

日本学術会議主催学術フォーラム
国際基礎科学年(IYBSSD2022)～持続可能な世界のために
日本学術会議 講堂(2022年7月29日)

基礎研究余話

「役に立たない研究」と「役に立つ研究」

田中啓二
東京都医学総合研究所

学術研究は、トップダウン的な出口志向型の**応用研究**（直ぐに役に立つことを目指した研究）とボトムアップ的な未来を見据えた**基礎研究**（当面、役に立つことを前提としない研究）に大別されますが、・・・一見「役に立ちそうにない基礎研究」が「役に立つ研究」に変貌する例は、科学史を繙けば枚挙に暇はありません。

「役に立つ研究」を企図することは重要であります、生命科学の謎に挑み続ける幅広い基礎研究からヒントを得て「役に立つ研究」へ豹変するようなシナリオを期待したい・・・。

基礎研究：役に立つことを前提としない研究

応用研究：役に立つことを目指した実用研究

役に立つ＝社会的に有用性があり、経済的価値（利益・富）を生むことの意味であり、若い人たちの育成や成長に資することや癌・感染症など基礎研究が役に立つことに直結することについては、議論を簡明化するために、便宜的に除外する！

私の研究経験からの伝言！

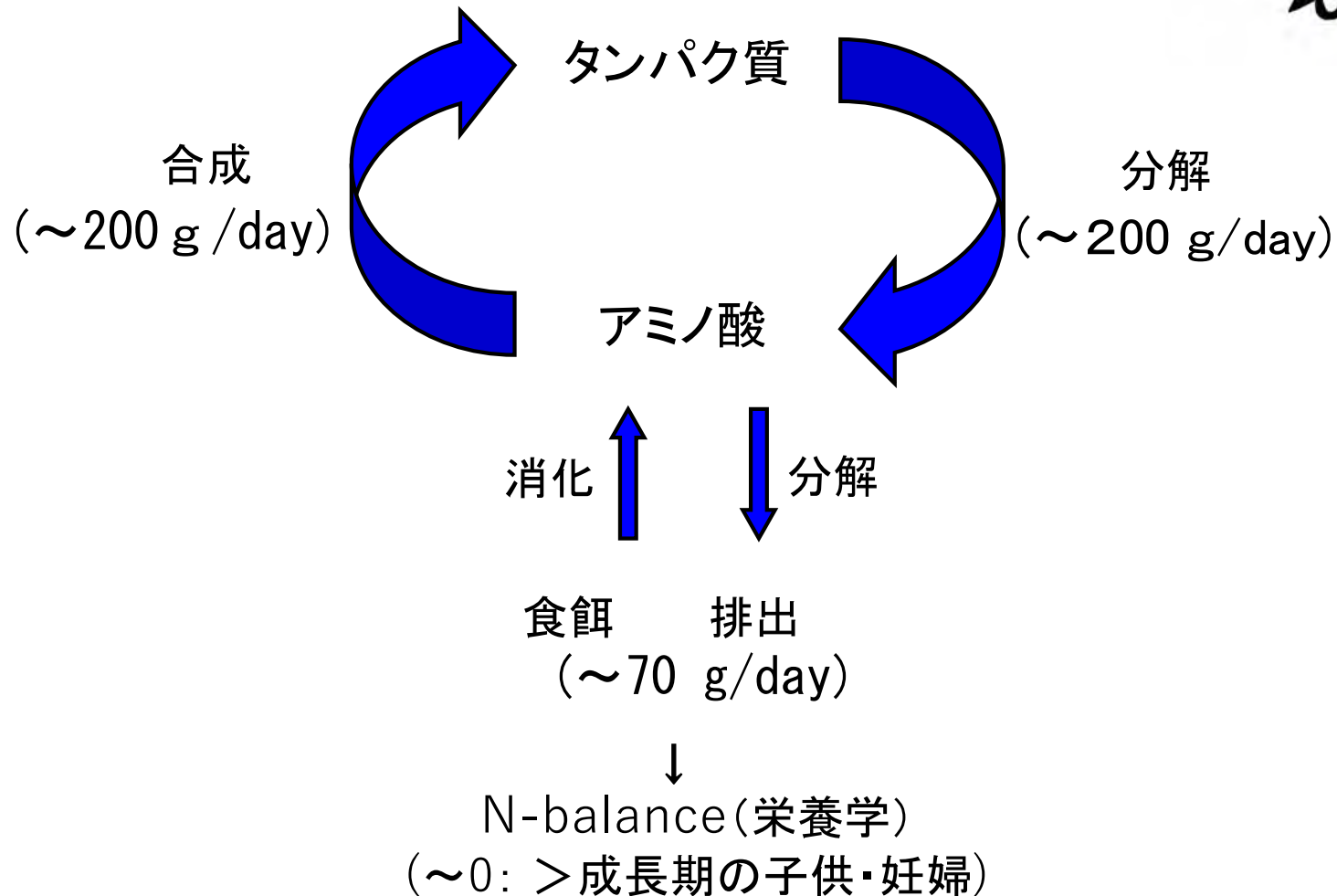
- ・タンパク質分解システム
- ・プロテアソーム(私の基礎研究)



(私の研究でない) 有用な応用研究

- ・阻害剤の開発
- ・タンパク質分解薬(PROTACとMolecular Glue)の開発

タンパク質のリサイクル (成人1日の変動)



真核生物の二つのタンパク質分解システム

オートファジー・リソソームシステム

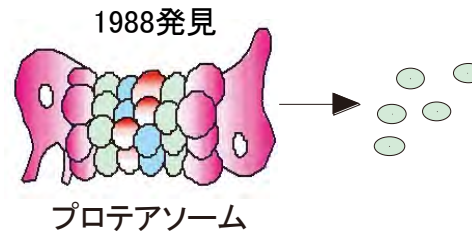
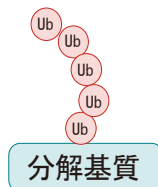
オートファジー1963発見
1993遺伝子発見
(2016ノーベル賞:大隅良典)

リソソーム 1955発見
(1974ノーベル賞
:C de Duve)



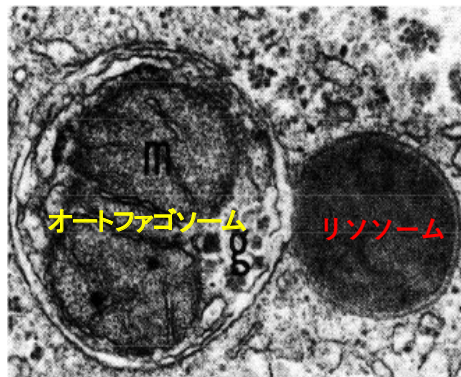
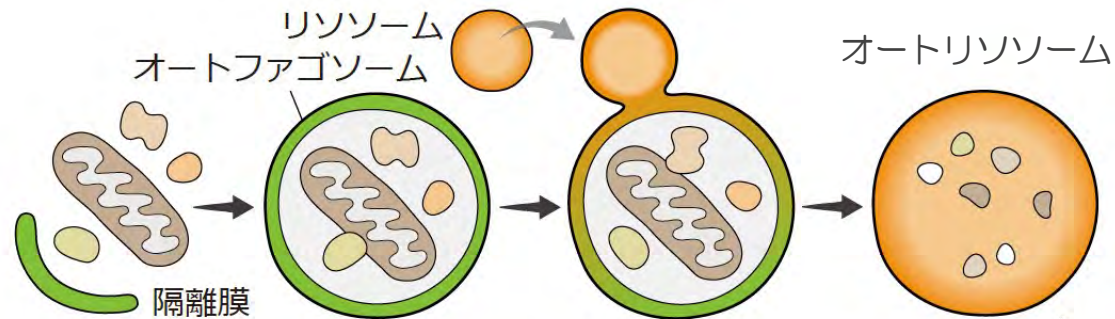
ユビキチン・プロテアソームシステム

1978発見
ユビキチン
(2004ノーベル賞:
A.Hershko et al.)



