

蛋白化学と免疫学のはざま

大坂府立成人病センター研究所 瀬谷 司

免疫学が現象の体系から分子の解析に入ったのは蛋白化学、分子生物学との融合によるところが大きい。分子研究は本来免疫とは離れた領域で堅い研究体系を形成してきた。免疫学に蛋白生化学的手法を導入したのは R. R. Porter (英国) と G. M. Edelman (米国) である。この2人の Nobel priziers はアミノ酸分析(エドマン分解)から抗体の一次構造を明らかにした。Porter はその後補体の構造研究を目指したため、免疫の分子生化学的研究は補体の領域で飛躍した。私は当時の補体研究から免疫学を志した。この領域から免疫を見る楽しさを北大研修医時代の私に教えてくれたのは長沢滋治先生(当時北大薬学部助教授)であった。氏は阪大蛋白研、鈴木友二門下の俊秀で R. Porter を敬愛し、補体を分子研究に導いた先達のひとりであった。「見えない」細胞応答が「見える」分子反応として語られるのはさながらぼやけた原図からジグソーパズルが完成するような快哉を覚えた。分子の数はあくまで限りがあり競合があるから、当事者は紙一重で天国と地獄を行き交うことになる。私はその時代を片隅から垣間見て育った最後の蛋白化学者という立場で寄稿に応えたい。

補体学が隆盛を極めたのは 1980 年代まででその後下火になる。これには分子生物学が免疫領域に根付いたことでサイトカインなどの微量成分が蛋白(アミノ酸分析)を経ることなしに1次構造の同定が可能になったことが理由として挙げられる。日本の利根川、本庶、谷口(維紹)博士の貢献も大きい。補体はこの潮流に乗り遅れ、それが包含する手法とともに置き去られた。補体蛋白の自己完結的な機能解析や特性の高い測定法に偏重し、自負するところが大きかったための奢りも反省点として挙げられる。私は補体の領域で新規の制御因子を発見し、種間識別機構などの新概念を提出するなど楽しい仕事に恵まれたが、帰国先もなく「補体をしない」条件で現職場に腫瘍免疫学者として奉職せざるを得なかった。しかし、蛋白生化学のアプローチはテーマが腫瘍免疫であろうと傍流で認められなかりょうと変えることは考えなかった。おかげで補体を離れて広い感染の概念とがん免疫を含む生体の防御機構との抗争を独自の視点から分子応答として捉える研究の機会を得た。研究の本質はその自由性にあり、流行におどる舞台の裏にある。日本より世界で認められればよい。苦肉の選択が教えてくれたことでもある。この間、恩師として豊島久真男先生に教えを受けたことに感謝している。

先日の岸本忠三先生退官国際シンポジウムで Doug Fearon と Lewis Lanier が来

阪し、私のラボを訪れてくれた。免疫を分子から見る立場を煎じ詰めると行き着くのはどこか？免疫担当細胞は特定の分子集団に **commit** されて機能を分担する。もとの **stem cell** は1つのオリジンでなにが細胞を異なった運命に導くのか、**Lanier** のように未知のレセプター同定から細胞機能を追うのも戦略としてよい。**Fearon** のように **memory cell** の **master gene** を同定するというアプローチも「自己の研究史を捨ててもよい」ほど面白い(註:**Fearon** は補体レセプターの分子化学者であった)。どちらも基調にあるのは蛋白の機能解析である。**ATGC** の4文字のみではない。私は **genome project** や **knockout study** の素晴らしさに魅せられるし、これらを否定する徒党ではない。しかし、これらは蛋白機能から見れば究極の解析道具の1つではないのか。これらを使える能力と理解は過程であって完成ではない。遺伝学や転写／複製などの遺伝子研究なら別の論理もあるが、生命科学の大部分は遺伝子に留まっては解決しない研究領域ではないのか。

田中さんのノーベル賞がマススペクトロメトリーの素晴らしさを日本で再確認させる引き金になった。また **postgenome** の名のもとに蛋白の時代がやってくる。しかし、分子生物学＝ゲノムの時代に失われた蛋白の人材、遺産で次世代を支援できるのであるか？科学は時代の子であり、これからの変遷は誰の目にも予測を超えている。融合領域に入る時代がくるのは確実であろう。大型予算も重点化も結構である。しかし、蛋白化学者の不遇な時代に失われた知的、人的資産はすぐに戻ることはいらぬ。これは流行の影、継続研究の努力に敬意を払わなかった国の責任である。蛋白解析の手法と思考は先人の多大な労苦によって培われた文化である。**Mas** や **proteomics** という表現はともかく、蛋白研究の歴史は「不要な」文化などなかったこと、一度捨て去った文化を蘇らせることの難しさを教えてくれる。私は世界が何を指向しようと自分の目に大切に見えるものを尊重したい。時代の先達、流行の担い手であるより、最後の蛋白科学者として自分の領域から現在の「感染免疫」「がん免疫」の分野を眺望し、次世代へ向けての責任を全うしたいと慎ましく願うものである。