

## ATP とグルコースは線虫の寿命を制御する

加藤 吉祥 (筑波大学 生物学類) 指導教員: 坂本 和一 (筑波大学 生命環境系)

### 背景・目的

グルコースは、生物にとって重要なエネルギー源である。その一方で過剰なグルコースの摂取は肥満や糖尿病などの生活習慣病の原因である。

線虫 *C.elegans* においてはグルコース投与によってその寿命が短くなることが知られている。線虫では、エネルギー摂取量を抑えることで寿命が延びることが知られており、この経路がグルコースにより負の方向に働くことで寿命が短くなると考えられている<sup>1)2)</sup>。本研究の先行研究により、グルコースの最終産物である ATP の投与によって線虫の寿命は短くなることが示されている。したがって、グルコース投与により ATP 産生量が増加し、過剰 ATP により寿命が短くなると考えられる。

哺乳類において、グルコースは、インスリンやグルカゴンを制御している。線虫 *C.elegans* においてはインスリン様ペプチドが 40 種類知られており、詳細な機能は不明ではあるものの、その中の Ins-7 と Daf-28 は Daf-16 の発現を抑制する (図 1)。Daf-16 は転写因子 FoxO のホモログであり、いわゆる長寿遺伝子として DNA 修復や細胞周期、ストレス応答などに関わっていることが知られている。したがって、これらのインスリン様ペプチドもグルコースの制御を受けると考えられる。

私は、グルコースと ATP に係る寿命制御の分子メカニズムを明らかにするために本研究を行った。

### 材料・方法

#### ・モデル生物

本実験では線虫 *C.elegans* var. Bristol(N2 株)を用いた。線虫は大腸菌 OP50 株を餌として飼育した。飼育温度は 20°C で行った。

#### ・寿命測定

同調処理から 18 時間後の線虫を、OP50 を塗布した NGM プレートに移し、96 時間飼育し成虫とした。その後、OP50 と試料または dDW の混合物を塗布した NGM プレートに線虫を移し、2 日毎に生存個体数を計測した。生死判定は、ピッカーで触ることによって行った。

#### ・熱ストレス下での生存率

同調処理から 18 時間後の線虫を、OP50 と試料または dDW の混合物を塗布した NGM プレートに移した。その後、OP50 を塗布した NGM プレートに線虫を移し、熱ストレス環境下においた。移したときを 0 時間目とする。移した温度によって、以下の 2 つに分けられる。

- (1)37°C に線虫を移し、2 時間毎に生存個体数を計測した。
- (2)35°C に線虫を移し、8 または 10 時間後から 2 時間毎に生存個体数を計測した。

### 結果

グルコースの投与により線虫の寿命が短くなった。また、ATP の投与でも寿命は短くなった。しかし、ATP とグルコースの同時投与によっては寿命の短縮が起きなかった。

また、37°C での熱ストレス耐性は、ATP によって増加、グルコースによって減少した。

その一方で 35°C での熱ストレス耐性は、ATP では減少、グルコースでは増加した。

### 考察

グルコースと ATP はどちらも単独では線虫の寿命を短縮する。その一方で両者の同時投与によって寿命の短縮が起きなかったことから、グルコースの生理作用は、先の仮説とは異なる、より複雑な分子機序に基づいていると考えられる。

また、35°C と 37°C の熱ストレス耐性がグルコースと ATP で逆の結果を示したことから、それぞれの温度刺激は、ATP やグルコースによって支配される異なるシグナル回路を介して線虫に影響を与えると考えられる。線虫に対する熱ストレスの作用機序はまだ不明な点が多い。本研究から、ATP やグルコースの生理作用を解析することによって、熱ストレス応答の実態に迫ることができるかと期待できる。

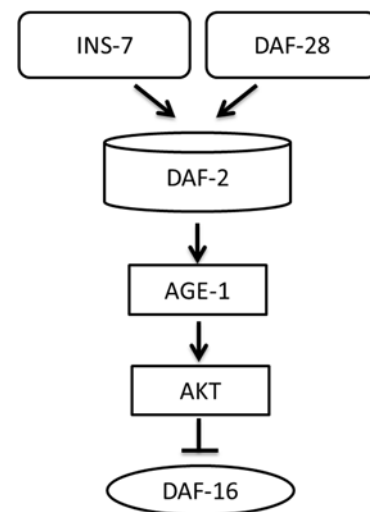


図 1 Daf-16 制御の概要

### 参考文献

1. Seung-Jae Lee, Coleen T. Murphy, and Cynthia Kenyon  
Glucose Shortens the Life Span of *C. elegans* by Downregulating DAF-16/FOXO Activity and Aquaporin Gene Expression. *Cell Metabolism* 10, 379-391(2009)
2. Tim J. Schulz, Kim Zarse, Anja Voigt, Nadine Urban, Marc Birringer, and Michael Ristow  
Glucose Restriction Extends *Caenorhabditis elegans* Life Span by Inducing Mitochondrial Respiration and Increasing Oxidative Stress. *Cell Metabolism* 6, 280-293(2007)