

健康寿命延伸に資する創薬ターゲットの探索 ～脂肪組織の質の改善に向けて～

東京理科大学
薬学部生命創薬科学科 分子病理・代謝学研究室
総合研究院 老化生物学研究部門&核酸創薬研究センター
生命医科学研究所 生体運命制御部門
樋上 賀一

適度の摂取カロリーの制限(CR)は、代謝を改善し、加齢にともなう生理的・病理的変化を抑制し、寿命を延伸する。この有益な効果はサルにおいても観察される。それゆえ、ヒトにも応用可能な新たな健康寿命延伸法を開発するために、CRの分子メカニズムの解明が進められている。その結果、成長ホルモン(GH)/IGF-1シグナルの抑制やサーチュインの活性化が重要であることが報告されている。

我々は、中・高齢者においてGH/IGF-1シグナルを抑制するような介入は、骨格筋の減少のリスクなどから、困難であると考えている。それゆえ、CRにおけるGH/IGF-1シグナル非依存性のメカニズムを中心に探索した。その結果、白色脂肪組織(WAT)では、GH/IGF-1シグナル非依存性に脂肪酸合成関連遺伝子の発現亢進を介して、*de novo*脂肪酸合成が亢進している可能性を示した(1)。次に、脂肪酸合成の主要な転写因子であるSREBP-1c(sterol regulatory element binding protein-1c)欠損マウスを用いて、CRの影響を解析した。その結果、CRによる寿命延伸、脂肪酸合成関連因子の発現増加、Pgc-1 α (PPAR γ coactivator-1 α)を介するミトコンドリア生合成の亢進に加えて、酸化ストレスの抑制が、SREBP-1c依存的であること、このような変化はWATにかなり選択的に観察されることを明らかにした(2)。また、CRにともなうミトコンドリアサーチュインである成熟型SIRT3タンパク質の発現増加に、SREBP-1c依存的なミトコンドリアシグナルペプチダーゼの1つMIPEP(mitochondrial intermediate peptidase)発現の亢進が関与し、MIPEPがミトコンドリアの質の向上に寄与している可能性を示した(3,4)。

そこで、脂肪特異的MIPEP欠損(aMKO)マウスを作製し、MIPEPの機能を解析した。その結果、aMKOマウスの寿命は短縮し、軽度の糖代謝の増悪と脂肪肝が観察された。また、aMKOマウスはLPSに抵抗性であった。さらに、aMKOマウスのWATでは、ミトコンドリアタンパク質恒常性破綻により、成熟脂肪細胞への分化不全やMitochondrial unfolded protein response(UPR^{mt})によるミトカイン(ミトコンドリアストレス由来サイトカイン)であるGDF15(Growth differentiation factor 15)の発現増加が見られた(5)。血中のGDF15は加齢にともない増加するため、フレイルのバイオマーカーとなることが示されている。一方で、GDF15を過剰に発現するマウスの寿命は延伸することが報告されている。それゆえ、我々はGDF15がミトコンドリアストレスや老化にともなうストレス増大に対して抵抗性に機能

する可能性を考えている。現在、aMK0 マウスを遺伝的背景として、GDF15 欠損マウスを作製して、解析を進めている。

参考文献

1. Chujo Y, Fet al., *Age* (Dordr). 35(4):1143–56, 2013.
2. Fujii N, et al., *Aging Cell.* 16(3):508–517, 2017.
3. Kobayashi M, et al., *FEBS Lett.* 591(24):4067–4073, 2017.
4. Otani Y, et al., *Pathol Int.* 73(10):479–489, 2023.
5. Nozaki Y, et al., *Sci Rep.* 15(1):12839, 2025.

略歴

氏名

樋上 賀一（ひがみよしかず）



学歴、学位

1986年：長崎大学医学部医学科卒業

1990年：長崎大学大学院医学研究科修了（医学博士）

職歴

1990年：米国テキサス大学サンアントニオ校ヘルスサイエンスセンター生理学教室

Ph. D.

1992年：長崎大学医学部付属病院臨床検査医学講座 医員

1993年：長崎大学医学部病理学第一講座 助手

1994年：同上講師

2000年：同上助教授

2001年～2003年：米国ウィスコンシン大学マディソン校医学部内科学教室および国立
靈長類研究所リサーチサイエンティスト

2007年：東京理科大学薬学部生命創薬科学科・教授（現在に至る）

2018年～2022年：東京理科大学生命医科学研究所所長

2020年4月：東京理科大学生命医科学研究所・教授（併任、現在に至る）

社会活動

学校法人東京理科大学（常務理事）

公立大学法人山陽小野田市立山口東京理科大学（教育研究審議会委員）

公益財団法人佐々木研究所（評議員）

日本基礎老学会（理事）

日本病理学会（評議員）

Greater Tokyo Biocommunity 協議会委員 など

受賞

日本病理学会学術研究賞 など