

(論文内容の要旨)

酵母からげっ歯類まで幅広い種において、食餌制限によって寿命が延長することが知られている。本研究では寿命研究のモデル生物である線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いて、食餌制限による寿命延長の分子機構を解析した。

食餌制限の手法は、慢性的に摂取カロリーを少なくするカロリー制限 (Calorie restriction; CR) と、飢餓と自由摂食を繰り返させる断続的飢餓 (Intermittent fasting; IF) の 2 つに分けることが出来る。どちらもげっ歯類において寿命を延長し、癌などの老化関連疾患の発症を抑制する。申請者は、線虫の寿命が IF によって約 60% 延長される事を見出し、無脊椎モデル生物において初めて IF のアッセイ系を確立した。また、この IF による寿命延長効果は、CR による寿命延長効果より顕著に大きかったが、その効果は重複していた。次に申請者は寿命制御遺伝子やエネルギー状態によって活性を制御されている遺伝子の食事制限における役割を解析した。これまでの報告と一致して Rheb/TOR シグナル伝達経路の不活性化は、CR による寿命延長効果については抑制するのではなく模倣した。一方、Rheb/TOR シグナル伝達経路が IF による寿命延長に必要である事を見出した。すなわち、Rheb/TOR シグナル伝達経路が、CR においては抑制的な役割を、IF においては促進的な役割を持ち、食餌制限による寿命制御の中で二重の機能を担っていることがわかった。また、インスリン/IGF シグナルのエフェクター、フォークヘッド型転写因子 *daf-16* も部分的に IF における寿命延長に寄与していた。これはインスリン/IGF シグナルは線虫からげっ歯類まで進化的に保存された寿命制御のシグナル伝達経路であることから、極めて興味深い。

マイクロアレイによって飢餓による遺伝子発現の変化を解析した結果、飢餓によって発現が上昇する遺伝子群のほとんどが、その発現上昇に Rheb/TOR を必要とすることがわかった。また、それらの遺伝子群は、Rheb/TOR の不活性化によって発現が低く抑えられるものと、発現が餌の存在下でも上昇しているものの二群に分けることが出来た。これは Rheb/TOR の二重の寿命制御とよく合致している。飢餓による発現上昇が Rheb/TOR 経路の不活性化によって抑制される遺伝子群には、*daf-16* によって制御されているものが多く含まれていた。

また、インスリン/IGF シグナル経路のアゴニストである *ins-7* は Rheb/TOR の不活性化で発現が上昇していた。さらに、長寿であるインスリン/IGF レセプター *daf-2* 変異体、その下流で働く転写因子の *daf-16*, *hsf-1*, さらにその下流で発現が上昇している *hsp-12.6* の各変異体では IF による寿命延長が部分的に抑制された。これらの結果から、Rheb/TOR シグナルは IF において、少なくとも部分的にはインスリン/IGF シグナルを介して寿命を制御することがわかった。

また、Rheb の不活性化は TOR の不活性化よりも顕著に IF による寿命延長を抑制すること、飢餓によって発現が誘導されてくる遺伝子群の中には、Rheb にのみ制御され、TOR には制御されていない遺伝子群が存在した。これらの結果は Rheb の下流に、TOR とは独立に寿命を制御するエフェクターの存在を示唆している。

(論文審査の結果の要旨)

食餌制限による寿命延長という現象は、幅広い生物種で観察される。寿命を延ばすだけでなく、げっ歯類においては老化関連疾患の発症を抑制する事が知られ、その有用な効果から老化研究の一つのトピックとなっている。

本研究において申請者は、これまであまり厳密に区別されてこなかったカロリー制限と断続的飢餓という食餌制限を行う二つの手法の相違に着目した。また、老化のモデル生物である線虫 *C. elegans* において断続的飢餓が老化現象を総合的に遅延し、寿命を延長することを初めて示した。

線虫 *C. elegans* の老化のモデル生物としての利点は、豊富な変異体を利用可能なために各遺伝子の機能を個体レベルで検討できる事である。また、老化研究が盛んに行われ、老化を制御する遺伝子に関する情報が蓄積している。申請者は、これらの利点を利用して変異体と RNAi を用いたスクリーニングを行い、断続的飢餓が寿命を延長するのに必要な遺伝子 Rheb、TOR を同定した。また、遺伝子を同定したのみならず、Rheb/TOR シグナル伝達経路が線虫のインスリン様ペプチド INS-7 を介してインスリン様シグナル伝達経路のエフェクター DAF-16 を制御していることを示した。

一方、これまでに TOR の活性が低下すると寿命が延長しカロリー制限の長寿効果を模倣する事が酵母、線虫、ショウジョウバエにおいて報告されていた。申請者は Rheb の活性の低下も同様の表現型を示す事を見出した。

つまり、Rheb/TOR シグナル伝達経路が、過栄養状態では寿命を負に制御しており、一方断続的飢餓状態では寿命延長に必要であるという、二重の役割を担っている事を明らかにした。

これらの結果は、カロリー制限と断続的飢餓が異なるシグナル伝達経路を介して寿命を制御しているという事を示したという点で非常に興味深い。また、Rheb/TOR シグナル伝達経路、インスリン様シグナル伝達経路はどちらも進化的によく保存されたシグナル伝達経路である。それらのクロストークという点でも価値のある報告である。

以上のように、本論文で述べられた成果は非常に重要であり、本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、平成 20 年 12 月 15 日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。