

## 長寿遺伝子 Sirt1 について

大田 秀隆

**要約** 近年、霊長類である猿においても、カロリー制限による老化関連疾患および関連死の減少が証明され、ヒトに対する抗老化、疾患予防効果としてのカロリー制限が注目を集めている。カロリー制限による寿命延長効果に関与する分子は、酵母や線虫などの下等生物を使った実験系により同定されており、その中の一つに Sir2 (silent information regulator-2) がある。Sir2 はヒストン脱アセチル化酵素として機能し、Sir2 を欠損させると寿命が短縮し、過剰発現させると延長することがわかっている。

酵母 Sir2 は、線虫やショウジョバエのような下等動物ばかりでなく、哺乳類のような高等動物に至るまで進化論的に保存されている。その哺乳類ホモログとして、7種類のサーチュイン (Sirtuin) ファミリーが存在し、Sirt1 から Sirt7 まで同定されている。それぞれ7種類、酵素活性や細胞内の局在、また N、C 末端の配列により分類されており、最も酵母 Sir2 と構造や機能が類似しているものとして Sirt1 に注目が集まっている。酵母 Sir2 と同様、Sirt1 についてもマウスや猿、そして人間の実験から同様の現象が確認されつつあり、寿命を制御する分子のひとつとして働いている可能性が高い。今回は Sirt1 を中心に最近の知見を含め紹介したい。

**Key words** : カロリー制限, 抗老化作用, 長寿遺伝子, 酵母 Sir2, Sirt1

(日老医誌 2010; 47: 11-16)

### カロリー制限と寿命延長効果

老化制御に関する、最も矛盾のない実験的に確立された現象は、代謝速度と加齢速度の関係である。カロリー制限や低温環境下にある動物は代謝速度が低下し、それに伴い加齢速度も落ち、寿命が著しく延長する。面白いことに、この代謝速度と加齢速度の関係は、異生物種の間では当てはまらなくなる。例えば、げっ歯類と蝙蝠はほとんど同じ代謝速度を保っているのにも関わらず、蝙蝠のほうは10倍近くも長生きする。それにも関わらず、同生物間では低栄養にならない程度のカロリー制限を行うと、ミジンコ、酵母、線虫から哺乳類に至るまで、普遍的に寿命延長効果を示す。これらの現象が、ヒトを含む霊長類にも当てはまるかどうかは長年不明のままであったが、近年、1989年からウィスコンシン大学で開始された赤毛猿(70%にカロリー制限された猿)を用いた研究で、老化関連疾患(糖尿病、心血管疾患、悪性腫瘍、認知症)の発生頻度が減少し、それに伴い老化関連死の減少も確認された<sup>1)</sup>。このことから、カロリー制

限による寿命延長効果はヒトをも含めた全生物種にとって普遍的な効果をもつことが予想される。カロリー制限による寿命延長効果に関与する分子は、酵母や線虫などの下等生物を使った実験系により同定されており、その中の一つに Sir2 (silent information regulator-2) がある。Sir2 を欠損させると寿命が短縮し、過剰発現させると延長する。Sir2 は古細菌から哺乳類に至るまで高度に保存され、NAD<sup>+</sup>依存性ヒストン脱アセチル化酵素として機能する。酵母 Sir2 は mating-type loci・テロメアやリボゾーマル DNA の繰り返し配列に作用し、遺伝子のサイレンシング機能を担う。このサイレンシング機能は、ヒストン H2A・B, H3, H4 の特定リジン残基を脱アセチル化することによって発揮される。Sir2 はヒストンを脱アセチル化し、その染色体はヘテロクロマチン構造をとり、その安定性に寄与する。Sir2 の酵素反応は NAD<sup>+</sup> 依存的に ADP リボース体を蛋白輸送体へ移す。つまり、Sir2 はヒストンのアセチルリジン残基を脱アセチル化し、一つの NAD<sup>+</sup> を開裂させ、ニコチナマイドと O-アセチル ADP リボースを産生する<sup>2)</sup>。

### サーチュイン・ファミリー

酵母 Sir2 は線虫やショウジョバエのような下等動物ばかりでなく、哺乳類のような高等動物に至るまで進化論

The longevity gene, Sirt1  
Hidetaka Ota : 東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座

