

2026年 4月 8日
 公立大学法人奈良県立医科大学
 国立大学法人大阪大学

生殖と寿命のバランスを制御する仕組みの解明

～オートファジー関連因子 ATG-18 に寿命を制御する「新たな機能」を発見～

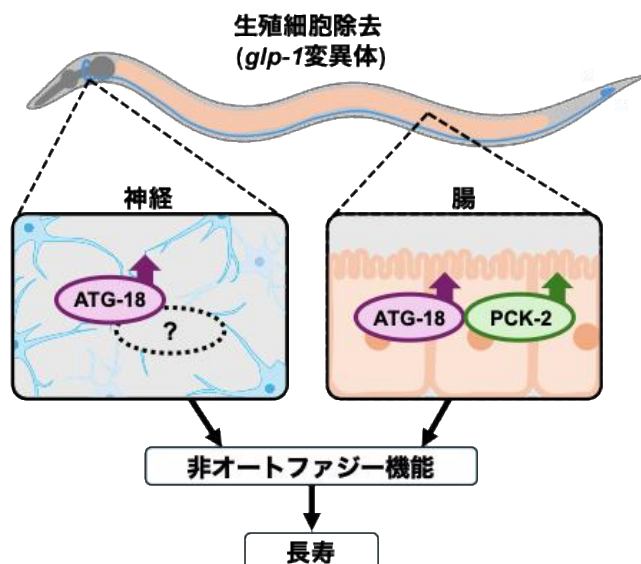
【要点】

- ◆ 線虫の神経および腸における ATG-18 が生殖細胞欠損による寿命延長に必須であることを発見。
- ◆ ATG-18 はオートファジーとは独立した機能で寿命延長に寄与することを見出した。
- ◆ 腸では ATG-18 が糖新生酵素 PCK-2 と相互作用し、オートファジー非依存的に PCK-2 の発現を制御して寿命を延長することを明らかにした。

【概要】

早稲田大学理工学術院総合研究所の塩田達也 次席研究員、大阪大学大学院生命機能研究科大学院生の高橋一徹さん(博士前期課程、研究当時)、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 吉森保 特任教授、および奈良県立医科大学医学部生化学講座/オートファジー・抗老化研究センター 中村修平 教授らの研究グループは、モデル生物の線虫^{※1}を用いて、細胞内分解システム、オートファジー^{※2} 関連因子の一つである ATG-18 がオートファジーとは独立した機能で生殖細胞欠損による寿命延長に必須であることを発見しました(図 1)。

図 1 研究成果概要



線虫を含む様々な生物種において、生殖と寿命の間には負の相関が見られ、生殖細胞を除去すると寿命が延長することが知られています。この寿命延長にはオートファジーの活性化が必要であることが報告されていましたが、個々の組織における *atg* 遺伝子^{※3} の役割は十分に調べられていませんでした。今回、研究グループは、線虫の主要組織で個別にオートファ

ジー遺伝子を抑制する網羅的解析を行い、神経と腸における *atg-18* の抑制のみが寿命延長を消失させることを見出しました。さらに、ATG-18 が糖新生酵素である PCK-2^{*4} と相互作用し、腸においてオートファジーとは独立に PCK-2 の発現を制御することで寿命延長に寄与するメカニズムを明らかにしました。今後、ATG-18 やそのヒト相同遺伝子 WIP1/2 の「新たな機能」の理解がさらに進むことで、生殖と寿命のバランス制御の仕組みの理解、健康寿命延伸や加齢性疾患の治療への応用につながる可能性があります。

本研究成果は、2026年3月29日に英国科学雑誌「Aging Cell」にオンライン掲載されました。

【研究の背景】

線虫やハエなどのモデル生物において、「生殖」と「寿命」の間には負の相関があることが知られており、生殖細胞を人為的に除去すると寿命が大幅に延長することが分かっていますが、この分子機構については多くが不明なままです。線虫では、生殖幹細胞の維持に必須な *glp-1* 遺伝子の変異体を用いることでこの寿命延長を再現することができます。この寿命延長には細胞内分解システムであるオートファジーの活性化が必要であることが報告されていましたが、個々の組織におけるオートファジー遺伝子の役割は十分に調べられていませんでした。

