

骨形成に必須の遺伝子の働きを活性化する新しいメカニズムの発見
—骨形成低下に伴う骨粗鬆症の新たな治療薬開発に道—

熊本大学の研究グループは、老化やストレス応答に関わるサーチュインのひとつである **SIRT7** が、骨形成に重要な役割を果たすことを発見すると共に、骨形成に必須の遺伝子の働きを活性化する新しいメカニズムを解明することに成功しました。

今回、**SIRT7** 酵素が無いマウスでは骨形成が低下し、骨粗鬆症様の病態を示すことを見出しました。また、骨組織における **SIRT7** の遺伝子発現は、加齢により減少することを突き止めました。さらに、骨を造る細胞（骨芽細胞）の形成（分化）に必須な遺伝子の働きを調節する因子 **SP7/Osterix** の活性化には、脱アシル化酵素としての **SIRT7** が重要であるという新たなメカニズムを発見することができました。

本研究の研究成果から、**SIRT7** による **SP7/Osterix** の調節経路が骨形成低下に伴う骨粗鬆症の新たな治療薬開発のための標的となることが期待されます。

本研究成果は、2018年7月19日に、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した。

研究の内容

① **SIRT7** が骨形成に及ぼす影響

SIRT7 遺伝子欠損マウスでは、骨量が減少していることを見出しました。さらに、骨形態計測の結果、骨形成および骨芽細胞数が低下していることが明らかになりました（図1）。骨芽細胞特異的に **SIRT7** を欠損させたマウスにおいても同様の結果が得られました。骨芽細胞の **SIRT7** は、骨形成に重要であることが判明しました。

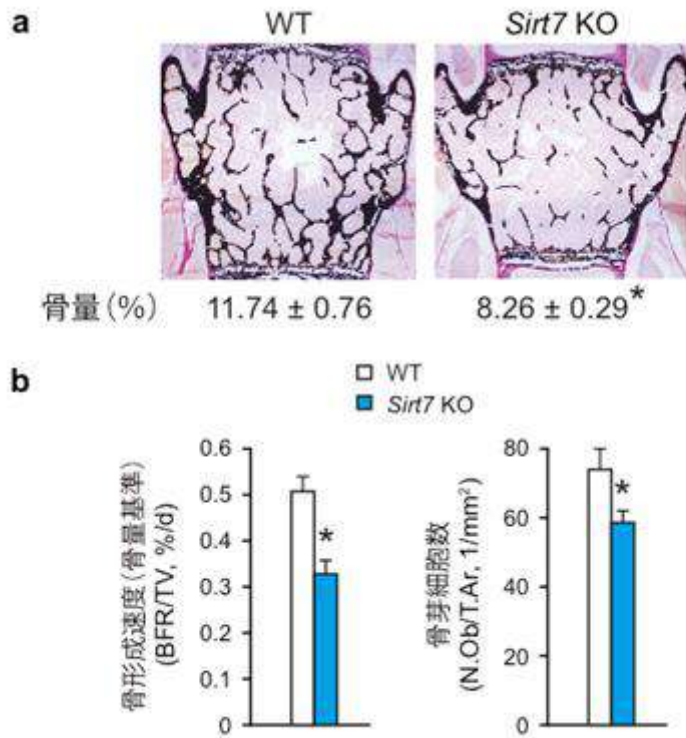


図1 野生型 (WT) と SIRT 7 遺伝子欠損 (sirt7 KO) マウスの骨組織

② 老齢マウスの骨組織におけるサーチュインの発現

骨形成の低下は老人の骨粗鬆症でよく見られますが、そのメカニズムは十分に明らかとは言えません。そこで、核内に存在するサーチュイン (SIRT1,6,7) の骨組織における発現を若いマウスと老齢マウスで調べたところ、SIRT7 は加齢により減少することが判明しました (図2)。加齢による SIRT7 の減少が、骨形成低下に伴う骨粗鬆症の原因の一つである可能性が考えられました。

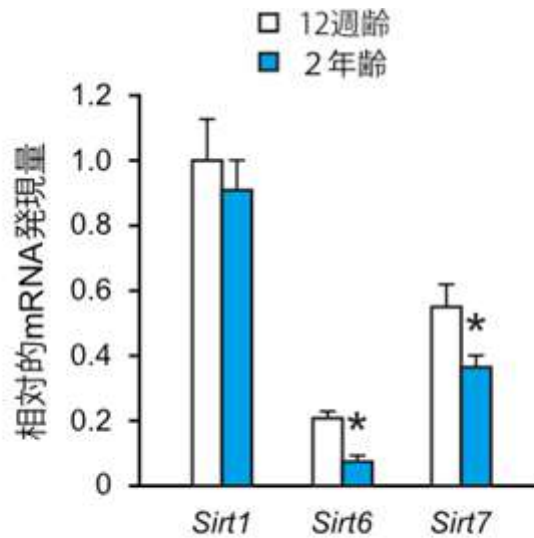


図2 老齢マウスの骨組織における核内サーチュイン発現量

③ SIRT7 が骨芽細胞の分化に及ぼす影響

SIRT7 の発現を低下させた骨芽細胞を作成し、培養皿中で骨を作らせたところ、通常の骨芽細胞に比べて骨様の塊（石灰化ノジュール）形成が著しく抑制されていました（図3）。さらに、骨芽細胞分化の指標となる遺伝子群の発現も低下していました。SIRT7 は、骨芽細胞の分化を制御することが明らかとなりました。

