

# HIF-1-mediated activation of telomerase in cervical cancer cells

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 著者                           | Yatabe Noriyuki   |
| 著者別名                         | 谷田部, 典之   |
| journal or publication title | 博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科                                     |
| volume                       | 平成18年7月   |
| page range                   | 71-71   |
| year                         | 2006-07-01  |
| URL                          | <a href="http://hdl.handle.net/2297/14747">http://hdl.handle.net/2297/14747</a> |

|         |   |
|---------|---|
| 学位授与番号  | 乙第 1613 号   |
| 学位授与年月日 | 平成 17 年 12 月 21 日   |
| 氏 名     | 谷田部 典之  |
| 学位論文題目  | HIF-1-mediated activation of telomerase in cervical cancer cells<br>(HIF-1 は子宮頸癌細胞の telomerase を活性化させる) |
| 論文審査委員  | 主 査 教 授 向田 直史<br>副 査 教 授 村上 清史<br>金子 周一   |

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

固形腫瘍では癌細胞は慢性的に低酸素状態にあるため、転写因子 HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1) が活性化され、腫瘍の発育・増殖に寄与している。癌細胞を低酸素処理すると細胞の不死化に関与するテロメラーゼが活性化することも報告されているが、その詳細な機序は不明である。子宮頸癌細胞株 (ME180) を用いテロメラーゼ活性化への HIF-1 の関与について検討を加え、以下の結果を得た。

1) ME180 を低酸素処理すると 24 時間後にテロメラーゼ活性の上昇がみられた。テロメラーゼ活性を規定する構成成分 hTERT 発現は低酸素処理後 12 時間で mRNA レベルでは最大となり、蛋白レベルでは 24 時間後に発現亢進を認めた。また低酸素処理 6 時間後より HIF-1 の発現が確認された。

2) hTERT のコア・プロモーター領域には HIF-1 の結合可能配列と類似した部位が存在し、hTERT のコア・プロモーターを含むレポーター遺伝子を ME180 に導入すると、低酸素下では転写活性が約 2 倍に上昇し、さらに HIF-1 の活性を規定する HIF-1 $\alpha$  subunit 発現 vector を加えると正常ならびに低酸素下で各々約 2 倍、3 倍の活性上昇がみられた。この効果は HIF-1 結合部位に変異を加えることで減弱した。siRNA で HIF-1 $\alpha$  発現を抑制すると、hTERT mRNA の低酸素による発現誘導が抑制されたことから、内因性の HIF-1 が関与していると考えられた。

3) クロマチン免疫沈降法にて、hTERT 遺伝子のコア・プロモーターへの HIF-1 の特異的な結合を確認した。HIF-1 結合部位はコア・プロモーター上に存在する E-box と重複していた。低酸素処理により HIF-1 の結合能が増強したのに対して、c-Myc の結合能が減弱したことから、低酸素状態では HIF-1 が c-Myc と競合し hTERT の転写を活性化している可能性が示唆された。

以上の結果から、子宮頸癌細胞において HIF-1 が hTERT の転写を亢進させ、テロメラーゼ活性を上昇させていることが明らかとなり、HIF-1 を標的とした癌治療法によって、テロメラーゼ発現も抑制できる可能性が示唆された。

婦人科腫瘍学のみならず、基礎腫瘍学全般に対しても寄与する労作であり、学位に価すると評価された。