

細胞老化関連因子によるテロメラーゼ制御の分子基盤に関する研究

山下, 俊太郎

<https://hdl.handle.net/2324/1441059>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（システム生命科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名：山下 俊太郎

論文題目：細胞老化関連因子によるテロメラーゼ制御の分子基盤に関する研究

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

老化現象は大きく分けて二つの視点から語られることが多い。一つは個体レベルでの老化、もう一つは細胞レベルでの老化である。これらは同じ老化と呼ばれる現象でもこれまでは別々のものとして考えられてきた。しかし近年の報告から、老化した細胞から分泌される因子に個体の老化に関わるものが含まれることが明らかにされ、細胞老化のメカニズムの研究を通じて、個体老化の原因についてアプローチすることが可能になってきた。本研究においても、細胞老化を規定しようと考えられているテロメラーゼ活性の制御機構について、細胞老化誘導因子や長寿遺伝子などの細胞老化制御因子と関連付けて検証することで、様々な観点から個体老化のメカニズムの一端を明らかにすることを目指した。

これまでの研究で、多機能性サイトカインの一種である TGF- β がヒト肺ガン細胞株 A549 細胞に対して、テロメラーゼ活性の抑制を介した分裂老化及び早期老化を誘導できることを見出している。これまでに、TGF- β の下流において PKC- δ が活性化され、それが細胞老化誘導に決定的な役割を担っていることを明らかにしてきた。さらに、この PKC- δ がヒトテロメラーゼ触媒サブユニット (human telomerase reverse transcriptase: hTERT) の転写抑制を引き起こすことも明らかにしている。そこで本研究では、細胞老化誘導を規定する PKC- δ による hTERT 転写抑制の分子基盤を検証することを目的とした。その結果、PKC- δ が転写抑制因子複合体 mSin3A、NFX1-91 及び HDAC1 を hTERT プロモーター領域へリクルートすることでヒストンの脱アセチル化を誘導し、hTERT の転写抑制を引き起こしていることを明らかにした。

また近年では、カロリー制限の抗老化効果が注目を集めている。そこで本研究では抗老化効果の表現型の一つとしてテロメラーゼの活性化を想定し、幹細胞に近い性質を持つヒト臍帯血由来線維芽細胞株 (HUC-F2) を用いてカロリー制限効果を検証することとした。カロリー制限効果を規定する下流ターゲット分子としては長寿遺伝子として知られるサーチュインの一種 SIRT1 とその下流分子 FOXO3a を想定した。そこで本研究では、カロリー制限、SIRT1 及び FOXO3a による HUC-F2 における hTERT 転写制御の可能性について焦点を当て、研究を行った。その結果、カロリー制限処理、SIRT1 及び FOXO3a がいずれも hTERT 転写を増強しうることを明らかにした。さらに、下流ターゲット FOXO3a に絞り hTERT 転写活性化の分子基盤を明らかにするために解析を行った。その結果、FOXO3a が hTERT の優勢な転写活性化因子として知られる c-MYC のプロモーター上の新規 FOXO ファミリー結合サイトへの結合を通じて、c-MYC の転写を活性化させた。さらにその結果として、hTERT プロモーター領域における c-MYC のリクルートを増強するとともに、ヒストンのアセチル化の昂進を通じて hTERT の転写を活性化していることが明らかになった。

以上の研究から、様々な局面において複雑に制御されている hTERT 転写制御の分子基盤の一端を明らかにすることができた。いずれにおいても、細胞老化関連因子が hTERT 転写制御に重要な役割を担っていたことから、細胞老化制御と hTERT 転写制御の関係性が想起されるとともに、hTERT の

転写制御を通じた細胞老化制御、さらには個体老化制御の可能性を示すことができた。