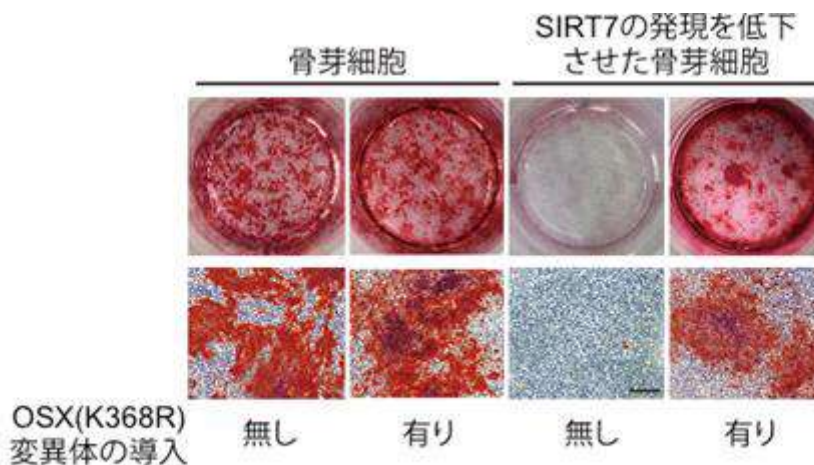


図3 SIRT7 が骨芽細胞の分化に及ぼす影響

④ SIRT7 による SP7/Osterix の転写活性化

SIRT7 による骨芽細胞の分化制御メカニズムを解明するため、骨芽細胞の分化に必須の遺

伝子発現制御因子の転写活性を調べたところ、SIRT7が欠損した骨芽細胞ではSP7/Osterixの転写活性が著しく低下していました。

さらに、SP7/Osterixの高い転写活性化のためには、SIRT7がSP7/Osterixタンパク質の368番目のリジン残基（アミノ酸の一つ）におけるアシ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。SIRT7の発現を低下させた骨芽細胞に、SP7/Osterixの368番目リジンがアシル化されない変異体を導入したところ、低下していた石灰化ノジュール形成の大部分が回復することが明らかとなりました（図4）。

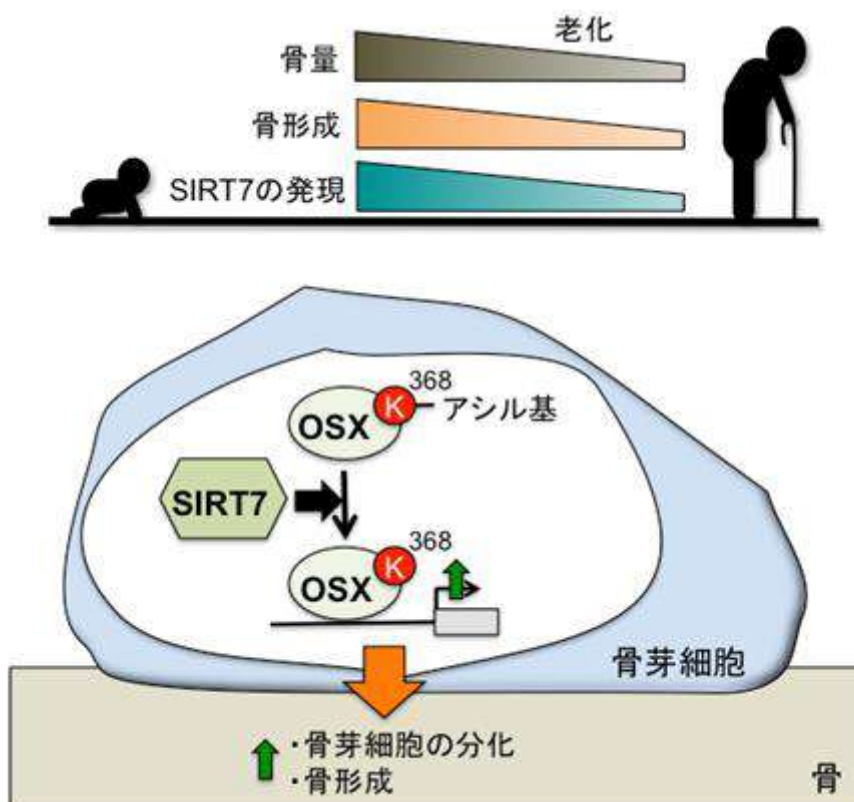


図4 SIRT7による骨形成制御のメカニズム