

老化を誘発する仕組みを解明
～グリシン摂取が老化の緩和に有効である可能性～

研究成果のポイント

1. ヒトの老化に伴うエネルギー欠乏が誘発される仕組みを、*Shmt2*^{※1)}遺伝子破壊マウスで明らかにしました。
2. *Shmt2*破壊は、マウス胎児肝臓に「エネルギー欠乏による細胞分化^{※2)}遅延」を誘発するだけでなく、「核酸欠乏による細胞分裂遅延」も誘発することがわかりました。
3. 細胞分化遅延は、*Shmt2*破壊に伴い、グリシン^{※3)}の枯渇によるタウリン^{※4)}枯渇がエネルギー欠乏を誘発したために、また細胞分裂遅延は、グリシン枯渇によるヌクレオチド^{※5)}枯渇が核酸欠乏を誘発したために生じ、いずれもが胎児貧血の原因となりました。
4. ヒトの老化症状の一つであるエネルギー欠乏に加え、細胞分裂遅延にも *SHMT2* 遺伝子が関係し、これらの老化症状の改善にはグリシン摂取が有効である可能性が示唆されました。

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター(TARA)の林 純一名誉教授らの研究グループは、ヒトの老化に伴うエネルギー欠乏に、核遺伝子 *SHMT2* が関係していることに注目し、その仕組みを *Shmt2* 遺伝子破壊マウスを用いて解明しました。

本研究グループは、*Shmt2* 遺伝子破壊マウスが13.5日胚で貧血を起こし、その後胚致死になることに着目し、以下の2点を明らかにしました。

(1) *Shmt2* 遺伝子破壊により、主に胎児肝臓で細胞分化遅延と細胞分裂遅延が誘発され、胎児肝臓の85%を構成する造血細胞が枯渇し、貧血になること。

(2) この時、胎児肝臓ではグリシンが枯渇し、これがタウリン枯渇とヌクレオチド枯渇を誘発すること、そしてタウリン枯渇はエネルギー欠乏による細胞分化遅延を、ヌクレオチド枯渇は核酸枯渇による細胞分裂遅延を誘発すること。

この結果は、ヒトの老化に伴うエネルギー欠乏のみならず、老化に伴う細胞分裂遅延の回復にも、グリシン摂取が有効である可能性を示唆しています。

本研究の成果は2019年11月5日付「Scientific Reports電子版」に掲載されました。

* 本研究は、筑波大学とフィンランド・ヘルシンキ大学との国際共同研究によって行われたもので、一部は日本学術振興会の科学研究費補助金(基盤研究A課題番号16H02463;基盤研究B課題番号19H03141、研究代表者 林 純一)などの支援により実施されました。

研究の背景

ヒトは老化に伴いエネルギー欠乏になりますが、その原因については様々な仮説が提出されています。本研究グループはこれまでに、「ヒトの老化に伴うエネルギー欠乏の原因が、突然変異ではなくゲノム修飾^{注6)}による可逆的な遺伝子発現の変化であり、特に *SHMT2* 遺伝子の発現低下が重要である」という新仮説を提出し^{文献1)}、この遺伝子を破壊したマウスに、胎児貧血と胚致死が誘発されることも明らかにしました^{文献2)}。そして今回、*Shmt2* 遺伝子破壊マウスの胎児組織を用いた質量分析等により、この新仮説の一部を検証しました(図1)。

研究内容と成果

上述の進化説のうち、「ヒトの老化に伴うエネルギー欠乏の原因として、*SHMT2* 遺伝子の発現量低下が重要である」という部分を検証するため、まず *Shmt2* 遺伝子破壊マウスを用いて、胚致死前(13.5 日胚)の肝臓と脳のエネルギー産生能を調べたところ、確かに、肝臓で著しいエネルギー欠乏が生じていました。

