

## 6

特集 糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して—老化関連因子サーチュイン・AGEs・p53と寿命—

SIRT7による  
代謝・老化関連疾患制御

吉澤達也, 山縣和也

熊本大学大学院 生命科学研究部 病態生化学分野

サーチュイン（哺乳類ではSIRT1～7）はNAD依存性脱アシル化酵素として働き、代謝・がん・老化などに関与する重要な因子である。SIRT7の研究は遅れていたが、最近重要な研究成果が報告されはじめた。2012年に、がん細胞の基本的特性と腫瘍形成性の維持に重要であることが明らかとなった。つづいて、SIRT7のrRNA転写促進効果の分子機構が解明された。最近では、造血幹細胞の老化にも関与することが報告された。筆者らは、*Sirt7*ノックアウト（KO）マウスでは、高脂肪食で誘導される肥満、脂肪肝、糖尿病が著しく軽減することを発見した。肝臓では、SIRT7がTR4（脂質代謝に重要な核内受容体）の蛋白質分解を抑制し、脂肪酸取り込みとトリグリセリド合成/貯蔵を増加させることを証明した。さらに筆者らは、褐色脂肪組織におけるエネルギー代謝や、骨代謝におけるSIRT7の重要性を明らかにしつつある。このような研究結果から、SIRT7が代謝・老化関連疾患の創薬ターゲットとして大きな可能性をもつことが判明した。

## はじめに

近年、糖尿病・肥満・高血圧といった代謝疾患が世界中で急増しており、その成因解明と治療法の開発は重要な課題である。サーチュインは、代謝・がん・老化などを調節しており、代謝異常症などの創薬ターゲットとして注目されている<sup>1,2)</sup>。サーチュインは、標的蛋白質のリジン残基のアセチル基をNAD依存的に取り除く脱アセチル化酵素として知られている。最近の研究では、アセチル基のみならずマロニル基、スクシニル基、長鎖脂肪酸由来のアシル基などさまざまなアシル基を取り除く酵素活性が新発見されており、サーチュインはリジン残基の脱アシル化酵素

という新たな概念の酵素群として認識されるようになってきた(図1)<sup>3-5)</sup>。

このような背景のなか、SIRT7は最も研究が遅れていた因子であったが、ここ4～5年で非常に重要な研究成果が立て続けに報告されはじめた。2012年、SIRT7の酵素活性とその標的蛋白質が初めて報告された。この研究で、SIRT7はヒストンH3における18番目のリジンのアセチル基を特異的に脱アセチル化すること、さらにこの特異的な脱アセチル化は、がん細胞の基本的特性と腫瘍形成性の維持のために重要であることが明らかとなった<sup>6)</sup>。SIRT7はrDNA転写の調節にかかわることがわかっていたが、その分子機構については長らく不明であった。しかし2013年に、RNAポリメラーゼIサブユニットのPAF53がSIRT7によって脱アセチル化されることが発表された<sup>7)</sup>。

