

がん細胞の無限増殖を保証する テロメア維持機構の解明と征圧

東京理科大学 理工学部 応用生物科学科 准教授 さだいえ まひと
定家 真人

細胞の無限増殖にはテロメア維持機構が必要

私たちヒトを含む、核を持つ生物（真核生物）では、遺伝情報が書き込まれている DNA は線状です。これに対し核を持たない大腸菌などの生物（原核生物）は環状 DNA を持ちます。線状 DNA には 2 つの端がありますが、DNA の端は積極的に削られたり端同士が結びつけられたりする恐れがあります。これを防ぐため、DNA の端には蛋白質等が集合して、キャップのような構造が形成されています。これがテロメアと呼ばれる構造です。

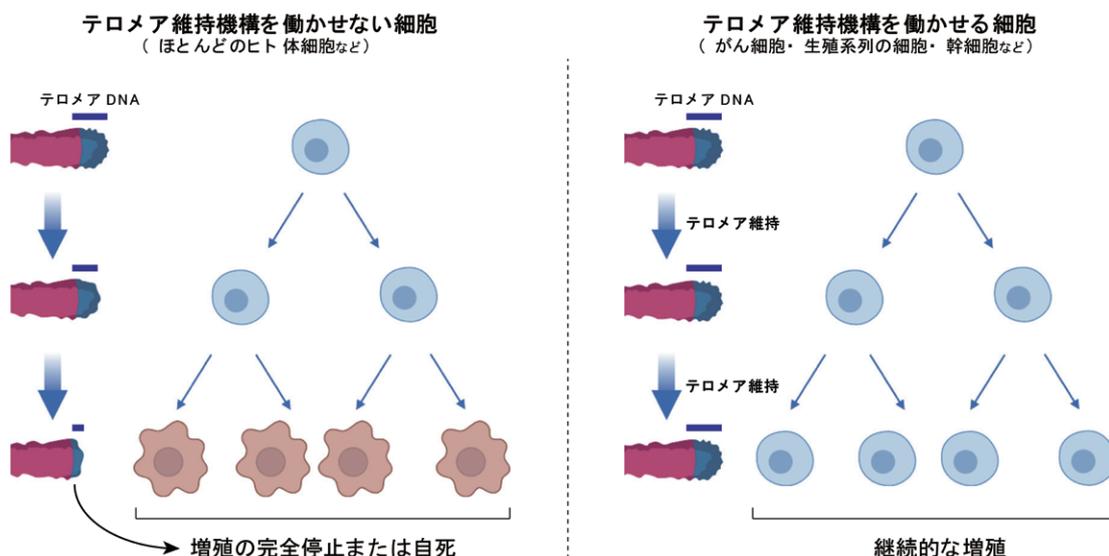
テロメアが DNA の端にのみ形成されるのは、そこにテロメア DNA という特殊な塩基配列を持った DNA 領域が存在するからです。テロメア DNA に優先的に結合する DNA 結合蛋白質が集まり、その蛋白質に結合する蛋白質がさらに集まって、テロメアを形成します。1 つの細胞が 2 つに分裂し増殖するとき、その中身を倍化させる過程で DNA も 2 倍に増えます（DNA 複製）。DNA の端における複製は不完全にならざるを得ないため（末端複製問題）、テロメア DNA は細胞分裂のたびに短くなり、細胞が増殖すればするほど短く

なります【図 1】。

テロメア DNA が短くなり過ぎて、DNA の端を保護できなくなると、細胞はそれを感知して、自身の増殖を完全停止させるか自死します。ヒトの体を構成する細胞のほとんどはテロメア DNA の長さを保つしくみ（テロメア維持機構）を眠らせているため、50 回ほど分裂を繰り返すとそれ以上分裂できなくなります。したがって、真核細胞が無限増殖するには、テロメア維持機構を働かせることが必要になります。

