

| | |
|---------|-------------|
| 氏名 | 中村 建志 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 乙第332号 |
| 学位授与年月日 | 令和3年9月1日 |
| 審査委員 | 主査 教授 浦野 健 |
| | 副査 教授 長井 篤 |
| | 副査 教授 中村 守彦 |

論文審査の結果の要旨

Sirtuin 1 (SIRT1) は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) を補酵素とするタンパク質脱アセチル化酵素である。酵母・線虫から哺乳動物に至るまで保存され、老化遅延・寿命延長などさまざまな生体機能調節に関与することが報告されている。SIRT1 が NAD⁺ を補酵素としているため、抗老化手段の一つとして、サプリメントで体内の NAD⁺ を増加させる試みが近年注目されている。NAD⁺ は、当該講座のこれまでの研究などから哺乳動物の細胞内濃度は比較的狭い範囲に調節されており、その濃度は SIRT1 の K_M 値よりかなり高いことが示されている。本研究では、NAD⁺ の細胞内濃度の上昇が本当に SIRT1 活性を増加させるのかを検討した。

1) ヒト培養細胞において、ニコチン酸添加後、あるいは NAD⁺ 合成成律速酵素ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼの阻害剤添加後、質量解析などから細胞内 NAD⁺ 濃度を測定し、NAD⁺ 濃度の上昇、あるいは低下が起こっていることを確認した。

2) 同時に SIRT1 活性の指標としてヒストン H3 (H3Lys9) とヒストン H4 (H4Lys16) のアセチル化状態の変化を、特異的抗体を用いたウエスタンブロット法で調べ、NAD⁺ 濃度の増減に関わらずこれらの部位のアセチル化状態は変化しないことを明らかにした。

3) これらの部位のアセチル化状態は SIRT1 阻害剤、あるいは siRNA を用いた SIRT1 ノックダウンによっても変化しなかった。

以上の結果から、H3Lys9 や H4Lys16 のアセチル状態を用いて SIRT1 活性を評価することは適切でない可能性を示唆した。NAD⁺ 濃度上昇によって SIRT1 活性が増加しない可能性を否定することができなかったことから、SIRT1 活性の評価法および制御機構について再考が必要であることを示した重要な研究で、学位授与に値すると判断した。