

平成 28 年 10 月 21 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860575

研究課題名(和文) Sirt7による脂質ラフト制御機構の解明

研究課題名(英文) The function of sirt7 in lipid raft

研究代表者

荒木 智 (Araki, Satoshi)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20706717

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Sirt7は腫瘍の進展に関与することが近年報告されていたが、心血管疾患におけるSirt7の役割は不明であった。我々は心筋梗塞後の創傷治癒にSirt7が必須のタンパクであることを見出した。その機序としてSirt7の欠如は蛋白分解機構の一つであるオートファジーを活性化すること、また亢進したオートファジーにより線維化の主要な制御因子であるTGF受容体の分解が促進されることを見出した。TGFシグナルは線維化のみならず、癌の転移にも重要な働きがあるため、今後Sirt7を制御する因子の発見に注力する方針である。

研究成果の概要(英文)：Sirt7, 1 of the 7 members of the mammalian sirtuin family, promotes oncogenic transformation. We investigated the role of Sirt7 in cardiovascular tissue repair process. Compared with wild-type mice, homozygous Sirt7-deficient (Sirt7^{-/-}) mice showed susceptibility to cardiac rupture after myocardial infarction. Sirt7^{-/-} mice derived or Sirt7 siRNA treated cardiac fibroblasts showed reduction of transforming growth factor receptor I protein. Loss of Sirt7 activated autophagy in cardiac fibroblasts. Sirt7 maintains transforming growth factor receptor I by modulating autophagy and is involved in the tissue repair process.

研究分野：循環器内科学

キーワード：Sirt7 線維化 心筋梗塞 オートファジー

1. 研究開始当初の背景

サーチュインファミリーは長寿遺伝子として発見され、哺乳類では7つのホモログが報告されている。なかでも Sirt7 は加齢とともに心臓での発現が減少することが報告されているものの、心血管病における Sirt7 の機能は不明であった。我々は Sirt7 ノックアウトマウス(Sirt7KO)において心筋梗塞後の心破裂の増加することを見出した。また線維化の主要な制御因子であり、癌の進展にも深く関与する TGF 受容体(TRI)が Sirt7 のノックダウンで減少することを見出した。

2. 研究の目的

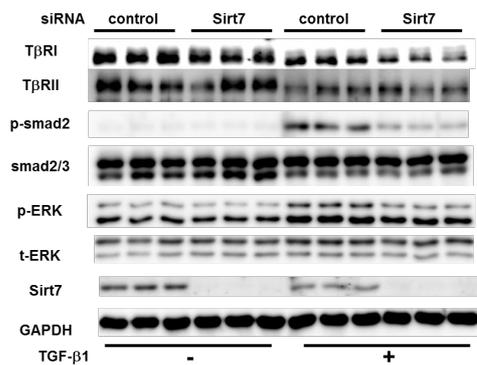
Sirt7 による TGF 受容体の制御機構を解明することである。

3. 研究の方法

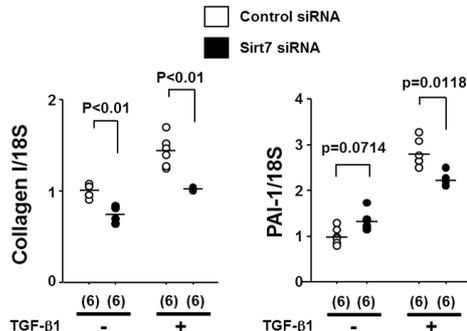
線維芽細胞を用いた in vitro の実験により Sirt7 と TGF 受容体との関連を検討する

4. 研究成果

(1)ラット心臓線維芽細胞を用いた検討
siRNA による Sirt7 のノックダウンは TGF 受容体を減少させ、下流の smad や ERK のリン酸化を減弱させた。

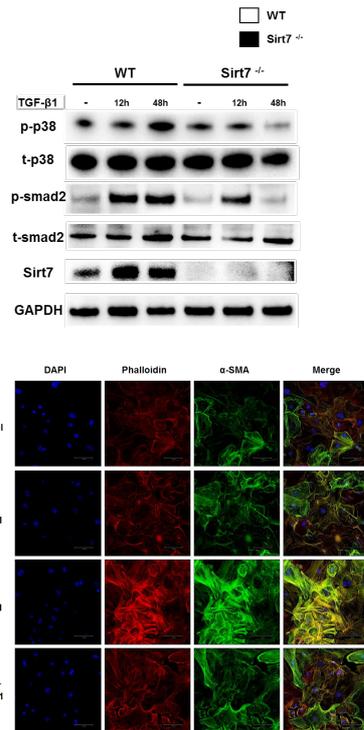


その結果、CollagenI や PAI-1mRNA も減弱することを見出した。



(2)Sirt7 ノックアウトマウス由来心臓線維芽細胞を用いた検討

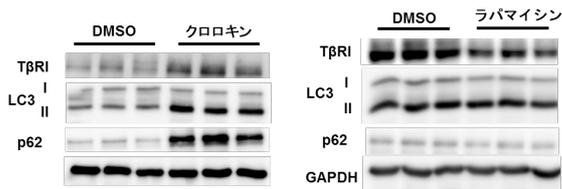
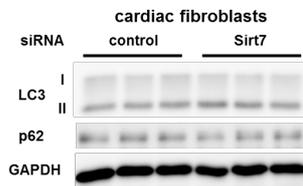
同様に野生型マウス(WT)と Sirt7KO マウス由来の心臓線維芽細胞を用いて TGF 受容体の発現を検討したところ、Sirt7 の欠如は TGF 受容体を減少させた。また活性化型線維芽細胞のマーカーである SMA も同様に減弱した。



