

【総 説】

宇宙環境における線虫の老化研究

本田 陽子、本田 修二

東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム・健康長寿ゲノム探索グループ

要約

微小重力の宇宙環境が生物の老化にどのように影響を及ぼすかは、よくわかっていない。寿命が短く、老化が速く進む線虫を用いて宇宙環境による影響を調べた。遺伝子導入により線虫の筋肉で発現したポリグルタミンは加齢に伴って凝集する。宇宙滞在線虫では凝集体の形成が抑えられ、老化遅延が示唆された。さらに宇宙環境で発現低下した7遺伝子を地上実験室でそれぞれ不活性化させると線虫の寿命が延長した。これらの遺伝子はアセチルコリン受容体、アセチルコリン輸送体、コリンアセチル転移酵素、ロドプシン様 G-タンパク質共役受容体、グルタミン酸開口型塩素イオンチャネル、シェーカー型 Kチャネル、インスリン様ペプチドをコードし、いくつかは寿命を調節することが知られているインスリン様シグナルや制限食シグナルと関わっている。これらの結果は、宇宙環境により神経系や内分泌系が応答して生体環境が変化し、線虫の老化が遅くなる可能性を示唆している。

キーワード：space, *C. elegans*, longevity, aging, microgravity

1. はじめに

いくつかの企業が一般人のために宇宙旅行の予約を受け付け始めている。火星への片道切符に世界中から20万人を超える応募があったという話題も記憶に新しい。SFの世界であった一般人の宇宙滞在が現実になるようにしている。宇宙飛行で起こる生理変化の多くは、骨密度の低下や筋肉量の減少など正常な老化で見られるものと類似している [1]。そこで老化研究のために宇宙飛行をモデルとして使用することができるという考えもある。宇宙環境は生物にとって有害で、老化を加速するといった安全性に関する懸念から、個人が宇宙旅行に従事するには問題が多いと考えられてきた。しかし短期間の宇宙飛行による骨密度の低下や筋肉量の減少は、地上帰還後に回復可能な変化であり、宇宙ステーションに数ヶ月間滞在した場合でも、適切なエクササイズや骨量の低下を抑える薬剤の利用により、ある程度は解決可能な問題となってきた [2]。また、宇宙飛行では宇宙放射線による発がん率の増加も解決しなければならない課題である。一般人の宇宙旅行が身近になるにはこれらの多くの問題が解決される必要がある。さらに、宇宙環境が不可逆的な老化の過程にどのように影響するかといった基本

的な疑問が残される。それは宇宙に滞在する時間が一生涯のなかで長くなる程、大きな問題となってくるに違いない。

2. 老化を決める因子

生物の老化の機構はいまだよくわかっていない。最大寿命がマウスは約3年、ヒトは120年といったように生物種によって決まっていることから、寿命や老化する速度は遺伝因子により大きく規定されていると考えられる。一方、多細胞動物の寿命は温度 [3] や酸素 [4]、フェロモン [5]、密度 [6]、餌 [7] などの環境因子により影響を受けることが知られており、特に低温では TRP シグナル [8]、餌不足ではサーチュイン シグナル [9] などの生物種を越えて保存された長寿促進遺伝子経路が発動することが報告されている。寿命や老化速度は、内因的で変えることができない性質ではなく、生体の持つシステムが環境因子に応答することにより決定されるものと考えられる。

国際宇宙ステーション (International Space Station, ISS) は地上約 400 km 上空を周回している。この宇宙環境では重力が地上の 1 万分の 1 以下と弱い、微小重力の状態にある。微小重力は高等動物では平衡感覚の乱れや体液循環の変化、筋肉や骨の量の低下など、種々の生理的また病理的变化をもたらすことが知られている [1] が、寿命や老化速度への影響についての研究はまだあまりなされていない。もし影響するならば、微小重力に応答して老化に関与する遺伝子が存在する可能性があり、

連絡先：〒 173-0015

東京都板橋区栄町 35-2

TEL : 03-3963-3241 (内線 4311)

E-mail : yhonda@center.tmig.or.jp

それらを同定することにより新しい分野の老化機構研究が進められるのではと期待して宇宙環境での老化研究を始めた。筆者らはまず、宇宙環境で老化がどのように影響を受けるかを知るために、10日ほどで老化が観察される線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いて、その間における宇宙環境の老化速度に及ぼす影響を調べる研究を行った [10]。

