



令和4年12月12日

報道機関 各位

熊本大学

熱産生とエネルギー消費を抑える
新しいメカニズムの発見
～エネルギーの無駄遣いにブレーキをかける酵素「SIRT7」～

【ポイント】

- 老化や様々な代謝調節に必要な酵素「サーチュイン」のひとつであるSIRT7が褐色脂肪組織（BAT）のみで無いマウスでは、体温と全身のエネルギー消費が高くなることを見出しました。
- 遺伝子改変マウスや培養細胞を用いて、SIRT7が欠損すると褐色脂肪細胞のUCP1タンパク質量が増加することを明らかにしました。
- SIRT7は、RNA結合因子IMP2のアセチル化修飾を取り除くことで、UCP1タンパク質量を減少させるという新たなメカニズムを発見しました。

【概要説明】

熊本大学大学院生命科学研究部の吉澤達也准教授、山縣和也教授らの研究グループは、老化や様々な代謝調節に重要なサーチュインのひとつであるSIRT7が、褐色脂肪組織（BAT）による熱産生と全身のエネルギー消費を抑えている重要な因子であることを発見し、熱産生に重要なタンパク質の働きを抑える新しいメカニズムを解明することに成功しました。

BATは、主にUCP1という分子を介して熱を産生する脂肪組織です。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、その機能低下は肥満の一因になります。さらに、BATがホルモンなどを分泌して、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ります。したがって、BATの活性化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注目されています。しかし、BATの機能にブレーキをかける分子メカニズムについては不明な点が多く、これまで明らかになっていませんでした。

今回、研究グループは、BATのSIRT7が無いマウスでは体温と全身のエネルギー消費量が高くなることを見出しました。さらに、UCP1のタンパク質量を抑えるRNA結合因子IMP2の活性化にはSIRT7が重要であり、SIRT7が無いとIMP2の働きが弱まることでUCP1量が増え、熱産生が増加するという新たなメカニズムを解明することができました。

本研究の研究成果から、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ます。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ます。

本研究成果は、文部科学省・日本学術振興会の科学研究費補助金、日本医療研究開発機構(AMED)「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」の支援を受けて行われ、令和4年12月12日19時(日本時間)に、英国のNature系科学誌「*Nature Communications*」オンライン版において掲載されます。

【研究の背景】

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(WAT)と、脂肪を分解して熱を産生する褐色脂肪組織(BAT)が存在します。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ました。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ります。したがって、BAT活性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ます。一方、睡眠時や飢餓状態などエネルギー消費を抑えなくてはならない状態において、BATの機能にブレーキをかける分子メカニズムについては不明な点が多いのが現状です。

脱共役タンパクUCP1は、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であり、その遺伝子多型は肥満や2型糖尿病との関連が報告されています。UCP1の量を増加させることはエネルギー消費を亢進して抗肥満につながるため、*Ucp1*遺伝子の転写調節メカニズムの研究は非常に進んでいます。また近年では、*Ucp1* mRNAのタンパク質への翻訳などの調節が徐々に明らかとなってきています。

サーチュインは、標的タンパク質中のリジン残基に結合したアセチル/アシル化修飾を取り除く酵素で、老化・ストレス応答・様々な代謝などの制御に重要な役割を果たしています。哺乳類ではSIRT1からSIRT7の7種類が存在しています。いくつかのサーチュインは、BATを活性化させる働きがあると報告されています。SIRT7は、がんや脂質代謝に関与することが報告されていますが、BATの熱産生やエネルギー消費における役割とその分子メカニズムは不明でした。

【主な研究の内容】

①BATのSIRT7による熱産生とエネルギー消費の調節

SIRT7の遺伝子を全身で欠損させたマウス(*Sirt7* KOマウス)、脂肪組織のみで欠損させたマウス(*Sirt7* AdKOマウス)、BATのみで欠損させたマウス(*Sirt7*

BAdKOマウス)では、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ました(図1)。これらの結果から、BATのSIRT7は熱産生と全身のエネルギー消費を抑える重要な因子であることが判明しました。

