くなり、E-pro から転写が起こり、リボソーム RNA 遺伝子の安定性が低下する。その結果何らかの老化シグナルがリボソーム RNA 遺伝子から発せられ、細胞が老化する。今回 E-pro から転写を人為的に ON、OFF できるようにしたところ、SIR2 の有る無しに関わらず、ON 時は酵母が短寿命で、OFF では長寿命になることを見つけた。



老化した細胞



若い細胞

図 3 老化した細胞は大きくなり形がいびつ。分裂速度も遅くなる。表面にはスカーと呼ばれる娘細胞を生んだ痕が多数見られる。

生まれたばかりの娘細胞はサイズが小さく、形もきれいな卵形。