

研究発表

報道発表資料の配付日時 9月10日(火) 14時00分

本件の取り扱いについては、下記の報道解禁時間以降でお願い申し上げます。
日本時間 9月12日(木) 午前 6時

レスベラトロールはどのように細胞死を抑えるか？ -そのメカニズムを解明-

<研究概要>

酵母にその遺伝子を多く持たせると寿命が延びることから長寿遺伝子と呼ばれるサーチュインは人にも存在し、その1つ SIRT1 はポリフェノールのレスベラトロールで活性化され、酸化ストレスから細胞を守る。レスベラトロールがどのように細胞を守るのかそのメカニズムを調べた。レスベラトロールは癌抑制遺伝子 p53 の機能を邪魔して細胞死を防ぎ、同時に FOXO 転写因子を活性化して活性酸素を分解する働きを高めて細胞死を抑制した。この2つの機能は同時に働くものの FOXO の働きは細胞死の回避に不可欠であることがわかった。

<研究のポイント>

筋芽細胞 C2C12 を用いてレスベラトロールの抗酸化作用と細胞死抑制作用を調べた。ターゲットとなる p53 と FOXO を siRNA という方法でノックダウンして働かないようにし、また、SIRT1 の阻害薬、或いは SIRT1 の siRNA を使い、レスベラトロールの作用を検討した。

レスベラトロールは SIRT1 活性化を介して細胞保護作用を示した。レスベラトロールは p53 の働きを抑え、同時に FOXO を活性化して細胞の酸化ストレスを分解する SOD2 を増加させ細胞の酸化ストレス量を低下させた。しかし、3つある FOXO をすべて無くすとレスベラトロールの細胞生存作用は完全に失われ、FOXO を介した機能が不可欠であることがわかった。

<研究の背景>

レスベラトロールは SIRT1 を活性化する (Howitz *et al.* 2003)。これまで、酸化ストレスが病態を悪化させる慢性心不全や筋ジストロフィー症について、動物モデルを用いてレスベラトロールが SIRT1 を活性化してこれらの病態を改善することを明らかとしてきた (Tanno M *et al.* 2010; Hori YS *et al.* 2011; Kuno A *et al.* 2013)。SIRT1 は癌抑制遺伝子 p53 を抑制して酸化ストレスによる細胞死を減少させ (Luo *et al.* 2001; Vaziri *et al.* 2001)、一方で、FOXO 転写因子を活性化して酸化ストレス分解酵素を増加させる (Brunet *et al.* 2004)。この2つのメカニズムが実際どう働いているか、どちらが重要であるか不明であった。今回、レスベラトロールと SIRT1 の細胞保護メカニズムをさらに詳しく検討した。

<研究の意義・今後への期待>

これまでレスベラトロールと SIRT1 の細胞生存作用は p53 を抑制するためとされてきたが、今回の研究により酸化ストレスを下げる FOXO の活性化が不可欠であることがわかった。線虫という下等生物では FOXO の活性が高いミュータントが酸化ストレスに強い耐性を持ち、寿命も長いことが知られている (Kenyon 2010)。高等動物でも FOXO は老化や寿命に関連している可能性があり、FOXO 調節因子としてのレスベラトロールと SIRT1 の重要性が注目される。本研究により、酸化ストレスが関連する疾患治療に SIRT1 活性化をおこなうレスベラトロールなどを用いることは理にかなった治療法であることがわかり、その臨床応用の展開が期待できる。

<本件に関するお問い合わせ先>

所属・職・氏名：札幌医科大学医学部薬理学講座 教授・堀尾嘉幸

TEL：011-611-2111 (内線 2720) FAX：011-612-5861

E-メール：horio@sapmed.ac.jp

論文発表の概要

題名：Regulation of FOXOs and p53 by SIRT1 modulators under oxidative stress

酸化ストレス下での SIRT1 活性調節薬による FOXOs と p53 の調節

著者：Yusuke S. Hori¹, Atsushi Kuno^{1,2}, Ryusuke Hosoda¹, and Yoshiyuki Horio¹

堀佑輔¹、久野篤史^{1,2}、細田隆介¹、堀尾嘉幸¹

所属：Department of Pharmacology¹, and Department of Cardiovascular, Renal, and Metabolic Medicine², School of Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo 060-8556, Japan

札幌医科大学 薬理学講座¹、循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座²

掲載誌：PLOS ONE

A tentative publication date will be September 11th, 2013, at 5pm Eastern Time.

出版予定日時：2013年9月11日アメリカ東部時間午後5時（日本時間9月12日午前6時）

論文：<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0073875>

文献

Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, et al. (2004) Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 303: 2011-2015.

Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, et al. (2001) Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. *Cell* 107: 137-148.

Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, Imai SI, Frye RA, et al. (2001) hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 107: 149-159.

Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, et al. (2003) Small molecule activators of sirtuins extend

PRESS RELEASE



<http://web.sapmed.ac.jp/>

Saccharomyces cerevisiae lifespan. *Nature* 425: 191-196.

Tanno M, Kuno A, Yano T, Miura T, Hisahara S, Ishikawa S, Shimamoto K, Horio, Y (2010) Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. *J Biol Chem* 285: 8375-8382.

Hori YS, Kuno A, Hosoda R, Tanno M, Miura T, Shimamoto K, Horio Y. (2011) Resveratrol ameliorates muscular pathology in the dystrophic mdx mouse, a model for Duchenne muscular dystrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 338: 784-794.

Kuno A, Hori YS, Hosoda R, Tanno M, Miura T, Shimamoto K, Horio Y. (2013) Resveratrol Improves Cardiomyopathy in Dystrophin-deficient Mice through SIRT1 Protein-mediated Modulation of p300 Protein. *J Biol Chem* 288: 5963-5972.