

## 細胞膜由来活性酸素による寿命延長メカニズムを世界で初めて発見 -新規食品素材 PQQ がもたらす寿命延長のしくみを解明-

名古屋大学大学院理学研究科（研究科長：杉山 直）附属ニューロサイエンス研究センター センター長の森 郁恵（もり いくえ）教授、笹倉 寛之（ささくら ひろゆき）研究員（現所属：愛知医科大学）らの研究グループは、三菱ガス化学（株）の池本 一人（いけもと かずと）主席研究員、久留米大学医学部の森部 弘樹（もりべ ひろき）講師、愛知医科大学医学部の武内 恒成（たけうち こうせい）教授との共同研究で、新規食品素材 PQQ が、線虫の寿命を 30%以上延長させることを確認し、PQQ が寿命を延長させるしくみを明らかにしました。

本研究により、細胞膜由来の活性酸素合成酵素と分解酵素の協調的システムによって生じる低レベルの活性酸素が、寿命延長を引き起こすことを、世界で初めて発見しました。

線虫は、体を作る細胞が約 1000 個足らずの小さな生物ですが、ヒトと同様の組織や遺伝子を持っています。本研究は、線虫のような小型動物を用いた研究が、哺乳類では、長い時間を要する寿命研究などに、極めて有効であることを示しました。

したがって、本研究成果は、我々人間の健康寿命の延長、生き生きとした高齢化社会の構築につながると期待されます。

この研究成果は、平成 29 年 7 月 4 日付（英国時間）英国科学雑誌 Journal of Cell Science の Advanced Article として、先行掲載されました。

この研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、石橋学術振興基金助成金、大阪大学微生物病研究所共同研究拠点事業によって、支援されたものです。

## 【ポイント】

- ・ 補助食品素材であるピロロキノリンキノン (pyrroloquinoline quinone: PQQ) が、線虫 *C. elegans* の成虫寿命を 30% 以上延長させることを見出しました。
- ・ PQQ が、細胞膜に存在する活性酸素を合成する酵素を活性化することを明らかにしました。さらに、細胞膜で活性酸素が低いレベルに微調整されることが、長寿実現の鍵であることを発見しました。
- ・ 細胞膜の低レベル活性酸素は、生体防御系を強化するシグナルとなることで、長寿が誘導されることを明らかにしました。
- ・ PQQ は線虫の活性酸素合成酵素だけではなく、ヒトの活性酸素合成酵素も活性化することを発見しました。したがって、本研究により、ヒトにおいても、線虫と同様なしくみで寿命が延長される可能性が示唆されます。

## 【背景】

高齢化社会をむかえている現在、健康寿命を延長する手段の開発および長寿のメカニズムの解明は、社会的・学術的に重要な課題です。線虫 *C. elegans*(シーエレガンス)<sup>1)</sup> は、寿命が約3週間と短く、一度に多数の個体の寿命を測定できること、突然変異体や遺伝子組換え体を容易に利用することができることなどの利点を持っており、老化・寿命を研究する上で理想的なモデル生物です。また、線虫の遺伝子の多くはヒトの遺伝子と類似しており、線虫の老化・寿命の研究から、我々ヒトにも保存されている重要な生物学的知見が数多く得られています。

ピロロキノリンキノン (pyrroloquinoline quinone: PQQ)<sup>2)</sup> は、共同研究者である三菱ガス化学株式会社によって合成され、新規食品素材として製品化されています。元来 PQQ は、1970 年頃、補酵素として複数の細菌から発見されました。その後の研究で、抗酸化作用、ミトコンドリア新生、神経保護など、生体に有益な生理活性を持つことが報告されました。また栄養学的にも重要な物質であることがわかり、1989 年には、PQQ を餌から除いたマウスは、発達不全、生殖能力低下、骨不全などの早期老化を表すような症状を示すことが報告されています。しかし、動物の寿命への効果は不明でした。

