

【総 説】

サーチュインと老化

來生（道下） 江利子

第一三共株式会社・研究開発本部・先端医薬研究所

要約

サーチュインは長寿遺伝子とよばれ、いまや科学に直接たずさわる者だけではなく一般の人々にも広く知られる存在となった。サプリメントや薬、また食事制限などでサーチュインを活性化させることで健康長寿を目指す試みがなされている。そして世界中の研究者がこの領域にこぞって参入したことから、競争はますます激しくなり、新しい知見がつぎつぎと見出されている（図1）。しかしその一方でNatureなどの一流誌にサーチュインの過去の研究を覆すnegative dataが掲載され、またそれに応酬する形で論文が出されるなど前例のない事態がおきている。本稿では、サーチュイン発見の歴史と最新の研究の動向を紹介する。

キーワード：サーチュイン、長寿、カロリー制限、老化関連疾患、脱アセチル化酵素

<長寿遺伝子として>

Sir2遺伝子（サーチュイン）はHM loci, テロメア、及びrDNA領域のクロマチンサイレンシング因子の一つとして出芽酵母で見出された。その後、米マサチューセッツ工科大学のGuarente博士等によって、Sir2遺伝子を1コピー過剰に発現させると寿命が約30%延び、逆にSir2に変異を導入すると寿命が約半分に短縮することが発見された。出芽酵母では、rDNA領域が切り出されて細胞にとって有害な extrachromosomal rDNA (ERC) が形成され蓄積することで老化が引き起こされるが、Sir2はこのERCの形成を抑制する^{注1)}。さらにサーチュインを過剰発現させると、酵母だけではなく線虫やショウジョウバエといった多細胞生物の寿命も延ばすことが見出され、次第に長寿遺伝子とよばれるようになっていった。

しかしここまで注目されるようになったのは、サーチュインがカロリー制限の主要なメカニズムとして関連付けられたことが大きい。以前より摂取カロリーを制限することで様々な生物の寿命が延びることが実験的に示されており、現在わかっている中で唯一確実に寿命を延ばすことのできる方法であると考えられている^{注2)}。また寿命を延ばすだけでなく、見た目を若く保ち、運動機能を改善し、さらに生物学的な老化が背景にあると考えられる老化関連疾患とよばれるさまざまな疾患（代謝疾患、がん、心疾患、神経疾患、免疫疾患など）を抑制する。酵母、線虫、またショウジョウバエを用いた研究

では、サーチュインを欠損させるとカロリー制限による寿命の延長がみられなくなることから、サーチュインがカロリー制限のメカニズムの中で中心的な役割を持ち、サーチュインを活性化することで、カロリー制限でみられるような抗老化と長寿命が得られると考えられるようになった¹⁾。

<酵素活性の発見>

上述したように、サーチュインはクロマチンサイレンシング因子として見いだされたが、その生化学的な機能については長らく不明であった。1999年に、Sir2がADP-リボース転移酵素活性を示すことが複数のグループから報告されたがこの活性は非常に弱いものであった。しかしほぼ時を同じくして、現ワシントン大学の今井博士等が、ヒストンH4の16番目のリジンがアセチル化されているペプチド（H4K16ac）を基質にして質量分析で解析したところ、Sir2がNAD⁺依存的に脱アセチル化することを見出した。この活性はADP-リボース転移酵素

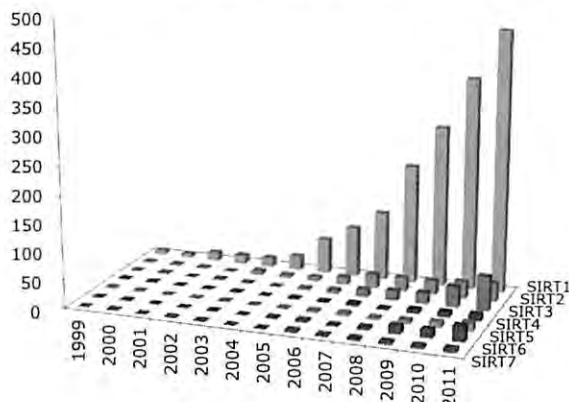


図1 SIRT1-7の論文数の年次推移

連絡先：〒140-8710
東京都品川区広町1-2-58
Tel: 03-3492-3131
Fax: 03-5740-3644
E-mail: kioi.eriko.ur@daiichisankyo.co.jp

