

【奨励賞トピックス】

キイロショウジョウバエにおいて食餌制限は、dMyc を介して 腸管バリア機能維持と寿命延伸に寄与する

赤木 一考

国立長寿医療研究センター 研究所 組織恒常性研究プロジェクトチーム

はじめに

食餌制限 (Dietary restriction: DR) は、様々な動物で加齢性疾患の発症を遅らせることや寿命を延伸させることが明らかにされている^[1]。また、加齢に伴う腸管バリア機能の破綻は、無脊椎動物のみならず脊椎動物においても観察される。したがって、腸管バリア機能の維持は、健康寿命延伸のために重要な要素であると考えられる。ショウジョウバエでは、DR によって加齢に伴う腸管バリア機能の破綻が遅延できることが知られているが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。我々は、DR による腸管恒常性制御機構を解析する過程において、転写因子 dMyc が腸管バリア機能の維持に重要な役割を持つことを見出した。すなわち、腸細胞において dMyc の発現をノックダウンすると、アポトーシスの上昇に伴い腸管透過性が上昇することがわかった。ショウジョウバエの発生過程では、dMyc の発現レベルが低い細胞は、「細胞適応度 (cellular fitness)」が低い細胞と見なされ、アポトーシスによって除去されることが知られている^[2]。この現象は細胞競合と呼ばれているが、我々の解析によって、ショウジョウバエ成虫の腸管においても同様の現象が起こることが明らかになりつつある。本稿では、ショウジョウバエ腸管における Myc の役割について、筆者の最新の研究成果を紹介する。

Myc と老化

転写因子 Myc は、細胞増殖を強く促進することから、がん研究においてよく知られた因子である。一方で、Myc は老化制御の観点においても重要な因子の一つである。Myc の発現レベルが低下した *Myc* ハプロ不全マウス (*Myc*^{+/−}) では、組織恒常性や代謝調節など様々な側面での老化が遅延し、寿命が延伸することが明らかにされている^[3]。同様に、*Myc* ハプロ不全ショウジョウバエ (*dMyc*^{+/−}) においても、寿命が延伸することが知られている^[4] ことから、Myc の発現を低く保つことが寿命延伸のために重要であることが示唆されている。しかしながら、上述のマウスを用いた実験では、骨組織、

心臓、肝臓という特定の組織しか観察していない。さらに、ショウジョウバエを用いた最近の研究では、DR によって dMyc の発現が上昇し、免疫機能を高めるといった報告がなされている^[5]。したがって、Myc は栄養条件などの環境要因に対応し、異なる組織で異なる役割を持つことが考えられる。

興味深いことに、我々はショウジョウバエの腸管における dMyc の発現が、mRNA、タンパク質ともに加齢に伴い低下することを見出した。さらに、その発現低下は、DR によって抑制できることがわかった。そこで、成虫のショウジョウバエにおいて、Gal4-UAS システムを用いて腸管の分裂終了細胞 (Enteroblast: EB と Enterocyte: EC) のみで dMyc の発現を RNA 干渉によりノックダウンし、寿命への影響を調べた。その結果、腸管の分裂終了細胞特異的な dMyc の抑制によって、ショウジョウバエの寿命が短縮し、その影響は DR 条件下で顕著であることが明らかになった。したがって、DR による寿命延伸効果に腸管の dMyc 発現レベルが寄与していることが示唆された。

アポトーシスと腸管バリア機能

ショウジョウバエでは、腸管バリアの機能不全と個体の致死率に密接な相関関係があることが知られている^[6]。そこで我々は、腸管分裂終了細胞特異的な dMyc のノックダウンが腸透過性に与える影響について調べた。その結果、腸管で dMyc の発現を抑制した個体では、腸の透過性が上昇していることが明らかになった。さらに、それらの個体では、体液中に存在する細菌数が顕著に上昇しており、脂肪体 (肝臓に相同な組織) における抗菌ペプチドの発現も著しく上昇していることがわかった。したがって、腸管における dMyc のノックダウンによって、腸の透過性が上昇し、感染症を引き起こすことで寿命の短縮に繋がっていることが示唆された。

次に我々は、dMyc の抑制によって腸管の透過性が上昇する原因について調べた。上皮細胞におけるバリア機能の制御には、細胞膜上のトランスポーターを介する経細胞輸送 (transcellular pathway) とタイトジャンクションを介する傍細胞輸送 (paracellular pathway) が存在することが知られている^[7]。後者について、ショウジョウバエにおける細胞間接着は、哺乳類のタイトジャンクションに相同なセプテートジャンクション (septate junction) によって保たれている^[8]。まず我々は、腸管

