
総 説

脱アシル化酵素 SIRT7 による 多様な生体恒常性維持機構

吉 澤 達 也*

京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生物学（生物学教室）

Divergent Homeostatic Mechanisms of NAD⁺-dependent Deacylase SIRT7

Tatsuya Yoshizawa

*Cell Biology, Graduate School of Medical Science,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

サーチュイン（哺乳類では SIRT1-7）は元来 NAD⁺ 依存性ヒストン脱アセチル化酵素として研究されてきたが、現在ではヒストンのみならず転写因子や酵素などを制御し、様々な代謝・がん・老化の調節因子として重要な役割を担っており、老化・生活習慣病関連疾患の治療標的として研究・開発されている。また、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、中鎖鎖脂肪酸由来のアシル基など様々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。SIRT7 の研究は遅れていたが、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て以来、我々の研究グループを筆頭に SIRT7 による多様な生体恒常性維持機構を報告している。また、SIRT7 の分子酵素学的解明も進んできた。この様な研究結果より、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持つことが判明した。ここで我々の研究成果の概要をまとめ、今後の研究展開も述べる。

キーワード：サーチュイン、脱アシル化、SIRT7、代謝、老化。

Abstract

Sirtuins (SIRT1-7 in mammals) were originally studied as NAD⁺-dependent histone deacetylases, but now play important roles as regulators of various metabolism, cancer, and aging by regulating transcription factors and enzymes as well as histones. It is being researched and developed as a therapeutic target for aging- and lifestyle-related diseases. In addition, as recent studies revealed that sirtuins can remove various fatty-acyl groups from lysine residues, sirtuins are now recognized as a new group of enzymes that deacylate lysine residues. Although the physiological roles of SIRT7 are poorly defined, since it was demonstrated that SIRT7 is necessary for maintaining the fundamental

令和 7 年 3 月 29 日受付 令和 7 年 3 月 31 日受理

*連絡先 吉澤達也 〒606-0823 京都府京都市左京区下鴨半木町 1-5 稲盛記念会館 3 階

yoshizaw@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.134.05.285

properties of the cancer cell phenotype and stabilizing the tumorigenicity of human cancer in 2012, divergent homeostatic mechanisms of SIRT7 have been reported by especially our research group and others. Molecular enzymatic elucidation of SIRT7 has also been progressing. These studies have revealed that SIRT7 has great potential as a drug target for metabolic and aging-related diseases. Here, we summarize our findings and discuss future developments.

Key Words: Sirtuins, Deacylation, SIRT7, Metabolism, Aging.

サーチュインについて

近年、糖尿病・肥満・高血圧に代表される老化・生活習慣病関連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す。サーチュインは、多くの代謝・がん・老化などを調節しており、老化・生活習慣病関連疾患の創薬ターゲットとして注目されている¹³⁾。サーチュインは、標的タンパク質のリジン残基に付加されたアセチル基を 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が、近年の分子酵素学的研究により、サーチュインはアセチル基のみならず様々な脂肪酸由来のアシル基を取り除く酵素活性が新発見されてきた(図1)。哺乳類ではサーチュインは7つ(SIRT1-7)存在し、それぞれ異なる局在・酵素活性を持つことが示されている(図2)。例

えば、SIRT5は脱アセチル化活性が非常に低く、脱スクシニル活性が高い。SIRT1は脱アセチル化活性が非常に高く、他の脱アシル化活性も幅広く高めであるが、脱スクシニル活性はほとんどない。また、多くのノックアウト(KO)マウスの解析から、それぞれ標的タンパク質と生体での役割が異なることが明らかとなっている。例えば、あるサーチュインはがんに対して抑制的に働くが、あるサーチュインは促進的に働いている。

サーチュインの分子酵素学的な研究はよく進んでいるが、個体レベルでのそれぞれの脱アシル化活性の重要性は、解析法の限界から直接証明することが困難であり、KOマウスの表現型と標的タンパク質のアシル化状態の変容を解析し、*in vitro*の解析と組み合わせて重要性を主張しているのが現状である。特に、中鎖脂肪酸

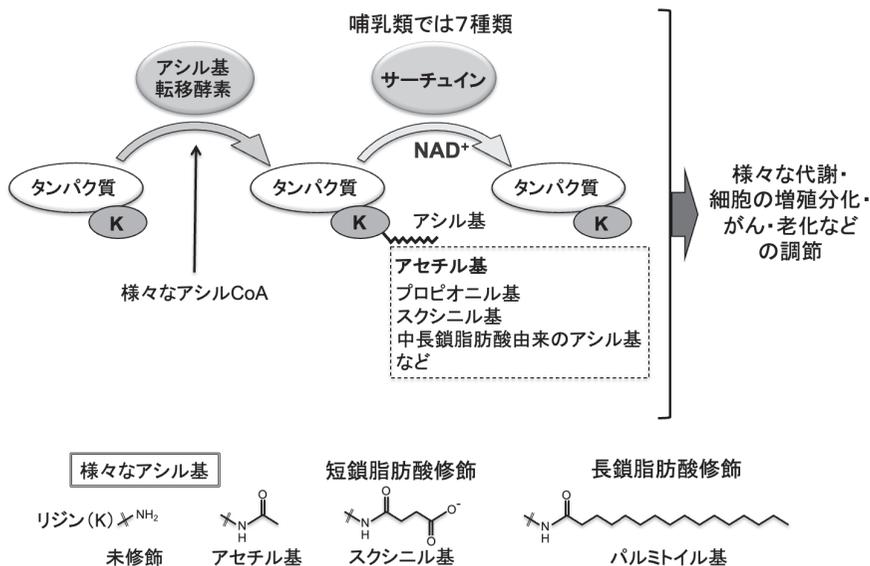


図1 NAD^+ 依存性脱アシル化酵素としてのサーチュイン

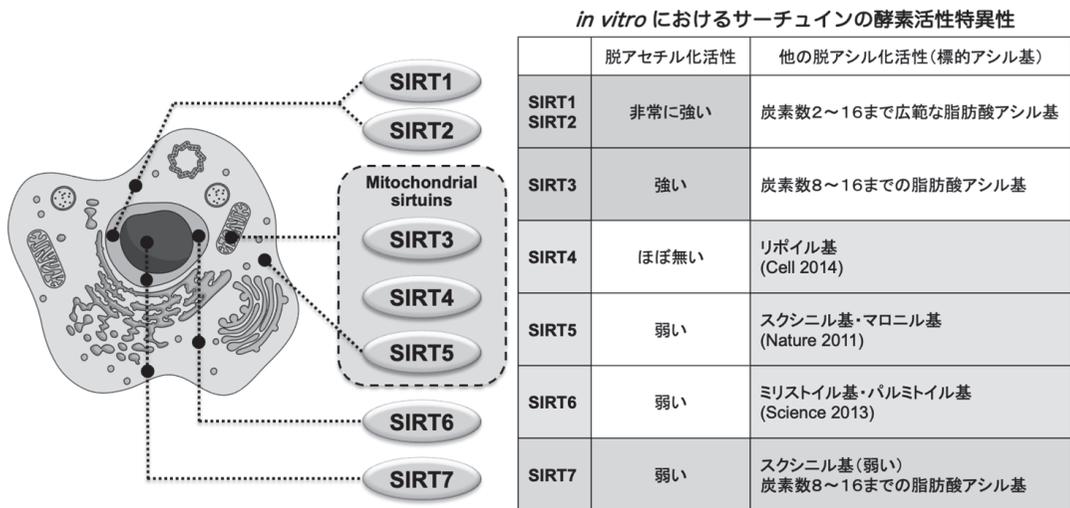


図2 哺乳類のサーチュインは7つあり、それぞれ異なる局在・酵素活性を持つ

酸由来のアシル化修飾に関しては、脂肪酸アシル化されるタンパク質自体の報告が極めて少なく、環境(加齢や生活習慣)の変化による脂肪酸アシル化修飾調節の破綻と疾患の連関についてはほとんど明らかにされていない。

