

# 論文の要旨

氏名 小川貴史

論文題目 Studies on longevity mechanisms mediated by  
*S*-adenosyl-L-methionine metabolism in budding yeast  
(出芽酵母の *S*-アデノシルメチオニン代謝が関与する寿命延長機構に関する研究)

## 緒言

老化・寿命制御機構の解明は、健康維持・寿命延長を実現するため人類が希求する重要なテーマである。寿命制御機構は、酵母、線虫、ショウジョウバエ、マウス、サルなどのモデル生物を用いて解析が行われ、基本的な仕組みは共通点が多いことが示されてきた。特に、カロリー制限 (CR) やメチオニン (Met) 制限などの食餌制限は、単細胞生物の酵母から哺乳類まで寿命を延長し、その機構として target of rapamycin 複合体 1 (TORC1) 経路や AMP 依存性プロテインキナーゼ (AMPK) などが同定された。さらに近年、特定の代謝産物が寿命制御機構に関与することが報告された。Met 代謝において *S*-アデノシルメチオニン (SAM) は Met と ATP から生合成され、メチル基供与体としてタンパク質、脂質、核酸など様々な生体分子のメチル化反応に利用される。これまでに、いくつかのメチル基転移酵素によるメチル化反応が寿命制御に関与することが報告されてきたが、SAM 代謝が寿命制御に関与するかどうか不明であった。本研究では、出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いて SAM 代謝が関与する寿命制御機構の解明を試みた。

## 第 1 章: 出芽酵母の SAM を高蓄積する長寿変異株の単離と特性解析 (公表論文 1)

これまでの解析から、Met 代謝が関与する寿命制御機構を明らかにすることを目的として、出芽酵母の *S*-アデノシルホモシステイン水解酵素 (*SAH1*) 変異株 *sah1-1* が示す増殖遅延を抑圧する変異株のスクリーニングが行われた。その結果、良好な増殖を示す変異株 *SSG1-1* (Spontaneous Suppression of Growth-delay in *sah1-1*) が取得された。*SSG1-1* 単独変異株は野生株と比較して SAM が高蓄積し、長寿命であった。

私は、*SSG1-1* 変異株が SAM の蓄積が原因となり長寿命となるか解析を行った。SAM 合成酵素 *SAM1/2* は同時に破壊すると合成致死を示す。そこで、*SSG1-1* 変異株において *SAM1/2* をそれぞれ破壊した株 (*SSG1-1 sam1Δ*、*SSG1-1 sam2Δ* 二重変異株) の構築を行った。その結果、これらの株は SAM の蓄積量が減少し、野生株程度にまで寿命が短縮することが分かった。さらに、SAM 合成を促進したときの影響について解析するため、SAM 合成酵素過剰発現株の構築を行った。その結果、SAM 合成酵素過剰発現株は野生株に比べて SAM が高蓄積し、野生株に比べて長寿命となった。以上の結果から、SAM 合成の促進が寿命を延長する新規寿命延長機構を見出した。

## 第 2 章: 出芽酵母の SAM 高蓄積 *SSG1-1* 変異株の寿命延長機構の解析 (公表論

## 文 1)

*SSG1-1* 変異株の寿命延長機構の詳細を明らかにすることを目的として、*SSG1-1* 変異株において遺伝子マイクロアレイ法により遺伝子発現の解析を行った。その結果、*SSG1-1* 変異株は Met 代謝に関与する遺伝子が高発現し、SAM 合成に関与する遺伝子が高発現したことが分かった。さらに、グルコース代謝に関与する遺伝子が高発現し、CR により誘導される遺伝子が多数含まれていたことから、*SSG1-1* 変異株は CR を模倣することが予想された。実際に CR (グルコース濃度 2%の培地から 0.5%の培地にシフト) を行った結果、野生株に CR を施したときと同程度の寿命となり、*SSG1-1* 変異株は CR を模倣して長寿命となることが示唆された。AMPK は、CR などにより細胞内 ATP が欠乏すると活性化し、異化作用を促進して長寿命となる。*SSG1-1* 変異株は SAM 合成促進により ATP が減少し、酵母 AMPK である Snf1 が活性化すると予想した。その結果、予想通り *SSG1-1* 変異株は野生株と比較して Snf1 の活性化が観察された。また、SAM 合成酵素過剰発現株も Snf1 が活性化していた。*SSG1-1* 変異株において *SNF1* を破壊した結果、寿命延長の抑圧が観察されたことから、*SSG1-1* 変異株は SAM 合成促進により Snf1 を活性化して長寿命となる機構を明らかにした。

SAM 蓄積の寿命制御における生理的意義を明らかにするため、野生株において CR (グルコース濃度 0.05%) を行ったときの SAM 蓄積量の解析を行った。その結果、通常のグルコース濃度で培養したときと比較して SAM が有意に蓄積し、寿命延長が観察された。一方、*Δsam1* において同様の解析を行った結果、SAM 蓄積および寿命延長は観察されなかった。これにより、SAM 蓄積は細胞外グルコース濃度低下により誘導され、CR (グルコース濃度 0.05%) による寿命維持に重要であることを見出した。

## 総括

これまで、メチル基転移酵素によるメチル化反応が寿命制御に関与することが報告されてきたが、SAM 代謝が寿命制御に関与する詳細な機構は不明であった。本研究では、出芽酵母を用いて SAM 代謝が寿命制御に関与する機構の解析に取り組んだ。第 1 章では、SAM を高蓄積する変異株 *SSG1-1* の解析を行ない、*SSG1-1* 変異株は SAM 合成を促進して長寿命となることを見出した。第 2 章では、SAM を高蓄積する *SSG1-1* 変異株を用いて寿命延長機構の解析を行い、SAM 合成の促進は、Met と ATP の消費によって AMPK を活性化して寿命延長することを見出した。これにより、SAM 合成は細胞内エネルギー調節因子のはたらきを通じて寿命制御に関与する機構を明らかにした。本研究により見出した寿命制御機構に関与する因子 (SAM、Met、ATP、AMPK) は、ヒトにまで高度に保存されているが、本機構がヒトにも保存されるかどうか今後の検証が必要である。SAM は、ヒトにおいて肝疾患、鬱、アルツハイマー病のほか、質の高い睡眠にも効果があることが報告されている。本研究が SAM 代謝制御機構の理解を通じてヒトの健康維持および寿命延長に貢献されることを期待する。