

## テロメアと老化： 2009年のノーベル生理学医学賞を契機に考える

京都大学大学院生命科学研究科教授 石川 冬木

### はじめに

毎年、高校を卒業して新鮮な気持ちで大学に入学してくる新入生たちを教えることは、大きなよろこびである。彼らの期待に背かぬような教育をこころがけつつ、彼らが入学時の志を失わずに大きく成長することを願う。筆者は、大学で講義をするようになって20年近くになるが、特に過去10年間に、生物系を志望する学生のあいだで老化研究を志す者が増えたようである。感染症が激減して、多くの国民が長寿を迎えるようになり、加齢ともなうさまざまな生命現象は身の回りにあふれている。ヒトはなぜ老化するのか、それを防ぐ手だてはないのか、と老化とは無縁の学生諸君が老化に興味をもち、研究に邁進する姿は大変頼もしい。

おりしも、2009年のノーベル生理学医学賞は、テロメア研究を開拓した3人の研究者、ブラックバーン博士、ショスタック博士、グライダー博士に贈られた。近年の老化研究の興隆の少なくとも一部は、彼らの貢献によるものであり、本稿では、まず、今回の受賞対象となったテロメアやテロメラーゼとはなにかを述べ、次に、若い研究者が今後老化研究をするにあたっての課題について触れてみたい。

### テロメアとは

あらゆる生物は、細胞の中に核と呼ばれる構造物を持つか否かで、真核生物と原核生物に二分される。我々ヒトを初め、肉眼で見ることのできるほとんどの生物は真核生物であり、核を持ち、その中に遺伝物質であるDNAを収納している。一

方、いわゆるバクテリアは原核生物であり、核を持たないために、DNAは細胞の中で他の成分と区切られることなく存在している。一般に、真核生物は原核生物に比べて、体のつくりが複雑で、そのDNA量もはるかに多い。真核生物は、莫大なDNA（しばしば、1個のヒト細胞が持つDNAは、それを伸ばして計ると1メートル以上にもなる、ということが例としてあげられる）を核の中で整理して収納し、たくさんの遺伝子（ヒトの遺伝子は、約16,000個である）を使い分けているのであろう。

原核生物と真核生物のちがいは、核の有無にとどまらない。DNAは、ヌクレオチドと呼ばれる構成成分が重合してできた長い鎖状のポリマーである。原核生物では、DNAはリングとして環状の状態が存在するが、真核生物では、DNAは両末端をもつ線状の状態が存在する。大腸菌は約 $5 \times 10^6$ 塩基（塩基はDNAを構成するヌクレオチドをさす）の1個の環状DNAをもち、ヒトは、総体で約 $3 \times 10^9$ 塩基のDNAを23本の線状DNAとしてもつ。私たちの細胞は、父親と母親に由来する2セットのDNAからなるので、1細胞あたり合計46本のDNAをもつことになる。

糸を通したビーズでできたネックレスを切ると、切り口からビーズがこぼれ落ちるように、DNAの末端部分は非常に不安定である。DNAは、細胞の中で単独で存在するわけではなく、タンパク質などの他の成分と複雑な複合体をつくって存在しており、これは顕微鏡で染色体として観察することができる。DNA末端にも多数のタンパク質が存在し、それらがDNA末端をキャップして保護している。このようなDNA末端とそれに結合

するタンパク質からなるキャップ構造をテロメアとよび、本来不安定な DNA 末端を保護する役割をする (図 1)。また、テロメアは、環状 DNA をもつ原核生物には存在せず、真核生物に固有である。

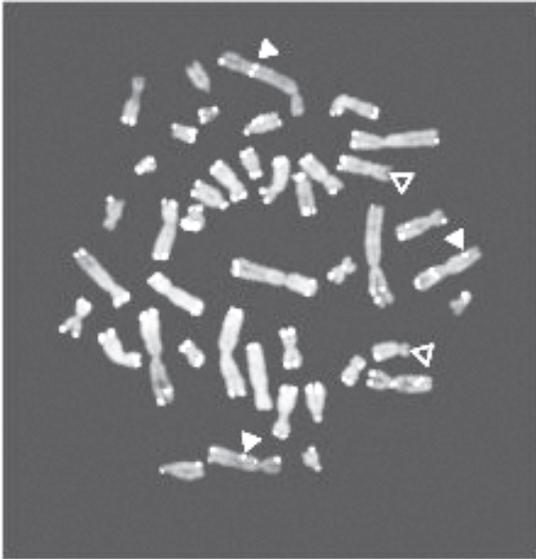


図 1 ヒト細胞染色体とテロメア

染色体の両末端にあるテロメア DNA を染めてある。これは、癌細胞の染色体なので、正常細胞と異なり数が 46 本ではなく、また、染色体内部にテロメア配列があったり (白三角)、テロメア DNA が検出されない末端 (中抜き三角) が見られる。これらの異常なテロメアは癌細胞に特徴的である。

