

【目的】疫学的な研究から、発生・発達期の栄養環境が、成人の健康寿命に強く影響することが示唆されてきた。このような栄養プログラミングは、2型糖尿病や心疾患などの生活習慣病の発症に強く関わる現象であり、動物実験によっても同様の現象が再現されている。しかしながら、発生期のどの栄養分子が、どのように長期的な生理応答を誘導するかについては、ほとんど不明である。興味深いことに、発生期の食餌中チロシン量を特異的に制限すると、代謝状態が再構成され、生殖能や酸化ストレス耐性が向上することが明らかになってきた。本研究の目的は、発生期のチロシン制限が個体に与える影響を解析し、その分子機構を解明することである。

【方法】40種類の栄養素の混合物である合成培地を利用して、ショウジョウバエの成虫および幼虫の食餌からチロシンを制限した。チロシン制限下での発生スピード、個体の成長、アミノ酸プロファイルを含むメタボローム解析、腸組織、脂肪組織におけるトランスクリプトミクス解析を行い、チロシン制限によって個体に起こる変化を解明した。また、チロシン制限下におけるドーパミンの減少が、成体の生理状態を変化させる可能性を考慮して、ドーパミンの摂食、ドーパミン合成の遺伝学的操作を行った。また発生期チロシン制限による成体の記憶・学習能を調べた。

【結果】本研究により、チロシン制限を行った幼虫においては、チロシン量が半分に低下した。このようなアミノ酸制限下での当該アミノ酸の減少は、必須アミノ酸ではいずれにも顕著に見られるが、非必須アミノ酸では、チロシン、アスパラギン、セリンのみで観察された。チロシン欠乏培地における生育は、野生型においては、比較的弱い発生スピードの遅延が認められる一方、チロシン合成酵素 (PAH) のノックダウンにより発生が完全に停止する。従って、チロシンは体内生成により産生される非必須アミノ酸にも関わらず、その体内量を保つためには食餌中からの摂取が必要であることが分かった。チロシン欠乏状態においては、腸組織ではほとんど遺伝子発現に差異がないが、脂肪組織においては飢餓応答に関わる経路の特徴的な活性化が見られた。*4E-BP* の発現上昇に見られるこの飢餓応答は、非必須アミノ酸の中でもチロシン制限によってのみ誘導された。従って、このようなチロシン欠乏に起因した幼虫期の変化が成体の生理状態を規定する可能性が考えられた。一方、チロシン制限によってドーパミンの低下が認められたことから、発生期のドーパミンの低下による脳機能への影響が予想されたが、チロシン制限を経験した個体についても記憶学習のスコアには変化がなかった。また、ドーパミン量を増減した個体において、若干の生理状態の変化が認められたが、発生期チロシンとの関連性は大きく認められなかった。

チロシン制限により脂肪組織で *4E-BP* (*Thor*) の発現誘導が起こる

