

解説 2009年ノーベル賞を読み解く

生理学医学賞

細胞のがん化・老化にかかわる

テロメアとは？

中山 潤一

(独)理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

2009年のノーベル生理学医学賞は、アメリカの Elizabeth H. Blackburn(カリフォルニア大学サンフランシスコ校)、Carol W. Greider(ジョンズホプキンス大学)、Jack W. Szostak(ハーバード大学)の三人の科学者が受賞した。本受賞の対象となった研究課題は、「染色体を保護するテロメアとその維持に関わる酵素テロメラーゼの発見」である。遺伝子の運び手である「染色体」は、私たちにとって比較的なじみ深いですが、その染色体がどのように染色体としての機能を果たしているのかについては、実際にはあまり知られていないように思われる。本稿では、その根本のメカニズムの解明に貢献した本研究とその研究背景について紹介したい。

謎に満ちたテロメア

生物の設計図であるDNAは、例えば私たちヒトの細胞では46本に分けられ、それぞれ線状の染色体として存在している(図1)。この染色体の末端の持つ不思議な特徴について最初に記述されたのは、実に80年近くも前のことである。1930年初頭にHermann Muller(1946年ノーベル賞受賞者)とBarbara McClintock(1983年ノーベル賞受賞者)は、染色体末端の構造が、染色体同士が末端を介してくっつき合うのを防ぐ、重要な役割を果たしていることに気がついた。Mullerはこの時、染色体の末端をテロメア(telomere)と名付けた(ギリシャ語の“end part”に由来する)。しかし、当時テロメアがどのようにそ

のような機能を果たしているのかについては謎のままであった。

テロメアは染色体末端を保護するという役割に加えてもう一つ重要な役割を果たしている。それは線状染色体の末端を完全に複製することである。細胞が分裂する際、DNAは正確に複製(コピー)され、それぞれ娘細胞に正しく分配される。1950年代にDNAの構造が明らかにされ、

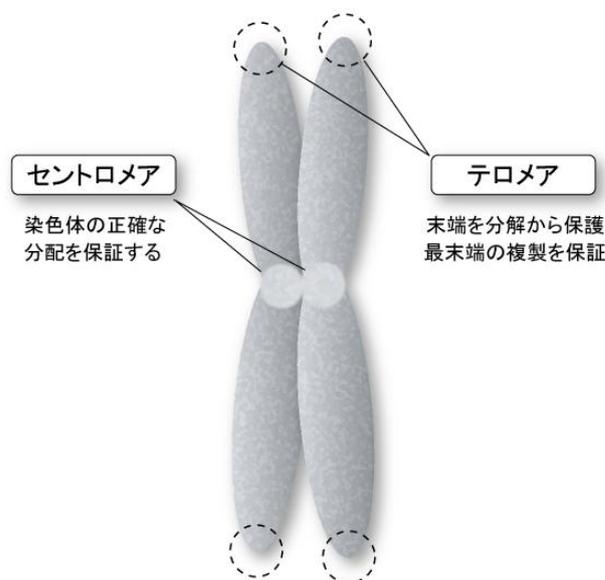


図1 分裂期に見られる染色体の模式図

分裂期には、凝縮した染色体(正確には姉妹染色分体)が中央のセントロメア領域を介して結合した様子が観察される。セントロメアは染色体の正確な分配に必要な構造であり、テロメアは染色体を分解から保護すると共に、末端の複製を保証する構造である。

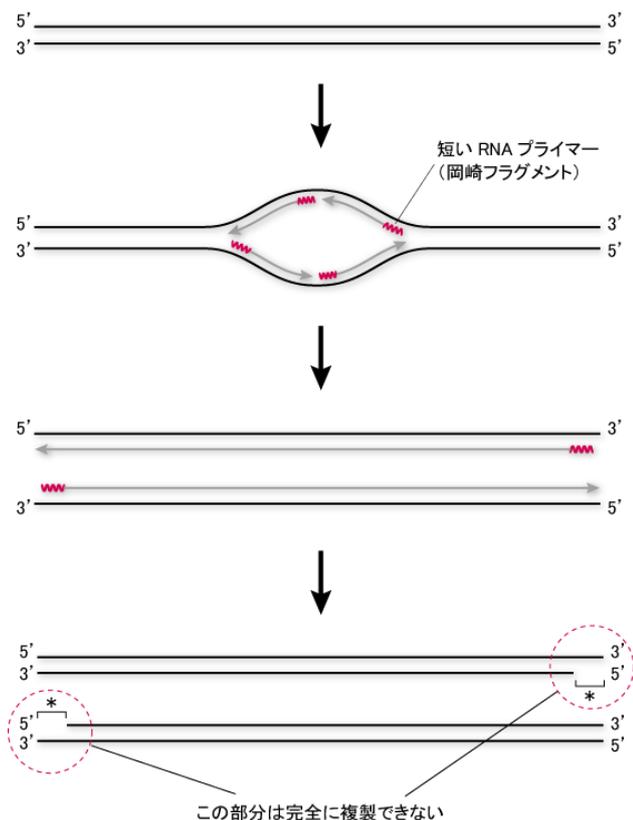


図2 末端複製問題

DNA 複製に際して、DNA 複製酵素はその開始に短い RNA プライマーを必要とすること、また 5'→3' の方向にしか DNA を合成できないため、DNA の最末端を完全に複製することはできない。これは末端複製問題と言われている。

その後 DNA を複製するメカニズムについても徐々に明らかになってきた。ところが、DNA 複製酵素が 5'→3' という方向にしか DNA を合成できないこと、またその複製の開始に短い RNA 断片を必要とする性質から、通常の複製機構だけでは線状 DNA の最末端を完全に複製できないという問題(末端複製問題)が指摘されていた(図2)。何らかの特別な機構がなければ、末端は徐々に短くなり、染色体は大事な遺伝情報を失うことになる。テロメアがどのように巧みにこの問題を解決しているのか、本賞を受賞した3人の研究によって明らかになったのである。

テロメア配列の発見

Blackburn は、1978 年に繊毛虫類テトラヒメナ(図3)の rDNA 遺伝子をのせた短い染色体を解析し、その末端に 5'-CCCCAA-3' という6塩基の単純なリピート配列が存在することを見出した。ちょうど同じ頃、パン酵母を用いてミニ染色体の研究を進めていた Szostak は、線状のミニ染色体はパン酵母の中では不安定であり、すぐに分

解されてしまう事に気がついた。1980 年のカンファレンスで互いの研究を知った Blackburn と Szostak は、テトラヒメナの単純な繰返し配列をパン酵母のミニ染色体の末端に付けるという研究を共同で行ったところ、驚いたことにそれまで不安定だったミニ染色体が、パン酵母の中で安定に維持されたのである¹⁾。この一見突飛にも見える研究から、二つの重要な事実が明らかにされた。一つは単純な繰返し配列が、線状の染色体の末端を安定に保護できるということ。そしてもう一つは、単純な繰返し配列によって末端を保護するという機構が、繊毛虫類とパン酵母という進化的にかけ離れた生物種間で共通に使われているという事実である。その後の多くの研究によって、植物や昆虫、そして私たちヒトに至るまで、ほとんど全ての真核生物のテロメアが、同じような繰返し配列によって形成されていることが明らかにされている。

テロメアを伸長する酵素テロメラーゼ

それでは、単純な繰返し配列はどのように染色体末端に付加され、そして末端の複製問題を解決しているのか？ 当時大学院生だった Greider と指導教官である Blackburn は、テロメア DNA を合成する未知の酵素の探索を開始した。そして Greider は、1984 年のクリスマスの日に、テトラヒメナの細胞抽出液中にそのような酵素活性

