

(様式第 1 4 号)

学 位 論 文 要 約

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、生物の有する抗酸化システムが細胞保護効果や長寿命(寿命延長)に貢献するかどうか、その機構の一部について新しい視点からアプローチしたものである。また、本研究は大きく2つのパートに分かれており、それぞれを1部・2部として示している。

第1部(第1章)では、比較的近年に発見された抗酸化酵素ペルオキシレドキシシン(Prx)ファミリーの中でも、その機能について未だ不明な点が多い、精巣特異的PrxであるPrx4tに注目して抗酸化能評価を行った。Prx1-6まで存在する哺乳類のPrxファミリーは、抗酸化活性やタンパク質の品質管理に関与するといった様々な機能が報告されている。過去の研究として、Prx4t発現量の減少は精巣のサイズ減少といった酸化ストレスの亢進を示唆するものがある一方で、Prx4tの細胞内における抗酸化効果については未だ理解されていなかった。本章では、本来Prx4tを発現しないHEK293T細胞においてPrx4tを過剰発現させる手法を用いて評価を行なった。その結果、Prx4tをトランスフェクションした細胞は、コントロールの細胞と比較して抗酸化活性が増加し、さらに酸化ストレス耐性が高くなることを明らかにした。これは、これまで機能が不明瞭のままであったPrx4tが精巣内の細胞において抗酸化酵素としても機能している可能性を示唆するものとなった。

第2部(第2~4章)では、真社会性昆虫に代表されるシロアリの生殖虫(女王)がどのような分子メカニズムで長寿命を実現したかという、世界でも類を見ないアプローチから抗酸化システムと寿命の関係を評価した。過去の報告として、真社会性の進化が百倍もの個体寿命の延長に関係していることが示されてきた。中でも真社会性昆虫の女王と労働カースト(ワーカー等)は同じ遺伝子情報を持っているにも関わらず、その発現パターンの違いから寿命の大きな差を生んでいる。これは、エピジェネティックに寿命が制御されていることを意味しており、これまでの短寿命モデル動物を用いた寿命研究では明らかにできなかった真の長寿命の分子メカニズムを、真社会性昆虫を研究することで明らかにできるのではないかと考えた。しかしながら、彼らの長寿命を可能にしている分子メカニズムは未だ理解されていない。ここで、私はヤマトシロアリ(*Reticulitermes speratus*)に注目し、これらの未解明な問題について研究を行った。第2章では、*R. speratus*の長寿命形質を示す女王と短寿

命形質を示すワーカーの酸化障害量及び、抗酸化酵素の活性と遺伝子発現量を比較した。その結果、女王は高い抗酸化酵素活性及び遺伝子発現量を示すことを明らかにした。さらに、これと矛盾せず、女王はワーカーと比較して顕著に低い酸化障害量を示すことを明らかにした。

第3章では、*R. speratus*と一般の昆虫間における抗酸化酵素以外の抗酸化活性を比較検討した。その結果、*R. speratus*が他の昆虫と比較して高いフリーラジカル消去能を示すことを見出した。一般に、動物の生体内のフリーラジカル消去能は、アスコルビン酸やフィトケミカルなどの抗酸化物質によって担われている。そこで、LC-MS/MSシステムを用いて*R. speratus*の有する抗酸化物質の同定を試みたところ、この物質が尿酸であることを発見した。さらに、ROSと反応する蛍光プローブを用いた実験から、*R. speratus*の生体内で実際に尿酸が抗酸化物質として機能することを明らかにした。続いて、尿酸が*R. speratus*の生存に影響するかどうか生存実験で確かめたところ、尿酸合成阻害剤アロプリノールを処理されたワーカーの生存率がコントロールと比較して減少することを示した。またこの時、同時に尿酸を与えることで生存率の減少を抑制できることを示した。これらの結果は、一般昆虫と比較して長寿であるシロアリが抗酸化システムの一部として尿酸を利用している可能性を示唆する。

第4章では、*R. speratus*の長寿命形質の獲得に必要な環境因子として、低酸素を見出した。

以上より、本研究は抗酸化システムが細胞保護効果を示し、真社会性昆虫であるヤマトシロアリの長寿にも影響しうることを示した。また、それだけではなく、新しい長寿命研究のモデルとなりうるシロアリの生理学的・生態学的な分子基盤の理解に大きく貢献するものとなった。

「※なお、一部図表等を割愛しています。」