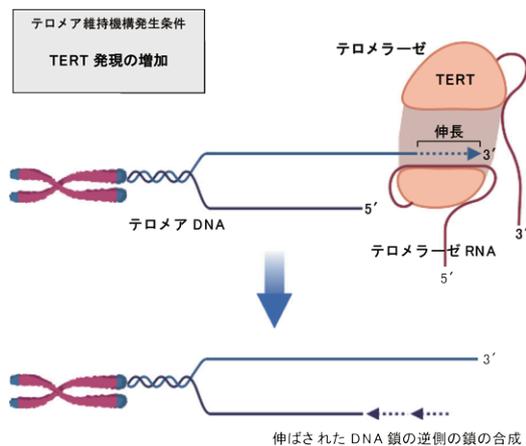
2 つのテロメア維持機構

テロメア維持機構には 2 種類あることが知られています。1 つは、テロメラーゼと呼ばれるテロメア DNA 合成酵素を使った機構です（ここでは TEL 機構と呼びます）。もう 1 つは、DNA 相同組換えを使った機構です（ALT 機構と呼びます）。テロメラーゼは、テロメア DNA のコピー元となる RNA（テロメラーゼ RNA）を内包しており、テロメア DNA に取り付くと、この RNA を鋳型にしてテロメア DNA の最末端を伸ばします。ALT 機構では、2 つのテロメア DNA が作用し合



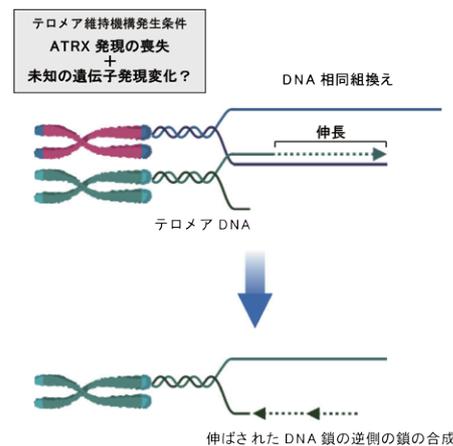
【図 1】テロメアは、真核生物の線状 DNA の端にあるテロメア DNA と複数の蛋白質を中心に形成され、DNA を守る働きを持ちます。テロメア維持機構を働かせない細胞では分裂のたびに（厳密には DNA 複製のたびに）テロメア DNA が短くなります。DNA を守れなくなるほどテロメア DNA が短くなると、細胞は完全に増殖を停止したり自死したりします。テロメア維持機構を働かせる細胞では分裂のたびに短くなるテロメア DNA が伸ばされるため、継続的な増殖が可能となります。

テロメラーゼを使うテロメア維持機構



テロメラーゼを使わないテロメア維持機構

(ALT: alternative lengthening of telomeres)



【図2】 テロメラーゼは、主に、テロメア DNA を合成する（伸ばす）TERT 蛋白質と、テロメア DNA 合成の鋳型となるテロメラーゼ RNA から成ります。テロメラーゼはテロメア DNA の端に結合し、テロメア DNA を伸ばします。その後、伸ばされた DNA 鎖の逆側の鎖が合成されます。テロメラーゼを使わない ALT 機構では、DNA 相同組換えでテロメア DNA が合成されます（伸ばされます）。この相同組換えでは、まず DNA の端にあるテロメア DNA が、別の DNA の端にあるテロメア DNA を鋳型にして伸ばされます。その後、伸ばされた DNA 鎖の逆側の鎖が合成されます。テロメラーゼを使う機構は TERT の発現量が増加することで活性化されますが、ALT 機構が発生する条件はまだわかっていません（ATRX の発現が失われると発生しやすくなることは知られています）。

います。一方のテロメア DNA を鋳型として、もう一方のテロメア DNA が伸ばされます【図2】。

TEL 機構については、生物にテロメア DNA を合成する活性があることが見つかったのが 1985 年で、それを担う酵素（テロメラーゼ）は 1987 年に発見されました（いずれも繊維虫を用いた研究）。その後 1989 年にヒト細胞でテロメア DNA 合成酵素（テロメラーゼ）とその活性が見出されました。

