

(様式第13号)

学 位 論 文 要 旨

氏名: 田崎 英祐

題目: **Antioxidant System Contributes to Cellular Protection and Long-Life**
(抗酸化システムは細胞保護と長寿命に貢献する)

生物学において老化プロセスやその制御機構の理解は大きなテーマであり多くの研究者を惹きつけてきた。本研究は、抗酸化システムに注目し、生物の細胞保護効果や長寿命への影響の解析をまとめたものである。

前半は、近年発見された抗酸化酵素ペルオキシレドキシシンファミリーの中でも精巣特異的に発現するPRDX4tに注目し、他のPRDXsと同様にPRDX4tが抗酸化能を持ち、酸化ストレスなどから細胞を保護する可能性を示唆するデータを示している。これまで、PRDX4tについて、精子形成に必要なタンパク質フォールディングに関与する働きが主に示されてきたが、当研究によって初めてPRDX4tの抗酸化酵素としての細胞保護効果が示された。

後半は、当研究の大部分として、長寿命動物として知られる真社会性昆虫生殖虫とその抗酸化システムについてまとめている。真社会性昆虫とは、繁殖カーストと繁殖しないカーストといった生殖分業がはっきりとしている昆虫の総称であり、ハチやアリそしてシロアリなどにその傾向がみられる。その中でも特にシロアリの女王や王は繁殖力の強さとともに寿命が他の昆虫と比べて非常に長いことが知られている。多くの昆虫は産卵を終えると寿命を迎え、やがて死に至るが、シロアリの女王と王は生殖に特化しており、交尾・産卵を毎日繰り返しながらもなお約10年以上の寿命を持っていると考えられている。そこで、交尾や産卵といった生殖活動に伴い発生すると考えられる高い酸化ストレスと大きく矛盾した彼らの長寿命を解明するにあたり、生体内で優れた抗酸化システムが効果的に働いていることがその原因のひとつではないかと考えた。総合的な抗酸化能は、生物の有する抗酸化能とその生体内で産生する活性酸素種 (ROS) レベルのバランスによって決定する。ここで、ヤマトシロアリ生殖虫の抗酸化システムが優れているかどうかを示すために以下の三つの研究を行った。(i)生体内で抗酸化に働く主要な抗酸化酵素であるカタラーゼとペルオキシレドキシシンの酵素活性及びその発現量を測定し、ヤマトシロアリを含む真社会性昆虫と一般的な非社会性昆虫を比較した。さらに、酸化障害を受ける生体分子における酸化障害量をヤマトシロアリの生殖虫と非生殖虫の間で測定比較した。(ii)酵素以外の抗酸化機能を持った物質の存在を想定し、フリーラジカル消去能を測定することで抗酸化物質についても同様に調べた。(iii) GC-MS及びqRT-PCRを用いたメタボローム解析を行い、マルチガスインキュベーターを用いて異なる大気条件下で維持したヤマトシロアリ生殖虫が巣の中の環境においてどのような

代謝状態になっているか解析した。

抗酸化能測定の結果として、ヤマトシロアリ生殖虫が他の昆虫と比較して高いカタラーゼ活性を示すことを見出した。また、非生殖虫と比較して、ヤマトシロアリ生殖虫が高い活性と矛盾しない高いカタラーゼ遺伝子発現量を持つことを明らかにした。抗酸化酵素以外の抗酸化能評価において、ヤマトシロアリのカースト全体で非常に高いフリーラジカル消去能を示すことを見出した。また、このフリーラジカル消去能を有する物質をLC-MS/MS装置を用いて単離同定した結果、尿酸であることがわかった。さらに、ROSと反応する蛍光プローブを用いた実験から、尿酸がヤマトシロアリの抗酸化システムとして機能することを示した。次に、ヤマトシロアリのメタボローム解析は、ヤマトシロアリワーカーが低酸素濃度下で自身の代謝を嫌気的な代謝へとシフトしていること、そして生殖虫は低酸素濃度への曝露というよりもむしろ、元々嫌気代謝を亢進している可能性を明らかとした。酸化ストレスの原因となる生体内の活性酸素分子種のほとんどは好氣的代謝によってミトコンドリアから産生されると考えられているが、この結果は低酸素環境と考えられるコロニー中枢から出ることの無いシロアリ生殖虫の優れた抗酸化システムであることを示すとともに、環境要因がシロアリ生殖虫の長寿命に関するエピジェネティックな遺伝子発現の引き金となっている可能性を示唆する。

以上をまとめると、本研究は酸化ストレスなどに対して細胞保護効果を示す優れた抗酸化システムが、真社会性昆虫ヤマトシロアリ生殖虫の長寿命に貢献している可能性を示唆するとともに、生物の老化・長寿命の分子基盤の一つとして考えることのできる可能性を示すものとなった。