エネルギー欠乏は成体の造血組織である骨髄の造血細胞分化を抑制することから、胎児の造血組織である肝臓の造血細胞分化を調べたところ、*Shmt2* 遺伝子破壊マウスの細胞分化も抑制されていました。さらに肝臓の重量も低下しており、肝臓内にある造血細胞の細胞分裂遅延も明らかになりました。マウス 13.5 日胚の肝臓は 85%が造血細胞で構成されていることから、これらの結果は、エネルギー欠乏による造血細胞分化遅延と、造血細胞の分裂遅延が原因で、胎児貧血が誘発されたことを示しています(図2)。

また、*Shmt2* 遺伝子破壊によりどのような仕組みでエネルギー欠乏と細胞分裂阻害になるのかを質量分析等で調べた結果、グリシン枯渇のみならずタウリン枯渇とヌクレオチド枯渇も誘発されていました。タウリンはエネルギー産生に、ヌクレオチドは核酸合成に必須であるため、両者の枯渇が、それぞれエネルギー欠乏と細胞分裂遅延につながったと考えられます(図2)。

Shmt2 遺伝子の働きはセリンからグリシンへの変換であるため(図2)、*Shmt2* 破壊による胎児肝臓でのグリシン枯渇は予想通りでしたが、脳ではグリシン欠乏が見られません。これは *Shmt2* 遺伝子とは別の遺伝子(*Gcat* 等)を使ってスレオニンからグリシンを得ているためです(図3)。一方、この時期の肝臓は、活発な細胞分裂と細胞分化で大量の血球を作るために *Shmt2* 遺伝子の発現を高めており、これが原因で *Shmt2* 遺伝子破壊が胎児貧血を誘発したと思われます。

今後の展開

ヒト *SHMT2* 遺伝子の異常が原因の胎児貧血は、妊婦がグリシンを摂取することで緩和される可能性があります。これについて、*Shmt2* 遺伝子破壊マウスで検証していきます。

また本研究により、ヒト *SHMT2* 遺伝子の発現低下が「ヒトの老化に伴うエネルギー欠乏」のみならず、「ヒトの老化に伴う細胞分裂遅延」の原因である可能性が示唆されました。従って、グリシン摂取がこの両方を緩和することが期待されます。

一方、*SHMT2* 遺伝子の発現抑制はがん細胞の分裂速度も抑制されるという報告もあります。そうだとすれば、ヒトの老化に伴う *SHMT2* 遺伝子の発現抑制は、エネルギー欠乏と細胞分裂遅延を来すという負の側面と同時に、老化とともに発症頻度が高まるがん細胞の増殖(細胞分裂)を抑制し、逆に健全な老化(長寿)に貢献している、つまり老化を促進することでがん化を抑制するという別の側面もあります。グリシン摂取については、今後さらに、がん細胞の増殖を促進する可能性を考慮した研究が必要です。

