

【基盤研究(S)】  
生物系(農学)



研究課題名 ミトコンドリア機能による老化調節機構の解明と  
抗老化食物質の探索

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授 田之倉 優  
たのくら まさる

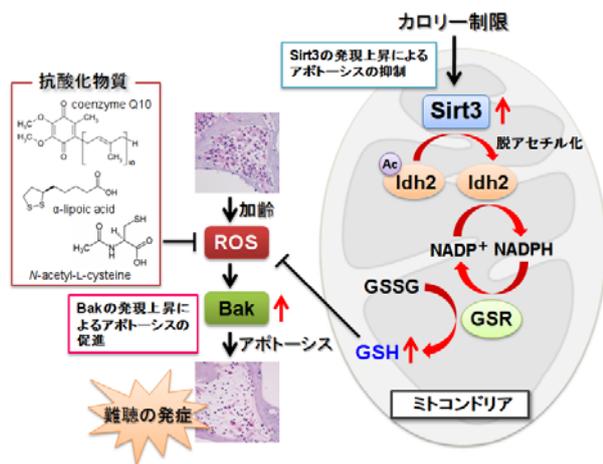
研究分野：農学、食品科学

キーワード：老化調節機構、ミトコンドリア、抗老化食物質

【研究の背景・目的】

哺乳類の加齢と関係する典型的な症状に加齢性難聴がある。これは、老化という複雑な生命システムをより単純化して研究するための優れたモデルシステムの1つである。研究代表者らは、1) ミトコンドリアのアポトーシス促進因子 Bak により聴覚細胞のアポトーシスが引き起こされ、加齢性難聴が発症すること、2) 加齢性難聴は酸化ストレスにより促進され、抗酸化物質により抑制されること、3) 老化の遅延効果を示すカロリー制限が、ミトコンドリアで機能する脱アセチル化酵素 Sirt3 を介して加齢性難聴の発症を遅延させること、を明らかにした。

本研究では、聴覚の老化過程において Bak 及び Sirt3 が関わるアポトーシスの調節に焦点を当て、その分子機構の解明を目的とする。さらに、この分子機構で中心的にはたらく Sirt3 や他の調節因子を標的とした機能性食物質の探索を行い、機能性食物質の老化遅延効果と作用点を評価するとともに、標的因子に対する作用機序を明らかにすることを目的とする。



【研究の方法】

1) ミトコンドリアを介した老化調節機構の解明  
各種ノックアウトマウスの聴力解析、組織学的解析、遺伝子発現解析、分子間相互作用解析を駆使し、Sirt3 から Bak に至るまでの経路で働く因子および Bak を中心としたミトコンドリア局在のアポトーシス関連因子の分子ネットワークを解析する。これにより、ミトコンドリアを介した内耳組織の老化調節機構を明らかにする。また、同定した老化調節因子を構造生物学的・生化学的手法

により解析し、その分子機能の詳細を明らかにする。

2) 抗老化食物質の探索と作用機序の解明

老化調節因子と食物質の *in silico* スクリーニングおよび相互作用スクリーニングにより、抗老化食物質の候補となる機能性食物質を探索する。同定した機能性食物質について、標的因子ノックアウトマウスの加齢性難聴を指標に老化遅延効果と作用点を明らかにする。また、構造学的手法を駆使し、標的因子に対する機能性食物質の作用機序を解明する。

【期待される成果と意義】

本研究は内耳組織をモデルとした老化機構の全貌を明らかにするものであり、老化機構とカロリー制限を介した抗老化機構の明確なモデルを提案するものである。本研究で得られる成果は、感覚神経系をはじめとする他の組織の老化機構を理解することに大きく貢献し、老化調節研究に新たな着眼点を提供することが期待される。また、加齢性難聴は65歳以上の国民の4人に1人が発症する加齢性疾患の代表例であり、本研究成果により同定される抗老化食物質の利用は、加齢性難聴の発症リスク低減につながるものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Someya, S., Tanokura, M., et al. Age-related hearing loss in C57BL/6J mice is mediated by Bak-dependent mitochondrial apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 19432-19437 (2009).
- Someya, S., Tanokura, M., et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. *Cell* 143, 802-812 (2010).

【研究期間と研究経費】

平成23年度～27年度  
166,300千円

【ホームページ等】

<http://fesb.ch.a.u-tokyo.ac.jp/>