

研究の路傍の小さな花の先には

研究者はみなそれぞれの一貫した研究テーマがありそれに沿った追究をしている。どのように追究するか戦略を考え、道を切り開いていくのであるが、時には、その道の路傍に小さな花が目に入る。花は何かの目印のようで、花の先には細い小道があるような、ないような。しばし見とれるのだが、すぐに本道の先を急ぐ。しかし、その小さな花と思っただけのものが、大変な発展性のある事象であることがよくある。

2020年のノーベル化学賞は遺伝子編集の決定的な方法(CRISPR-cas9)を発見した2人の女性研究者に送られたが、その端緒となる発見(1987年、大腸菌のゲノムの中に奇妙な繰り返し塩基配列のある領域がいくつもある)をしたのは石野良純さん(九州大学)だった。石野さんはその発見について論文1報だけで次の研究テーマに移った。

本庶佑さん(大阪大学)は、免疫の抗体のタイプの移り変わり(クラススイッチ、抗原に接してから抗体はIgMからIgG, IgEなどへと生産を変換してゆく)や、抗体の抗原結合部分が激しく変異を起こして強力な抗原結合の抗体が選ばれてゆく過程を解明した。すばらしい発見である。しかし、2018年に本庶さんがノーベル医学生理学賞を受賞した研究は、その研究の過程で遭遇したPD-1についてであった。PD-1は本庶さんの研究のなかでは本命ではなかった。しかし、のちに、PD-1を働かないようにすると免疫系ががん細胞を攻撃するようになることがわかり、ひとつの強力ながん治療法が開発されたのである。

路傍の花に導かれて本道から脇道に入り大きな発見をする例もある。生化学の黎明期の頃、イギリスの動物の寄生虫学者デイビット・ケイリンさんはウマバエを研究していた。ウマバエは馬の足の毛に産卵する。馬はいつも毛を舐めて毛づくろいするので、卵は馬の消化管の中に入りそこで幼虫となり、成長し、糞とともに排出され、土中で蛹になり、羽化して飛んでゆく。幼虫はもちろん呼吸をしているわけで、馬の消化管内では馬が飲み込んだ空気による酸素の濃度は低いのでそれに適応した酸素結合力の強いヘモグロビンを使う。それで、幼虫が体外に出ると、空気中の高い酸素濃度に適応したヘモグロビンに切り替える必要がある(ヒトも出生後に同様のことをやっている)。ケイリンさんはこのウマバエのヘモグロビン変換を研究しているうちに、どうもヘモグロビンではない、褐色のタンパク質があることに気がついた(1924年ごろ)。このタンパク質の溶液を空気(酸素)と一緒に振ると色が消える。調べると、同じようなものが寄生とは関係のない酵母にもある。それでケイリンさんは寄生虫の研究よりもこの不思議な色素タンパク質の研究にのめりこんだ。結局、それはヒトも含めて呼吸するすべての生き物が必要とするシトクロームと呼ばれる細胞の呼吸をつかさどる重要な一連の酵素(複数)であり、ケイリンさんは歴史に残る大発見をしたのである(ただ、ノーベル賞は受賞しなかった・・・シトクロームというものを認めることを拒否する頑迷なドイツの大家オットー・ワールブルグの猛反対のせいだという)。

わたしにも小さな経験がある。15年ほど前、好熱菌のATP合成酵素を大腸菌にむりやり大量に合成させると、同時に分子量2.5万のタンパク質も大量に合成されることに気がついた。過去の文献を調べてみると、PspAという何をやっているかよくわかっていないタンパク質だった。そこでいろ

いと実験してみると、PspA は傷ついた細胞膜の修復をする能力があることが分かった。細胞膜は脂質の膜で細胞内の好適なイオン環境を維持している。ところが脂質で作った膜小胞を有機溶媒で軽く処理すると膜に傷がついて本来通過できないはずのイオンが膜を通過するようになる。そこに PspA を加えると、イオンは通過しなくなるのである (Mol. Microbiol. Oct 2007)。膜にべたべた結合して膜を修復するタンパク質など聞いたことがなく、興味はあったが、それ以上の追及はしなかった。

ところが昨年、一流の学術誌 (Cell, July 8, 2021) に動物の PspA (ESCRT という名で呼ばれる) について3つの論文が同時掲載された (激しい研究の競争があったのですね)。論文内容はほぼ同じようなもので、ESCRT 分子はいくつも集合して曲率の違うさまざまな大きさのリングをつくることができ、膜の表面に結合し膜の融合や分離や修復などの機能をもつ、いわば生体膜の形態変化の仕掛け人であるというのである。

驚いていたら、またつい最近、がん細胞が免疫系の攻撃から自分を守るためにこの ESCRT というタンパク質を使っている、という論文がでた (Science, April 22, 2022)。キラーT 細胞はパーフォリンというタンパク質を放出する。パーフォリンはがん細胞の細胞膜に結合して穴をあけてがん細胞を殺す。ところが、がん細胞の方はその穴を塞ぐために細胞内にある ESCRT を動員して抵抗するのだそうである。私が研究街道の路傍でみた大腸菌のタンパク質は、ヒトにおいてはがん細胞の生き残りの武器ともなる重要なタンパク質だったのである。

研究とは、未知の原野に道を切り開くようなものである。研究者は、結果 (成果) を予測して研究費の申請書を書くのであるが、その通りの結果が得られても (喜ばしいことだが) 意外な発展とはならない。原野では、ときになんだか正体のわからぬもので出くわす。そして後になってそれが大きな発見につながる入口の道標であったことに気が付くのである。

2022. 5. 28

吉田賢右