3. 老化のモデル動物としての線虫

線虫は通常は土壤中に住む線形動物の一種で、体長約1mm、孵化後20℃において3日で4つの幼虫期を経て成虫になり、約300個の卵を産む。多くは雌雄同体であり、体内の卵子と精子が受精する。受精卵から約1,000個の体細胞からなる成虫に至る、すべての体細胞の分裂・分化や細胞死などの細胞系譜が明らかになっている。また1998年には全遺伝子配列が多細胞生物で初めて解明された。

線虫の寿命は約1ヶ月である。加齢に伴って活動性が低下し [11, 12]、老化色素リポフスチン様の蛍光物質が体内に蓄積される [13]。また、筋萎縮 [12] や神経細胞における細胞骨格の乱れ [14]、神経突起の異常な枝の形成 [15]、腸の繊毛の消失 [16] などの老化徴候も観察される。遺伝子変異体の研究などから寿命・老化速度の制御に関与する遺伝子群が見出され、インスリン様シグナルや制限食シグナルなどが明らかになっている [17] (図1)。インスリン様シグナルは40知られているインスリン様ペプチド (INS) がさまざまに細胞表面の DAF-2 (インスリン様受容体) に働いて細胞内に伝えられると考えられている。このシグナルは、DAF-16 (FOXO 転写因子) に至り老化制御に関わる遺伝子発現を誘導する。また、摂食量を適切に低下させる制限食により寿命が延長するが、この際に AMP 活性化タンパク質キナーゼ (AMPK) 経路やラパマイシン標的 (TOR) 経路など制限食シグナルが発動される。SKN-1 (Nrf 転写因子) などは両者

に関与する。また感覚神経系や生殖系からもシグナルがあることなどもわかってきている。

4. 宇宙環境を利用した線虫実験

線虫を用いた宇宙実験は航空宇宙局 (NASA) ジェット推進研究所を中心に行われてきたが、ISSにおいて線虫を用いた国際共同研究による総合的な宇宙実験が2004年に行われた (International *C. elegans* Experiment-First, ICE-1st)。ICE-1st はフランス国立宇宙研究センター (CENS) を中心に、日本の宇宙航空研究開発機構 (JAXA) および NASA、欧州宇宙機関 (ESA)、カナダ宇宙局 (CSA)、オランダ宇宙研究機関 (SRON) により組織され、突然変異率や遺伝子発現、卵の成熟過程におけるアポトーシス、筋肉タンパク質や老化などに関する研究がなされた [18, 19]。

通常の実験では、寒天プレートの上に餌となる大腸菌を播き、その上で線虫を飼育する。しかし寒天上に接触した線虫には大きな表面張力がかかり、宇宙環境での微小重力の影響が見えにくくなるため、本宇宙実験はすべて液体培地 (*C. elegans* Maintenance Medium, CeMM) を用いて行った [20]。CeMM は NASA が開発した培地で、線虫の生育、産卵、長期培養に必要な栄養素をすべて含む化学組成がわかった完全合成培地である。酸素透過性の樹脂フィルムで作製された培養バッグ (図2) に CeMM に浮遊させた線虫を入れ、輸送用の恒温器にて7日間12℃で地上輸送および待機し、ソユーズで打ち上げ、2日間12℃で宇宙を飛行させた。線虫はISSに入り、備え付けの恒温器 (KUBIK) にて9日間20℃で培養された。その後、再びソユーズにて地上帰還し、帰還後ただちに液体窒素にて凍結後、-80℃で保存された。

線虫の宇宙環境における老化を地上と比較するために、ポリグルタミンに黄色蛍光タンパク質 (YFP) を融合させた遺伝子を導入して筋肉で発現させ、ポリグルタミンが凝集すると蛍光が観察できるハンチントン病の

