3. Sinha, S.; Lieberburg, I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 11049.
4. Vassar, R.; Bennett, B. D.; Babu-Khan, S.; Kahn, S.; Mendiaz, E. A.; Denis, P.; Teplow, D. B.; Ross, S.; Amarante, P.; Loeloff, R.; Luo, Y.; Fisher, S.; Fuller, J.; Edenson, S.; Lile, J.; Jarosinski, M. A.; Biere, A. L.; Curran, E.; Burgess, T.; Louis, J. C.; Collins, F.; Treanor, J.; Rogers, G.; Citron, M. *Science* **1999**, *286*, 735.
5. Yan, R.; Bienkowski, M. J.; Shuck, M. E.; Miao, H.; Tory, M. C.; Pauley, A. M.; Brashier, J. R.; Stratman, N. C.; Mathews, W. R.; Buhl, A. E.; Carter, D. B.; Tomasselli, A. G.; Parodi, L. A.; Heinrikson, R. L.; Gurney, M. E. *Nature* **1999**, *402*, 533.
6. Sinha, S.; Anderson, J. P.; Barbour, R.; Basi, G. S.; Caccavello, R.; Davis, D.; Doan, M.; Dovey, H. F.; Frigon, N.; Hong, J.; Jacobson-Croak, K.; Jewett, N.; Keim, P.; Knops, J.; Lieberburg, I.; Power, M.; Tan, H.; Tatsuno, G.; Tung, J.; Schenk, D.; Seubert, P.; Suomensaari, S. M.; Wang, S.; Walker, D.; Zhao, J.; McConlogue, L.; John, V. *Nature* **1999**, *402*, 537.
7. Hussain, I.; Powell, D.; Howlett, D. R.; Tew, D. G.; Meek, T. D.; Chapman, C.; Gloger, I. S.; Murphy, K. E.; Southan, C. D.; Ryan, D. M.; Smith, T. S.; Simmons, D. L.; Walsh, F. S.; Dingwall, C.; Christie, G. *Mol. Cell. Neurosci.* **1999**, *14*, 419.
8. (a) Ghosh, A. K.; Shin, D.; Downs, D.; Koelsch, G.; Lin, X.; Ermolieff, J.; Tang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3522; (b) Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Harwood, C.; Kawahara, R.; Shin, D.; Hussain, K. A.; Hong, L.; Loy, J. A.; Nguyen, C.; Koelsch, G.; Ermolieff, J.; Tang, J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2865.
9. Tung, J. S.; Davis, D. L.; Anderson, J. P.; Walker, D. E.; Mamo, S.; Jewett, N.; Hom, R. K.; Sinha, S.; Thorsett, E. D.; John, V. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 259.
10. Tamamura, H.; Kato, T.; Otaka, A.; Fujii, N. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2468.
11. Shuto, D.; Kasai, S.; Kimura, T.; Liu, P.; Hidaka, K.; Hamada, T.; Shibakawa, S.; Hayashi, Y.; Hattori, C.; Szabo, B.; Ishiura, S.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4273.
12. Kimura, T.; Shuto, D.; Kasai, S.; Liu, P.; Hidaka, K.; Hamada, T.; Hayashi, Y.; Hattori, C.; Asai, M.; Kitazume, S.; Saido, T. C.; Ishiura, S.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1527.
13. (a) Kimura, T.; Shuto, D.; Hamada, Y.; Igawa, N.; Kasai, S.; Liu, P.; Hidaka, K.; Hamada, T.; Hayashi, Y.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 211; (b) Asai, M.; Hattori, C.; Iwata, N.; Saido, T. C.; Sasagawa, N.; Szabó, B.; Hashimoto, Y.; Maruyama, K.; Tanuma, S.; Kiso, Y.; Ishiura, S. *J. Neurochem.* **2006**, *96*, 533.
14. Kimura, T.; Hamada, Y.; Stochaj, M.; Ikari, H.; Nagamine, A.; Abdel-Rahman, H.; Igawa, N.; Hidaka, K.; Nguyen, J.-T.; Saito, K.; Hayashi, Y.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2380.
15. Hamada, Y.; Igawa, N.; Ikari, H.; Ziora, Z.; Nguyen, J.-T.; Yamani, A.; Hidaka, K.; Kimura, T.; Saito, K.; Hayashi, Y.; Ebina, M.; Ishiura, S.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4354.
16. Hamada, Y.; Abdel-Rahman, H.; Yamani, A.; Nguyen, J.-T.; Stochaj, M.; Hidaka, K.; Kimura, T.; Hayashi, Y.; Saito, K.; Ishiura, S.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1649.
17. Mimoto, T.; Imai, J.; Tanaka, S.; Hattori, N.; Takahashi, O.; Kisanuki, S.; Nagano, Y.; Shintani, M.; Hayashi, H.; Akaji, K.; Kiso, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2465.
18. Mimoto, T.; Imai, J.; Tanaka, S.; Hattori, N.; Kisanuki, S.; Akaji, K.; Kiso, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 3088.
19. Hamada, Y.; Ohta, H.; Miyamoto, N.; Yamaguchi, R.; Yamani, A.; Hidaka, K.; Kimura, T.; Saito, K.; Hayashi, Y.; Ishiura, S.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1654.
20. Hamada, Y.; Ohta, H.; Miyamoto, N.; Sarma, D.; Hamada, T.; Nakanishi, T.; Yamasaki, M.; Yamani, A.; Ishiura, S.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2435.