活性に比べて非常に強く、またH4K16の脱アセチルはクロマチンのサイレンシングに必須であることから、Sir2の主要な酵素活性であることが強く示唆された²⁾。その後、他のサーチュインファミリーでも同様に脱アセチル化酵素活性があることが示され、ヒストン以外の基質も多く見つっている。

タンパク質のアセチル化修飾は可逆的な反応で、他の翻訳修飾と同様に、DNA-タンパク間の結合、細胞内局在、タンパクの安定化、タンパク間相互作用、酵素活性などに関わる。サーチュインの活性はNAD⁺依存性であることから、細胞内のエネルギー状態のセンサーとして働き、基質タンパク質のアセチル化を調節することでさまざまな細胞機能を制御していると考えられる。

<哺乳類サーチュインについて>

ヒトを含めた哺乳類のゲノム上には7種類のサーチュイン (SIRT1-7) が存在する。酵素活性部位であるサーチュインドメインの配列はよく保存されているが、全体的な相同性はそれほど高くはない。筆者らが細胞内の局在を調べたところ、SIRT1、SIRT6、SIRT7は主に核内に局在するが、SIRT6はヘテロクロマチン領域に、またSIRT7は核小体によく局在することが分かった。SIRT2は主に細胞質に局在し、細胞周期依存的に核内にも局在する。一方他のサーチュイン (SIRT3,4,5) はミトコンドリアに局在する。SIRT3は不活性型の前駆体タンパク質として細胞質で翻訳され、ミトコンドリアに移行した後に、N末側の100アミノ酸残基が切断されることで活性化型となる³⁾。またSIRT3については一部核内にも局在している。このようにSIRT1-7は、細胞内の局在が異なることから、それぞれ異なる細胞機能を制御していると考えられる。以下にそれぞれのSIRTの生理活性、生物学的役割などについて述べる。

<SIRT1>

SIRT1は、酵母Sir2に高いDNA相同性を示すことから特に注目され、SIRT1-7の中で最も解析が進んでいる。Sir2と同様に、*in vitro*で非常に強い脱アセチル化酵素活性をもつ。ヒストン以外にもSIRT1の基質として、がん抑制遺伝子p53や、ストレス応答やアポトーシス制御などに関わるFOXO3、炎症や免疫応答などに関わるNF- κ B、筋分化の制御因子MyoDや、血管新生に関わるeNOS、また核内受容体のPPAR γ コファクター1(PGC1 α)などがある。このようにSIRT1は生命現象に関わる重要なタンパク質を制御して細胞機能を調節している。詳細については文字数の関係で割愛するが、多くの総説がだされているので参照されたい¹⁾。

SIRT1の発現はカロリー制限により、複数の組織 (骨格筋、脳、腎臓、肝臓、白色脂肪組織など) で上昇する^{注2)}。この現象はマウスなどだけではなくヒトでもみられている。SIRT1を過剰発現するSIRT1トランスジェニックマウスは、耐糖能が高く、血中コレステロール値やインスリン値が低いなど、カロリー制限をしたマウスでみられるように代謝状態が良好である。一方で、SIRT1を全身

性にノックアウトしたマウスでは、カロリー制限をしても、運動機能の改善や寿命の延長がみられなくなることからも、SIRT1はカロリー制限の生理応答に重要な役割を果たすと考えられる⁴⁾。しかし、SIRT1のトランスジェニックマウスが複数の研究室で作製されたが、良好な代謝状態に加えて加齢による発がんの抑制などがみられるものの、いずれも寿命の延長はみられていない。

<SIRT2>

SIRT2もSIRT1と同様に*in vitro*で非常に強い脱アセチル化酵素活性を示す。SIRT2の基質として、 α -チューブリン、ヒストンH4、FOXO1/3、PEPCK1などが見出されている。SIRT2によるFOXO1の脱アセチル化は脂肪細胞の分化を抑制し、また脂肪細胞でSIRT2を過剰発現すると脂肪が分解 (lipolysis) される。これらのことからSIRT2は脂肪代謝を制御していると考えられている⁵⁾。

