

パン酵母でアンチエイジング

椿山 諒平*・水沼 正樹

老化は誰にでも起きる現象であり、どんなに偉い人でも避けることはできない。人類は昔から不老不死を夢見てきたが、果たしてそんなことは可能なのだろうか？その夢を実現する妙薬はまだ発見されていないが、少なくとも老化を遅らせることはできるようだ。というのも、複雑な老化のメカニズムが徐々に明らかになってきたからである。

ヒトの寿命がどのように決まるのかを明らかにするうえで、酵母、線虫、マウスといったいわゆる真核モデル生物を用いた研究が必要不可欠である。実際さまざまなモデル生物を用いた研究によって、その謎のひとつひとつが解き明かされてきた。特に、出芽酵母を用いた研究により得られた知見は多く、老化を理解するための最もシンプルなモデル生物のひとつとして用いられている。出芽酵母は、パン酵母、ビール酵母といわれる微生物であり、私たちにも馴染み深い生物である。しかしながら、そもそも出芽酵母が老化するのかという疑問をもつ人も多いかもしれない。出芽酵母には、「複製的寿命」¹⁾と「経時的寿命」²⁾という2つの寿命がある。1つの細胞が一生の間に分裂できる回数には限りがあり、最終的には娘細胞を産むことができなくなる(複製的寿命)。また、分裂しない細胞でも、その生存率は日を追うごとに減少していく(経時的寿命)。これらが出芽酵母の老化であり、老化に伴っていろいろな細胞機能が衰えていく。つまり出芽酵母もヒトと同じように年老いて、最終的には死を迎える。

出芽酵母の老化は、細胞にとって有害な物質の蓄積によって引き起こされるといわれている。環状のリボソームDNA(ERC)や、酸化または凝集してしまったタンパク質などがその例であり、老化にともなってこれらの物質が細胞内に蓄積することが知られている。出芽酵母のリボソーム遺伝子は100以上の繰り返し配列で構成されたrDNA領域といわれる部分に存在する。ここで起きたコピーミスによって生じる物質がERCという物質である。実際、ERCの形成を防ぐSir2を余分にもたせると寿命を延ばすことができ、一方その形成を促すFob1を欠損させることにより寿命を延ばせることが報告されている^{3,4)}。出芽酵母は、その名の通り出芽によって増殖し、大きい母細胞、小さい娘細胞といったように非対称的に分裂する。驚いたことに、実は細胞の中身も非対称的に分裂することが明らかとなっている。細胞が分裂するとき、母細胞に蓄積した老化の原因となるERCなどの物質が娘細胞には受け渡されないような仕組みが存在するのである⁵⁾。これによって、娘細胞は完全に若返ることができる。つまり、生まれてきた娘細胞は老化をリセットできるのだ。この機構は、なにも出芽酵母に限ったことではない。幹細胞や生殖細胞など子孫を残すために

必要な細胞でも、老化のリセットが観察されており、ヒトにおいても同様の機構が存在することが考えられている。

老化を遅延させる手だては他にもある。そのひとつがカロリー制限である。アンチエイジングに興味がある人なら、一度は聞いたことがあるかもしれない。これは摂取カロリーを低減することで寿命を延ばす方法で、酵母をはじめとしたさまざまなモデル生物や、最近ではサルにおいてもその効果が確認されている。出芽酵母では、培地を含むグルコースを2%から0.5%に減らすと約30%の寿命延長効果が得られる。カロリー摂取を減らすことで寿命が延びる仕組みについてはまだ不明な点も多いが、少なくとも出芽酵母においては、TORキナーゼやプロテインキナーゼA、Sch9キナーゼなどを介した栄養応答シグナル伝達系が関わっていることが明らかとなっている。栄養応答シグナルとは、生育に必要な細胞外の栄養状態を細胞内に伝える手段であり、その状態に最も適した細胞応答を誘導する。たとえば、このシグナルの減少は、ストレスへの耐性、翻訳レベルの低減、オートファジー(細胞自身の構成成分を分解する現象)の誘導など細胞にとって有利な応答につながる。さらに、寿命の延長をもたらすことも知られている。実際、上述したシグナル伝達経路が欠損した変異株は寿命が延長することが知られているが、これらの変異株にカロリー制限を行っても、寿命がさらに延びることはない。また、カロリー制限の際、これらのシグナル伝達系の活性が減少することも知られている。これらの報告は、栄養応答シグナルを減少させることがカロリー制限の効果と同じ効果をもっていることを裏付ける⁶⁾。

本稿では、出芽酵母を用いた研究により明らかとなった老化・寿命決定のメカニズムのごく一部を紹介した。その知見のいくつかは出芽酵母に特異的なものである。しかしながら、栄養応答シグナル経路をはじめとした、寿命を制御する経路は驚くほど保存されており、高等生物においても存在することが確認されている。寿命を延ばすことができる生理活性物質も出芽酵母を用いて発見されており、これらの物質によるヒトの寿命延長の可能性について大きな注目が集まっている。いつもはパンを膨らませる道具にすぎないパン酵母であるが、そのパン酵母のおかげで健康的に長生きできる日も近いだろう。

- 1) Motimer, R. K. *et al.*: *Nature*, **183**, 1751 (1959).
- 2) Fabrizio, P. *et al.*: *Aging Cell*, **2**, 73 (2003).
- 3) Defossez, P. A. *et al.*: *Mol. Cell*, **3**, 447 (1999).
- 4) Kaeberlein, M. *et al.*: *Genes Dev.*, **13**, 2570 (1999).
- 5) Shcheprova, Z. *et al.*: *Nature*, **454**, 728 (2008).
- 6) Kaeberlein, M.: *Nature*, **464**, 513 (2010).

* 著者紹介 広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻(博士課程後期1年) E-mail: d116877@hiroshima-u.ac.jp