

代謝ダイナミクス

「メチオニンと SAM による生殖調節」

メチオニンは、*S*-アデノシルメチオニン (SAM) 合成を介して多様な生理機能に関与する必須アミノ酸であり、生殖能にも影響を及ぼすことが知られている。本研究では、線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いて、食餌由来メチオニンが生殖に及ぼす影響を解析した。カロリー制限 (CR) により卵数および生殖の proliferative zone 核数が減少するが、メチオニン補充によりこれらが回復することが判明した。さらに、SAM 合成酵素遺伝子 *sams-1* 欠損変異体では、メチオニン補充による回復効果が見られず、同遺伝子がメチオニンの生殖促進作用の媒介因子であることが示唆された。また、*sams-1* 変異体ではホスファチジルコリン (PC) 合成の低下が生殖能障害の一因と考えられ、コリン補充により卵数の回復が認められた。以上より、メチオニンは *sams-1* を介して proliferative zone の維持と卵形成を支え、SAM 依存的 PC 合成を含む代謝経路が生殖制御に関与することが明らかとなった。

Methionine is an essential amino acid involved in a variety of physiological functions through the synthesis of *S*-adenosylmethionine (SAM), and it is also known to affect reproductive capacity. In this study, using *Caenorhabditis elegans*, we analyzed the effects of dietary methionine on reproduction. Caloric restriction (CR) reduced both the number of eggs and the nuclei in the proliferative zone of the gonad, but these effects were rescued by methionine supplementation. Importantly, this rescue did not occur in *sams-1* mutants, indicating that the methionine effect on reproduction is mediated by *sams-1*, which encodes SAM synthetase. Furthermore, in *sams-1* mutants, impaired reproductive capacity was associated with decreased phosphatidylcholine (PC) synthesis, and this defect was restored by choline supplementation. These findings reveal that dietary methionine supports the maintenance of the proliferative zone and egg production through *sams-1*, and that SAM-dependent metabolic pathways, including PC synthesis, are essential for reproductive regulation.



プロジェクトメンバー

教授
深水 昭吉

講師
石田 純治
大徳 浩照
加香 孝一郎 (生命環境系)

助教
田島 達也

客員准教授
金 俊達

客員研究員
中野 真宏
篠原 裕枝

博士研究員
本村 香織
韓 松伊

非常勤研究員
野口 和之

人間総合科学研究群
(ヒューマンバイオロジー学位
プログラム)
姚 遠

生命地球科学研究群
(生命農学学位プログラム・
社会人特別選抜)
高野 美里
馬場 憲三

(生命農学学位プログラム)
笠井 郁也
張 文瑜
植竹 徹
談 韋倫

(生物資源科学学位プログラ
ム)
丸橋 春介
平野 寛大
池田 音緒
栗山 大輝
福島 希
平井 萌絵
塚本 龍平

(次ページ)