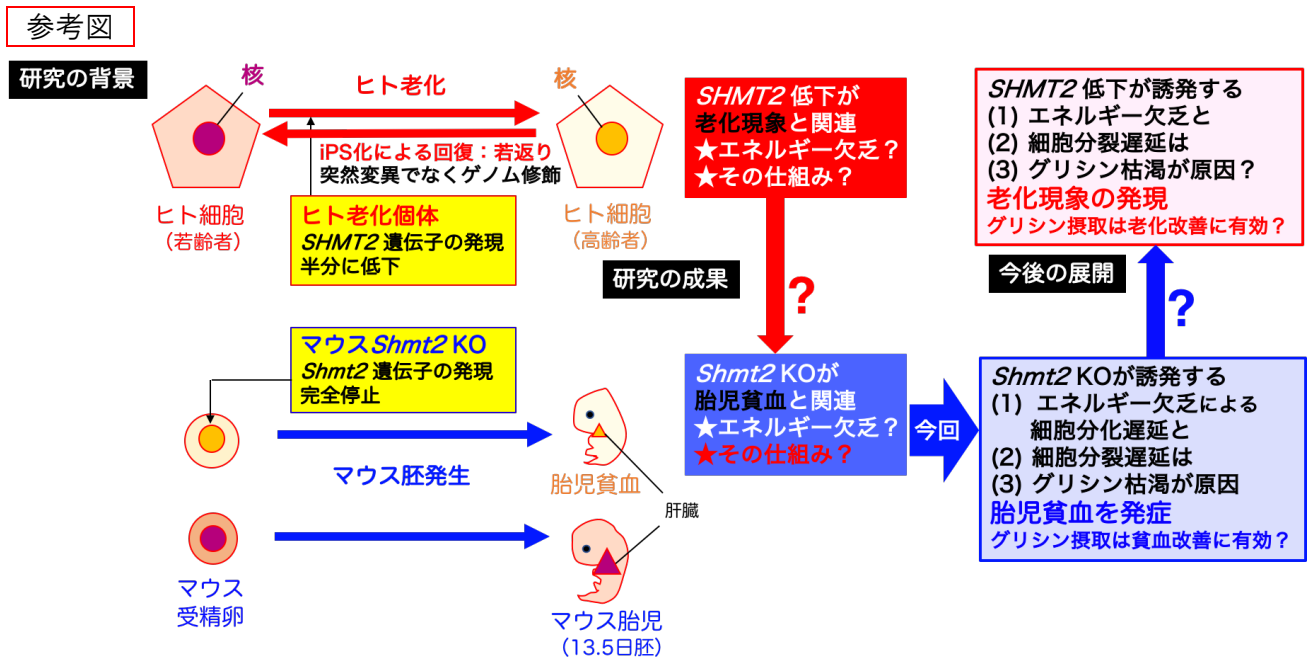


図1 本研究の概要

「ヒト老化に伴うエネルギー欠乏の原因は、*SHMT2* 遺伝子の発現量低下が重要な原因である」という新仮説の検証において、*Shmt2*破壊マウス (*Shmt2*KO)は胎児貧血を誘発した。この原因は *Shmt2*破壊がグリシン欠乏を誘発し、これがエネルギー欠乏と細胞分裂遅延を誘発したことにある。従ってグリシン摂取は、貧血のみならず老化に伴うエネルギー欠乏と細胞分裂遅延にも有効かもしれない。しかし、同時にがん細胞の増殖も誘発する可能性もあるので、今後はその検証が必要である。