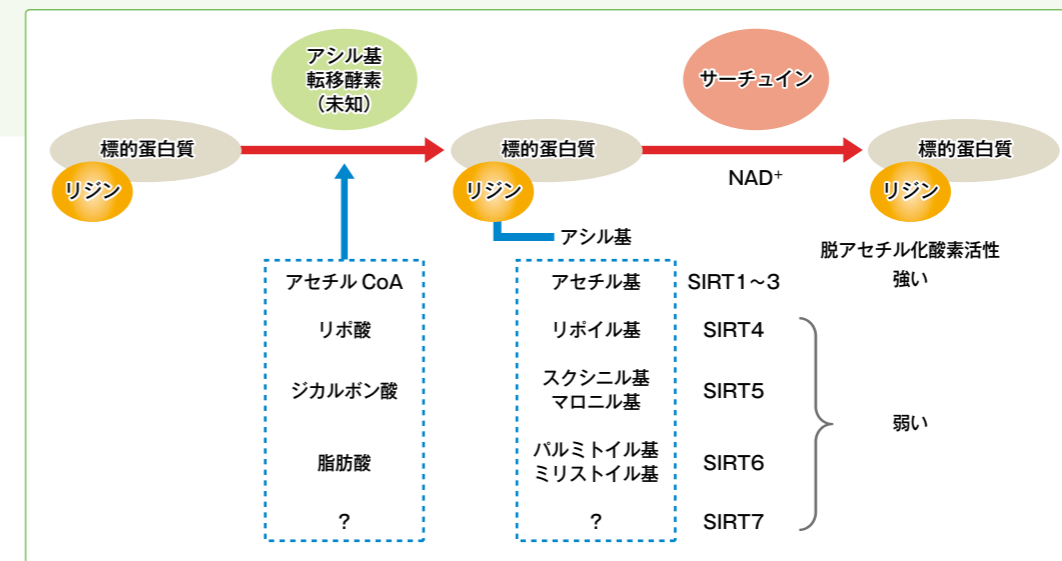


図1 リジン脱アシル化酵素としてのサーチュイン

近年、サーチュインに、アセチル基のみならずマロニル基、スクシニル基、長鎖脂肪酸由来のアシル基などさまざまなアシル基を取り除く酵素活性が新発見されてきた。現在では、サーチュインは、リジン残基の脱アシル化酵素という新たな概念の酵素群として認識されるようになってきた。

マウス個体で証明されている生理機能は、心筋細胞でのストレス応答と細胞死の制御（KOマウスは拡張型心筋症）のみであり<sup>8)</sup>、代謝におけるSIRT7の機能についてはまったく不明であった。そこで筆者らは、SIRT7の代謝における役割と分子機能の解明を試み、2014年にSIRT7が肝臓の脂質代謝調節に重要な役割を果たしていることを報告した<sup>9)</sup>。2016年には、SIRT7が造血幹細胞の老化に関与することが報告された<sup>10)</sup>。本稿では、筆者らの研究結果を中心に、SIRT7の代謝・老化関連疾患制御について概説する。

## 肝臓の脂質代謝を調節するSIRT7

① *Sirt7* KOマウスでは、高脂肪食で誘導される脂肪肝が軽減されている

SIRT1, 3, 6のKOマウスでは脂肪肝を発症することから<sup>11-13)</sup>、筆者らはまず*Sirt7* KOマウスを用いて肝臓の脂質代謝について検討した。その結果、*Sirt1*, 3, 6 KOマ

ウスとは対照的に、高脂肪食によって肝臓へ蓄積される脂肪滴が*Sirt7* KOマウスでは顕著に減少していた(図2)。この組織学的解析結果に一致して、高脂肪食を与えた*Sirt7* KOマウスの肝臓トリグリセリド量は、野生型マウスに比べて有意に低下していた(図2)。一方、通常食を与えた場合には、顕著な差はみられなかった。そこで次に、高脂肪食を与えた*Sirt7* KOマウスの肝臓を用いて、脂質代謝に関与する遺伝子群の発現を調べた。*Sirt7* KOマウスでは、脂肪酸の取り込みにかかわる遺伝子*Cd36*、トリグリセリドの合成にかかわる遺伝子*Mogat1*、貯蔵に重要な遺伝子*Cidea*、*Cidec*の発現が顕著に減少していた。脂肪酸合成に関する遺伝子群やβ酸化にかかわる遺伝子群のいくつかも減少していた。

SIRT7による肝臓の脂質代謝への作用が、肝臓のSIRT7の直接作用によるのかを明らかにするため、筆者らは肝臓特異的*Sirt7* KOマウスを作製・解析したところ、肝臓特異的*Sirt7* KOマウスにおいても、高脂肪食による肝臓へのトリグリセリド蓄積はコントロールマウスに比べて低下していた。そこで次に、培養細胞系にてSIRT7による肝細胞の脂質代謝への作用を解析した。通常食を与え