Chromosome protection scoops Nobel

ノーベル医学生理学賞は、染色体の保護機構 テロメアの解明に

Alison Abbott Nature Vol. 461(706-707)/ 8 October 2009

2009 年度の医学生理学賞は、染色体の末端にあるテロメアの役割を明らかにした研究者 3 氏に決定した。

2009 年度のノーベル医学生理学賞は、染色体末端にあるテロメアとよばれるキャップ構造を発見し、この構造によって染色体が分解から保護される仕組みを解明した、3 人の米国の研究者に贈られる。1980 年代から 1990 年代にかけて細胞生物学の分野でなされたこの発見によって、老化やがんの研究に新たな道が開かれ、いまなお、この分野では活発な研究が展開されている。

10 月 5 日に発表された受賞者は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校の Elizabeth Blackburn、メリーランド州バルチモアにあるジョンズホプキンス大学医学系大学院の Carol Greider、マサチューセッツ州ボストンにあるハーバード大学医学系大学院の Jack Szostak の 3 人で、賞金は等分される。既に 3 人はこの業績に対してさまざまな賞を受賞しており、ノーベル賞の先取り賞とも見なされることの多いラスカー賞を、2006 年度に共同受賞している。

彼らの研究によって、染色体内に格納されている DNA が、細胞分裂中に DNA ポリメラーゼ酵素によって、欠けることなくすべて複製されるための根本的な仕組みの 1 つが明らかになった。染色体の末端部にはテロメアとよばれるキャップ構造があり、以前からこの構造は保護的な機能をもつとみられていた（次ページの図を参照）。テロメアがないと、染色体は細胞分裂のたびに短くなってしまふと考えられた。というのは、DNA ポリメラーゼは

共同受賞の 3 氏。左から Carol Greider、Elizabeth Blackburn、Jack Szostak。

その性質上、複製対象とする DNA の最末端の部分を複製できないからである。

種を越えた作用

Blackburn と Szostak は 1980 年に開催されたゴードン研究会議で偶然出会い、その後共同研究を始めた。そして 1980 年代初め、テロメアに特定の DNA 配列が含まれていることを見つけた。2 人はお互いの研究の目新しさに触発されて実験をいくつか考え出したが、それらは当時かなり奇抜な実験と見なされ、彼ら自身もまたそう思っていたようである。Szostak は、Blackburn が原生動物のテトラヒメナ *Tetrahymena thermophila* で見つけたテロメア配列に着目し、これをミニ染色体に連結させて、彼のお気に入りのモデル生物だった酵母に入れてみた。

すると、テロメア配列のおかげで、異種細胞内に入れたこれらの染色体は保護されたのである¹。やがて、テロメアによるこの保護作用は、ほぼすべての動植物に存在する基本的な生体機構の 1 つであることが明らかになった。さらに Szostak と Blackburn は、この機構には未知の酵素が関与しているに違いないとにらんだ。1984 年のクリスマスの日、当時大学院で Blackburn の下にいた Greider は、Blackburn と 2 人で「テロメラーゼ」と名付けたこの酵素が、実際にテロメアの DNA 修復を担っていることを示す証拠を初めて見つけたのだった²。

彼女たちは、DNA ポリメラーゼが染色体の末端部を失うことなく全長を複製するうえで、テロメラーゼが基盤機構の重要な一端を担っていることを明らかにした。

2人はさらに、テロメラーゼにはテロメア DNA の鋳型になる重要な RNA 配列が含まれていることも示した³。こうしてできあがったテロメア DNA にタンパク質が集まって結合し、DNA 鎖の末端部に保護用のキャップ構造が形成されるわけだ。

テロメア自体は細胞分裂を繰り返すうちに短くなっていくため、細胞の老化機構の重要な要因となっている。テロメラーゼの活性低下やテロメアの短縮によって老化はスピードアップする。一方、際限なく分裂するがん細胞ではテロメラーゼ活性が高く、テロメアの長さが維持されている場合が多い。現在、テロメラーゼを標的とするがん治療法の臨床試験が複数進行中だ。

ただし、今後解明すべき生物学上の基本的問題もまだ多数残っている。例えば、テロメラーゼ活性は個々のテロメアでどのように制御されているのだろうか。また、DNA 修復酵素は DNA のほころびを探し回って見つけ出し、切れた DNA の両端をつなぎ合わせるが、テロメアはどうやってこうした酵素を引き寄せずにすんでいるのだろうか。

女性科学者の独壇場

Blackburn と Greider は、1991 年に創設されたノーベル医学生理学賞の女性受賞者としてはまだ 9 人目と 10 人目であり、1 つの賞で女性 2 人が共同受賞したのは今回が初めてである。実際のところ、テロメア研究者には不思議なほど女性が多い。「男性を見つけるのが難しいくらいですね。その主な 2 つの原因は Liz (Greider) と Carol (Blackburn) にあります。何といっても、この分野を作り上げたのは彼女たちですし、研究者のお手本にもなっているのですから」と、ジュネーブ大学 (スイス) の細胞生物学者 David Shore は指摘する。

Blackburn は米国の科学政策にもかかわったことがあり、2002 年に大統領諮問機関である生命倫理委員会の委員となったが、当時のジョージ・W・ブッシュ大統領がヒト胚性幹細胞 (ES 細胞) 研究を規制したことを批判して、2004 年に解任された。

Greider が指導した最初の大学院生で、現在はエディンバラ大学ウェルカムトラスト細胞生物学センター (英国) にいる

染色体のキャップ構造

テロメアは染色体の末端部を保護するキャップ構造を形成しており、酵素テロメラーゼが作る DNA 反復配列からできている。

図示した DNA 塩基配列はテトラヒメナのテロメアのもの。

Lea Harrington は、彼女自身がニューヨークのコールド・スプリング・ハーバー研究所の Greider 研究室で過ごしたころを振り返り、こう語ってくれた。「あの 4 年間は本当に刺激的でした。活気に満ちた時代のさなかにいることを、そこにいる全員が実感していました。テロメラーゼの構成や働く仕組みやヒトの生物学との関連性について、疑問が次々とあふれ出てきた時でしたから」。(船田晶子 訳)