

ファテマ アクター氏の学位論文審査の要旨

論文題目 SIRT7 regulates lipogenesis in adipocytes through deacetylation of PPAR γ 2
(SIRT7 は PPAR γ 2 の脱アセチル化を介して脂質合成を制御する)

PPAR γ は、リガンド依存性の転写因子であり、脂肪細胞の分化や糖・脂質代謝で重要な役割を果たしている。合成リガンドであるチアゾリジン薬は 2 型糖尿病治療薬として使われており、PPAR γ のさらなる遺伝子発現制御機構の解明は、今後の糖・脂質代謝異常症の治療法開発に重要である。今回、申請者は、脱アセチル化酵素サーチュインの一つである SIRT7 が PPAR γ を直接制御する可能性について検討を行った。

まず、脂肪組織で特異的に発現している PPAR γ 2 と SIRT7 が結合していることを、プルダウン法と免疫沈降法により証明した。次に、細胞に強制発現させた SIRT7 が PPAR γ 2 を脱アセチル化することを確認した。また、*Sirt7* ノックアウトマウスの脂肪組織では、内在性の PPAR γ 2 のアセチル化が亢進していることを明らかにした。さらに、PPAR γ 2 の欠失変異体や点変異体を作成し、SIRT7 による脱アセチル化の標的アミノ酸として 382 番目のリジンを特定した。382 番目のリジン残基のアセチル化状態が PPAR γ 2 のどのような機能を調節しているかを調べるため、382 番目のリジンをアルギニンに置換した脱アセチル化状態模倣変異体(K382R)とグルタミンに置換したアセチル化状態模倣変異体(K382Q)をそれぞれ発現させた脂肪細胞の遺伝子発現の差異を網羅的に解析した。その結果、PPAR γ 2 の 382 番目リジン残基のアセチル化状態は、脂肪合成に関わる遺伝子群の発現を特異的に制御していることが明らかとなった。さらに、チアゾリジン薬であるロシグリタゾンによる PPAR γ 2 の転写活性化をルシフェラーゼアッセイで解析したところ、PPAR γ 2 K382Q の転写活性化能は、PPAR γ 2 K382R に比べて有意に低いことが明らかとなった。以上のことから、SIRT7 は PPAR γ 2 の 382 番目リジンの脱アセチル化を介して PPAR γ 2 の転写活性を制御し、脂肪細胞の脂肪合成を調節していることが明らかとなった。

審査では、PPAR γ 1 と PPAR γ 2 の発現部位や機能の違い、SIRT1 と SIRT7 の脂肪蓄積に対する拮抗した機能が絶食によりどのように制御されるか、SIRT7 の PPAR γ 1 に対する直接効果と間接効果の優位性、脂肪細胞として C3H10T1/2 細胞を使用した理由、通常時の脂肪組織における PPAR γ 2 のアセチル化状態、SIRT7 の PPAR γ 1 に対する効果、PPAR γ 2 K382 のアセチル化状態が特異的遺伝子群のみを発現調節するメカニズムの推察、PPAR γ 2 K382 以外のアセチル化部位の調節、SIRT7 による脂肪組織以外の PPAR γ への影響、SIRT7 の脱アセチル化部位のコンセンサス配列の有無、さらなるメカニズム解明への将来展望、などについて質疑応答がなされ、申請者から概ね適切な回答がなされた。

本研究は、SIRT7 による直接的な脱アセチル化を介した PPAR γ の転写活性の制御機構を明らかにし、この知見が肥満や 2 型糖尿病の新たな治療法開発につながる可能性を示したもので、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 代謝内科学担当教授

荒木 栄一