The Autophagy-Lysosome System

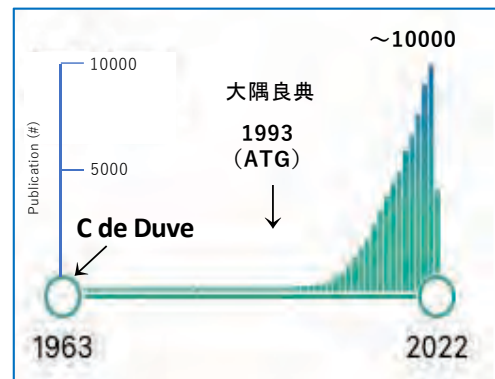
Autophagy : Auto (self) + phagy (eat) = 自食作用



ネズミ肝臓（絶食 1 日）

論文数/年
(PubMed)

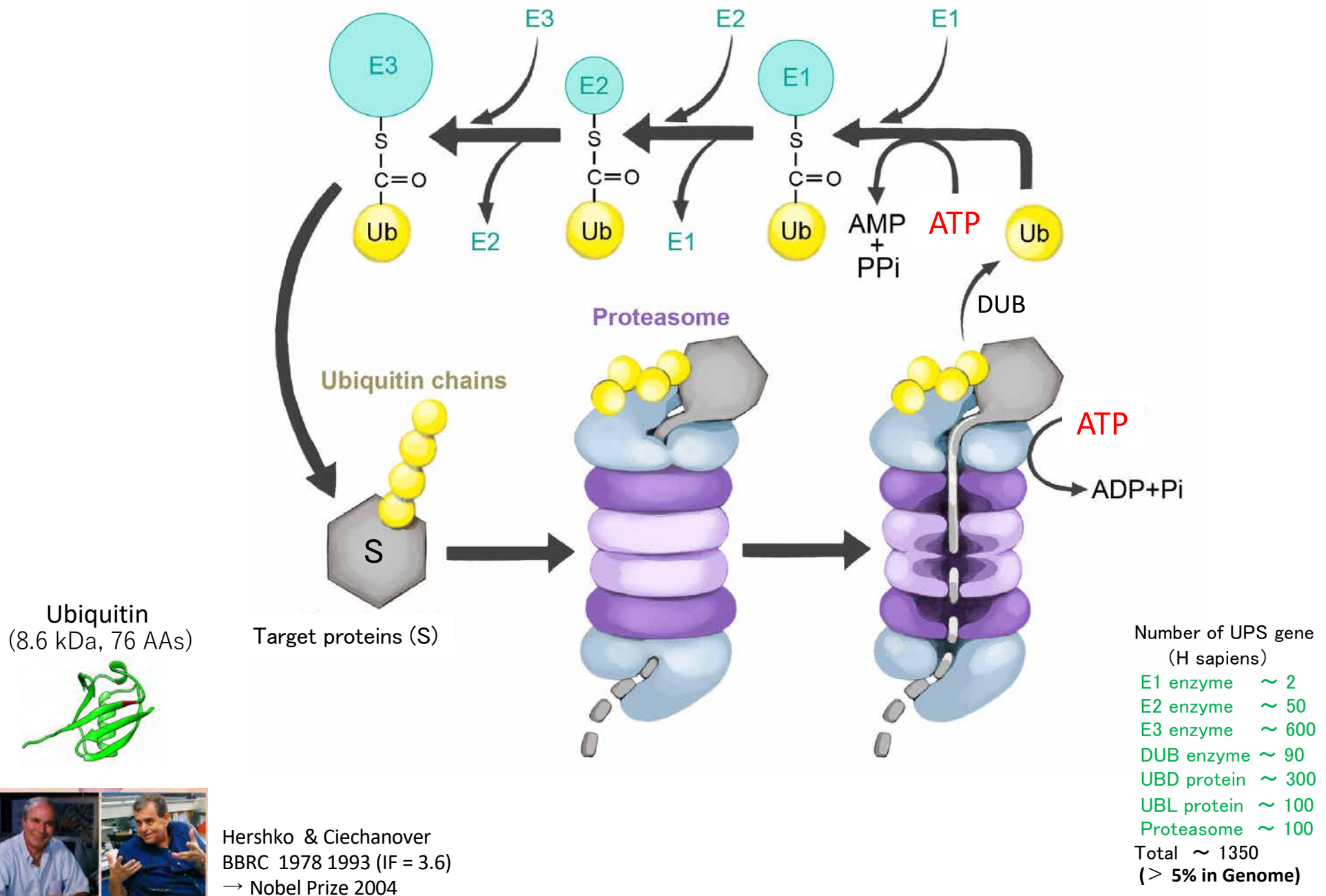
Autophagy



FEBS Lett 1993 (IF = 4.1)
ATGs (Autophagy-related Genes) = ~ 18
→ Nobel Prize 2016

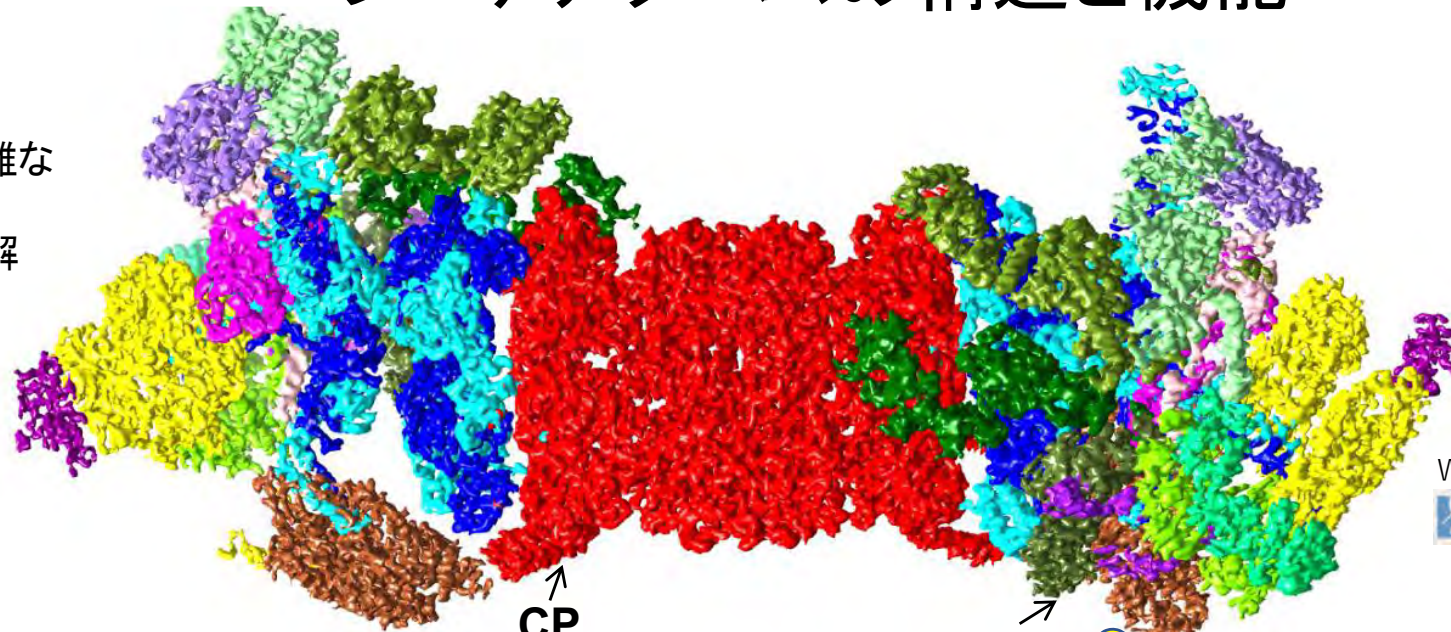
一編の小論文が後世に与えた脅威的なインパクト！

The Ubiquitin-Proteasome System



プロテアソームの構造と機能

生命学史上
最も巨大で複雑な
酵素複合体
(タンパク質分解
マシーン)



W Baumeister



CP : Catalytic Particle
(= 20S Proteasome)