このように、サーチュインファミリーは個々の分子機構と役割が異なり非常に複雑で未解明な部分が多いにも関わらず、一般的にはサーチュインは抗老化因子で活性化すれば健康に良いと単純に考えられている。この原因として、サーチュインの研究は基礎的・臨床的研究を含めSIRT1に偏っており、他のサーチュインの作用や分子機能の解明が遅れているため、Sirtuin全体の機能=SIRT1の機能で語られることが挙げられる。そこで我々は、2010年ごろから研究の遅れていたSIRT7に焦点を当て、個々の詳細な生理作用と徹底した分子機能の解明を行ってきた。

脂肪肝・肥満・糖尿病に関与するSIRT7

過食や運動不足といった生活習慣の変化に伴い、我が国において肥満・糖尿病・脂肪肝などの代謝異常に伴う疾患が急激に増加している。肥満や糖尿病は健康寿命や生活の質を損なうと共に、日本人の主要な死因である心血管障害の

発症リスクに強く関係している。また、脂肪肝の一部は、肝硬変から肝がんに至る場合があることも判明している。超高齢化社会を迎えて、代謝異常症の成因・発症機構を解明することは重要な医学的・社会的問題であるが、その分子機構については不明な点が多く残されている。

そこで、我々はまず *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、高脂肪食によって肝臓へ蓄積される脂肪滴・トリグリセリド量が、*Sirt7* KO マウスでは野生型(WT)マウスに比べて顕著に減少していた。一方、通常食を与えた場合には、顕著な差は見られなかった。*Sirt7* KO マウスでは、脂肪酸の取り込みに関わる遺伝子 *Cd36*、トリグリセリドの合成に関わる遺伝子 *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。また、高脂肪食を与えた *Sirt7* KO マウスは、高脂肪食を与えた WT マウスに比べて肥満になりにくく、インスリン抵抗性が改善しており、血糖値が低くなっていることが判明した。このような表現型は、SIRT1, SIRT3, SIRT6 の KO マウスとは明らかに対照的であった。

SIRT7による脂肪蓄積制御の分子メカニズムを解析した結果、SIRT7はユビキチン-プロテアソーム経路の制御を介して、肝臓の脂質

代謝を調節することが明らかになった⁴⁾。肝細胞では、SIRT7はDCAF1/DDB1/CUL4B E3ユビキチンリガーゼ複合体に結合し、それによりTR4のユビキチン化と分解を阻害している。分解を逃れたTR4はCd36などの脂質代謝関連遺伝子群の発現を上げる。結果的に脂肪酸を取り込み貯蔵する経路が働き、過剰の脂肪を摂取した場合には、肝臓に脂肪が蓄積していくことになる。一方、SIRT7が働かない場合には、TR4は分解の方向に傾き、脂肪酸を取り込み貯蔵する経路が低下しているため、過剰の脂肪を摂取した場合でも肝臓に脂肪が貯まりにくくなるのである。

褐色脂肪組織における熱産生を調節する SIRT7

脂肪組織には、内臓脂肪や皮下脂肪など脂肪を貯蓄する白色脂肪組織と、脂肪を分解して熱を産生する褐色脂肪組織 (BAT) が存在する。BATは寒冷刺激や食事摂取によるエネルギー消費の亢進に重要であり、褐色脂肪細胞の機能低下や数の減少は肥満やメタボリック症候群の一因になることが明らかになってきた。さらに、BATが自らの代謝産物やホルモンなどを分泌して、脳・肝臓・筋肉などに働きかけ、全身のエネルギー代謝などを調節することが明らかになりつつある。したがって、BAT活性化・抑制化の分子メカニズムは、メタボリック症候群などの予防・治療法開発の標的として盛んに研究されている。

