

平成28年度学術賞受賞者

吉田 稔 博士

国立研究開発法人理化学研究所
主任研究員



研究業績 エピジェネティクスを分子標的としたがん治療に関する化学生物学研究
Chemical biology on cancer therapy targeting regulatory molecules of epigenetics

吉田 稔博士のプロフィール

吉田稔博士は東京都に生まれ、8歳から愛知県に移り住み、豊かな自然に囲まれた名古屋市郊外の町で典型的な昆虫少年として幼少時を過ごしました。

その後、愛知県立旭丘高校を卒業して東京大学理科II類に入学し、微生物学に興味を抱いて農学部農芸化学科に進学しました。そこで幸運にも、わが国の近代微生物学の祖であり、お酒博士としても知られる坂口謹一郎先生（文化勲章受章）につらなる醗酵学研究室に配属され、別府輝彦教授（現日本学士院会員）の厳しい指導を受ける機会に恵まれました。

醗酵というと、古くさい醸造学を連想しますが、当時の研究室は黎明期の遺伝子操作技術を真っ先に取り入れ、微生物バイオテクノロジー分野を開拓しつつありました。その中で、博士にとって抗生物質の作用機構を分子レベルで解明する研究は、大いに興味をそそる分野でした。

大学院博士課程で取り組んだ研究が今日につながるトリコスタチンA (TSA) の研究です。マウス赤芽球性白血病細胞は、ジメチルスルフォキシドによって脱がん・分化が誘導されることが知られている細胞ですが、博士は微生物スクリーニングから、ある放線菌の培養抽出液中に強く分化を誘導する活性があることを見だし、その活性物質を単離した結果、抗真菌抗生物質として知られていた TSA を再発見しました。

TSAはごく低濃度で様々ながん細胞に分化や形態の正常化を誘導するだけでなく、正常細胞には細胞周期のG1およびG2期停止、がん細胞にはアポトーシスを誘導するなど、非常に興味深い生物活性がありました。通常、天然物化学の分野では新物質でなければ、見向きもされませんが、博士はTSAの虜になって敢えて作用機構の研究を続けたと述べています。TSAの魅力が新しい抗がん剤標的としてのヒストン脱アセチル化酵素の発見とがんのエピジェネティクス創薬の概念につながったといっても過言ではないでしょう。

その後も博士は抗がん活性のある天然物の作用機構を解析し、その標的分子としてタンパク質核外輸送因子やスプライシング因子を同定するなど、わが国のケミカルバイオロジーとアカデミア創薬をリードする業績を挙げておられます。（文責 垣添 忠生）

業績のあらまし

わが国は戦後まもなく多くの先達たちの画期的な研究のおかげで世界有数の抗生物質大国に成長し、マイトマイシンやブレオマイシンなどの抗がん抗生物質を含む100種類以上の日本発の抗生物質が実用化されるという輝かしい歴史を作りました。このような天然由来生理活性物質は、その作用機構研究から新しい創薬標的が解明される点で基礎的にも重要ですが、それらの真の細胞内標的が分子レベルで解明された例は必ずしも多くはありません。

吉田稔博士は微生物由来の新しい低分子活性物質を見だし、その細胞内標的を同定することで新しい生物学の領域を切り開いてきたケミカルバイオロジー（化学生物学）の開拓者であります。博士はまず、マウス赤芽球性白血病細胞の分化を誘導し、細胞周期のG1、G2期で増殖を停止させる物質としてトリコスタチンA (TSA) を見だし、その細胞内標的がヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) であることを証明しました。

この研究は、当時まだHDACが分子レベルで明らかになっていない状況下で生化学と遺伝学を駆使してTSAの細胞内標的分子がHDACのみであることを示した画期的なものです。また、がん遺伝子でトランスフォームした細胞の形態を正常化させる化合物トラポキシシン (TPX) も特異的なHDAC阻害剤であることを見いだしました。TPXはTSAと異なり、HDACに不可逆的に結合しました。後年、これを利用してHDAC分子が同定されることとなります。

これらの発見がその後のヒストンアセチル化と後天的遺伝子制御機構であるエピジェネティクス研究の発展の大きなきっかけを作るとともに、今日の抗がん剤としてのHDAC阻害剤開発研究の隆盛を先導しました。とりわけ、博士が細胞内還元力によって活性化するというユニークな作用機構を解明したFK228 (Istodax) は、2009年に米国でT細胞リンパ腫に対する治療薬として承認されるに至っております。加えてHDAC阻害剤による化学生物学的研究によってHDAC6が微小管脱アセチル化酵素であることを発見するなど、タンパク質アセチル化が広く重要な翻訳後修飾であることを示した貢献は、基礎生物学においても目覚ましいものがあります。

さらに最近では、抗がん活性物質FR901464とその誘導體スプライソスタチンAがスプライシング因子SF3bに結合して作用することを証明しました。スプライシングとヒストン修飾は相互に関連しながらエピジェネティクスを制御すると考えられ、スプライシング調節因子は新たながん分子標的として世界的に注目されています。

博士の業績は海外でも高く評価され、「HDAC阻害剤の父」とも称されるに至っています。また、新しいがん治療法としてのエピジェネティクス創薬という世界の流れを作った点で、がん治療分野の発展に大きく貢献しています。 (文責 垣添 忠生)

略 歴

- 1981年 東京大学農学部農芸化学科卒業
- 1986年 東京大学大学院農学系研究科博士課程修了
- 1986年 東京大学助手 (農学部)
- 1995年 東京大学助教授 (農学部)
- 2002年 理化学研究所主任研究員 (現職)
- 2013年 理化学研究所グループディレクターおよび部門長兼務 (現職)