

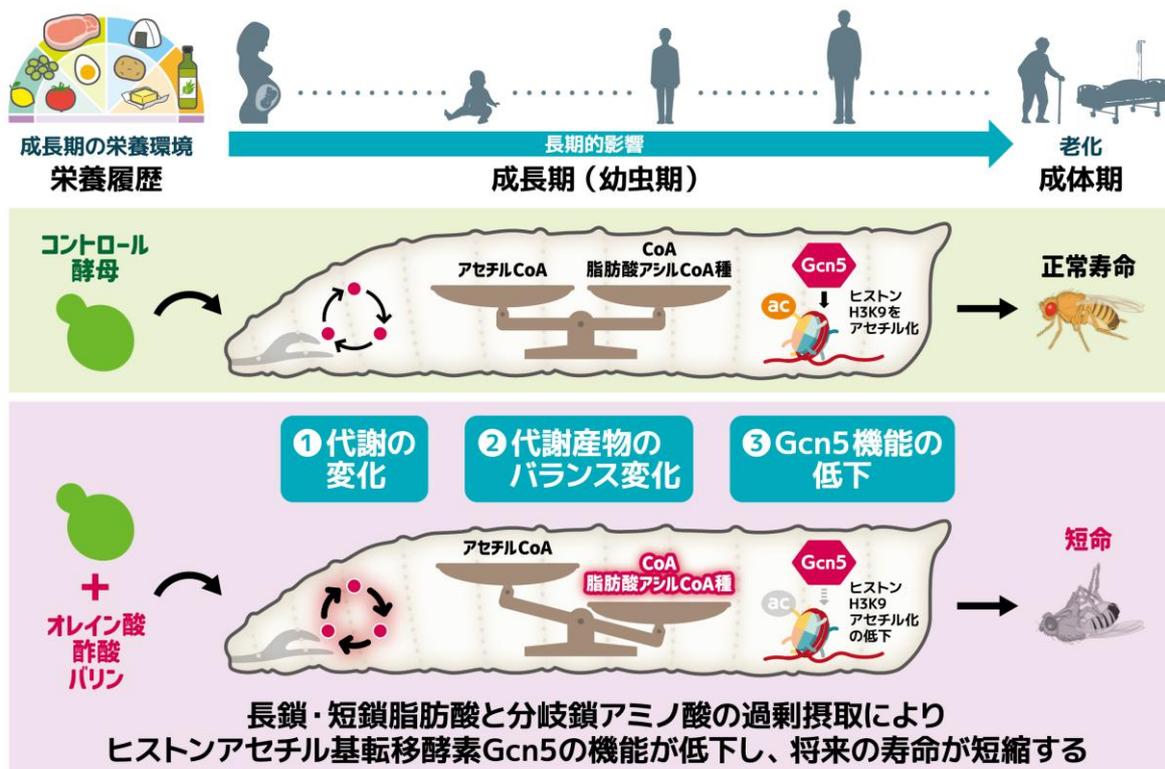
## 成長期における脂肪酸とアミノ酸の過剰摂取が将来の寿命を短縮する —幼若体内のヒストン修飾酵素の機能の低下を経て—

### 概要

成長期の栄養環境（栄養履歴）は、成人した後の疾患の発症リスクや寿命にまで、成長期を越えて影響することが報告されています。しかし、そのメカニズムには不明な点が多く残されています。

京都大学大学院生命科学研究科 元大学院生及び研究員 水谷祥子、同助教 服部佑佳子（現：京都大学白眉センター特定准教授）、同教授 上村匡（現：京都大学名誉教授）らの研究グループは、モデル生物キイロシヨウジョウバエの幼虫に、特定の脂肪酸<sup>[1]</sup>と分岐鎖アミノ酸<sup>[2]</sup>を過剰に摂取させると、成虫になった後に標準的な餌で飼育しても寿命が短縮することを発見しました。そして、この栄養履歴の下で成長した幼虫の体内では、ヒストンアセチル基転移酵素 Gcn5<sup>[3]</sup>の機能が低下していること、さらに、Gcn5の機能を幼虫期に低下させるだけで成虫の寿命が短縮することを見出しました。本研究では、世界に先駆けて動物の寿命に影響を与える栄養履歴を体系的に探索し、栄養履歴の標的分子の1つが幼若体内の Gcn5 である可能性を示しています。

