

2015年・2016年のノーベル医学・生理学賞

山野 昭人*

2016年のノーベル医学生理学賞は、2年連続で日本人科学者が受賞するという快挙となった。受賞者は東京工業大学の大隅義則教授で、受賞理由はオートファジーの発見である^{(1), (2)}。オートファジーは生物学分野の研究者の間ではよく知られているが、一般的には認知度が低いため、大隅先生の業績の価値は直感しにくいかもしれない。しかしながら昨年2015年に同賞を受賞された北里大学の大村智教授の業績、すなわち毎年数十万人以上、累計2億人以上を失明から救っていると推定されるイベルメクチンの発見と同様、極めて重要な発見である。本稿ではまず大村先生の業績を振り返り、次に本年受賞された大隅先生の業績を紹介する。

大村先生は、毎年約1800万人が罹患すると推定されている、オンコセルカ症⁽³⁾の治療薬イベルメクチン(ivermectin)の元となるアベルメクチン(avermectin)⁽⁴⁾の発見が認められ、2015年ノーベル医学・生理学賞を受賞された。オンコセルカ症罹患者は主に熱帯地域やアフリカ南部、中南米の河川流域に集中しており、感染すると激しいかゆみや発疹、癬痕、視覚障害が起こり、重篤な場合失明に至る。

オンコセルカ症は河川流域で多く発生することから、河川盲目症とも呼ばれている。河川で繁殖するメスのブユによって伝染するためである。感染サイクルはオンコセルカ症の罹患者をブユが刺すことによって始まる。ミクロフィラリアと呼ばれる前期幼虫はブユに感染しブユの中で幼虫となる。幼虫を保持したブユが健常者を刺すと幼虫が皮膚に侵入する。侵入した幼虫は成虫となり、生んだ卵がミクロフィラリアとなり放出される。ミクロフィラリアは皮膚や眼の組織内を移動し発症する。

このオンコセルカ症の特効薬がイベルメクチン(ヒト用錠剤商品名:メクチザン)である。メクチザンは体重1kgあたり150mgを年1回経口投与するだけで劇的な薬効を示す。血中対流時間が長いためである。副作用も少ない。運搬に便利な錠剤を飲むだけでよい。ため、普及や投与が平易であるのも大きな特徴の一つ

である。1987年から各地で投与が開始されたが、これまでにイベルメクチン耐性のフィラリアは報告されていない。通常の抗菌薬には見られない優れた特徴を併せ持つ、まさに理想的とも言える薬である。このイベルメクチンの元となる化合物アベルメクチンを発見し、共同研究契約を結んでいたメルク社に提供することにより、メクチザンの開発の立役者の一人となったのが大村先生である。

イベルメクチン(図1(a))の元となったアベルメクチンは図1(b)のような構造を持つ。アベルメクチンは土壌に存在する放線菌が天然に生成する化合物である。放線菌は細胞核を持たない原核生物でありながら、真核生物であるカビと似た生態を持つ真正細菌である。当時大村先生の研究室の研究員は、どこに行くにもビニール袋を持ち歩いていただのことである。当該放線菌は静岡県伊東市の川奈ゴルフ場近くの土壌から発見された。持ち帰った土をスクリーニングにかけたところ、これまでに知られていなかった放線菌が発見された。この新たに発見された放線菌はストレプトミセス・アベルメクチニウスと名付けられた。この微生物は種々の微生物に対する抗菌作用を示すデータとともにメルク社に送付された。今回同時受賞となったメルク社のウィリアム・キャンベル博士が、受け取った抗微生物活性のデータをヒントに寄生虫に感染したマウスに培養液を飲ませてみたところ、抗寄生虫作用を持つ物質を産生していることが分かった。大村先生とメルク社のグループは、この微生物から抽出単離した化合物をアベルメクチンと名付けた。現在ヒトに投与されているイベルメクチンは、アベルメクチンを出発物質とする誘導体研究による最適化の結果得られた化合物である。