TOPICS トピックス

サーチュインSIRT6は老化を防ぐのか？
——その仕組みの解明に向けて

*Nature*誌2012年3月8日号掲載記事を読む

Kanfi, Y., Naiman, S., Amir, G., Peshti, V., Zinman, G., Nahum, L., Bar-Joseph, Z. & Cohen, H. Y. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, **483**, 218–221 (2012).

長寿遺伝子サーチュイン

サーチュインという名前は，どこかで聞いたことがあるのではないだろうか？「老化を防ぐ遺伝子」,「長寿遺伝子」などとして，テレビや週刊誌上で大きく取り上げられている。日本が「高齢化社会」と呼ばれるようになって久しいが，最近のアンチエイジングブームは「ヒトはみな長寿を望む」根源的な欲求をあらわすものだろう。今回ご紹介するのは，サーチュインSIRT6が寿命を延ばす機構について，ネズミを使った実験から迫った論文である。

サーチュイン (sirtuin) はもともと酵母から発見された遺伝子で，酵母には“Sir2”と呼ばれる遺伝子がある。Sir2遺伝子がコードするSir2タンパク質は，ヒストン脱アセチル化酵素であり，遺伝子サイレンシングによってテロメアなどの遺伝子発現を減少させることにより，細胞の寿命に関与する。つまり，Sir2の遺伝子を欠損（もしくは過剰に発現）させてやると，酵母細胞の寿命が短く（もしくは長く）なる。サーチュインは，線虫やショウジョウバエなどのモデル生物にも存在するため，酵母と同じようにサーチュイン (SIR-2) の遺伝子操作によって生理機能が調べられたが，寿命が延びるという報告があるものの，それを否定する報告も出ていて，統一見解が得られているとは言いがたい状況にある。

哺乳類では，Sir2のホモログとしてSIRT1～SIRT7の7つの遺伝子がみつかっている。カロリー制限により寿命が延びたラットでサーチュイン活性が上がっていたり，サーチュインが加齢疾患や寿命に関与したりすることを示唆する研究結果は数多くあるが，寿命への影響を直接的に証明するためには，遺伝学的な解析による証明が必要不可欠である。近年の革新的な進歩のおかげで，マウスの遺伝子操作は容易に行える。すでに7つのサーチュイン遺伝子を破壊したマウス（ノックアウトマウス）が作られて解析されていたが，寿命への直接的な影響を示す結果は得られていない。また，7つのうちで最もよく解析されていたSIRT1を過剰に発現するマウス（トランスジェニックマウス）は，野生型マウスと同じ寿命をもつことも明らかになり，哺乳類のサーチュインが寿命を調節する証拠はみつかっていなかった。

