



TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE

1-3 KAGURAZAKA, SHINJUKU-KU,

TOKYO 162-8601, JAPAN

Phone: +81-3-5228-8107

2017年3月16日

報道関係各位

カロリー制限による新規寿命制御メカニズム  
～寿命制御の鍵は脂肪組織の質！～

東京理科大学

研究の要旨

東京理科大学薬学部生命創薬科学科 教授 樋上賀一らのグループは、抗老化・寿命延伸効果のあるカロリー制限の分子メカニズムの一つとして、脂肪組織における脂肪酸合成関連転写因子 **Srebp-1c** を介した脂肪組織の質の制御が重要であることを、マウスモデルを用いて明らかにしました。

本研究成果は老化研究に関する国際学術誌「**Aging Cell**」に2017年3月3日付けでオンライン掲載されました。

【研究の背景】

最近の分子生物学・分子遺伝学的手法の発達により、寿命制御のメカニズムが少しずつ明らかになってきました。成長ホルモン/インスリン様成長因子 (GH/IGF-1) 1シグナル、酸化ストレスの制御、長寿遺伝子といわれているサーチュインなどが寿命制御に重要であろうと考えられています。特に、現在まで単一遺伝子の修飾により寿命が延伸すると報告された半数以上は、GH/IGF-1シグナルが抑制された矮小マウスやラットです。

一方、適度な摂取カロリーの制限 (CR; caloric restriction) はラットの寿命を延伸することが、80年以上前に、報告されました。それ以来、CRによる抗老化・寿命延伸効果は幅広い生物種において、確認されています。今年になって、CRの有益な効果はサルにおいても観察されることが明らかとなり、CRの抗老化・寿命延伸効果はサル、さらにヒトにおいても有効であろうと示唆されています。CRはGH/IGF-1シグナルを抑制するので、CRのメカニズムとしてGH/IGF-1シグナルの抑制が重要と考えられます。しかし、GH/IGF-1シグナルを抑制した矮小マウスやラットにおいても、CRにより寿命が延伸するため、CRの抗老化・寿命延伸メカニズムとして、GH/IGF-1非依存性のメカニズムがあると考えられます。我々はGH抑制矮小ラット及びCRラットを用いた先行研究において、CRのGH非依存のメカニズムを探索しました。その結果、脂肪組織において **sterol regulatory element binding protein-1c (Srebp-1c)** に制御された糖から脂肪酸への合成の活性化が重要であることを見出しました (仲條ら、Age, 2013)。本研究では、マウスモデルを用いて、CRの分子メカニズムを解析し、脂肪組織において **Srebp-1c** に制御される新規メカニズムを明らかにしました。

### 【研究成果の概要】

今回の研究では、**Srebp-1c** 欠損マウスと野生型マウスに対して約 6 ヶ月間 CR を行い、**Srebp-1c** を介した CR への効果を解析しました。その結果、野生型マウスで観察された CR による寿命延伸効果は、**Srebp-1c** 欠損マウスでは観察されませんでした。また、脂肪組織において、CR が **Srebp-1c** を活性化することで脂肪酸の合成を活発にすることがわかりました。さらに驚いたことに、CR によるミトコンドリア機能の活性化や酸化ストレスの抑制は **Srebp-1c** を介したものであることもわかりました。以上のような脂肪組織で観察された **Srebp-1c** 依存性の変化は、他の臓器では見られませんでした。加えて、**Srebp-1c** 欠損マウスと野生型マウス由来細胞を用いた解析の結果、**Srebp-1c** は **peroxisome proliferator activated receptor gamma co-activator 1 $\alpha$**  (**Pgc-1 $\alpha$** ) を介してミトコンドリア機能を活性化することが明らかとなりました。

以上より、CR による抗老化・寿命延伸メカニズムには、**GH/IGF-1** 依存性メカニズムに加えて、**GH/IGF-1** 非依存性メカニズムとして脂肪組織特異的な **Srebp-1c** 依存性メカニズムの存在が明らかとなりました。

