

2019年10月

〈海外文献紹介〉

## **Regulation of lifespan by neural excitation and REST.**

**Joseph M. Zullo, et al.**

**Nature. 574: 359-364 (2019).**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31619788>

ヒトの寿命は一体何によって決まるのか？この命題を明らかにするために、多くの研究者が寿命を規定する因子の探索に様々な視点から挑み続けている。今回紹介する論文では、寿命の延伸に対して老齢期における神経細胞の興奮抑制が関与していることが示唆された。本論文で筆者らは、死後脳大脳皮質を用いてトランスクリプトーム解析を行い、寿命と相関性のある因子を探索したところ、寿命が長い人では神経細胞興奮に関わる遺伝子の発現が抑制されていることを突き止めた。一方で核内の転写因子 REST の量は、百寿者の前頭前皮質において増加していることが分かった。線虫を用いた解析においても、神経細胞興奮の抑制により寿命が延長し、REST の線虫オルソログである *spr-3* および *spr-4* の機能欠失型変異では神経細胞興奮の上昇が見られ、寿命が長いことで知られる *daf-2* 変異体の寿命を短縮させた。さらに REST、*spr-3*、*spr-4* はそれぞれ哺乳類、線虫の寿命制御に関連する転写因子 FOXO1 と DAF-16 を活性化させた。これらの結果より、REST を介した神経細胞興奮関連因子の調節が、老化の進行過程において重要な役割を担うことが示された。

また寿命延伸には神経細胞の興奮と抑制バランスの不均衡が老化のプロセスに深く寄与している可能性があり、今後の脳内ネットワーク機構の恒常性維持と寿命とのさらなる因果関係の解明が期待される。

(文責：多田敬典)