イベルメクチンの作用機序も明らかにされている。イベルメクチンは線虫のシナプス前神経終末において γ -アミノ酪酸の遊離を促進することにより、節後神経シナプスの刺激を遮断する。これによりミクロフィラリアの活動が麻痺し死滅する。

現在イベルメクチンを服用しオンコセルカ症から逃れている人は、世界中で2億人とも3億人とも言われている。イベルメクチンがこれほどまでに普及した最

*株式会社リガク X線機器事業部 応用技術センター

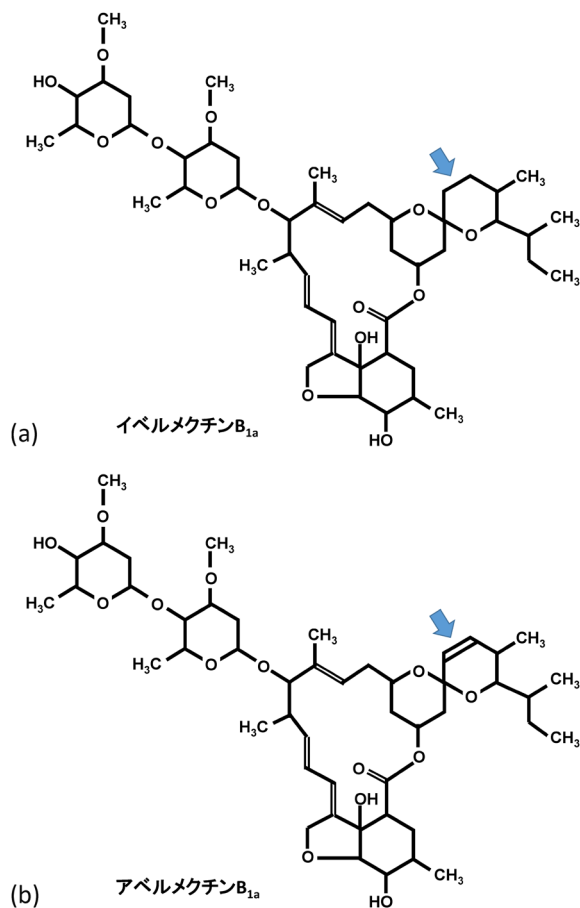


図1. (a) イベルメクチン B_{1a} の分子構造図, (b) アベルメクチン B_{1a} の分子構造図.

大の理由の1つは、開発者であるメルク社が無償提供してきたからである。そもそも通常熱帯病や風土病は経済的に発展途上にある国や地域で起きるため、治療の対象となる人々からの直接の回収を期待することができない。いわゆる風土病薬の開発がなされない最大の理由となっている。新薬の開発には数千億円もかかると言われており、回収の見込みがない場合、対象となる患者数の多少にかかわらず見送られてしまう。当初メルク社も開発さえすれば、政府機関などが購入してくれることを期待していた。メルク社が称賛されるべきなのは、開発費の回収が見込めない段階になっても開発をやめなかったという点である。医薬品は人のためにあるという原則が、企業の生命線である利益の確保よりも優先された例である。メルク社はメクチザンの無料配布により、1987年から7年連続で米経済誌フォーチュンにおいて、「世界で最も尊敬される企業」に選ばれた。

大村先生とメルク社の契約は、当初動物薬の開発に限られていた。イベルメクチンも牛などの家畜の寄生虫駆除薬として歩みだした。イベルメクチンの効果は絶大で、家畜の生産量改善に貢献した。食料供給という間接的な人類への貢献である。食料という観点からはもう一つの貢献がある。オンコセルカ症は河川の近

