

創発セミナー第1回報告（後半）

社会全体で支えたい！ 評価されにくい新領域の基礎研究を

大隅基礎科学創成財団 理事長 大隅良典氏

先ごろ神田の学士会館において開催された大隅基礎科学創成財団「第1回創発セミナー」【写真1】。後編では、財団理事長である大隅良典氏【写真2】の講演「Lessons From Yeast」（酵母からの教え）をレポートする。同氏は「私は異能の天才ではありません。ごく普通の研究者が、なぜノーベル賞をもらったのか。それが申し上げたいポイントの1つです。私は最近研究者として良い時代に生きてきたと強く思います。今の時代だったらこれから話すような展開にはならなかったと思うからです。今後の日本の基礎科学分野では、日本中で期待されるようにノーベル賞科学者が出現するかという点が懸念されます。」と述べ、そのような視点から、自身のオートファジーの研究がノーベル賞につながるまでの道のりについて振り返った。



【写真1】 学士会館で開催された大隅基礎科学創成財団「第一回創発セミナー」の様

【写真2】 大隅基礎科学創成財団 理事長 大隅良典氏

あまり関心をもたれない酵母細胞の液胞に着目し、その謎を徹底的に探る

「科学とは、人間の知的な“好奇心”に基づいた、極めて自然な人間の活動の一つです。日本では、科学と技術がひと括りで語られることも多いですが、実は両者は異なる、という認識が重要です。つまり、科学とは原理を発見することであり、技術とは発明によって社会に貢献することで、それぞれ異なりますが、互いに大きな影響を及ぼしながら発展してきました」(大隅氏)【写真 2】。

同氏は「科学は人間の活動の一部であるので、どういう時代に生きているかということと切り離すことができません。」とし、なぜ自身が“タンパク質の分解”について興味を抱いたのか、これまでの履歴を追って紹介した。

終戦の半年前に福岡で生まれた大隅氏。周りに自然が残された環境で育ったことが、後の人生にも大きな影響を与えた。東京大学に入学後、当時発展を始めた分子生物学に興味を抱き、現在の研究領域に踏み出した。その後、同大学院や、ロックフェラー大学の研究員などを経て、1976年に東京大学に戻った。

同氏は研究材料として酵母に注目した。

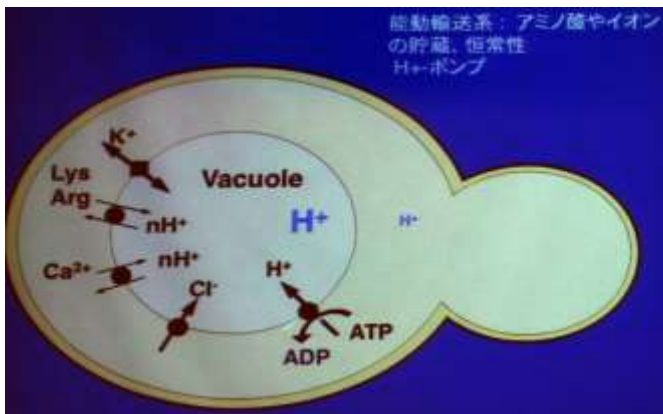
「単細胞生物で扱いやすく、私たちの体の“真核細胞”の特徴を備え、多くの情報を持ったモデルが酵母です。進化のプロセスで、すべての生物は1つの共通の祖先を持っていることから、基本原理は酵母の研究で解けると考えました」(大隅氏)。

そこで東京大学に戻った際に、酵母の研究を始めることになった。すでに多くの人が着手している分野ではなく、あまり人が関心を示さない「液胞」(Vacuole)に着目し、その生理機能に挑戦することにしたようだ。植物細胞の液胞は大きく、細胞体積の比率で90%を占める。しかし当時、その役割を問う者はいなかった。

「液胞は、それほど重要な機能を持っていないと考えられていました。植物細胞では液胞が細胞体積の90%以上を占めています。実はタケノコが一日に1mも伸びることができるのは植物細胞が液胞をもっていることで説明されるのです。植物が大きな液胞をもっていることは中学校で習って皆知っていることですが、なぜ液胞をもっているかを考えたことのある人はそれほどいません。知っていることと理解したと言うことには大きな違いがあります。知った気にならずもう一步踏み込んでみると面白い世界が開けてきます。植物の液胞は花の色、果物の味、酸や大豆のタンパク質を貯めていて私たちは日常的にその恩恵に預

