

メチオニン代謝産物による新規生理機能

益村 晃司¹・水沼 正樹^{2*}

厚生労働省発表の簡易生命表によると、2017年における日本人の平均寿命は男性が81.09歳、女性が87.26歳と過去最高を更新した。医療、福祉の発展により平均寿命は延伸している一方、自立した生活ができる期間で定義される「健康寿命」は男女平均でおよそ72.2歳であることから、平均寿命とのギャップが大きい。超高齢社会を迎えた現代の日本において、健康寿命を延ばすことにより、医療費・介護費などを削減することは重要課題の一つである。このような背景もあり、老化・寿命研究は、単に寿命メカニズムの解明のみならず、老化に伴う疾患（生活習慣病やがんなど）の発症機構、その予防・治療に貢献することが期待される。また、老化・寿命研究は、酵母、線虫、ハエ、マウス、サルなどのヒトのモデルとなる生物を用いて行われており、カロリー制限¹⁾やメチオニン制限²⁾といった食事制限がいずれのモデル生物でも寿命延長の一要因として同定されている。このことから、生物に普遍的な寿命延長メカニズムの存在が示唆されている¹⁾。

近年、代謝産物そのものが生体の重要な生理機能、とくに寿命制御に関与することがいくつか報告され注目されている。なかでも、メチル基供与として主要なメチオニン代謝中間体S-アデノシルメチオニン（SAM）が関与する寿命制御は興味深い。SAMは、ヒトの必須アミノ酸であるメチオニンと生体内のエネルギー通貨ATPから生合成される（図1）。最近、酵母においてSAM合成酵素を過剰発現し、SAM合成を促進すると寿命が延長することが報告された³⁾。酵母の寿命延長は、SAM過剰合成によるATPの消費によりAMP比が増加し、長寿に関わることが報告されているAMPK⁴⁾（AMP/ATP比の上昇により活性化するプロテインキナーゼ）であるSnf1が活性化された結果であると考えられる。一方、SAM合成酵素遺伝子の破壊株でも寿命が延長した。これは酵母が、SAMの減少つまりメチル化能力の低下を、メチオニンおよびATPの不足と認識した結果ではない

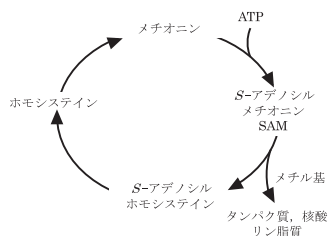


図1. メチオニン代謝経路

かと予想されている。ショウジョウバエの寿命延長へのSAM量の重要性も報告された⁵⁾。グリシンのメチル化産物であるサルコシン合成を触媒するグリシンN-メチルトランスフェラーゼ（Gnmt）は、哺乳類では肝臓、ショウジョウバエでは脂肪組織においてSAM量を調節する役割を持つ。老化したショウジョウバエではSAM量が増加することが知られているが、Gnmtを過剰発現すると、GnmtがSAMを消費し、老化によるSAM量の増加が抑えられ、寿命が延長する。寿命延長の理由の一つには、GnmtによるSAMの異化反応の促進により、下流代謝産物のシステイン、グルタチオン合成が活性化され、抗酸化能力が増加したためではないかと予想されている。先述した酵母における結果と一見矛盾しているように見えるが、組織特異的なSAM量の調節が重要である可能性や各ライフサイクルにおけるSAMの生体における作用点の違いなどが予想される。

また、線虫を用いた研究では、SAMが脂質の恒常性維持に重要であることがわかった⁶⁾。このことは、マウスやヒト由来の細胞を用いても証明されており、生体膜の主要な成分であるホスファチジルコリン（PC）の合成にはSAMによるメチル化が必要であり、SAM合成またはPC合成を阻害すると、脂質の異常な蓄積が起こる。脂質の異常な蓄積は脂肪肝などの疾患につながるが、PCの前駆体であるコリンを与えることで、脂質の異常な蓄積が改善される。これらのことから、脂肪肝疾患の治療の方法として、コリンやSAMの摂取が提唱されている。

内在性の代謝産物および代謝経路は老化・寿命研究で用いられているモデル生物間では保存性が高いことから、代謝を基点としたモデル生物での知見は、ヒトでも効果が期待できる。したがって、代謝産物による寿命延長メカニズム解明は、生活習慣病をはじめとする老化に伴う疾患を予防する予防医学に貢献し、さらに、健康寿命の延伸を実現し、高齢者のQOLを維持できる可能性を秘める。

- 1) Mair, W. and Dillin, A.: *Annu. Rev. Biochem.*, **77**, 1 (2008).
- 2) Orentreich, N. et al.: *J. Nutr.*, **123**, 2 (1993).
- 3) Ogawa, T. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 11913 (2016).
- 4) Greer, E. L. et al.: *Curr. Biol.*, **17**, 1646 (2007).
- 5) Obata, F. and Miura, M.: *Nat. Commun.*, **6**, 8332 (2015).
- 6) Walker, A. K. et al.: *Cell*, **147**, 840 (2011).

著者紹介 ¹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（博士前期）

²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（准教授） E-mail: mmizu49120@hiroshima-u.ac.jp