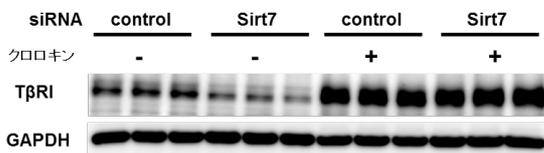
(3)Sirt7 ノックダウンによるオートファジーの変化の検討

TGF 受容体は主にプロテアソームで分解制御を受けることが知られている。オートファジーも細胞内蛋白分解系であるが、Sirt7 はオートファジーを抑制していることが報告されており、我々はオートファジーでも TGF 受容体は制御を受けると仮説を立てた。

実際 Sirt7 ノックダウンはオートファジーを亢進することを見出した。さらにオートファジーの活性化剤であるラパマイシン投与で TGF 受容体は減少し、オートファジー阻害剤であるクロロキン投与にて増加することを見出しオートファジーにより TGF 受容体が制御されることを発見した。



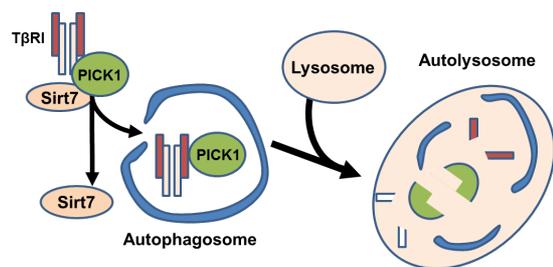
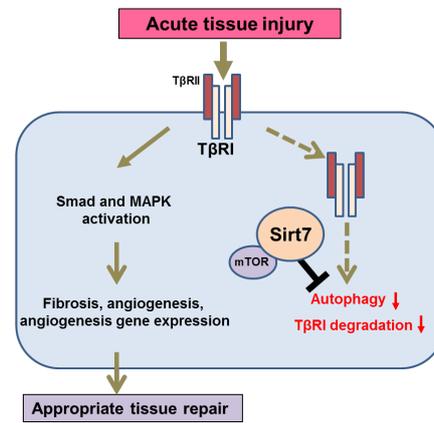
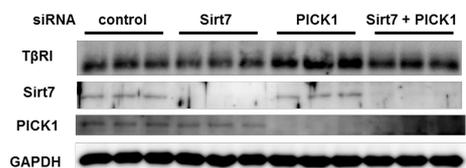
また Sirt7 ノックダウンによる TGF 受容体の減弱はクロロキン投与により阻害された。これらに所見により Sirt7 がオートファジーを介して TGF 受容体の制御を行っていることが明らかとなった



(4) オートファジーは雑多な蛋白の分解機構であることが知られており、どのようにして TGF 受容体を選択的に分解するのか検証した。

PICK1 蛋白は TGF 受容体と結合し、分解を誘導する蛋白質であるが、我々は PICK1 もオートファジーにより制御を受けていること、また Sirt7 は PICK1 と結合することを見出した。最後に Sirt7 欠乏による TGF 受容体減少は PICK1 の欠如による阻害されることを見出した。

これらにより Sirt7 はオートファジー並びに PICK1 を介して TGF 受容体制御を行っていることを明らかにした。



(5) 国内外におけるインパクトと今後の展望
本研究は心臓における創傷治癒機構に Sirt7 が関与することを明らかとした初めての報告である。特に TGF 受容体がオートファジーにより制御を受けていることを見出しており、TGF 受容体の制御は創傷治癒のみならず癌の進展にも強く関与していることから、これらの研究成果は心疾患のみならず、癌治療の分野にも貢献しうるものとなりうると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Araki S, Izumiya Y, Senokuchi T, Rokutanda T, Hanatani S, Bober E, Braun T, Yamagata K, Ogawa H. Sirt7 Contributes to Myocardial Tissue Repair by Maintaining Transforming Growth Factor- Signaling Pathway. *Circulation*. 2015;22;132(12):1081-93. 査読あり。

DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.01482 1.)

〔学会発表〕(計 1 件)

American Heart Association Scientific
Sessions 2014 in Chicago

演題名 : Sirt7 Regulates Tgfb Signaling by
Modulating Autophagy

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

荒木 智 (ARAKI SATOSHI)

熊本大学医学部附属病院

循環器内科 特任助教

研究者番号 : 20706717

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし