

【第109回生涯教育講座】

長寿遺伝子が教えること

つち や み か こ
土 屋 美 加 子

キーワード：栄養ストレス，長寿遺伝子，サーチュイン，アセチル化，脱アセチル化

要 旨

食べすぎ，飲みすぎは体に悪い，長生きできないという感じは誰しももつが，ではなぜと問われたら納得のゆくよう説明することは容易ではない。一方で，長寿を司る遺伝子が酵母や線虫のみならず哺乳動物にも存在し，カロリー制限に関連して作用を発揮していることを示唆する研究が次々に報告されているが，その具体的な機序については未だ明らかではない。最近，栄養の過剰摂取が長寿に反することと長寿遺伝子がこれに拮抗しうることを簡単に説明できる仮説が提唱されたのでその意味するところを考える。

糖質，タンパク質，脂質という三大栄養素の過剰な摂取によって肥満とともに高血糖，高脂血症などがおこるが，その機序として増大した脂肪組織における炎症やホルモン様物質の分泌をはじめとする，細胞内外の情報伝達分子を介した種々の複雑なメカニズムが次々に発表されている。しかしながらこれらに共通の問題点は，肥満が起こる以前から見られる代謝異常や，肥満があっても代謝に異常がない人の存在をうまく説明できないことである。代謝経路におこる広範な変化を説明するための必然性に欠け，お互いに他の可能性を否定できない。長期に亘る過食が特定の情報伝達経路のみに影響を与えると考えるより，多くの不特定多数の障害が積み重なって起こると考えるのが

自然ではないだろうか？

最近，過剰な栄養摂取がもたらす広範な障害に関連して，この10年あまり長生き遺伝子として一般の注目を集めている sirt がコードするタンパク質サーチュインの働きを見事に説明できる可能性のある，実に単純な機序が提唱された^{1,2)}。その要点は，過食はアセチル CoA を増やし，これが不特定多数のタンパク質に結合してその働きを妨げることで徐々に広範な異常がおこってくるが，サーチュインの脱アセチル化活性によって結合したアセチル基を除去すればタンパク質の働きを正常に戻すことができるということである。もちろんこの仮説が正しいか否かは今後の研究に俟たなければならぬが，さきに述べたごとく，特定の標的となる分子あるいは経路を想定しない点でこれまでの仮説とは一線を画するものである。過剰な栄養がタンパク質にストレスを与えるという意

Mikako TSUCHIYA

島根大学医学部生化学

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

味で、とりあえずこの仮説を栄養ストレス仮説と呼ぶことにしよう。

栄養ストレス仮説の意義を考えるために以下の順で論を展開する。まず、1) 長寿遺伝子 sirt のコードするタンパク質サーチュインの働きを簡単に述べ、その標的となるタンパク質のアセチル化と脱アセチル化がいかなるものであるかを理解するために 2) タンパク質の翻訳後修飾という概念を説明し、続いてアセチル化-脱アセチル化に関わる代謝において重要な役割を果たす二つの物質、3) アセチル CoA と NAD^+ がどこからきてどう使われるのか、を述べた上で、4) 栄養ストレス仮説に基づき栄養のとり過ぎのタンパク質への影響を推測し、最後に 5) 長生きするためにはどうしたらいいかを考察する。

1) サーチュインの働き

長寿遺伝子 sirt がコードしているタンパク質であるサーチュインは、 NAD^+ 依存性脱アセチル化酵素であり、タンパク質のリシン残基の ϵ アミノ基に結合したアセチル基を除去することができるが、そのためには必ず NAD^+ が必要である。タンパク質のリシン残基の ϵ アミノ基にアセチル基が結合する反応をアセチル化といい、タンパク質の翻訳後修飾のひとつに数えられる。アセチル化の基質であるアセチル基はアセチル CoA によって提供される (図1)。アセチル化を触媒するアセチル化酵素は細胞核や細胞質に存在するがミトコンドリアには存在しない。一方最初に発見されたサーチュインである SIRT1 は細胞核に存在しており、p300 などのアセチル化酵素とともにクロマチンタンパク質ヒストンのアセチル化-脱アセチル化を介して遺伝子発現を調節していることは広く認められている。哺乳動物では他に主に細

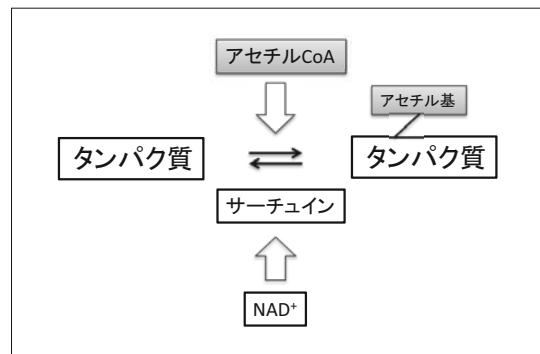


図1

胞質に存在する SIRT2、ミトコンドリアに存在する SIRT3 などがある。アセチル化タンパク質は細胞核のみならず細胞質にもミトコンドリアにもみられるが、ミトコンドリアで特に高い。アセチル化酵素が存在せず脱アセチル化酵素が存在するのに不思議なことである。

2) タンパク質の翻訳後修飾

生体において糖質や脂質はエネルギーの貯蔵や細胞膜成分として重要であるが比較的単純な構造で種類も限られる。一方タンパク質は生命を維持していくために働く分子であってヒトでは2万種類以上が存在しそれぞれ個別の働きをもつ。この働きを遂行するのに必須の構造が、遺伝子によって規定されているアミノ酸の配列によって形作られる。タンパク質の働きは時と場合によって調節される必要があるが、生体はこれをタンパク質の量あるいは質を変化させることによって制御する。たとえばその働きを強めたい場合、a) タンパク質の量を増やす、あるいは b) よりよく働くようタンパク質の質を変える。具体的な例を挙げれば、末梢に運ばれる酸素を増やしたい場合、a) ヘモグロビンタンパク質を増やしてもよいが、より簡単に b) ヘモグロビンに水素イオンを結合させることでヘモグロビンの酸素親和性を低下させて、

末梢での酸素の解離を増やすこともできる。タンパク質の量を変化させるためには新たにタンパク質合成を行うとか現存タンパク質を分解するとかの必要があり瞬時に行うことは不可能である。しかしタンパク質の量を変えず質を変えるのであればその必要はない。

タンパク質の質を変える、すなわち働きの効率を変えるためには、小さな分子をタンパク質に結合させてタンパク質の形を変え、それによって働き方を変えるのだが、その結合が共有結合の場合は、mRNAからの翻訳の後に起こる修飾であることから、これをタンパク質の翻訳後修飾という。その代表的な例がリン酸化であり、ATPのリン酸基をタンパク質のセリン、トレオニン、あるいはチロシン残基に移す反応を触媒する酵素をキナーゼと呼ぶ。細胞増殖に関わる多くの増殖因子の信号がMAPキナーゼをはじめとする一連のキナーゼの活性化の連鎖で行われていることはよく知られており、それぞれのタンパク質におけるリン酸化の起こる部位も明らかになっている。このようにリン酸化などの修飾によってタンパク質を活性化する場合は、その修飾が上記のアミノ酸のうちの任意の部位でなく、活性をあげることである特定の部位に起こる必要がある。それ以外の部位にリン酸化が起これば、タンパク質の形が違ったものに変化して活性は低下してしまう。あるいは関係のないタンパク質にリン酸化が起こってもそのタンパク質の働きが低下する。したがってタンパク質の質、すなわち形を変えることによってその働きの効率を上げるためには、特定のタンパク質の特定の部位にリン酸基を結合させる必要があるが、その役目を担い、リン酸化の部位特異性を規定しているのがリン酸化酵素キナーゼである。

今回のテーマは、上に述べたようなタンパク質の翻訳後修飾のうちリン酸化ではなくアセチル化であるが、タンパク質が修飾されることによって形が変わりそれによって働きが変わるという基本概念は同じである。先に述べたアセチル化酵素がアセチル CoA のアセチル基をタンパク質のリシン残基に結合させる一方、サーチュインなどの脱アセチル化酵素によって結合したアセチル基が除かれる。

3) アセチル CoA と NAD⁺

一言でいえばたくさん食べればアセチル CoA が増えて NAD⁺ が減るということである。その機序は以下の通りである。細胞の powerhouse であるミトコンドリアでは、ブドウ糖や脂肪酸、あるいはアセチル CoA などの分子に炭素と結合して存在する水素のエネルギーを使って酸化的リン酸化により ATP を産生する。水素をエネルギー源の分子から奪い取る過程は酸化であるが、直接酸素を使ってエネルギー源を燃やしてエネルギーをとりだすのではない。生体内ではクエン酸回路でアセチル CoA のアセチル基を酸化するとき、酸化還元反応の補酵素である NAD⁺ に水素を受け渡す。それによって NAD⁺ は還元型の NADH にかわる。これがミトコンドリアの電子伝達系に運ばれここで NADH の水素が酸素と結合して水ができるが、この過程で水素の持つエネルギーによりミトコンドリアマトリックスから膜間腔へとプロトンをくみ出すことによってできるプロトン濃度勾配を使って ATP をつくるのである。ブドウ糖、脂肪酸はもちろん、タンパク質もアミノ酸に分解されたのちその炭素骨格はアセチル CoA に変換されるので、3 大栄養素すべてがアセチル CoA になる。このアセチル CoA を酸