そこで我々は、*Sirt7* KO マウス、脂肪組織のみでSIRT7を欠損させたマウス、BATのみでSIRT7を欠損させたマウスを解析したところ、全てのSIRT7変異マウス系統群で対照群に比べて体温とエネルギー消費量が高いことを見出した。SIRT7による熱産生とエネルギー消費の抑制分子メカニズムを解析した結果、SIRT7はRNA結合タンパク質であるIMP2のアセチル化修飾を取り除くことで、脱共役タンパクUCP1 (BATでエネルギーをATP合成に利用することなく熱として放散させる分子) のmRNA量とタンパク質量を減少させ、BATの

熱産生を抑えるという新たなメカニズムを解明することができた⁵⁾。また、SIRT7が全身のエネルギー代謝に関与するBATのホルモン産生を抑えていることも見出しており、BATのSIRT7は熱産生とエネルギーの無駄遣いを抑えている重要な酵素であると考えられる⁵⁾。

エネルギー代謝の恒常性維持には、促進と抑制の両方のメカニズムが必須である。これまでに報告されたサーチュインは全てBATを活性化させる働きがあるが、SIRT7はBATの熱産生において明白にこれらとは反対の役割を果たしていた。SIRT1, SIRT3, SIRT5は、高脂肪食や寒冷刺激などのストレスがなければBATの熱産生に影響を与えないことから、拮抗的に働くSIRT6とSIRT7が通常環境下でのBATの熱産生に決定的な因子であると言える。これらの研究成果から、SIRT7によるIMP2/UCP1の調節経路がメタボリック症候群の新たな予防・治療薬開発のための標的となることが期待される。また、がん悪液質・熱傷・感染症などエネルギー消費量が異常に亢進する病態への応用も考えられた。

骨組織において骨形成を制御する SIRT7

骨粗鬆症は骨量と骨質の低下により骨折が起こりやすくなる疾患であり、我が国における患者数は1300万人を超え、予備軍を含めると2000万人と言われている。加齢による骨の老化は骨粗鬆症の最大の要因の一つである。大腿骨頸部や椎骨の骨折は、寝たきりの原因となり、要介護、QOLの低下、全身の機能低下、死亡率の増加などを引き起こすため、骨粗鬆症の対策は超高齢社会における重要な課題である。サーチュインは、様々な代謝制御に関与する重要な因子であるが、骨代謝に関しての報告は少なく、ほとんど明らかになっていなかった。

そこで我々は、SIRT7の骨組織における役割を解析したところ、*Sirt7* KO マウスでは骨量が減少していることを見出した。さらに、骨形態計測の結果、骨形成および骨芽細胞数の低下が明らかになった。骨芽細胞特異的にSIRT7を欠損させたマウスにおいても同様の結果が得

られたことから、骨芽細胞のSIRT7は骨形成に重要であることが判明した。SIRT7による骨芽細胞の分化制御メカニズムを解析した結果、骨芽細胞の分化に必須の転写制御因子SP7/Osterixの活性化には、SIRT7によるSP7/Osterixタンパク質の368番目リジン残基のアセチル基ではない他のアシル基の除去が重要であることが明らかとなった⁶⁾。

骨形成の低下は老人の骨粗鬆症でよく見られるが、そのメカニズムは十分に明らかとは言えない。そこで、核内に存在するサーチュイン(SIRT1, 6, 7)の骨組織における発現を若いマウスと老齢マウスで調べたところ、SIRT7は加齢により減少することが判明した⁶⁾。老化した場合などSIRT7が十分に働かない状況では、SP7/Osterixの転写活性が低いために骨芽細胞による骨形成が損なわれ、骨粗鬆症が引き起こされると考えられた。

