

《女性研究者等研究支援成果報告 概要・要旨》

＜課題名＞

Glyoxalase1 の転写発現調節機構の全貌解明

＜代表者所属・職名・氏名＞

医薬保健研究域医学系血管分子生物学・助教・原島 愛

＜ネットワーク構築先所属・職名・氏名＞

富山大学学術研究部薬学和漢系・助教・田中亜紀

＜研究成果要旨＞

老化や加齢に伴う細胞障害に関わっている Glyoxalase1 (GLO1) は、反応性の高いメチルグリオキサール (MG) を解毒する酵素である。本研究は、代表者が世界で初めて発見した GLO1 プロモーター領域内の反復配列遺伝子多型の生物学的意義についてさらに追及・深化させるものである。代表者は、これまでの検討から GLO1 の転写活性を著しく亢進する GLO1 反復配列遺伝子多型を見出している。本研究では、本遺伝子多型に焦点を当て GLO1 遺伝子の転写発現調節機構の解明を行った。

ヒストン修飾であるアセチル化が GLO1 遺伝子多型の転写に与える影響を明らかにした。ヒストンアセチル基転移酵素阻害剤を用いた結果、GLO1 プロモーター活性であるルシフェラーゼ活性は濃度依存的に低下し、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を用いた場合には、濃度依存的にルシフェラーゼ活性は増加した (図 1、2)。以上の結果より、本遺伝子多型の転写活性の亢進は、アセチル化が関与していることが示唆された。さらに、本遺伝子多型に結合するヒストンのアセチル化レベルを検討したところ、野生型と比べて本遺伝子多型ではアセチル化レベルが増加していることが明らかとなった。以上より、GLO1 遺伝子多型の転写亢進にはヒストンのアセチル化が関与していることが明らかとなった。

本研究の成果より、GLO1 遺伝子プロモーター反復配列内の遺伝子多型が、GLO1 の転写を調節していることが世界で初めて明らかとなった。GLO1 は、糖尿病、がん、うつ病など様々な疾患との関連も示唆されているため、GLO1 遺伝子多型に着目することで、様々な疾患の病態形成の分子メカニズムの解明に繋がると考えられる。さらに、新しい分子基盤に基づいた治療薬の開発も期待される。

GLO1 遺伝子プロモーター反復配列内の遺伝子多型による転写調節は、これまでにない新たな機構である。反復配列遺伝子多型による転写調節があらゆる遺伝子の転写調節に共通する普遍的な原理であることが明らかにされることで、新たな転写調節機構の概念が誕生すると考えられる。

本支援によって新たに構築された女性研究者のネットワークにより、本研究は飛躍的に進んだ。今後もこのネットワークで共同研究を行っていきたいと考えている。

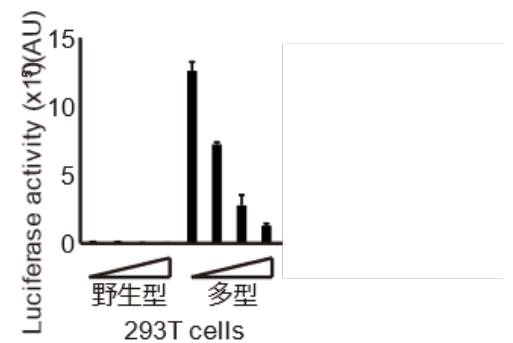


図1. ヒストンアセチル基転移酵素阻害剤

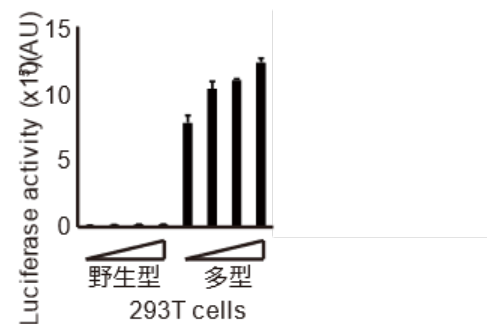
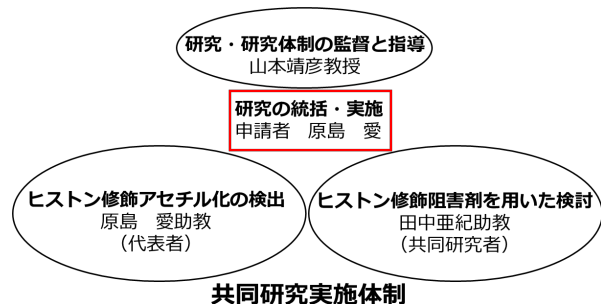


図2. ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤



共同研究実施体制