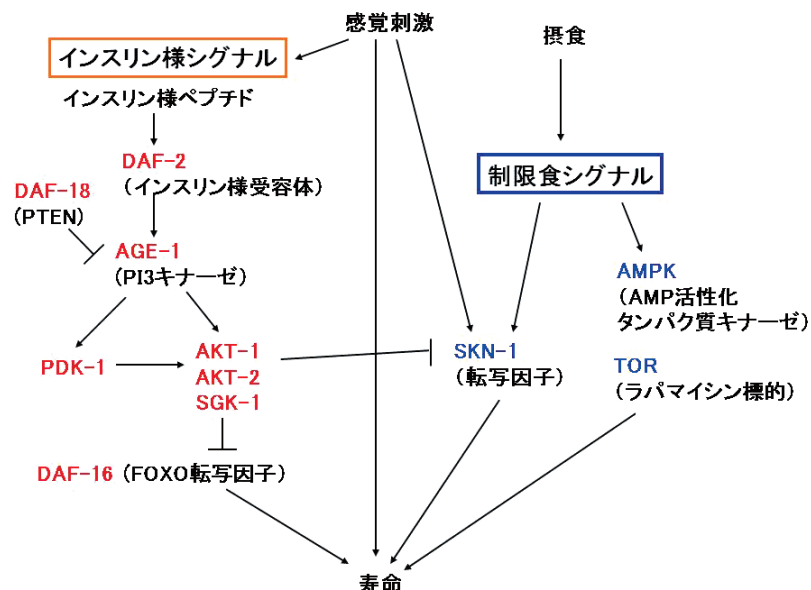


図1 線虫の老化制御シグナル

モデル線虫 [21] を用いた (図3)。グルタミンが35個連なったポリグルタミン (Q35) を導入した線虫では、加齢に伴いポリグルタミンの凝集が起こる [10]。ICE-1st においてはこの Q35 導入線虫を孵化後の成長を同調させて宇宙環境にて飼育し、凝集体形成を調べ、地上にて飼育した対照の線虫と比較した。図4に示すように、宇宙環境で飼育した線虫は地上飼育の対照線虫と比べて Q35 凝集体の形成数が少なかった。この結果は宇宙では

地上と比べて老化が遅いことを推定させる。

5. 宇宙実験結果の検証

宇宙環境では老化が遅くなる可能性が推定されたことから、筆者らは「宇宙環境は老化を促進させる遺伝子を抑制する (または老化を防御する遺伝子を活性化させる)」のではないかとする作業仮説を提案した。このような老化の制御に関わる遺伝子の存在を確かめて同定するために、まず宇宙環境で発現が変化する遺伝子を調べた DNA マイクロアレイ解析のデータ [22] を精査した。このデータは 48 の遺伝子が宇宙飛行では地上滞在に対して発現が4倍以上に増加し、199 の遺伝子が 1/2 以下に低下したことを示した。発現が低下する遺伝子の中に、11 の神経系と内分泌系のシグナル伝達に関わるものが存在することに着目した。それは微小重力の感知やシグナル伝達の未知の機能をもつ遺伝子である可能性が考えられたからである。これらの遺伝子の発現低下が宇宙での老化遅延を起こすのではと考え、地上の実験室でこれらの遺伝子を突然変異や RNA 干渉法 (RNAi) によって抑制させて発現が低下した際の寿命を調べた。これらの 11 遺伝子中、*gar-3* および *unc-17*、*cha-1*、F57A8.4、*glc-4*、*shk-1*、*ins-35* の7つの遺伝子で、それぞれの不活化により寿命が延長した (図5)。

gar-3 はアセチルコリン受容体をコードする。運動神経と筋肉で働き、運動神経から筋肉へのアセチルコリンによる神経伝達に関与する。*unc-17* はアセチルコリン輸送体をコードし、感覚信号を伝える介在神経細胞と運動神経で発現する。*cha-1* はコリンアセチルトランスフェラーゼをコードし運動神経で発現する。*unc-17* も *cha-1* もアセチルコリンによる神経伝達に関与する。*cha-1* と *unc-17* 遺伝子は複数のタンパク質群を含む1つのポリシストロンをコードする。両者は非コードの第一エクソンを共有しており、共通のプロモーター (コリン系プロモーター) がそれぞれのタンパク質の発現を調節する。F57A8.4 遺伝子はロドプシン様 G-タンパク質共役受容体 (GPCR) をコードする。発現する細胞は不明であるが、光受容のロドプシン様の受容体であることから感覚神経系で働いている可能性がある。*glc-4* はグルタミン酸開口型塩素イオンチャンネルをコードし、感覚神経細胞で発現する。*shk-1* は電位依存性カリウムチャンネルで



