

## テロメラーゼ新規機能とがん幹細胞

研究所 がん幹細胞研究分野・分野長 増富 健吉

### テロメアとテロメラーゼ

生命の設計図に例えられる遺伝子は細胞の中では染色体という構造物の中にコンパクト

**Telomere (テロメア)、telomerase (テロメラーゼ)とがん**

2009年のノーベル医学・生理学賞はテロメア・テロメラーゼの研究に対して授与された。これらの研究は1980年代後半に原生動物の染色体末端に存在するテロメアという構造とテロメラーゼという酵素に関する基礎研究から始まった。

正常細胞: 細胞分裂ごとに短くなる(細胞老化)      がん細胞: 細胞分裂しても短くならない(不死化)

がん細胞では  
Telomereを維持するTelomeraseという  
酵素が発現している

がん治療の分子標的

(The Nobel Committee for Physiology or Medicine 2009より引用改変)

に折りたたんでしまわれています。染色体の一番端にはテロメアという特殊な構造が存在しています。このテロメアは染色体を保護するために存在するもので、感覚的に理解するための非常に良い例として「くつひもの端っこにある固くシールされた部分」を想像してみてください。くつひもの端の固いシールがなければひもはぼろぼろにほぐれやすくなってしまいます。テロメアも染色体を保護するために非常に強固な構造として染色体を保護しています。このテロメアが確実に染色体を保護するためにはテロメアはいつもある程度以上の長さを必要としています。長さを維持するための酵素がテ

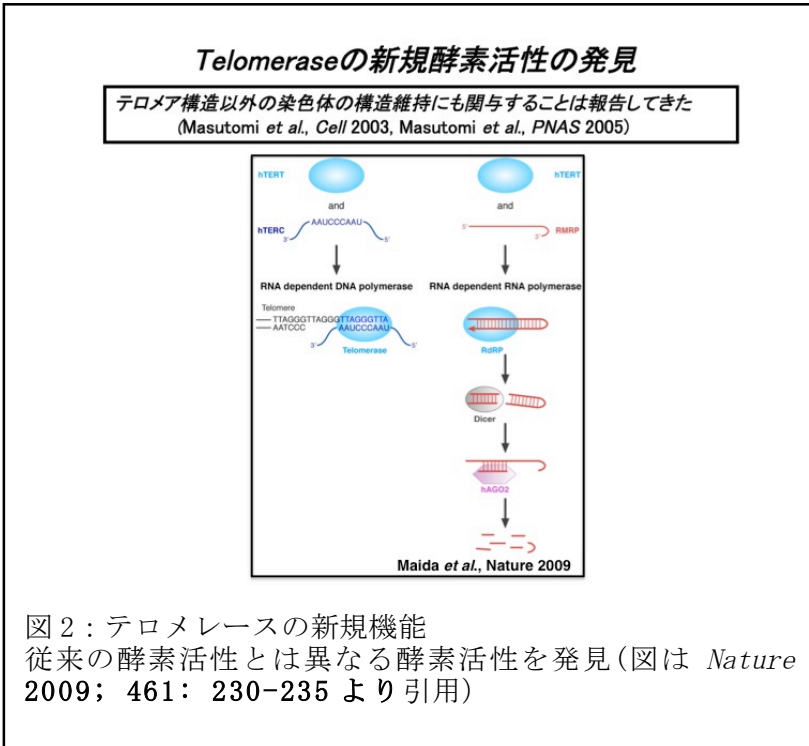
ロメラーゼです(図1)。

### テロメア・テロメラーゼとがん

2009年のノーベル医学・生理学賞はBlackburn博士、Greider博士、Szostak博士のテロメア・テロメラーゼの研究に対して授与されました。当初のテロメア・テロメラーゼの研究は原生動物での染色体構造であるテロメアを維持する酵素であるテロメラーゼという特殊な酵素に関する極めて基礎的な研究から始まりました。テロメラーゼの酵素の発見から約25年の間に多くの研究者の解析で、このテロメア・テロメラーゼがヒトにも存在しておりがんの発生と非常に深く関わっていることが解ってきました。ヒトの正常細胞は、分裂を繰り返すたびにテロメアが短くなっていきます。そしてテロメアがある長さより短くなるともうそれ以上分裂できないという状況になります(専門用語では細胞分裂寿命あるいは細胞老化とよびます)。最近の研究では「もうこれ以上分裂できない」機構は細胞に本来的に備えられた発がん抑制のメカニズムであるという考え方もあります。一方で、がん細胞は細胞分裂を繰り返しても細胞分裂は止まることはありません。なぜなら、がん細胞には正常細胞とは比較にならないほど多くのテロメラーゼが存在しており、テロメラーゼによりがん細胞は分裂してもテロメアが短くならないようになっているからです。そのためがん細胞は「不死化(分裂し続けることができる状態)」していると考えられています(図1)。このように、25年前には基礎研究として開始された研究が、今ではヒトのがんに深く関わるということが解明され、がん治療に繋がる薬剤の

開発に向けた研究が繰り広げられてきました。

### テロメラーゼの新規機能の発見



私たちの研究グループでは、がん治療薬開発の標的としてテロメラーゼの研究を続ける中で、これまでに述べてきたテロメラーゼの機能(すなわち染色体末端を保護するテロメアを維持する機能)以外にも別の機能が存在することを見つけてきました(*Cell* 2003: Masutomi *et al.*, *PNAS* 2005: Masutomi *et al.*, *Nature*, Maida *et al.*, 2009)。

### テロメラーゼの新規機能とがん幹細胞

がん幹細胞は、がん組織中に非常に少ない数で存在するだけですが、非常に少ない数でがん組織を効率的に作り出し、がんの転移や化学療法放射線療法に対する治療抵抗性にも関わるといことが解明され始めてきました。がん幹細胞はがんの根治療法を考えた際には、極めて重要な治療標的と考えられるようになってきました。私たちの研究グループではテロメラーゼのテロメア維持機構以外の機能が、がん幹細胞を維持するメカニズムに関わる可能性も見出しています。そして、テロメラーゼの新規機能の特異的に阻害できるような薬剤を探すための研究を開始しています(図3)。