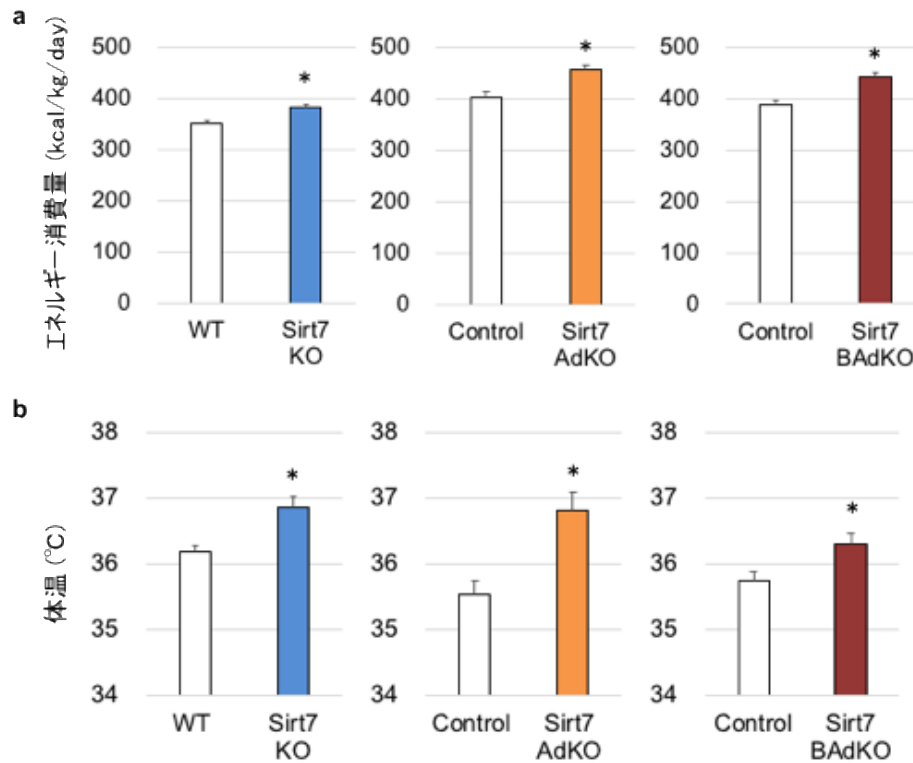


図1: SIRT7を欠損させた各種マウスのエネルギー消費量(a)と体温(b)

SIRT7の遺伝子を全身で欠損させたマウス(*Sirt7* KOマウス)、脂肪組織のみで欠損させたマウス(*Sirt7* AdKOマウス)、BATのみで欠損させたマウス(*Sirt7* BAdKOマウス)では、対照群(WT:野生型やControlマウス)に比べて体温とエネルギー消費量が高い。

②SIRT7が褐色脂肪細胞のUCP1タンパク質量を抑える

Sirt7 AdKOマウスと対照マウスのBATを用いてUCP1の発現を解析したところ、両方でmRNAの発現に差はないものの、タンパク質の量が*Sirt7* AdKOマウスで増加していました(図2)。さらに、マウスから採取し培養皿上で培養した褐色脂肪細胞においても、UCP1タンパク質の量が*Sirt7* KO細胞で増加していました(図2)。このことから、SIRT7は褐色脂肪細胞のUCP1タンパク質量を転写以後の段階(翻訳など)で抑えていることが明らかとなりました。