化するために必ず必要なのが NAD^+ であり、アセチル CoA が過剰に存在することによって NAD^+ が NADH に還元されてしまうと NAD^+ が減少する。 NADH は ATP 産生に使われるので、一旦できた NADH を NAD^+ に戻すためには ATP を消費しなければならない。

4) 栄養ストレスとアセチル化

上に述べたように、食べ過ぎればアセチル CoA が増える。もちろんアセチル CoA は脂肪酸への合成にも用いられるが、脂肪酸やそのエステルである中性脂肪が細胞内に過剰に蓄積すれば行き場のないアセチル CoA が増える。ブドウ糖は解糖系でピルビン酸になるが、これがさらにクエン酸回路で酸化されるにしても脂肪酸に合成されるにしてもまずはミトコンドリアでアセチル CoA になる。アセチル CoA は、通常であっても他の細胞画分に比べミトコンドリアに高いが、栄養の過剰摂取ではよりいっそう、ミトコンドリア内のアセチル CoA 濃度は、上昇しているであろう。

さて、化学反応は、その反応に使われる物質の濃度が上昇すれば起こりやすくなるのは当然である。一例をあげれば、糖尿病における AGE の出現は、血糖値が上昇することによって、ブドウ糖分子のアルデヒド基が、非酵素的に任意のタンパク質のアミノ基と結合して、 HbA_{1c} のようなタンパク質のブドウ糖付加体が形成される。つまりは、ブドウ糖が多すぎると、ブドウ糖分子中の反応性の高いアルデヒド基が、近くにあるタンパク質のアミノ基にあたりかまわずくっつくのである。もしもこの反応の逆反応が存在すれば、糖尿病性網膜症も直せるかもしれないが、残念ながら、ヒトは一旦結合したグルコースを除去する酵素を有し

ていないようで、この化合物はさらに姿を変えて不可逆的な化合物になってしまう。

アセチル CoA のアセチル基もブドウ糖同様高濃度になると酵素反応によらずタンパク質の任意のリシン残基と結合することが示された³⁾。サーチュインの説明でアセチル化タンパク質は、アセチル化酵素がないにも関わらずミトコンドリアに多いと述べたが、その理由はミトコンドリアでアセチル CoA の濃度が高いことによると推測される。以上より過剰な栄養の摂取によってミトコンドリアにおいてアセチル CoA 濃度が異常に高くなり、これによってミトコンドリアタンパク質が、非酵素的な、すなわち特異性のない無秩序なアセチル化にさらされることが予想される。アセチル CoA は、さらに酸化されれば、エネルギーを出して二酸化炭素と水になることができる。しかし酸化されずに高濃度で存在することで本来結合すべきでないタンパク質に結合してしまう。このような非酵素的な結合は不特定な部位にランダムにおこるため、その大部分はタンパク質の働きを阻害することになる。不完全燃焼で出たススがあちこちに詰まってよけい燃えなくなるようなものである。このような状態が積み重なっていけば、タンパク質の働きがどの経路ということなく全体に低下して様々な障害が起こることが予想される、これが老化を促進する原因の一端となるかもしれない、というのが栄養ストレス仮説の説くところである (図2)。しかし生体はこのススを取り除く手段をもっている。それがサーチュインである。サーチュインは、本来必要でないあるいは望ましくないタンパク質のアセチル化を取り除き、本来のタンパク質の働きを取り戻す働きがある。実際ミトコンドリアに存在する脱アセチル化酵素 SIRT3 のノックアウトマウスでは肝ミトコンド

