

要旨

PubMed で“サーチュイン (Sirtuins)”を検索すると現在 4000 以上の論文が検索され、その数は近年急激に増加している。代謝性、加齢性疾病の調節をつかさどるキーファクターとしての役割は生化学、生理学および臨床医学において大きな注目を集めているが、獣医学領域における知見は少ない。一方で獣医療において代謝性、加齢性疾病の増加は近年大きな問題となっており、その早期診断・予防法の確立は獣医療の急務の課題である。本研究では、ネコにおけるサーチュインの組織炎症に関わる作用について、その分子機構を明らかにすることを目的とした。ネコサーチュイン 1 (SIRT1)およびサーチュイン 3 (SIRT3) の完全長 cDNA 配列を明らかにし、予想アミノ酸配列を他の動物と比較した結果、ネコ SIRT1 は 61.3%以上、SIRT3 は 65.9%以上と高い相同性を示した。特に Sir2 ファミリーに共通して存在する機能部位である触媒コアドメインにおいて高い相同性を示した。ネコに 8 週間高脂肪食を給与し肥満を誘発した結果、肝逸脱酵素である ALT、ALP および AST 活性が有意に増加した。肥満ネコ末梢血白血球では炎症性サイトカイン mRNA 発現量は変化しないが、SIRT1 mRNA 発現が上昇することが明らかとなった。ネコ p65 subunit of nuclear factor kappa B (NF- κ B p65)の完全長 cDNA 配列を明らかにした。その予想アミノ酸配列を比較した結果、哺乳類間で 87.5%以上と高い相同性を示し、特に機能的ドメインにおいて非常に高い相同性を示した。ルシフェラーゼアッセイによってネコ p65 cDNA は機能活性を有するタンパク質を発現することが証明され、ネコ線維芽細胞において炎症性サイトカイン発現量を増加させることが明らかとなった。ネコ線維芽細胞における SIRT1 と炎症の関わりについて解析した結果、SIRT1 を一時的に発現させることにより p65 や LPS による NF- κ B 転写活性を抑制し、炎症性サイトカイン発現量を低下させることが明らかとなった。以上から、線維芽細胞においてネコ SIRT1 は NF- κ B を介して炎症反応を抑制する機能を有することが明

らかとなった。ネコ SIRT1 は慢性炎症の発生に係り、ネコの代謝性・加齢性
疾病の発症に関連することが考えられる。