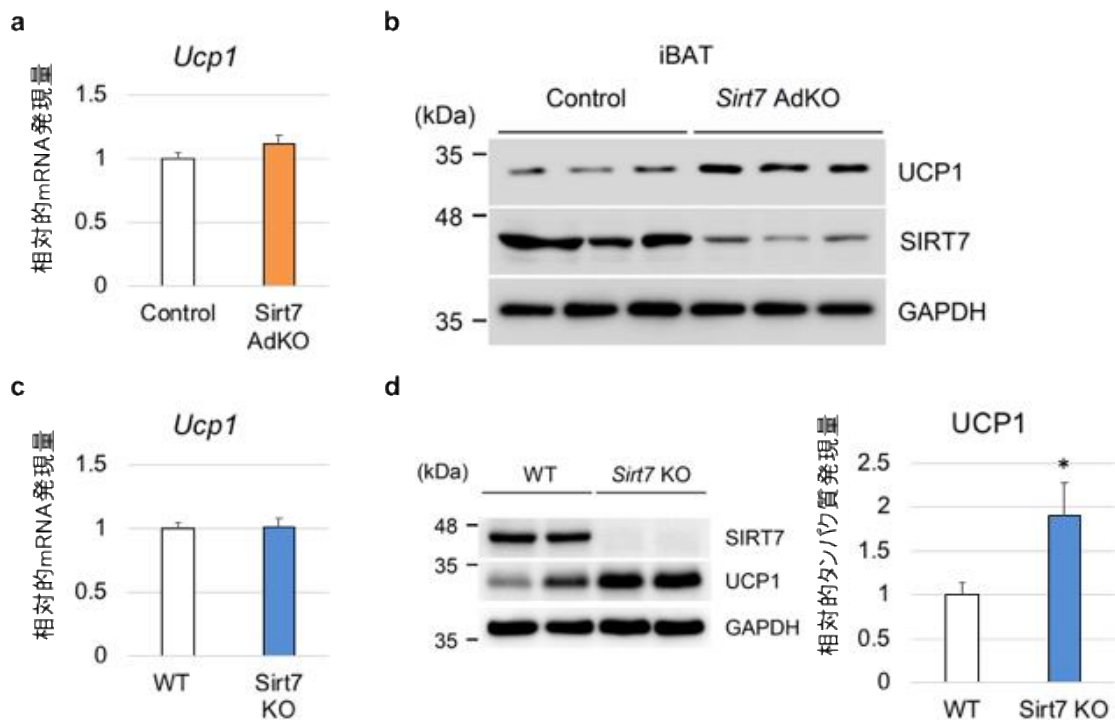


図2: マウスと培養褐色脂肪細胞における UCP1の発現量

a, b: *Sirt7* AdKOマウスと対照マウスのBATを用いてUCP1の発現を解析したところ、両者でmRNAの発現(**a**)に差はないものの、タンパク質の量(**b**)が *Sirt7* AdKOマウスで増加していた。

c, d: マウスから採取し培養皿上で培養した褐色脂肪細胞においても、*Ucp1* mRNA発現量(**c**)に変化はないものの、UCP1タンパク質の量(**d**)が *Sirt7* KO細胞で増加した。

GAPDHは内在性コントロールとして用いている。

③SIRT7によるIMP2の脱アセチル化が *Ucp1* mRNAの翻訳を抑える

SIRT7によるUCP1タンパク質量の制御メカニズムを解明するため、褐色脂肪細胞内でSIRT7に結合する因子を網羅的にスクリーニングしたところ、*Ucp1* mRNAの翻訳を抑えるRNA結合因子IMP2が見つかりました。

そこで、SIRT7によるUCP1タンパク質量の低下およびエネルギー消費の抑制にIMP2が関与しているかについて、細胞外フラックスアナライザーXFを用いてミトコンドリア活性(OCR:酸素消費速度)の解析を行いました。その結果、野生型褐色脂肪細胞にIMP2を欠損させるウイルスを感染させた群では、基礎呼吸・最大呼吸・脱共役呼吸において有意にOCRが上昇しましたが、OCRが高い *Sirt7* KO褐色脂肪細胞ではIMP2欠損によってさらに上昇することはありませんでした(図3)。また、IMP2欠損により野生型ではUCP1タンパク質量が増加しましたが、*Sirt7* KOでは高いUCP1量がそれ以上増加することはありませんでした。つまり、SIRT7は褐色脂肪細胞のエネルギー消費を(少なくとも一部は)IMP2を介して抑えていることが分かりました。

さらに、いくつかの分子生化学的な解析の結果、*Ucp1* mRNAの翻訳抑制に対するIMP2の活性化のためには、SIRT7がIMP2タンパク質の438番目のリジン残基(アミノ酸の一つ)におけるアセチル化修飾を取り除くことが重要であることが明らかとなりました(図4)。

以上の結果から、SIRT7は、IMP2のアセチル化修飾を取り除くことでUCP1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ました。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ます（図4）。

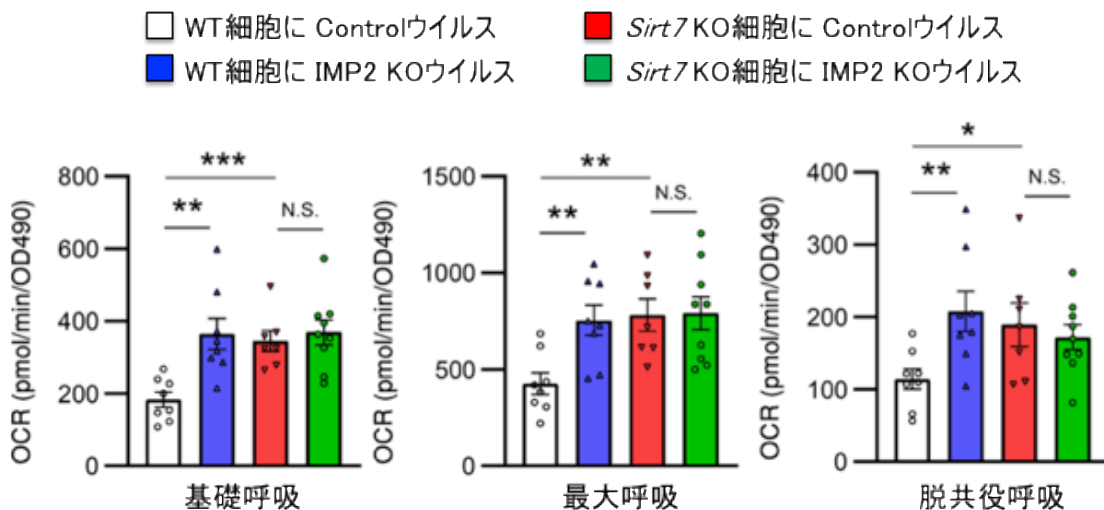


図3：細胞外フラックスアナライザーXFを用いたミトコンドリア活性(OCR:酸素消費速度)の解析
野生型(WT)褐色脂肪細胞にIMP2を欠損させるウイルスを感染させた群では、基礎呼吸・最大呼吸・脱共役呼吸において有意にOCRが上昇した。しかし、*Sirt7* KO褐色脂肪細胞では、IMP2欠損によってOCRがさらに上昇することはなかった。