かっているのです。重要な未知の問題は、まだ無限にあります」(大隅氏)。

同氏は、液胞の役割を解明するために、大量培養して液胞膜を精製して解析することに毎日を費やした。そして液胞がアミノ酸など多くの能動輸送系を持ち、水素イオン濃度の勾配が駆動力としていることを明らかにした【写真3】。



【写真3】液胞膜の輸送系。水素イオン濃度の勾配が駆動力としてはたらいっている

タンパク質の合成・分解と、オートファジーの提唱まで

次に大隅氏は、研究室主宰者としての独立を機に「液胞が細胞内のタンパク質の分解機能を担っているのか？」という研究テーマに舵を切った。

タンパク質は、栄養素の1つとして知られているが、近代生物学の位置づけは解りづらい。現在、科学者がタンパク質を研究するのは、生命現象のほぼ全てに、タンパク質が関与しているからだ。タンパク質は20種類のアミノ酸が結合した高分子であり、その配列順序は遺伝子によって決められている。

また生体膜という細胞の基本単位も馴染みのない概念である。外界と自分自身を分けるために「生体膜」という脂質二重層と膜タンパク質が閉じた空間を作り出し、細胞内が区画化され、さまざまな情報をやり取りする。細胞内のタンパク質分解はいかに動的であるかを理解してもらうために、大隅氏は大学の最初の講義で「私たちの体では、1秒間に何個の赤血球が造られているのか？」という質問を必ず投げたという。

「実は赤血球という細胞は1秒間に300万個、その中のヘモグロビンは1000兆個も造ら

れます。これだけ、タンパク質の分子が合成されても、体が赤血球だらけにならないのは、同じ数が壊れているからです。この事実から、いかに生命がダイナミックであるかを理解してもらいたいと考えたからです」(大隅氏)。

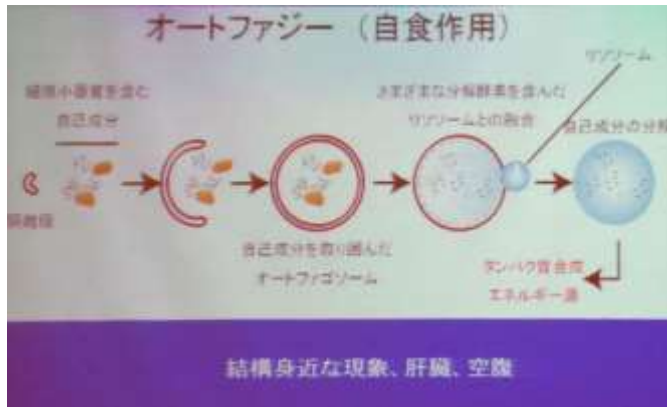
栄養学的には、60 kg の人間はタンパク質を 1 日に 70 g ほど必要とする。これらをアミノ酸に分解し、体に取り込む。一方、体内で毎日約 240 g のタンパク質がつくられる。2つの数字から人体は、アミノ酸とタンパク質のダイナミックなリサイクルシステムであることが分かる【写真 4】。



【写真 4】アミノ酸とタンパク質のダイナミックな関係。まさに人体のリサイクルシステムと考えられる

細胞内タンパク質の分解についての研究は、1955 年にベルギーの細胞・生化学者のド・デューブがリソソームを発見したことで大きな注目を浴びた。その後、彼は 1962 年に自分自身を食べるという意味の「オートファジー」(自食作用) という新しい言葉を提唱した。

細胞が飢餓に陥ると、細胞内小器官(オルガネラ)を含む自己の構成成分を取り囲んだ「オートファゴソーム」(Autophagosome) という二重膜構造ができ、様々な分解酵素を含んだリソソームが融合して自己成分が分解する。それがタンパク質の合成とエネルギー源になる【写真 5】。しかし当時は電子顕微鏡の観察しか手段がなかったため、分子機構の詳細まで解明できない時代が続いた。

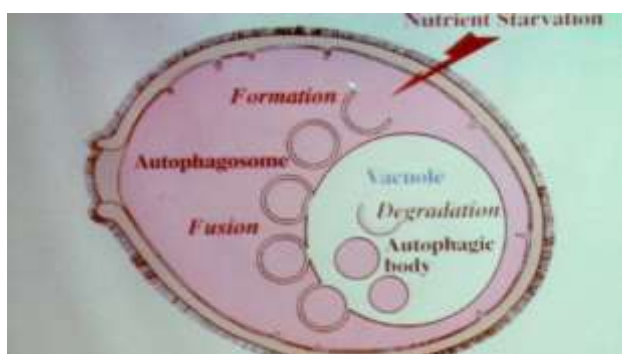


【写真 5】 オートファジー（自食作用）の模式図

オートファジー現象を確認し、遺伝子学的なアプローチでタンパク質を特定

そこで大隅氏は、オートファジーのメカニズムを解くための実験を試みた。アミノ酸の重要な構成元素である窒素を欠いた培地で酵母を培養した。加水分解酵素がない酵母株で観察すると、液胞内で多数の黒い粒子のブラウン運動が観察できた。