$\alpha_{1-7}\beta_{1-7}\beta_{1-7}\alpha_{1-7}$

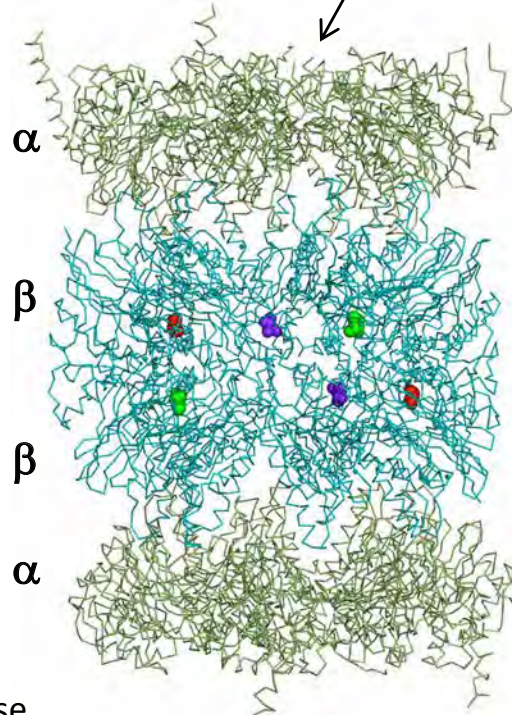
Catalytic Subunits

$\beta 1$ (red Caspase-like)

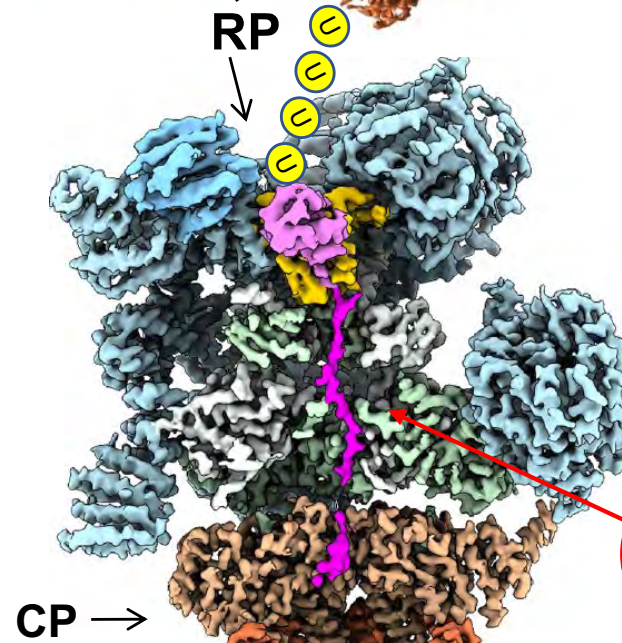
$\beta 2$ (purple Trypsin-like)

$\beta 5$ (green Chymotrypsin-like)

N-terminal threonine protease



T Tsukihara



Ubiquitin Receptors
(Rpn1, Rpn10, Rpn13)
DUB: Ub Recycling
(Rpn11, USP14, UCH13)

Martin's Lab. Science 2018,
Mao's Lab. Nature 2018

**ATPase
RING**

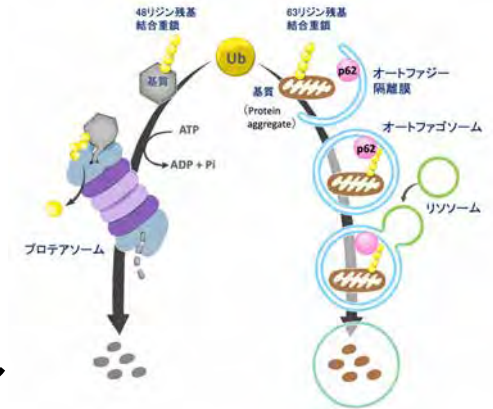
Opening CP - gate
Unfolding protein

RP : Regulatory Particle

Rpt1-6 and Rpn1-15

プロテアソーム：私の半世紀に亘るライフワーク研究

- ・分離・精製：酵素学的研究（～ 1983）
- ・プロテアソームの発見・命名（Nature 1988）
- ・生化学的・物理化学的解析（Nature 1992）
- ・cDNA cloningによる一次構造の解析（1990～）
- ・X線結晶構造解析・Cryo-EMによる高次構造の解析（2002～）
- ・免疫・胸腺プロテアソームの発見（Science 1994・Science 2007）
- ・分子集合シャペロンの発見（Nature 2005, Cell 2009a, 2009b）
- ・オートファジー遺伝子改変マウスの作出（Nature 2006, Cell 2007）
- ・ユビキチンのリン酸化修飾の発見（Nature 2014）
- ・非膜性構造体（LLPS）の発見（Nature 2020）（h-index = ～145）