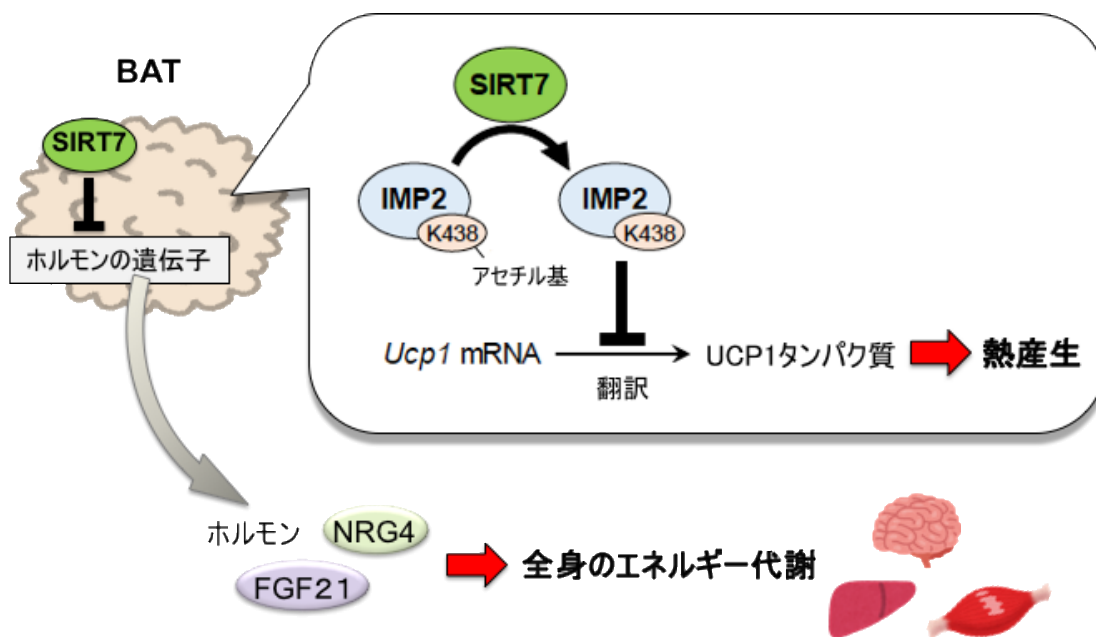


図4：SIRT7による熱産生とエネルギー消費の抑制メカニズム
SIRT7は、IMP2の438番目リジンのアセチル化修飾を取り除くことでUCP1タンパク質量を減少させ、BATの熱産生を抑える。また、全身のエネルギー代謝に関与するBAT由来ホルモン(FGF21やNRG4)の遺伝子発現をSIRT7が抑えている。このようなメカニズムにより、BATのSIRT7は熱産生とエネルギーの無駄遣いを抑えていると考えられます。

【今後の展開】

本研究の研究成果から、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ます。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ます。

【付記】

本研究成果は、熊本大学大学院生命科学研究部の尾池雄一教授、荒木栄一教授、荒木令江准教授、田崎雅義准教授、ハーバード大学の梶村真吾教授、ドイツマックスプランク研究所のThomas Braun教授、スイス連邦工科大学のJohan Auwerx教授との共同研究により得られました。

【発表論文】

○論文名：**SIRT7 suppresses energy expenditure and thermogenesis by regulating brown adipose tissue functions in mice**

○著者：Tatsuya Yoshizawa*, Yoshifumi Sato, Shihab U. Sobuz, Tomoya Mizumoto, Tomonori Tsuyama, Md. Fazlul Karim, Keishi Miyata, Masayoshi Tasaki, Masaya Yamazaki, Yuichi Kariba, Norie Araki, Eiichi Araki, Shingo Kajimura, Yuichi Oike, Thomas Braun, Eva Bober, Johan Auwerx, Kazuya Yamagata*

*共同責任著者

○掲載誌：*Nature Communications*

○doi：<https://doi.org/10.1038/s41467-022-35219-z>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部 病態生化学講座
担当：吉澤達也（准教授）

TEL：096-373-5070

e-mail：yoshizaw@kumamoto-u.ac.jp