

日産科学賞業績の大要

研究題目： 細胞老化を規定する染色体テロメアの研究
Cellular Senescence and Chromosomal Telomeres

石川 冬木（京都大学大学院生命科学研究科 教授）

（1958年3月21日生まれ；50才）

略 歴

1982年	3月	東京大学医学部医学科 卒業
1982年	6月	東京大学 医学部 附属病院内科 研修医
1983年	6月	自治医科大学 附属病院 ジュニア・レジデント
1984年	6月	東京大学 医学部 第三内科（高久史麿教授）入局、同非常勤医員
1984年	10月	財団法人がん研究振興財団リサーチ・レジデントとして国立がんセンター研究所 発癌研究部（長尾美奈子部長）に勤務
1985年	12月	国立がんセンター研究所 発癌研究部 前がん病変研究室 研究員
1987年	6月	東京大学 付属病院 助手
1990年	5月	医学博士（東京大学）
1990年	10月	米国 Colorado 大学 化学生化学部 Thomas R. Cech 研究室 post-doctoral fellow
1992年	10月	東京工業大学 生命理工学部 生命理学科 遺伝生化学講座 助教授
1998年	1月	東京工業大学 生命理工学部 生命理学科 遺伝生化学講座 教授
1999年	4月	東京工業大学 大学院 生命理工学研究科 生命情報専攻 高次生命情報講座 知能情報分野 教授
2002年	4月	京都大学 大学院生命科学研究科 統合生命科学専攻 遺伝機構学講座 細胞周期学分野 教授

業績の大要

我が国では、65歳以上の高齢者が総人口の約20%を占め、高齢社会が急速に進行しています。その結果、癌や老化関連疾患など高齢者がかかりやすい疾病を原因とする生活の質の低下や死亡が社会的な大きな問題となっており、早急な対策が求められています。

老化の原因は多岐にわたりますが、その中でも、近年、染色体末端部分テロメアが注目を集めています。細胞が分裂するたびに、DNAは複製をしてコピーを子孫細胞に受け渡す必要がありますが、テロメアDNAは完全に複製することができないために、細胞分裂のたびに次第に短小化します。皮膚細胞、消化管粘膜や気管粘膜の上皮細胞、血液細胞など、一生を通じて細胞増殖を続ける組織では、テロメア短小化が進行し、次第に細胞分裂能を失います。こうして、高齢者の皮膚は萎縮が進み、貧血や免疫力低下が進行するとともに、テロメア機能異常による染色体不安定性によって、肺癌や大腸癌が高頻度で見られるようになります。また、たとえば、喫煙者では気管上皮細胞が傷害を受け、それを修復するために余分に増殖する必要があるため、若年でテロメア短小化が起こり、肺機能異常や肺癌の原因となります。このように、テロメア短小化によって、正常細胞は有限回の細胞分裂しか行うことができず、その枯渇は、組織の増殖能および機能の低下（細胞老化と呼ばれる）をもたらします。一方、癌細胞は、短小化したテロメアDNAを伸長させる酵素テロメラーゼを活性化して、テロメアの短小化を防ぐ能力を獲得し、無限に増殖することによって患者を斃してしまいます。

このようにテロメアおよびテロメラーゼの制御機構を分子レベルで理解することは、高齢者で見られる種々の機能異常や癌化の分子病態を明らかにし、その予防・治療法の開発につながると期待されます。石川教授は、以下に述べるように、これまで当該分野で一貫して先端的な研究活動を行い、世界的に高く評価されています。

1. ヒトテロメラーゼの同定と活性化機構の解明

テロメラーゼは、テトラヒメナなどの織毛虫類で初めて同定されて以来、長らくヒトを含む高等真核生物が同様の活性をもつのか否かは不明でした。石川教授は、PCR技術を応用して非常に微弱なヒトテロメラーゼ活性を定量的に測定する技術を開発し、正常細胞には活性がない一方、癌細胞で特異的に活性化されることを示しました（原著1）。さらに、この活性検出系を利用してテロメラーゼ複合体を生化学的に精製し、その一構成成分としてTEP1蛋白質を同定し（原著2）、癌細胞が正常細胞の持た

ないテロメラーゼを活性化させるのは触媒サブユニット遺伝子 *TERT* の発現の活性化によることを明らかにしました (原著 4)。これらの業績は、新たな抗腫瘍療法としてのテロメラーゼ阻害剤という概念に結びつき、今日にいたるまで多くの製薬企業がテロメラーゼ阻害方法の開発を続けております。

