

タンパク質分解の研究に花が咲いた

勝 沼 信 彦*

2004年度ノーベル化学賞を Hershko, Ciechanover and Rose が “Ubiquitin mediated proteolysis system” で受賞しました。ようやく生体内タンパク質分解の生理的重要性が認められるようになったと言えます。

細胞内タンパク質量は合成と分解のバランスで平衡が保たれ同等に重要であるが、近世、生化学社会ではタンパク質合成の研究のみに花が咲き、タンパク質分解の機構と調節の重要性には目が向けられてきませんでした。しかし、その間にもタンパク質分解の学者の間では、細胞内のタンパク質分解も整然としたオーダード機構で遂行されており調節もされていること、および各種生理現象の Proteolytic signal transduction の重要性などが着実に進められてきていました。

タンパク質分解の機構と調節の根底に横たわる問題は、分解スタートのシグナルの問題と Limited Proteolysis の機構の研究の進歩によると考えられます。燐酸化やアデニル化 (AMP 化) された不活性化酵素タンパク質の方から分解される。この考えが Ubiquitin 化されたタンパク質の半減期が短くなる、Ubiquitin 化という分解スタートのシグナルの考えを導いたものと考えられます。

Ubiquitin mediated proteolysis 研究の根底には 30 余年前に提唱された Goldberg の ATP 依存性タンパク質分解という考えは最も重要な引金になったと思われれます。同じ頃、Hershko グループによっても同様のことが報告されだしました。タンパク質の合成にはエネルギーが必要とは誰もが考えることであり、エネルギー要求性の機構は大発展していたが、当時タンパク質の分解にエネルギーが必要などとは誰も考えていなかった。これは大きな発想の転換でありました。Proteolytic signal transduction cascade に関しては、血液凝固系カスケードや血圧調節系カスケードなどの古い歴史があります。Hormone releasing hormone 類が同一プリカーサーから限定分解の違いにより各種のものが作られるという沼正作博士の研究などは Limited proteolysis が生物情報伝達機構に大切であるという初期の研究として高く評価されるものと考えます。最近ではアポトーシスにおける Death signal transduction が Proteolytic signal transduction の最先端として研究が進んでいます。

さて、細胞内タンパク質分解は大きく三つに分けることができ、それは Ubiquitin 関与のプロテオゾームによる細胞質での分解と、リソゾーム中でのカテプシン関与の分解およびオルガネラ膜による限定分解があります。

我々 Lysosomal Proteolysis の研究者の間では、Lysosomal proteolysis も、特定タンパク質に着目してみれば、オーダードプロセスでの Limited proteolysis でスタートするとの考えがあります。例えばマクロファージのリソゾーム内での抗原プロセッシングを見れば明らかです。抗原はマクロファージのリソゾームで限定分解された特定エピトープが MHC 上に提示されてヘルパー Th1 タイプまたは Th2 タイプに情報伝達が起こります。従って、関与する Cathepsin の種が変われば抗体産生のクラスが変わることが知られています。Lysosomal proteolysis も分解のスタートはオーダード限定分解で起こっていることとなります。最近に至り、内在タンパク質のリソゾーム分解にも Ubiquitin 化が関与している場合があることを大熊博士が提唱しています。Lysosomal proteolysis にも Ubiquitin 化が関与している場合のあることは特記すべきものと考えられます。現在 proteolysis の分野で残っている最大の問題は Post-translational processing と考えられます。全てのタンパク質は Pre-Pro-Mature の型で合成されます。従って、この厳密な限定分解である Processing に共通の機構・形式があるものと考えられます。

以上のように、Hershko らがノーベル賞に到達したのはタンパク質分解の機構と調節、ならびに生理的役割に関する研究に New field open をした功績によると考えられます。さて、ノーベル化学賞の推薦フォーマットには、Discovery of——を尊重して書くようになっており、Not development of——と要求しています。近頃の日本の学会では近代技術を使った美しい Development は尊重するが、新しい分野を開く「ピカッ」とした独創的発想には目を向けない傾向があります。いまだに後進国の姿が抜けられない感があるのは残念です。

*徳島文理大学