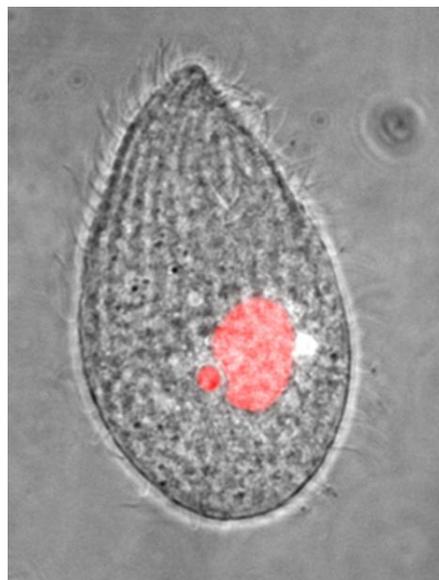


図3 繊毛虫類に属するテトラヒメナの写真

テトラヒメナは大核(Soma)と小核(Germ-line)の二つの核(赤色)を一つの細胞内に有している。Blackburn は大核の中に存在する rDNA 遺伝子をのせた短い染色体の解析を通じて、テロメアの配列を明らかにした。(写真:IMBA の望月一史博士提供)

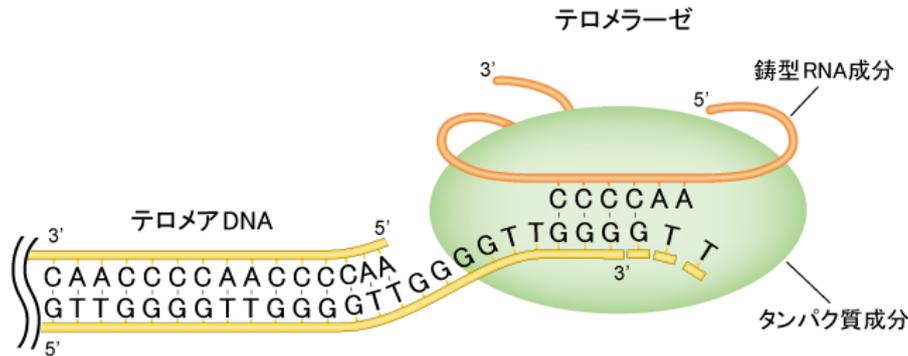


図4 テロメラーゼの模式図

テロメラーゼは、鋳型として働く RNA 成分を含む特殊な逆転写酵素である。この鋳型を利用してテロメア繰返し配列(GGGGT)を合成することができる。

が存在することを発見した。Blackburn と Greider は、この酵素をテロメラーゼ (telomerase) と名付け、その酵素としての性質を調べるとともに、実際にテロメラーゼの精製を行った²⁾。そして二人は、この酵素が RNA 成分を含む特殊な酵素であること、そしてその RNA 成分の中にテロメアの繰返し配列に相当する CCCAA という配列が存在することを明らかにした³⁾。その後の研究によって、テロメラーゼは自身の RNA 成分を鋳型として用いながらテロメア繰返し配列を合成する、特殊な逆転写酵素であることが示された(図4)。テロメラーゼが末端の繰返し配列を合成しその長さを調節することで、通常の DNA 複製酵素は最末端を失うことなく染色体を端から端まで複製することが可能となる。このようにテロメアとテロメラーゼの発見によって、先の末端複製問題は見事に解決されたのである。

テロメアと細胞老化

細胞がテロメアをきちんと合成できないと、いったいどうなってしまうのか。Szostak のグループは、テロメアが徐々に短くなるパン酵母の変異体を見出し、そのような変異体では細胞増殖が徐々に遅くなり、最終的に増殖が止まってしまうことを明らかにした⁴⁾。また Blackburn は共同研究者と共に、テトラヒメナのテロメラーゼ RNA 成分に変異を導入してテロメア配列を変化させる実験を行い、そのようなテトラヒメナが同じように細胞増殖の異常を示すことを明らかにしている⁵⁾。これらの結果より、テロメアを維持することは染色体の機能、細胞の増殖に必須であることが確かめられた。

私たちヒトの細胞とテロメア・テロメラーゼの関係はさらに奥が深い。ヒトの繊維芽細胞を取り出し、適切な条件下で培養するとしばらくの間増殖を続けるが、約 50 回分裂

した後に計ったように増殖を止めてしまう。最も興味深いのはこの分裂可能回数が、ドナーの年齢と逆相関するという結果である。1960 年代に Hayflick と Moorhead によって見出されたこの現象は、「Hayflick-Moorhead の限界」と呼ばれ、体細胞にはあらかじめ分裂可能回数が決められていることを示唆する結果と注目されていた。

