

2021年3月

〈海外文献紹介〉

Olfactory perception of food abundance regulates dietary restriction-mediated longevity via a brain-to-gut signal.

Bi Zhang, *et al.*

Nature Aging. 1: 255-268 (2021).

<https://www.nature.com/articles/s43587-021-00039-1>

食餌制限 (dietary restriction: DR) は、霊長類を含む多くの生物において疾患予防や寿命延伸に効果があることが明らかにされており、その作用機序としては、食餌由来の栄養素を感知する AMPK や mTOR などのシグナリングパスウェイが働くことが知られています。一方で、ショウジョウバエを用いた研究では、食餌 (エサ) の匂いを嗅ぐだけで DR による寿命延伸効果が抑制されることが明らかにされており、その詳しいメカニズムについては不明でした。今回紹介する論文では、線虫を用いてそれらについてアドレスしています。

一般的に、老化研究に用いられる線虫は、寒天培地にエサとなる大腸菌株 (OP50) を播種して飼育します。本研究で筆者らは、エサとなる大腸菌とは別に、寒天プレートの上側のフタの内側にも大腸菌を播種し、DR 依存的な寿命延伸効果における匂いの影響を検討できる実験系を立ち上げました。この実験系を用いて筆者らは、線虫においてもエサの匂いによって DR による寿命延伸効果が抑制されることを見出しました。一方で、AL 条件下ではエサの匂いによる寿命への影響は観察されませんでした。次に、そのメカニズムを明らかにするため、神経伝達に関わる遺伝子群の変異体スクリーニングを行い、セロトニン、ドーパミン、オクトパミン/チラミンのシグナルが、匂いを介した DR 依存的な寿命延伸効果の抑制に関わることを見出しました。次に筆者らは、神経伝達物質リリースに関わる遺伝子群の変異体によるカルシウムイメージング、および神経アビレーション実験、嗅覚受容体遺伝子の RNAi による機能阻害実験などを行いました。その結果、まず ADF (セロトニン) ニューロンが匂いに反応した後、

CEP（ドーパミン）ニューロンが刺激され、RIC（オクトパミン）ニューロンを抑制するという嗅覚神経回路を形成していることがわかり、それによって DR 依存的な寿命延伸効果が抑制されることが明らかになりました。

さらに、嗅覚神経回路がどのように寿命の制御に関わるのかについて解析を行い、嗅覚神経回路から放出されたオクトパミンが、腸管で発現するオクトパミン受容体を介して AMPK を活性化し、腸管バリア機能の維持に働くことを明らかにしました。最後に筆者らは、オクトパミンの脊椎動物ホモログであるノルエピネフリン（ノルアドレナリン）によって AMPK が活性化されることを、マウス初代培養細胞を用いて生化学的に示しており、このシステムが進化的に保存されていることを示唆しています。

この論文は、シンプルな実験系ながら、遺伝学・生化学的手法を用いて匂いによる寿命制御の分子機構と臓器間相互作用をスマートに明らかにしており、老化研究モデルとしての線虫の強みを感じられる報告でした。

（文責：赤木一考）