SIRT6は オスマウスの寿命を延ばす

イスラエルBar-Ilan大学のKanfiたちは，7つのサーチュインのうちSIRT6に注目した。その理由は，以下のとおりである。第一に，SIRT6ノックアウトマウスは小さく産まれ，生後2～3週齢で著しい代謝不全，リンパ球減少，皮下脂肪の減少，背骨の屈曲を引き起こし，4週齢で死亡する。この死亡に至る諸症状は，通常は加齢に伴って起こるものとも考えることができる。第二に，SIRT6が加齢に伴う遺伝子発現を調節するNF-κB情報伝達経路を制御するという解析結果があった。また，寿命を延ばす効果のあるカロリー制限食を給餌されたラットでSIRT6の量が増えることも知られていた。

SIRT6に注目したKanfiらは，SIRT6を過剰発現するマウスを作製した[1]。このマウス，Sirt6トランスジェニックマウス（Sirt6-Tgマウス）の初期の解析結果は，2010年に発表されている。それによると，内臓脂肪，血清中のLDL-コレステロールとトリグリセリドが低下しており，肥満や加齢による代謝性疾患への影響が示唆された。Kanfiたちは，次にSirt6-Tgマウスの寿命を解析した。それが今回ご紹介する論文である。図1の生存曲線を見てほしい。横軸は日数であるが，1,200日つまり3年強かかった息の長い研究である。2系統のトランスジェニックマウス（55系統と108系統）245匹を用意し，その寿命を測定している。その結果，オスのSirt6-Tgマウスでは，野生型マウスと比較して，2系統でそれぞれ中央値が14.5%と9.9%，平均値で14.8%