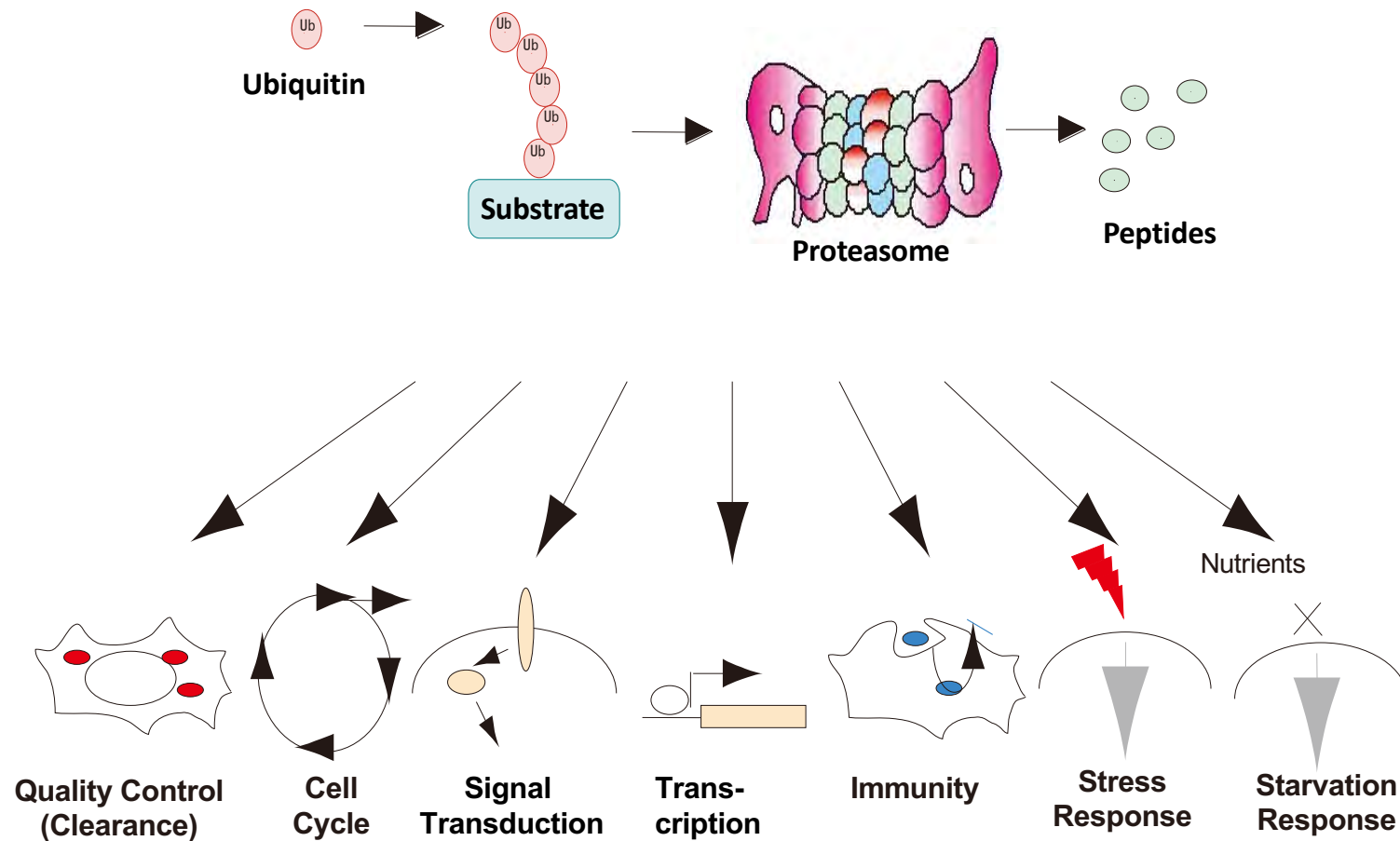


（プロテアソームのA～Zまで多面的に研究を推進してきた）

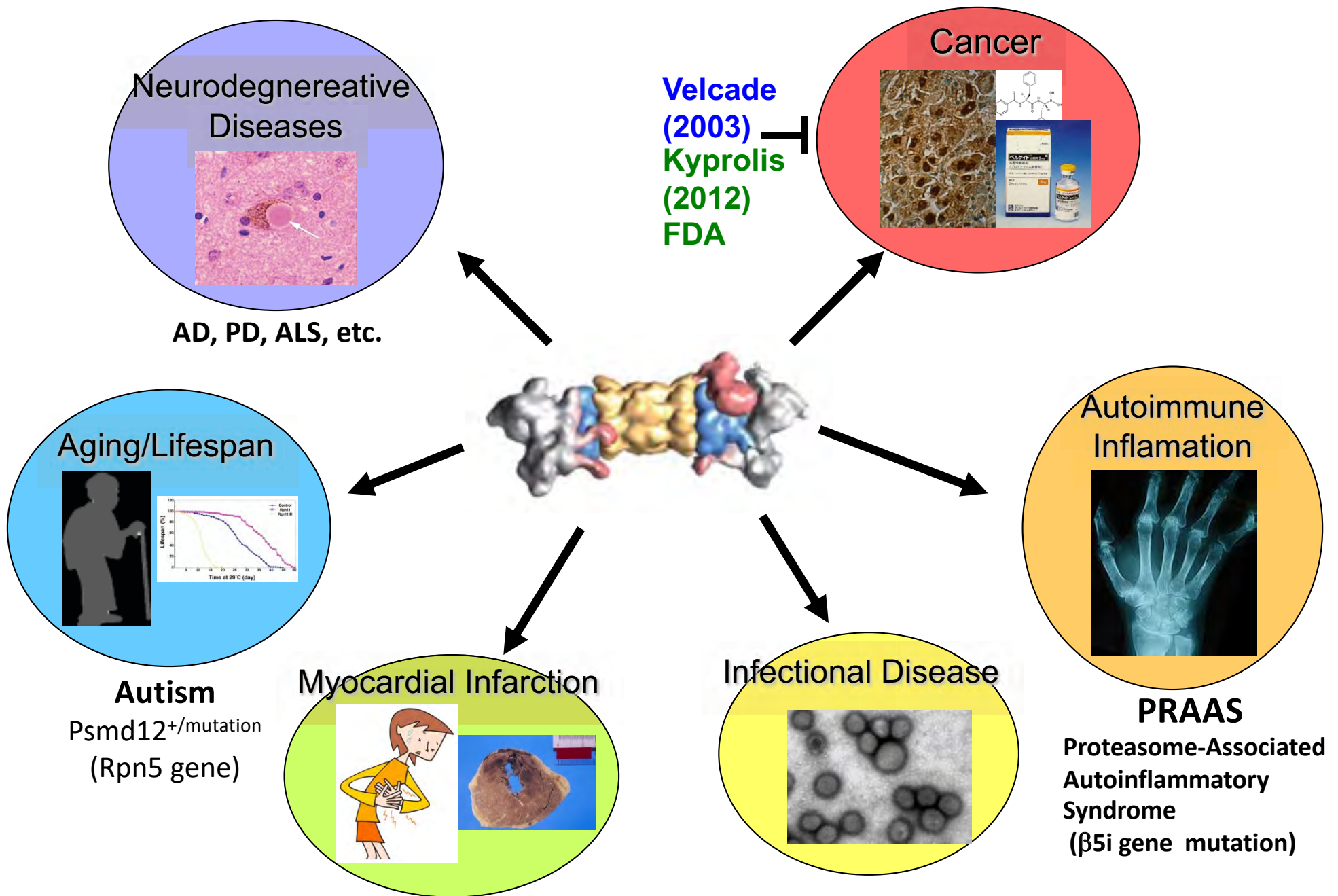
全て好奇心に基づいた基礎研究、即ち
役に立つことを前提としない研究であった！

→ しかしながら、近年、事態は一変する！

The Ubiquitin-Proteasome System in Eukaryotic Cells (Diverse Arrays of Physiological Roles)



Pathology of the Proteasome



プロテアソーム：医学的応用へ展開

☹️ **Proteasome Inhibitors !**

☹️ **Protein Degraders**
(PROTAC & Molecular glue)

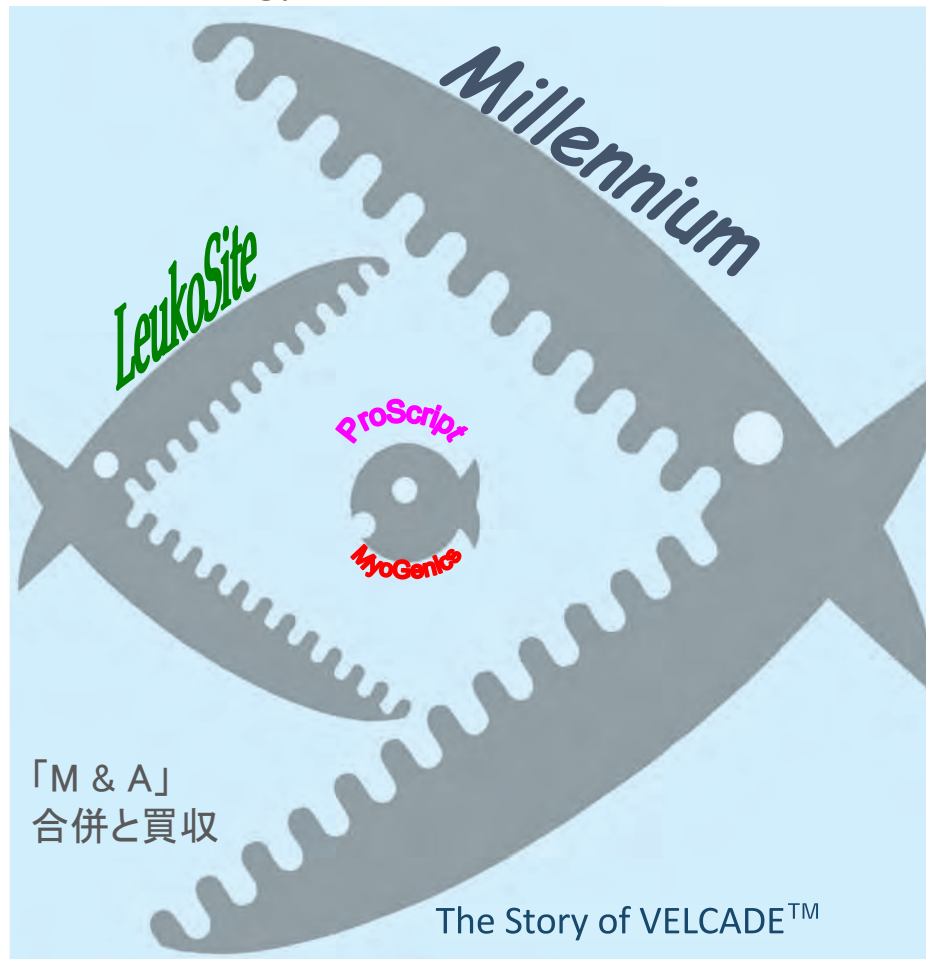
Bortezomib (Velcade™) is a Blockbuster Anti-cancer Drug

Current clinical application over 100 countries around the world
(USA : FDA 2003, Japan : PMDA 2006)

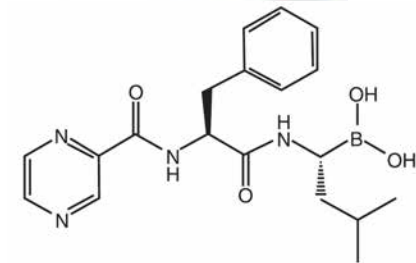
Development: MyoGenics → ProScript → LeukoSite → Millennium
Pharmaceuticals (1999) → Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. (2008)

Acquisition price = approximately 1 trillion yen!

