

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2012

課題番号：24657008

研究課題名（和文） ストレスによるテロメアの変化

研究課題名（英文） Change of telomere length by stress

研究代表者

石井 俊輔（ISHII SHUNSUKE）

独立行政法人理化学研究所・石井分子遺伝学研究室・上席研究員

研究者番号：00124785

研究成果の概要（和文）：

精神的ストレスを含む様々なストレスによりテロメアの長さが短くなることが報告されている。この結果は、「精神的ストレスが寿命に関連する」ことを示唆しているが、メカニズムが不明なため、まだ一般には受け入れられていない。ATF-2 ファミリー転写因子の一つである ATF-7 が TNF- α 刺激により、ストレス応答性キナーゼ p38 でリン酸化されると、ATF-7 とテロメララーゼがテロメアから遊離し、テロメア短縮が引き起こされることが示された。

研究成果の概要（英文）：

It was reported that various stresses including psychological stress shorten the telomere length. This suggests the possibility that psychological stress affects longevity. However, due to its unknown mechanism, this has not yet been generally accepted. We have shown that a stress-responsive transcription factor ATF-7, a member of ATF-2 family transcription factors, contributes to the stress-induced telomere shortening.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：基礎生物学・遺伝・ゲノム動態

キーワード：テロメア、ストレス

1. 研究開始当初の背景

動物のテロメアは、TTAGGG の反復配列から

成り、その長さは老化と共に短くなる。またテロメアの長さは代謝制御とも密接に関連

している。酸化ストレスやDNAダメージにより、テロメアが短くなることはよく知られている。一方疫学調査の結果、重度の世話が
必要な子供を持つなどの精神的ストレスを有するヒトでは、テロメアの長さが短いことが報告されている。また妊娠時に母親が精神的
ストレスを受けると、生まれた子供のテロメアが短いことも報告されている。これらの結果は、精神的ストレスを含む様々なストレス
によりテロメアが短くなり、それを介して、寿命や代謝制御が変化することを示唆している（図1）。しかしストレスによるテロメ
ア短縮のメカニズムは全く不明であり、そのためこのような考えはまだ広く受け入れられていない。

2. 研究の目的

様々な精神的ストレスを受けているヒトでは、テロメアの長さが短いことが、報告されている。テロメアの長さは寿命や代謝制御
に関連することが示されているので、この結果は、「精神的ストレスが寿命や代謝制御にも関連する」ことを示唆している。しかし、
様々なストレスがテロメアの長さを調節するメカニズムが全く不明なため、「ストレスがテロメアの短縮を引き起こす」との認識は、
まだ一般には受け入れられていない。私達は最近、ストレス応答性のATF-2ファミリー転写因子が、ストレスによるテロメアの短縮に
関与することを示唆する結果を得た。そこで本研究では、ATF-2ファミリー転写因子を介した、ストレスによるテロメア短縮のメカニ
ズムを明らかにし、「ストレスがテロメアの長さを制御すること」を証明したい。

3. 研究の方法

ストレスによるテロメア短縮におけるATF-7 (ATF-2ファミリー転写因子の一つ) の役割を明らかにするため、1) ATF-7がテロ
メアに局在するメカニズムと、2) ATF-7を

介したテロメア短縮のメカニズムを明らかにする。すでにATF-7がテロメア局在因子Ku複合体に結合することを見出している
ので、Kuを介してATF-7がテロメアに局在することを証明する。また、ATF-7のリン酸化がKuとの結合を阻害することを見出している
ので、ストレスによるATF-7のリン酸化がKuとの結合阻害を引き起こし、テロメアからの遊離とテロメア短縮を誘導することを証明する。
具体的にはATF-7、Ku複合体、テロメラーゼ (TERT) に対する抗体を用いて、ChIP-Slot Hybridizationを行い、これらの因子のテロ
メア上での局在量を測定した。そして、ATF-7を欠損させた場合、Ku複合体の量をsiRNAで低下させた場合、そしてTNF- α 刺激により
ATF-7がp38によりリン酸化された場合に、これらのテロメア上での存在量がどのように変化するかを解析した。

4. 研究成果

野生型MEFs (mouse embryonic fibroblasts) をTNF- α 処理するとテロメアが短縮するが、ATF-7 KO MEFsではテロメア短縮が見られないことを確認した。次に、
ATF-7がテロメアに局在するメカニズムと、ATF-7を介したテロメア短縮のメカニズムを明らかにするため、ATF-7と結合する因子を精製し、Ku複合体を同定した。Ku70とKu80
から成るKu複合体はテロメラーゼ (TERT) をテロメアにリクルートする役割を持っている。一連の解析の結果、ATF-7、Ku複合体、
TERTは複合体を形成し、テロメアに局在することが示された。従って、テロメラーゼ (TERT) のテロメア上での存在量は、ATF-7、
Ku複合体の量に依存している。さらにTNF- α 刺激で、ATF-7がストレス応答性キナーゼp38でリン酸化されると、ATF-7とTERTがテロメ
アから遊離し、テロメア短縮が引き起こされることが示された。この結果は、ストレスによりテロメア短縮が誘導されるメカニズム

として大変ユニークなものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

1. Takao K, Kobayashi K, Hagihara H, Ohira K, Shoji H, Hattori S, Koshimizu H, Umemori J, Toyama K, Nakamura HK, Kuroiwa M, Maeda J, Atsuzawa K, Esaki K, Yamaguchi S, Furuya S, Takagi T, Walton NM, Hayashi N, Suzuki H, Higuchi M, Usuda N, Suhara T, Nishi A, Matsumoto M, Ishii S, Miyakawa T (2013). Deficiency of Schnurri-2, an MHC Enhancer Binding Protein, Induces Mild Chronic Inflammation in the Brain and Confers Molecular, Neuronal, and Behavioral Phenotypes Related to Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* in press. doi: 10.1038/npp.2013.38. (査読有)
2. Seong KH, Ishii S (2013). Su(fu) switches Rdx functions to fine-tune hedgehog signaling in the *Drosophila* wing disk. *Genes Cells* 18, 66-78. doi: 10.1111/gtc.12018. (査読有)
3. Seong KH, Maekawa T, Ishii S (2012). Inheritance and memory of stress-induced epigenome change: roles played by the ATF-2 family of transcription factors. *Genes Cells* 17, 249-263. doi: 10.1111/j.1365-2443.2012.01587.x. (査読有)
4. Kanei-Ishii C, Nomura T, Egoh A, Ishii S (2012). Fbxw5 suppresses nuclear c-Myb activity via DDB1-Cul4-Rbx1 ligase-mediated sumoylation. *Biochem*

Biophys Res Commun. 426, 59-64. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.032. (査読有)

[学会発表] (計6件)

- 1) 石井俊輔
ストレスによるエピゲノム変化の遺伝
第85回日本生化学会年会、12月15日
(2012)、福岡。
- 2) Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia
宮川剛, 高雄啓三, 萩原英雄, 大平耕司, 昌子浩孝, 服部聡子, 小清水久嗣, 梅森十三, 高木豪, 石井俊輔
第35回日本分子生物学会年会、12月14日(2012)、福岡。
- 3) 吉田圭介, 前川利男, Renard-Guillet Claire, 白髭克彦, 石井俊輔
マクロファージの炎症時における ATF-7 の機能解析
第35回日本分子生物学会年会、福岡、12月13日(2012)、福岡。
- 4) 前川利男, 劉彬彬, 吉田圭介, 仲村賢一, 田久保海誉, 石井俊輔
転写因子 ATF-7 を介したストレスによるテロメアの長さの制御第35回日本分子生物学会年会、12月13日(2012)、福岡。
- 5) 成耆鉉, 李棟, 中邑亮一, 石井俊輔
ショウジョウバエにおけるストレス依存的エピジェネティック制御とその遺伝の解析
第35回日本分子生物学会年会、12月12日(2012) 福岡。
- 6) 石井俊輔
Role of ATF-2 family transcription factors in inheritance of epigenetic

change induced by stress

第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本
細胞生物学会合同大会、5 月 31 日 (2012)、
神戸。

[その他]

ホームページ等

[http://rtcweb.rtc.riken.jp/lab/mg/mg.ht
ml](http://rtcweb.rtc.riken.jp/lab/mg/mg.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 俊輔 (ISHII SHUNSUKE)

独立行政法人理化学研究所・石井分子遺伝学
研究室・上席研究員

研究者番号：00124785

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者