

5

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—

SIRT6と代謝・老化

來生(道下)江利子

第一三共株式会社・研究開発本部, 横浜市立大学 大学院生命ナノシステム科学研究科

サーチュインファミリーの一員であるSIRT6は、酵素活性部位であるサーチュインドメインが高度に保存されているにもかかわらず、*in vitro*ではSIRT1~3でみられるような強い脱アセチル化活性を示さない。このため遺伝子がクローニングされてから長らくその機能や役割は不明であった。2008年にSIRT6が基質特異的なNAD依存性の脱アセチル化活性をもつことがわかり、生化学的・分子生物学的な解析が飛躍的に進んだ。現在ではゲノムの安定性、免疫、糖代謝、脂質代謝、心・血管疾患、神経疾患、がん、老化、寿命など非常にさまざまな生命現象や疾患において重要な役割を果たしていることが明らかにされ、健康寿命の延伸や疾患の予防や治療の標的として注目されている。本稿ではそのなかでもとくに代謝と老化にフォーカスして最近までの知見を紹介する。

はじめに

Sir2 (Silent information regulator 2: サーチュイン) はNAD依存性のヒストン脱アセチル化酵素で、リボソーマルDNA (rDNA) や、接合型遺伝子座 (HM loci)、テロメア領域のクロマチンサイレンシング因子として出芽酵母で発見された。その後、Sir2に変異を導入すると寿命が半分に短縮し、逆に1コピー余分に発現させると約30~40%も寿命が延びることが見いだされた。さらにSir2による寿命延長効果は、酵母だけではなく、線虫、ショウジョウバエなどの異なる生物種でも相次いで報告され、長寿遺伝子と呼ばれるようになった¹⁾。哺乳類のゲノム上にはSIRT1~7の7種類のサーチュインが存在する。酵素活性部位であるサーチュインドメインのアミノ酸配列はよく保存されているが、N末側、およびC末側の相対性は高くはない。SIRT1は核と細胞質に、SIRT2は細胞質に局在する。

SIRT3, SIRT4, そしてSIRT5はミトコンドリアに局在する。SIRT6とSIRT7は主に核に局在するが、SIRT6は主にクロマチン領域に、SIRT7は核小体に主に局在する²⁾ (図1)。

SIRT6の遺伝子クローニングは2000年に報告されたが、*in vitro*の試験系ではSIRT1~3でみられるような強い脱アセチル化酵素活性を示さないことから、長らくSIRT6の機能や役割は不明のままであった。2005年に初めてSIRT6がモノADPリボース転移酵素活性をもつことが報告され、2008年にヒストンH3の9番目のリジンのアセチル化 (H3K9ac) を基質特異的に脱アセチル化することが明らかにされた³⁾。現在ではヒストン以外の非ヒストンタンパク質の基質も多く見いだされている。また最近ではミリストイル基などの長鎖脂肪酸を脱アシル化する活性をもつことが明らかにされ、その生理的な役割について研究が始められたばかりである⁴⁾。このなかでもとくにSIRT6はヒストンの脱アセチル化によるクロマチン・エピジェネティクス制御を介して、ゲノムの安定性、免疫、糖代謝、脂質代謝、心・血管疾患、神経疾患、がん、老化、寿命など非常に



図1 SIRT1~7の配列相対性と細胞内局在

緑: GFP をタグしたSIRT1~7の局在
青: Hoechst 33342 で核を染色

さまざまな生命現象や疾患にかかわることがわかっている。本稿ではとくに代謝と老化にフォーカスして最近までの知見を紹介したい。

細胞老化とSIRT6

1961年にHayflickによって、ヒトの正常体細胞は*in vitro*で有限分裂寿命をもつことが示された。この現象は細胞老化と定義されており、老化した細胞は、次のような特徴・形質をもつ。① 不可逆的に増殖を停止している状態で、いかなる増殖刺激を与えてもDNA合成を再開せず、静止期や終末分化した細胞とは区別される。② 肥大化や扁平化を特徴とした形態変化を示す。③ 細胞老化マーカーであるSA-β-ガラクトシダーゼの発現や、Senescence-associated heterochromatin foci (SAHF) と呼ばれる老化細胞に特異的なヘテロクロマチンの形成がみられる。④ 染色体末端 (テロメア) の短縮がみられる。⑤ がん抑制遺伝子pRBの上流に位置するサイクリン依存性キナーゼ (CDK) インヒビターであるp16^{INK4} やp21^{Waf1/Cip1/Sdi1} の発現上昇がみられる。⑥ Senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれるサイトカインやケモカインなどの液性因子の分泌がみられる。

このような特徴・形質をもつ老化細胞は、ヒトや、サル、マウスなどで加齢に伴いさまざまな組織・臓器で蓄積することが見いだされており、加齢に伴う組織・臓器の損傷修復や、再生能の低下を引き起こし、変成・萎縮を導くと考えられている。p16^{INK4} を指標に老化細胞を特異的に除去することに成功したマウスでは、腎臓、心臓、脂肪組織の加齢の抑制だけではなく寿命の延長もみられることから、老化細胞の蓄積は、老化や寿命の原因となっていると考えられる。さらに正常な組織・臓器だけではなく、老化関連疾患の病変部位でも老化細胞の蓄積がみられており、病態への関与が示唆されている。これらの知見から、細胞が老化することを防いだり、老化細胞を除去することで病気の発症を抑制したり、改善や治療がみられるのではないかと期待されている。

SIRT6は細胞老化において重要な役割を担う。細胞が老化していくに従いSIRT6の発現は徐々に低下していく。ヒト由来の若い細胞でSIRT6の発現量を抑制すると、細胞老化が誘導され、老化細胞に特徴的な形態変化とSA-β-ガラクトシダーゼの誘導がみられる (図2)。これはSIRT6がH3K9とH3K56の脱アセチル化を介してテロメアクロマチンの安定化に寄与しており、SIRT6の抑制は、早期老化症であるウェルナー症候群の原因遺伝子WRNのテロメア結合を阻害し、テロメアの安定性が失われるためであると考えられている。実際にSIRT6の発現を抑制し