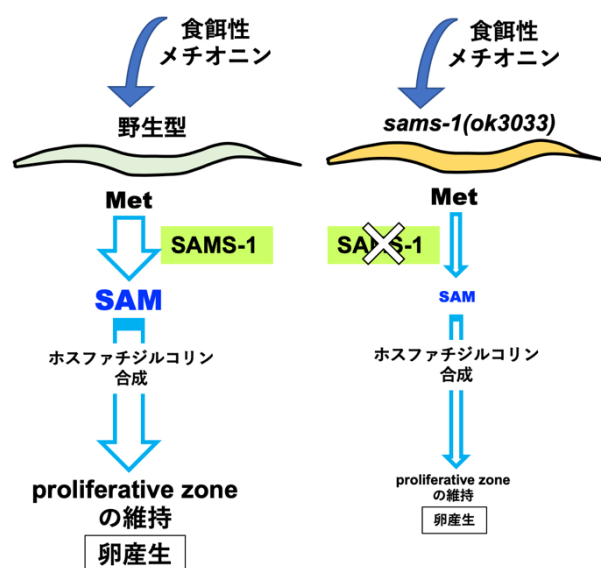
研究概要

生殖細胞の維持は、子孫の繁栄にとって極めて重要である。摂取する食物量は生殖と密接に関連しており、多くの生物においてカロリー制限下では卵の数が減少することが知られている。線虫 *Caenorhabditis elegans* におけるこれまでの研究では、カロリー制限によって卵数が減少し、その減少はメチオニンの投与によって回復可能であることが報告されている。しかし、メチオニンが生殖過程にどのように関与しているかは明らかではなかった。本研究では、メチオニン代謝の生殖腺機能への関与を評価するために、まず野生型 N2 株において、食餌由来のメチオニンが枯渇すると、S-アデノシル-L-メチオニン (SAM) および S-アデノシルホモシステイン (SAH) レベルが低下することを明らかにした。一方、わずかな生殖細胞しか持たない *glp-1* 突然変異体では、同様の変化は見られなかった。次に、SAM 合成酵素である *sams-1* 突然変異体では、メチオニンの投与による卵数の回復が見られず、また同変異体では *proliferative zone* に存在する核数の減少も、メチオニンでは回復しなかった。以上の結果から、食餌由来メチオニンは、*sams-1* を介して生殖細胞前駆体のプール形成および産卵数の維持に必須であることが示された。

生命環境学群
(生物資源学類)
小達夏輝
齋藤剛瑠
萩野颯太

技術補佐員
佐藤 理恵
熊谷 佳絵

秘書
飯島 美穂
末永 美佐子



1) 背景

カロリー制限 (CR) は、栄養失調を伴わずに摂取カロリーを抑える方法であり、多くの生物種において寿命や生殖期間の延長が報告されている。一方で、CR は総合的な繁殖能力を低下させることも知られている。近年では、特定の栄養素、特にアミノ酸の摂取量制限が繁殖機能に与える影響が注目されており、なかでも必須アミノ酸であるメチオニンを食餌に再補充することで、CR によって低下した繁殖能が線虫 (*C. elegans*) やショウジョウバエで回復することが示されている。このことから、メチオニンが生殖機能の維持に重要な役割を果たすと考えられるが、その作用メカニズムは十分に解明されていない。

メチオニンは多くの生物で合成できず、食餌からの摂取に依存している。体内では翻訳開始コドン AUG によって指定される最初のアミノ酸であり、タンパク質合成に必須である。さらに、メチオニンは S-アデノシルメチオニン (SAM) 合成酵素により ATP を用いて SAM に変換され、SAM は DNA、RNA やタンパク質などのメチル化反応において主要なメチル基供与体として機能する。したがって、メチオニンの摂取量は SAM の産生

に影響を与え、ひいてはエピジェネティックな制御、特にヒストンのメチル化レベルにも影響を及ぼす可能性がある。

C. elegans のゲノムには 4 種類の SAM 合成酵素遺伝子 (*sams-1*, *sams-3*, *sams-4*, *sams-5*) が存在するが、その中で *sams-1* が SAM 合成において主要な役割を果たすことが明らかにされており、ノックダウンによって SAM 量が約 40% 減少する。また、*sams-1* 変異体では産卵数が著しく低下することから、SAM 合成が生殖能の調節に重要であることが示唆される。さらに、*C. elegans* は幹細胞生物学のモデル生物でもあり、生殖細胞は孵化後に増殖を開始し、若い成虫期には生殖腺あたり約 250 個の生殖細胞を持つ。これらの細胞の増殖は、生殖腺の遠位端に存在する distal tip cell (DTC) からの Notch シグナルによって制御される。DTC はニッチとして働き、Notch シグナルによって生殖細胞を有糸分裂に導き、ニッチを離れると減数分裂に移行する。成体の生殖腺は、proliferative zone、transition zone、および meiotic region に構造的に区分されており、特に有糸分裂領域の核は三日月型の形態で識別可能である。以上のように、メチオニンおよびその代謝産物である SAM が生殖細胞の発達と機能に及ぼす影響は大きく、栄養とエピジェネティクスが生殖制御に与える影響の理解に新たな知見をもたらすことが期待できる。

2) メチオニンの欠乏は、野生型 *C. elegans* におけるメチオニン、SAM、SAH 濃度を低下させる

食餌由来メチオニンが生体内のメチオニン濃度に与える影響を評価するために、化学的に定義された無菌培地 (CeMM) で線虫を培養した。L1 期の幼虫を大腸菌 OP50 を含む寒天培地上で成虫にまで育成し、その後、メチオニンを含むまたは含まない CeMM に移して 7 日間培養した。その結果、メチオニン非含有群では、内因性メチオニン濃度が有意に低下した。SAMS ファミリータンパク質は、ATP 由来のアデノシル基を用いてメチオニンを SAM に変換する。SAM はメチル基供与体として DNA やタンパク質などの受容体分子にメチル化を行い、その副産物として SAH が生成される。メチオニン欠乏によって SAM および SAH も有意に減少したことから、食餌由来メチオニンがこれらの代謝物の恒常性維持に必須であることが示唆された。次に、生殖細胞がほとんど存在しない *glp-1* 変異体を用いて、どの組織でこれらの代謝物の変動しているかを検証した。その結果、*glp-1* 変異体では、メチオニン、SAM、SAH の濃度は、食餌中のメチオニンの有無によらず変化しなかった。このことから、メチオニンは主に生殖腺で代謝されている可能性が示唆された。

3) CR による卵数の減少は *sams-1* を介している

食餌由来メチオニンの生殖における役割をさらに明らかにするため、OP50 の濃度を調整した条件 (CR および AL) 下での産卵数を計測した。通常条件 (AL) 下では約 250 個の卵を産んだが、CR 条件では約 60% 減少した。しかし、メチオニンを添加すると、卵数は有意に回復した。一方で、SAM 合成酵素 *sams-1* の機能喪失変異体は、AL 条件下でも産卵数が著しく少なく、CR によるさらなる減少も見られなかった。また、*sams-1* 変異体では、メチオニンを添加しても産卵数の回復が認められなかった。これらの結果は、メチオニンの

生殖機能への影響が *sams-1* を介して媒介されることを示している。

4) *sams-1* はメチオニン依存的な proliferative zone の形成にも関与する

CR は生殖細胞の前駆体、すなわち proliferative zone の細胞数の減少を引き起こすことが知られている。CR 条件下では、生殖腺の形態が細くなり、REC-8 陽性領域 (proliferative zone) が短縮していたが、メチオニンの補充によりこれらの変化は回復した。また、proliferative zone の核数と DTC からの距離を測定したところ、CR により両者は有意に減少し、メチオニン添加により回復した。一方、*sams-1* 変異体では、核数の減少と DTC からの距離の短縮が認められ、これらの変化はメチオニン添加でも回復しなかった。よって、*sams-1* はメチオニン依存的な proliferative zone の維持にも必須であることが分かった。

5) コリン補充により *sams-1* 変異体の産卵数が回復する

先行研究では、*sams-1* のノックダウンがホスファチジルコリン (PC) 合成経路を阻害し、遺伝子発現を変化させることが示されている。PC 合成の代替経路であるケネディ経路は、SAM 非依存的にコリンから PC を合成するため、コリン補充によるレスキュー実験を行った。その結果、*sams-1* 変異体においても、コリン補充により卵数が有意に回復したことから、SAM 依存的な PC 合成が生殖能の維持に重要であることが確認された。

6) 今後の展開

本研究により、食餌由来メチオニンが SAMS-1 を介した SAM 合成を通じて、*C. elegans* の生殖腺内で正常な繁殖機能を維持する上で不可欠であることが明らかとなった。今後の研究では、以下のような展開が考えられる。

1. SAM の下流機構の詳細な解明

SAM の影響がホスファチジルコリン (PC) 合成を介することが示唆されたが、PC 以外の代謝経路、特に SAM 依存的メチル化 (DNA、RNA、ヒストン) との関係について、分子レベルでの解明が必要である。特に、エピジェネティック修飾と幹細胞の自己複製能・分化制御との関連が注目される。

