

アトモスフィア

一生を支配するエピジェネティックな
遺伝子発現制御が課題

安藤 進*

長寿のメカニズムも遺伝子発現から解明される糸口が見えてきた。一つは、インスリンレセプターのシグナル抑制が長寿に関連するというものである。線虫の *daf-2* (インスリン様成長因子 IGF-1 受容体) 変異体が長命になるとの発見後、ショウジョウバエのオルソログ (相同遺伝子) *InR* の変異も長寿をもたらすことが明らかにされた。マウスのオルソログ *Igflr*^{+/+} の変異ではどうか。いろいろな遺伝子操作の実験がなされているが、シグナル系がより複雑なために、結果の解釈がむずかしくなっている。哺乳類にはインスリン (アナボリック作用) と IGF-1 (カタボリック作用) があり、さらにそれぞれが臓器ごとに異なる役割をもっている。そのことを踏まえて、脂肪組織の IGF-1 だけに変異を起こさせる工夫がなされ、マウスで見事に長命になることが示された (Holzenberger et al., *Exp Gerontol*, 39: 1761-1764, 2004)。

もう一つは、過剰発現させると長寿になる遺伝子が注目される。酵母の Sir2 が NAD 依存性ヒストン脱アセチル化酵素であることを報告した今井眞一郎ら (マサチューセッツ工科大) の論文 (*Nature*, 403: 795-800, 2000) には大きな興奮をおぼえた。制限食 (カロリー制限) で NAD/NADH 比が上昇すると Sir2 が活性化され、クロマチンの脱アセチル化によるゲノムのサイレンシングを生じて、長寿をもたらすという筋書きである。古く McCay (1935) によって見出された「制限食は寿命を延ばす」という現象が、ようやく遺伝子の発現レベルで説明されるようになってきたという感動を与えてくれたわけである。

制限食は、酵母から霊長類にいたるまで明確なアンチ・エイジング効果をもたらすものと認められてきた。生理的な加齢変化や老化に伴う疾病 (がん, 心血管病変, 糖尿病など) が制限食で著しく抑止されることに今や異論はない。特に分裂終了細胞ニューロンからなる脳の機能維持への効果はもっとも関心の的とされるであろう。制限食によって、記憶・学習能力の加齢による低下が抑えられ、アルツハイマー病などの神経変性疾患に対しても予防効果が示唆されている。神経外組織においては、制限食は蓄積脂肪を解消し、インスリン感受性を回復して糖尿病状態から脱する効果をもたらす。

そこで、制限食のアンチ・エイジング作用で長寿効果をもたらす分子メカニズムに、IGF-1 シグナルや Sir2 が関わっているのかどうかに関心がもたれる。最近の知見から、制限食でインスリン/IGF-1 シグナルが低下し、Sir2 の活性化へのつながりが見えてきた (Guarente & Picard, *Cell*, 120: 473-482, 2005)。摂取カロリーの減少は、血糖値を下げて血中のインスリン/IGF-1 レベルを低くし、エネルギー産生低下によって上昇する NAD/NADH 比に応答して SIRT1 (Sir2 の相同タンパク) の活性化が起こり、その下流の FOX 転写因子が脱アセチル化されて活性化され、ストレス耐性分子の発現増加によって長寿がもたらされるという説明になる。遺伝子のサイレンシングというエピジェネティックな発現制御が食事という環境因子に影響されるということは、個人の生き方が親からもらった遺伝子の使い方次第で生命予後を変えてしまうことを意味する。

上にみてきたように、制限食の寿命延長効果が、近年個別に明らかにされてきた IGF-1 シグナル経路と Sir2 活性化の 2 つの長寿メカニズムが見えない一本の糸のようにつながって理解されるころまできた。最近作られた白澤卓二ら (老人研) の長寿変異マウスでは、制限食、インスリン、エストロゲンが協調して長寿シグナルを制御することが示されている (*J Biol Chem*, 280: 16417-16426, 2005)。今後、老化学において哺乳類の研究がますます活発になっていくなかで、発生から老・病まで支配下においている遺伝子のエピジェネティック制御の解明こそが重要な課題と思われる。分子を扱う生化学の参入によって老化というエンigma も面白く解かれていくに違いない。

*東京都老人総合研究所・名誉所員