



発がんや老化は「テロメア」と深い関係にあることが分かってきました

老化を防ぎ、若さを保ちたい。健康寿命を延ばせるかもしれない——5年前、NHK『クローズアップ現代』で取り上げられ話題を呼んだ「テロメア」の研究が、老年医学研究のメッカで今も続けられている。研究はどこまで進んだのか、そもそもテロメアとは何なのか。生命の不思議、染色体レベルの話に耳を傾けてみた。

●プロフィール のなかけいすけ

医学博士。病理専門医。2015年、東京都健康長寿医療センターに病理レジデント(後期研修医)として入職。病理診断科での業務と並行して、東北大学大学院医学系研究科・病理病態学講座病理診断学分野に社会人大学院生として入学し、病理解剖例の副腎を用いてテロメア研究活動を開始。2019年同大学院修了。2021年4月以降、東京都健康長寿医療センター研究所・老年病理学研究チームに移動し、田久保海誉博士・相田順子博士のテロメア研究を引き継ぐ。現在、非腫瘍性の組織を用いて、慢性ストレスや喫煙がテロメア長に及ぼす影響について研究を進めている。



東京都健康長寿医療センター研究所
老年病理学研究チーム
高齢者がん研究グループ 研究員 野中 敬介氏

染色体の両端についている靴ひもの先にあるようなもの

——東京都健康長寿医療センター研究所では、高齢者がんの克服を目指して研究を続けていく中で、老化やがんと密接な関係にある「テロメア」の研究を続けていると聞いています。まずは染色体の端にあるテロメアとはいったいどんなものか、ご説明いただけますか。

ウイルス以外の全ての生物の細胞の核の中には、染色体があります。染色体は糸状になったDNAが鎖の

ように連なり、遺伝子情報を含んでいます。染色体は人間の場合、23対・46本あります。テロメアは、この染色体の末端を保護するためにあるDNA配列のこと。

といっても、なかなかイメージが湧かないと思いますが、靴ひもの両端についているプラスチックや金属の留め具をイメージしてください。靴ひもの両端にとりつけられていて、ひもがほどけたりほつれたりするのを防いでいますが、役割はこれと同じで、テロメアは染色体の先端

に必ずあって染色体の両端を保護しています。これがないと染色体末端が変性したり、染色体同士がくっついて離れなくなります。

健康長寿を手に入れるための重要な要素として、世界の医学者・生命学者がテロメア研究に取り組んでおり、複数のノーベル賞受賞者を輩出している分野としても知られています。

——世間一般にはあまり知られていないと思いますが、発見されたのは最近のことですか？

生命科学の研究者の間には昔からよく知られており、先端研究ではありますがここ数年の成果というわけではありません。染色体末端にテロメアという保護装置が存在することは、1930年代後半にHermann J. Muller(1946年ノーベル生理学・医学賞)やBarbara McClintock(1983年ノーベル生理学・医学賞)により推測されました。

Mullerはショウジョウバエに対するX線照射によって生じる染色体逆位の細胞学研究を行い、テロメアを「染色体の末端を保護する染色体の要素」と定義しました。一方、McClintockはトウモロコシを用いた遺伝学研究から、染色体の末端にはキャップ構造があることを推測していたのです。

テロメアの研究で最も有名な科学者の一人が、2009年にノーベル生理学・医学賞を受賞したElizabeth H. Blackburnです。

Blackburnは1978年にテトラメヒナ(繊毛虫)からテロメアを単離することに成功し、テロメアに特徴



東京都健康長寿医療センター

的なDNAを発見しました。2017年にアンチエイジングに関する一般書を執筆し、20か国以上で出版されています。

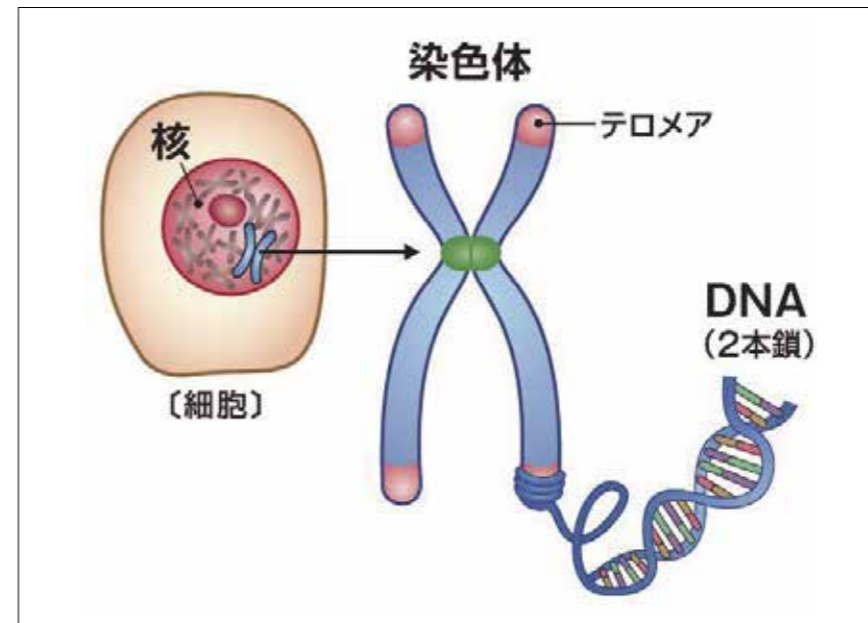
Blackburnの教え子であるCarol W. Greiderがテロメアを伸長する酵素(テロメラーゼ)を初めて単離し、Blackburnの共同研究者であったJack W. Szostakがテロメアの機能を解明し、染色体を保護する機序を発見しました。GreiderとSzostakもBlackburnとノーベル賞を同時受賞していま