連絡先：赤木一考 〒474-8511

愛知県大府市森岡町 7-430

TEL : 0562-44-5651 (内線 7988)

E-mail : kazuakg@ncgg.go.jp

分裂終了細胞特異的に *dMyc* の発現を抑制した個体において、セプテートジャンクション関連遺伝子群の発現を調べた。その結果、コントロールと比較して、それらの発現に顕著な差は見られなかった。一方で、*dMyc* の発現を抑制した個体では、腸管におけるサイトカイン (*Upd3*) の発現が上昇しており、腸幹細胞 (intestinal stem cell: ISC) の増殖も顕著に上昇していた。腸管の恒常性は、細胞死と幹細胞増殖のバランスによって成り立っているため、次に我々は、腸管の細胞死に注目して研究を行った。その結果、腸管分裂終了細胞特異的に *dMyc* の発現を抑制した個体では、腸管でのアポトーシスが上昇していることがわかった。さらに、*dMyc* の発現を抑制した個体にアポトーシス抑制因子 p35 を強制発現したところ、腸透過性の上昇が抑えられ、部分的ながら寿命の減少が回復した。これらのことから、腸管における *dMyc* のノックダウンによって観察された腸透過性の上昇は、アポトーシスの上昇によるものであることが示唆された。

Myc による腸細胞の適応度制御

ショウジョウバエにおける腸透過性は加齢依存的に上昇し、DR によってその上昇が遅延できることが明らかにされている^[9]。そして、そのメカニズムの一つとして、DR がセプテートジャンクション構成因子の加齢依存的な発現低下を抑制することが報告されている^[10]。一方で我々は、加齢に伴い腸管でのアポトーシスが頻発することと、DR によって腸管でのアポトーシスが抑制されることを見出した。このことは、腸管における加齢依存的な *dMyc* の発現低下と負に相関している。さらに、腸管分裂終了細胞特異的に RNA 干渉によって *dMyc* の発現を低下させることでアポトーシスの上昇が観察されたことから、*dMyc* は腸細胞の適応度を規定するパラメーターとして働いている可能性が考えられた。

興味深いことに、ショウジョウバエの発生過程においては、*dMyc* の発現レベルが周囲に比べて低い細胞は、アポトーシスによって除去されることが知られており、細胞競合と呼ばれている^[2]。細胞競合とは、遺伝的な変異を持つなどの細胞適応度の低い細胞 (loser cell) が、正常な細胞 (winner cell) と隣接した際に組織から除去される機構で、組織恒常性維持に重要な役割を持つと考えられている。細胞競合に関する研究は、主に発生段階のショウジョウバエを用いて行われてきたが、近年では、哺乳類においても同様の機構が報告されており、進化的に保存されたシステムであると考えられている^[11]。そこで我々は、遺伝学的モザイク解析によって、正常な腸管に一過的に *dMyc* 発現低下細胞をモザイク状に誘導し、その挙動を観察した。その結果、誘導された *dMyc* 発現低下細胞は、アポトーシスによって積極的に除去されることが明らかになった。

以上の結果から、腸管の分裂終了細胞における *dMyc* の発現は、それらの細胞の適応度を規定するパラメーターとして働いており、高栄養条件や加齢した個体の腸管では *dMyc* の発現が低い細胞が多く出現するため、アポトーシスが頻発し、腸透過性が上昇するため感染症のリスクが高まると考えられる。一方で、DR 条件下では、腸管での *dMyc* の発現が維持されているため、細胞死が起こりにくく寿命の延伸に寄与していることが示唆された (図 1)。

おわりに

ショウジョウバエでは、効率的な loser cell の除去によって個体寿命が延伸し、loser cell を除去できない変異系統では寿命が短縮することが明らかにされている^[12]。したがって、老化制御において細胞競合が重要な役割を持つことが考えられる。しかし、細胞競合と老化、または栄養シグナルとの関係について、その分子メカニ