## テロメアの短小化

1 個の細胞が細胞分裂をして 2 個の細胞になるとき、まず、分裂する前に細胞は自身が持つ DNA を 2 倍にコピーし、コピーのそれぞれを 2 個の娘細胞に受け渡す。こうして、細胞は分裂を行っても常に同じ内容の DNA を維持することができる。DNA をコピーする過程を DNA 複製とよび、DNA 合成酵素がおこなう。DNA 合成酵素は非常に正確にコピーを行うことができ、1 回の細胞分裂で約 10 時間以内に  $3 \times 10^9$  塩基 (文字) を文字通りコピーする (実際には父母に由来するその 2 セット分を写し取る必要がある)。DNA 合成酵素は、DNA の内部をコピーするの

は得意であるが、末端を完全にはコピーすることができず、複製しそこなったテロメア DNA が残る。このために、通常の DNA 合成酵素だけでは、細胞分裂のたびにテロメア DNA は次第に短小化する。実際、生涯にわたって細胞分裂を続けるヒトの組織、たとえば、血液細胞や皮膚細胞のテロメア長をさまざまな年齢の個体について測定すると、テロメアは加齢に伴い (総細胞分裂回数が増えるので) 短小化する (図 2a)。

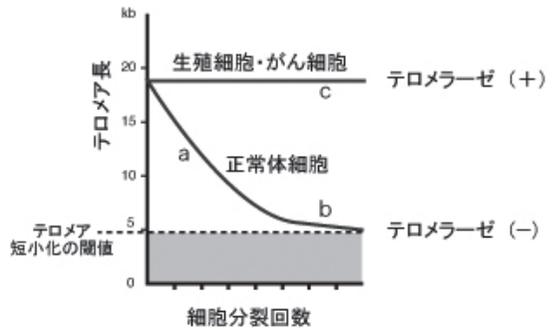


図 2 テロメアの短小化

テロメラーゼをもたない正常体細胞では、テロメアの長さ (縦軸) は、総細胞分裂回数 (横軸) が増えるに従って短小化する (a)。しかし、テロメアは細胞の生存に必要なので、その長さがある閾値に達すると、細胞は増殖を停止してそれ以上のテロメアの短小化を防ぐ (b, 細胞老化)。生殖細胞や癌細胞はテロメラーゼをもち、テロメアを伸長することができるので、多数の細胞分裂を行ってもテロメアは短小化しない (c)。

しかし、テロメアは DNA 末端を守る大事な役割を果たしているため、それが完全に失われることは避けなければならない。その結果、テロメアがある長さまで短小化すると、それ以上の短小化を防ぐために、細胞はテロメア短小化の原因である細胞分裂を停止しようとする (図 2b)。すなわち、テロメア長が短小化した高齢者の細胞は増殖速度がしだいに遅くなり、これを細胞老化と呼ぶ。高齢者の皮膚が薄く傷つきやすい、高齢者は貧血になりやすい、などは、テロメア短小化のために皮膚細胞や血液細胞の増殖が遅いためである。このようにテロメアの短小化は個体老化の少なくとも一部の原因であると考えられている。

図 2 で注意すべきことは、テロメアの短小化速

度は、物理的な年齢ではなく、どれだけ速く細胞分裂を行っているかに依存している。たとえば、喫煙者の気管や肺を覆う上皮細胞は、非喫煙者に比べてたばこの煙に含まれる有害物質によって傷つきやすい。喫煙者肺細胞は、傷ついて失われた細胞を補うために、非喫煙者に比べて速く細胞分裂を行っている。その結果、喫煙者は、早く細胞老化をきたすほどにテロメアが短小化し、肺機能の異常や、肺細胞のテロメアが不安定化してDNA異常を来し肺癌に罹患しやすくなる（たとえば、図1）。

### テロメラーゼ

テロメアの短小化による細胞老化がおこるために、正常細胞は有限回の細胞分裂しかおこなえない。これは、生まれたときに持つ長いテロメアを回数券に見立てて、生涯のあいだに使える回数券（テロメア）が限られていることにたとえられる。喫煙者は、肺細胞の回数券を無駄遣いしていることになる。

一方、無限回数分裂する細胞が存在する。生殖細胞は、ある個体で作られると体の外に出て受精し、次の世代の個体を作る。このようにして、生殖細胞は祖先から子孫にわたって、世代をこえて細胞分裂を永遠に続ける細胞といえる。生殖細胞が、無限増殖できる正常細胞であるならば、癌細胞は患者の体の中で（適切な治療がなされなければ）患者を死に至らしめるまで多数の細胞分裂をする細胞といえる。このような細胞では、テロメア長はどうなっているのでしょうか？

生殖細胞や癌細胞は、テロメラーゼと呼ばれるテロメアDNAを伸長させる酵素をもつ。その結果、多数回の細胞分裂にも関わらず、テロメアを維持することができる（図2c）。

それに対して、体を構成する生殖細胞以外の細胞（体細胞、私たちの一生と運命を共にする細胞である）のほとんどはテロメラーゼを持たないために、細胞分裂に伴ってテロメアは短小化し、有限の細胞分裂しか行うことができない。

### ノーベル賞受賞者の業績について

今回、ノーベル賞を受賞した3博士は、テロメアを分子生物学的に研究する方法を開拓し、その結果、テロメラーゼを発見した。DNA末端の保護にテロメアと呼ばれる特殊な構造が必要であることは、前世紀前半の研究で既に知られていた。しかし、1960年代にDNAの二重らせん構造が明らかにされ、70年代に組換えDNA技術が開発されたあとも、長らくテロメアDNAの塩基配列は不明であった。その理由の一つは、ヒトでは細胞あたり46本のDNAが存在し、テロメアはたったの92箇所しかないことから分かる通り、細胞あたりのテロメアの数が少ないために、それを単離することが困難であったことによる。ブラックバーン博士は、テロメアの個数が例外的に多いテトラヒメアをはじめとする織毛虫（ゾウリムシの仲間）に注目し、はじめてテロメア配列を決定することに成功した。テトラヒメナは、約105本のミニ染色体をもち、それぞれがテロメアを有するので、テロメア研究にはうってつけの材料だった。

一方、ショスタック博士は、ブラックバーン博士との共同研究で酵母（真核生物のひとつ）のテロメアの研究を行い、テロメアを伸長させる活性の存在に気づき、テロメラーゼの発見の契機となった。グライダー博士は、ブラックバーン博士の教え子であり、協力してテロメラーゼの実態を明らかにすることに成功した。

### 老化研究の特徴

現代生物学では、生命現象を分子の言葉で説明することが主流であるので、私たちは、ともすると、生物を精巧な機械ととらえがちである。機械は、ある入力に対して既にプログラムされた方法に従って出力を正確に実行するので、生物を機械と同一視することは、生物を決定論的に考えることに他ならない。実際、私たちは生まれたばかりの新生児、1歳のこども、小学1年生がどのようなのか容易に頭の中で想像することができる。

これは、一生の前半でおこる現象、すなわち、発生、発達、成熟が、一見、正確な機械であるかのように決定論的に起こり、個体差がきわめて少ないためである。老化に代表される一生の後半の現象は単純な決定論では説明が難しい。たとえば、老化の起こり方は、生物が生存する時代、環境、生活歴、遺伝的背景などのさまざまな要素で修飾され、実際、私たち自分自身がどのように老化するのかを事前に予測することは不可能である。しばしば研究者は、このような対照的な2種類の生命現象があることを忘れて、老化すら決定論的に説明しようとする。

### 適応的なプログラム

長い進化の過程で形作られた私たちのゲノムDNAは、遺伝子として機能し、タンパク質や細胞、個体を作り上げる。それでは、ゲノムDNAは、何をめざして変化（進化する）のであろうか？生物と非生物の大きな違いのひとつは、生物は子供を作る（再生産する）ことで種として長い時間を生き残ることができることである。体の外にあるDNAは、化学物質として反応し、やがてもとのDNAとは全く異なる物質に失活してしまう。しかし、生物の体の中にあるDNAは、生殖細胞を介して親から子供へと受け渡されることで長い時間を（分子そのものとしては複製で新調されるが）生き延びることができる。DNAは、いかに効率よく子供を次世代に残すことができるかによって生き延びられるかどうかが決まる。すなわち、生命誕生後の30数億年の長い時間を生きながらえ、今地球上にある生物あるいはゲノムDNAは、このような子供を再生産することに長けたDNAであるといえる。

DNAの最終的な目的、すなわち子供を残すことになうことを適応的という。子供を残すための生体の仕組みを適応的プログラムという。真核生物は性的に成熟してはじめて子供を作ることが可能である。従って、一生の間で性的成熟期までの現象、発生、発達、成熟は適応的プログラムの代表例である。

