

高血圧治療薬「メトラゾン」が 線虫の寿命延伸に効果、抗老化薬開発の第一歩

大阪市立大学大学院生活科学研究科の中台(鹿毛)枝里子教授らの研究グループは、ミトコンドリアストレス応答の活性化を緑色蛍光タンパク質 GFP で捉えることができる線虫を用いて既存薬スクリーニングを行い、高血圧治療薬である利尿降圧剤メトラゾンに線虫の寿命を延伸させる効果があることを明らかにしました。また、メトラゾンによる寿命延伸効果は、ミトコンドリアストレス応答経路を介して発揮されることも確認しました。

ミトコンドリアストレス応答を活性化して個体の寿命を伸ばす化合物を見つけるため、線虫 *C. エレガンス* を用いたスクリーニングを行いました。*C. エレガンス* は成虫でも体長 1 mm ほどの小さな動物であり、体が透明なため、生体内の反応を効率よく観察できるという利点があります。また、ヒト遺伝子の約 60-70% について相同な遺伝子を持ち、寿命が最大でも約 3 週間と短いことから、老化研究の代表的なモデル動物の一つでもあります。

今回、ミトコンドリアストレス応答の活性化を緑色蛍光タンパク質 GFP で捉えることができる線虫を使って、約 3000 種類の医薬品等化合物を評価しました(図 1)。



図1. ミトコンドリアストレス応答活性化によりGFP発現が上昇するような遺伝子導入を行った線虫を用いて、化合物のハイスループットスクリーニングを実施。

その結果、高血圧治療薬であるメトラゾンがミトコンドリアストレス応答を活性化させることがわかりました。メトラゾンを投与した線虫の寿命を測ってみると、投与しない線虫に比べて寿命が長くなることがわかりました(図2)。また、メトラゾンによる寿命延伸効果は、ミトコンドリアストレス応答経路を介して発揮されることも確認しました。

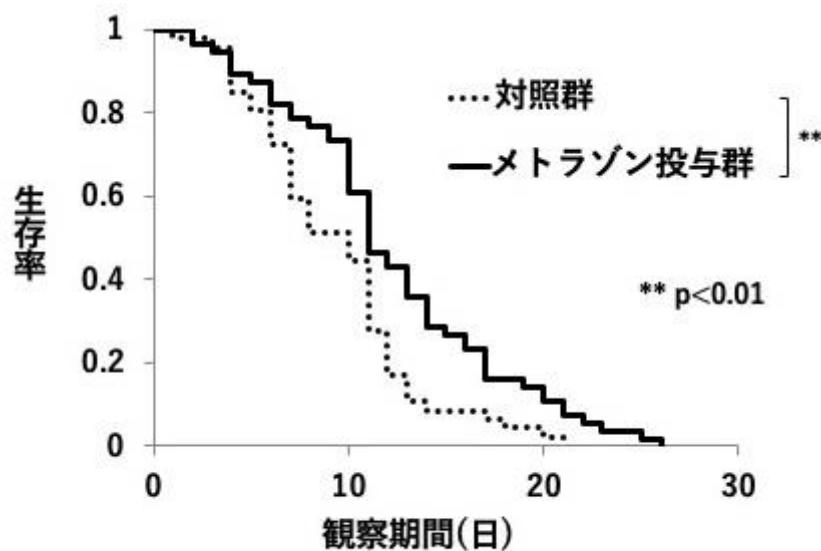


図2. メトラゾン投与により線虫の寿命が有意に延伸

本研究チームは今回線虫を用いて、高血圧治療に使われる利尿降圧剤メトラゾンの寿命延伸効果を発見しました。今回の発見は、メトラゾンという薬の新たな薬効を示唆するとともに、ミトコンドリアストレス応答という抗老化のターゲット、抗老化薬という新たなコンセプトの提示につながる可能性があり、今後、非臨床試験においてメトラゾンの抗老化作用の検証を重ねたうえで、ヒトでの検証へ繋がることが期待されます。

論文情報

タイトル Metolazone upregulates mitochondrial chaperones and extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*

雑誌 Biogerontology

URL : <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09907-6>

日本語リリース <https://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2020/201124>