またSIRT2はがん抑制遺伝子としても働くことが示唆されている。SIRT2の発現は、神経膠腫 (グリオーマ) や悪性黒色腫 (メラノーマ) で低下しており、グリオーマの細胞でSIRT2を過剰発現させるとコロニー形成が阻害される⁶⁾。またSIRT2のノックアウトマウスでは発がん率が上昇する。興味深いことに、がんの発生部位には性差があり、雌で乳がんの、そして雄で肝細胞がんの発生率が上昇する。

一方、中枢神経系でのSIRT2の働きも興味深い。パーキンソン病 (PD) はアルツハイマー病 (AD) に次いで頻度が高く、加齢にともない発症リスクの高まる神経変性疾患である。 α -synuclein蛋白の蓄積と封入体形成が神経細胞変性の原因であると考えられているが、SIRT2を阻害すると α -synucleinの封入体形成が抑制され、神経毒性が軽減される⁷⁾。またSIRT2の阻害はドーパミン作動性ニューロンの細胞死を抑制や、ハンチントン病でもSIRT2の阻害が有用であることが報告されていることから、神経疾患に対する創薬標的として注目されている。

<SIRT3>

ミトコンドリアでは多くのタンパク質がアセチル化されており、エネルギー代謝に関わるタンパク質が多く含まれる。SIRT3を欠損させたマウスでは、他のサーチュイン (SIRT4とSIRT5) 存在下でもミトコンドリアに局在する多くのタンパク質のアセチル化が亢進することから、SIRT3はミトコンドリアの主要な脱アセチル化酵素であると考えられる⁸⁾。

SIRT3は、カロリー制限や絶食によって肝臓や脂肪組織で発現が顕著に亢進される。一方でSIRT3をノックアウトしたマウスの肝臓では、絶食時でも脂肪酸酸化の中間代謝物や中性脂肪の蓄積が認められるようになる。これらの結果は、SIRT3がカロリー制限においてミトコンドリアの代謝調節機能に重要な働きをしていることを示す。

野生型のマウスに高脂肪食 (HFD) を与え続けると、メタボリックシンドロームの症状である肥満、高脂血症、

2型糖尿病、インスリン抵抗性、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) などが引き起こされる。SIRT3をノックアウトすると、これらの症状は加速し、IL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインの発現が上昇する。最終的にSIRT3ノックアウトマウスのほとんどが、肝細胞癌を発症する。興味深いことに、白人のNASHの患者では、SIRT3遺伝子にSNP(rs11246020)が見つかっている。これはSIRT3の酵素活性を不活性化させる多型である。

老人性難聴は、加齢ともなう進行的な聴力の衰えで、主な原因は内耳にある末梢感覚器である蝸牛のラセン神経節細胞や有毛細胞の喪失や障害である。カロリー制限は、多くの老化関連疾患の発症や進行を抑制できるが、老人性難聴もその一つである。SIRT3をノックアウトすると、ラセン神経節細胞および有毛細胞に異常がみられ、カロリー制限による老人性難聴の改善はみられなくなる。これはSIRT3によるイソクエン酸脱水素酵素2の活性化を介した活性酸素の濃度低下がみられなくなったことで、蝸牛の細胞死の抑制がおきなくなったことによる⁹⁾。

<SIRT4>

SIRT4はグルタミン脱水素酵素 (GDH) を阻害して膵 β 細胞のインスリン分泌を制御したり、脂肪酸酸化を調節していると考えられている。しかしその酵素活性やミトコンドリアにおける機能はほとんどわかっていない。SIRT4はADP-リボシル基転移酵素活性を有することが報告されているものの、一般的なADPリボシル基転移酵素と比べてその活性は非常に弱く、他の酵素活性や基質があるのではないかと考えられている¹⁰⁾。

