



特集 目標を見据えた高齢者糖尿病管理～実態の理解から薬物療法まで～

糖尿病・血糖降下薬と長寿遺伝子サーチュイン

久野篤史

札幌医科大学 医学部 薬理学講座 准教授

NAD⁺依存性蛋白脱アセチル化酵素であるサーチュイン（ヒトではSIRT1～7）は長寿遺伝子として知られている。さまざまなストレス下で活性化して細胞保護的に作用し、またカロリー制限による抗老化作用にかかわる分子と想定されている。これまでの研究からSIRT1とSIRT3はインスリン分泌、インスリン感受性、そして糖新生抑制に重要な役割を果たすこと、そして糖尿病合併症である心血管病や腎疾患に対し抑制的に作用することが示されている。臨床の場で使用可能なサーチュイン活性化薬はないが、カロリー制限を模倣する可能性のあるSGLT2阻害薬や、AMPKを活性化することで知られるメトホルミンにはサーチュイン活性化作用が報告されている。以上から、サーチュインは糖尿病の病態や合併症に対する重要な治療標的と考えられ、またSGLT2阻害薬・メトホルミンの臓器保護効果にも関与する可能性がある。

はじめに：長寿遺伝子サーチュインとは

サーチュインは酵母でみつかったSir2 (silent information regulator 2) のホモログである。分裂酵母ではSir2を高発現させると寿命が延び、Sir2発現を抑制すると寿命が短縮する。この作用からSir2は長寿遺伝子と呼ばれ注目を集めてきた¹⁾。サーチュインは酵母、線虫、ハエから哺乳類、ヒトに至るまで幅広く保存されている遺伝子である。寿命延長のための介入として最もよく知られているのはカロリー制限であり、酵母やハエに加えて、マウス、サルといった哺乳動物、霊長類にまでカロリー制限による抗加齢効果が示されている。酵母やハエではカロリー制限による効果はSir2がなくなると減弱することから、Sir2はカロリー制限による抗老化の効果に大きな役割を果たしていると考えられている²⁾。

ヒトではサーチュインは7種類(SIRT1～7)存在し、それぞれは局在が異なっている(図1)。SIRT1は最も

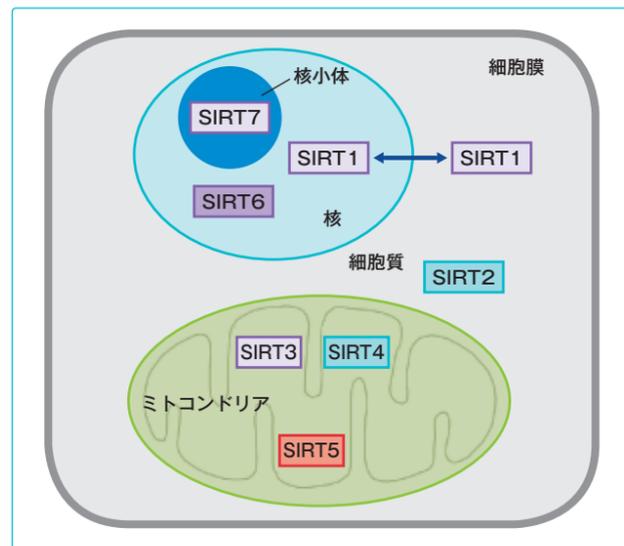


図1 各サーチュインの主な細胞内局在
SIRT1は核と細胞質、SIRT2は細胞質、SIRT3、SIRT4、SIRT5はミトコンドリア、SIRT6は核、SIRT7は核小体に局在する。