Takeda Oncology (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)



武田薬品工業
in Boston



ボストン (MIT & Harvard etc.)
世界最大のライフサイエンス・
バイオクラスター

半径1.5キロメートル以内に
120社以上のバイオメディカル
企業が集積 (JETRO 2018)

Life Sciences Cluster in USA

1. Boston
2. Bay Area CA
3. San Diego



J Adams
(Millennium)

武 田

買収先の新薬 稼ぎ頭に

武田薬品工業の2015年3月期は、自社開発ではない医薬品が稼ぎ頭になる見通しだ。08年に買収した米企業の血液がん治療薬「ベルケイド」の売上高が1400億円強と、製品別で最大となる。武田のフランソワ

自社の主力薬の特許切れによる減収に対応し、海外買収を積極化してきたことが功を奏する。ベルケイドは米ミレィカルズが03年に発売した。武田のフランソワ

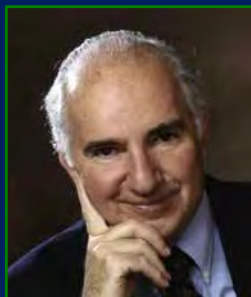
血液がん治療薬など
特許切れの減収補う

ロジェ最高財務責任者が日本経済新聞に対し「今期の米売上高は10億ドル（約1200億円）を超えそう」と話した。前期は約950億円だった。米国外のロイヤルティ収入を含む売上高は1400億円強と、前期に最大だった自社開発の「プロプレス」を上回る。

- Velcade (Bortezomib / PS-341)
- 現在、世界の100国以上で臨床応用
- 開発: MyoGenics → ProScript → LeukoSite → Millennium Pharmaceuticals と変遷(1999年)
- 2008年、武田薬品工業が約1兆円で買収!

The drug has over two billion dollars (>2000 億円) in annual sales in the preferred treatment for multiple myeloma (多発性骨髄腫)!

Development of proteasome inhibitors as research tools and cancer drugs
(AL Goldberg : J Cell Biol 2012)



HMS
in USA

プロテアソーム阻害剤

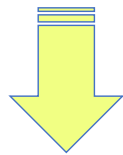
Velcade /
Bortezomib



私の留学先の教授
(1981~1983)
MyoGenics 設立者の一人

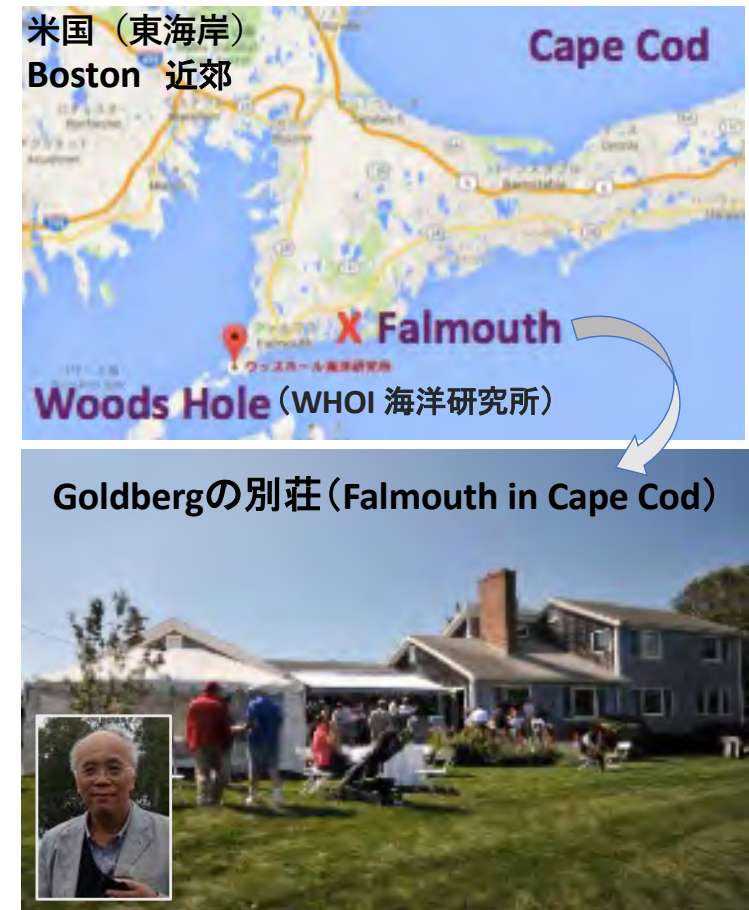
プロテアソーム研究から得た（私の）教訓

一見、役に立たないような（基礎）研究でも、幸運の女神に遭遇すると、役に立つ（応用）研究に変貌し、その結果、社会に大きく貢献し、時には巨万の富に結びつく！



私の場合

プロテアソームの研究をA～Zまでライフワークとして推進してきたが、唯一阻害剤開発の着想に至らず、一片の富も得ずして一敗地に塗れる（一生の不覚）！



Proteasome Inhibitors as Molecularly-targeted Drug for Multiple Myeloma

Bortezomib (ボルテゾミブ Velcade®, PS-341)

Reversible boronic acid inhibitor

FDA (2003), Japan (2006) 副作用 ↑ (抹消感覚神経障害 $\geq 30\%$)

Ixazomib (イキサゾミブ Ninlaro®, MLN9708) 経口投与阻害剤

Oral analog of Bortezomib

FDA (2015), Japan (2016)

Carfizomib (カルフィルゾミブ Kyprolis® PX-171-007) → (off target 副作用 ↓)

Next-generation proteasome inhibitor of $\beta 5$

Irreversible epoxyketone inhibitor (modified form of Epoxomicin – YU101)

FDA (2012)