おわりに

我々のSIRT7による多様な生体恒常性維持機構の研究により、SIRT7が老化・生活習慣病関連疾患の創薬ターゲットとして大きな可能

性を持つことが判明した(図3)。例えば、SIRT7の阻害剤が開発されれば、脂肪肝と肥満を軽減し、余剰脂質の燃焼を褐色脂肪組織において増強させる効果が予想される。また、これら肥満と脂肪肝の軽減を介した糖尿病の改善も予想されることから、脂質代謝異常を伴うメタボリックシンドローム全般の画期的治療薬となりうると考えられる。そのためにも、未だ十分な解明がされていないリジン脱アシル酵素としてのSIRT7のさらなる分子解剖が必須であろう。その様な状況で、*in vitro*においてSIRT7がアセチル基よりも中鎖脂肪酸由来のアシル基を取り除く活性が強いことが報告された⁷⁾。我々もこの報告以前から同様のデータを既に得ており、SIRT7の脱アシル化活性について、*in vivo*での解析を含めた詳細な研究を続けている。この様なSIRT7の分子解剖は世界的にしばらく続くと思われ、競争は熾烈であるが、我々はこの困難な課題を一つ一つ解明し、将来の老化・生活習慣病関連疾患の予防や治療に貢献できることを目指している。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

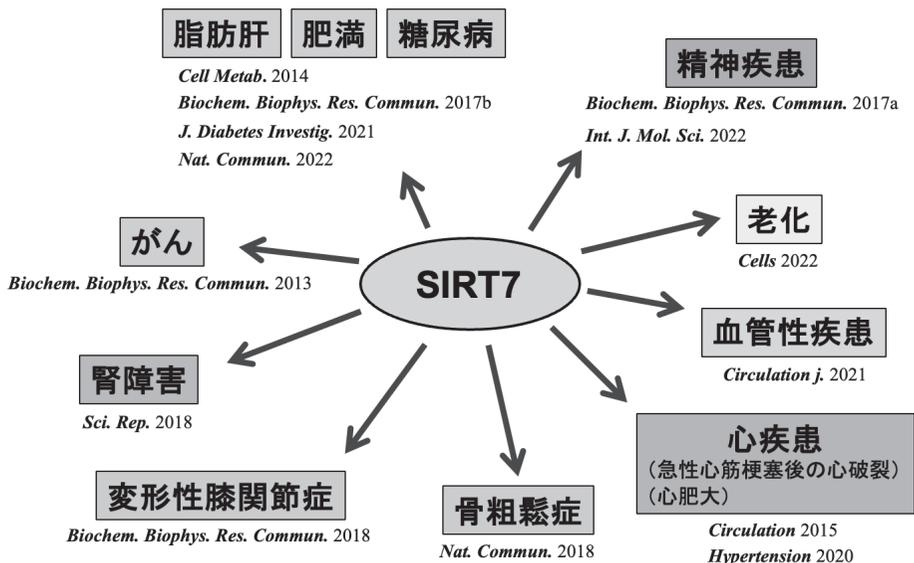


図3 我々の研究成果から判明した老化・生活習慣病関連疾患におけるSIRT7の多様な作用

文 献

- 1) Guarente L, Franklin H. Epstein Lecture: Sirtuins, aging, and medicine. *N. Engl. J. Med.*, 364: 2235-2244, 2011.
- 2) Houtkooper RH, Pirinen E, and Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 13: 225-238, 2012.
- 3) Bonkowski MS and Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 17: 679-690, 2016.
- 4) Yoshizawa T, Karim MF, Sato Y, Senokuchi T, Miyata K, Fukuda T, Go C, Tasaki M, Uchimura K, Kadomatsu T, Tian Z, Smolka C, Sawa T, Takeya M, Tomizawa K, Ando Y, Araki E, Akaike T, Braun T, Oike Y, Bober E, Yamagata K. SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Metab.*, 19: 712-721, 2014.
- 5) Yoshizawa T, Sato Y, Sobuz SU, Mizumoto T, Tsuyama T, Karim MF, Miyata K, Tasaki M, Yamazaki M, Kariba Y, Araki N, Araki E, Kajimura S, Oike Y, Braun T, Bober E, Auwerx J, Yamagata K. SIRT7 suppresses energy expenditure and thermogenesis by regulating brown adipose tissue functions in mice. *Nat. Commun.*, 13: 7439, 2022.
- 6) Fukuda M, Yoshizawa T, Karim MF, Sobuz SU, Korogi W, Kobayashi D, Okanishi H, Tasaki M, Ono K, Sawa T, Sato Y, Chirifu M, Masuda T, Nakamura T, Tanoue H, Nakashima K, Kobashigawa Y, Morioka H, Bober E, Ohtsuki S, Yamagata Y, Ando Y, Oike Y, Araki N, Takeda S, Mizuta H, Yamagata K. SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix. *Nat. Commun.*, 9: 2833, 2018.
- 7) Kuznetsov VI, Liu WH, Klein MA, Denu JM. Potent activation of NAD⁺-dependent deacetylase Sirt7 by nucleosome binding. *ACS Chem. Biol.*, 17: 2248-2261, 2022