## 【研究の内容】

まず、PQQ を、成虫に成長した後の線虫に与えると、寿命が 30% 以上延長することを見出しました(図1)。そこで、PQQ がもたらす寿命延長のしくみを明らかにするために、大規模な遺伝学実験や細胞生物学実験を行いました。その結果、PQQ が、細胞膜に特異的に存在する活性酸素の合

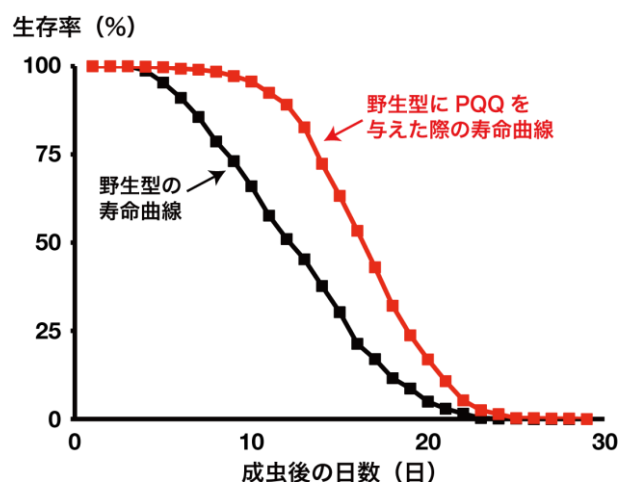


図1. PQQ は線虫の成虫寿命を延長する

成/分解系に働きかけることで、細胞膜上では、低いレベルの活性酸素 ROS<sup>3)</sup> が生じることがわかりました。そして、この低レベル活性酸素が、細胞内の生体防御応答に重要な遺伝子群を機能させ、生体防御を強化することで、長寿を実現していることが明らかになりました(図2)。