くで起こるために、多くの人はこうした地区を避けて暮らしている。河川の付近で暮らせないということは、穀物生産に影響する。イベルメクチンには、オンコセルカ症が間接的な原因となっている食糧不足の要因を取り除くという効果もある。家畜で劇的な薬効があったことが、人間への応用につながっていった。通常新薬の開発段階では、構造が最適化された新薬候補化合物の薬効はまず動物で試される。イベルメクチンは家畜に使われていたことから、ヒトへの応用への第一歩はすでに達成されていたことになる。猛威を振るってきたオンコセルカ症も、メクチザンにより2020年には制圧できる見通しである。研究の道標は「人のために」であるという大村先生の誠意、「医薬は人のため」という信念に基づいたメルク社の大英断、2つの大きな誠意の連携が大きな結果をもたらしたと見することもできる。

2年連続での日本人受賞となった2016年のノーベル医学・生理学賞は、オートファジーの発見をした東京工業大学の大隅義則先生に授与された。冒頭でも述べたように、大村先生のイベルメクチンの発見と比べ、その業績は直感しにくい。しかしながらオートファジーは生命体の維持に不可欠な機構であり、分子レベルでの機構の解明が進めば、癌を始めとする様々な疾病に対する新薬の開発にもつながる可能性がある。大隅先生によりオートファジーが最初に観察されたのは、窒素を含まない飢餓培地⁽⁵⁾で分解酵素を欠損した出芽酵母を培養した時だった。通常リソソームに含まれる酵素で分解されてしまう細胞質の構成部品が、酵素欠損により分解されずに残っていたのだ。

オートファジーの「オート」はギリシア語で「自己」を意味し、「ファジー」は「食べる」を意味する。したがってオートファジーの文字通りの意味は「自食」である。自食というとタコがその触手を食べる行為が連想されるが、細胞内で起こるオートファジーは、酵母から哺乳類までの全ての真核生物において強固に保存されている機能である⁽⁶⁾。太古からの真核生物の進化によって淘汰されずに残っているのは、オートファジーが生命維持に必須の機能であるためである。

一般的にヒトが1日に摂取する蛋白質の量は体重1 kg 当たり約1 g であることが知られている。例えば体重60 kg の人は、1日に60 g の蛋白質を摂取することになる。一方、1日に必要とされる蛋白質の量は約200 g と言われている。では一体、残りの140 g はどこから来るのか？ 実は不足分となる蛋白質は、オートファジーによって分解された蛋白質由来のアミノ酸から体内で合成されているのだ。オートファジーは蛋白質を再利用する機構だが、分解されたり、誤って翻訳されたり、部分的に翻訳された不要な蛋白質の浄化機

構と見なすこともできる。小腸上皮細胞などの数日の寿命しか持たない細胞では問題とはならないが、脳神経などの寿命の長い細胞にとって老廃物の除去は必須な機構である。原核生物がオートファジーを持たないのは、生活環が短いからである。

オートファジーは、多細胞生物の胚発生において各器官が形成される過程である細胞分化においても、重要な役割を担っている。細胞が分化し新しい機能を獲得するためには、不要となった細胞の部品を廃棄し、新たに必要となった部品に作り替える必要があるからである。オートファジー研究がさらに進めば、癌幹細胞からの分化によって引き起こされる癌の再発を制御する薬剤の開発が可能となるかもしれない。

細胞外の物質を捕捉し分解する機構は以前から知られており、エンドサイトーシスと呼ばれている。一方オートファジーは、細胞内の蛋白質および器官を分解する機構である。主に3種類のオートファジーが存在する。ミクロオートファジー、マクロオートファジー、シャペロン介在性オートファジーである。ミクロオートファジーでは、リソソームが細胞質を直接包み込み、蛋白質を分解する。シャペロン介在性オートファジーでは、シャペロンによって認識される蛋白質が、リソソームの膜を通過し内部で加水分解される。3種類のオートファジーのうち、マクロオートファジーが最も広く研究されているため、通常「オートファジー」というと、マクロオートファジーを指す。2016年ノーベル生理学・医学賞の対象となったのも、このマクロオートファジーである。図2はオートファジーの機構の模式図である⁽⁷⁾。第1段階で分解の対象となる物質や器官が脂質2重層膜に取り囲まれる。この細胞小器官はオートファゴソームと呼ばれている。第2段階でオートファゴソームはリソソームと融合する。これはオートリゾソームと呼ばれている。リソソームは蛋白質分解酵素などの種々の分解酵素を含むため、蛋白質はアミノ酸に、糖は単糖類に、核酸はヌクレオシドに分解される。分解生成物は、オートリゾソームの膜に