2. 幹細胞ニッチのエピジェネティック的制御の解明

生殖腺内の proliferative zone のサイズ維持に SAM が不可欠であることから、幹細胞ニッチにおけるメチル化修飾の空間的制御、及びそれが細胞運命決定にどう影響するかを調べる研究が進むと予想される。

3. 他種への展開：哺乳類幹細胞への応用

本研究と同様のメチオニン依存的経路が、哺乳類の幹細胞や生殖細胞系でも保存されているかを検証することで、栄養状態と多能性維持の関係に関する知見が広がるとともに、iPS 細胞や ES 細胞を用いた比較研究が進むと考えられる。

4. 栄養介入による生殖機能制御の可能性

食餌成分の調整による生殖機能や幹細胞活性の制御が可能であれば、将来的には加齢に伴う不妊、幹細胞枯渇、あるいは疾患の予防・治療への応用も期待される。

5. 代謝状態と細胞増殖の統合的理解

メチオニンや SAM レベルと細胞周期調節の連関を明らかにし、代謝と細胞増殖を結びつける包括的なモデルを構築することが、今後の大きな課題となる。

以上のように、本研究は「メチオニン—SAM—細胞機能」の一連の流れを解明する重要な基盤となっており、幹細胞生物学、栄養学、発生学の統合的な研究領域への発展が期待される。

2024 年度研究業績

論文 (査読あり)

Hirota, K., Yamauchi, R., Miyata, M., Kojima, R., Kako, K., and Fukamizu, A.
Dietary methionine functions in proliferative zone maintenance and production of eggs *via sams-1* in *Caenorhabditis elegans*
J. Biochem. 176, 359-367 (2024)

学会発表

口頭・ポスター発表

1. ヒスチジンメチル化酵素 METTL9 における細胞外分泌の機能的意義の解明
池田音緒、大徳浩照、小達夏輝、加香孝一郎、深水昭吉
2024 年度日本生化学会関東支部例会. 2024.6.15. (東京)
2. アルギニンメチル化酵素 PRMT1 の心臓における新規基質の同定
笠井郁也、松田紘奈、加香孝一郎、植竹徹、齋藤剛瑠、萩野颯太、平井萌絵、深水昭吉
2024 年度日本生化学会関東支部例会. 2024.6.15. (東京)
3. 線虫を用いたアルギニンモノメチル化タンパク質の探索
植竹徹、加香 孝一郎、大徳浩照、深水昭吉
第 97 回日本生化学会大会.2024.11.7. (横浜)

ポスター発表

1. 神経幹細胞におけるタンパク質アルギニンメチル化制御メカニズムの検討
左合将也、橋本美涼、深水昭吉、中川寅
第 88 回日本生化学会中部支部例会. 2024.5.25. (岐阜)
2. 神経幹細胞特異的 (プロ) レニン受容体欠損マウスは脳発達異常を引き起こす
橋本美涼、平岡空馬、日比美咲、松久保幸也、木村均、市原淳弘、深水昭吉、中川千春、中川寅
第 71 回 日本実験動物学会総会. 2024.5.29. (京都)
3. 心臓におけるグルタチオン合成経路に対する PRMT1 の分子機序の解明
平井萌絵、松田紘奈、加香孝一郎、笠井郁也、丸橋春介、本村香織、大徳浩照、深水昭吉
2024 年度日本生化学会関東支部例会. 2024.6.15. (東京)

