

# 長寿遺伝子の研究



札幌医科大学医師会  
札幌医科大学

堀尾嘉幸



平成11年(1999年)8月に札幌医科大学に赴任しました。「老化」に興味があったのですが、私が大学院生のころは「老化」は扱い難く、取り付く島もないものでした。札幌に来てしばらくは講義の準備以外は時間が十分にあった

ので、「老化」の研究がどれだけ行われているかを調べました。当時はまだネットですべて事足りるわけではなくて、大学の図書館へ行ったり来たりしていました。といっても、図書館は同じ建物にあって、3分で行くことができました。調べてみると、分子レベルの老化研究が次第に進みつつあり、自分でも少しは研究ができるかもしれないと思うようになりました。

線虫という生き物がいます。体長わずか1mmほどの生き物です。変異線虫を使った研究が進んでいることをその当時初めて知りました。線虫にもインスリン様成長因子のシグナルを伝える経路があります。この経路を構成するタンパク質の遺伝子について、シグナルが弱まる(無いのはダメ)変異を持つと線虫が長生きすることが証明されていました。

また、ウエルナー症候群や色素性乾皮症や毛細血管拡張性運動失調症などの遺伝性の早老症の原因が、いずれもDNAの修復に関わるタンパク質の遺伝子変異であることが証明されていました。

中でも最も面白いと感じたものはSir2、という酵母のタンパク質でした。酵母にも老化があり、寿命があることを知りました。老化した酵母は人と同じように肌に凹凸、しわを持ちます。Sir2は酵母の性の遺伝子の発現を抑える働きを知られていたのですが、アメリカの研究グループがSir2を過剰発現させると酵母寿命が伸び、無くしてしまうと逆に寿命が縮むことを発見しました。

リボソームRNAをコードする遺伝子(rDNA)は、同じ遺伝子が数多く直列に並んでゲノム上に存在しています。この領域はDNA複製のミスが起きやすいのですが、酵母ではミスが起きるとERCというプラスミド様の変なDNA分子ができてしまいます。酵母の老化とともにERCが体の中に溜まっていき、このERCが溜まると酵母の老化が促されます。若い酵母に無

理やりERCを持たせると、その酵母は老いてしまいます。Sir2にはERCを作らせない働きがあります。われわれの細胞ではERCに相当するものはできないようですが、Sir2に相当するホモログがあって、それも7種類もあります。Sir2やその哺乳類ホモログの1つのSIRT1はヒストンの脱アセチル化酵素であることが報告されました。今はSir2もSIRT1もまとめてサーチュインと呼ばれて、酵母で寿命を伸ばすことから、長寿遺伝子と呼ぶ人もいます。

かつて私はGOT(AST)という酵素やグアニル酸シクラーゼという、これも酵素を研究したことがあり、Sir2が酵素ということに親しみを覚えました。そこで、バツサリと研究テーマを変えて、哺乳類のサーチュインを調べることにしました。脳のcDNAライブラリーをスクリーニングしてみると、ポジのクローンのほとんどはSIRT3で、1クローンだけSIRT1が取れました。アミノ酸配列の一部を合成してもらって抗体を作り、ようやく研究を進める態勢ができました。

サーチュインはタンパク質の脱アセチル化酵素です。この15年ほどで新たに分かったことは、アセチル化というタンパク質修飾が、リン酸化に劣らず幅広い働きをしていることです。リン酸化は放射性同位元素である<sup>32</sup>Pを使うことで簡単にモニターできます。ところが、アセチル基の放射性同位体はエネルギーが弱く、検出しづらく有用ではありませんでした。そういった理由でアセチル化修飾はあまり研究が進んでいませんでした。ところが、質量分析法という新たな手法が導入されたり、アセチル基に対する抗体が使われたりするようになり、タンパク質のアセチル化や脱アセチル化が急速に分かってきました。2009年に発表された人の細胞でのアセチル化タンパク質を調べた論文では実に1,750種類のタンパク質の3,600カ所にアセチル化が確認されたとあります。

SIRT1を主に研究してだいぶ時間がたちました。SIRT1の面白いところは、活性化薬や阻害薬がある点だと思えます。ぶどうや赤ワインに含まれるレスベラトロールというポリフェノールがSIRT1を活性化します。そんなことがほんまにあるんかいなと疑いながら実験してみると、確かにレスベラトロールはヒストンなどをSIRT1依存性に脱アセチル化すると解釈するしかない、そんな結果が得られます。老化を理解するにはほど遠い現状ですが、SIRT1と筋ジストロフィーやメラノーマの関係など、病気との関連を研究しています。基礎研究に終わらないように、基礎から臨床へ、この年が飛躍の年でありますように！