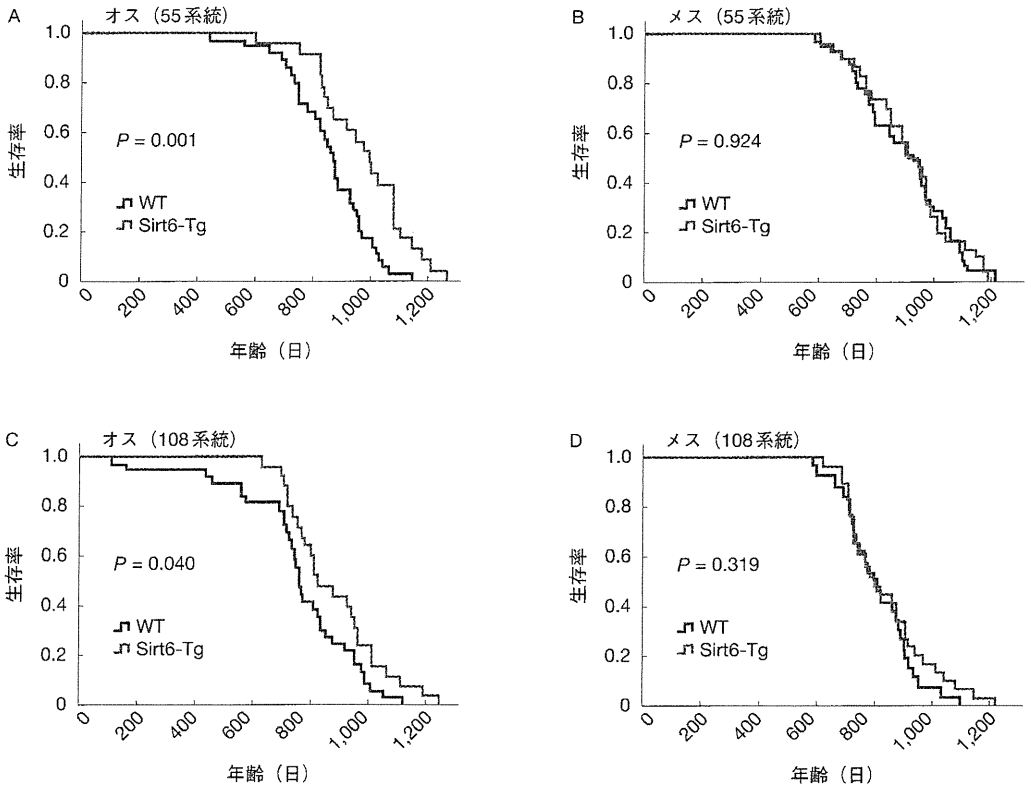

図1 Sirt6-Tgマウスでの寿命延長

A～D: 野生型 (WT) マウスおよびSirt6-Tgマウスの生存曲線

A，Bは55系統，C，Dは108系統のSirt6-Tgマウスのデータで，AとCはオスマウス，BとDはメスマウスである。*P*値はAとCでそれぞれ*P* = 0.001と*P* = 0.040となっており，Sirt6-Tgオスマウスの寿命が統計的に有意に長くなっていることがわかる

と16.9%，寿命が延長していた。一方，メスのSirt6-Tgマウスでは，統計的に有意な寿命の変化は見られなかった。

線虫とハエでサーチュイン過剰発現が寿命を延ばす効果については，解析結果の信頼性が問題になり，それを否定する見解が出たことについてはすでに述べた。この論文では，

(1) 2系統のマウス（C57BL/6JとBALB/cOlaHsd）の遺伝子を半分ずつ有するマウス系統を用いることによってマウス系統の違い（遺伝子バックグラウンド）がもたらす効果を薄め，

(2) 遺伝子の挿入部位が異なる2系統（55系統と108系統）のSirt6-Tgマウスを用いることによって，SIRT6遺伝子の挿入によって誘導される"突然変異"の効果を除いている。

2系統のSirt6-Tgマウスで同じ結果が得られたことで，信頼性は高いと考えられる。

SIRT6の発がんへの影響は？

さて，オスのSirt6-Tgマウスだけが長生きになったのであるが，なぜ"オスだけ"なのだろうか？　この疑問を解決するために，論文ではさらにSIRT6が長寿をもたらすメカニズムへ迫っていく。SIRT6は，染色体の安定性もしくは代謝に影響を与えることがこれまでに示唆されてきた。このうち，染色体の不安定化は，細胞のがん化をもたらす。解析に用いたマウスの死後，死体を解剖した結果，さまざまな組織に悪性腫瘍が見られ，肺がんが最も高頻度（オスマウスでほぼ半数，メスマウスで2～3割）で見られた。しかしがん発生頻度は，Sirt6-Tgマウスと野生型マウスで差が見られなかった。SIRT6のがんへの作用はないのか？　ここで興味深いことに，肺がんを発症していたマウスの寿命を見ると，Sirt6-Tgマウスでは野生型マウスに比べて，中央値で11.7%寿命が延長していた。SIRT6の肺がんへの作用による寿命延長効果は小さいのではないかと著者らは結論づけているが，肺がんが死因になっているかどうかなど，わかって

いないことが多く，この点についてはさらなる解析が必要である。

SIRT6の代謝への影響

高脂肪食を摂取したマウスで見られる肥満などの代謝疾患をSIRT6が抑制する結果は，Sirt6-Tgマウスを使った初期の解析結果ですでに明らかになっていた[1]。今回の実験では，通常の食餌を摂取したマウスを用いている。ブドウ糖負荷テスト（ヒトでも糖尿病の診断に行われる。マウスでは，グルコース注射後に血中グルコースを処理・低下させる能力を調べる）を行ったところ，若いマウス（4～7カ月齢）では野生型マウスと差がなかったものの，加齢マウス（19カ月齢）ではSirt6-Tgマウスでグルコースの処理能力が改善していた。血中グルコース恒常性が改善していることを示す結果ではあるが，この傾向はオス，メスどちらでも見られ，SIRT6の延命効果がオスだけで見られることを説明できるものではなかった。そこで，Sirt6-Tgマウスでの“オス特異的”な寿命延長のメカニズムを理解するために，次に遺伝子発現量を測定する全ゲノムDNAマイクロアレイ解析を行った。つまり，野生型オスマウス，野生型メスマウス，Sirt6-Tgオスマウス，Sirt6-Tgメスマウスから肝臓を取り出し，遺伝子発現の違いを解析したのである。その結果，野生型オスマウスとSirt6-Tgオスマウスの遺伝子発現に有意な差が見られ，代謝に関