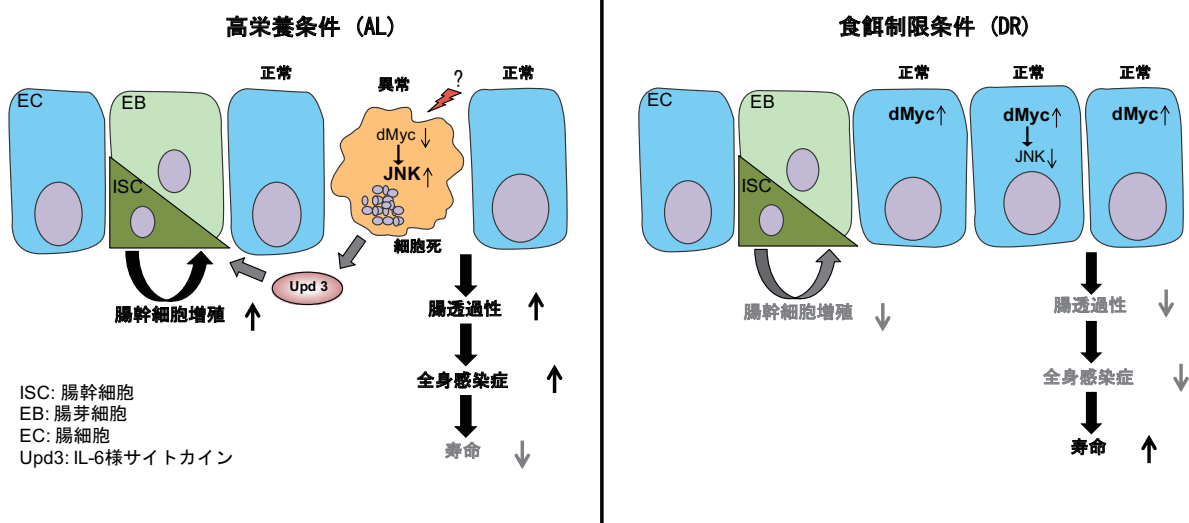


図 1 *dMyc* による腸管バリア機能と寿命の制御 (未発表)

高栄養条件や老化によって腸細胞での *dMyc* の発現が低下し、アポトーシスが頻発することで腸透過性が上昇する。一方で DR 条件では、*dMyc* の発現バランスよく維持されることでアポトーシスが抑制される。それに伴い腸管バリア機能が維持され、全身感染症が抑えられることで寿命が延伸する。

ズムは全く解明されていない。また、今回我々が見出した dMyc 発現低下細胞の除去機構が細胞競合と定義できるものなのか、さらなる解析が必要である。老化という文脈における細胞競合の分子機構と役割について、引き続き解析を進めていきたい。

参考文献

1. Fontana L and Partridge L. Promoting Health and Longevity through Diet: From Model Organisms to Humans. *Cell* 161 : 106–118, 2015.
2. Levayer R and Moreno E. Mechanisms of cell competition: themes and variations. *J. Cell Biol.* 200 : 689–698, 2013.
3. Hofmann JW, Zhao X, De Cecco M, *et al.* Reduced expression of MYC increases longevity and enhances healthspan. *Cell* 160 : 477–488, 2015.
4. Greer C, Lee M, Westerhof M, *et al.* Myc-dependent genome instability and lifespan in *Drosophila*. *PloS One* 8 : e74641, 2013.
5. Lee JE, Rayyan M, Liao A, *et al.* Acute Dietary Restriction Acts via TOR, PP2A, and Myc Signaling to Boost Innate Immunity in *Drosophila*. *Cell Rep.* 20 : 479–490, 2017.
6. Clark RI, Salazar A, Yamada R, *et al.* Distinct Shifts in Microbiota Composition during *Drosophila* Aging Impair Intestinal Function and Drive Mortality. *Cell Rep.* 12 : 1656–1667, 2015.
7. Powell DW. Barrier function of epithelia. *Am. J. Physiol.* 241 : G275–288, 1981.
8. Tepass U, Tanentzapf G, Ward R, *et al.* Epithelial cell polarity and cell junctions in *Drosophila*. *Annu. Rev. Genet.* 35 : 747–784, 2001.
9. Rera M, Clark RI and Walker DW. Intestinal barrier dysfunction links metabolic and inflammatory markers of aging to death in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109 : 21528–21533, 2012.
10. Resnik-Docampo M, Koehler CL, Clark RI, *et al.* Tricellular junctions regulate intestinal stem cell behavior to maintain homeostasis. *Nat. Cell. Biol.* 19 : 52–59, 2016.
11. Clavería C, Giovinazzo G, Sierra R, *et al.* Myc-driven endogenous cell competition in the early mammalian embryo. *Nature* 500 : 39–44, 2013.
12. Merino MM, Rhiner C, Lopez-Gay JM, *et al.* Elimination of unfit cells maintains tissue health and prolongs lifespan. *Cell* 160 : 461–476, 2015.