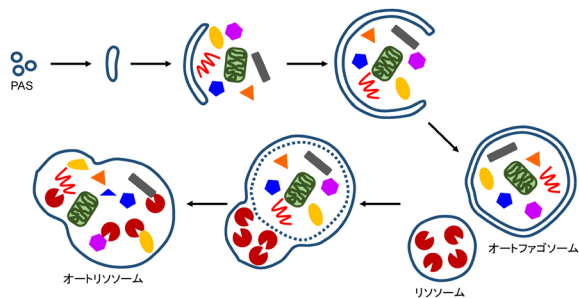


図2. オートファジーの模式図。オートファゴソームが様々な分解酵素を持つリソソームと融合することにより、オートファゴソームに取りこまれた細胞質中に存在する蛋白質等が分解される。加水分解によって生成したアミノ酸は、新しい蛋白質を合成する部品として再利用される。

存在するトランスポーターによって細胞質に放出され、再利用される。

オートファジーに関与する因子として、40種類以上の蛋白質が同定されている⁽⁸⁾。これらの蛋白質は、「オートファジー (Autophagy)」から3文字を取り Atg 蛋白質と命名されている。オートファジーの研究に使用されている主な分析装置は、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、電子顕微鏡である。しかしながら分子・原子レベルでの詳細な機構の解明には、単結晶X線構造解析によつてのみ決定することができる高分解能構造が必要である。このような観点から、様々な機能や機能に必要な形状を有する Atg 蛋白質の包括的な構造解析が進行中である。詳細な機構が原子レベルで解明されれば、オートファジーを制御する分子標的薬を設計することが可能となる。オートファゴソーム形成の全ての機構が原子レベルで解明されるまでには、まだ長い道のりがあるが、オートファゴソームの形成の初期段階であるオートファゴソーム前駆体 (PAS: Pre-Autophagosomal Structure) の形成の機構は既に解明されている。リガクの装置のユーザーである北海道大学微生物学研究所の野田博士と稲垣教授は、この機構の理解に多大な貢献をされている⁽⁹⁾。稲垣教授が昨年2016年に御逝去されたのは、科学界にとって大きな損失である。

18種類の Atg 蛋白質が PAS 形成に関与することが知られており、それらのうち Atg1, 13, 17, 29 および 31 の相互作用により形成された蛋白質複合体が PAS 形成の引き金となる⁽⁸⁾。ラパマイシン (TOR) の標的は、こ

