

老いは誰にでも平等に訪れます。とはいえ、人によって寿命が異なることからわかるように、老化のスピードは異なります。近年では、老化の研究が進み、遺伝子との関連がメディアでも取りざたされるようになりました。

今回は、老化や発がんのメカニズムとかかわりがあるとされ

る、テロメアについての記事を取り上げます。テロメアの長さによって、細胞は分裂できる回数がほぼ決まっているようです。専門用語がたくさん出てくるので、自信がない場合は、まず右ページの Topics と Science key words に目を通してから、記事を読んでみましょう。

## NEWS

語数 : 449 words 分野 : 分子生物・遺伝

Published online 3 October 2007 | *Nature* **449**, 515 (2007) | doi:10.1038/449515a

### Minimum telomere length defined for healthy cells

<http://www.nature.com/news/2007/071003/full/449515a.html>  
Heidi Ledford



1. How long have I got left, doctor? For a cell, at least, scientists may be close to an answer. A cell's lifespan depends on the length of its telomeres — the regions of repeating DNA that protect the ends of **chromosomes**. Every time a cell divides, its telomeres get shorter until they become unstable and cause chromosomes to **fuse** together. These **fusions** can make the chromosomes break when cells divide, leading to **cell death** or **triggering genomic rearrangements** associated with the early stages of cancer.
2. Now, Duncan Baird of the University of Cardiff, UK, and his colleagues have found the shortest length telomeres can reach before they cause fusion. In addition to the steady loss associated with ageing, random **mutations** can cause large **stochastic deletions** that dramatically shrink telomeres in young, healthy cells. Baird's team focused on such cells from **fetal** human lung **cultures** whose telomeres had shrunk to the **threshold** length of less than 77 **base pairs** long. "These were normal human cells that had long, functional telomeres," says Baird. "You wouldn't expect any **telomeric** problems."
3. The **critical** telomere length was 12.8 **repeats** (of six base pairs) long, they found — any shorter and the chromosomes began to fuse together at their ends (R. Capper *et al. Genes Dev.* doi:10.1101/gad.439107; 2007). Baird suggests that without sufficiently long telomere **caps**, the cell may perceive the chromosome ends as **broken strands of DNA** and attempt to piece them together.
4. The new results support the argument that **it is** the shortest rather than the average telomere length **that counts**, says Dominique Broccoli, a **molecular oncologist** at Memorial Health University Medical Center in Savannah, Georgia. "It's important to know just how short that telomere needs to be," she says. "It's something that people have talked about for a long time."
5. Although scientists suspected that this fusion might occur in **otherwise** healthy cells, this is the first time it has been demonstrated, says Laure Sabatier of the department of **radiology** and **oncology** at the French Atomic Energy Commission in Fontenay-aux-Roses. "This suggests that loss of large parts of telomeres would occur even during normal cell **proliferation**," she says. Baird estimates that telomere fusion occurs in nearly four out of every million cells in young, healthy human cells in the lab.
6. The researchers also **gained** fresh **insight into** the process by which chromosomes fuse across their **depleted** telomeres. Each end chemically **stitches together** in an **error-prone** mechanism that can itself yield large DNA **deletions**. The stitching mechanism — called **microhomology-mediated end joining** — **aligns** and joins the ends of the two chromosomes via tiny sections of their **complementary base-pair sequences** — sometimes only six **nucleotides** long. This represents an interesting new pathway of telomere-**driven** genome rearrangements, says Broccoli.

**Topics** telomere (テロメア) とは？

真核生物（動物、植物、菌類、原生生物など核膜をもつ生物）の染色体の末端にある、染色体を保護している特殊な構造体（右図のハイライト部分）。テロメアの構造や長さ、配列などは生物種によって異なるが、特徴的な反復配列をもつDNA（哺乳類ではTTAGGG）とさまざまなタンパク質から成る。テロメアは細胞分裂のたびに短くなり、ある程度まで短くなると細胞は増殖を停止する（細胞老化）。細胞の老化は、個体の老化との関連が示唆されている。Nature誌（1997年5月27日号pp. 316-317）では、クローンヒツジのドリーは生まれつきテロメアが短く、初めから老化が進んだ状態だったことを報告している。また、テロメアが短くなりすぎると、染色体が保護されずに不安定な状態になり、細胞死やがんの原因となることがわかっている。