<SIRT5>

SIRT5も、SIRT3とSIRT4と同様にミトコンドリアに局在するが、その酵素活性はユニークで、NAD⁺依存的にリジンの脱スクニル化と脱マロニル化する活性をもつ。この反応は非常に特異的で、アセチル基に比べてスクニル基およびマロニル基を効率良く加水分解する。また、SIRT5をノックアウトしたマウスでは、多くのタンパク質でマロニル化とスクニル化の顕著な亢進がみられるので、SIRT5は主要な脱スクニル化酵素、脱マロニル化酵素であると考えられる¹¹⁾。マロニル化やスクニル化を受けるタンパク質として代謝酵素が見出されていることから、SIRT5もSIRT3と同様に代謝経路を制御していると考えられているが、リジン残基のマロニル化やスクニル化修飾がタンパク質の機能にどのような影響を与えるかはほとんどわかっておらず今後の課題である。一方で、SIRT5は脱アセチル化酵素であることも報告されており、1型カルバミルリン酸合成酵素 (CPS1) を脱アセチル化して尿素回路を制御していると考えられている。

<SIRT6>

SIRT1からSIRT7まで全てのノックマウスが作製されているが、SIRT6のノックアウトマウスが最も顕著な早期老化様症状を示す。SIRT6のノックアウトマウスは、

生後約2~3週までは正常に発育するが、その後急速に、皮下脂肪の低下、骨密度の低下、脊柱彎曲、リンパ球の減少などの老化様症状を呈し、約1ヶ月で死に至る¹²⁾。

筆者達は、ヒストンのアセチル化ライブラリーを用いたスクリーニングを実施したところ、SIRT6がヒストンH3の9番目や56番目のリジンを特異的に脱アセチル化することを見出した¹³⁻¹⁵⁾。同じく核内に局在するSIRT1とは異なり基質特異性が非常に高いことが特徴としてあげられる。また先述したように他のサーチュインに比べてin vitroでの脱アセチル化酵素活性は弱いですが、SIRT6をノックアウトしたマウスの神経細胞では、SIRT1やSIRT2を含む他ヒストン脱アセチル化酵素 (HDACs) の存在下でも、H3K9とH3K56のアセチル化が共に顕著に亢進することから、SIRT6は主要な脱アセチル化酵素として働いていると考えられる。

またSIRT6はヒストンの脱アセチル化を介してさまざまなクロマチンのメタボリズムに働くこともわかってきた¹³⁻¹⁵⁾。例えば染色体末端のテロメアへ特異的に結合して、H3K9とH3K56を脱アセチル化することでテロメアのクロマチンを安定化している。SIRT6を欠損させると、早期老化症であるウエルナー症候群の原因遺伝子であるWRNのテロメアへの結合が阻害される。そして末端融合などのテロメア異常が引き起こされて細胞老化が誘導される¹³⁾。また最近ではテロメア領域における遺伝子発現の抑制にも関与していることも見出されている。

さらにSIRT6は、炎症、免疫、細胞増殖、アポトーシス、老化などさまざまな生命現象にかかわる重要な転写因子NF- κ Bの転写制御に働く。NF- κ BはTNF- α などの刺激に応答して活性化され、細胞質から核内へ移行する。SIRT6はRELA (NF- κ Bのサブユニット) に結合して、NF- κ Bの標的遺伝子のプロモーターへリクルートされ、その領域のH3K9の脱アセチル化を誘導する。この結果、RELAはプロモーターから解離して、NF- κ Bによる転写は終結する。SIRT6ノックアウトマウスではNF- κ Bによる転写が恒常的に活性化されており、NF- κ Bを抑制するとSIRT6ノックアウトマウスの早期老化様症状がみられなくなり寿命が回復する¹⁶⁾。すなわちNF- κ Bの恒常的な活性化が老化様症状の引き金となっており、正常な状態ではSIRT6がNF- κ Bの転写を厳密に制御していると考えられる。

