

1. 研究課題名：プロテアソームの分子集合と多様性の解析

2. 研究期間：平成17年度～平成21年度

3. 研究代表者：田中 啓二（財団法人東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・副所長）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

プロテアソームは主としてユビキチン化された不要な蛋白質を選択的に破壊する細胞内装置である。26S プロテアソームは触媒ユニットである 20S CP(core particle:別名 20S プロテアソーム)の両端に調節ユニットである 19S RP(regulatory particle)が会合した分子量 2.5 MDa の巨大な分子集合体（真核生物の ATP 依存性プロテアーゼ）である。本酵素は多彩な生体反応を迅速に、順序よく、一過的にかつ一方方向に決定する合理的な手段として生命科学の様々な領域で中心的な役割を果たしている。CP は・-Ring と・-Ring(各々 7 種の・-サブユニットから構成)が・・・・の順で会合した円筒型粒子であり、RP は 6 個の ATPase(Rpt1-6)と約 15 個の non-ATPase(Rpn1-15)サブユニット群が Lid (蓋部)と Base (基底部)を構成しており、プロテアソームは生命科学史上最も巨大で複雑な酵素複合体である。本課題ではプロテアソームの分子集合機構解明を目指す。また我々はプロテアソームに免疫および胸腺プロテアソームに代表されるような分子多様性があることを発見した。そこでプロテアソームの細胞内における動態や作動機構を解明するために蛋白質分解装置としての分子多様性を解析する。さらにプロテアソームのパートナーであるユビキチンやオートファジー（自食作用）の研究を包括的に推進し、これらの蛋白質分解システムの病態生理学的意義を解明、健康科学の発展に寄与することを目指す。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

(1) プロテアソームの分子集合機構の解析：我々は哺乳類 20S プロテアソーム（・1-7・1-7・1-7・1-7 複合体）の分子集合に必須な新奇分子シャペロンとし PAC1/PAC2 ヘテロダイマー及び PAC3/PAC3 ホモダイマーを発見し、・-Ring 形成の分子機構を明らかにした。さらに・-Ring の形成には・サブユニットの前駆体プロペプチドが分子内シャペロンとして重要な役割を担っていることを突き止めた。加えて酵母 20S プロテアソームの分子集合シャペロンとして Dmp1/Dmp2 を発見、その立体構造の解明に成功した。他方、26S プロテアソームの分子集合機構についても、関与するシャペロン群を発見、現在その作用機構を解析中である。(2) プロテアソームの分子多様性の解析：我々は以前に内在性抗原のプロセッシング酵素として免疫プロテアソームを発見したが、ごく最近、胸腺皮質の上皮細胞に特異的に発現している新奇プロテアソーム遺伝子・5t を発見、この・5t を含むプロテアソームを胸腺プロテアソーム (thymoproteasome) と命名した。そして・5t 欠損マウスの解析から本酵素が胸腺における T リンパ球の分化とくに CD8+ T 細胞（レパトリー形成）の正の選択に関与していることを突き止めた。現在、胸腺プロテアソームの役割を詳細に解析中である。(3) その他、ユビキチン研究 (Parkin、糖鎖識別リガーゼ SCFFbs1、Ufm1 モディファイヤーシステム等) やオートファジー研究 (選択的オートファジーの機構解明) でも多面的な研究を展開中である。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

研究代表者はプロテアソームの発見者であり、首尾一貫してその研究をリードしてきた。現在もプロテアソームの構成分子の集合機構と機能的な多様性に焦点を絞り精力的な研究を推進している。特別推進研究においては、100 以上のサブユニットからなり、分子量 2.5Mda にも及ぶ巨大分子のアセンブリーの分子機構の解明という極めて困難な問題に挑戦している。このプロテアソームの分子集合機構の解明においては、哺乳類 20S プロテアソームの分子集合に必須な PAC1/PAC2 ヘテロダイマーおよび PAC3/PAC3 ホモダイマーを発見、さらに酵母 20S プロテアソームにおける Dmp1/Dmp2 を発見し、これらはプロテアソームの分子集合機構の解明において極めて高く評価される研究業績である。またプロテアソーム分子多様性の解析においては、1994 年の免疫プロテアソーム発見に引き続く胸腺プロテアソームの発見は極めて重要な成果である。胸腺上皮細胞特異的に発現しているサブユニット β 5t を含む胸腺プロテアソームは、 β 5t 欠損マウスの解析から CD8+T 細胞の分化に関連することが明らかとなり、T 細胞レパトリー形成の本質に迫る重要な研究であると高く評価した。独自性・インパクトともに高いレベルの研究であり、このまま研究を推進することによって、さらなる研究の展開が期待できる。