す。このように複数の科学者がノーベル賞を受賞していることから、テロメアというテーマのスケール感が分かると思います。

細胞分裂の度に短くなり加齢とともに縮んでいく

——そもそもテロメアとは何で、どんな役割をし、テロメアからいったい何が分かるのですか。

ほぼ全ての臓器の体細胞のテロメアは、細胞分裂に伴い短縮します。毎日体細胞は分裂していますので、加齢とともにテロメアは短縮します。テロメアがある一定レベルまで短くなると、細胞老化という現象が起こり、細胞はそれ以上分裂できない老化細胞になります。老化細胞は加齢とともに増加し、周囲組織に悪影響を与えます。また、テロメアが限界まで短縮した細胞のうち、ごくわずかな割合の細胞は細胞老化を逃れ、分裂し続ける能力を獲得し“がん細胞化”します。つまり、テロメア短縮は細胞老化やがんの発生と深い関係があるのです。私が所属する老年病理学研究チームはヒト



テロメアは染色体末端に位置するDNA配列で染色体末端を保護する。



の各臓器や組織の細胞のテロメア長を測定し、①発がんやテロメア長の関連、②加齢が各臓器、組織のテロメア長に及ぼす影響について研究してきました。

——東京都の研究機関（かつての東京都老人総合研究所）でこうした生命科学の先端的研究が行われていたことは意外でした。

東京都健康長寿医療センター研究所の老年病理学研究チームは、加齢とがんの関係、認知症の発症メカニズムなどの解明を専門に行う部門です。当センター病院部門は病理解剖例がとて多く、年間300例に達したこともありました。高齢者の場合はがんで亡くなる方も多く、がんの種類も多岐にわたり様々な臓器に及びます。これらの病理解剖例をサンプルとして使わせていただけるという意味で、非常に恵まれた研究環境にあります。

2008年から、独自に改良したテロメア測定法（組織 Q - FISH 法）を用いて、ヒト病理解剖例や手術材料の組織のテロメア長を測定するプロジェクトに着手しました。組織や細胞のテロメアを計測する方法はいくつかありますが、私たちはホルマリン固定後の組織切片上の各



細胞のテロメアの長さを測定する方法を開発し、細胞種類別にテロメア長を計測しています。このように顕微鏡用の組織切片を用いて細胞種類別のテロメア長測定を行っている研究グループは世界的にも少数であり、田久保海峯前研究部長と相田順子前副部長が中心となって、主に上記①②の研究を行ってきました。近年はテロメア短縮や細胞老化を促進する因子（糖尿病、慢性ストレスなど）についても研究しています。

他の研究機関で行われているテロメア長の測定には白血球など末梢血の血液細胞がよく用いられています。我々の研究も含め多くのテロメア研究から、テロメアには次の

ような特徴があることが知られています。

- ① テロメアの長さは、培養細胞では細胞分裂ごとに短くなり、身体の中では加齢とともに短くなる。
- ② テロメア長は個人により長さが異なる。また、同一人物でも組織や臓器ごとにテロメア長は異なる。
- ③ 白血球のテロメア長が長いヒトは、短い人に比べて長命である。
- ④ 生誕時のテロメア長よりも、出生後のテロメア短縮率が寿命に大きく関連する。

▶ テロメアが過度に短縮すると、染色体が不安定となりがんとなる

——テロメアと高齢者の疾患、がんや認知症との因果関係は、どこまでわかっていますか。

テロメア短縮との関連が指摘されている疾患には、心筋梗塞、血管性認知症、動脈硬化、アルツハイマー病など多数の老年性疾患があります。認知症患者の脳組織でテロメアがどのように変化しているのか詳細は不明です。私たちは、認知症と脳組織のテロメアの関連についても最近研究を開始しました。がん化には複雑な多数の遺伝子異常が関連していることが知られており、加齢により遺伝子異常が蓄積します。また、加齢とともに何らかの原因で過度にテロメアが短縮すると、染色体が不安定化し、稀にがん化が起こると考えられています。