SIRT6は代謝制御にも関わっている。例えばSIRT6は転写因子HIF1- α に結合して糖代謝に関わる遺伝子の発現を制御する。SIRT6を抑制すると、糖代謝に関わる遺伝子の発現が上昇し、細胞への糖の取り込みが活発になる¹⁷⁾。この現象はSIRT6をノックアウトしたマウスが低血糖となる一因となっている。また神経細胞特異的にSIRT6をノックアウトすると、成長ホルモン (GH) やIGF-1が低下し、生後間もなくは成長遅延がみられるが、成熟したSIRT6ノックアウトマウスは肥満となる¹⁸⁾。これはヒトで肥満の原因となることが知られている神経ペプチドPOMC、SIM1やBDNFの発現低下によると考えられる。詳細な分子メカニズムは不明だが、脳においてSIRT6の基質のエピジェネティックマークであるヒス

トンH3K9acのレベルが顕著に亢進していることから、遺伝子発現の変化によるものであると考えられる。また肝特異的にSIRT6をノックアウトすると、糖代謝、中性脂肪の合成、脂質代謝に異常をきたし、脂肪肝になることから、SIRT6が代謝制御の中で重要な働きをもつと考えられる。なおヒトの脂肪肝でもSIRT6の発現量の低下がみられる¹⁹⁾。

SIRT6を全身性に過剰に発現させたSIRT6トランスジェニックマウスは、高脂肪食を与えても、中性脂肪の合成や、高脂血症、体脂肪の増加、また糖耐性の低下などに対して耐性となる。これはカロリー制限でみられる効果とよく似ている。また重要なことに雄に特異的ではあるものの、SIRT6のトランスジェニックマウスは、コントロールの野生型のマウスに比べて、約10~17%寿命が延びる。このマウスでは、IGF-1のシグナル経路の抑制がみられる。IGF-1のシグナルを伝える遺伝子の欠損はさまざまな生物種で寿命を延ばすことが知られており、またカロリー制限でもこのシグナルが抑制されることから、老化や寿命との関連が深い²⁰⁾。

さらに最近では、SIRT6ががん抑制遺伝子として働いていることや²¹⁾、SIRT6の活性化はIGF-1-Aktのシグナルを阻害し心肥大を抑制することが報告されるなど²²⁾、老化関連疾患における重要性も明らかにされつつある。

<SIRT7>

SIRT7は生化学的活性や生理学的機能についてほとんど知られていなかったが、筆者達はごく最近SIRT7がNAD⁺依存的にヒストンH3の18番目のリジンを特異的に脱アセチル化することを報告した。またChIP-seq法による全ゲノム結合解析などから、SIRT7が特定の遺伝子のプロモーターに結合し、H3K18acを脱アセチル化することで転写を抑制していることを見出した。SIRT7が制御する遺伝子の多くには、がんに関連する遺伝子が多く含まれており、また半分以上の遺伝子のがん遺伝子ELK4との結合を介していると考えられる。がん細胞のSIRT7の発現を抑制すると、足場非依存性増殖や接触阻害の喪失などのがん細胞の形質維持が失われる。またマウスにおけるがん細胞の腫瘍形成能は、SIRT7の抑制でいちじるしく阻害されることから、SIRT7によるH3K18acの脱アセチル化活性は、がん細胞の増殖や形質維持に働いていると考えられる²³⁾。一方で、SIRT7が制御している遺伝子に数多くのリボソームタンパク質が含まれている。細胞に依存するようだが、SIRT7はrRNAの転写を制御しているという報告もあることから²⁴⁾、SIRT7がタンパク質合成系を制御している可能性が考えられる。興味深いことに、リボソームタンパク質をコードしている遺伝子の欠失や翻訳の阻害が、老化や寿命の延長に関わっていることがさまざまな生物種で知られている。また、SIRT7のノックアウトマウスはストレーンに依存するが、心疾患がみられ寿命が短くなる²⁵⁾。老化関連疾患や寿命におけるSIRT7の役割を明らかにしていくことは今後の課題である。

<さいごに>

サーチュインが寿命を延ばすということが発見されてから約10年がたった。この間、哺乳類を含む様々な生物でサーチュインを中心とした研究が多くなされ、老化研究は大きく進展したと考えられる。また赤ワインにふくまれるポリフェノールの一種であるレスベラトロールが、サーチュインを活性化してカロリー制限を模倣することを示す結果も報告され、人類の夢の一つである健康長寿をかなえるための大きな一歩であると考えられた。

