

助成研究発表

〈1〉 テロメラーゼ活性の制御機構の解明

京 哲

金沢大学医学部附属病院産婦人科

テロメラーゼの活性制御機構を解明するために我々はこれまで未同定であったテロメラーゼ遺伝子 (hTERT) のプロモーターをクローニングした。プロモーターはGC-richでTATAboxを持たず、ルシフェラーゼアッセイにより転写活性は転写開始部の上流180bpのproximal regionで調節されていることが明らかになった。この領域にはprotooncogeneであるc-Mycの結合配列E-boxが存在し、ゲルシフトアッセイにより確かに同部への特異的な結合が確認された。E-boxに変異を導入するとプロモーター活性は激減し、c-Myc発現レベルの低い細胞にc-Myc遺伝子を導入するとプロモーター活性は著しく増強した。以上のことからテロメラーゼの活性化にはc-Mycがkeyfactorとして働くことが明らかになった。c-Mycは幅広い癌種で過剰発現しており、癌特異的なテロメラーゼの活性化に寄与しているものと考えられる。さらに我々は癌細胞ではhTERTプロモーターのヒストン蛋白が特異的にアセチル化されていることを確認している。一方、正常細胞では脱アセチル化されており、脱アセチル化酵素の阻害剤で処理すればテロメラーゼ活性が誘導された。このことはhTERTプロモーターのヒストンアセチル化がテロメラーゼの活性化に重要な役割を担っていることを示している。現在、転写因子とヒストンアセチル化による転写活性化の分子機構についてさらに解析を進めている。

参考文献

1. Kyo S., et al. Spl cooperates with c-Myc activate human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene. *Nucleic Acids Res.*, 28:669 ~ 677,2000.
2. Kyo S., et al. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res.*, 59:5917 ~ 5921,1999.