

福田雅俊氏の学位論文審査の要旨

論文題目

SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix
(SIRT7 は Osterix のリジンアシル化を制御することで骨形成における重要な役割を担う)

Osterix (OSX) は骨芽細胞の分化において様々な種類の遺伝子を活性化する主な制御転写因子であるが、転写後修飾による自身の転写活性の制御に関する作用についてはほとんど知られていない。Sirtuins (哺乳類では SIRT1~7) は nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) 依存性の脱アセチル化/脱アシル化酵素であり、様々な生物学的プロセスを制御することが知られている。SIRT1 と SIRT6 ノックアウトマウスでは骨量と骨形成の低下が認められるが、骨代謝における SIRT7 の作用に関する報告はされていない。そこで申請者は、SIRT7 の骨形成や骨代謝における役割を明らかにすることを目的に研究を行った。

生後 14-15 週齢の *Sirt7* ノックアウトマウス及び骨芽細胞特異的な *Sirt7* ノックアウトマウスにおいてマイクロ CT を用いて骨を解析した。In vitro では *Sirt7* ノックアウトマウスの頭蓋縫合部から採取した骨芽細胞を用いて骨芽細胞分化実験を行い骨芽細胞分化における *Sirt7* の機能を解析した。また、HEK293T 細胞を用いて SIRT7 と OSX の分子間相互作用を解析するためにプルダウンアッセイを行った。さらに、質量分析法や WB 法、ルシフェラーゼアッセイ法により、SIRT7 や SIRT1 が OSX の転写活性に及ぼす作用について解析を行った。

Sirt7 ノックアウトマウスでは骨形成の低下と破骨細胞の増加による有意な骨量の低下を認めた。また、同様に骨芽細胞特異的な *Sirt7* ノックアウトマウスでも骨形成の低下を認めた。in vitro では *Sirt7* ノックアウトマウスの頭蓋縫合部から採取した骨芽細胞の分化実験において、骨芽細胞分化が野生型マウスから採取した骨芽細胞と比べて著明に抑制されることが明らかとなった。また、申請者らは SIRT7 が OSX リジン 368 の脱アシル化を介して OSX の転写活性を増加させるということを示すことで、その分子メカニズムを明らかにした。さらに、SIRT7 を介したリジン 368 の脱アシル化は、OSX の脱プロピオニル化を促進させ、SIRT1 は SIRT7 と相乗的に OSX の脱プロピオニル化を促進させる事を明らかにした。以上より、SIRT7 は OSX リジンアシル化を制御し、骨形成において重要な役割を担うことが明らかとなった。

審査では、(1) 他の SIRT の骨への作用、(2) 他の SIRT との相互作用、(3) OSX の活性における脱アシル化と脱プロピオニル化の両方の必要性、(4) 性差との関連、(5) 骨粗鬆症との関係性、(6) NAD への依存度、(7) 顎骨壊死との関係、(8) 軟骨形成との関連性、(9) 阻害剤と活性化剤の開発状況、(10) 骨芽細胞特異的変化の確認方法、(11) 癌との関係 (12) 研究成果の今後の臨床応用、などについて質疑がなされ、申請者からは概ね適切な回答がなされた。

本研究は、SIRT7 の骨代謝における役割を明らかにした臨床的にも意義のある研究であり、今後の骨粗鬆症の新規治療法の開発に繋がる可能性を示した点で学位授与に相応しいと判断された。

審査委員長 歯科口腔外科学担当教授

中山香樹