Oprozomib (オプロゾミブ ONX-0912) : oral analog (clinical trial) 研究用試薬

Combination Therapy (First-line Drug) 第一選択薬

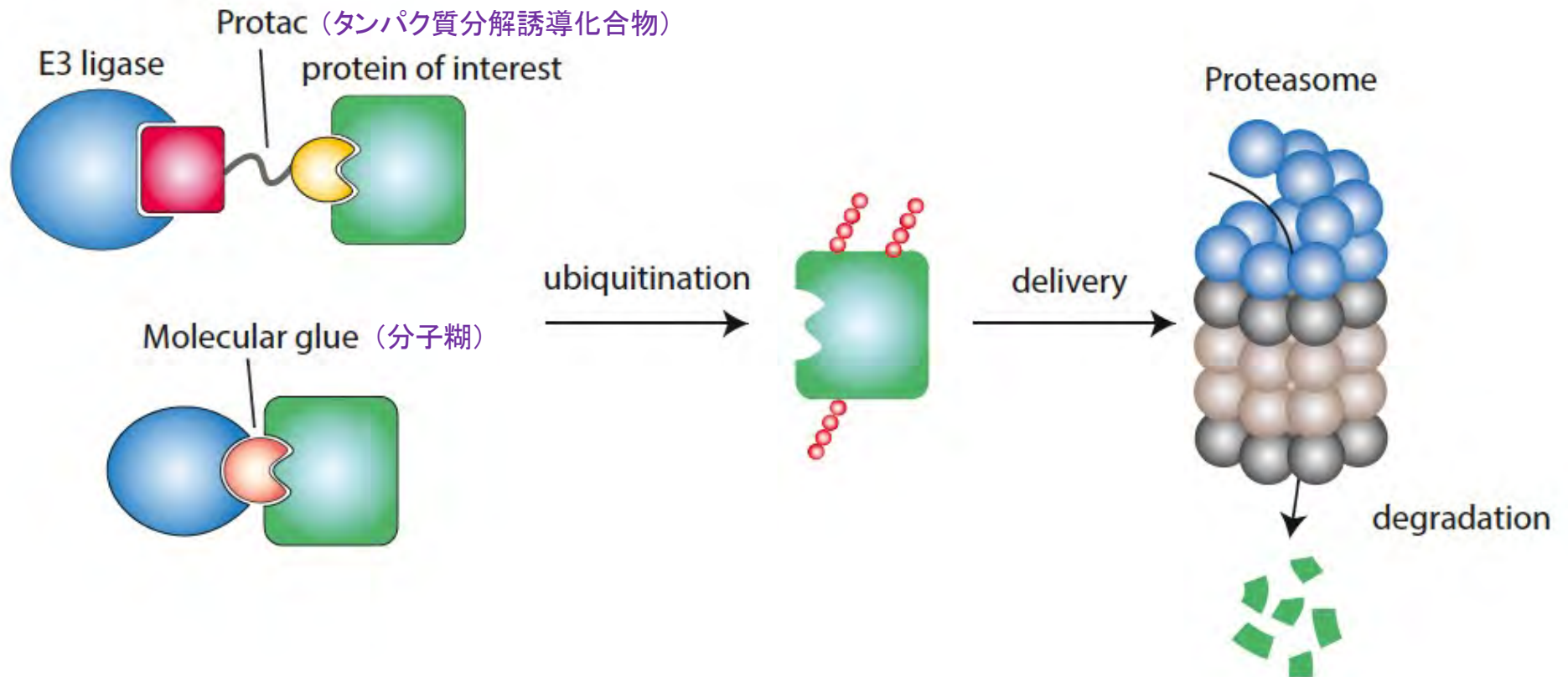
Ixazomib or carfizomib in combination with lenalidomide plus dexamethasone

- Lenalidomide (レナリドミド thalidomide derivative) : Protein degrader
= Immunomodulatory imide drugs (IMiDs) (> 1 trillion yen / year)
- Dexamethasone : Steroidal anti-inflammatory drugs

Target Protein Degradation (TPD) by Protein Degraders

Kannt & Dikic Cell Chem Biol 2021

(Proteolysis targeting chimera)



創薬標的分子(酵素・機能ドメイン)

~30% “druggable”



大部分の分子標的タンパク質

~70% “undruggable”

Merits of TPD (no-enzymatic functions)

Dosing frequency 投与回数

Potent & longer-lasting effect 強力かつ長時間の効果

Added layer of selectivity 選択性の階層を拡大

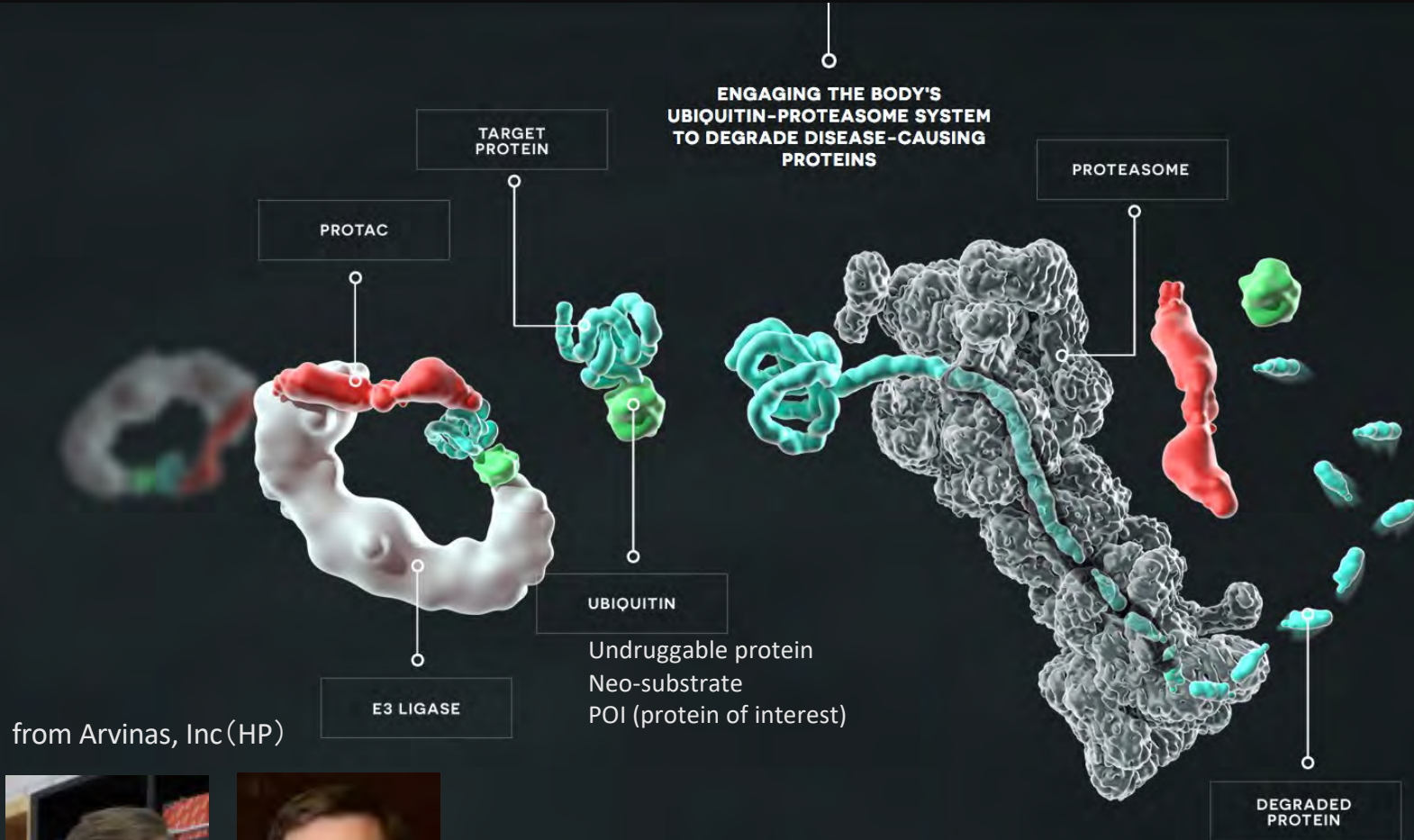
Reduced potential toxicity 潜在的な毒性を低減

Reduced drug-resistance 薬剤耐性の低減

Expand target space ターゲット領域の拡大

C Crews
(2022)

PROTACs (**pro**teolysis **tar**geting **chimeras**)



Raymond Deshaies
Caltech (Amgen)



Craig Crews
Yale (Aravinas)