**Science key words**

1. **chromosomes: 染色体**

真核生物では、遺伝情報をもつDNAはコンパクトに折り畳まれ、染色体となり、核内に収容されている。細胞分裂の際には凝縮して、ひも状の構造（上図参照）として顕微鏡で観察できる。多くの生物は、母親由来と父親由来の同じ種類の染色体をもち、これらは対を形成している。ヒトには、22対の常染色体と1対の性染色体、計46本の染色体がある。

1. **cell death: 細胞死**

細胞が死滅すること。損傷や酸素不足などの外的要因によって壊死する場合（ネクローシス）と、あらかじめ遺伝子にプログラムされていたり、遺伝子が損傷したりして細胞が自滅していく場合（アポトーシス）がある。

1. **genomic rearrangements: ゲノム再編成**

ゲノムのDNA配列が別の配列と入れ替わったり、融合・欠失したりして、遺伝情報や構造が変化すること。

2. **mutations: (突然) 変異**

DNAやRNAの塩基配列が変化したり、染色体が構造的に変化したりして、遺伝情報に変化が生じること。がんの多くは、細胞増殖にかかわる遺伝子の突然変異によって引き起こされる。

2. **base pairs: 塩基対**

DNAやRNAを構成している核酸は、塩基、糖、リン酸から成る。DNAの塩基は、アデニン（A）、チミン（T）、グアニン（G）、シトシン（C）で、これらは、AとT、CとGで特異的に水素結合してDNAの二本鎖を形成する。この対合を塩基対という。RNAでは、チミンの代わりにウラシル（U）が使われている。

3. **repeats: 反復配列**

ゲノム上で、2回以上繰り返し存在しているDNA配列のこと。

3. **caps: キャップ構造**

テロメアが染色体の末端に存在し、染色体にキャップをして保護しているような構造になっているために、こうよばれる。

4. **molecular oncologist: 分子腫瘍学の研究者**

5. の oncology（腫瘍学）ががんの診断や治療法などを扱っているのに対して、molecular oncology（分子腫瘍学）は、がん細胞の遺伝子やタンパク質など、分子レベルでの異常を研究して、その研究成果ががんの診断や治療に役立てようとする分野である。

6. **microhomology-mediated end joining: 微細相同性を介した末端結合**

ここでは、非常に短いDNA配列の相同性を利用した、テロメア末端での染色体結合のこと。染色体はDNA配列に相同性があると、相補的な塩基対配列（下記参照）を介して結合しやすくなる。

6. **complementary base-pair sequences: 相補的な塩基対配列**

DNAやRNAは、AとT（RNAではU）、CとGで水素結合し、二本鎖を形成する。つまり、一方が5'-ATTTCGGCC-3'という配列なら、もう一方は3'-TAAGCCGG-5'という配列になる。この場合、前者は後者の、後者は前者の相補的な塩基対配列といい、両者は相補的な塩基対を形成しているという。

6. **nucleotides: ヌクレオチド**

DNAやRNAを構成する核酸の基本単位。塩基と糖がグリコシド結合したものに、リン酸が糖とエステル結合したものの、いくつかのヌクレオチドがリン酸部分で結合してDNAやRNAを形成する。このため、DNAやRNAの長さを表すとき、塩基対と共に単位として、10ヌクレオチド（塩基長）のように使用される。