著者プロフィール



吉澤 達也 Tatsuya Yoshizawa

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生物学・教授

略歴：1999年3月 東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了 博士（農学）取得

1999年4月～2007年3月

新潟大学歯学部（歯科薬理学教室）助手

2007年4月～2010年9月

コロンビア大学遺伝発生学部門（Gerard Karsenty 研究室）研究員

2010年10月～2011年9月

熊本大学大学院生命科学研究部（病態生化学講座）助教

2011年10月～2014年8月

熊本大学大学院生命科学研究部（病態生化学講座）講師

2014年9月～2024年3月

熊本大学大学院生命科学研究部（病態生化学講座）准教授

2015年5月～2018年3月

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（医系）非常勤講師

2024年4月～現職

専門分野：分子生物学，細胞生物学，骨代謝学，内分泌代謝学

- 主な業績：1. [Yoshizawa T*](#), Sato Y, Sobuz SU, Mizumoto T, Tsuyama T, Karim MF, Miyata K, Tasaki M, Yamazaki M, Kariba Y, Araki N, Araki E, Kajimura S, Oike Y, Braun T, Bober E, Auwerx J, Yamagata K*. SIRT7 suppresses energy expenditure and thermogenesis by regulating brown adipose tissue functions in mice. *Nat Commun*, **13**: 7439, 2022.
2. Fukuda M, [Yoshizawa T*](#), Karim MF, Sobuz SU, Korogi W, Kobayashi D, Okanishi H, Tasaki M, Ono K, Sawa T, Sato Y, Chirifu M, Masuda T, Nakamura T, Tanoue H, Nakashima K, Kobashigawa Y, Morioka H, Bober E, Ohtsuki S, Yamagata Y, Ando Y, Oike Y, Araki N, Takeda S, Mizuta H, Yamagata K. SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix. *Nat Commun*, **9**: 2833, 2018.
3. [Yoshizawa T](#), Karim MF, Sato Y, Senokuchi T, Miyata K, Fukuda T, Go C, Tasaki M, Uchimura K, Kadomatsu T, Tian Z, Smolka C, Sawa T, Takeya M, Tomizawa K, Ando Y, Araki E, Akaike T, Braun T, Oike Y, Bober E, Yamagata K*. SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Metab*, **19**: 712-721, 2014.
4. Ferron M, Wei J, [Yoshizawa T](#) (co-first), Henriksen K, Fattore AD, DePinho RA, Bollerslev J, Teti A, Ducy P, Karsenty G*. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*, **142**: 296-308, 2010.
5. [Yoshizawa T](#), Hinoi E, Jung DY, Kajimura D, Ferron M, Seo J, Graff JM, Kim JK, Karsenty G*. The transcription factor ATF4 regulates glucose metabolism in mice through its expression in osteoblasts. *J Clin Invest*, **119**: 2807-2817, 2009.
6. [Yoshizawa T](#), Takizawa F, Iizawa F, Ishibashi O, Kawashima H, Matsuda A, Endo N, Kawashima H*. Homeobox protein MSX2 acts as a molecular defense mechanism for preventing ossification in ligament fibroblasts. *Mol Cell Biol*, **24**: 3460-3472, 2004.
7. [Yoshizawa T](#), Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, Kawakami T, Arioka K, Sato H, Uchiyama Y, Masushige S, Fukamizu A, Matsumoto T, Kato S*. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet*, **16**: 391-396, 1997.