Greider は共同研究者と共に、ヒト細胞のテロメアの長さを調べ、実際にテロメア長と細胞の持つ分裂可能回数との間に密接な相関関係があることを見出した⁶⁾。その後、様々なヒト細胞でのテロメラーゼの活性が詳しく調べられ、生殖細胞と幹細胞において高いテロメラーゼ活性が検出されるのに対し、分化した体細胞ではほとんどその活性が認められないことが明らかにされた。これらの一連の研究によって、次世代に伝えられる生殖細胞では、テロメラーゼ活性によって長いテロメアが維持されているのに対して、体細胞では誕生の前からテロメラーゼ活性が抑制されて、テロメアは徐々に短くなるとともにその長さが細胞の残りの分裂可能回を規定しているという事が明らかにされたのである⁷⁾。また、幹細胞の持つテロメラーゼの重要性は、先天性再生不良性貧血を含む幾つかの遺伝病がテロメラーゼの不全によって起こることからも確認されている。

テロメラーゼとがん

無限に増殖を繰り返すがん細胞や腫瘍細胞は概して短いテロメアを持ち、実に 80~90% の腫瘍由来の細胞が高いテロメラーゼ活性を示すことが明らかにされている⁸⁾。この事実は、正常な体細胞が腫瘍細胞へと変化するさいに、何らかのきっかけでテロメラーゼを再活性化しテロメア長を維持するという事が、腫瘍化への重要なステップであることを裏付けるものと考えられる。テロメラーゼの

活性化には、テロメラーゼの触媒サブユニットである TERT の発現が重要であることが明らかにされている⁹⁾。TERT 遺伝子の再活性化の分子機構が、細胞のがん化、腫瘍化の理解、そして抗がん剤の開発につながるものと研究が進められている。またテロメラーゼを特異的に阻害する阻害剤を用いて、がん細胞の増殖を抑制する研究が精力的に進められており、一部の阻害剤では良好な結果が得られはじめている¹⁰⁾。しかし、ある種の腫瘍細胞では、テロメラーゼとは別の機構でテロメアを維持していることが知られており、テロメラーゼの阻害だけで全てのがん細胞を死滅させることは難しいこともまた事実だと思われる。今後他の抗がん剤を併用するなどの工夫によって、テロメラーゼを標的とした研究がさらに進展するものと期待されている。



テロメア、テロメラーゼが最も注目されていたのは 1990 年代後半であり、特にテロメラーゼは、老化・がん化を克服する magic bullet のごとく扱われていた。実際に臨床への応用には多くの克服すべき課題があることが徐々に

明らかになり、テロメア、テロメラーゼへの関心がやや薄れつつあるように見えるこの時期に、最初にモデル生物を用いてこの研究分野を切り開いた3人の研究がこうして評価されたのは非常に喜ばしいことである。応用研究への偏重が感じられる昨今にあつて、本受賞によって生命の根本的現象を解明するという基礎研究の重要性が改めて問い直されたように思われる。

参考文献

- 1) J. W. Szostak, E. H. Blackburn, *Cell*, **29**, 245 (1982).
- 2) C. W. Greider, E. H. Blackburn, *Cell*, **43**, 405 (1985).
- 3) C. W. Greider, E. H. Blackburn, *Nature*, **337**, 331 (1989).
- 4) V. Lundblad, J. W. Szostak, *Cell*, **57**, 633 (1989).
- 5) G. L. Yu, et al., *Nature*, **344**, 126 (1990).
- 6) C. B. Harley, et al., *Nature*, **345**, 458 (1990).
- 7) A. G. Bodnar, et al., *Science*, **279**, 349 (1998).
- 8) N. W. Kim, et al., *Science*, **266**, 2011-2015 (1994).
- 9) J. Nakayama, et al., *Nat Genet*, **18**, 65 (1998).
- 10) C. B. Harley, *Nat Rev Cancer*, **8**, 167 (2008).