PNAS 2001

PROTAC MECHANISM

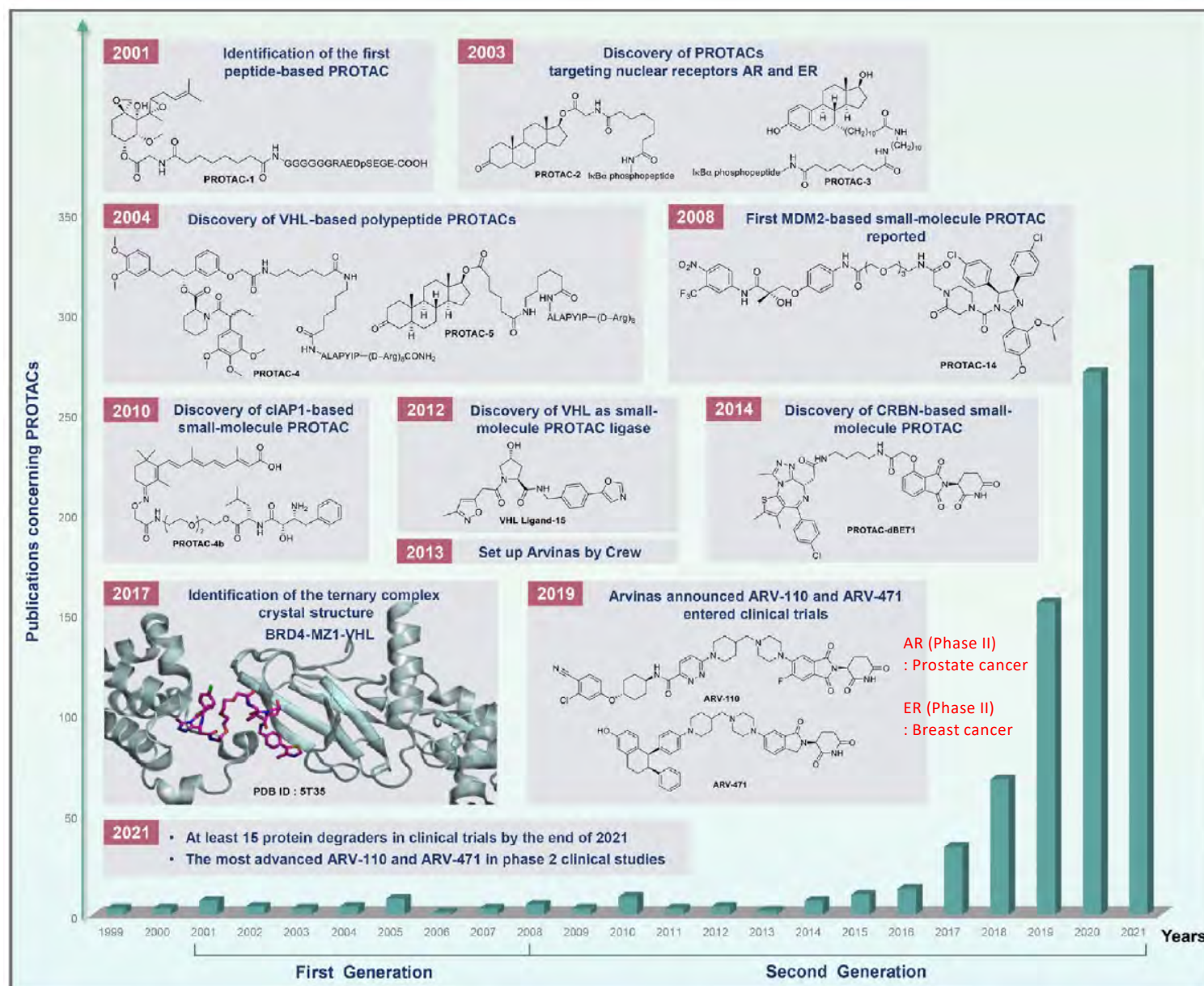
The PROTAC works by recruiting an E3 ligase to tag the target protein for ubiquitination & degradation via the proteasome. After the protein is destroyed, the PROTAC continues its mission.

Sakamoto KM, Kim KB, Kumagai A, Mercurio F, Crews CM, Deshaies RJ.

Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation.

PNAS 98, 8554-8559 (2001)

The publications concerning PROTACs per year in the PubMed database



PROTACの開発
に取り組む様々
な大手製薬企業・
ベンチャー企業

- Pfizer
- Novartis
- Bristol Myers Squibb (Celgene)

- Arvinas
- Khmer
- Haisco
- C4 Ther
- Nurix
- Dialectic
- Fimecs
- Foghorn
etc.



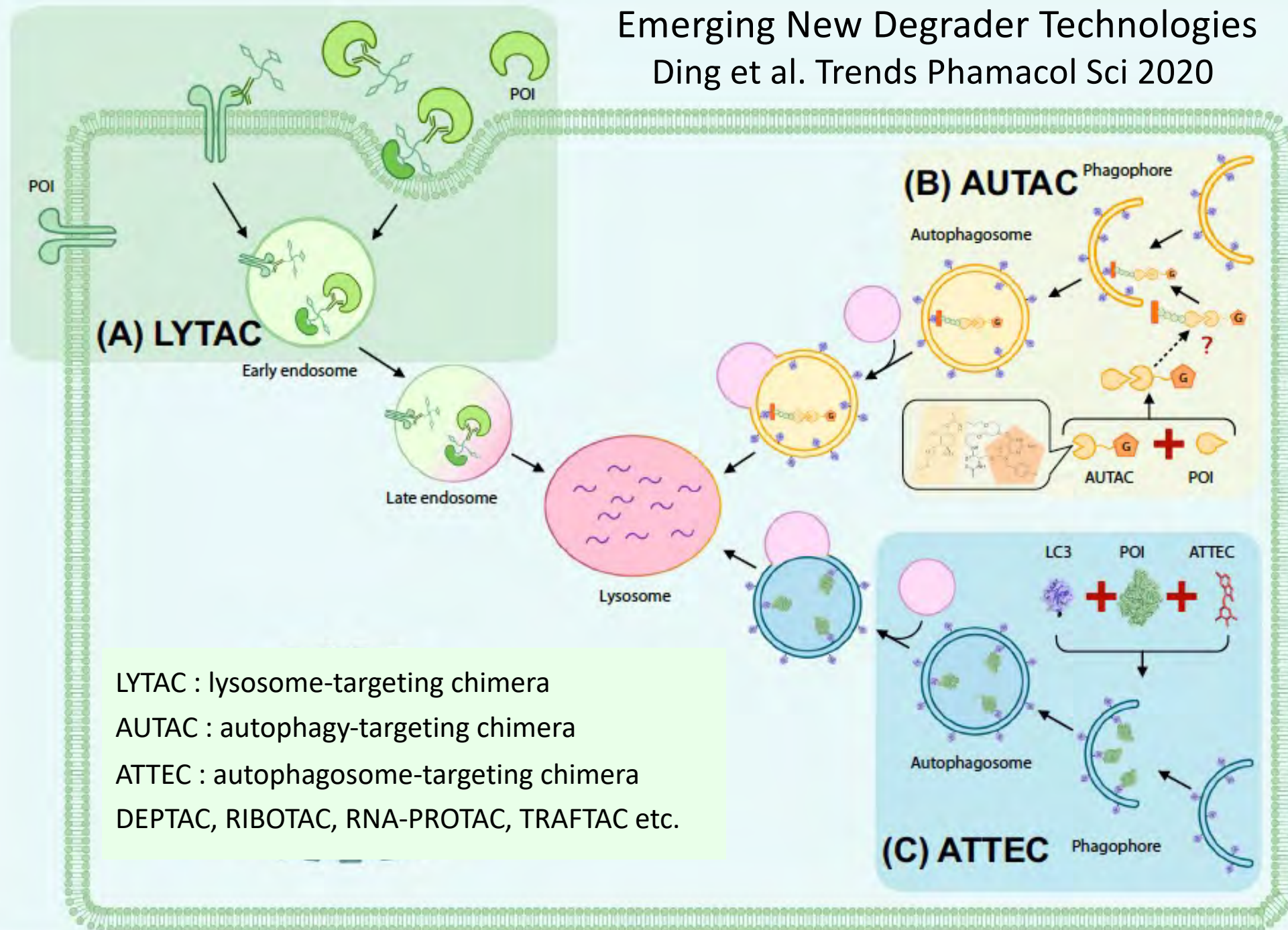
次世代創薬
の主流か？

Zhong et al., Eur J Med Chem 2022

Lenalidomide (レナリドミド) > 一兆円/年
ブロックバスター = 画期的な新薬(年商 5~10億\$以上)

