

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)	氏名	小川 貴史
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
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)			
論文審査担当者			
主 査	准 教 授	水 沼 正 樹	
審査委員	教 授	加 藤 純 一	
審査委員	教 授	黒 田 章 夫	
審査委員	教 授	河 本 正 次	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文では、生体の代謝物が関与する寿命延長機構について、ヒトのモデル系として単細胞真核生物酵母を用いて、その機構を解析することにより論じている。最近の研究から、代謝物が寿命延長の鍵物質として作用する例が幾つか報告されつつある。本論文では、メチオニン、さらにそれを用いて細胞内で合成される生体内物質 S-アデノシルメチオニン (SAM)に着目した。</p> <p>諸言では、まず寿命制御機構について、これまでモデル生物で高く保存された経路について概説している。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) などが同定されたことを紹介している。さらに近年、特定の代謝物が寿命延長に関与することを述べている。続いて、酵母をモデル系に寿命延長機構を解析する利点やその意義について説明している。</p> <p>第1章では、寿命延長した酵母変異株の単離・同定法とその表現型について論じている。顕著に短寿命を示した酵母の増殖が著しく悪い表現型を利用して、その増殖を良好にする変異株を選抜し、その変異を <i>SSGI-1</i> と命名した。興味深いことに、<i>SSGI-1</i> 単独変異株は野生株と比較して SAM を高蓄積し、長寿命であった。SAM の高蓄積と寿命との関連を調べるため、SAM 合成酵素過剰発現株の構築を行った。その結果、SAM を高蓄積した野生株は、コントロールと比較して長寿命となった。以上の結果から、SAM 合成の促進が寿命延長に寄与する新規寿命延長機構を見出した。</p>			

第2章では、SSGI-1 単独変異株を用いて明らかとなった寿命延長機構の仕組みについて論じている。まず、SSGI-1 単独変異株の遺伝子発現を調べるため、遺伝子マイクロアレイ解析を行った。その結果、SSGI-1 単独変異株は SAM 合成に関与する遺伝子が高発現していた。さらに、グルコース代謝に関与する遺伝子も高発現しており、それらの多くは CR により誘導される遺伝子と重複していたことから、SSGI-1 単独変異株は CR を模倣した株であ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、SSGI-1 単独変異株の寿命は野生株に CR を施したときと同程度の寿命となったことから、SSGI-1 単独変異株は CR 模倣株であることが示唆された。生体内における SAM 合成には、Met と ATP を必要とする。SSGI-1 単独変異株では SAM を高蓄積したことから、生体における Met や ATP 量の減少が予想された。また CR の際、細胞内のエネルギー ATP が不足し AMPK が活性化され、長寿命となることが知られている。そこで、SSGI-1 単独変異株や SAM 合成酵素過剰発現株では ATP 量の減少による AMPK 活性の増加が予想された。その結果、予想通り両者共に AMPK の活性化が観察され、AMPK に依存して長寿命となっていた。

さらに、SAM 合成の促進による寿命延長の生理的意義を明らかにするため、野生株を用いてエネルギー枯渇に近い CR (グルコース濃度 0.05%) 条件下で実験を行った。その結果、0.05%グルコースで培養した方が通常のグルコース濃度(2%)よりも SAM が有意に蓄積し、さらに寿命延長も観察された。一方、SAM 合成酵素を破壊した株において同様の解析を行った結果、SAM の蓄積及び寿命延長は観察されなかった。以上の結果から、SAM 合成の促進はエネルギーが限りなく少ない条件における生存維持戦略の一つであることが予想された。

以上、本研究による解析から、SAM 合成の促進が寿命延長に関与する新規寿命延長機構が明らかとなった。特に、SAM 合成の促進は、ATP の消費によって AMPK を活性化して寿命延長する。また、本寿命延長機構は CR と同様な仕組みによるもので、ヒトにまで高度に保存されている可能性が高い。SAM は、ヒトにおいて肝疾患や鬱、アルツハイマー病などの脳機能にも効果があることが報告されている。今後、SAM が関わる寿命延長機構の解析は、老化に伴う疾患、例えば生活習慣病の予防・改善にもつながるヒトの健康維持に有用な知見を与えるものと考えられる。

以上より、本論文の著者は、博士（工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判断する。