オートファジーの進行には複数の ATG タンパク質が各ステップで協調して働きます。これまで、オートファジーの役割を調べる研究の多くは、個々のオートファジー遺伝子を全身で抑制する手法がとられてきました。一方、近年、一部の ATG タンパク質がオートファジー以外の機能を持つことが報告されつつありますが、こうした機能が個体の寿命制御に関わるかどうかはほとんど不明でした。そこで本研究グループは、線虫の主要 4 組織で個別にオートファジー遺伝子を抑制し、生殖細胞欠損による寿命延長への影響を網羅的に解析しました。

【研究の成果】

本研究では、まず線虫の 4 つの主要組織である神経、腸、筋肉、表皮において、オートファジーの異なるステップに関わる *atg* 遺伝子を個別にノックダウンし、生殖細胞欠損による寿命延長への影響を調べました。すると、神経または腸で *atg-18* をノックダウンするだけで寿命延長効果が完全に打ち消されることがわかりました(図 2)。一方、同じ組織で他の *atg* 遺伝子をノックダウンしても寿命への影響は見られませんでした(図 3)。

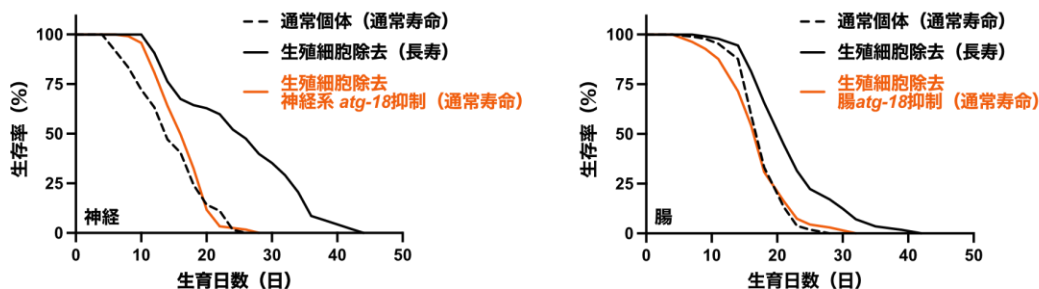


図 2 神経または腸での *atg-18* の抑制により長寿が廃止される

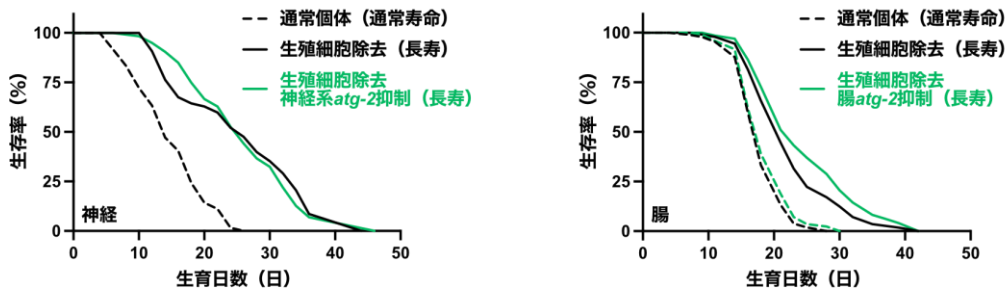


図3 他の *atg* 遺伝子の組織特異的抑制では寿命延長に影響がない

この差がオートファジーの阻害効率の違いに起因する可能性を排除するため、各組織のオートファジー活性を測定しました。オートファゴソームとリソソームの融合を阻害するクロロキンを用いて一定期間に形成されるオートファゴソームの数を測定したところ、すべての *atg* 遺伝子のノックダウンがそれぞれの組織でオートファジーを有効に阻害していることが確認されました(図4)。この結果は、組織特異的な *atg-18* の寿命制御機能がオートファジーとは独立したものであることを強く示唆しています。