的に保存されている。その哺乳類ホモログとして、7種類の Sirtuin ファミリーが存在し、Sirt1 から Sirt7 まで同定されている。それぞれ7種類、酵素活性や細胞内の局在、また N、C 末端の配列が多少異なるが、最も酵母 Sir2 と構造や機能が類似しているものとして Sirt1 に注目が集まっている。もともと酵母 Sir2 は、カロリー制限をすることによりその発現が上昇し、寿命が延長することがわかっていたが、Sirt1 に関してもマウスや猿、そして人間の実験から同様の現象が確認されつつあり、寿命を制御する分子のひとつとして働いている可能性が高い。Sirt1 は、NAD<sup>+</sup>依存性蛋白脱アセチル化酵素としての機能を持ち、生体内の様々な蛋白質と相互作用することにより広範な生理機能を制御しているものと考えられている。核内転写因子として、p53, Foxos (forkhead box O), NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B), PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ ) 等の分子と相互作用し<sup>3)~6)</sup>、細胞周期・細胞老化・アポトーシス・インスリン/IGF-1 経路などを調節、ストレス抵抗性や代謝に関与している。これらの特徴はカロリー制限でみられる生理的反応と類似しており、膵  $\beta$  細胞における UCP-2 (uncoupling protein 2) を介したインスリン分泌機能制御や<sup>7)</sup>、脂肪細胞における NcoR (nuclear receptor co-repressor) および SMRT (silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptor) を介した PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) の抑制など、各臓器での反応について盛んに研究が行われている。

### Sirt1 活性化および抑制制御機構

Sirt1 自身がどのようにその活性を制御されているのか、その分子機序が近年多数報告されており、その一部を紹介したい。栄養欠乏状態では、Foxo3A が細胞核内へ移行し、Sirt1 プロモーター領域に存在する p53 を乖離させる。p53 は Sirt1 遺伝子発現を抑制しているので、Foxo3A はその結合を除去することにより、Sirt1 翻訳を増加させる<sup>9)</sup>。

また癌細胞による研究から、HIC1 (hypermethylated in cancer 1)<sup>10)</sup>、CtBP (C-terminal-binding protein1)<sup>11)</sup> は、Sirt1 遺伝子のエンハンサー領域と結合しその転写を抑制することがわかっている。癌細胞では、HIC1 はメチル化されその発現が減少するが、それにより Sirt1 発現が上昇、腫瘍増殖性に働く可能性がある。Sirt1 は p53 を脱アセチル化しその活性を落とすので、p53 依存性細胞死に対しても抵抗性をもつことになる。Sirt1 は転写因子である E2F1 によっても制御されている<sup>12)</sup>。E2F1

は細胞死誘導因子であり、DNA 障害で Sirt1 と相互作用し、逆の作用、つまり細胞死を増加させる可能性も否定できない。

細胞老化、細胞周期が進むと Sirt1 の発現が減少する<sup>13)</sup>。HuR (Hu antigen R) は視覚異常をきたす胎生致死の原因となる mRNA 結合蛋白である。HuR は、Sirt1 mRNA 3'UTR と結合、その安定性に寄与している。HuR は酸化ストレスで活性化される Chk2 (checkpoint kinase2) によりリン酸化を受け、Sirt1-HuR 複合体は乖離し、Sirt1 の発現を減少させる<sup>14)</sup>。

更に翻訳後修飾として、Sirt1 は SUMO (small ubiquitin-related modifier) 化を受ける<sup>15)</sup>。Sirt1 のリジン 734 が SUMO 化されると、その活性が約 2 倍上昇する。逆に遺伝毒性あるいは酸化ストレスで、SEN1 (senarin-specific protease-1) が Sirt1 を脱 SUMO 化し、その活性を抑制することもわかっている。

DBC1 (deleted in breast cancer 1) と結合した Sirt1 は p53 の脱アセチル化を抑制する<sup>16)17)</sup>。AROS (active regulator of SIRT1) は酵母 two-hybrid スクリーニングを用いて同定された Sirt1 活性化因子である<sup>18)</sup>。Sirt1 は構造変化をおこし、HDAC (histone deacetylase) 活性を上昇させる。

