

S-アデノシルホモシステインはメチオニン制限を模倣して寿命を延長する

S-adenosyl homocysteine extends lifespan by mimicking methionine restriction

○益村 晃司¹、小川 貴史²、古原 優希¹、金井 宗良³、曾我 朋義⁴、大矢 禎一⁵、水沼 正樹¹ (¹広島大・院統合生命、²ハーバード大・ジョスリン糖尿病センター、³酒総研、⁴慶応大、⁵東京大・院新領域)

○Koji MASUMURA¹, Takafumi OGAWA², Yuki KOHARA¹, Muneyoshi KANAI³, Tomoyoshi SOGA⁴, Yoshikazu OHYA⁵, Masaki MIZUNUMA¹ (¹Hiroshima Univ., ²Harvard Univ., ³Natl. Res. Inst. of Brew., ⁴Keio Univ, ⁵Tokyo Univ.)

メチオニン(Met)制限は、カロリー制限と同様に、モデル生物に共通して寿命を延長することが知られている。Met 制限の方法として、Met 代謝に関連した遺伝子操作やメトホルミンなどの薬剤療法があるが、実際にヒトに Met 制限を実施することは容易ではない。我々は、Met の代謝産物である S-アデノシルホモシステイン(SAH)を出芽酵母に与えると寿命を延長することを見出した。そこで、SAH による寿命延長メカニズムを解明するため、メタボローム解析を行った。その結果、SAH を与えると、アミノ酸の中で Met のみが顕著に減少していた。これは、メチル基供与体 S-アデノシルメチオニン(SAM)の合成促進により、SAM の基質である Met が消費されたことに起因していた。さらに、SAH を与えた細胞では、mTORC1 の阻害やオートファジーの活性化など、これまでに報告のある Met 制限と同様の表現型を示した。SAH による効果は多細胞モデル生物の線虫でも観察されたため、他の高等生物においても同様の効果が期待される。SAH は生体内の代謝産物であるため、他の Met 制限の介入方法と比較して、より安全に Met 制限の利益をもたらすことを期待している。

Methionine (Met) restriction (MetR), similar to calorie restriction, extends lifespan in diverse model organisms. Met restriction interventions include gene manipulation and drug treatments related to Met metabolism, but it is not feasible to actually practice Met restriction in humans. We have found that supplementation of *S*-adenosyl-L-homocysteine (SAH), a metabolite of Met, extends lifespan in budding yeast. To elucidate the mechanism of SAH-induced lifespan extension, metabolomic analysis was performed. The results showed that only Met among the amino acids was markedly decreased in the presence of SAH. This was attributed to the consumption of Met, a substrate of SAM, by the stimulation of the synthesis of the methyl group donor *S*-adenosylmethionine (SAM). Further, we discovered that intake of SAH is sufficient to induce benefits that mimic MetR, such as inactivation of mTORC1 and activation of autophagy. Since the benefits of SAH-induced health effects were observed in the multicellular model organism *C. elegans*, we anticipate similar effects in other higher organisms, including human. Since SAH is a metabolite *in vivo*, so it is expected to exert its MetR benefits more safely than other MetR interventions.