2. テロメア分子ネットワークの同定

テロメア DNA は、多数のテロメア蛋白質と複合体を形成し、蛋白質成分が末端保護やテロメラーゼ反応制御などの実際の機能を遂行すると考えられています。石川教授は、分裂酵母をモデルに用いて、まず新規テロメア因子 Rap1, Rif1 を同定しました (原著 5)。次に、テロメア DNA 結合蛋白質のひとつ Pot1 が作る複合体のプロテオミクス解析から、新規テロメア因子 Tpz1, Ccq1, Poz1 を同定しました。さらに、これらの因子が先に同定した Rap1 と分子ネットワークを構成することで、テロメア機能の制御を行っていることを示しました。

3. 細胞老化の分子機構の解明

細胞老化は、テロメア短小化ばかりでなく、種々の低容量ストレスによってももたらされることが知られておりました。石川教授は、これらに共通して、ストレス反応性蛋白質リン酸化酵素 p38 が重要な役割を果たすことを見いだしました (原著 6)。その結果、現在、p38 阻害による細胞老化抑制剤の開発に注目が集まっております。さらに、これらの細胞老化において共通して、基本クロマチン因子であるリンカーヒストン H1 が消失することを見だし、細胞老化がクロマチンの大規模な改変によって起こることを明らかにしました (原著 8)。

以上のように、石川教授の研究成果は基礎研究として優れているのみならず、老化や癌化などの高齢社会の大きな社会問題の解決にもつながるものと期待されます。

主要論文

総説

1. Ishikawa, F. (2003) Cellular senescence, an unpopular yet trustworthy tumor suppressor mechanism. *Cancer Sci*, 94, 944-947.
2. Ishikawa, F. (2006) Cellular senescence as a stress response. *Cornea*, 25 Suppl 1, S3-6.
3. Funayama, R., and Ishikawa, F. (2007) Cellular senescence and chromatin structure. *Chromosoma* 116, 431-440.

原著

1. Tatematsu, K., Nakayama, J., Danbara, M., Shionoya, S., Sato, H., Omine, M. and Ishikawa, F. (1996) A novel quantitative 'stretch PCR assay', that detects a dramatic increase in telomerase activity during the progression of myeloid leukemias. *Oncogene*, 13, 2265-2274.
2. Nakayama, J., Saito, M., Nakamura, H., Matsuura, A. and Ishikawa, F. (1997) TLP1: a gene encoding a protein component of mammalian telomerase is a novel member of WD repeats family. *Cell*, 88, 875-884.
3. Naito, T., Matsuura, A. and Ishikawa, F. (1998) Circular chromosome formation in a fission yeast mutant defective in two ATM homologues. *Nat Genet*, 20, 203-206.
4. Nakayama, J., Tahara, H., Tahara, E., Saito, M., Ito, K., Nakamura, H., Nakanishi, T., Tahara, E., Ide, T. and Ishikawa, F. (1998) Telomerase activation by hTRT in human normal fibroblasts and hepatocellular carcinomas. *Nat Genet*, 18, 65-68.
5. Kanoh, J. and Ishikawa, F. (2001) spRap1 and spRif1, recruited to telomeres by Taz1, are essential for telomere function in fission yeast. *Curr Biol*, 11, 1624-1630.
6. Iwasa, H., Han, J. and Ishikawa, F. (2003) Mitogen-activated protein kinase p38 defines the common senescence-signalling pathway. *Genes Cells*, 8, 131-144.
7. Sadaie, M., Naito, T. and Ishikawa, F. (2003) Stable inheritance of telomere chromatin structure and function in the absence of telomeric repeats. *Genes Dev*, 17, 2271-2282.
8. Funayama, R., Saito, M., Tanobe, H. and Ishikawa, F. (2006) Loss of linker histone H1 in cellular senescence. *J Cell Biol*, 175, 869-880.
9. Nishiyama, A., Muraki, K., Saito, M., Ohsumi, K., Kishimoto, T. and Ishikawa, F. (2006) Cell-cycle-dependent *Xenopus* TRF1 recruitment to telomere chromatin regulated by Polo-like kinase. *Embo J*, 25, 575-584.
10. Miyoshi, T., Kanoh, J., Saito, M., and Ishikawa, F. (2008) Fission yeast Pot1-Tpp1 protects telomeres and regulates telomere length. *Science* 320, 1341-1345. (Comment in *Science*. 320, 1301-1302, 2008)