ALT 機構については、ヒトで見つかったのが 1995-97 年で、それが相同組換えによるものであることがわかったのが 2000 年ごろです。酵母細胞を用いた研究では、1993 年にすでにテロメラーゼを失った細胞が相同組み換えを使ってテロメア DNA を伸長できることが知られていて、それに関わる蛋白質やお互いの関係については理解が進んでいました。

このように、テロメアやテロメア維持機構については、ヒト以外の生物種を対象とした研究が先んじ、その後ヒトを対象とした研究との間で研究成果が共有されながら、理解が進んできた分野と言えます。

テロメア維持機構を働かせる細胞と働かせない細胞

私たちヒトの体を構成する細胞は、生殖系列の細胞（生殖細胞と生殖細胞になることが運命付けられた細胞）と体細胞に分類することができます。体細胞はさらに幹細胞と分化した細胞に分類することができます。生殖

系列の細胞と幹細胞が、体を構成する細胞に占める割合はわずかで、ほとんどの細胞は幹細胞以外の体細胞です。これらはテロメア維持機構を不活性化させており、その分裂回数に限界があります【図1左】。

一方で、生殖系列の細胞は、子の体の源となる可能性があるため、親の体の中では分裂限界を迎える恐れのない状態に保っておく必要があります。また、体の成長や修復に必要なとなる幹細胞も、分裂回数の上限を引き上げておく必要があります。これらを達成するため、生殖系列の細胞や幹細胞は、テロメア維持機構を活性化させて、テロメア DNA の長さを保つことができるようになっています【図1右】。

ヒトのおよそ半数が生涯にかかるといわれるがんは、がん細胞が体内で無限に増殖することが原因となる疾患です。がん細胞は正常細胞から生じる異常な細胞であり、テロメア維持機構を活性化させることでその無限増殖能力を保証しています【図1右】。がん細胞は、正常細胞の一部（生殖系列の細胞や幹細胞）と並んでテロメア維持機構が働く細胞ではありますが、増殖すべきでない状況でも、増殖する条件が整っていない環境でも増殖できる、といった点で正常細胞とは異なります。

テロメア維持機構を発生させるしくみ

がん細胞はどのようにテロメア維持機構を発生させるのでしょうか。がん患者の腫瘍を構成する細胞を、幹細胞の性質を持つ細胞と持たない細胞に分けてみる

と、前者の方が腫瘍を再形成しやすいことが知られています。また、幹細胞はその他の体細胞より増殖しやすい性質を持ちます。以上のことから、がん細胞は幹細胞から生じるのではないかという考え方があります。この場合は、幹細胞で働くテロメア維持機構がそのままがん細胞でも使われる可能性があります。しかし、私たちの体を構成するほとんどの細胞は幹細胞でない体細胞であり、これらもがん細胞に変化することができます。この場合は、テロメア維持機構が不活性化されている細胞でその機構を発生させるという変化が必要となります。

TEL 機構が機能するか否かは、テロメラーゼ活性の本体である TERT という蛋白質の発現があるかないかで制御されています。これを支持するように、TEL 機構が機能する細胞 (TEL 細胞と呼びます) では TERT の発現が増加しており、テロメラーゼ活性を持たない細胞に TERT を過剰発現させるだけで TEL 機構を機能させることができます【図 2 左】。全がん症例の約 30% では TERT の発現調節領域に突然変異が認められ、そのほとんどが特定の位置に集約されています。この突然変異は TERT の転写を促すことが明らかにされてきています。遺伝子の転写は突然変異などの DNA 配列の変化を伴わなくとも変化することがあります。TEL 細胞の中には、TERT 発現調節領域における DNA のメチル化状態が変化することで TERT 発現を増加させる例もあると報告されています。

