

〈9〉 microRNAによるテロメラーゼ制御機構の解明と婦人科癌発癌および細胞老化への影響の解明

金沢大学医学部産科婦人科教室 高倉 正博

miRNAは20～25塩基の1本鎖RNAでmRNAの3'UTRに結合し遺伝子発現を負に調節する。一方テロメラーゼは染色体末端を延長し細胞の不死化や発癌に深く関与している酵素である。本研究ではテロメラーゼ発現の決定因子である逆転写酵素hTERT発現調節におけるmiRNAの役割を検討するとともに子宮頸癌との関係を探った。

まずhTERT mRNAの3'UTRに高い相同性をもつmiRNAをピックアップし子宮頸癌細胞株に導入しテロメラーゼ活性ならびにhTERT mRNA発現について検討した。逆に正常細胞ではmiRNAをknock downし同様の実験を行った。さらにhTERT mRNAの安定性を検討するとともに、様々な長さのhTERT mRNA 3'UTRを組み込んだレポータープラスミドを作成しmiRNAの作用する責任領域を調べた。また子宮頸癌および正常子宮頸部組織においてhTERTとmiR299-3pの発現を測定した。

今回検討した複数のmiRNAのうちmiR299-3pがテロメラーゼ活性とhTERT mRNAを抑制した。正常細胞ではmiR299-3p knock downでhTERT mRNAの増加が認められた。またmiR299-3p存在下ではhTERT mRNAの分解が特異的に促進された。この作用はhTERT mRNA上のmiR299-3p結合領域を介する作用であった。臨床検体において子宮頸癌ではmiR299-3pの発現が正常組織に比べて有意に少なく、hTERT発現と逆相関を示した。

以上よりmiR299-3pはhTERT mRNAの分解促進によってテロメラーゼを抑制していることが分かった。また子宮頸癌ではmiR299-3pの発現が減少しており、これがテロメラーゼ活性化を誘導し癌化と関与している可能性が示された。

参考文献

- 1 . Takakura M, et al. miRNA mediated mRNA decay is associated with regulation of telomerase (投稿中)
- 2 . Kyo S, Takura M, et al. Understanding and exploiting hTERT promoter regulation for diagnosis and treatment of human cancers. *Cancer Sci.*, 99(8):1528-38, 2008.
- 3 . Hashimoto M, Takakura M, et al. Role of menin in the regulation of telomerase activity in normal and cancer cells. *Int J Oncol*, 33(2): 333-40, 2008.