

エイジング関連遺伝子の最新情報

下川 功

Summary

エイジングや寿命は、遺伝子と環境の相互作用によって制御される複雑な過程であると理解されてきた。近年、大規模な遺伝子発現解析やシーケンシングによって、長寿者に頻度の高い遺伝子アレルが同定されてきた。一方、実験動物では、単一の遺伝子の変異によって長寿化することが報告された。カロリー制限(CR)による寿命延長に必要な遺伝子も報告されている。これらによって、動物の寿命や老化の制御機構が分子、遺伝子レベルで進んでいる。最も注目されているシグナル系はIGF-1-FOXO/mTOR系である。

Key words

寿命遺伝子
IGF-1
FOXO
mTOR
カロリー制限

はじめに

エイジングの速度や寿命は、多因子、つまり複数の遺伝子と環境の相互作用によって変化すると考えられてきた。ヒトにおける遺伝学的解析では、90歳以上の超高齢期まで生存する確率や疾患をもたない健康寿命が20~35%は遺伝性であることを示唆している¹⁾。複数の研究において、ヒトの長寿と関連性が指摘されてきた遺伝子は、*APOE*と*FOXO3*(もしくは*FOXO3A*)である¹⁾。

APOE 遺伝子は超低密度、低密度、高密度リポ蛋白を構成するアポリポ蛋白をコードしている。ヒトでは19番染色体上に遺伝子があり、 $\epsilon 2$, 3 , 4 の3つの対立遺伝子(アレル)が存在し、それぞれに対応する3つのアイソフォームE2, E3, E4が翻訳される。動脈硬化のリスクが増加する $\epsilon 4$ アレルの頻度は、百寿者では少ないが、Ⅲ型、Ⅳ型高脂血症と関連する $\epsilon 2$ アレルの頻度は長寿者で有意に高い¹⁾。

FOXO3 遺伝子は、線虫の*Daf-16* 遺伝子と相同の遺伝子であり、IGF-1/insulin系シグナルの下流にある転写因子をコードしている。細胞回転、DNA修復、アポトーシスやオートファジーなどの遺伝子発現を制御している。長寿と関連する遺伝子多型はすべてイントロンにあり、よって蛋白質の機能というよりも遺伝子発現レベルに関連している可能性が示唆されているが²⁾、詳細は不明である。

線虫において単一の遺伝子変異が個体を長寿化することが報告されて以来、マウスを含む実験

Isao Shimokawa

長崎大学医学部病理学講座/
大学院医歯薬学総合研究科教授