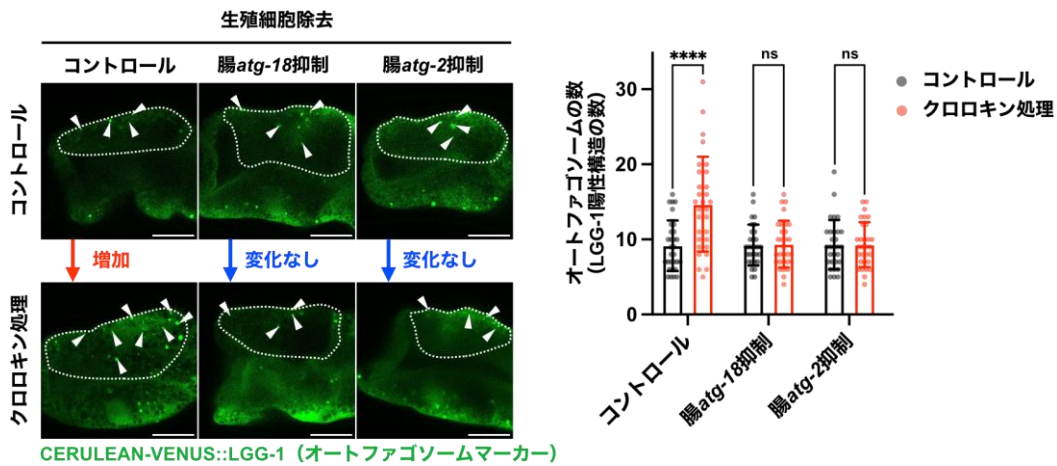


図4 組織特異的 *atg* 遺伝子の抑制はその組織のオートファジーを阻害する

次に、ATG-18 がどのような因子と協調して寿命延長に寄与するのかを明らかにするため、プロテオミクス解析^{※5}を行い、生殖細胞欠損条件下で ATG-18 と優先的に相互作用する因子を探索しました。その結果、糖新生の鍵酵素である PCK-2 を同定しました。腸において ATG-18 が PCK-2 のタンパク質発現を制御していること、そしてこの制御はオートファジーとは独立であることが明らかになりました。実際に、*atg-18* のノックダウンにより腸での PCK-2 タンパク質発現が低下することが確認されました(図5)。さらに、PCK-2 の過剰発現による寿命延長には ATG-18 が必要であることも分かりました(図5)。これらの結果は、ATG-18 がオートファジーとは独立に PCK-2 と相互作用し、腸での代謝制御を通じて寿命延長に寄与するという新たなメカニズムを示しています。