JAXA提供

図2 培養バッグ (CeMM 中に線虫が入っている)

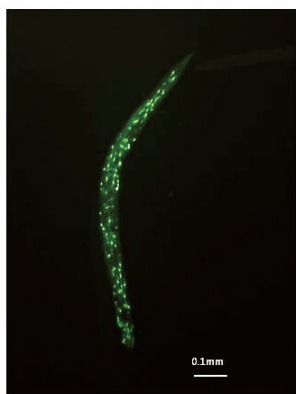


図3 ポリグルタミンの凝集体を形成した線虫

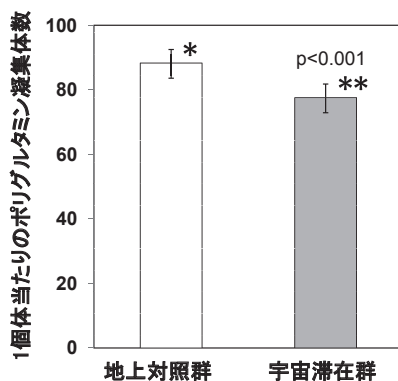


図4 地上および宇宙環境におけるポリグルタミンの凝集体の形成

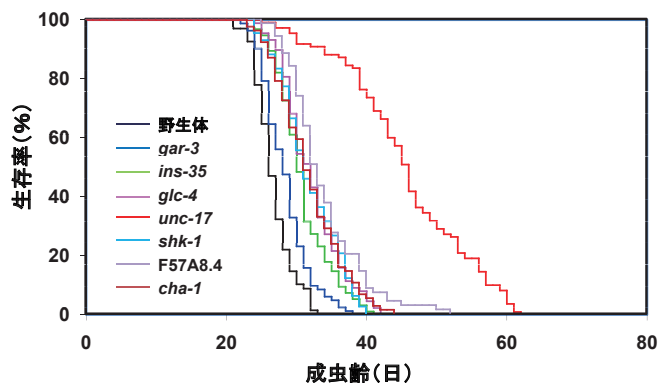


図5 寿命におよぼす遺伝子変異の影響

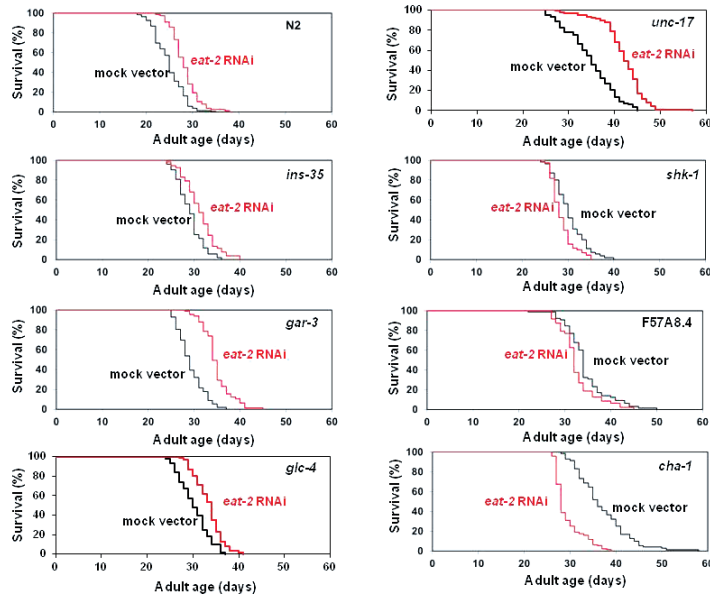


図6 *eat-2* RNAi 下での変異体の寿命

あるシューカー型カリウムチャンネルをコードし、感覚神経などの神経と筋肉で発現する。*ins-35* はインスリン様ペプチドをコードする。神経細胞などで発現し、内分泌系のシグナル伝達に関わると考えられる。

今回の遺伝子不活化による寿命延長が制限食シグナルを通して行われる可能性を検討した。*eat-2* 遺伝子を不活化すると摂食障害を起こし、その結果、制限食による寿命延長を起こすことから制限食モデルとなっている [17]。*ins-35*、*glc-4*、*unc-17* および *gar-3* の遺伝子変異によるそれぞれの寿命延長では、*eat-2* 遺伝子を RNAi により不活化するとさらに寿命延長が促進された (図6)。しかし *shk-1*、*cha-1* および F57A8.4 の遺伝子変異では *eat-2* 遺伝子の RNAi を行ってもそれぞれの寿命延長を促進することなく、むしろ寿命を短縮させた (図6)。

