

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
論文名	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

論文審査の結果の要旨

ヒト正常線維芽細胞は、細胞分裂の進行とともにその表現型を大きく変え、やがては不可逆的な分裂停止状態に陥ることが知られており、これを細胞老化と呼ぶ。この細胞老化は、加齢性疾患をはじめとする様々な全身性疾患に関わることが明らかになりつつあるが、その制御の分子メカニズムについては未解明な部分が多い。本論文は、細胞老化誘導因子として知られる PKC- δ 、さらに抗細胞老化因子として知られる SIRT1 及び FOXO3a に焦点を当て、それら因子のテロメラーゼ発現に対する寄与について分子生物学的観点から考察したものである。

まず、細胞老化因子として知られている PKC- δ が、テロメラーゼ活性と正の相関を示すヒトテロメラーゼ触媒サブユニット (human telomerase reverse transcriptase: *hTERT*) 遺伝子の転写を抑制する分子メカニズムを解析した。その結果、PKC- δ は、*hTERT* の転写抑制に寄与することが知られている転写抑制因子 mSin3A 及び NFX1-91、さらにはそれらの相互作用因子ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) を、*hTERT* コアプロモーター上に存在する X-box にリクルートすることにより、*hTERT* コアプロモーター領域のヒストンのアセチル化レベルを減少させ、*hTERT* 転写を抑制していることを明らかにした。つまり PKC- δ は、mSin3A、NFX1-91 及び HDAC からなる複合体を *hTERT* プロモーターへリクルートすることにより *hTERT* 転写を抑制することを明らかにした。

次に長寿遺伝子と知られ、さらに抗細胞老化効果を有することが明らかとなっている SIRT1 及び FOXO3a による *hTERT* 発現制御機構について検証した。その結果、SIRT1 がヒト正常線維芽細胞 (HUC-F2) において、E-box 依存的に *hTERT* 転写を誘導すること、c-MYC が *hTERT* プロモーター上にリクルートされること、さらにはそれとともに *hTERT* プロモーター領域のヒストンのアセチル化レベルが昂進していることを明らかにした。さらに SIRT1 の下流因子として知られる FOXO3a を用いた実験から、FOXO3a が SIRT1 により活性化されるとともに、SIRT1 の下流因子として、SIRT1 による *hTERT* の E-box 依存的な転写活性化に関わることを明らかにした。次に、FOXO3a による、*hTERT* プロモーター上の E-box に結合する転写活性化因子 c-MYC に対する効果を解析した。その結果、c-MYC プロモーター上に FOXO ファミリー結合エレメントを新たに二つ見いだした。当該エレメントに変異を導入し、機能性を評価した結果、FOXO3a は下流の FOXO ファミリー結合エレメントを介して、c-MYC の転写を活性化することを明らかにした。以上の結果から、SIRT1 が FOXO3a を活性化し、さらに FOXO3a が c-MYC 転写を活性化させ、その結果として c-MYC が *hTERT* プロモーター領域に結合し、ヒストンのアセチル化を誘導した結果、*hTERT* の転写が活性化されることを明らかにした。

以上要するに本論文は、細胞老化因子 PKC- δ が *hTERT* 転写を抑制する分子基盤及び抗細胞老化因子 SIRT1 及び FOXO3a が *hTERT* 転写を活性化する分子基盤を解明することによって、細胞寿命制御に関わる *hTERT* が多面的に制御されていることを明らかにしたものであり、個体の寿命制御につながりうる細胞老化研究の発展に貢献する価値ある業績であると認められる。よって、本申請者は博士 (システム生命科学) の学位を得る資格を有するものと認める。