ALT 細胞では、クロマチン (DNA と蛋白質からなる構造) の構築に関与する ATRX と呼ばれる蛋白質の発現が失われる傾向にあることが分かっています【図 2 右】。ATRX の発現が失われると、テロメア DNA の相同組換えが起りやすくなることが知られていますが、ALT 機構が機能していない細胞で ATRX の発現を抑制するだけでは ALT 細胞は生じません。したがって、ATRX 発現の喪失は ALT 機構の発生に必要な十分ではなく、他の未知の変化が必要であると考えられます。ALT 細胞のテロメア DNA が相同組換えにより維持されることや、組換えに関連する蛋白質や、どのように組換えが起きているかについては、これまでの研究でかなり良く分かってきました。一方で、ATRX 発現が失われることで相同組み換えが起りやすくなるのがなぜかについては、ほとんど理解されていません。ALT 細胞で ATRX の発現がどのように抑制されているかについても明らかにされていません。TEL 機構ではなく ALT 機構を働かせるがんは、一部の組織に由来するがんによく認められると言われています。この

組織の幹細胞ではテロメラーゼ活性が検出されないこと、この組織由来の細胞から ALT 細胞が生まれやすいことなどから、ALT 機構を使うがんを生じやすい組織があるのではないかと考えられていますが、これも想像の域を出ていません。

以上のように、正常細胞からがん細胞が出現する過程で、どのようにテロメア維持機構を発生させるかについての研究には進歩がありますが、特に ALT 機構の発生については多くの疑問点が残されています。私たちの研究室では、学内外の研究室と手を携えながら、主に ALT 機構発生の不思議について知るために研究を進めています。

がん治療の標的として テロメア維持機構を考える

私たちのほとんどの細胞がテロメア維持機構を不活性化させているのに対し、がん細胞ではテロメア維持機構が働いていることから、テロメア維持機構はがん治療のための標的として期待されてきました。

全がん症例のほとんど (85~90%) が TEL 機構を使うこと、ALT 機構よりも TEL 機構への理解の方が進んでいることなどから、治療標的としては ALT 機構 (全がん症例の 10~15%) よりもテロメラーゼの方に注目が集まっており、治療法の開発もテロメラーゼを標的にしたものの方が多彩で進歩も早くなっています。テロメラーゼを標的にすると、テロメラーゼ活性を示す正常細胞 (生殖系列の細胞や幹細胞) の増殖も抑制される恐れがありますが、一般にがん細胞のテロメア DNA は生殖細胞や幹細胞のものに比べて短いため、テロメラーゼが阻害された状態で細胞が増殖すると、がん細胞の方が早くテロメア短小化と増殖停止を迎えると期待されます。また、がん細胞は正常細胞に比べ増殖しやすい性質を持つため、テロメラーゼによるテロメア伸長が必要とされる頻度が高く、やはりテロメア短小化と増殖停止を早く迎えると期待されます。

最も開発が進んでいるテロメラーゼ阻害剤として、イメテルスタットという核酸医薬があります。これはテロメラーゼが持つテロメラーゼ RNA に結合し、テロメラーゼがテロメラーゼ RNA を介してテロメア DNA に結合して作用するのを妨害する働きを持ちます。イメテルスタットと並んで、テロメラーゼを標的としたがん治療薬候補としてよく知られるのが TERT ワクチンです。これは、TEL 機構を使うがんが、TERT を多く発現するのに伴い、細胞表面に TERT の

断片を提示するという性質を狙ったものです。TERT断片を提示する細胞を認識し殺傷する能力を持った免疫細胞を体内で発生させるために、TERT断片を提示する樹状細胞（免疫細胞の一種）を体内で作らせます。TERT断片や、TERT遺伝子をワクチンとして注射し樹状細胞に取り込ませるか、TERT mRNAを持つ樹状細胞をワクチンとして注射します。この他に、TERT発現の抑制やTERT機能の抑制を狙った薬剤の開発なども進められています。