本研究成果は、2025年7月10日に欧州の国際学術誌「EMBO Reports」にオンライン掲載されます。



Illustrated by Hiroko Uchida

## 1. 背景

ヒトを含む動物の幼若体は、食餌から栄養を得て、生殖能力を備えた成体へと劇的な成長を遂げます。この成長期に摂取する栄養（栄養履歴）は、その個体の成長を左右するのはもちろんのこと、成体へと成熟した後も影響を及ぼし、心疾患などの発症リスクや寿命を変化させることが、多くの疫学調査や動物実験により報告されています。しかし、このような長期的な影響を示す栄養履歴について、栄養素レベルで体系だった探索を行った研究はなく、さらに、どのような生体分子がこの長期的影響に関与しているかについてもほとんど明らかになっていませんでした。そこで、本研究ではモデル生物キイロショウジョウバエを用いて、これらの問いを解明することを目指しました。キイロショウジョウバエは、遺伝子機能の解析が容易で、ヒトを含む哺乳類と機能的に相同な遺伝子や臓器、ホルモンを備えており、哺乳類に比べて寿命が短いため、栄養履歴の長期的な影響を研究する目的に適しています。

## 2. 研究手法・成果

本研究グループは、ショウジョウバエの餌として世界中で用いられている出芽酵母（以下、酵母）に着目しました。酵母の遺伝子をノックアウトすると、そのノックアウトによって、アミノ酸などの酵母細胞に含まれる成分の量が変わることが報告されています。このため、酵母変異株を餌として用いれば、含まれる栄養素の種類や量が異なる食餌を、先入観なく効率よく手配できると考えました。そこで、ショウジョウバエの幼虫に様々な酵母変異株を食べさせ、成虫になった後は標準的な餌で共通に飼育することにより、多様な栄養履歴を持つ成虫を用意しました（参考図）。これらの成虫の寿命を測定し、コントロールと比べて寿命が短縮する栄養履歴を発見しました（以降、この栄養履歴を「短命酵母株」と呼びます）。また、この短命酵母株を食べた成虫について、コントロール個体より早く運動機能が落ちることもわかりました。

まず、短命酵母株の原因栄養素を特定するためメタボローム解析を行ったところ、コントロール酵母株と比べて、一部の長鎖・短鎖脂肪酸と分岐鎖アミノ酸が3～8倍に増加していることがわかりました。そこで、コントロール酵母株にオレイン酸（長鎖短鎖）、酢酸（短鎖脂肪酸）、バリン（分岐鎖アミノ酸）を増量した餌を幼虫に与えたところ、成虫は短命になりました。以上の結果は、成虫の寿命を短縮させた原因が、幼虫期での長鎖・短鎖脂肪酸と分岐鎖アミノ酸の過剰摂取であることを示しています。

次に、短命酵母株を食べさせた幼虫の体内で何が起きているかを調べるためにマルチオミクス解析<sup>[4]</sup>を行いました。その結果、幼虫の体内でヒストンアセチル基転移酵素 Gcn5 の機能が低下していることを見出しました。そこで、幼虫期での Gcn5 機能の低下が成虫の寿命短縮の原因であるかを検証するため、幼虫期のみ Gcn5 遺伝子を全身でノックダウンし、成虫期ではノックダウンしない実験系を用意しました。この成虫の寿命は、幼虫期に Gcn5 をノックダウンしていない個体より3割も短縮しました。さらに、幼虫期特異的な Gcn5 ノックダウンを組織別に行ったところ、神経細胞特異的にノックダウンしたときに成虫の寿命が3割以上短縮しました。そして、寿命短縮の原因栄養素であるオレイン酸・酢酸・バリンの3つを増量した餌を与えられた幼虫の体内では、短命酵母株を食べさせた幼虫と同様に Gcn5 の機能が低下しました。これらの結果は、長鎖・短鎖脂肪酸と分岐鎖アミノ酸の過剰摂取が幼虫体内、特に神経細胞における Gcn5 の機能を低下させ、これが成虫の寿命を短縮させる原因である可能性を示唆しています。