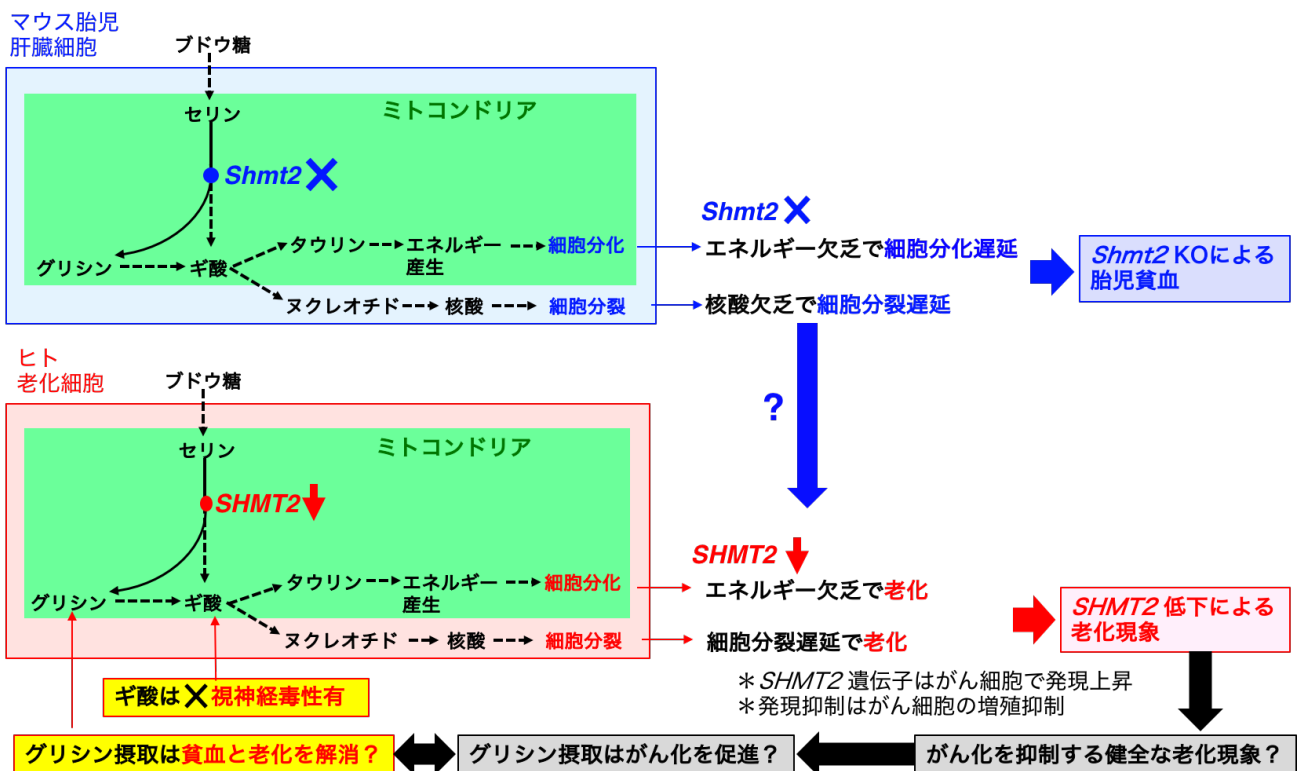


図2 *Shmt2*破壊による胎児貧血発症機構と治療戦略

Shmt2 遺伝子破壊により、胎児肝臓ではまずグリシンが枯渇し、これがタウリン枯渇とヌクレオチド枯渇を誘発する。タウリン枯渇はエネルギー欠乏による細胞分化遅延を、ヌクレオチド枯渇は核酸枯渇による細胞分裂遅延を誘発す

