

23N-am10

種々の化合物によるヒト DNA 修復関連遺伝子プロモーター活性の誘導

○内海 文彰¹, 濱田 裕司¹, 織野 かおり¹, 日下 萌菜美¹, 須藤 大介¹, 中野 友希¹(¹東京理大薬)

【背景・目的】ヒトの遺伝子とノンコーディング RNA (ncRNA) 等の 5' -上流領域の 70%以上では、典型的な TATA ボックスが認められない。これら遺伝子の発現を調節する機能を有する領域は、一般に TATA-less プロモーターと呼ばれている。特に DNA 修復、ミトコンドリア機能、インターフェロン応答に関わる遺伝子の 5' -上流領域には、典型的な TATA ボックスが存在しない代わりに重複 GGAA (TTCC) モチーフが高頻度で見出される。GGAA モチーフはまた、Head-Head 結合したパートナー遺伝子を持つ両方向性 (bi-directional) プロモーター領域にも多く存在する。本研究では、両方向性プロモーターに制御される幾つかの遺伝子の発現調節メカニズムを検討することを目的とした。【方法】転写開始点付近に重複 GGAA (TTCC) モチーフがあり、逆方向に Head-Head 結合したパートナー遺伝子を持つヒト DNA 修復関連遺伝子 5' -上流領域を単離し、pGL4.10 [*Luc2*] プラスミドに組み込みルシフェラーゼ (Luc) レポーターベクターを構築した。それらを HeLa S3 細胞にトランスフェクションし、*trans-resveratrol* (Rsv)、2-デオキシグルコース (2-DG) 等、細胞内 NAD⁺/NADH 比を増大させる薬物で 24 時間処理後、Luc 活性の変動を検討した。【結果】多検体プロモーター活性測定システムにより、Rsv と 2-DG の他 PARP 阻害剤やピセアタンノールに反応してプロモーター活性の増大する幾つかの例が見出された。【考察】本大会では、TATA-レスプロモーターと両方向性プロモーターの制御メカニズムを解析する研究意義について総括的に理解し、特にがんや神経変性疾患等、特に老化に関連するヒト疾患に対する遺伝子治療の展望について深く考察し、発展的な議論をしたい。