

〈5〉産婦人科領域における抗老化分子 SIRT1 の生理的作用の解明

東京大学医学部産科婦人科学教室 平池 修

抗老化因子 SIRT1 は元来 NAD 依存性ヒストン脱アセチル化酵素として同定されたが、低栄養状態など細胞内外のシグナルにより、細胞内の NAD/NADH 比が上昇することによって活性化され、ヒストンのみならず各種タンパクの脱アセチル化をすることで標的タンパクの活性を制御する機能が近年明らかになってきた。SIRT1、SIRT1 を制御する DBC1 の生殖器特に子宮および卵巣における役割はまだ解明されていない。本研究において SIRT1 の産婦人科領域における病態意義を検討するため、子宮組織および卵巣における SIRT1 と DBC1 の発現を検討し、機能解析を行った。

1) 文書で同意の得られたヒト手術検体を用いて、ヒト子宮内膜における SIRT1 および DBC1 の mRNA 発現量を定量的 PCR で検討したが、共に増殖期より分泌期の方が高い mRNA 発現量を示した。またこの発現量変動は、子宮内膜症を有する症例から得られた検体では消失していたため、子宮内膜症病態との関連が示唆された。(現在投稿中論文の一部内容)

2) SIRT1 および DBC1 がヒト卵巣顆粒膜細胞に存在していることを、免疫組織化学染色法にて明らかにした。

3) ラット培養卵巣顆粒膜細胞を用いて、SIRT1 の活性化をもたらす植物エストロゲン レスベラトロールにより SIRT1 発現が誘導されることを示した。

4) ラット培養卵巣顆粒膜細胞を用いて、レスベラトロールにより黄体化関連遺伝子(黄体化ホルモン受容体、StAR、p450 aromatase)の発現が誘導され、黄体ホルモン プロゲステロンの分泌が亢進することを示した。(Reproductive Biology and Endocrinology, 2012)

また、子宮、卵巣と同様に代表的なホルモン依存性組織である乳腺における SIRT1 と DBC1 の病態生理を検討した。乳癌における DBC1 発現量は核異型度と相関すること、HER2 発現は SIRT1 および DBC1 発現量と逆相関することを明らかにした。(Experimental and Therapeutic Medicine, 2011)。

参考文献

1. Haruko Hiraike, Osamu Wada-Hiraike, Shunsuke Nakagawa, Shigehira Saji, Daichi Maeda, Yuichiro Miyamoto, Kenbun Sone, Michihiro Tanikawa, Katsutoshi Oda, Keiichi Nakagawa, Tetsu Yano, Masashi Fukayama, Yuji Taketani. Expression of DBC1 is associated with nuclear grade and HER2 expression in breast cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2, 1105-1111, 2011.
2. Morita Y, Wada-Hiraike O, Yano T, Shirane A, Hirano M, Hiraike H, Koyama S, Oishi H, Yoshino O, Miyamoto Y, Sone K, Oda K, Nakagawa S, Tsutsui K, Taketani Y. Resveratrol promotes expression of SIRT1 and StAR in rat ovarian granulosa cells: an implicative role of SIRT1 in the ovary. *Reprod Biol Endocrinol*, 10, 2012.
3. Isono W, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Yano T, Taketani Y. Diameter of dominant leiomyoma is a possible determinant to predict coexistent endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012.