これらの結果は *shk-1*、*cha-1* および F57A8.4 による寿命制御には制限食による寿命制御と共通のメカニズムが働いていることを示している。すなわち、摂食量やそれを体内に伝達するシグナルを含めた食餌シグナルを横軸にすると、寿命はこのシグナルが多すぎるか少なすぎると短縮し、至適なレベルでは延長する、ベルシェイプ型の変化を示す。実験室では通常過度な食餌量となることが多く、食餌量を適度に減らすと寿命延長が観察される、いわゆる制限食による寿命延長の現象が起きると考えられている。*eat-2* 遺伝子の RNAi による摂食障害により摂食量が至適なレベルになり、寿命が増大する。*shk-1*、*cha-1* および F57A8.4 の遺伝子変異にそれぞれ *eat-2* 遺伝子の RNAi を行った場合は、摂食量が至適なレベルよりも減少し、寿命が短縮することが考えられる。制限食とは無関係な寿命延長シグナルが働く *ins-35*、*glc-4*、*unc-17* および *gar-3* の遺伝子変異では、*eat-2* 遺伝子の RNAi による摂食量の変化にかかわらず相加的に寿命が延長する。一方 *shk-1*、*cha-1* および F57A8.4 の遺伝子変異では、それ自体で摂食量が左にシフトする。すなわち制限食シグナルにより寿命が延長すると考えら

れるのである。

インスリン様シグナルは DAF-16 転写因子に至り寿命調節がなされる。DAF-16 転写因子の遺伝子 *daf-16* を RNAi により不活化した場合、*ins-35*、*glc-4*、*unc-17* および *shk-1* の遺伝子変異による寿命延長は見られなくなった (図7)。一方、*gar-3*、F57A8.4 および *cha-1* の遺伝子変異では、*daf-16* の RNAi を行った場合は行わない場合と同様に寿命延長が見られた。これらの結果は INS-35 および GLC-4、UNC-17、SHK-1 の各タンパク質はインスリン様シグナル経路—DAF-16 に働いて寿命を制御することを示す。DAF-16 転写因子は細胞質と核間の移動により調節されるが、過重力を線虫にかけると DAF-16 が細胞核に集まることが観察され、インスリン様シグナルが重力の応答に関与すると考えられる [23]。また宇宙環境による遺伝子発現の変化とインスリン様シグナルの低下による遺伝子発現の変化にいくつかの共通のものがあることから、宇宙環境でインスリン様シグナルが変動していることが示唆されている [24]。INS-35 は微小重力を含む何らかの宇宙環境因子により分泌や働きが制御されている可能性がある。