ALT機構を使うがんについては、ALT機構の発生に必要な十分な条件や、発生のしくみに不明な点が多いことから、標的にすべき分子の特定や、有効な治療法の開発には至っておらず、それらの候補が提案されるに止まっています。これまでに、ALT細胞が持つ脆弱性を明らかにし、その脆弱性を突く方法を探索する努力が重ねられています。例えば、ALT細胞ではその他の細胞に比べてDNA複製の停滞が起こりやすいこと、それによりDNA損傷が誘導されやすいことが明らかにされています。また、テロメアDNAに起こるこの損傷がテロメアでの相同組換えを誘発すると考えられています。そこで、DNA複製の停滞を解消する機構、DNA損傷応答機構、修復機構を抑制する手法が、ALT機構を使うがんの治療戦略として期待されています。しかし、これらの機構は私たちの細胞が元来備えているものであり、正常細胞でもがん細胞でも使われているものです。したがって、ALT機構を使うがんを狙い撃ちするにはあいまいな治療標的である可能性があり、慎重な調査や議論が必要です。ALT細胞には、DNA複製停滞やDNA損傷応答を引き起こしやすいという特徴以外にも、ある種のウイルスに感染しやすい、外来DNAに対する応答が減弱している、テロメアがPMLボディと呼ばれる核内構造体に局在する、などの特徴が見出されていますので、今後も引き続きALT細胞の持つ特徴を脆弱性と捉えて治療戦略の発見につなげる研究は重要です。同時に、ALT機構の発生に必要な遺伝子発現変化の組み合わせを明らかにすることで、ALT機構を使うがんの新たな治療標的を見出す研究も進めていくことが重要です。

若年発症性があり、忘れられたがんとも称される肉腫では、その50%にもものぼる症例でALT機構が使われているにも関わらず、ALT機構を標的にした治療薬は存在しません。全がん症例のうちALTを使うがんは10~15%程度ですが、その中には治療法の開発が遅れがちな希少がんが多く含まれます。私たちの研究室では、特にALT機構が発生するしくみの理解

や、ALT機構を使うがん細胞の増殖を抑制する方法の発見を目指して研究を進めています。この研究により、ALT機構を使うがんの治療法開発にヒントが与えられるのではないかと期待しています。また、なぜALT機構を使うがんに比べTEL機構を使うがんの方が頻発するのか、なぜALT機構を使うがんの発生が特定の組織や若年者に多いのかなど、がんの予防、診断に役立つ知見を与える可能性もあります。TEL機構を使うがんに治療を施すと、ALT機構が発生して治療が回避されてしまうというがん治療抵抗が問題となっていますが、ALT機構発生のしくみへの理解は、この治療抵抗への理解と対応策検討も助けると考えられます。

以上のように、TEL機構を使うがんの治療法開発は比較的進んでおり、臨床試験が行われている治療薬候補もあります。これに対しALT機構を使うがんの治療法については開発が遅れています。ALT機構発生のしくみを理解するのが難しい、注目度が低い、患者さんや検体の数が少ないなどの理由が考えられます。テロメア維持機構はがんに特徴的であり、治療標的として有効ではありますが、テロメア維持機構を標的とした治療法には（TEL機構、ALT機構どちらについても）、広くがん治療に適用できるものはまだありません。今後も、テロメア維持機構を理解する基礎的な研究と、この機構を標的としたがん治療法の開発および有効性の検証を行う応用的な研究の両輪が必要です。

最近叫ばれているように、生物の姿や生体内で起こる現象のしくみを明らかにしようとする基礎研究と、社会に役立つものに注目する応用研究は、両方がバランスよく共存し、お互いのスタンスを理解し、協調することが重要です。この状態が維持されてこそ、新しい治療標的や治療法が発見されるものと考えられます。がん患者さん、そのご家族、お医者さんの集まる会に参加し現場に近い話を伺いますと、基礎科学研究を行う身として「治療薬開発を行っている」などと簡単に口にすることはできないことがわかりますが、基礎研究に軸を置きつつも、応用の可能性について考えたり情報発信したりして、社会貢献の可能性も視野に入れ続けていきたいと思えます。

【参考文献】

- Claude and Decottignies, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 60, 1-8 (2020)
 - Gao and Pickett, *Nat. Rev. Cancer* 22, 515-532 (2022)
 - Shay and Wright, *Nat. Rev. Genet.* 20, 299-309 (2019)
- * 作図にはBiorender.comを使用しました