

8. NAD依存性脱アセチル化酵素と糖脂質代謝

熊本大学大学院生命科学研究部病態生化学分野
教授
山縣 和也

[Summary]

サーチュインはNAD⁺依存性の脱アセチル化酵素であり、栄養状態や環境刺激に対してさまざまな生物学的応答を示す。哺乳類では7種類のサーチュイン(SIRT1~SIRT7)が存在しており、それぞれが特有の酵素活性・細胞内局在を呈する。SIRT1は種々の転写因子に作用し代謝の恒常性維持に関与している。また最近まで酵素活性の不明であったSIRT7も肝臓や脂肪組織における糖脂質代謝を制御していることが明らかになってきた。

Key Words :

サーチュイン □ NAD □ SIRT1 □ SIRT7

はじめに

サーチュイン(sirtuin)は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(nicotinamide adenine dinucleotide; NAD)依存性の脱アセチル(アシル)化酵素であり、代謝をはじめ老化、発癌、ストレス応答など多様な生物学的作用において重要な役割を担っている。細胞内の代謝状態を反映するNADがサーチュインの活性化に必要であることは、サーチュインがエネルギー代謝のセンサーとして働いていることを示唆している。

哺乳類では7種類のサーチュイン(SIRT1~SIRT7)が存在しており、中央に酵素活性を示すコアドメインを有している。N末端ならびにC末端の配列はSIRT1-7の各分子で大きく異なっており、この多様性が各分子の細胞内局在や特異的な機能に関与している。SIRT1は核と細胞質、SIRT2は細胞質、SIRT3-5はミトコンドリア、SIRT6は核、SIRT7は核(特に核小体)と各々異なった細胞内局在を示す。酵素活性に関しても、SIRT1-SIRT3が強い脱アセチル化酵素活性を示すのに対し、SIRT4はADPリボース転移酵素活性、SIRT5は脱マロニル、脱サクシニル化活性を示す。SIRT6はヒストンH3K9およびH3K56選択的な脱アセチル化活性を示すが、脱アセチル化以外に脱ミリストール、脱デカノイル、脱パルミトイル活性など種々の脱アシル化活性を有する。SIRT7は後述するようにヒストン