一方、SKN-1 転写因子の遺伝子 *skn-1* を RNAi によ

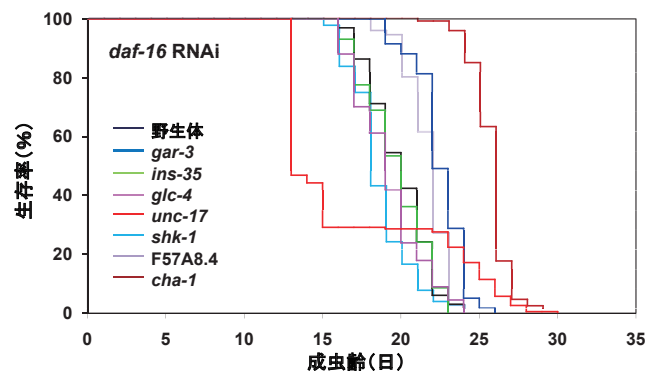


図7 *daf-16* RNAi 下での変異体の寿命

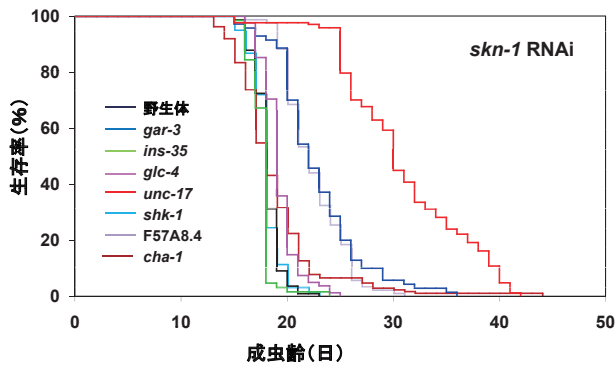


図8 *skn-1* RNAi 下での変異体の寿命

り不活化した場合、*ins-35*、*glc-4* および *shk-1* の遺伝子変異による寿命延長の現象は見られなくなった (図8)。しかし *unc-17*、*gar-3*、F57A8.4 および *cha-1* の遺伝子変異では、*skn-1* の RNAi を行った場合は行わない場合と同様に寿命延長は見られた。これらの結果は INS-35、GLC-4 および SHK-1 の各タンパク質は SKN-1 による転写に影響を与えて寿命を制御していることを示している。

これらの7遺伝子が、宇宙環境因子を感覚器官が感知しシグナルを伝える過程に関与して寿命を制御する可能性がある (図9)。接触や匂い、温度、浸透圧などに関わる感覚刺激の感知やシグナル伝達に障害を起こす変異により、線虫の寿命が延びることが知られている [25, 26]。SHK-1 や GLC-4 は感覚神経細胞で発現する。また UNC-17 は感覚信号を伝える介在神経細胞で発現する。F57A8.4 が光の信号を受けることが知られているロドプシンに相同の配列をもつことは、宇宙環境の刺激を感知する役割をもつことを示唆する。*unc-17* および *glc-4*、F57A8.4 の不活化はフェロモンによる耐性幼虫化を抑え、*ins-35* および *shk-1* の不活化は促進した [10]。

この結果の一つの説明は、これらの7遺伝子の中に乾

燥や餌不足、線虫の密集、高温など耐性幼虫化に関係するフェロモンと宇宙環境に共通の感覚刺激の受容やシグナル伝達の過程に関与するものがあるというものである。もう一つの説明は、耐性幼虫の性質である長く生存する機構に関与するというものである。この考えは *daf-2* 変異体という、耐性幼虫が高頻度で出現する変異体は成虫の寿命が長いことから類推される。一方 *glc-4*、*ins-35* および *shk-1* は SKN-1 に働いて寿命を制御することがわかったが、実際に SKN-1 はインスリン様シグナルによる寿命制御において腸で働くとともに、制限食のシグナルに応じて寿命を制御する際に感覚神経細胞 ASI に働くことも、宇宙環境に応答する感覚神経系の関与の可能性を示唆させる。

もう一つは、これらの遺伝子が運動神経から筋肉への信号伝達を通して働く可能性である (図9)。SHK-1 は筋肉と神経の両方で働く。CHA-1 と UNC-17 は運動神経で、GAR-3 は運動神経と筋肉で働き、共に運動神経から筋肉へのアセチルコリンによる神経伝達に関与する。アセチルコリンシグナル伝達が活発化すると、神経シナプス後の筋肉におけるポリグルタミンの凝集を促進することが知られている [27]。このことは、神経の過剰な信号伝達は標的の筋肉におけるタンパク質恒常性のバランスを乱すことを示唆する。逆に神経-筋肉信号伝達が低下すれば筋肉におけるタンパク質の安定化がもたらされると考えられる。

タンパク質の安定化は寿命の延長と関係していることが報告されている。実際に今回 *gar-3*、*cha-1* および *shk-1* の遺伝子不活化は筋肉の Q35 凝集を抑えており [10]、このことは GAR-3、CHA-1 および SHK-1 の各タンパク質は運動神経-筋肉の信号伝達に働いて筋肉のタンパク質の構造安定に関わる可能性を示唆する。一方 SHK-1 タンパク質は感覚神経でも発現することから、感覚神経系を通してポリグルタミンの凝集を調節している可能性もある。実際に温度感覚の神経回路が筋肉や腸