適応的プログラムが少しでも劣ったDNAは少ない数の子供しか残せないため、やがてより優れたDNAに集団から駆逐されるであろう。このため、DNA間の適応的プログラムの競争は熾烈で、現在我々がもつ適応的プログラムはそれに勝ち残った非常に優れたエリートであると考えられる。全ての自動車会社の自動車が同じような方法で作られ、走るように、競争に勝ち残ることのできる優れたプログラムはどれも似たようなものに収斂するであろう。従って、現今の生物の適応的プログラム、すなわち、発生、発達、成熟は一様であり、決定論的であり、分子機械と見なしうる場合が多い。

### 老化：非適応的なプログラム

一生の後半は、すでに子供を再生産した後なので、そこにおこる生命現象は種（DNA）の維持とは直接関係がない。老化を代表とする再生産と無関係な生命現象プログラムを非適応的プログラムと呼ぶことにしよう。非適応的プログラムは、DNA間の競争にさらされることがないために、個体間、生物種間、環境や時代の違いによって多様であることに特徴がある。

テロメアの短小化を用いた老化の説明は、一見個体の老化をうまく説明しているように見える。しかし、体には神経や筋肉など、生涯、（ほとんど）細胞分裂を行わない組織があり、そこではテロメア短小化は起こらないから、テロメアとは全く異なる仕組みで老化が起きているはずである。また、ヒトよりも寿命が短いマウスは、ヒトに比べてはるかに長いテロメアをもち、マウスの老化においては、テロメア短小化は関係していないものと考えられている。このように、老化の分子機構はきわめて多様であり、ただひとつの「究極の」老化機構で全ての種の、全ての時代・社会の、全ての臓器の老化を説明することはできない。

### 老化科学

科学はできるだけ一般性をもつ理論を追究するものであるから、以上の事例は、老化研究が医学

ではあっても学問の名前には値しないことを一見示しているように見える。

テロメアがヒトでは短いのに対してマウスで長いのは、ヒトではテロメラーゼが正常体細胞にほとんど存在しないのに対して、マウスでは多くの細胞でテロメラーゼが存在するために起こる。かつて、テロメアの短小化が老化の原因の一部であるのであれば、ヒトでもマウスのようにテロメラーゼをたくさん作らせると老化を遅くすることができるのではないかと期待されたことがあった。実験的に、皮膚細胞でさらに多くのテロメラーゼを作るマウスが作られた。そのようなマウスの皮膚は確かに老化が遅くなるように見えたが、それと同時に、高い確率で皮膚癌が起こった。

正常細胞では、日々暴露される紫外線や化学物質、あるいはエネルギー生産のために酸素を利用するおかげで、常にDNAがランダムに切断されている。通常は、切断されたDNAの末端同士は、DNAを修復する酵素がつなぎ直す。しかし、過剰のテロメラーゼが存在すると、それが切断点に誤ってテロメアDNAを付加してしまい、異常なDNA末端が新しいテロメアとして安定化してしまうことが知られている。このように、過度のテロメラーゼは、切断DNAを安定化し、遺伝子を不安定化することで、最終的に癌化に貢献すると考えられている。

ヒトは、マウスに比較してはるかに長い発達・成熟期をもち、生後、十数年経たないと子供を作ることができない。生物種は、子供を作ってはじめて維持されるので、長い進化の過程で、とにかく性成熟するまでは生き延びるように遺伝子を作り上げてきた。従って、ヒトは、数ヶ月で性成熟

するマウスに比べて癌の発生を予防する必要性はるかに高いと考えられる。癌化を促進するテロメラーゼがヒトで特に少ない理由は、ヒトが性成熟まで長時間を要するからである。一方、マウスは、生後、ただちに子供を作ることができるので、長期にわたって癌発生を防ぐ必要がない。このため、マウスは高いテロメラーゼをもち、実際、1年程度で高率に癌を発症する。こうして考えると、一見、説明が困難なマウスとヒトの老化機構の違いも、統一的に解釈することができる。生物を理解するためには、その設計図である遺伝子が、何を目的として作られてきたのかを理解する必要があり、そのような目を通してはじめて老化研究を学問の立場に高めることができる。

### 基礎研究の重要性

今回のノーベル賞を見て、もう一つ分かることは基礎研究の重要性である。疑いなく、ブラックバーン博士がテロメアを例外的に大量にもつテトラヒメナに注目しなければ、今日のテロメア生物学の興隆はなかったであろう。しかし、基礎研究は、応用と無縁であることに意味があるのではなく、対象が解析に適しているために、的確な推論と論証が実行可能であることに意味がある。このことは、たとえば、電気泳動のバンドのパターンから、テロメラーゼの作用の仕方を推論し、最終的に実証したブラックバーン博士とグライダー博士のテロメラーゼ発見の論文をみてもよく分かる。

私たち教育者は、生物学をめざす若者に、科学の一時的な流行に惑わされることなく、自信をもって適切な実験系を用いて論理的な思考をするよう励ます必要がある。