

過剰な S-アデノシルメチオニン は、メチル化を阻害し生体リズムを障害する

概要

健康に良いと様々な効能が謳われる各種サプリメントを、大量に摂取する人がいます。しかし、医薬品と異なり手軽に手に入るサプリメントの取り過ぎが、その効能とは逆の悪い作用を体に及ぼしうるかどうかについては、未だ十分に検証されていません。

今回、肝臓や関節の働きを助け、気分を上げると言われるサプリメント S-アデノシルメチオニン (SAME) の体内時計に及ぼす影響を、最新の生物学の手法を用いて検証しました。体内時計の分子本体である時計遺伝子は、全身の細胞にあって時を刻んでおり、これが、睡眠/覚醒やホルモンのサイクルだけでなく、消化、代謝、食欲、免疫など、体のほとんどの機能を調律しています。

京都大学大学院薬学研究科 Jean-Michel Fustin 准教授（研究当時、現：マンチェスター大学生物学研究科・Future Leaders Fellow）と岡村均 京都大学名誉教授（現・医学研究科研究員）らの国際共同研究グループは、SAME が体内時計により駆動される生体リズムを障害することを見つけました。SAME が体内でアデニンとメチルチオアデノシンに分解され、この分解産物が、有害物質としてリズム周期を異常にしたのです。これまで、より多くの SAME があれば、メチル化を促進して、健康に良いのではないかと思われてきました。しかし、過剰量の SAME を摂ることは、逆に危険を伴うことを示唆しています。サプリメントに関しても、医薬品と同様、十分注意して服用することが重要でしょう。

本成果は、2022年4月5日に英国の国際学術誌「Communications Biology」にオンライン掲載されました。

体内代謝

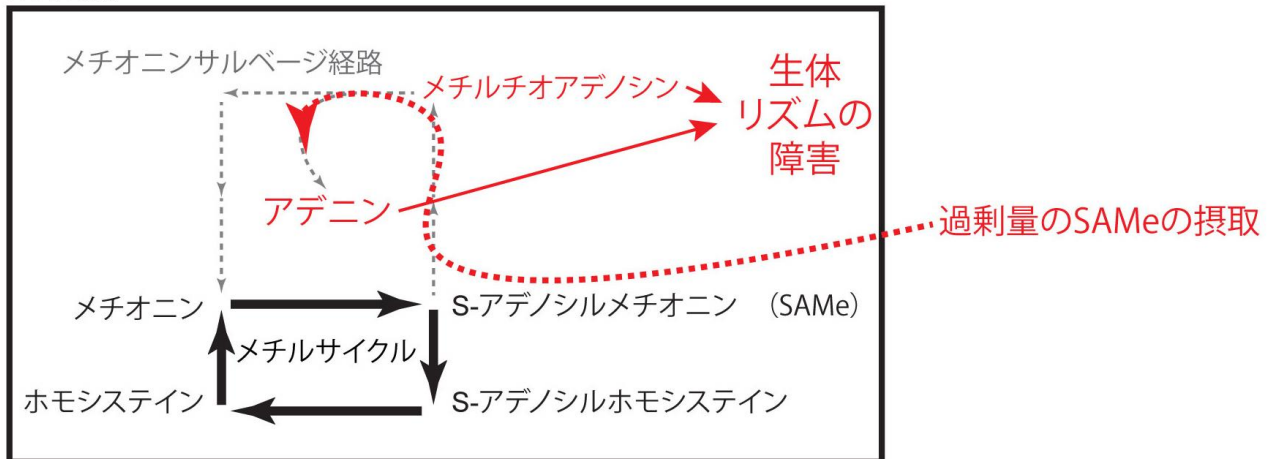


図 SAME は通常、私たちの健康にとって重要な代謝経路であるメチルサイクルで内因的に生成される。SAME を摂取することで、この経路が促進されると考えられている。しかし、過剰な SAME は、代わりにメチオニンサルベージ経路で代謝され、メチルチオアデノシンおよびアデニン合成の増加につながる。

