

カネカ・生命科学賞

有本 博一 氏 (東北大学大学院生命科学研究科・教授)

Hirokazu Arimoto



(業績) 「標的選択的なオートファジー制御技術の開発」

Cargo-selective Regulation of Autophagy

細胞質をリソソーム分解するオートファジーは、ユビキチン-プロテアソーム系(UPS)と並ぶ細胞内の主要分解システムである。大隅良典教授によるオートファジー関連遺伝子同定をはじめ、我が国では世界を牽引するオートファジー研究が数多く行われ、創薬応用にも期待が高まっている。有本氏は、細菌を排除する選択的オートファジーの分子機構を解析し、そこで得た知見を生かしてデグレーダー分子: AUTAC (autophagy-targeting chimera)の開発に成功した。以下に有本氏の受賞対象業績を詳しく紹介する。

近年、創薬化学の分野では、デグレーダーと呼ばれる新モダリティが発展した。これは疾患関連タンパク質のプロテアソーム分解を促進する医薬であり、実験室におけるノックアウト・ノックダウンに似た効果を与える。従来アンドラッグブルとされてきた多くの重要標的に対して有効と期待を集めている。しかし、有本氏の研究開始時点では、オートファジー機構の利用は全く行われていなかった。

オートファジーは選択性を欠くと長く信じられてきた経緯がある。これに伴いオートファジー誘導剤が分解選択性を欠くことも当然のことと受け入れられていた。ところが、今世紀になって抗菌オートファジー(2004年発見)など、隔離膜が特定の基質表面に沿って成長する選択的オートファジーの存在が次々に明らかとなった。現在では、大半のオートファジーが基質選択性を有するとさえ考えられている。2008年頃より有本氏は、選択性発現機構に興味を持ち、A群連鎖球菌感染系での抗菌オートファジーの機序を研究した。その結果、排除の前段階として細菌周囲にS-グアニル化タンパク質が集積することを見出した(2013年)。この知見の一般性を調べるため、非感染条件下で培養細胞に基質タンパク質を発現させ、種々のグアニン誘導体で特異的に修飾したところ、宿主に侵入する細菌と同様にオートファジー分解されることが明らかとなった。ポリユビキチン鎖などタンパ

ク質による修飾反応が、オートファジーを局所にリクルートすることは知られていたが、低分子の関与は初めての知見である。内在性のグアニル化修飾をもとに構造展開を行った結果、p-フルオロベンジルグアニン誘導体が優れた活性を示すことを見出した。この誘導体を分解タグとし、標的化リガンドを組み合わせたキメラ型分子AUTAC (autophagy-targeting chimera)は、細胞内タンパク質の選択的ノックダウンに利用できる。

PROTACなど従来のデグレーダーは、原理的に可溶性タンパク質のみを基質とする。他方、オートファジーは、タンパク質のみならず、他の生体高分子や細胞小器官、病原体など広範な基質を分解可能である。この特徴を反映して、AUTACはミトコンドリアの分解に利用できる。例えば、有本氏はミトコンドリア機能が低下したヒト線維芽細胞にAUTACを適用し、機能不全ミトコンドリアを選択的に除去することに成功した。機能不全ミトコンドリアと正常なミトコンドリアを区別する因子は、両者の形状の違いであることが示唆されている。また、当初は分解促進による細胞内ミトコンドリア量の低下が懸念されたが、AUTACは分解の一方でミトコンドリア生成機構を活性化することが判明し、結果として細胞のミトコンドリア機能を顕著に回復させた。

以上のように、有本氏は自らの抗菌オートファジー研究の成果に立脚し、オートファジー機構を活用する世界初のデグレーダー: AUTACの開発に成功した。革新的創薬手法として国内外から高い評価を受けている。産業応用の面で欧米諸国が先行してきたデグレーダー領域において、我が国のオートファジー基礎研究の高いポテンシャルを改めて顕示したとも言える。よって、同氏の研究業績は、有機合成化学協会カネカ・生命科学賞に値するものと認め、ここに剪定した次第である。