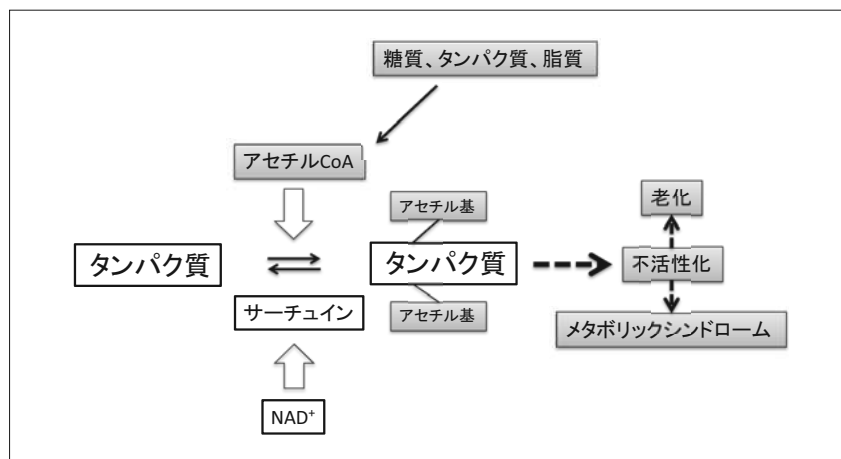


図 2

リアタンパク質のアセチル化が著明に増加していることが示されているのみならず，高脂肪食によるメタボリックシンドロームの発症が早いことも示されている^{4,5)}。

ここでひとつの疑問が生ずる。生体はサーチュインによる脱アセチル化システムを，栄養過多によってアセチル CoA 濃度が高くなってタンパク質が働かなくなる時の為に発達させてきたのであろうか？ 2 型糖尿病や高コレステロール血症の例でもわかるように，そもそもヒトの代謝経路は飢餓を生きのびる方向に進化してきており，たかだかここ数十年の歴史しかないメタボリックシンドロームに対抗する方策としてこのシステムがあるとは考えにくい。この疑問の答えは，ミトコンドリアのアセチル CoA 濃度の上昇が，栄養過多のみならず，反対のカロリー制限の状態でも起こるといふ事実から得られるかもしれない。カロリー制限の状態では蓄積していた脂肪酸をミトコンドリアで酸化して再びアセチル CoA にもどすのでアセチル CoA が増える。非酵素的アセチル化は pH がアルカリ側で起こりやすい。ミトコンドリアでは酸化的リン酸化の過程でプロトンが膜間腔に運び出されるためマトリックスは pH が上昇し

ておりアセチル化が進みやすくなっている。このようにカロリー制限下で必然的に起こってしまうアセチル化を取り除くため，同じくカロリー制限の状態が増えている NAD⁺をつかって脱アセチル化するシステムを発達させてきたのではないだろうか？ 脱アセチル化が，たまたま栄養過多という全く逆の状態でもアセチル CoA が増えた場合にも働くことで，タンパク質の本来の働きを取り戻す道が残されていることは，ブドウ糖による糖化を除くシステムがなく不可逆的変化がおこることに比べると，幸いであるかもしれない。

5) 長生きをするためには

三大栄養素に由来するアセチル CoA が過剰になることで，ミトコンドリアタンパク質の望ましくないアセチル化が起こって本来の働きが抑制されてしまい，広範な機能不全を徐々に引き起こし，老化を早めるという栄養ストレス仮説を紹介したが，先にも述べたように幸いサーチュインという脱アセチル化酵素が存在するので，これを働かせれば老化を遅らせ，長生きができるかもしれない。栄養ストレス仮説が提唱される遙か以前，サーチュイン発見当初よりその長生き効果が喧伝され，

サーチュイン活性化作用があるといわれたレスベラトロールが含まれるとして赤ワインからタマネギの皮まで、さまざまな若返り食品がとりざたされてきた。しかしながらレスベラトロールのサーチュインへの直接の効果には疑問が持たれており、これ以外にサーチュインの働きを促進するような物質の検索は続けられているが、不老長寿の薬は未だ手に入っていないというべきであろう。ここでは地道に、薬によらず栄養ストレスをできるだけ起こさず起こってしまったらそれを少しでも元に戻す方法を考える。タンパク質の不要なセチル化を減らし脱アセチル化を促進するためには、アセチル CoA を減らして NAD⁺を増やすことである。3) の議論からして、アセチル CoA を減らして NAD⁺を増やしたければ、食べるのを減らすことでアセチル CoA の源を断ち、一方で運動などにより ATP を使うことで、NADH を NAD⁺に変換しさらにアセチル CoA の酸化を促進することであるから、あたり前の食事制限と運動である。これができれば苦労はないということになる