る。これらが胎児貧血の原因となる。このことは妊婦のグリシン摂取が胎児貧血を改善する可能性を示唆している。

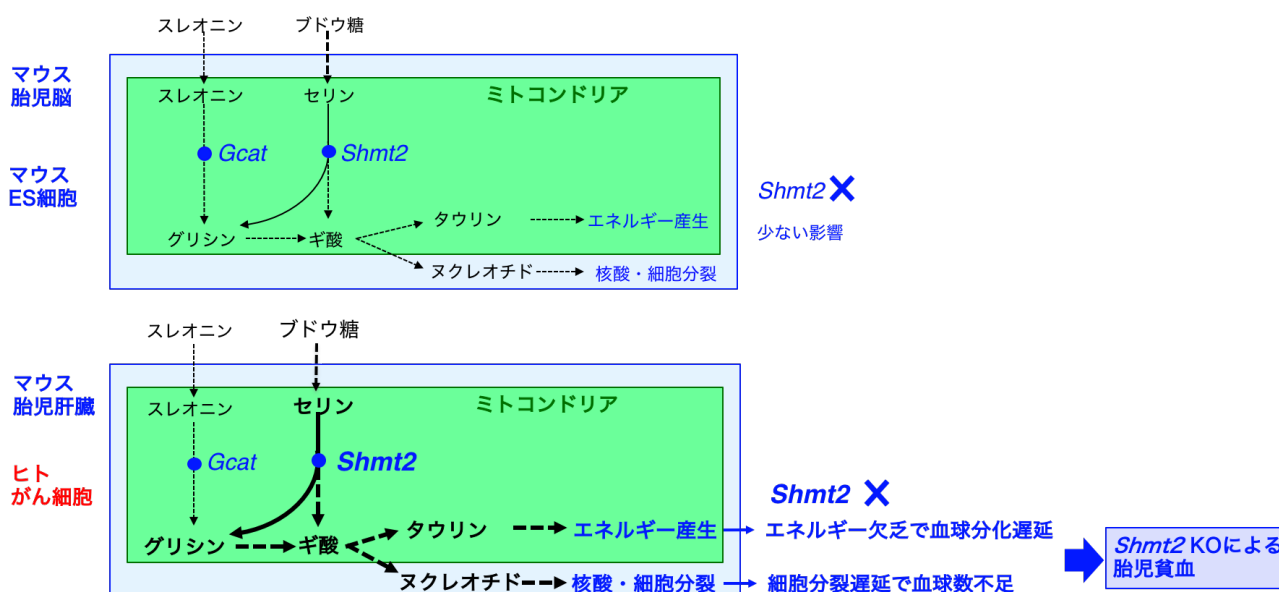


図3 マウス胎児肝臓特異的に代謝異常が発現する仕組み

Shmt2 遺伝子の働きはセリンからグリシンへの変換であるため、*Shmt2* 遺伝子破壊による胎児肝臓でのグリシン欠乏は予想通りだが、胎児脳ではグリシン欠乏が見られない。これは胎児の脳では *Shmt2* 遺伝子とは別の遺伝子を使ってスレオニンからグリシンを得ているためである。胎児肝臓でもこの経路は使われているが、ここではさらに活発な細胞分裂と細胞分化で大量の血球を作るために *Shmt2* 遺伝子の発現を高めており、これが原因で *Shmt2* 遺伝子破壊が胎児貧血を誘発した。

用語解説

注1) *SHMT2*

アミノ酸の一種であるセリンをグリシンに可逆的に変換(図2)する酵素をコードする遺伝子。遺伝子名はイタリック表記し、ヒトの遺伝子でのみ全て大文字表記(ヒト *SHMT2* 遺伝子、マウス *Shmt2* 遺伝子)。

注2) 細胞分化

未分化な幹細胞が何らかの生理機能を獲得する過程のこと。

注3) グリシン

アミノ酸の一種。今回の研究では、核遺伝子 *Shmt2* を破壊するとグリシン枯渇が誘発され、グリシン枯渇はタウリン枯渇とヌクレオチド枯渇を誘発し、タウリン枯渇はエネルギー欠乏を、ヌクレオチド枯渇は核酸欠乏による細胞分裂遅延を引き起こすことが判明した。従ってグリシン摂取はヒト老化に関連したエネルギー欠乏と細胞分裂遅延を改善する可能性がある。

注4) タウリン

ミトコンドリア内のタンパク質合成に必須なアミノ酸で、これが枯渇するとミトコンドリア呼吸酵素複合体が枯渇し、エネルギー欠乏を誘発する。

注5) ヌクレオチド

核酸(DNA と RNA)の構成成分で、これが枯渇すると核酸欠乏になるため、DNA 複製とその後の細胞分裂が遅延する。

注6) ゲノム修飾

遺伝子の転写調節領域等が修飾(メチル化等)されることで、遺伝子発現が制御される。突然変異と異なる

り、ゲノム修飾は修飾が外れる(脱メチル化される)ことで元に戻すこと(初期化)ができる可逆的現象である。

参考文献

文献1) Hashizume, O. et al. Epigenetic regulation of the nuclear-coded GCAT and SHMT2 genes confers human age-associated mitochondrial respiration defects. *Sci. Rep.* 5, 10434, 10.1038/srep10434 (2015).

文献2) Tani, H. et al. Mice deficient in the Shmt2 gene have mitochondrial respiration defects and are embryonic lethal. *Sci. Rep.* 8, 425, 10.1038/s41598-017-18828-3 (2018).

掲載論文

【題名】 Disruption of the mouse Shmt2 gene confers embryonic anaemia via foetal liver-specific metabolomic disorders

(Shmt2 遺伝子破壊はマウス胎児肝臓に特異的な代謝系異常に起因する胎児性貧血を誘発する)

【著者名】 Haruna Tani, Takayuki Mito, Vidya Velagapudi, Kaori Ishikawa, Moe Umehara, Kazuto Nakada, Anu Suomalainen, Jun-Ichi Hayashi

谷 春菜、石川 香、梅原 萌、中田 和人、林 純一(筑波大学);三藤 崇行、Vidya Velagapudi、Anu Suomalainen(ヘルシンキ大学)

【掲載誌】 *Scientific Reports* (DOI: 10.1038/s41598-019-52372-6)

問い合わせ先

林 純一(はやし じゅんいち)

筑波大学名誉教授

生存ダイナミクス研究センター長