ところが、レスベラトロールによるサーチュインの活性化を否定する論文や、サーチュインが寿命を延ばすという初期の研究結果を否定する論文が一流誌に掲載されるなど、前例のない事態がおきている。前者については、レスベラトロールやその類似化合物がSIRT1を活性化するとされてきたが、これはSIRT1の基質に結合させた蛍光タグによるアーティファクトで、SIRT1に直接作用するものではないということが報告されたのである²⁶⁾。しかしその後、サーチュインに直接作用する活性化剤が得られ、現在、2型糖尿病、心疾患、自己免疫疾患に対する治療薬として臨床開発中である (<http://www.sirtrispharma.com/index.html>)。後者については、当初Sir2を過剰発現させると線虫やショウジョウバエの寿命が延びることが報告されていたが、最近になってこの現象は遺伝的背景による影響によるものが大きく、Sir2の効果ではないということがNature誌に報告されたのである²⁷⁾。ところがその一方で、線虫の遺伝的背景による影響をなくしたとしても、Sir2を過剰発現させることで約10%の寿命が延長することを報告する論文が同じ号に出され²⁸⁾、科学的真理は現時点では不明であると考えられる。一つ確実に言えることは、遺伝子操作がしやすく寿命も比較的短い線虫やショウジョウバエは老化のモデル生物として汎用されているが、遺伝的背景と適切なコントロールの使用が非常に重要であることを再認識させられたことである。

しかし本稿で述べたように、哺乳類において、カロリー制限や、代謝疾患、がん、心疾患、神経疾患、免疫疾患などの老化関連疾患との関連がつつぎと見出されており、サーチュインが老化や老化関連疾患において重要な分子であることは疑いない。一方でサルを用いた研究から、カロリー制限による抗老化や長寿の作用は、総摂取カロリーだけで論じられるほど単純なものではなく、食餌の内容や遺伝的背景に影響を受ける可能性が示唆されるなど、当初考えられていたよりも複雑であることがわかってきた^{注3)}。老化の分子メカニズムの本格的な研究はまだ始まったばかりだが、高齢化は世界的な問題で深刻さを増していることから、このような一連の研究を通じて老化や老化関連疾患のメカニズムを明らかにしていくことはますます重要になっていくであろう。

注1) ERCの蓄積による老化誘導は酵母に特異的な現象であると考えられている。

注2) カロリー制限によるSIRT1の発現変化は種差があり、また細胞種によっても異なることが示唆されている。

例えばカロリー制限をしたラットの肝臓ではSIRT1の発現は増加するが、マウスの肝臓では増えるどころかむしろ減少することが報告されている²⁹⁾。

注3) 米国ウィスコンシン大学と米国立加齢研究所の2箇所で、サルを用いた検証が行われた。両研究所で結果は異なり、摂取カロリーを単純に制限するだけでは長寿にはならず食餌の内容などに大きく影響を受けることが示唆されている^{30,31)}。