### 各種ストレスに対する Sirt1 の抵抗性

カロリー制限に加えて、それに類似した各種ストレス (低酸素、温熱、運動刺激) に対する Sirt1 の関与もわかっている (図 1)。

a. 低酸素血症と Sirt1: 低酸素状態になると細胞レベルの代謝状態およびレドックスシグナルが変化することがわかっているが、低酸素状態で活性化される分子に HIFs (hypoxia-inducible factors) がある。HIF-1 $\alpha$  および HIF-2 $\alpha$  は低酸素状態で活性化され、ミトコンドリアで産生される活性酸素に対して保護的に作用する遺伝子群の発現を上昇させる。正常酸素状態では、HIF は特定のプロリンが加水分解を受け変性する。しかし低酸素状態では HIF 蛋白は安定化し、細胞内に蓄積し、その作用を増強させる。低酸素状態になると HIF-2 $\alpha$  は Sirt1 により脱アセチル化され、その活性を著しく上昇させる。それにより HIF-2 $\alpha$  の標的遺伝子である Sod2 (superoxide dismutase 2), VegfA (vascular endothelial growth factor A), Epo (erythropoietin) の発現を上げ、細胞にかかるストレスに対して抵抗性を持つようになる<sup>19)</sup>。

b. 運動刺激に対する Sirt1: AMPK (AMP-activated protein kinase) は細胞内 AMP/ATP 比の変化を感知し、2 型糖尿病の治療であるメトホルミン、チアゾリジン誘

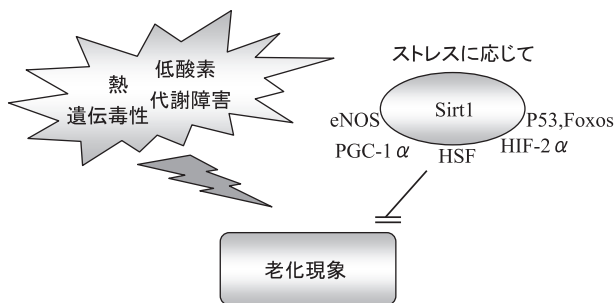


図1 各種ストレスに対する Adaptive sensor としての Sirt1

導体, 運動刺激に対して重要な働きを担っている. 近年, AMPK agonist である AICAR の処理によってマウスの運動耐久力が増すことが示された<sup>20)</sup>. AMPK の活性化はミトコンドリア産生および酸素代謝を介して ATP の産生を行い, 細胞内エネルギーを維持する. 運動刺激により細胞内の AMP/ATP 比が上昇し, AMPK が活性化され, PGC-1 $\alpha$  のリン酸化が起こる. AMPK の活性化と共に, 細胞内 NAD<sup>+</sup>/NADH 比の上昇も引き起こされ, Sirt1 の活性が上昇, Sirt1 はリン酸化 PGC-1 $\alpha$  を直接脱アセチル化することによりその活性を更に上昇させている<sup>21)</sup>.

c. 温熱刺激と Sirt1: HSF1 (heat shock factor 1) は無ストレス状態ではモノマーとして存在しているが, ストレスがかかった状態になるとトリマーを形成し核へ移行, リン酸化を受け, Hsp (heat shock protein) をコードする遺伝子群に結合し, その発現を上昇させる. Hsp70 のような heat shock protein はシャペロンとして存在し, 障害を受け変性, 凝集した蛋白を分解する. Sirt1 は温熱刺激によって HSF-1 に直接結合, 脱アセチル化を行い, トリマーの形成を強固にすることでその転写活性を上昇させる<sup>22)</sup>.

### Sirt1 と老化関連疾患

Sirt1 と老化関連疾患 (アルツハイマー型老年認知症, 骨粗鬆症, 動脈硬化, 骨格筋減少症) に関する研究も行われている.

