

解禁時間 (テレビ、ラジオ、インターネット) : 平成22年2月11日 (木) 午前2時
(新聞) : 平成22年2月11日 (木) 付朝刊

平成22年 2月 1日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

早老症の病気のしくみを三次元で解明

～アンチエイジングのカギはタンパク質のナイフによる精妙なDNAの巻き戻し～

【概要】

細胞が分裂するためには、二本の遺伝子DNAがねじれ合わさった二重らせん構造がいったんほどかれ、それぞれがコピーされる必要があります。このさいに「DNAをほどく(巻き戻す)」という重要な作用をするのが、ヘリカーゼとよばれる一群のタンパク質酵素です。そのひとつ「ウェルナーヘリカーゼ」は、老化とのかかわりでひととき大きな注目を集めてきました。その働きの仕組みを、国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学(学長:磯貝彰)情報科学研究科の北野健助教、金善龍研究員、箱嶋敏雄教授の研究チームが明らかにしました。

大型放射光施設Spring-8を使った実験により、タンパク質の表面から突き出したナイフのような構造が、DNAの二本鎖をこじ開けて分離させていることを明らかにしました。さらにウェルナーヘリカーゼの異常が、「ウェルナー症候群」という日本人に多い早老症の病気を引き起こす理由を示しました。この成果は、2010年2月10日発行のストラクチャー誌(Cell Press、アメリカ)に掲載されます【掲載雑誌のプレス解禁日時:平成22年2月11日(木)午前2時(日本時間)】。

つきましては、関係資料を配付するとともに、下記のとおり記者発表を行いますので、是非ともご出席くださいますよう、お願い申し上げます。

記

<日時> 平成22年2月8日(月) 14時～(1時間程度)

<場所> 奈良先端科学技術大学院大学 附属図書館3階 マルチメディア提示室1
奈良県生駒市高山町8916-5 (けいはんな学研都市)

※アクセスについては、<http://www.naist.jp/>をご覧ください。

<説明者> 奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 構造生物学講座 助教 北野 健

<ご連絡事項>

- (1) 本件については、掲載誌のプレス解禁日時が2月11日(木)午前2時(日本時間)となっておりますので、取り扱いにはご注意願います。
- (2) 本件につきましては、奈良県文化教育記者クラブをメインとし、学研都市記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会及び科学記者会に同時にご連絡しております。
- (3) 取材希望がございましたら、恐れ入りますが下記までご連絡願います。
- (4) 記者発表に関する問合せ先

奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 広報渉外係 里村 遼 (さとむら りょう)

TEL 0743-72-5112、FAX 0743-72-5011、E-mail: s-kikaku@ad.naist.jp

早老症の病気のしくみを三次元で解明

～アンチエイジングのカギはタンパク質のナイフによる精妙な DNA の巻き戻し～

【概要】

細胞が分裂するためには、二本の遺伝子 DNA がねじれ合わさった二重らせん構造がいったんほどかれ、それぞれがコピーされる必要があります。このさいに「DNA をほどく（巻き戻す）」という重要な作用をするのが、ヘリカーゼとよばれる一群のタンパク質酵素です。そのひとつ「ウェルナーヘリカーゼ」は、老化とのかかわりでひととき大きな注目を集めてきました。その働きの仕組みを、国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学（学長：磯貝彰）情報科学研究科の北野健助教、金善龍研究員、箱嶋敏雄教授の研究チームが明らかにしました。

大型放射光施設 Spring-8 を使った実験により、タンパク質の表面から突き出したナイフのような構造が、DNA の二本鎖をこじ開けて分離させていることを明らかにしました。さらにウェルナーヘリカーゼの異常が、「ウェルナー症候群」という日本人に多い早老症の病気を引き起こす理由を示しました。この成果は、2010年2月10日発行のストラクチャー誌（Cell Press、アメリカ）に掲載されます【掲載雑誌のプレス解禁日時：平成22年2月11日（木）午前2時（日本時間）】。

早老症は、若くして全身の老化が急速に進むまれな病気です。そのひとつウェルナー症候群では、ウェルナーヘリカーゼというたったひとつのタンパク質に異常が生じることで、二倍もの速度の老いが進行します。しかし DNA をほどくタンパク質は他にも知られており、ウェルナーヘリカーゼの異常が細胞の早期老化に結びつく理由は不明でした。

