

65 サーチェイン (SIRT7) による代謝制御機構の解明

山縣 和也

サーチェインは NAD 依存性脱アセチル化酵素であり、翻訳後修飾の制御を介して代謝、ストレス応答、老化、発がんなど種々の生命現象に深く関与することが報告されている。哺乳類では7種類のサーチェイン (SIRT1-SIRT7) の存在が知られているが、SIRT7の代謝作用は不明であった。我々は SIRT7 のノックアウト (KO) マウスを用いて SIRT7 の働きについて検討を行った。その結果、*Sirt7* KO マウスにおいては高脂肪食により惹起される脂肪肝・肥満・糖尿病などの代謝異常がコントロールに比して軽度であることが判明した。また SIRT7 は Cul4B E3 ユビキチン複合体の活性を抑制することで脂質蓄積作用を持つ転写因子 TR4 の発現を増加させることで肝臓内脂質蓄積を制御していること、褐色脂肪組織 (BAT) の活性を制御することでエネルギー代謝を調節していることが明らかになった。

本研究において SIRT7 結合タンパク質の検索を行ったところ Cul4B E3 ユビキチン複合体の構成分子である DDB1 が SIRT7 に結合することが判明した。さらに SIRT7 は DDB1 を脱アセチル化する作用を有することが判明したことから、DDB1 のアセチル化状態が Cul4B E3 ユビキチン複合体の活性を制御している可能性が考えられた (Karim MF. BBRC 2017)。また、脂肪細胞特異的 *Sirt7* KO マウスを作製したところ、全身性の KO マウスと同様な熱産生の亢進が認められたことから、BAT 自身の SIRT7 が熱産生・エネルギー代謝制御に重要であることが明らかになった。

SIRT7 は DDB1 を脱アセチル化することで Cul4B 複合体の活性を低下させ、肝における脂質蓄積を制御する