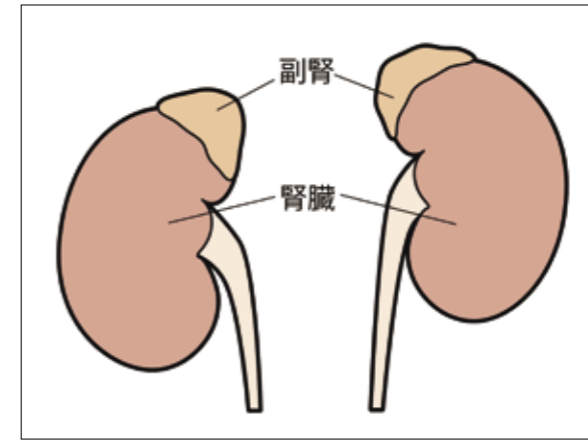
したがって、発がんは加齢と深い関係にあります。がんの一番のリスクファクターは加齢なんです。30歳の人より80歳の方ががんになりやすい。私たちの研究グ

ループは、がん化が起こるメカニズムの中で、テロメア短縮とがん化の関連に着目しました。私たちの研究の例として、食道がんや舌がん患者では、がん組織周囲の非がん領域（ほぼ正常の細胞領域）のテロメアが、がんの無い人よりも短縮していることを発見しました。つまり、テロメアが短縮した領域ではがん化が起こりやすいことを示しました。

——女性が男性より長生きなのは、テロメアが影響しているのですか。

世界のほぼ全ての国・人種をみても女性が男性より長命です。なぜ女性の方が長生きするのか。これまでの研究は、女性の方が規則正しい生活をするから、女性がタバコを吸う率が低いため、など社会的背景に着目した仮説が主体でしたので、私たちは分子生物学的な側面からアプローチしました。

白血球など血液細胞のテロメア長は若い世代から女性の方が長い。このテロメア長の差が男女の寿命差につながるという説が生物学的側面から見た一般的な有力説です。しかし、高齢になると白血球のテロメア長の男女差が小さくなるため、これだけでは男女の寿命差は説明できません。そこで私たちは、生命活動に重要な複数のホルモンを合成・分泌する副腎（左右腎臓の上方にそれぞれ1個ずつ位置する小さな臓器）の細胞のテロメア長に男女差があるのではないかと考えました。副腎の大半の体積を占める束状層という領域からは、抗炎症作用・抗ストレス作用など生命活動に極めて重要な働きを示すコルチゾールというステロイドホルモンが合成・分泌されています。私たち



副腎は左右腎臓の上方に位置する小さな臓器で、生命活動に必須のステロイドホルモンやアドレナリンを合成・分泌する。

研究グループは乳児から超高齢者まで、病理解剖から得られたヒト副腎の細胞のテロメア長を解析し、その加齢性変化や男女差を調べました。その結果、65歳以上の高齢男性では、高齢女性と比べて、この束状層領域の細胞のテロメア長が短かったのです。テロメアが短いほど細胞老化が生じやすく細胞機能は低下しますので、高齢期では男性の方が女性よりも束状層からのコルチゾール合成・分泌が低下していることが推測されます。以上より、副腎の束状層領域の高齢期におけるテロメア長の男女差は男女の寿命差に関係している可能性があります。

——テロメアの短縮スピードを抑えられれば健康長寿がつかないそうですが、そのための秘策はありますか。

テロメアの短縮スピードを早める因子は現在でもある程度分かっています。有名なものとして喫煙と慢性ストレスが挙げられます。近年、複数の研究から喫煙は末梢血細胞（好中球など）のテロメア短縮と関連することが示されています。そのため、喫煙者にとって禁煙はテロメア短縮スピードを抑える方法の1

つと考えられます。喫煙は、アルツハイマー病など認知症発症やがん発生の危険因子となり得ることも複数の研究から分かっていますので、その意味からも禁煙は健康長寿増進に有効と言えます。

テロメアの短縮を早

める因子として、慢性ストレスも知られています。慢性の心理的ストレスが末梢血細胞（好中球など）のテロメア短縮と関連することは20年近く前から海外の研究で報告されてきました。そのため、海外には瞑想・座禅など心理的ストレスを軽減する方法を紹介している研究者もいます。しかし、ストレスは感受性や耐性に個人差がありますので、慢性ストレスの軽減方法は禁煙ほど単純ではありません。私たち老年病理学研究チームの過去の研究でアルコール依存症では食道上皮細胞のテロメア短縮が促進していることが判明しましたので、過度のアルコール摂取も控えた方が良さそうです。

老年病理学研究チームでは、現在慢性ストレスとテロメア長との関連についても着目し、研究を進めています。テロメアの長さはもともと長い人、短い人など個人差があります。これは目の色、皮膚の色と同じで生まれつきなので替えようもありません。私たちの体細胞のテロメアを長くする方法は現時点で分かていませんので、禁煙、慢性ストレスを避ける、過度のアルコール摂取を控えるなど、テロメアが短縮するスピードを遅くすることが大切です。



東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学研究チーム 高齢者がん研究グループ（2018年12月撮影）