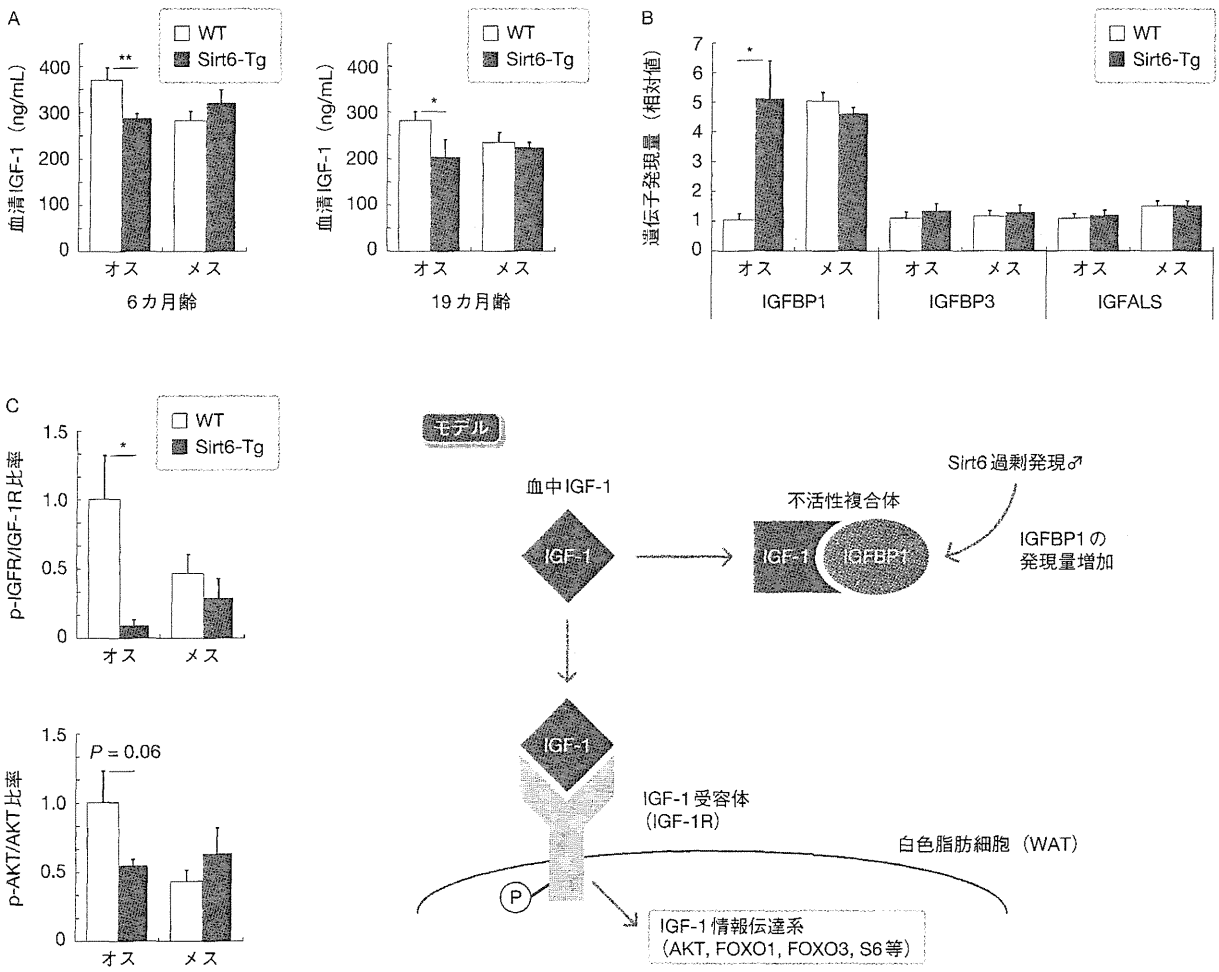

図2 Sirt6-TgマウスにおけるIGF-1–AKT情報伝達経路の変化

A: それぞれのマウスで血清中のIGF-1の量を測定した結果，Sirt6-Tgオスマウスで，野生型マウスよりもIGF-1の量が減少していた

B: 肝臓でのIGFBP1の遺伝子発現量を，定量PCR法で測定した。IGFBPには，ほかにもIGFBP3やIGFALSが知られているが，Sirt6-Tgオスマウスでは，IGFBP1の遺伝子発現量だけが野生型マウスに比べて著しく増加していた