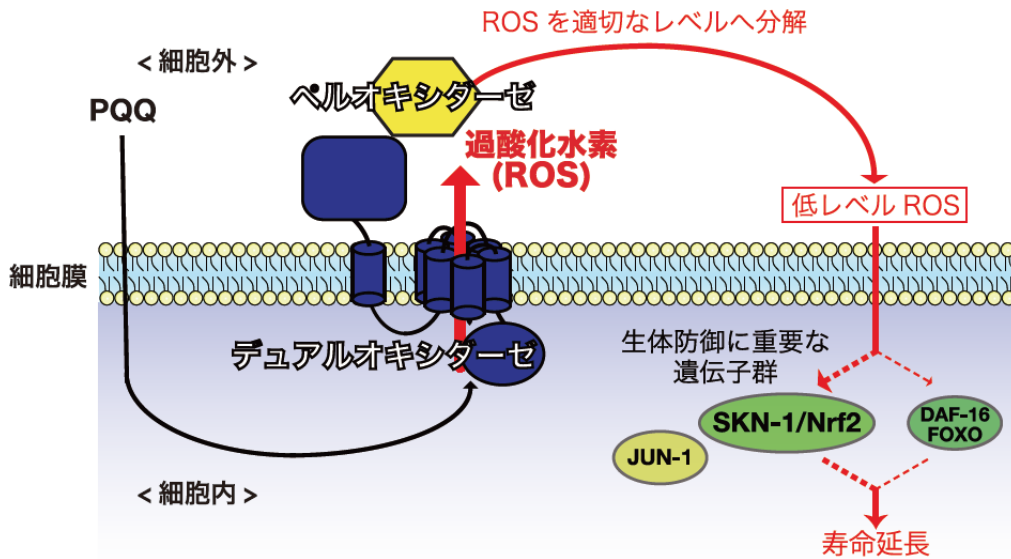


図2. PQQ を介した細胞膜由来活性酸素による寿命延長メカニズム

【研究の意義】

活性酸素 ROS<sup>3)</sup> は、蛋白質・脂質・DNA などの生体高分子を損傷させることが知られています。ROS は、主に、ミトコンドリアから発生すると考えられ、その ROS によって起こる生体分子の損傷が、老化促進の原因であるとする「酸化ストレス理論」は、広く受け入れられてきました。しかしながら、近年、mtROS と呼ばれる、ミトコンドリアから産生される「低レベルの ROS」は、むしろ、寿命を延長するという例が、次々と報告されてきました。したがって、従来の「活性酸素 ROS は老化・短命の主因である」という考えは、もはや、否定されており、現在では、「低レベルの ROS」は、寿命に有益であり、ROS は生体内での濃度により、寿命にとって有利にも不利にも働く、という考えが主流になっています。

今回の研究の意義の1点目は、ミトコンドリア由来の長寿を誘導する低レベルの ROS 以外にも、細胞膜由来の低レベルの ROS が長寿を引き起こすことを、世界で初めて発見したことです。

また、今回の研究の意義の2点目は、ミトコンドリア由来の低レベル ROS (mtROS) であれ、今回発見した細胞膜由来の低レベル ROS であれ、「生体内での低レベルの ROS の産生は、長寿を誘導する本質である」ことを明らかにしたことです。

そして、今回の研究の意義の3点目は、従来まで、全く不明であった「長寿を誘導する低レベルの ROS を産生するしくみ」について、世界に先駆けて、解明することに成功したことです。PQQ は、デュアルオキシダーゼ<sup>4)</sup> と呼ばれる細胞膜由来の ROS 産生酵素を活性化します(図3)。デュアルオキシダーゼによって生成された ROS は、ペルオキシダーゼ<sup>5)</sup> によって分解さ

れることで、細胞膜で低レベルの ROS が生成されます。すなわち、我々は、はじめに ROS が過剰に産生されても、分解によって ROS の濃度を、長寿にとって適切なレベルに調整するという「合成／分解」システムを用いた巧妙なしくみで、長寿を誘導する ROS が生成されていることを突き止めました。

従来、ROSが老化促進の原因であるとする「酸化ストレス論」に基づき、老化防止を目的として、ビタミン類などの、ROS を除去する抗酸化剤が利用されてきました。しかしながら、大規模な疫学的調査の結果、ビタミン類（抗酸化剤）には寿命延長効果がないことが報告されています。今回の研究成果から、ビタミン類による寿命延長効果がなかったことの説明として、抗酸化剤が従来の「老化を促進するROS」だけではなく、細胞膜由来の ROS やミトコンドリア由来の mtROSといった低濃度で働く「長寿を促進するROS」も、消去してしまった可能性が考えられます。実際に、我々は、抗酸化剤である N-アセチルシステインが、PQQによって生じる「細胞膜由来の低レベルROS」によって誘導されるはずの寿命延長効果を完全に打ち消すことを確認しました（図4）。

以上のように、本研究では、PQQは、「細胞膜由来の低濃度ROS」を産生することで長寿を促進するという、全く新しい作用を持つ寿命延長物質であることが明らかになりました。

【用語説明】

線虫 *C. elegans*(シーエレガンス)<sup>1)</sup> : 世界中で広く研究に利用されている実験動物。体長約 1mm で透明な体をもち、自然界では土壌に生息。成虫は、わずか 959個の細胞からなる個体であるが、神経系、消化器系、表皮系など、我々ヒトと似た組織を備えている。

ピロロキノリンキノン (pyrroloquinoline quinone: PQQ)<sup>2)</sup> : メタノール・アルコール脱水素酵素の補酵素(redox cofactor)としてバクテリアから単離された。多くの食品に含まれ、補助食品としても市場に流通している。三菱ガス化学株式会社は高純度のPQQ (bioPQQ)の大量生産に成功している。

