

学位授与番号	医博甲第1451号
学位授与年月日	平成13年 3 月22日
氏 名	王 卓
学位論文題目	Progesterone regulates human telomerase reverse transcriptase gene expression via activation of mitogen-activated protein kinase signaling pathway (プロゲステロンは MAP キナーゼカスケードを通じてテロメラーゼ逆転写酵素 hTERT 遺伝子発現を制御する)
論文審査委員	主 査 教 授 加 藤 聖 副 査 教 授 村 上 清 史 教 授 山 本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

細胞の老化に伴い染色体 DNA の末端構造であるテロメアは短縮して行く。このテロメアを伸長させる酵素がテロメラーゼで、テロメア長の維持を通じて細胞不死化の Key factor として働いている。しかしながらテロメラーゼの活性化機構や発現調節機構については詳細は不明である。一方、細胞の老化に伴い様々なホルモンが欠乏してくることが知られており、ホルモンと老化は密接な関係にあることが知られている。特に性ステロイドホルモンはホルモン補充療法にも用いられ、その抗老化作用が注目されている。我々は以前、性ステロイドのターゲット臓器である子宮内膜ではエストロゲンがテロメラーゼ活性を著明に誘導し、逆にプロゲステロンがテロメラーゼ活性を消失させることを報告した。そこで本研究では性ステロイドホルモンによるテロメラーゼ活性制御について検討し、その分子機構を明らかにすることを目的とした。

プロゲステロンレセプターを発現する乳癌細胞 T47D 細胞において、テロメラーゼの触媒サブユニットであるヒトテロメラーゼ逆転写酵素遺伝子 (hTERT) 発現に対して、プロゲステロンは hTERT mRNA 発現を短時間 (3 時間以内) に有意に誘導した。この活性は一過性であり 12 時間でピークに達し、その後減少した。一方、長期 (48 時間以上) では、プロゲステロンはエストロゲンによる hTERT 発現上昇を抑制した。また、プロゲステロンによる抑制は、MAP/ERK キナーゼインヒビターにより抑制された。したがってプロゲステロンによるテロメラーゼ制御機構には MAP kinase pathway が極めて重要な働きをしており、short term ではおそらく未知の転写因子 (可能性として Ets family member) のリン酸化などを通じて転写を活性化し、long term では p21 の誘導を通じて転写を抑制するという biphasic な作用を誘導することが明らかになった。

以上の成績は性ステロイドがテロメラーゼ活性を制御することを示した最初の報告であり、婦人科内分泌学はもとより、病態生理学 (老化、癌化等) にも大きく貢献する労作と評価された。