その後に電子顕微鏡により、同氏は観察した黒い粒を「オートファジックボディ」（Autophagic body）と名付けた。実は、前出のオートファゴソームが、液胞に融合し、液胞内に放出された構造であった【写真 6】。



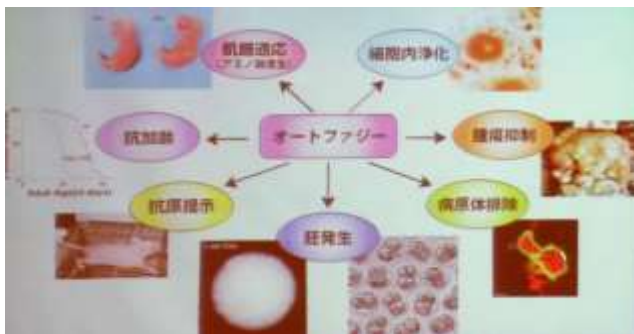
【写真 6】 酵母細胞のオートファジー過程の模式図

この過程がオートファジーの現象そのものであることを確認した同氏は、次に遺伝子学的なアプローチで、オートファジーに必要な遺伝子の特定を試み、初期スクリーニングで 14 個の遺伝子（ATG 遺伝子）が関係していることを突き止めた。

「私にとって非常に幸運だったことは、東京大学教養学部の小さな研究室から、基礎生物学研究所という場を得て、多くの研究者が参加してくれたことです。数年間で合計 18 個の遺伝子を発見でき、その役割も分かりました。これらの遺伝子は、オートファゴソーム形成に必須のものでした」(大隅氏)。

関係する遺伝子を解明したことで、従来まで進まなかったオートファジーの動物細胞での研究も新しい時代を迎えることとなった。マウス実験でオートファジーの誘導を可視化したり、ノックアウト手法でオートファジーの役割が徐々に判明した。

「私たちが当初考えた、飢餓に対する応答で栄養素を確保するはたらき以外にも、オートファジーには細胞内の有害な物質の浄化や、細胞内に侵入した病原体の排除、さらに最近では腫瘍の抑制などにも関連していることが分かりました」(大隅氏)【写真 7】。



【写真 7】 オートファジーの可能性。細胞内の浄化作用や腫瘍の抑制などにも関係

このようにオートファジーの研究が飛躍的に発展した。同氏が研究に着手した当時は、年に数十本程度だった論文数も、いまや年間 5,000 本以上にもなったという。

最後に大隅氏は「40 年間にわたり、オートファジーを研究できたことは、私にとって大変幸運なことでした。ただし研究はまだ発展途上です。これからも酵母に執着しながら研究を続けたいと思います。このような研究を継続できたことが、私が良い時代に生まれてきたと感じる所以です。しかし現在、そういうことが許されなくなっているという懸念があります。それが財団を立ち上げた動機です。なんとか現状を変えたい、これがモチベーションになっています」と強調した。

本セミナーのクロージングには、同財団 評議員である野間 彰氏 (アクト・コンサルティング) が登場した【写真 8】。



【写真 8】大隅基礎科学創成財団 評議員 野間 彰氏（アクト・コンサルティング 取締役）

同氏は「大隅理事長が液胞の研究を始めた当時、周りの認識は“液胞はごみ溜め程度のもの”でした。つまり、将来ノーベル賞を獲るような研究であっても、成果が出るまで誰にも評価はできないわけです。評価ができないならば、基礎科学は社会が支えるしかありません。アメリカの有名大学では1,000億円もの寄付が集まるところがあります。日本の大学の場合、寄付額はその十分の一から数十分の一です。今のままでは、誰もやらない新しい領域に与えられるノーベル賞が、日本から出なくなると感じています。本財団は、純粋な好奇心や問題意識を基に、誰もやらない新しい領域を研究している、資金が得られない研究を助成し、基礎科学を社会が支えるコンセンサスを構築することを目的に活動しています。一人でも多くの方が大隅理事長の考えにご賛同くださり、支援をくだされば幸いです」とまとめた。

（文責：井上猛雄 ライター）