#### a. 動脈硬化: Sirt1 による血管制御機構

虚血性心疾患や脳梗塞などの動脈硬化性変化に対して, 血管内皮細胞老化が原因のひとつとして報告されて以来注目が集まっている<sup>23)</sup>. eNOS (endothelial nitric oxide synthase) は血管内皮細胞に発現しており NO (nitric oxide) を産生し, 血管弛緩反応をつかさどっている. eNOS を介する NO 産生は血管内皮細胞老化にも保護的に作用し, eNOS 過剰発現や NO 供与体処理が, 内皮細

胞老化を抑制する<sup>24)</sup>. Sirt1 は eNOS と直接結合, eNOS カルモジュリン結合ドメインにあるリジン 496, 506 番を脱アセチル化し, NO の産生増加をもたらす<sup>25)</sup>. eNOS による NO 産生は血管弛緩反応に不可欠であるばかりでなく, 血管内皮細胞の生存・遊走・血管新生に重要である. Sirt1 は血管内皮細胞老化に大きな役割を果たしている. Sirt1 を阻害した血管内皮細胞は, 細胞寿命の減少・eNOS の発現の減少・PAI-1 の発現亢進を認める<sup>26)</sup>. 逆に Sirt1 を過剰発現させた血管内皮細胞は, 酸化ストレスに対して抵抗性を示し, 血管内皮細胞老化を抑制する.

シロスタゾール (PDE3 阻害薬) は抗血小板薬として臨床的に慢性動脈閉塞症や脳梗塞再発予防に使われているが, その他, 多面的作用を持つことが知られている. その一つに, シロスタゾールは血管内皮細胞 eNOS 活性を増加させる. シロスタゾールを血管内皮細胞に処理すると, eNOS-Sirt1 依存的に酸化ストレスによる血管内皮細胞老化を抑制できる<sup>27)</sup>. このシロスタゾールの Sirt1 を介した抗老化作用が, DES (drug-eluting stents) による再内皮化の抑制や Late stent thrombosis といった有害作用に対して保護的に作用する可能性がある<sup>28)</sup>. 近年, Sirt1 は血管新生, 発芽に大きな役割を果たしていることがわかってきた. まず, 3D 血管新生アッセイにて, Sirtuin ファミリーをノックダウンさせることにより, Sirt1 が特異的に血管内皮細胞の血管新生活性に重要な働きを行っていることが確認された<sup>29)</sup>. 血管内皮細胞にはすべての Sirtuin ファミリーが存在することがわかっているが, Sirt1 を特異的に阻害するとその細胞は血管新生, 出芽が減少することも報告されている. 血管内皮特異的に Sirt1 を欠損させたマウスでは, 生後虚血ストレスのような血管新生を増加させるシグナルに対して反応が少なくなることもわかっている.

また, Sirt1 は糖や脂質代謝の面でも有益に働く. Sirt1 は核内受容体である LXR $\alpha$ ,  $\beta$  (liver X receptors) を脱アセチル化しその活性を高め, 肝臓やマクロファージのコレステロール逆輸送系を亢進させる<sup>30)</sup>.

#### b. アルツハイマー型老年認知症: Sirt1 による認知症抑制機構

カロリー制限による認知機能の改善効果は, 高齢者を対象とした 3 カ月間の前向き研究で確認されたが<sup>31)</sup>, アルツハイマー型老年認知症 (AD) に対して Sirt1 は抑制的に働くものと考えられる. Tg2576 AD モデルマウスを使った研究で, カロリー制限による Sirt1 活性化は, Rho kinase (ROCK1) の阻害を介し  $\alpha$  セクレターゼの活性を上げ, Amyloid $\beta$  蛋白の沈着を抑える<sup>32)</sup>. また

p25AD モデルマウスを使った研究でも、レズベラトロール投与による Sirt1 の活性化により、海馬での神経変性を抑制し、認知能の改善が認められた報告がある<sup>33)</sup>。実際に AD 患者の脳検体 (N=19) を使った研究もなされており<sup>34)</sup>、Sirt1 mRNA および蛋白量が AD 患者の頭頂葉で有意に減少し、別のコホート群 (N=12) でも、AD 患者脳皮質の Sirt1 発現が、健常者もしくは MCI (mild cognitive impairment) 患者よりも減少、症状の罹患期間および tau 蛋白と負の相関が認められている。ただし逆に、NSE (neuron-specific enolase) に Sirt1 cDNA を挿入し、神経細胞特異的に Sirt1 の過剰発現を行ったマウスでは、虚血や MPTP に対する神経保護作用は認められず、認知機能に関しても悪化させてしまった報告もあり<sup>35)</sup>、今後の詳細な検討が待たれる。

