



寿命・健康寿命の性差の分子基盤の解明と 抗老化物質の同定

微生物病研究所 生体統御分野

教授 石谷 太

<https://researchmap.jp/read0148831>

研究の概要

誰もがより長く元気に活躍できる健康長寿社会を実現するためには、老化の抑制は重要な課題である。その実現には、老化や寿命の制御原理の解明と抗老化物質の同定が必須である。しかし、老化・寿命研究においては生物の寿命長が律速となり、例えばマウスを用いた場合は1回の解析に2~3年も必要になってしまう。我々は、この問題を解決する新たな実験動物としてターコイズキリフィッシュ（略称キリフィッシュ）に注目している。この魚はヒトと類似した老化表現型を示すのみならず、寿命がわずか数ヶ月であるため、短期間で老化・寿命解析を行える。今回の研究では、老化・寿命研究の古くからの課題である、寿命の性差（ヒトを含む多くの動物においてメスのほうがオスよりも寿命が長い）が生じるメカニズムを、キリフィッシュを利用して突き止めることに成功した。具体的には、生殖細胞がオスとメスで異なる内分泌シグナルを制御した結果として寿命の性差が生じることがわかった。さらに、寿命を制御する内分泌シグナルの解析の過程で、ビタミンDに寿命延伸効果があることを見出した。

研究の背景と結果

ヒトを含む多くの動物においてメスのほうがオスよりも寿命が長いことが知られている（日本人では80歳を超えると半数の男性の寿命が尽きる一方で3/4の女性は生存する）が、この寿命の性差が生じるメカニズムは未解明である。今回、我々は、超短小型魚類であるキリフィッシュを実験モデルとして、生殖細胞が寿命の性差を生み出すことを明らかにした。具体的には、キリフィッシュもヒトと同様にメスのほうがオスよりも寿命が長い、生殖細胞を除去するとメスでは寿命が縮み、オスでは寿命が伸び、結果としてオスとメスの寿命が同程度になることがわかった（図1）。さらに、生殖細胞がオスとメスで異なる働きをした結果として寿命の性差が生じることを見出した。具体的には、生殖細胞を除去したメスでは、女性ホルモンであるエストロゲンが顕著に減少し、エストロゲンの減少により引き起こされることが知られる脂質合成の増加や血液凝固因子の増加が生じており、これらが心血管疾患のリスクを高めることなどによって寿命を短縮していることが示唆された。また、老化を促進するインスリン/IGFシグナルの異常な活性化が検出された。つまり、メスの生殖細胞はエストロゲンシグナルの活性化とインスリン/IGFシグナルの抑制によって老化を抑制していることが示唆された。一方オスでは、生殖細胞除去により、肝臓において活性化ビタミンDの合成が活発になることで筋肉や皮膚の老化が抑制された。すなわち、オスの生殖細胞は活性化ビタミンD合成を抑制することで寿命を短くしていることが示唆された。また、キリフィッシュに活性化ビタミンDを適正量投与したところ、オスメス共に寿命が延び、皮膚などの老化も改善することも明らかとなった（図2）。ビタミンD投与による脊椎動物の寿命延伸を示したのは本研究が初めてであり、ビタミンDが老化を抑制するアンチエイジングホルモンであることが示唆された（Science Advances 2024）。

研究の意義と将来展望

独自の解析系を駆使して、老化・寿命の制御原理を理解し、抗老化物質を発見したい。そして、それらを基盤とした異分野連携により、ヒトの老化抑制を実現する革新的先制医療技術を確認し、これにより健康長寿社会を実現したい。

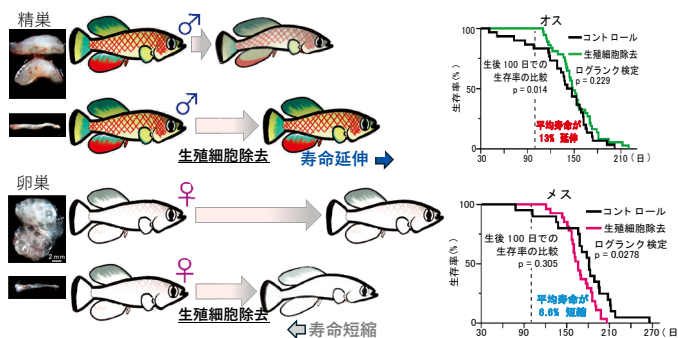


図1) 生殖細胞がオスとメスの寿命長の違いを決める

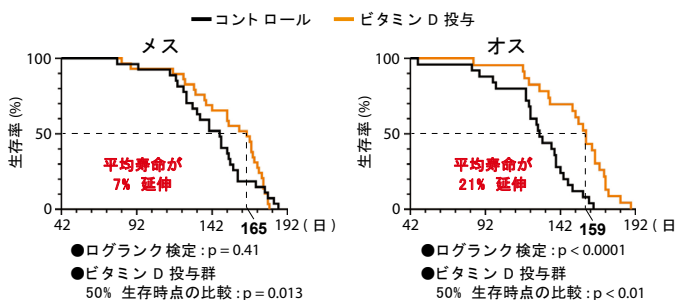


図2) ビタミンDでオスメス共に寿命が伸びる

特 許

論 文

Abe, Kota; Ishitani, Tohru et al. Sex-dependent regulation of vertebrate somatic growth and aging by germ cells. Science Advances. 2024, 10(24), eadi1621. doi: 10.1126/sciadv.adi1621
Ogami, Shohei; Ishitani, Tohru et al. Dynamics of Wnt/ β -catenin reporter activity throughout whole life in a naturally short-lived vertebrate. NPJ Aging2024, 10(1), 23. doi: 10.1038/s41514-024-00149-1
Oginuma, Msasayuki; Ishitani, Tohru et al. Rapid reverse genetics systems for *N. furzeri*, a suitable model organism to study vertebrate aging. Scientific Reports 2022, 12(1), 11628. doi: 10.1038/s41598-022-15972-3

参考URL

<https://ishitani-lab.biken.osaka-u.ac.jp/>
<https://twitter.com/IshitaniLab>
<https://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2022/178>

キーワード

全身老化、寿命、性差、抗老化物質