

テロメラーゼと non-LTR レトロトランスポゾンの新たな接点

テロメラーゼは逆転写酵素を持ち、DNA の 3' 末端をプライマーにしてテロメラーゼ RNA を逆転写してテロメア反復配列を伸長する機能を担う。このテロメラーゼは真核生物の non-LTR レトロトランスポゾンや原核生物のグループ II インترونなどに比較的近縁なことが様々な研究結果から示されている。例えば、non-LTR レトロトランスポゾンの逆転写酵素が逆転写開始前後に鋳型をスリッブすることによって形成される短い繰り返し配列は、テロメア反復配列と似ている。また、失われたテロメラーゼの機能を代替する HeT-A/TART/TAHRE は non-LTR レトロトランスポゾンの一員である。

Morrish らは以前の論文でエンドヌクレアーゼが壊れ本来転移できないはずの non-LTR レトロトランスポゾンが非相同末端結合 (non-homologous end-joining, NHEJ) 遺伝子の欠失した細胞内では高効率で転移することを報告している

(Morrish et al. 2002)。この論文は「non-LTR レトロトランスポゾンによる DNA 修復? : L1 と L1Tc」で紹介した。この論文では、NHEJ に関わる遺伝子の内、DNA ligase IV をコードする XRCC4 遺伝子の破壊細胞を用いて解析を行い、通常の転移で見られる両末端の直列反復配列 target site duplication が観察されないこと、L1 の 3' 末端の欠失 (3' truncation) が見られることを示している。最新の論文で Morrish らはもう一つの NHEJ 関連遺伝子 DNA-PKcs 遺伝子の破壊細胞でのエンドヌクレアーゼ非依存的な転移を解析し、転移の多くがテロメア反復配列で起こっていることを明らかにしている (Morrish et al. 2007)。

DNA-PKcs は NHEJ の他に、テロメア末端の保護にも働いている。このため、DNA-PKcs が欠損した細胞では、テロメア同士の融合が観察される。一方、XRCC4 はテロメアでは機能を持っていない。DNA-PKcs を破壊した細胞 (V3 細胞) でエンドヌクレアーゼを持つ L1 を転移させると、一部に XRCC4 細胞で見られるようなエンドヌクレアーゼ非依存的な転移がおこるものの、多くはエンドヌクレアーゼ依存的に転移し両末端に target site duplication が観察される。エンドヌクレアーゼを破壊した L1 を同様に転移させると、どの転移でも target site duplication が認められなかった。また、配列を確認した 4 例中 2 例では L1 の 3' 末端の polyA の後ろに (CCCTAA)_n の形でテロメア反復配列が接続していた。テロメア反復配列の最末端 (TTAGGG)_n をプライマーにして逆転写が起こると仮定するとこの状況は理解しやすい。Morrish らはテロメア反復配列と、L1 の内部にプライマーを設計し、PCR によって複数の L1 がテロメア反復配列に転移していることを確認した。FISH でもこの結果は確認された。一方、テロメア反復配列の逆向きにプライマーを設計して PCR すると転移産物は増幅されなかった。

Morrish らは XRCC4 破壊細胞に、ヒトの TRF2 のドミナントネガティブ変異体を発現させる実験を行っている。TRF2 はテロメア結合タンパク質で染色体末端の保護に必要である。この手法で TRF2 の機能を阻害すると、染色体末端の融合が観察され、テロメア反復配列への L1 の転移が観察された。やはり、L1 の 3' 末端の polyA の後ろに(CCCTAA) n の形でテロメア反復配列が接続する。

以上の結果は、テロメアの保護が不完全な場合には、エンドヌクレアーゼ非依存的に、L1 が染色体の 3' 末端をプライマーにして転移することを示している。以前の論文で示されたのは、DNA 損傷によって露出した DNA の 3' 末端をプライマーにして L1 が転移しうることであった。保護されていないテロメアは、DNA の 3' 末端が露出しているので、DNA 損傷として認識される場合がある。Morrish らはこの結果から、エンドヌクレアーゼを獲得する前のレトロトランスポゾンは DNA 修復の一役を担っていたという仮説を提示している。

もちろん、レトロトランスポゾンが DNA 修復に働くというのはいかにもありそうなことである。しかし著者が思うに、この論文には、テロメラーゼと non-LTR レトロトランスポゾンとの新しい共通点を提示したというより重要な意義があるのではないだろうか。1 遺伝子の損傷によってテロメアへの特異的な転移が確認されるということは、テロメアが転移しやすい標的であることを示している。自身でプライマーを合成できない逆転写酵素は、何らかの形で DNA の 3' 末端を利用する必要がある。線状 DNA の末端はその選択肢の一つであり、テロメラーゼの祖先が線状 DNA 末端に転移する性質を持つ「レトロトランスポゾン」であったとしてもおかしくはない。ところで、ショウジョウバエのテロメアに転移する TART と TAHRE ではエンドヌクレアーゼがコードされている。Morrish らの結果によれば、テロメア末端に転移するのであればエンドヌクレアーゼは必要でないことになるから、もしかしたらこれらは染色体の最末端に転移しているわけではないのかもしれない。

Morrish TA, Gilbert N, Myers JS, Vincent BJ, Stamato TD, Taccioli GE, Batzer MA, Moran JV.

DNA repair mediated by endonuclease-independent LINE-1 retrotransposition.

Nat Genet. 2002 Jun;31(2):159-65.

Morrish TA, Garcia-Perez JL, Stamato TD, Taccioli GE, Sekiguchi J, Moran JV.

Endonuclease-independent LINE-1 retrotransposition at mammalian telomeres.

Nature. 2007 Mar 8;446(7132):208-12.

2007/03/14

小島 健司 著

禁 無断複写転載