4. 近位依存性ビオチン化標識法によるアルギニンメチル化酵素 PRMT1 の結合因子の探索
栗山大輝、大徳浩照、池田音緒、加香孝一郎、深水昭吉
2024 年度日本生化学会関東支部例会. 2024.6.15.(東京)
5. PRMT1 の一アミノ酸置換の生物学的意義の解明
姚遠、加香孝一郎、本村香織、金俊達、深水昭吉
2024 年度日本生化学会関東支部例会. 2024.6.15.(東京)
6. ヒスチジンメチル化酵素 METTL9 における細胞外分泌の機能的意義の解明
池田音緒、大徳浩照、小達夏輝、加香孝一郎 深水昭吉
2024 年度日本生化学会関東支部例会. 2024.6.15.(東京)
7. マウス血漿におけるアルギニンメチル化タンパク質の探索
塚本龍平、大徳浩照、池田音緒、加香孝一郎、深水昭吉
2024 年度日本生化学会関東支部例会. 2024.6.15.(東京)
8. 生化学的手法と遺伝学的手法による線虫 (*C. elegans*) の精子形成における新規関連因子の
同定
田島達也、加香孝一郎、大徳浩照、福島希、福澤航介、深水昭吉
第 97 回日本生化学会大会. 2024.11.6. (横浜)
9. アルギニンメチル化酵素 PRMT1 の心臓における新規基質の探索と機能解析
笠井郁也、松田紘奈、加香孝一郎、植竹徹、萩野颯太、齋藤剛瑠、平井萌絵、
深水昭吉
第 97 回日本生化学会大会. 2024.11.6. (横浜)
10. 心臓のグルタチオン合成経路における PRMT1 の基質探索
平井萌絵、松田紘奈、加香孝一郎、笠井郁也、丸橋春介、本村香織、萩野颯太、植竹徹、
大徳浩照、深水昭吉
第 97 回日本生化学会大会. 2024.11.7. (横浜)
11. 細胞外分泌されるヒスチジンメチル化酵素 METTL9 は血漿タンパク質をメチル化する
池田音緒、大徳浩照、小達夏輝、加香孝一郎、深水昭吉
第 97 回日本生化学会大会. 2024.11.7. (横浜)
12. 線虫を用いたアルギニンモノメチル化タンパク質の探索
植竹徹、加香孝一郎、大徳浩照、深水昭吉
第 97 回日本生化学会大会. 2024.11.7. (横浜)
13. 一アミノ酸の違いが拓く新たな地平:PRMT1 変異の生物学的意義
姚遠、本村香織、加香孝一郎、金俊達、深水昭吉

第 97 回日本生化学会大会. 2024.11.8. (横浜)

14. **humanized PRMT1 mice (huMice)** に対する高血圧負荷
丸橋春介、姚遠、本村香織、野口和之、加香孝一郎、石田純治、深水昭吉
第 97 回日本生化学会大会. 2024.11.8. (横浜)
15. 血漿タンパク質のアンジオテンシノーゲンはアルギニンメチル化される
塚本龍平、大徳浩照、加香孝一郎、深水昭吉
第 97 回日本生化学会大会. 2024.11.8. (横浜)
16. **SSX2** は核内において **HP1** と共に凝集体を形成する
韓叡佳、加藤かざし、大徳浩照、加香孝一郎、宮ノ入洋平、深水昭吉、岩崎憲治
第 47 回日本分子生物学会年会. 2024.11.27. (福岡)
17. 線虫精子の形成・活性化を惹起する化合物 DDI-5 のマウス生殖系における効果の検討
野村寿々香、武村彩音、島田幸弘、本多新、伊藤潤哉、影山敦子、加香孝一郎、深水昭吉、軽尾友紀子、表雅章、西村仁
第 47 回日本分子生物学会年会. 2024.11.27. (福岡)
18. 解糖系酵素 γ -enolase におけるヒスチジンメチル化の意義の解明
笠井郁也、加香孝一郎、姚遠、深水昭吉
第 47 回日本分子生物学会年会. 2024.11.29. (福岡)
19. アルギニンメチル化酵素 PRMT1 の心臓における基質タンパク質の機能解析
笠井郁也、松田紘奈、加香孝一郎、植竹徹、萩野颯太、齋藤剛瑠、平井萌絵、深水昭吉
第 28 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会.2024.12.7. (福岡)
20. 心腎障害マウスにおける加齢性・進行性の病態進展に関する研究
丸橋春介、野口和之、本村香織、室町直人、秋山知希、石田純治、臼井丈一、山縣邦弘、深水昭吉
第 28 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会.2024.12.7. (福岡)

招待講演

細胞外分泌型メチル化酵素の発見が切り拓くタンパク質翻訳後修飾シグナル新展開
大徳浩照、池田音緒、小達夏輝、加香孝一郎、深水昭吉
第 97 回日本生化学会大会.2024.11.7. (横浜)

Deciphering the systemic functions of protein arginine methylation: A small change makes a physiological difference during aging.