が、一方で長生きの正反対であるアセチル CoA を増やして NAD⁺を減らすという、タンパク質のアセチル化に絶好の条件については、これを一挙に楽々と達成する方法がある。エタノール摂取である。エタノールは肝臓でアセトアルデヒドを経て酢酸にまで酸化された後アセチル CoA に変換される。酸化は NAD⁺を使って行われるので NADH が増えて NAD⁺は減少することになる。実際エタノール摂取後のラット肝臓ミトコンドリアではアセチル化タンパク質の著明な増加が認められるが⁶⁾、その後飲酒を続けなければ数日で元に戻ることも報告されている。結局のところ栄養ストレス仮説における長寿遺伝子 sirt の役割の理解は、この世には好きなだけ食べて好きなだけ飲んで働かないで長生きをする方法はないという事実を改めて教えてくれていることになる (図 3)。

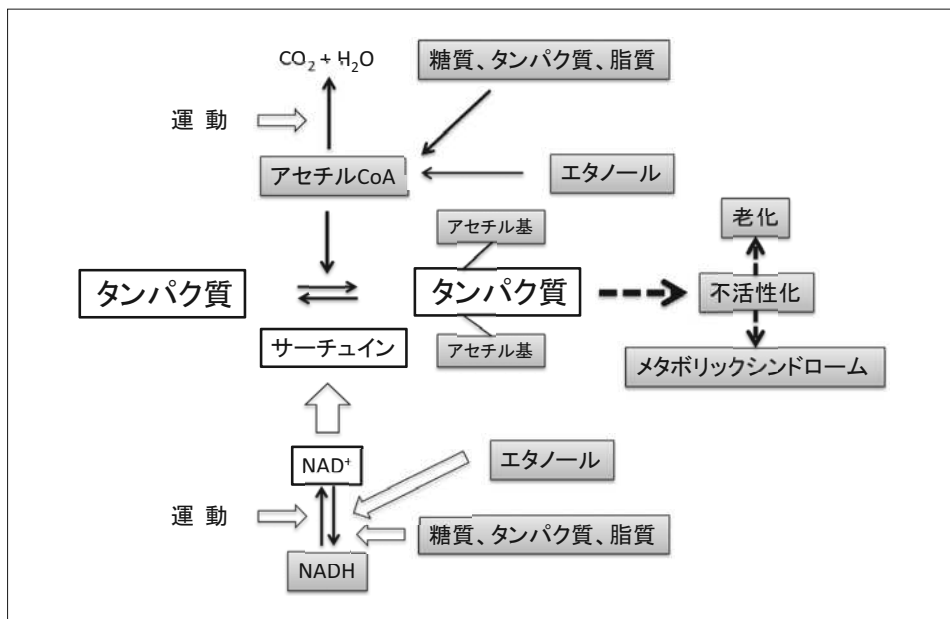


図 3

文 献

- 1) Wagner GR, Hirschey MD. Nonenzymatic protein acylation as a carbon stress regulated by sirtuin deacylases. *Mol Cell*. 54(1): 5-16. 2014
- 2) Choudhary C, Weinert BT, Nishida Y, Verdin E, Mann M. The growing landscape of lysine acetylation links metabolism and cell signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 15(8): 536-50. 2014
- 3) Newman JC, He W, Verdin E. Mitochondrial protein acylation and intermediary metabolism: regulation by sirtuins and implications for metabolic disease. *J Biol Chem*. 287(51): 42436-43. 2012
- 4) Hebert AS, Dittenhafer-Reed KE, Yu W, Bailey DJ, Selen ES, Boersma MD, Carson JJ, Tonelli M, Balloon AJ, Higbee AJ, Westphall MS, Pagliarini DJ, Prolla TA, Assadi-Porter F, Roy S, Denu JM, Coon JJ. Calorie restriction and SIRT3 trigger global reprogramming of the mitochondrial protein acetylome. *Mol Cell*. 49(1): 186-99. 2013
- 5) Hirschey MD, Shimazu T, Jing E, Grueter CA, Collins AM, Aouizerat B, Stančáková A, Goetzman E, Lam MM, Schwer B, Stevens RD, Muehlbauer MJ, Kakar S, Bass NM, Kuusisto J, Laakso M, Alt FW, Newgard CB, Farese RV Jr, Kahn CR, Verdin E. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome. *Mol Cell*. 44(2): 177-90. 2011
- 6) Fritz KS, Green MF, Petersen DR, Hirschey MD. Ethanol metabolism modifies hepatic protein acylation in mice. *PLoS One*. 8(9): e 75868. 2013