最後に、上記の脂肪酸とアミノ酸の過剰摂取が Gcn5 の機能を低下させるメカニズムについて検討しました。短命酵母株を食べた幼虫の体内では、アセチル基転移反応において、アセチル基供与体であるアセチル CoA に対して競合的に働く CoA や脂肪酸アシル CoA 種が増加していました。これらは、長鎖・短鎖脂肪酸や分岐鎖アミノ酸に由来する代謝産物です。以上から、長鎖・短鎖脂肪酸と分岐鎖アミノ酸を過剰に摂取すると、acetyl-

CoA よりもその競合相手となる代謝産物の量が増え、Gcn5 機能が低下すると考えられます。

### 3. 波及効果、今後の予定

栄養などの成長期の環境要因が、成体になった後の健康状態や疾患リスクにまで影響する「健康と病気の発生起源説」が注目されてきました。しかし、原因栄養素の特定、幼若体内での分子レベルでの応答、そして細胞や組織のふるまいが十分に解明されていませんでした。本研究では、独自の実験系とマルチオミクス解析により、これらの課題に挑みました。本研究で見出した脂肪酸や分岐鎖アミノ酸は、動物が日常的に摂取する栄養素であり、さらに Gcn5 はヒトでも保存されているエピジェネティック制御<sup>[5]</sup>因子です。したがって、本研究の発見は、我々ヒトにも共通するメカニズムであることが期待されます。また、「健康と病気の発生起源説」において注目されてきたエピジェネティック制御については、DNA メチル化の報告がほとんどである中、本研究は初めて Gcn5 の関与を報告しました。以上の点から、本研究の成果が、「健康と病気の発生起源説」の研究に新たな切り口を与えることが期待されます。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」における研究開発課題「成長期の栄養履歴が後期ライフステージに与える機能低下のメカニズム」(研究代表者：上村匡、課題番号：JP18gm1110001)、日本学術振興会特別研究員奨励費 (研究代表者：水谷祥子、課題番号：21J15091)、文部科学省科学研究費補助金 (研究代表者：上村匡、課題番号：17KT0018 と 23K27179；研究代表者：服部佑佳子、課題番号：17K15039、21K06186、24K09470 と 24H02321)、及び国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST；研究代表者：服部佑佳子、課題番号：JPMJFR2051) の支援を受けて行われました。

#### <用語解説>

1. **脂肪酸**：三大栄養素の1つである脂質の構成要素です。鎖状につながった炭素原子の数により、長鎖脂肪酸 (13 以上) や短鎖脂肪酸 (5 以下) に分類されます。オレイン酸は、オリーブオイルや食肉の脂身に含まれる主要な炭素数 18 の長鎖脂肪酸であり、二重結合を1つ有するモノ不飽和脂肪酸で、常温で液体です。酢酸は代表的な短鎖脂肪酸です。
2. **分岐鎖アミノ酸**：一部分岐した構造の側鎖をもつアミノ酸であり、バリン、ロイシン、イソロイシンの3つが含まれます。
3. **ヒストンアセチル基転移酵素 Gcn5**：ヒストンアセチル基転移酵素は、タンパク質のリジン残基にアセチル基を結合させる酵素の総称です。Gcn5 はこのファミリーの最初のメンバーとして報告されたタンパク質であり、酵母からヒトまで多くの動物で保存されています。
4. **マルチオミクス解析**：オミクス解析は、細胞や組織中の DNA (ゲノム)、RNA (転写産物)、タンパク質、代謝産物などをそれぞれ網羅的に解析する手法であり、マルチオミクス解析は、複数のオミクス解析を組み合わせて解析することを指します。我々の研究では、RNA や代謝産物、ヒストン修飾を対象としました。
5. **エピジェネティック制御**：DNA の塩基配列の変化を介さずに、遺伝子の発現を制御する仕組みを指します。最も有名なエピジェネティック制御は、DNA やヒストンタンパク質における化学修飾であり、本稿で取り上げているヒストンアセチル化もこの一種です。この制御に関わる因子を総じて、エピジェネティック制御因子と呼びます。

### <研究者のコメント>

「キイロショウジョウバエといえども、寿命実験は完遂まで4ヶ月かかり、この研究自体にも8年の月日を費やしました。しかし、キイロショウジョウバエだからこそ、この年数で鍵を握る分子を捕まえることができました。今後、キイロショウジョウバエで得た知見を基に、哺乳類での解析に移行することで、『健康と病気の発生源説』についての研究が加速することが期待されます。最後に、本研究が、成長期における食事の重要性を再認識する機会となることを願っています。」

### <論文タイトルと著者>

タイトル：Growth phase diets diminish histone acetyltransferase Gcn5 function and shorten lifespan of *Drosophila* male (成長期での特定栄養素の過剰摂取はヒストンアセチル基転移酵素 Gcn5 の機能を低下させ、キイロショウジョウバエのオスの寿命を短縮する)

著者：Shoko Mizutani, Kanji Furuya, Ayumi Mure, Yuuki Takahashi, Akihiro Mori, Nozomu Sakurai, Takuto Suito, Kohjiro Nagao, Masato Umeda, Kaori Watanabe, Yukako Hattori, Tadashi Uemura

掲載誌：EMBO Reports DOI：10.1038/s44319-025-00503-8

### <研究に関するお問い合わせ先>

上村 匡 (うえむら ただし)

元生命科学研究所多細胞体構築学講座 細胞認識学分野・教授 (令和6年度未定年退職、現京都大学名誉教授、医生物学研究所望月研究室研究員 (非常勤))

E-mail：tauemura@lif.kyoto-u.ac.jp

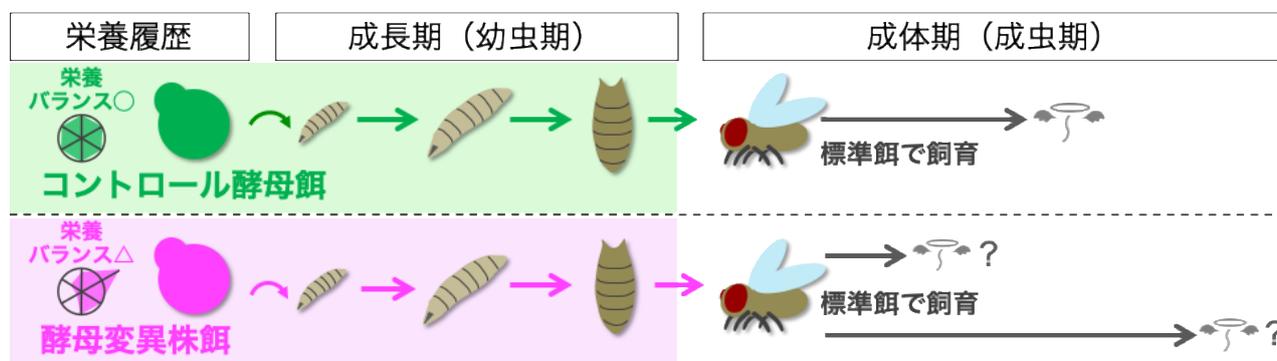
### <報道に関するお問い合わせ先>

京都大学 広報室国際広報班

TEL：075-753-5729 FAX：075-753-2094

E-mail：comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

### <参考図表>



参考図 寿命を変える栄養履歴を探索する実験デザイン