北野助教らは、X線結晶構造解析という手法を用いて、DNA に作用している状態のウェルナーヘリカーゼの三次元構造を、世界で初めて決定しました。この結果、同タンパク質には特殊な「DNA 巻き戻しナイフ」が備わっており、リンゴの皮をむくような精妙な動きで、二重らせんを巻き戻していることが明らかになりました。さらにこの巻き戻しナイフは、入り組んだ形状の DNA をほどくのに絶好のかたちであることが分かりました。ウェルナーヘリカーゼは、老化の原因となる DNA の絡まり、特に細胞寿命を調節しているテロメア DNA の解きほぐしを助けることによって、早老症の予防に重要な役割を果たしていると考えられます。

今回の発見は、タンパク質が私たちのからだを急激な老化から守っている仕組みのひとつを、三次元構造で分かりやすく示したものです。早老症疾患の治療法を探るうえではもちろん、一般人の老化に伴う病気（特にがん）に対しても、新しい情報を与えるものと期待されます。

【本プレスリリースに関するお問い合わせ先】

奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 情報生命科学専攻 構造生物学講座

北野 健 助教

TEL : 0743-72-5573、FAX : 0743-72-5579、E-mail : kkitano@is.naist.jp

【研究の背景】

早老症は、文字通り若くして全身の老化が急速に進む珍しい病気です。最近ドキュメンタリー番組で海外のハッチンソン・ギルフォード症候群患者（プロジェリアともよばれ、出生後すぐに老化が進む）が紹介され、社会にも広く知られるようになってきました。しかし早老症疾患として日本人に身近なのは、実はウェルナー症候群とよばれるもうひとつの遺伝病です。患者数は世界で数千人と推定されていますが、現時点で7割を日本人患者が占めています。この病気は、ウェルナーヘリカーゼとよばれるタンパク質の異常が原因で引き起こされますが、発症の仕組みはよく分かっていませんでした。

【実験手法】

タンパク質と早老症の関係を突き止めるため、健康な人のウェルナーヘリカーゼをX線結晶構造解析で調べました。二本鎖DNAに結合したウェルナータンパク質の中心部分（RecQドメイン）を結晶にし、兵庫県佐用町の大型放射光施設Spring-8でX線を照射することにより、分子のかたちを調べました。

【実験結果】

X線解析の結果、ウェルナーヘリカーゼがDNAをほどき始めた状態を、三次元で明らかにすることができました（**図1左**）。このタンパク質は「DNA巻き戻しナイフ」と名付けた突き出した構造をもっており、ちょうどナイフでリングの皮をむくように回転しながら、DNAを巻き戻していることが分かりました。ウェルナーヘリカーゼは、通常のタンパク質ではほどくことのできない特殊な構造のDNA（ホリデイジャンクションとよばれる4本鎖の中間体や、染色体末端のテロメア；**図1右**）を解きほぐすことで注目されてきましたが、その働きの秘密はこのDNAナイフにあったのです。

【研究の意義】

健康な人でも日常生活で遺伝子は傷つき、老化やがんの原因となります。なかでもテロメアは細胞の寿命を調節している重要な部位ですが、ループ状の入り組んだかたちをとっているため、通常のタンパク質だけで長さを維持することは困難と考えられています。今回見つかったウェルナータンパク質のDNA巻き戻しナイフは、染色体の複製時にテロメアなどの入り組んだDNAを正しくほどくための、精巧な道具として使われていると考えられます。

【今後の展開】

ウェルナー症候群ではウェルナーヘリカーゼが変異しているため、テロメア長の欠落を招きやすく、からの老化がはやく進んでしまうと考えられます。短くなったテロメアを治療する技術はまだありませんが、引き続きタンパク質のかたちを調べていけば、その本来の長さ、すなわち細胞の若さを保つ秘訣が見えてくるかもしれません。またウェルナーヘリカーゼの働きを制御するとがんの増殖が抑えられることも報告されており、今後は一般人の抗がん剤開発に向けた応用も期待されます。