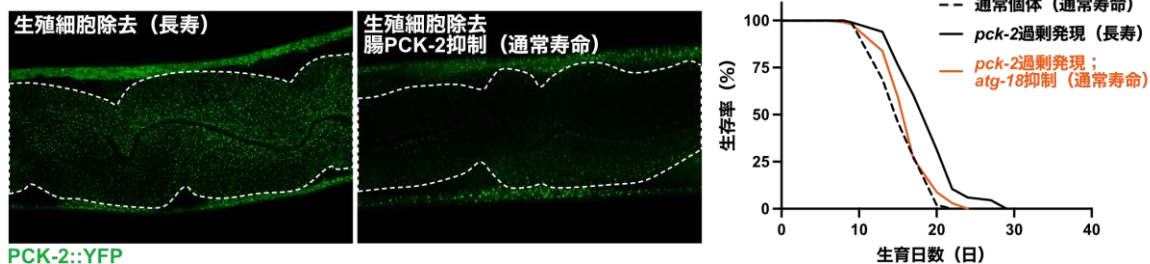


図 5 ATG-18 の相互作用因子 PCK-2 は腸で寿命延長に必須である

【謝辞】

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)研究開発領域「ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明」における研究課題「リソソームストレス応答の破綻による神経・筋疾患発症機序の解明と超早期バイオマーカー開発」(研究代表者:中村修平)「JP24gm1910008」、研究開発領域「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」における研究課題「細胞内膜動態によるプロテオスタシス制御の理解:健康長寿の実現に向けて」(研究代表者:吉森保)「JP22gm1410014」、革新的先端研究開発支援事業インキュベータータイプ(LEAP)「健康長寿実現に向けたオートファジー創薬と診断法開発」(研究代表者:吉森保)「JP25gm0010012」、日本学術振興会基盤研究 S「疾患と老化に対抗するオートファジーの分子機構と制御因子の作動原理の解明」(研究代表者:吉森保)「22H04982」、文部科学省 学術変革領域研究 A「リソソーム構成タンパク質のターンオーバーを担う分子機構と老化における役割の解明」(研究代表者:中村修平)「24H01910」、日本学術振興会基盤研究 B「生殖と寿命のバランス制御の中核を担う組織間情報伝達カスケードの解明」(研究代表者:中村修平)「24K01979」、日本学術振興会特別研究員奨励費「神経系ヒストンバリエーションによる寿命延長メカニズムの解明」(研究代表者:塩田達也)「22KJ2165」、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、中外創薬科学財団、内藤記念科学振興財団、東レ科学振興会「23-6408」、細胞科学研究財団、奈良県立医科大学オートファジー・抗老化研究センター等の支援を受けて行われました。

【発表論文】

掲載名:Aging Cell

タイトル:Autophagy-independent function of ATG-18 is essential for gonadal longevity in *Caenorhabditis elegans*

著者:Tatsuya Shioda, Ittetsu Takahashi, Makoto Horikawa, Taiichi Osumi, Takayuki Shima, Akiyo Yamauchi, Kayo Nakamura, Taeko Sasaki, Tatsuya Kaminishi, Harunori Yoshikawa, Miyuki Sato, Hidetaka Kosako, Tamotsu Yoshimori*, Shuhei Nakamura* (*責任著者)

掲載日:2026年3月29日

DOI:10.1111/accel.70454

【用語解説】

※1 線虫：正式には *Caenorhabditis elegans* と呼ばれる線形動物の一種。体長は約1mm で、体が透明であることから生きたまま細胞の中を観察することが可能であり、モデル生物として広く利用されている。神経系や腸、筋肉、皮膚などの組織を有しているにもかかわらず、寿命が約20日と短いため、老化・寿命の研究に適している。

※2 オートファジー：細胞内のタンパク質や構造体をオートファゴソームと呼ばれる脂質二重膜で包み込み、リソソームと融合することで内容物を分解・除去する機構のこと。オートファジーの異常は神経変性疾患などの重篤な疾患を引き起こすほか、老化にまで影響することが近年の研究で分かってきている。

※3 *atg* 遺伝子/ATG タンパク質：オートファジーの実行に必要な一連の遺伝子群。開始、核形成、伸長、融合など各ステップにそれぞれ特定の *atg* 遺伝子が関わる。近年、一部のATG 遺伝子がオートファジー以外の機能も持つことが報告されている。

※4 PCK-2：ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ。糖新生において中心的役割を果たす代謝酵素で、オキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸に変換する反応を触媒する。

※5 プロテオミクス解析：タンパク質を網羅的に同定・定量する手法。本研究では、ATG-18に蛍光タンパク質GFPを付加した線虫を用いてATG-18に結合するタンパク質を網羅的に同定し、生殖細胞欠損条件と通常条件で比較することでPCK-2を同定した。

【本件に関する問い合わせ先】

<研究に関すること>

中村 修平(なかむら しゅうへい)

奈良県立医科大学 生化学講座 教授

TEL:0744-22-3051 FAX:0744-29-8811

E-mail: shuhei.nakamura@naramed-u.ac.jp

吉森 保(よしもり たもつ)

大阪大学 大学院医学系研究科 保健学専攻 Beyond Cell Reborn 学寄附講座 特任教授

TEL: 06-6879-3588 FAX: 06-6879-3589

E-mail: tamyoshi@sahs.med.osaka-u.ac.jp

<報道に関すること>

奈良県立医科大学 研究推進課 産学連携推進係

TEL:0744-22-3051(内線:2552)
Email: sangaku@narmed-u.ac.jp

大阪大学 大学院医学系研究科保健学事務室庶務係
TEL: 06-6879-2504
E-mail: i-hoken-syomu@office.osaka-u.ac.jp

本プレスリリースは、大阪科学・大学記者クラブ、奈良県政経済記者クラブ、橿原市政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会に同時配信しております。