#### c. 骨粗鬆症：Sirt1 による骨吸収抑制

骨粗鬆症に関して間葉系幹細胞を用いた研究で、Sirt1 が PPAR- $\gamma$  を抑制し、脂肪分化抑制・骨芽細胞分化を促す機序が報告されている。レズベラトロールによる Sirt1 の活性化で骨芽細胞増加および脂肪細胞減少を認め、ニコチナミドによる Sirt1 の阻害で逆の現象が確認されている<sup>36)</sup>。

#### d. 骨格筋減少症

骨格筋細胞分化を Sirt1 は MyoD (myogenic determining factor) を脱アセチル化し、その機能を阻害することで抑制する<sup>37)</sup>。分化は抑制するものの、Sirt1 は MPCs (muscle precursor cells) の増殖を、p21 を介して促進させる。また、Sirt1 は MyoD と複合体を形成することで PGC-1 $\alpha$  の発現を上昇させ、骨格筋におけるエネルギー代謝を調整している<sup>39)</sup>。また、C2C12 筋芽細胞分化を Sirt1 核一細胞質シャトルが CRM-1 (chromosome region maintenance-1) を介して制御されることや<sup>40)</sup>、細胞周囲血糖濃度によって、Sirt1-Foxo が分化制御を行っている報告がなされている<sup>41)</sup>。

### Sirt1 を標的とした創薬

レズベラトロールは主に葡萄の皮に存在するポリフェノール類の一種である。レズベラトロールはアロステリックな機序で Sirt1 と相互作用し、その活性を著しく増加させる。高カロリー食を与えたマウスについて、レズベラトロールの投与によりその生存率を上昇させ、運動能の改善・インスリン感受性の増加・IGF-1 レベルの低下を示すことが報告された<sup>42)</sup>。筋肉組織での Sirt1 活性化が PGC-1 $\alpha$  の脱アセチル化を生じ、ミトコンドリアの産生・機能亢進・酸素消費能や体温保持能力の改善を示し、エネルギーホメオスタシスを維持できる<sup>43)</sup>。つま

り、Sirt1 活性化はインスリン抵抗性を改善する。Sirt1 活性化剤としてレズベラトロールよりも数千倍活性をもつ薬剤 (SRT1720, SRT501 等) が同定され、新規 2 型糖尿病薬として開発が進んでいる<sup>44)</sup>。SRT1720 をマウスに投与すると、AMPK を介して代謝能、運動能の改善が見られる<sup>45)</sup>。Sirtris pharmaceutical という製薬会社があり (2006 年 6 月グラクソスミスクラインに買収)、創薬に向けて熾烈な競争が繰り広げられている。

癌治療のターゲットとしても注目されている。Sirt1 阻害薬も多数同定されており、Sirtinol が MCF7 乳癌細胞の増殖を抑えるという報告<sup>46)</sup>や、tenovin, salermide が腫瘍抑制効果を示すなどの報告が多数なされている<sup>47)48)</sup>。Sirt1 は癌細胞で増加し DNA ダメージに対する p53 活性が減少、それにより抗癌剤に対する抵抗性や腫瘍増殖傾向を促す可能性もある。しかし逆に、Sirt1 は遺伝子修復系を活性化させ、ストレスに対するゲノム不安定性を解除することで癌を抑制する報告<sup>49)</sup>や、大腸癌  $\beta$  カテニン依存性マウスにおいて Sirt1 過剰発現が腫瘍の形成を抑制した報告<sup>50)</sup>、また、レズベラトロールによる活性化が腫瘍を抑制した報告<sup>51)</sup>もあり、腫瘍抑制因子として作用している可能性もある。

Sirt1 は周囲の環境ストレスに適合するための adaptive sensor として機能しており、各種臓器、組織、細胞での Sirt1 作用の違いや Sirt1 自身の発現量による作用の違い、もしくは細胞内での NAD<sup>+</sup>/NADH 比の変化による Sirt1 活性の違いが存在するものと考えられる。