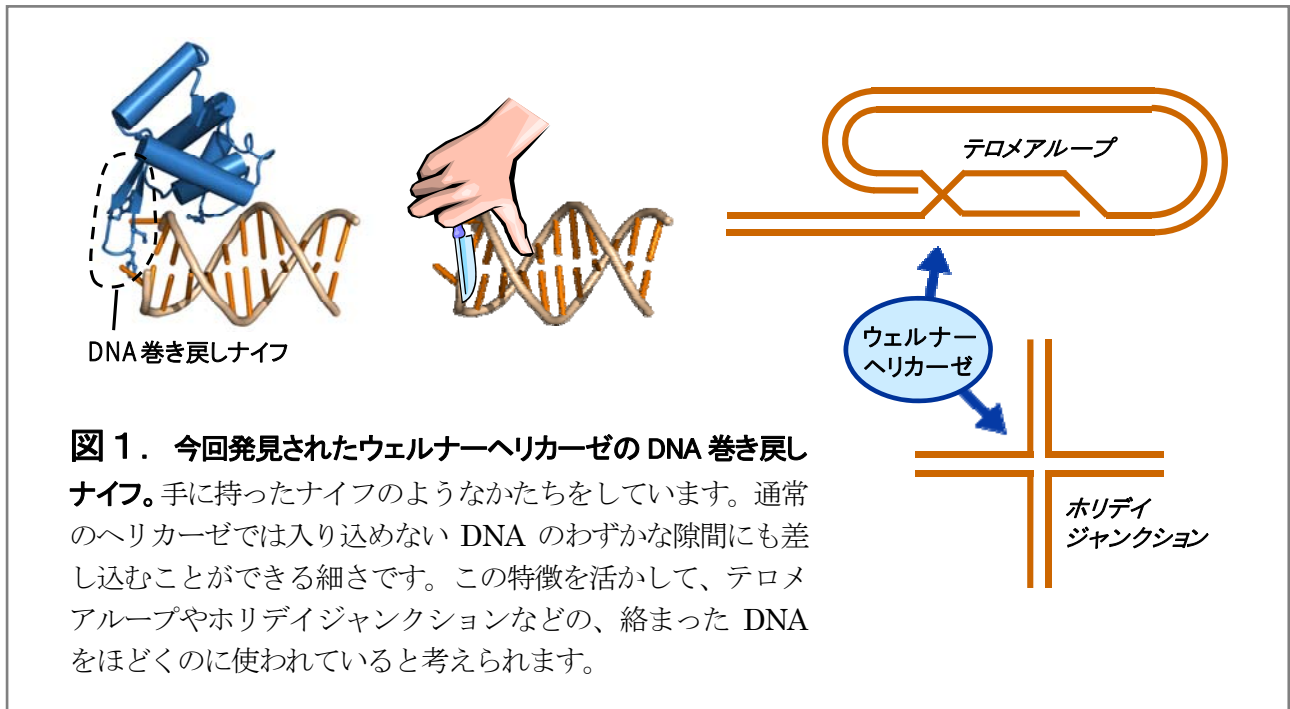


図 1. 今回発見されたウェルナーヘリカーゼの DNA 巻き戻しナイフ。手に持ったナイフのようなかたちをしています。通常のヘリカーゼでは入り込めない DNA のわずかな隙間にも差し込むことができる細さです。この特徴を活かして、テロメアループやホリデイジャンクションなどの、絡まった DNA をほどくのに使われていると考えられます。

【用語解説】

・ウェルナー症候群

早老症疾患のひとつ。発見者のオットー・ウェルナーに由来する。出生後すぐに症状が現れるプロジェリアとは異なり、10代なかばから全身の老化が急速に進む。平均寿命は46歳。治療法は見つかっていない。日本では数百人に一人がウェルナー症の潜在的な保因者、すなわち発症しなくてもウェルナー遺伝子に変異を有すると推定されている。

・DNA ヘリカーゼ

DNA 二重らせんを一本にほどくタンパク質で、いくつかの種類がある。ウェルナーヘリカーゼのアミノ酸配列は、ブルーム症候群（幼少期にがんを頻発するまれな疾患）のブルームヘリカーゼ、およびロスモンド・トムソン症候群の RECQ4 ヘリカーゼと似ており、総じて RecQ ファミリーヘリカーゼとよばれる。今回の研究で、ブルームヘリカーゼにも同様の DNA 巻き戻しナイフがあることが示唆された。

・テロメア

染色体の末端部にある DNA 領域で、細胞が分裂するたびに短くなっていく。「老化時計」などと比喻される。昨年（2009年）、ノーベル医学生理学賞のテーマに選定された。電子顕微鏡で見るとテロメアループとよばれるループ状の構造が観察され、ウェルナーヘリカーゼがないとうまくほどけないと考えられている。

・X線結晶構造解析

タンパク質や DNA を結晶にし、X線ビームを照射することによって分子の三次元構造を決定する手法。