

特別講演3

私のプロテアソーム研究 ～幸運と不運に彩られて～
田中 啓二（公益財団法人東京都総合医学研究所所長）



生体を構成する主要成分であり生命現象を支える機能素子であるタンパク質は、恒常的にリサイクルして細胞内を浄化し、新鮮さを保つことによって健康を維持している。実際、細胞内の全てのタンパク質は、千差万別の寿命をもってダイナミックに代謝回転しており、生物はこの動的平衡を通して良・不良を問わず不要なタンパク質をクリアランス(浄化)して生体の恒常性を維持している。この新陳代謝の中心はタンパク質分解が担っているが、高齢化社会を迎えた今日、タンパク質品質管理の破綻を主因として発症する疾病(アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患やガン等)が急増しており、タンパク質分解の生理と病態に関する研究の重要性は、拡大の一途を辿っている。

さて成人は1日あたり約 85kg の ATP を消費、同量の ATP を解糖系やミトコンドリアの呼吸鎖複合体・F₀F₁-ATP 合成酵素で作っている。ATP は主として生体高分子の合成(吸エルゴン反応)のために使用されるが、それらの分解(発エルゴン反応)には不要である。しかしながら 1953 年に Simpson が「この熱力学の法則に反して、肝切片を用いた研究からある種のタンパク質分解には代謝エネルギー(ATP の加水分解)が必要である」という大胆な考えを提唱した。Simpson の仮説は 1970 年代中頃に再評価されて正しさが判明し、その後の機構解明の研究からエネルギー依存性の新しい選択的なタンパク質分解系“ユビキチン・プロテアソームシステム”の存在が明らかになった。

私は 1983 年「真核生物のタンパク質分解におけるエネルギー要求性の2段階説」を発表し、この仕組みの解明を生涯の研究テーマと目論んだ。即ち、タンパク質分解の目印として作用するユビキチン系(ATP 依存的な翻訳後修飾分子)が発見された頃(1980 年前後)から、私はそのパートナーであるタンパク質分解酵素の研究を開始し、プロテアソームと名付けた巨大で複雑なタンパク質分解装置(ATP 依存性プロテアーゼ複合体)を発見、今日まで一貫してその構造と機能から生理・病態に至る研究を多面的に推進してきたのである。私のプロテアソーム複合体の研究は、(1)初期の酵素学、(2)一次・高次構造の解析、(3)形成(分子集合)機構の解明、(4)動態・作動機構の解明、(5)分子多様性(免疫型プロテアソームや胸腺プロテアソーム)の発見による分子免疫学、(6)パートナーであるユビキチンやオートファジーと連携した病態生理に関わる研究、など多岐に亘る。

研究の流れを私的に辿ると、偶然による成功と必然的な失敗の連続であったが、その結果として学術的に辺境領域にあったタンパク質分解が未曾有の発展を遂げ、21 世紀における生命科学の最重要テーマの一つに押し上げることに些か貢献できたことは僥倖であった。実際、プロテアソームの阻害剤として開発された bortezomib(商品名 velcade[®])が出色の抗ガン剤として国内外(約 100 カ国)で頻用され、多くの多発性骨髄腫の患者を救う(現在、他の薬剤と併用する combination therapy として血液ガンのみならず固形ガンにまで適用を拡大する臨床治験が進行中である)と共に巨額の富(年間売上額が 2000 億円を遥かに超える分子標的治療薬)を産んできた状況を鑑みると、昨今流行りの創薬とは無縁であった私の研究の不覚に愕然とせざるを得ないが、この酵素の(阻害剤開発を除く)A~Z に至る基礎研究を網羅的に邁進してきたことで研究者の矜持を維持してきた(世間ではこれを“負け惜しみ”あるいは“痩せ我慢”と言う・・・)。兎も角も、当時未知であった巨大で複雑な酵素の研究に科学者としての一生を賭けることを決意し実直に挑んできた若き日の野望が、大きな成功を収めることができたのは、叡智の誉れ高い多くの先輩諸氏の助力と同時に共に切磋琢磨して歩んできた同僚・学生たちの努力の賜物であり、これら多くの人たちとの出逢いが、私の研究史における最大の幸運であったと思う。

本講演では、長年に亘り継続して推進してきた私のプロテアソーム研究史を、幸運と不運に翻弄されてきた逸話として、オーバービューする。