活性酸素 (ROS)<sup>3)</sup> : 酸素分子が、より反応性が高い分子に変換されている化合物の総称。た

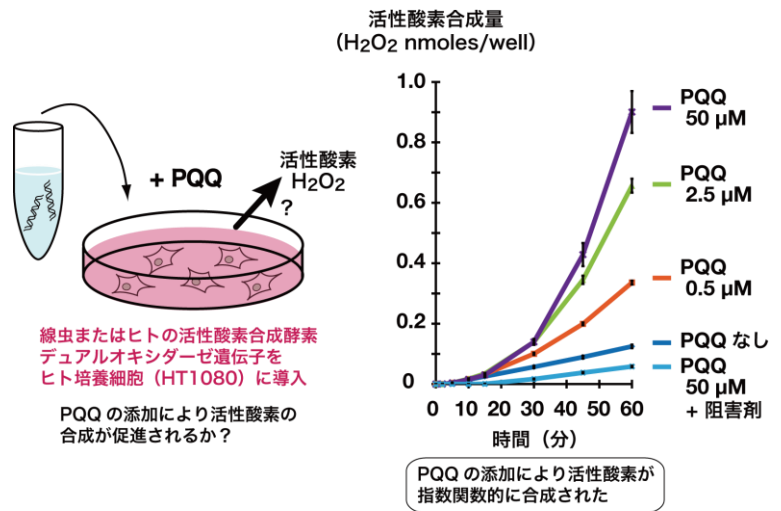


図3. PQQ はデュアルオキシダーゼを活性化する

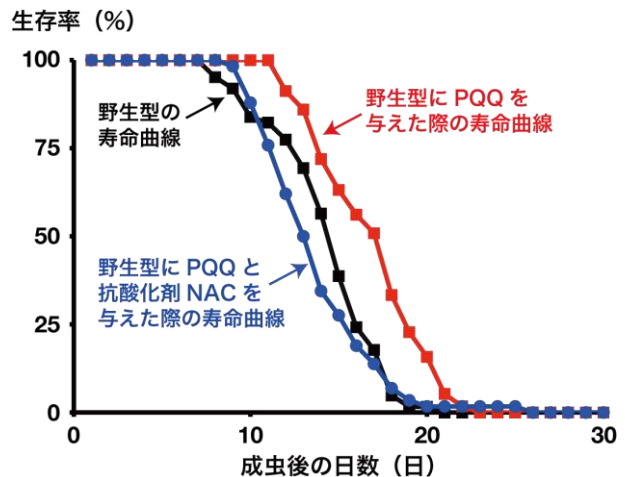


図4. 抗酸化剤 N-アセチルシステイン (NAC) は PQQ による寿命延長効果を消去する

例えば、過酸化酸素 ( $H_2O_2$ ) は代表的な活性酸素である。活性酸素は、主に、ミトコンドリアなどで酸素を代謝する過程で生成されることが知られている。ROS は、Reactive oxygen species の略称。

デュアルオキシダーゼ (Dual oxidase) <sup>4)</sup> : NADPH オキシデースに属する活性酸素合成酵素であり、細胞膜に存在する。一般に、甲状腺ホルモンの合成、消化器系における病原性細菌の殺菌、皮膚におけるコラーゲン分子の重合に重要な役割を果たしている。

ペルオキシダーゼ (Peroxidase) <sup>5)</sup> : 活性酸素の一種である過酸化酸素 ( $H_2O_2$ ) を水 ( $H_2O$ ) と酸素 ( $O_2$ ) とに分解する酵素。

#### 【論文名】

Journal of Cell Science

“Lifespan extension by peroxidase/dual oxidase-mediated ROS signaling through pyrroloquinoline quinone in *C. elegans*”

(ピロロキノリンキノンを介した ペルオキシダーゼ/デュアルオキシダーゼ由来の ROS シグナルによる *C. elegans* の寿命延長)

Hiroyuki Sasakura, Hiroki Moribe, Masahiko Nakano, Kazuto Ikemoto, Kosei Takeuchi, Ikue Mori

(笹倉 寛之、森部 弘樹、中野 昌彦、池本 一人、武内 恒成、森 郁恵)