

■キーワード

ショウジョウバエ 早期老化モデル 筋肉老化の評価系 抗老化物質 作用機構

■研究の概要

ショウジョウバエにはヒト疾患関連遺伝子の75%が保存されているので、それらの遺伝子の解析から病気の発症メカニズムを理解する上で重要な知見が得られます。本拠点では、これまでにヒトの老化や種々の病態を再現できるショウジョウバエモデルを開発してきました。これらは、加齢や疾患にともない生体機能が低下してゆくメカニズムの解明に役立ちます。ショウジョウバエは世代時間が短く(約2週間)、老化症状も早く観察できます。生体レベルで薬剤の効果を評価できます。動物倫理の問題もありません。小さな飼育チューブ(直径1cm)でおおよそ百匹を飼育することができるので、一度に多くの薬剤等の効果を、短時間で調べることができます。飼育コストもマウスの数百分の1以下ですみます。これまでに早期老化モデルを用いて、寿命延長効果がある天然物、化合物を見つけています。加齢にともない成虫の筋肉内に蓄積してゆく異常タンパク質を検出することにより、筋肉老化の進行度を推定できます。この評価系を用いて筋肉老化を遅延させる老化抑制物質を同定しました。ショウジョウバエの遺伝学的解析法により、この老化効果に関連した遺伝子を同定し、この作用機序を推定しました。他にも糖尿病や白血病の病態モデルも作製し、発症メカニズムの解析とそれらの表現型を緩和する薬剤を探索しています。

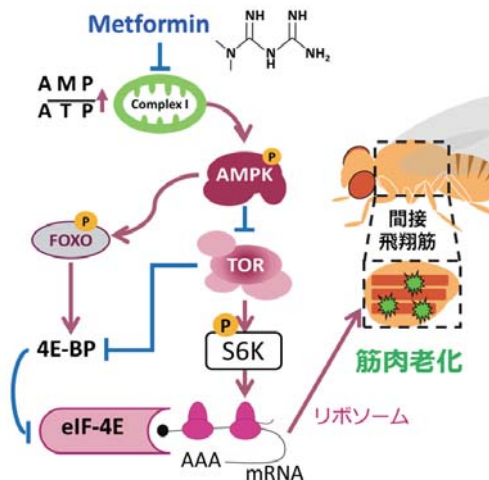


図1. ショウジョウバエの筋肉老化とMetforminの作用機序
加齢に伴い、間接飛翔筋内にポリユビキチンタンパク質凝集体(緑)が蓄積する。薬剤の摂食によりこの蓄積が抑制される。

■研究・技術のプロセス/研究事例

我々はこれまでに早期老化モデルを用いて、糖尿病治療薬としても使われているMetforminがショウジョウバエ成虫の寿命を延長すること、加齢にともなう筋肉内への異常タンパク質の蓄積を遅延させることをみだしました。この薬剤は細胞内のミトコンドリアに作用してAMP/ATP比を増加させ、AMPキナーゼを活性化します。ショウジョウバエの遺伝学的解析法により、この薬剤が有する筋肉老化に対する抑制効果には、AMPキナーゼ、転写因子Foxo、細胞内シグナル伝達因子mTORやS6キナーゼ、翻訳開始因子eIF-4Eの関与が示唆されました。図1に示す作用機構により、この薬剤はショウジョウバエの筋肉老化を抑制すると考えられます。

筋肉老化の定量化: 加齢により異常タンパク質凝集体が蓄積する

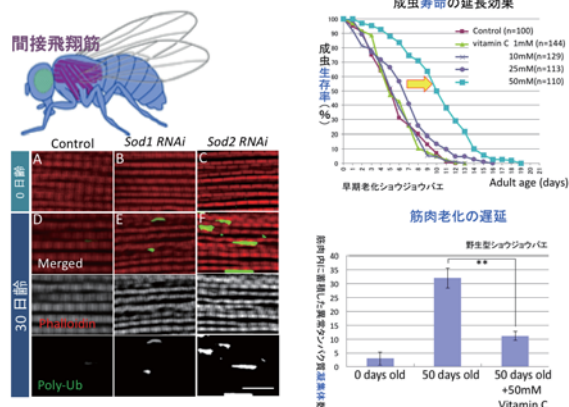


図2. 加齢に伴う成虫筋肉への異常タンパク質凝集体の蓄積(抗ポリユビキチン抗体染色と抗酸化物質の摂食によるその抑制)

■セールスポイント

我々が開発したショウジョウバエの早期老化モデル、筋肉老化の評価系を用いれば、生体老化メカニズムの解明、抗老化物質の同定を迅速かつ低コストで実現できます。それらの作用機構を明らかにすることもできます。

筋肉老化を抑制するメカニズムの遺伝学的解析
昆虫モデルを用いた抗老化物質の探索と作用機構の解明