Emerging New Degradar Technologies

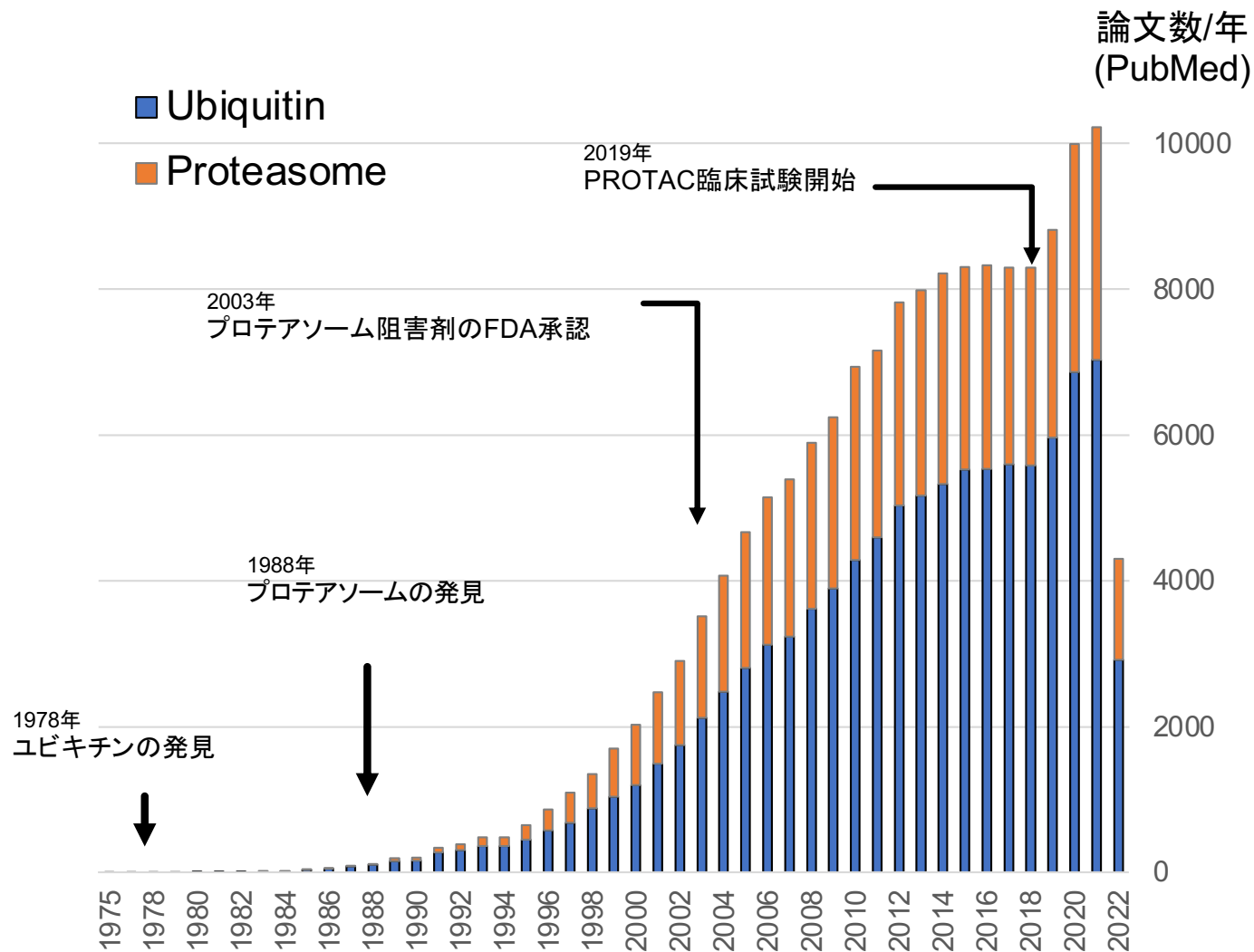
Ding et al. Trends Pharmacol Sci 2020



LYTAC : lysosome-targeting chimera
 AUTAC : autophagy-targeting chimera
 ATTEC : autophagosome-targeting chimera
 DEPTAC, RIBOTAC, RNA-PROTAC, TRAFTAC etc.



ユビキチンとプロテアソーム研究の発展史



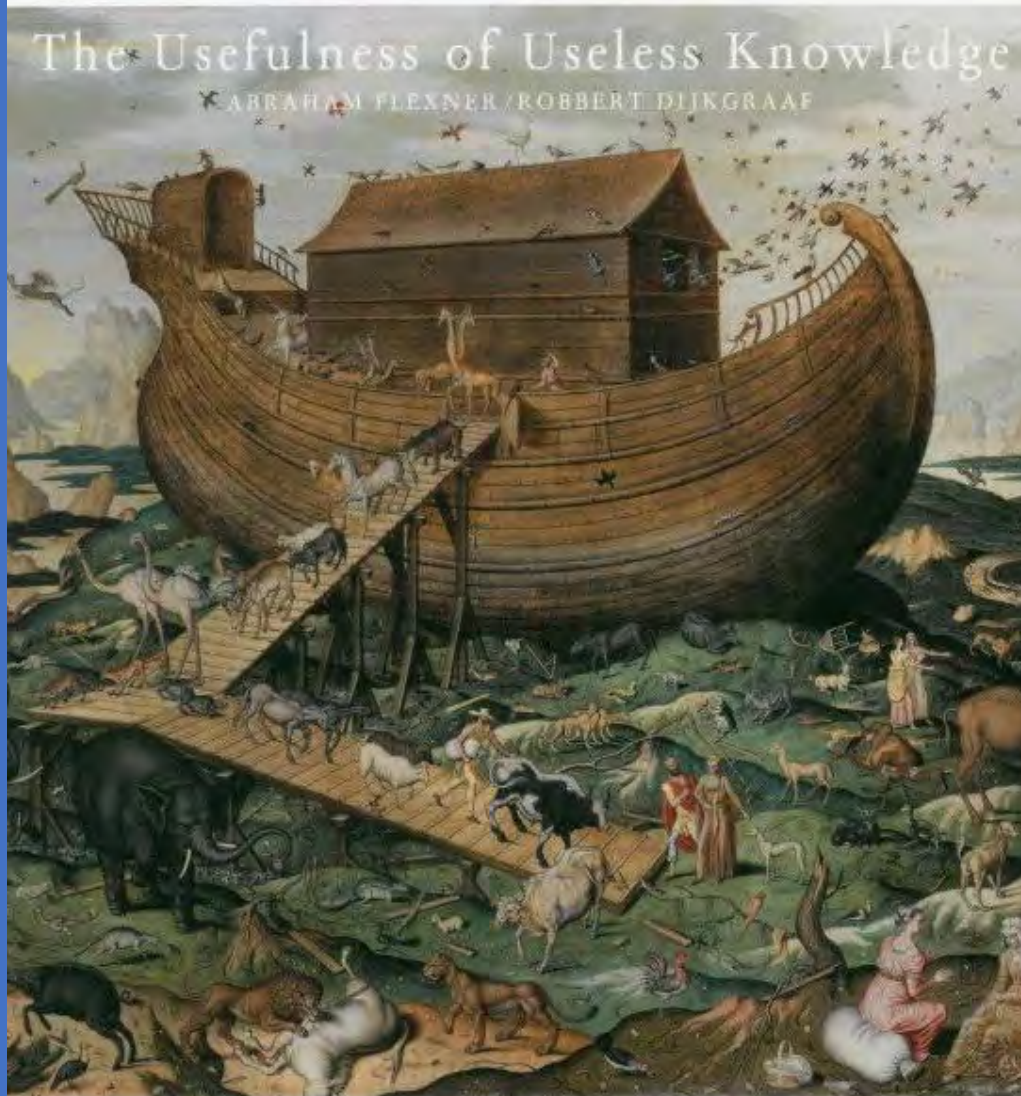
基礎研究が発展してくると、屢々、応用研究へ変貌する！

「役に立たない」科学が 役に立つ

エイブラハム・フレクスナー×ロベルト・ダイクラーフ

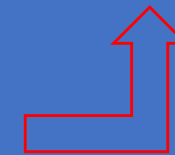
初田哲男 監訳 野中香方子+西村美佐子 訳

The Usefulness of Useless Knowledge
*ABRAHAM FLEXNER/ROBERT DIJKGRAAF



東京大学出版会

役に立たない
知識の有用性



Abraham Flexner
Robbert Dijkgraaf

2017
Princeton University
Press
(翻訳 2020)

プリンストン高等研究所の
初代所長と現所長によるエッセイ。
学問や研究の意義について、
あらためて考えさせてくれる本。

梶田隆章氏推薦

(東京大学宇宙線研究所長・ノーベル物理学賞受賞者)