

線虫に良い食べ物は人にも良い？

瀬戸山 央

線虫と聞いて読者の皆さんは何を想像するだろうか。小さな生物、寄生虫、気持ち悪いなど、どちらかと言えばマイナスのイメージが多いかもしれない。農学系分野の方であれば、植物に寄生し、農作物の根を食い荒らす害虫など駆除の対象とっておられる方も多いのではないと思う。本稿で紹介する線虫は、非寄生性であり土壤中で細菌を餌として自活している *Caenorhabditis elegans* である。

C. elegans は体長約1 mmと小さいが、筋肉、消化器官、生殖器官、神経など動物にとって必要最低限の構成器官を持っている。受精卵の孵化から成虫となるまでは約4日であり、ライフサイクルは非常に短い。また、大腸菌を餌として大量に培養することが可能である。さらに、*C. elegans* は雌雄同体、かつ1匹の成虫が約200~300個の卵を産むことから、遺伝的に同一な子孫を大量に得ることができる。加えて、受精卵から成虫まで体が透明であるため顕微鏡下で容易に観察が可能である¹⁾。このような特徴から、*C. elegans* は1960年代以降Brenner博士によって、動物の発生、神経形成、遺伝学研究におけるモデル生物として確立されていった。さらに、多細胞生物で初めて、ゲノム配列のほぼすべてが決定された生物でもある。線虫およびヒト間で類似の機能を持つと考えられる遺伝子が多数存在することや、長寿命変異体を用いた解析から老化に関する遺伝子 (*age-1*) が発見されたことなどから、老化研究のモデル生物としても用いられている²⁾。

実験室において *C. elegans* を寒天培地上 (20°C) で飼育すると、その寿命は平均で約20日、最大でも約30日である。この寿命の短さから、*C. elegans* は他のモデル生物であるマウスやラットなどよりも老化研究に適した生物種であるといえる。これまでに、Insulin / IGF-1シグナル伝達経路が老化と関連があることが明らかにされている。また、同シグナル伝達経路を介した老化のメカニズムは、*C. elegans* だけではなく、ショウジョウバエ、マウスやヒトなど、種を超えて広く保存されていることが明らかにされつつある³⁾。

老化と密接に関連する要因として、酸化ストレスがよく知られている。酸化ストレスは、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝の副産物として生じる活性酸素が、生体内で除去できる量を超過して過剰に生成することで引き起こされ、結果としてタンパク質や脂質、遺伝子などが損傷を受ける。*C. elegans* では、Insulin / IGF-1シグナル伝達系の下流において *daf-16* / FOXO転写因子が

抗酸化関連遺伝子の発現を調節し、老化を制御している。発現が調節される標的遺伝子の一つとして Mn-SOD が知られている⁴⁾。SOD (スーパーオキシドディスムターゼ) は、細胞内に発生した活性酸素のうち、スーパーオキシドアニオンを酸素と過酸化水素へ分解する酵素であり、抗酸化酵素ともいわれている。*C. elegans* に、ある種の抗酸化物質 (野菜や果実に多く含まれるフラボノイド化合物であるケルセチンなど) を摂取させると、体内の SOD 活性が上昇することで酸化ストレスが低減され、結果として寿命が延伸されることが報告されている⁵⁾。

このように、*C. elegans* を用いた研究から、老化と酸化ストレスの関連性に関して多くの知見が得られている。近年、*C. elegans* はその寿命を指標として、食品の機能性を評価するための *in vivo* 試験に用いられている。Vayndorfらは、リンゴ由来ポリフェノールが有する抗老化作用を *C. elegans* を用いて解析している⁶⁾。その他納豆やロイヤルゼリーなどの機能性も類似の手法で評価が行われている。一般に食品の機能性を評価する際、初めに *in vitro* 試験で抗酸化活性などを評価する。有望なものについては、マウスなどを用いた *in vivo* 試験でさらにその機能が評価され、その後ヒト介入試験へと供試される。しかしながら、動物を用いた試験では、時間や費用の面で多試料を同時に評価することが難しい。*In vitro* 試験から動物実験へ移行する前段階で、*C. elegans* を用いた試験を実施することで、より多くの試料を簡便にスクリーニングでき、機能性評価試験の効率化が可能となる。

超高齢社会を迎えた2000年代後半以降、健康を維持しながら老いることや未病の改善を目的とした機能性食品の開発が活発に行われている。*C. elegans* を用いた食品機能性評価試験で得られる知見は、有用物質の選抜のみに止まらず、寿命延伸のメカニズムを解明するうえできわめて重要であると考えられる。科学的根拠に基づいた新たな機能性食品の開発が、今後益々期待される。

- 1) Sulston, J. and Hondgkin, J.: *The nematode Caenorhabditis elegans*, p. 587, Cold Spring Harbor Laboratory (1988).
- 2) 石井直明: 東海大学先進生命科学研究紀要, **1**, 28 (2017).
- 3) Kenyon, C.: *Nature*, **464**, 504 (2010).
- 4) Honda, Y. and Honda, S.: *FASEB J.*, **13**, 1385 (1999).
- 5) Kampkotter, A. et al.: *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.*, **149**, 314 (2007).
- 6) Vayndorf, E. et al.: *J. Funct. Foods*, **5**, 1235 (2013).