<参考文献>

1. Imai S and Guarente L. Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2010 31(5):212-20.
2. Imai S, Armstrong CM, Kaeberlein M, et al. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature.* 2000 403(6771):795-800
3. Michishita E, Park JY, Burneskis JM, et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol Biol Cell.* 2005 16(10):4623-35.
4. Bordone L, Cohen D, Robinson A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging Cell.* 2007 6(6):759-67.
5. Wang F, Tong Q. SIRT2 suppresses adipocyte differentiation by deacetylating FOXO1 and enhancing FOXO1's repressive interaction with PPARgamma. *Mol Biol Cell.* 2009 20(3):801-8
6. Hiratsuka M, Inoue T, Toda T, Kimura N, et al. Proteomics-based identification of differentially expressed genes in human gliomas: down-regulation of SIRT2 gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 309(3):558-66.
7. Outeiro TF, Kontopoulos E, Altmann SM, et al. Sirtuin 2 inhibitors rescue alpha-synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease. *Science.* 2007 317(5837):516-9.
8. Hirschey MD, Shimazu T, Huang JY, et al. SIRT3 regulates mitochondrial protein acetylation and intermediary metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2011 76:267-77.
9. Someya S, Yu W, Hallows WC, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. *Cell.* 2010 143(5):802-12.
10. Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells. *Cell.* 2006 126(5):941-54.
11. Du J, Zhou Y, Su X, et al. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science.* 2011 334(6057):806-9.
12. Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell.* 2006 124(2):315-29
13. Michishita E, McCord RA, Berber E, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature.* 2008 452(7186):492-6.
14. Michishita E, McCord RA, Boxer LD, et al. Cell cycle-dependent deacetylation of telomeric histone H3 lysine K56 by human SIRT6. *Cell Cycle.* 2009 8(16):2664-6.
15. McCord RA, Michishita E, Hong T, et al. SIRT6 stabilizes DNA-dependent protein kinase at chromatin for DNA double-strand break repair. *Aging* 2009 1(1):109-21
16. Kawahara TL, Michishita E, Adler AS, et al. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. *Cell.* 2009 136(1):62-74.
17. Zhong L, D'Urso A, Toiber D, et al. The histone deacetylase Sirt6 regulates glucose homeostasis via Hif1alpha. *Cell.* 2010 140(2):280-93
18. Schwer B, Schumacher B, Lombard DB, et al. Neural sirtuin 6 (Sirt6) ablation attenuates somatic growth and causes obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 107(50):21790-4.
19. Kim HS, Xiao C, Wang RH, et al. Hepatic-specific disruption of SIRT6 in mice results in fatty liver formation due to enhanced glycolysis and triglyceride synthesis. *Cell Metab.* 2010 12(3):224-36
20. Sebastián C, Zwaans BM, Silberman DM, et al. The Histone Deacetylase SIRT6 Is a Tumor Suppressor that Controls Cancer Metabolism. *Cell.* 2012 151(6):1185-99
21. Kanfi Y, Naiman S, Amir G, et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature.* 2012 483(7388):218-21.
22. Sundaresan NR, Vasudevan P, Zhong L, et al. The sirtuin SIRT6 blocks IGF-Akt signaling and development of cardiac hypertrophy by targeting c-Jun. *Nat Med.* 2012 18(11):1643-50.
23. Barber MF, Michishita-Kioi E, Xi Y, et al. SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation. *Nature.* 2012 487(7405):114-8.
24. Ford E, Voit R, Liszt G, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. *Genes Dev.* 2006 20(9):1075-80.

25. Vakhrusheva O, Smolka C, Gajawada P, et al. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice. *Circ Res.* 2008 102(6):703-10.
26. Pacholec M, Bleasdale JE, Chrnyk B, et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem.* 285(11):8340-51.
27. Burnett C, Valentini S, Cabreiro F, et al. Partridge L, Gems D. Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*. *Nature.* 2011 477(7365):482-5
28. Viswanathan M, Guarente L. Regulation of *Caenorhabditis elegans* lifespan by sir-2.1 transgenes. *Nature.* 2011 477(7365):E1-2.
29. Chen D, Bruno J, Easlou E, et al. Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes Dev.* 2008 22(13):1753-7.
30. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature.* 2012 489(7415):318-21.
31. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009 325(5937):201-4.

Sirtuins and Aging

Michishita-Kioi, Eriko

Frontier Research Laboratory, R&D Division, Daiich Sankyo Co., LTD.

Sirtuins are called longevity genes and became widely known to the public. Activation of sirtuins by natural products, small molecules and/or by calorie restriction has been challenged to achieve healthy lifespan and longevity. Many scientists have joined and started to work on sirtuins, leading the research field highly competitive, so in a relatively short period of time many discoveries on sirtuins have been made. However, on the other hand, negative results such as against the previous works on sirtuins showing the conserved role of Sir-2 in mediating lifespan in worms and flies, were recently published to high impact journals, including *Nature*. Then, the accompanying manuscript was published showing not as long as reported previously but still sirtuins extend lifespan of these species. In this manuscript, I will describe the history and the recent findings of sirtuins in aging.

Key words : Sirtuins, Longevity, Calorie restriction, Age-associated diseases, Deacetylase