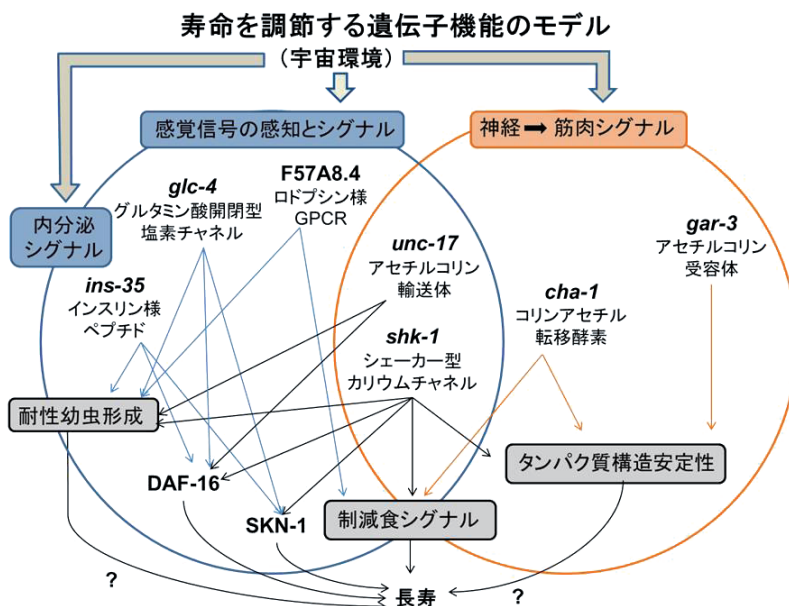


図9

のタンパク質の立体構造安定化に関与していることが示されている [28]。

6. 今後の課題

今回の研究は宇宙環境では線虫の老化が地上と比べて遅くなることを示唆し、宇宙飛行では寿命が延びることを推測させるものである。また宇宙環境、特に微小重力に関わる環境因子が神経系、内分泌系に働き、老化を遅らせる過程を誘導したことを示唆した。老化を遅らせる過程は制限食シグナルやタンパク質立体構造安定化、過酷な環境での耐性幼虫関連の生存維持能力の向上といった過程が考えられた。

しかし今回の7つの遺伝子が実際に微小重力により直接発現が制御されたか、また Q35 凝集の抑制が微小重力によるものかは、宇宙での人工 1G (地上と同じ重力) 環境の実験がなされなかったため、まだ十分検証されてはいない。また今回の遺伝子が宇宙環境と同様のレベルまで発現低下したときに地上での寿命はどのように変化するか、さらに7つの遺伝子の発現を同時に低下させたときにどうなるかなど、今後の研究が必要である。また、これらの遺伝子不活化をヒントに同様の働きを持つ化合物を見出し、老化制御への応用を検討していきたい。実際に、線虫の長寿命変異体 *daf-2* で高発現している遺伝子の研究から、食品添加物のトレハロースが線虫の寿命を 30% 延長させることが明らかになっている [29]。

「宇宙環境では生物の寿命はどうなるのか」という問題を明らかにするためには、宇宙において微小重力環境と人工の 1G 環境における老化速度と寿命を長期間に渡り測定する研究が必要である。現在、著者らは日本宇宙フォーラムや JAXA らと共同で「宇宙老化」プロジェクトを進めており、近い将来、国際宇宙ステーションのきぼう実験棟で線虫の生涯に渡って寿命と老化速度を測定する予定である [30-33]。