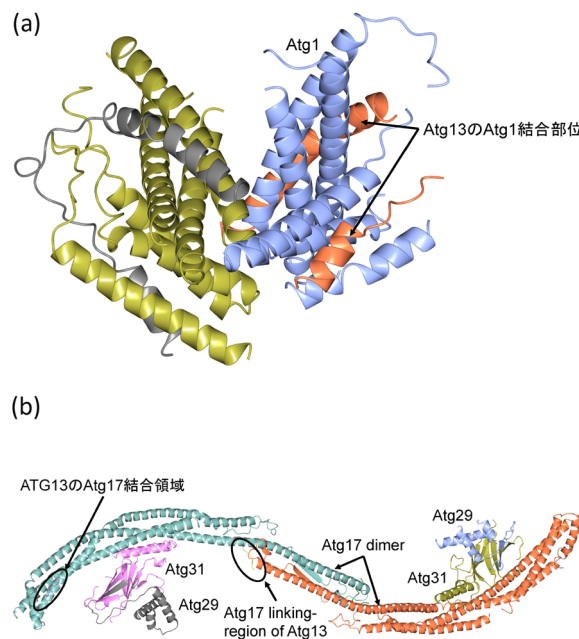


図3. (a) Atg1-Atg13 複合体の構造。 (b) Atg13-Atg17-Atg29-Atg31 複合体の構造。両者について Atg 蛋白質間の原子レベルでの相互作用が、単結晶X線構造解析により明らかにされた。

の蛋白質複合体の形成を制御するキナーゼであることが知られている。TORは細胞内シグナル伝達に関与する典型的なキナーゼでもあり、アミノ酸およびインスリンによる主要な細胞内シグナル伝達の調節因子でもある。図3aおよび3bは、それぞれAtg1-Atg13複合体⁽⁹⁾およびAtg13-Atg17-Atg29-ATG31複合体の結晶構造を示す⁽¹²⁾。飢餓誘導によるAtg13の脱リン酸化により、PAS構築経路を誘導するAtg1-Atg13-Atg17-Atg29-Atg31複合体 (Atg1複合体) が形成される。

結晶化が極めて困難な巨大蛋白質複合体の構造解析には、近年Cryo-TEMが盛んに用いられるようになってきている。しかしながら単結晶X線構造解析による高分解能構造は、原子レベルでの化学反応を解明するための必須技術として、引き続き利用されると思われる。オートファジーの分子機構の完全解明に向けての、リガク単結晶X線構造解析用装置のさらなる貢献が期待される。

単結晶X線構造解析は、新規有機化合物の分子構造の決定にも極めて有用である。ケンブリッジ結晶構造データベースを検索したところ、大村先生が関与された構造は2015年10月現在で38件もあり、明らかになったものだけでもそのうちの13件が、AFC5RやMercuryなどのリガク製単結晶装置を用いて構造が決定されたものだった。

参考文献

- (1) K. Takeshige, M. Baba, S. Tsuboi, T. Noda and Y. Ohsumi: *The Journal of Cell Biology*, **119** (1992), 301–311.
- (2) M. Tsukada and Y. Ohsumi: *FEBS Letters*, **333** (1993), 169–174.
- (3) 例えば <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index2.html>
- (4) A. Crump and S. Ōmura: *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.*, **87** (2011), 13–28.
- (5) A. Yamano: *Rigaku Journal (English version)*, **32** (2016), No. 1, 1–2.
- (6) A. N. Hale, D. J. Ledbetter, T. R. Gawriluk and E. B. Rucker: *Autophagy*, **9** (2013), 951–972.
- (7) J. H. Hurley and B. A. Schulman: *Cell*, **157** (2014), 300–311.
- (8) N. N. Noda, Y. Ohsumi and F. Inagaki: *Chemical Reviews*, **109** (2009), 1587–1598.
- (9) H. Suzuki, T. Osawa, Y. Fujioka and N. N. Noda: *Current Opinion in Structural Biology*, **43** (2017), 10–17.
- (10) K. Suzuki and Y. Osumi: *FEBS Letters*, **584** (2010), 1280–1286.
- (11) Y. Fujioka, S. W. Suzuki, H. Yamamoto, C. Kondo-Kakuta, Y. Kimura, H. Hirano, R. Akada, F. Inagaki, Y. Ohsumi and N. N. Noda: *Nature Structural & Molecular Biology*, **21** (2014), 513–521.
- (12) H. Yamamoto, Y. Fujioka, S. W. Suzuki, D. Noshiro, H. Suzuki, C. Kondo-Kakuta, Y. Kimura, H. Hirano, T. Ando, N. N. Noda and Y. Ohsumi: *Developmental Cell*, **38** (2016), 86–99.