OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	細胞不死化を司る酵素 : テロメラーゼ
Author(s)	高倉, 正博
Citation	癌と人. 2001, 28, p. 21-22
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23863
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

細胞不死化を司る酵素：テロメラーゼ

高倉正博*

1．はじめに

すべての生命には寿命があります。これは個体としてみた場合にはもちろんのことですが，培養細胞においても（どのようにその細胞に適した状態で培養したとしても）分裂可能な回数は決まっています。細胞の分裂回数をある有限な値で規制するためには細胞分裂をどれくらい繰り返したかをカウントする機構が必要になりますが，これに染色体末端構造テロメアが働いていると考えられています。テロメアはTTAGGGという6塩基の繰り返し配列からなっていて人間の体細胞では約6～10kbの長さです。この領域には特に蛋白をコードするような遺伝情報は含まれておらず，染色体同士の融合や欠失を防ぐキャップのような働きをしています。ところが細胞分裂に伴うDNA複製に際してその5'末端は完全には複製されないので，テロメアは細胞分裂を繰り返すことによってだんだんと短くなっていきます。そしてテロメアがある程度まで短くなるとこれを察知して，それ以上細胞分裂が起こらないように制御する機構が存在しているものと考えられています。
多くの癌細胞ではテロメアを伸張する酵素テロメラーゼが活性化されており，分裂によって失われたテロメアを補うことによってテロメアの短縮による細胞分裂監視機構を無効にすることで無限の分裂増殖能を得ているのです。

2．テロメラーゼ活性化機構の解明

テロメラーゼは臨床癌検体の約80～90%で活性化されています。一方，正常細胞においては造血幹細胞，増殖期の子宮内膜，腸管上皮など限られた細胞において活性が認められているにすぎません。この違いが何によるものであるのか，癌細胞の不死化のメカニズムを探る点から非常に興味のある問題です。

テロメラーゼはテロメアを伸張していく際に鋳型となるRNA鎖を自らの中にもっています。このテロメラーゼRNAといくつかの蛋白が複合体を形成してテロメラーゼとして働いています。我々を含むいくつかのグループはこれらのテロメラーゼを構成する成分のうち逆転写酵素活性をもつhuman telomerase reverse transcriptase（hTERT）という蛋白の発現の有無がテロメラーゼ活性の有無の決定因子になっていることを見いだしました。そこでhTERTの転写調節機構を調べるためにhTERTプロモーターのクローニングとその機能解析に取り組んだのです。

hTERTプロモーターで基本的な転写活性の維持に働いているのは転写開始点から上流180bp程であり，この領域にはMyc，Sp1といった転写因子の結合部位が見つかり，またこれらの転写因子によって実際にhTERTの転写が活性化されることを示しました。おりしも，Mycがテロメラーゼを活性化するということが報告された矢先であり，それがhTERTプロモーターを介した転写活性化によるものであることを我々は明らかにしたのです。

また，hTERTプロモーター上にはエストロゲンレセプターの結合部位があり，この部位を介して，エストロゲンによってテロメラーゼが活性化されることも明らかになりました。近年，ホルモン補充療法としてエストロゲンは閉経期の女性に対して広く用いられるようになっています。閉経期女性に対するエストロゲンの作用にテロメラーゼ活性化が関与しているのかどうかは明らかではありませんが，産婦人科医としては非常に興味がある点です。

3．テロメラーゼの癌遺伝子治療への応用

近年，癌細胞の不死化に不可欠なテロメラーゼを抑制することで，抗癌治療を目指す試みがなされています。我々も先に述べたテロメラーゼがテロメアを伸張していく際に鋳型として使用するテロメラーゼRNAに相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドに2-5A (2', 5'-linked oligoadenylate)というある種のRNA分解酵素を活性化する物質を結合させて，癌細胞に投与しテロメラーゼRNAを分解することによってテロメラーゼ活性を抑制し，細胞をアポトーシスに導くことに成功しました。この殺細胞効果はテロメラーゼが活性化されていない正常細胞では認められず，がん治療への応用が期待されます。

また，我々がクローニングしたhTERTプロモーターは癌細胞で特異的に転写活性を発揮します。しかも，癌の種類を問わず高い頻度で活性化されています。この特質を利用してhTERTプロモーターの下流にアポトーシスを誘導する遺伝子を組み込んで，これを癌遺伝子治療に活用する試みもなされています。

これらの方法は実際の治療法として患者さんの役に立つ日はまだ先のことかもしれませんが，癌遺伝子治療のブレークスルーとなる日を夢見て，今後も研究にいそしみたいと思います。最後に大阪癌研究会（財）より平成11年度一般学術研究助成を頂きましたことを，心からお礼申し上げます。

＊北陸中央病院
平成11年度一般学術研究助成金交付者