**Words and phrases**

1. **fuse, fusions:** 「融合する」「融合」

1. **triggering:** 「～の引き金となる」「～のきっかけとなる」

2. **stochastic deletions:** 「確率的欠失（偶然性や確率に基づいた欠失）」

2. **fetal:** fetus（胎児）の形容詞。

2. **cultures:** 「培養細胞」

2. **threshold:** 「閾値」

2. **telomeric:** telomere（テロメア）の形容詞

3. **critical:** 「臨界の」「限界の」

3. **broken strands of DNA:** 「切断されたDNA断片」

4. **it is ... that counts:** 「重要なのは～」「～が大切」

5. **otherwise:** 「それ以外の点では」

ここでは、fusionがなければhealthyになることを意味している。

5. **radiology:** 「放射線医学」

5. **proliferation:** 「細胞分裂による増殖」

6. **gained ... insight into:** 「～に関する（～な）知見」

insightの前には、further、new、key、biologicalなどの形容詞が入る用例がある。

6. **depleted:** 「欠乏した」「消耗した」

この記事の文脈に合わせれば、「短くなった」ということ。

6. **stitches together:** 「縫合する」

6. **error-prone:** 「エラーを生じやすい」

ここでは、DNAの塩基対がミスマッチを起こしやすいこと。

6. **deletions:** 「欠失（ゲノムや染色体の一部が欠落すること）」

6. **aligns:** 「整列させる」

6. **-driven:** 「～によって」「生じる」「駆動される」「先導される」

NEWS

参考訳

Published online 3 October 2007 | *Nature* **449**, 515 (2007) | doi:10.1038/449515a

**細胞が正常であり続けるために最低限必要なテロメアの長さが判明**

<http://www.nature.com/news/2007/071003/full/449515a.html>

ハイディ・レッドフォード



クローンヒツジのドリー

1. 「先生、私はあとどのくらい生きられるのでしょうか？」  
少なくとも細胞1個の寿命については、科学者は正解に近いところまで来ているのかもしれない。1個の細胞の寿命は、そのテロメアの長さによって決まってくる。テロメアは染色体の末端を保護する領域であり、DNAの反復配列から成っている。細胞分裂が起こるたびにテロメアは短くなり、ついには不安定になって染色体どうしの融合を引き起こす。融合した染色体は、細胞分裂の際に切断されることがあり、細胞死を招いたり、がんの初期段階と関連するゲノム再編成の引き金となったりする。
2. このほどカーディフ大学（英国）のDuncan Bairdたちは、テロメアが融合を引き起こさないでいられる最小の長さを明らかにした。正常な若い細胞に含まれるテロメアは、加齢に伴って徐々に短くなるほかに、ランダムな突然変異による大規模な確率的欠失の結果、急激に短くなることがある。Bairdの研究チームは、ヒト胎児肺の培養細胞に由来し、テロメアが閾値（77塩基対）を下回る長さまで短縮した細胞に注目した。「これらのヒト細胞は、正常に機能する長いテロメアをもっていました」とBairdは語る。「このような細胞にテロメアの問題が起こるとは考えられなかったでしょう」。
3. 彼らは、6塩基対からなる反復配列が12.8回繰り返された長さがテロメアの臨界長であり、それより少しでも短くなると染色体の末端が融合し始めることを発見した（R. Capper *et al.* *Genes Dev.* doi:10.1101/gad.439107; 2007）。Bairdは、テロメアのキャップ構造が十分に長くないと、細胞が染色体の末端部をDNAの切断片と認識して、それらをつなぎ合わせようとするのではないかと提案している。
4. 今回の新たな研究成果により、肝心なのはテロメアの平均の長さではなく最短の長さであるとする見解が裏づけられた、とメモリアルヘルス大学医療センター（米国ジョージア州サバンナ）で分子腫瘍学を研究するDominique Broccoliはいう。「テロメアがどのくらいの短さになったら問題が起こるのか、という点を把握することが重要なのです」と彼女はいう。「こうしたことは以前からいわれていました」。
5. 正常な細胞でこのような染色体の融合が起こりうることは、科学者の間で予想されていたものの、実証されたのは今回が初めてだ、とフランス原子力庁（フォントネ・オ・ローズ）放射線医学・腫瘍学部門のLaure Sabatierは語る。「このことは、正常な細胞増殖においてもテロメアの大きな部分が失われる可能性があることを示唆しています」とSabatierは話す。Bairdの実験では、若く正常なヒト細胞100万個につき約4個の割合でテロメアの融合が起こると見積もられている。
6. Bairdたちは、短くなったテロメアを挟んで染色体どうしが融合する過程についても新たな知見を得た。それぞれの染色体の末端を化学的に縫合する機構はエラーを生じやすく、それ自体が大規模なDNA欠失を引き起こす可能性がある。「微細相同性を介した末端結合」とよばれるこの縫合機構では、染色体末端の相補的な塩基対配列の非常に小さな部分（わずか6塩基長のこともある）を介して2本の染色体を整列させ、結合させる。これは、テロメアによるゲノム再編成の興味深い新経路であるとBroccoliは述べている。