1. 背景

近年、生体の機能は、全身の細胞にある時計遺伝子によって制御されていることが解明されました。この 24 時間のリズムを刻む体内時計は、身体の全ての細胞に存在し、睡眠/覚醒やホルモンのサイクルだけでなく、消化、代謝、食欲、免疫など、ほとんどの体のプロセスを制御する非常にベーシックな機能です。

我々は、メチル化という、生命現象に基本的な反応が、時計遺伝子の刻む体内時計と密にリンクしていることを既に報告しています。今回、メチル化の鍵物質である S-アデノシルメチオニン SAME を過剰摂取すると、体内時計がどのような影響を受けるのかを検証しました。

SAMe は、肝臓や関節の働きを助け、気分も上げると言われ、サプリメントとして人気商品の一つです。はたして、SAMe は、細胞や個体レベルの生体リズムをどのように制御するのでしょうか。

2. 研究手法・成果

SAMe は細胞レベルの体内時計を減弱させ、周期は延長しました。この細胞レベルの変動は、その個体レベルでもリズム周期の延長を引き起こしました。良く似た体内時計の変動は、老化時にも表れるとされ、興味深い現象です。

SAMe が体内でアデニンとメチルチオアデノシンに分解されることが、体内時計の周期異常につながることを明らかにしました。メチルチオアデノシンは、腎臓や肝臓の損傷など、他のさまざまな問題を引き起こす有毒物質であることが知られています。

3. 波及効果、今後の予定

SAMe の分解産物である、アデニンとメチルチオアデノシンは、メチル化の化学反応を抑制します。生物が生きていくために必要な、メチル化の反応には SAMe が必須であるので、健康に良いのではないかと思われてきました。しかし、過剰量の SAMe の摂取は、逆の結果をもたらしました。少なくとも、過剰量の SAMe を摂取すると、その分解産物が、予測とは逆にメチル化を抑制し、その結果、細胞のリズム活動が延長してしまったのです。実際、メチル化の障害は、心臓発作、脳卒中、認知症、うつ病、片頭痛、自閉症、受胎率の低下、癌、先天異常など、さまざまな病気を引き起こすとも言われています。サプリメントに関しても、医薬品と同様、十分注意して服用することが重要でしょう。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、主として、下記の研究機関、助成金の支援を受けて行われました。

- ・ The Medical Research Council (Future Leaders Fellowship MR/S031812/1)
- ・ 文部科学省 科研費 (研究課題番号 26116713; 18H04015)

2019 年度から 2020 年度まで設置された分子代謝学分野の主任として、Fustin 准教授 (当時) が薬学研究科学生である Kazuki Fukumoto、Kakeru Ito、Shiqi Ye、Mayu Yamano、Yuki Toriba と行った研究です。活動の場を提供して下さった京都大学大学院薬学研究科に深謝します。

<研究者のコメント>

我々は、以前よりメチル化と体内時計の関係を探っており、25 億年以上前の生命誕生以来、この両者は、密な関係にあることを報告しています (<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2020-05-27>)。今回の研究は、この代謝とリズムの密接な関係は今も続いており、バランスの取れた食物摂取を心がけることが、快食快眠にとって、必要なことだと、改めて思いました。現在の我々の食生活は人工物であふれており、従来の生

物が進化した状況では考えられなかったことが起こっています。その状況での生体リズムの検索は、従来予期しなかった健康に対する危険を検出することに役立ち、これからの未来の生活にとって、益々重要になると思います。(Fistin・岡村 談)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Excess S-adenosylmethionine inhibits methylation via catabolism to adenine (過剰な S-アデノシルメチオニンは、アデニンへの異化作用を介してメチル化を阻害する)

著者：Kazuki Fukumoto, Kakeru Ito, Benjamin Saer, George Taylor, Shiqi Ye, Mayu Yamano, Yuki Toriba, Andrew Hayes, Hitoshi Okamura & Jean-Michel Fustin

掲載誌：Communications Biology. 2022 Apr 5;5(1):313. doi: 10.1038/s42003-022-03280-5.