C: 白色脂肪細胞（WAT）でのIGF-1受容体（IGF-1R）やAKTのリン酸化レベルをウエスタンブロットで定量した結果，Sirt6-Tgオスマウスだけでリン酸化効率の低下が見られた。同様のリン酸化効率の低下は，肝臓でも見られた

連する遺伝子が多くみつかった（これらの遺伝子のうち，約3割はカロリー制限食給餌によっても同様の変化を示すものであった）。一方，野生型メスマウスとSirt6-Tgメスマウスでは，ほとんど差が見られなかった。

Sirt6-Tgオスマウスでは IGF-1情報伝達系が 不活性化している

Sirt6-Tgオスマウスで発現に変化が見られた遺伝子のうち，何が重要な因子なのであろうか？　著者たちは，IGFBP1〔インスリン様成長因子（IGF-1）結合タンパク質〕に注目している。IGF-1は，細胞表面のIGF-1受容体を介して細胞内に情報を伝達するが，このIGF-1情報伝達経路が寿命の調節に関与することはすでに知られていた〔図2（モデル）〕。IGF-1受容体に変異をもつ線虫・ハエや，IGF-1受容体遺伝子が破壊されたマウスで寿命が延びることが知られていた。また，寿命を延ばす効果のあるカロリー制限食を給餌されたマウスでは，血清中のIGF-1レベルが低下する一方，IGFBP1の遺伝子発現が増加する。IGFBP1はIGF-1と結合することにより，不活性な複合体になると考えられている〔図2（モデル）〕。

Sirt6-Tgマウスで血清中のIGF-1量を調べてみたところ，オスマウスでだけ減少傾向が見られた。この効果は若いマウス（6カ月齢）ですでに見られ，加齢マウス（19カ月齢）でも継続した（図2A）。また，肝臓でのIGFBPの発現を調べたところ，マイクロアレイの結果と同様に，Sirt6-Tgオスマウスでのみ増加が見られた（図2B）。IGF-1が減少してIGFBP1が増加したということは，すなわち，IGF-1情報伝達系が不活性化することを示唆している。実際に，IGF情報伝達経路を構成する因子の活性化レベル，すなわちリン酸化レベルを解析したところ，白色脂肪細胞（WAT）でのIGF-1受容体，AKTなどのリン酸化レベルはSirt6-Tgオスマウスでのみ減少しており（図2C），IGF-1情報伝達経路の減弱が証明された。しかし，Sirt6-Tgメスマウスでは変化が見られなかった。“オス特異的”な寿命延長のメカニズムとは，IGF-1情報伝達系なのであろう。

今回，サーチュインSIRT6が哺乳類でも延命効果を示すこと，その延命効果がIGF-1伝達系への作用であることが初めて報告された。しかし，SIRT6のIGF-1への作用がなぜオスマウスでだけ見られたのであろうか？　SIRT6の効果はメスマウスではブロックされているのか？　それとも，オスマウスで促進されているのであろうか？　今回の論文では，それを直接説明できるようなデータは示されていない。この疑問点を解決するためには，さらなる解析が必要である。

カロリー制限が寿命延長効果をもたらすことは証明されており，ヒトでも効果を検討すべく臨床試験が行われている。カロリー制限がもたらす寿命延長効果には，IGF-1情報伝達経路が関与する可能性が強く示唆されており，今回の実験結果もこれを裏づけることになった。

［文　献］

1) Kanfi, Y., Peshti, V., Gil, R., Naiman, S., Nahum, L. *et al. Aging Cell*, **9**, 162 – 173 (2010).

二井　勇人 *Eugene Futai*

東北大学　大学院農学研究科　准教授