### 【今後の展望】

**Srebp-1c** は肝臓において脂肪肝発症に関わるタンパク質として知られています。そのため、どちらかというと身体に悪影響を及ぼすタンパク質と考えられてきました。しかし、今回、**Srebp-1c** は CR によるミトコンドリアの活性化や酸化ストレスの抑制など脂肪組織の質の向上に関わる有益なタンパク質であることが明らかとなりました。今後は、脂肪組織選択的に **Srebp-1c** を活性化するメカニズム、また脂肪組織選択的に **Srebp-1c** により制御される因子群を同定することで、脂肪組織の質の改善を介した健康寿命延伸法の開発に繋がりたいと考えています。

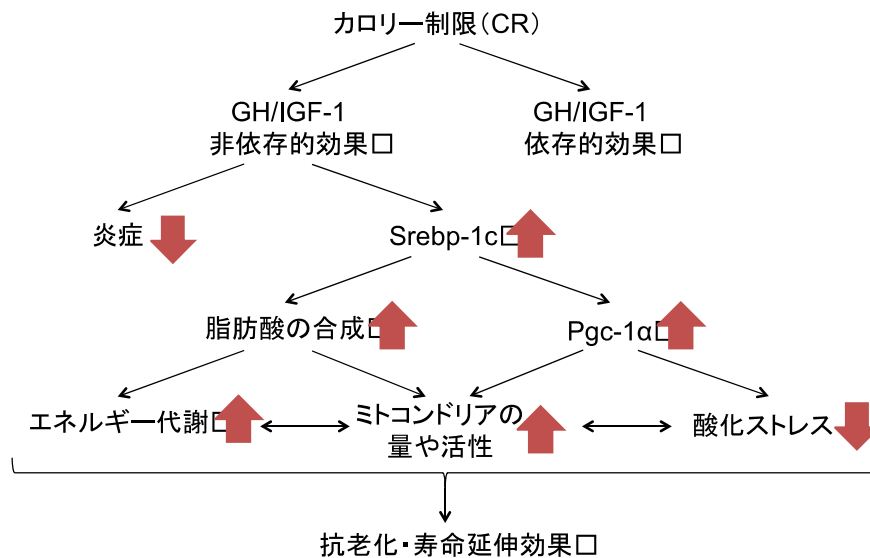
### 【研究費】

本研究は以下の研究費の支援を受けました。

- ・ 科研費 挑戦的萌芽研究、平成 26・27 年度、包括的なミトコンドリア品質管理制御機構の解明と代謝性疾患におけるその破綻 (JP26670193)
- ・ 科研費 基盤研究 (C)、平成 19・20 年度、カロリー制限による **SREBP1/LXR** を介した細胞傷害・炎症抑制および代謝の変化 (JP19590396)
- ・ 平成 26 年～30 年度 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

用語

- 1 **GH/IGF1 シグナル**：インスリン様成長因子（IGF1）は成長ホルモン（GH）の刺激により主に肝臓から分泌されます。IGF1 はほとんどの細胞に影響を与え、DNA 合成や細胞成長・発達を調節し、カロリー制限（CR）の効果にこのシグナルの抑制が重要であると考えられています。
- 2 **Srebp-1c**：脂肪酸の合成を正に制御するタンパク質で、肝臓では食後に活性化し空腹時に抑制されます。食事からの糖を脂肪に変えることから、肝臓での活性化は脂肪肝の原因になると考えられ、肥満症に悪影響を及ぼすタンパク質として知られています。
- 3 **ミトコンドリア**：ミトコンドリアはほとんど全ての生物の細胞に存在する小器官の一つです。ミトコンドリアは糖や脂肪を燃焼することによってエネルギーを生み出しています。我々はこのエネルギーを利用して、体温を保ち、運動しています。
- 4 **Pgc-1 $\alpha$** ：Pgc-1 $\alpha$  はミトコンドリアの合成や機能を促進する因子です。運動することによって増えることが知られており、この因子が筋肉中に少ない人は糖尿病になる危険性が高いと言われています。
- 5 **酸化ストレス**：身体の中の酸化作用と抗酸化作用のバランスが崩れ、酸化されてしまうことにより、身体に悪影響を与えてしまう状態です。老化の原因の一つと考えられています。



～本件に関するお問い合わせ～  
東京理科大学 研究戦略・産学連携センター  
〒162-8601 東京都新宿区神楽坂 1-3  
TEL : 03-5228-7440 FAX : 03-5228-7441