

昆虫のテロメア維持機構(2) : 蚊のテロメア

ユスリカは双翅目糸角亜目(蚊の仲間)に属するが、ユスリカの幼虫は一般にアカムシと呼ばれ、成虫も人の血を吸うことはない。ユスリカでは、数塩基ではなく数百塩基からなる長い反復配列(telomere-associated (TA) repeat)が染色体末端領域を構成している。その反復単位の長さは *Chironomus pallidivittatus* で 340 bp、*C. tentans* では、350 bp の長さであり、連なって 200kb もの染色体末端を構成している(Nielsen et al. 1990; Cohn et al. 1992)。このような数百塩基以上の長さの反復配列は、他の生物でもテロメア反復配列のすぐ内側のサブテロメア領域に存在していることが多い。昆虫も例外ではなく、例えばタイワンエンマコオロギでは数 kb という非常に長い反復単位を持つサブテロメア繰り返し配列がテロメア反復配列の内側に位置している(Kojima et al. 2001)。ユスリカの反復配列は染色体の最末端に位置するものの、やはりサブテロメア反復配列に由来するものと考えられている。なぜならば、出芽酵母やマウスなどで実験的にテロメア反復配列を取り除いた場合に、サブテロメアの繰り返し配列が増幅されてテロメアの機能を代替する現象が報告されているためである(Niida et al. 2000; Chen et al. 2001)。

ユスリカの TA repeat はテロメア反復配列とは単位長が全く異なるため、テロメラーゼによって合成されているとは考えにくい。また、転移因子やプラスミドと異なり、自己複製できるようなタンパク質もコードしていない。よって TA repeat は複製エラーや組み換えなどによって受動的に複製されていると思われる。TA repeat の増幅機構はまだ証明されていないが、状況証拠からすると遺伝子変換(gene conversion)が有力である。*C. pallidivittatus* の TA repeat にはいくつかのサブファミリーがあり、そのサブファミリー間のモザイクのコピーが多数見つかっている(Cohn et al. 1992)。これはサブファミリー間で遺伝子変換が頻繁に起こっていることを示している。残念ながら、ユスリカで遺伝子変換がテロメア伸長に寄与していることを直接示した研究はなされていない。しかし、双翅目の中でもユスリカと同じ短頸亜目に属するガンビエハマダラカ(*Anopheles gambiae*)でこれを示唆する報告がある(Roth et al. 1997)。ガンビエハマダラカはマラリアを媒介する蚊として有名である。ユスリカと同様、テロメア反復配列を持たないガンビエハマダラカは、第2染色体左末端に 0.8 kb からなる反復配列を持っている。この配列は他の染色体末端には存在しない。Roth らはこの反復配列内に外来遺伝子を挿入した系統を作成し、数世代維持した。子孫のテロメアを観察したところ、テロメアが短縮した個体と伸長した個体がいることを発見した。伸長が起こっている個体の中には、外来遺伝子を含めた領域が重複しているものが見られた。外来遺伝子も 0.8 kb の反復配列も他の染色体上には存

在しないので、これは染色体間の組み換えではなく、同一鎖内での非相同組み換え、遺伝子変換、あるいは複製の際のスリップなどによってテロメア伸長が起こったことを示している。

ユスリカのテロメア構造を精力的に研究している Edström のグループは、ユスリカの TA repeat が、テロメア反復配列に由来するというモデルを提示している (Nielsen and Edstrom 1993)。TA repeat には、領域によって顕著な G/C 比の違いが見られる。ある領域は 3' 側が染色体末端に向かう DNA 鎖に G が多いのに対して、別の領域ではセントロメアに向かう鎖に G が多い。テロメララーゼによって合成されたテロメア反復配列（昆虫の場合には、TTAGG）では、片方の鎖（TTAGG 鎖）にのみ G が、もう一方の鎖（CCTAA 鎖）にのみ C が存在している。彼らのモデルでは、変異が蓄積したテロメア反復配列の一部にだけ逆位が起こって、このような顕著な G/C 比の偏りが見られるようになったとしている。通常のテロメア反復配列でも染色体の内側へ向かうほど変異が多くなる。最末端のテロメア反復配列はテロメララーゼによって合成されるが、内側のテロメア反復配列は通常の DNA 複製によって複製される。テロメア反復配列は遺伝子と異なり淘汰圧が弱いので、変異が蓄積しやすい。結果、繰り返し複製されることになる内部のテロメア反復配列は新しく作られる末端よりも変異が多くなる。このように変異が蓄積したテロメア反復配列がサブテロメア領域の繰り返し配列となったとすれば、G/C 比が偏っているはずである。Nielsen らは、ここに転移因子が挿入され、かつ逆位が起こったと仮定して、G/C 比の偏りを説明しようとしている。

サブテロメアの反復配列がテロメアの反復配列になって増幅する機構は、テロメララーゼによるテロメア反復配列合成のバックアップとしてどの生物にも存在していると考えられている。上述の出芽酵母やマウスの例は、この考えを証明している。しかし、自然界でテロメララーゼに依存せずにテロメア複製を行っている生物はタマネギの仲間と一部の昆虫しか知られていない。おそらく実験系では維持できても自然界では淘汰されてしまうのであろう。ならば、何故双翅目昆虫ではそのような機構が維持され得たのか？もう一つの疑問は、いつテロメララーゼの機能喪失が起こったのかである。ユスリカからどこまで遡ることができるのか？蚊の共通祖先なのか、それとも双翅目昆虫全体の共通祖先なのか？実は、同じ双翅目昆虫であるショウジョウバエでは、かなり異なった機構によってテロメアが維持されている。次の章では、ショウジョウバエのテロメア維持機構を紹介した上で、テロメララーゼの機能消失の時期を議論してみたい。

Nielsen L, Schmidt ER, Edstrom JE.

Subrepeats result from regional DNA sequence conservation in tandem repeats in *Chironomus*

telomeres.

J Mol Biol. 1990 Dec 5;216(3):577-584.

Cohn M, Edstrom JE.

Telomere-associated repeats in *Chironomus* form discrete subfamilies generated by gene conversion.

J Mol Evol. 1992 Aug;35(2):114-122.

Kojima KK, Kubo Y, Fujiwara H.

Complex and tandem repeat structure of subtelomeric regions in the Taiwan cricket, *Teleogryllus taiwanemma*.

J Mol Evol. 2002 Apr;54(4):474-485.

Niida H, Shinkai Y, Hande MP, Matsumoto T, Takehara S, Tachibana M, Oshimura M, Lansdorp PM, Furuichi Y.

Telomere maintenance in telomerase-deficient mouse embryonic stem cells: characterization of an amplified telomeric DNA.

Mol Cell Biol. 2000 Jun;20(11):4115-27.

Chen Q, Ijima A, Greider CW.

Two survivor pathways that allow growth in the absence of telomerase are generated by distinct telomere recombination events.

Mol Cell Biol. 2001 Mar;21(5):1819-1827.

Roth CW, Kobeski F, Walter MF, Biessmann H.

Chromosome end elongation by recombination in the mosquito *Anopheles gambiae*.

Mol Cell Biol. 1997 Sep;17(9):5176-83.

Nielsen L, Edstrom JE.

Complex telomere-associated repeat units in members of the genus *Chironomus* evolve from sequences similar to simple telomeric repeats.

Mol Cell Biol. 1993 Mar;13(3):1583-1589.

2006/08/08

小島 健司 著
禁 無断複写転載