研究が進んでいるサーチュインで、当初は核に局在するとされていたが、筆者らのグループはSIRT1が核と細胞質を行き来する蛋白であることを見いだした³⁾(図1)。

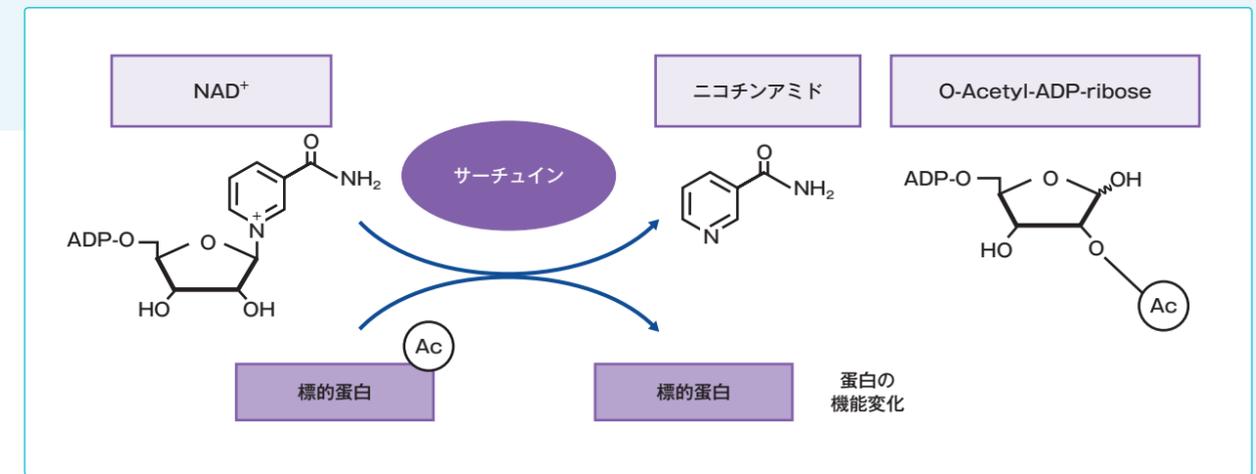


図2 サーチュインによるNAD⁺依存性脱アセチル化反応

サーチュインはNAD⁺を使って標的蛋白を脱アセチル化する。
NAD⁺: nicotinamide adenine dinucleotide, Ac: アセチル基

またSIRT3はミトコンドリアに局在するサーチュインである。サーチュインの本体は、NAD⁺を使って蛋白のリジン残基を脱アセチル化する酵素である⁴⁾。アセチル化修飾はプラス電荷を有するリジン残基からプラス電荷を失わせることとなるため、蛋白の立体構造に変化が生じ、その機能が変わる(図2)。細胞のエネルギー源となるグルコースが不足して細胞が飢餓状態となると、解答系とクエン酸回路で産生されるNADH量が低下するため、相対的にNAD⁺/NADH比が上昇する。これがサーチュイン活性化に結びつき、標的蛋白の脱アセチル化を介し細胞内のエネルギー状態を是正して細胞を保護する方向にはたらく。SIRT1の標的蛋白には核内のヒストンや転写因子・転写コアクチベータが知られており、SIRT1には遺伝子発現を調節するはたらきがある。たとえば、SIRT1はミトコンドリア生合成に重要な転写コアクチベータであるペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターγ共役因子を脱アセチル化して活性化し、ミトコンドリア機能を高める⁵⁾。またSIRT1の細胞質での標的として、オートファジーを実行するATG5を脱アセチル化してオートファジーを活性化することも報告されている⁶⁾。一方SIRT3はミトコンドリアのマトリックスに局在して、アセチルCoA合成酵素2の脱アセチル化を介した活性上昇によりアセチルCoAの量を増加させたり⁷⁾、スーパーオキシドジスムターゼ2を脱アセチル化して活性を高めることにより酸化ストレス耐性を増強させたりする⁸⁾などして、エネルギー状態の改善や抗

酸化にはたらく。そのようなはたらき以外にも、サーチュインは細胞死抑制、細胞老化抑制、DNA修復、抗炎症など多彩な細胞の機能にかかわることが知られている¹⁾。したがって、カロリー制限下でNAD⁺/NADH比が上昇するような状況では、サーチュイン活性化によるさまざまな細胞保護的な作用がもたらされる可能性がある。

サーチュインの細胞保護効果に着目して、これまで筆者らのグループはSIRT1を活性化させるレスベラトロールが慢性心不全モデル動物の心機能改善や生存率延長⁹⁾、筋ジストロフィーモデルの骨格筋障害や心機能障害の抑制¹⁰⁻¹²⁾といった保護的作用をもたらすことを報告してきた。さらに筆者らはヒト筋ジストロフィー患者に対しレスベラトロールの効果を検証する臨床研究を行い、レスベラトロールにより筋力や運動機能が増強することを見いだした¹³⁾。以上のサーチュインの機能や臓器保護効果からは、代謝異常症である糖尿病の病態においてサーチュインのはたらきがきわめて重要であることは想像に難くない。本稿ではこれまでに知られている糖尿病におけるサーチュインの役割、およびナトリウムグルコース共輸送体2 (sodium glucose cotransporter 2; SGLT2) 阻害薬を中心とした血糖降下薬のサーチュインに対する効果について、SIRT1とSIRT3を中心に筆者らの成績を含め概説する。