Akiyoshi Fukamizu

RIKEN BDR Symposium 2025-Towards Redesigning Lifecycles- 2025.3.3-5 (神戸)

受賞

1. 池田音緒 "Excellent Poster Award" TGSW2024 2024.10.4 (つくば)
2. Kasai, F., Kako, K., Maruhashi, S., Uetake, T., Yao, Y., Daitoku, H., and Fukamizu, A.
"γ-enolase (ENO2) is methylated at the N ϵ position of His-190 among enolase isozymes
2024 年度第 32 回日本生化学会 JB 論文賞 2024.11.6. (横浜)
3. 池田音緒 日本生化学会 創立 100 周年の記念ロゴマーク
審査員特別賞 2024.11.27
4. 深水昭吉 Best Faculty Member "血管調節因子による恒常性
機能の解明と組織障害に関する研究" 2025.2.17. (筑波大学)



アウトリーチ

大徳 浩照

筑波大学附属高校 2 年生 筑波大学訪問

「偉大なモデル生物“線虫”を学ぶ」

筑波大学生存ダイナミクス研究センター 2024.6.25

深水 昭吉

“タンパク質メチル化の恒常性機能の研究”

先端医学研究センターセミナー 2024.7.7. 公益財団法人ときわ会常磐病院 (茨城)

深水昭吉

“細胞が持つ 2 つの遺伝素因：情報から読み解くゲノムとエピゲノム”

岐阜大学応用生物科学部 特別講義[Ⅲ] 2024.9.3.-9.4. (岐阜)

学会および社会的活動

深水 昭吉

日本生化学会・常務理事, 副会長

日本心血管内分泌代謝学会・理事

日本高血圧学会・評議員

東北大学 学際科学フロンティア研究所 (運営協議会委員)

東北大学 学際科学フロンティア研究所

(学際融合グローバル研究者育成東北イニシアティブ (TI-FRIS) アドバイザリー
ボード委員)

愛媛大学 プロテオインタラクトーム解析共同研究拠点 (運営委員会委員)

筑波大学 医学医療系トランスボーダー医学研究センター (評価委員会委員)

国立研究開発法人 科学技術振興機構 (JST) 「創発的研究支援事業」(水島パネル)
アドバイザー

国立研究開発法人 科学技術振興機構 (JST) さきがけ「ERATO 鈴木 RNA 修飾生命機能
プロジェクト」運営・評価委員会分科会委員

日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発事業「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」プログラムオフィサー（PO）

日本医療研究開発機構（AMED）「研究開発課題評価に関する規則に基づく研究開発課題の評価」課題評価委員

日本医療研究開発機構（AMED）先端国際共同研究推進プログラム（ASPIRE）
評価委員会委員

文部科学省 学術変革領域研究委員会委員

公益財団法人 日本応用酵素協会（選考委員）

公益財団法人 住友財団（選考委員）

公益財団法人 中外創薬科学財団（選考委員）

一般社団法人 キャノン財団研究助成（選考委員）

科学研究費補助金・外部資金獲得状況

深水 昭吉

研究種目名：AMED-CREST「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」

研究課題名：不可逆的タンパク質メチル化を介した進行性および加齢性心腎障害の
分子基盤

研究期間：2021年度～2026年度

研究種目名：基盤研究（A）

研究課題名：タンパク質ヒスチジンメチル化を介した恒常性維持の役割と分子機序の解明

研究期間：2023年度～2025年度

石田 純治

研究種目名：基盤研究（C）

研究課題名：遺伝子-生理情報の定量解析から紐解く心腎連関の病態形成ネットワーク

課題番号：21K05986

研究期間：2021年度～2024年度

大徳 浩照

研究種目名：基盤研究（B）

研究課題名：細胞外環境におけるタンパク質メチル化酵素の生物学的役割の解明

課題番号：20H02947

研究期間：2024年度～2027年度

研究種目名：奨励金・研究助成（ニチリョー）

研究課題名：細胞応答機能に関する研究

研究期間：2024年度