### 文 献

- 1) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009; 325: 201-204.
- 2) Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, Guarente L: Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 2000; 403: 795-800.
- 3) Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, et al: hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 2001; 107: 149-159.
- 4) Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, et al: Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 303: 2011-2015.
- 5) Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, et al: Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* 2004; 23: 2369-2380.
- 6) Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P: Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  and SIRT1. *Nature*

- 2005; 434: 113–118.
- 7) Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM, Bernal-Mizrachi E, Ford E, Cras-Meneur C, et al.: Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab* 2005; 2: 105–117.
  - 8) Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado De, Oliveira R, et al.: Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature* 2004; 429: 771–776.
  - 9) Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T: Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. *Science* 2004; 306: 2105–2108.
  - 10) Chen WY, Wang DH, Yen RC, Luo J, Gu W, Baylin SB: Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses. *Cell* 2005; 123: 437–448.
  - 11) Zhang Q, Wang SY, Fleuriel C, Leprince D, Rocheleau JV, Piston DW, et al.: Metabolic regulation of SIRT1 transcription via a HIC1: CtBP corepressor complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 829–833.
  - 12) Wang C, Chen L, Hou X, Li Z, Kabra N, Ma Y, et al.: Interactions between E2F1 and SirT1 regulate apoptotic response to DNA damage. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1025–1031.
  - 13) Sasaki T, Maier B, Bartke A, Scoble H: Progressive loss of SIRT1 with cell cycle withdrawal. *Aging Cell* 2006; 5: 413–422.
  - 14) Abdelmohsen K, Pullmann R Jr, Lal A, Kim HH, Galban S, Yang X, et al.: Phosphorylation of HuR by Chk2 regulates SIRT1 expression. *Mol Cell* 2007; 25: 485–487.
  - 15) Yang Y, Fu W, Chen J, Olashaw N, Zhang X, Nicosia SV, et al.: SIRT1 sumoylation regulates its deacetylase activity and cellular response to genotoxic stress. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1253–1262.
  - 16) Kim JE, Chen J, Lou Z: DBC1 is a negative regulator of SIRT1. *Nature* 2008; 451: 583–586.
  - 17) Zhao W, Kruse JP, Tang Y, Jung SY, Qin J, Gu W: Negative regulation of the deacetylase SIRT1 by DBC1. *Nature* 2008; 451: 587–590.
  - 18) Kim EJ, Kho JH, Kang MR, Um SJ: Active regulator of SIRT1 cooperates with SIRT1 and facilitates suppression of p53 activity. *Mol Cell* 2007; 28: 277–290.
  - 19) Dioum EM, Chen R, Alexander MS, Zhang Q, Hogg RT, Gerard RD, et al.: Regulation of hypoxia-inducible factor 2alpha signaling by the stress-responsive deacetylase sirtuin 1. *Science* 2009; 324: 1289–1293.
  - 20) Narkar VA, Downes M, Yu RT, Emblar E, Wang YX, Banayo E: AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell* 2008; 134: 405–415.
  - 21) Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, et al.: AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD+ metabolism and SIRT1 activity. *Nature* 2009; 458: 1056–1060.
  - 22) Westerheide SD, Anckar J, Stevens SM Jr, Sistonen L, Morimoto RI: Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science* 2009; 323: 1063–1066.
  - 23) Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, Yoshida H, Komuro I: Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1541–1544.
  - 24) Hayashi T, Matsui-Hirai H, Miyazaki-Akita A, Fukatsu A, Funami J, Ding QF, et al.: Endothelial cellular senescence is inhibited by nitric oxide: implications in atherosclerosis associated with menopause and diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17018–17023.
  - 25) Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, Yamamori T, Hoffman TA, Jung SB, et al.: SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 14855–14860.
  - 26) Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y: Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43: 571–579.
  - 27) Ota H, Eto M, Kano MR, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, et al.: Cilostazol inhibits oxidative stress-induced premature senescence via upregulation of Sirt1 in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1634–1639.
  - 28) Ota H, Eto M, Ako J, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, et al.: Sirolimus and everolimus induce endothelial cellular senescence via sirtuin 1 down-regulation: therapeutic implication of cilostazol after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2298–2305.
  - 29) Potente M, Ghaeni L, Baldessari D, Mostoslavsky R, Rossig L, Dequiedt F, et al.: SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth. *Genes Dev* 2007; 21: 2644–2658.
  - 30) Li X, Zhang S, Blander G, Tse JG, Krieger M, Guarente L: SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell* 2007; 28: 91–106.
  - 31) Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A: Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1255–1260.
  - 32) Qin W, Yang T, Ho L, Zhao Z, Wang J, Chen L, et al.: Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction. *J Biol Chem* 2006; 281: 21745–21754.
  - 33) Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, Sananbenesi F, Rodgers JT, et al.: SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J* 2007; 26: 3169–3179.
  - 34) Julien C, Tremblay C, Emond V, Lebbadi M, Salem N Jr, Bennett DA, et al.: Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68: 48–58.
  - 35) Kakefuda K, Fujita Y, Oyagi A, Hyakkoku K, Kojima T, Umemura K, et al.: Sirtuin 1 overexpression mice show a reference memory deficit, but not neuroprotection. *Biochem Biophys Res Commun* 2009. Epub ahead of print.
  - 36) Bäckesjö M, Li Y, Lindgren U, Haldosén LA: Activation of Sirt1 decreases adipocyte formation during osteoblast