参考文献

- 1) JAXA|日本人初めての宇宙長期滞在を達成して～若田宇宙飛行士による国際宇宙ステーション長期滞在～http://www.jaxa.jp/article/special/expedition/index_j.html
- 2) ジョージ・ヴァーニカス. 宇宙飛行士は早く老ける? 朝日新聞社, 2006.
- 3) Klass M R. Mech Ageing Dev 6: 413-429, 1977.
- 4) Honda S, Ishii N, Suzuki K & Matsuo M J. Gerontol 48: B57-61, 1993.
- 5) Kawano T, Kataoka N, Abe S, Ohtani M, Honda Y, Honda S et al Biosci Biotechnol Biochem 69: 2479-2481, 2005.
- 6) Gems D & Riddle D L. Genetics 154: 1597-1610, 2000.
- 7) Masoro E J. Mech Ageing Dev 126: 913-922, 2005.
- 8) Xiao R, Zhang B, Dong Y, Gong J, Xu T, Liu J, Xu X Z S. Cell 152:806-817, 2013.
- 9) Guarente L. Genes Dev 27: 2072-2085, 2013.
- 10) Honda Y, Higashibata A, Matsunaga Y et al. Sci Rep 2: 487, 2012.
- 11) Bolanowski M A, Russell R L & Jacobson L A. Mech Ageing Dev 15: 279-295, 1981.
- 12) Herndon L A, Schmeissner P J, Dudaronek J M, Brown P A, Listner K M et al. Nature 419: 808-814, 2002.
- 13) Garigan D, Hsu A L, Fraser A G, Kamath R S, Ahringer J et al. Genetics 161: 1101-1112, 2002.
- 14) Pan C L, Peng C Y, Chen C H & McIntire S. Proc Natl Acad Sci USA 108: 9274-9279, 2011.
- 15) Tank E M, Rodgers K E & Kenyon C J. Neurosci 31: 9279-9288, 2011.
- 16) McGee M D, Weber D, Day N, Vitelli C, Crippen D et al. Aging Cell 10: 699-710, 2011.
- 17) Kenyon C. Nature 464: 504-512, 2010.
- 18) Szewczyk N J, Tillman J, Conley C A, Granger L, Segalat L et al. Adv Space Res 42: 1072-1079, 2008.
- 19) Higashibata A, Higashitani A, Adachi R, Kagawa H, Honda S, Honda Y et al. Microgravity Sci Technol 19: 159-163, 2007.
- 20) Szewczyk N J, Kozak, E. & Conley, C. A. BMC Biotechnol. 3, 19 (2003).
- 21) Morley, J. F., Brignull H R, Weyers J J & Morimoto R I. Proc Natl Acad Sci USA 99: 10417-10422, 2002.
- 22) Higashitani A, Higashibata A, Sasagawa Y, Sugimoto T, Miyazawa Y et al. Apoptosis 10: 949-954, 2005.
- 23) Kim N, Dempsey C M, Kuan C J, Zoval J V, O'Rourke E et al. Genetics 177: 835-845, 2007.
- 24) Selch F, Higashibata A, Imamizo-Sato M, Higashitani A, Ishioka N et al. Adv Space Res 41: 807-815, 2008.
- 25) Apfeld J & Kenyon C. Nature 402: 804-809, 1999.
- 26) Alcedo J & Kenyon C. Neuron 41: 45-55, 2004.
- 27) Garcia S M, Casanueva M O, Silva M C, Amaral M D & Morimoto R I. Genes Dev 21: 3006-3016, 2007.
- 28) Prahlad V & Morimoto R I. Proc Natl Acad Sci USA 108: 14204-14209, 2011.
- 29) Honda Y, Tanaka M, Honda S. Aging Cell 9: 558-569, 2010.
- 30) Honda Y, Higashibata A, Ishioka N, Higashitani A, Honda S. Space Utiliz Res 25: 143-144, 2009
- 31) Honda Y, Higashibata A, Ishioka N, Higashitani A, Fukui K, Tanaka M, Honda S. Space Utilization Research 27: 195-196, 2011.
- 32) Honda Y, Higashibata A, Ishioka N, Higashitani A, Tanaka M, Honda S. Space Utiliz Res 26: 203-204, 2010.
- 33) Honda Y, Honda S, Narici M, Szewczyk N J. Gerontology (in press), 2013

Aging study of *C. elegans* in space

Yoko Honda, Shuji Honda

Genomics for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology,
Tokyo 173-0015, Japan

How microgravitational space environments affect aging is not well understood. We observed that, in *Caenorhabditis elegans*, spaceflight suppressed the formation of transgenically expressed polyglutamine aggregates, which normally accumulate with increasing age. Moreover, the inactivation of each of seven genes that were down-regulated in space extended lifespan on the ground. These genes encode proteins that are likely related to neuronal or endocrine signaling: acetylcholine receptor, acetylcholine transporter, choline acetyltransferase, rhodopsin-like receptor, glutamate-gated chloride channel, shaker family of potassium channel, and insulin-like peptide. Most of them mediated lifespan control through the key longevity-regulating transcription factors DAF-16 or SKN-1 or through dietary-restriction signaling, singly or in combination. These results suggest that aging in *C. elegans* is slowed through neuronal and endocrine response to space environmental cues.

Key words : space, *C. elegans*, longevity, aging, microgravity