- differentiation of mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs* 2009; 189 (1-4): 93-97.
- 37) Fulco M, Schiltz RL, Iezzi S, King MT, Zhao P, Kashiwaya Y, et al.: Sir2 regulates skeletal muscle differentiation as a potential sensor of the redox state. *Mol Cell* 2003; 12: 51-62.
- 38) Rathbone CR, Booth FW, Lees SJ: Sirt1 increases skeletal muscle precursor cell proliferation. *Eur J Cell Biol* 2009; 88: 35-44.
- 39) Amat R, Planavila A, Chen SL, Iglesias R, Giralt M, Villarroya F: SIRT1 controls the transcription of the PGC-1 alpha gene in skeletal muscle through PGC-1alpha autoregulatory loop and interaction with MyoD. *J Biol Chem* 2009. Epub ahead of print.
- 40) Tanno M, Sakamoto J, Miura T, Shimamoto K, Horio Y: Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD<sup>+</sup>-dependent histone deacetylase SIRT1. *J Biol Chem* 2007; 282: 6823-6832.
- 41) Nedachi T, Kadotani A, Ariga M, Katagiri H, Kanzaki M: Ambient glucose levels qualify the potency of insulin myogenic actions by regulating SIRT1 and FoxO3a in C2C12 myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E668-678.
- 42) Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al.: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337-342.
- 43) Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al.: Resveratrol Improves Mitochondrial Function and Protects against Metabolic Disease by Activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006; 127: 1-14.
- 44) Milne JC, Lambert PD, Schenk S, Carney DP, Smith JJ, Gagne DJ, et al.: Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature* 2007; 450: 712-716.
- 45) Feige JN, Lagouge M, Canto C, Strehle A, Houten SM, Milne JC, et al.: Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation. *Cell Metab* 2008; 8: 347-358.
- 46) Ota H, Tokunaga E, Chang K, Hikasa M, Iijima K, Eto M, et al.: Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells. *Oncogene* 2006; 25: 176-185.
- 47) Lain S, Hollick JJ, Campbell J, Staples OD, Higgins M, Aoubala M, et al.: Discovery, in vivo activity, and mechanism of action of a small-molecule p53 activator. *Cancer Cell* 2008; 13: 454-463.
- 48) Lara E, Mai A, Calvanese V, Altucci L, Lopez-Nieva P, Martinez-Chantar ML, et al.: Salmeterol, a Sirtuin inhibitor with a strong cancer-specific proapoptotic effect. *Oncogene* 2009; 28: 781-791.
- 49) Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, et al.: SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell* 2008; 135: 907-918.
- 50) Firestein R, Blander G, Michan S, Oberdoerffer P, Ogino S, Campbell J, et al.: The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth. *PLoS One* 2008; 3: e2020.
- 51) Li Y, Bäckerjö CM, Haldosén LA, Lindgren U: Resveratrol inhibits proliferation and promotes apoptosis of osteosarcoma cells. *Eur J Pharmacol* 2009; 609: 13-18.
-