

平成23年度科学研究費補助金（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価〕

◆記入に当たっては、「平成23年度科学研究費補助金（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成23年 5 月 23 日現在

研究代表者 氏 名	田中 啓二	所属研究機関・ 部局・職	(財)東京都医学研究機構・東京都臨床 医学総合研究所・参事研究員
研究課題名	ユビキチンとプロテアソームによる蛋白質分解研究		
課題番号	13002008		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 田中 啓二 ((財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・参事研究員) 研究分担者 八代田 英樹 ((財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・研究員) 吉田 雪子 ((財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・研究員) 村田 茂穂 ((財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・研究員) 小松 雅明 ((財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・研究員)		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成13年度	90,000 千円
平成14年度	71,000 千円
平成15年度	84,900 千円
平成16年度	89,400 千円
平成17年度	－ 千円
総 計	335,300 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

当該研究期間に行った主な研究は、【1】プロテアソームの研究：遺伝学的な機能解析と分子集合機構解明の初期研究、【2】ユビキチン研究：SCF^{Fbs1/2}, CHIP, Parkin リガーゼ（ユビキチン連結酵素）等の研究、【3】ユビキチン類似修飾（UBL モディファイヤー）システムの研究：研究代表者らが発見した NEDD8 修飾システムと Ufm1 修飾システムの作動機構と遺伝学的機能解析、等である。これらの課題について研究終了後の展開について記載する。

【1】プロテアソームの研究は、研究代表者が過去四半世紀以上に亘って継続的に推進してきたテーマ（総説 Annu Rev Biochem 1996 の引用数 1554 件）であり、現在まで引き続きライフワークとして多面的な研究を展開している。最近では、遺伝子改変マウスを駆使した病態生理学研究、プロテアソーム（巨大で複雑な多成分複合体）の全体構造と形成機構の解明、分子多様性の研究をメインテーマに研究を遂行し、後二者の課題では多くの先駆的な業績で世界を席巻している。分子量 250 万・活性型の 26S プロテアソームは、20S 触媒粒子（= 20S プロテアソーム）と 19S 制御粒子から構成されているが、（少なくとも 66 個のサブユニットから構成された）本複合体の分子集合を支援する 10 種以上のプロテアソームに特異的な分子シャペロン群（PAC : proteasome-assembling chaperone 等）を発見して、その形成機構の解明に成功した。またその一つ PAC1 を欠損させると個体発生が異常（胎生致死）になることを見出し、このシャペロン依存的な分子集合機構が生物学的に非常に重要であることを明らかにした。さらに研究代表者らは 20S プロテアソームの触媒サブユニットに多様性があることを見出した。免疫プロテアソーム ‘Immunoproteasome’（内在性抗原のプロセッシング酵素）を 1994 年に発見しことに引き続いて、2007 年、新たに胸腺プロテアソーム ‘Thymoproteasome’（CD8^T 細胞のレパトア形成に働く酵素）を発見（Science）し、分子免疫学の進展に大きく貢献してきた。これらの遺伝子群は適応免疫の獲得と呼応して遺伝子重複により誕生したものであり、本研究は胸腺における“正の選択”の存在を証明、免疫学の教科書の改訂を迫る大発見となった。これらの成果は、Nature Science Cell などの一流誌に計 20 編以上の論文として発表した。

【2】ユビキチン研究では、糖鎖を識別するユビキチンリガーゼ SCF^{Fbs1} を発見（Nature 2002）、その後立体構造解析に成功してユビキチンシステムによる基質識別研究に一石を投じた（NSMB 2004, PNAS 2007）。またシャペロン依存性ユビキチンリガーゼ CHIP については、その作動機構および遺伝子欠損マウスの作出による生理機能の解明に成功した（EMBO Rep 2001、他多数）。Parkin は常染色体劣性若年性パーキンソン病の原因遺伝子であるが、研究代表者らが世界ではじめてユビキチンリガーゼであることを見出した（Nat Genet 2000 : 引用数 850 件）。その後、Parkin がもう一つの若年性に発症する常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子である PINK1（セリン/スレオニン型リン酸化酵素）と連携してミトコンドリアのオートファジー依存的な浄化（クリアランス）に関与し、この PINK1・Parkin 系を介したミトコンドリアの品質管理の破綻がパーキンソン病発症の有力な機構である可能性を示唆した（J Cell Biol 2010 : 引用数 48、他）。本研究は、近年、欧米の研究者たちと激しく競合している重要テーマである。またこの課題で新しく進展した別の先駆的研究として、細胞内ユビキチンの恒常性（プールサイズ）を維持する（脱ユビキチン酵素とその阻害分子による）新規機構を提案した（Cell 2009）。

【3】ユビキチン類似修飾系の研究については、研究代表者らが発見した NEDD8 システム（Genes Dev 1998）及び Ufm1 システム（EMBO J 2004）の生化学的・遺伝学的研究を展開した（EMBO J 2006, EMBO J 2007, J Cell Biol 2001, NSMB 2007, Nat Commun 2011）。このテーマに関連した研究としては、オートファジー（自食作用 : Self-eating）に必須な UBL モディファイヤーである Atg8 と Atg12 が発見されると、研究代表者らのチームは世界に先駆けて哺乳類における分子遺伝学的研究を開始、これらのモディファイヤーの共通の E1 酵素である Atg7 の条件的 K0 マウスの作出に成功した（J Cell Biol 2005 : 引用数 410 件）。本研究は哺乳類におけるオートファジーの病態生理学的研究に先鞭をつけるものであり、非分裂細胞における（ユビキチンが介在した）選択的オートファジーの概念を提唱した（Cell 2007 : 引用数 280 件）。具体的には、肝臓特異的オートファジー欠損マウスの作出からオートファジーの選択的基質である p62 を同定し、p62 が新たな環境ストレス応答（Keap1-Nrf2 制御系）の調節因子であることを見出した（Nat Cell Biol 2010 : 引用数 54 件）。と同時にオートファジーと p62 によるそのユニークな酸化ストレス制御系が肝障害（肝炎・肝硬変）や肝細胞がんの発症に密接に関係していること明らかにした（Genes Dev 2011, J Cell Biol 2011）。さらに中枢神経系特異的オートファジー欠損マウスを作出すると、オートファジーの欠失が神経変性疾患の症状を引き起こすことも世界で最初に見出した（Nature 2006 : 引用数 674 件, PNAS 2007）。これらはオートファジーが神経変性疾患や肝細胞がんの発症を阻止し細胞保護作用を担っていることを遺伝学的に証明したものであり、国内外で注目を浴びている（これは論文発表後の短期間に数多く引用されていることから明瞭である）。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

【論文発表】

当該特別推進研究の研究期間（2001～2004）の4年間に、英文原著論文50報、英文総説論文10報、和文総説論文44報を発表した。一方、研究期間終了後（2005～現在）では、英文原著論文109報、英文総説論文22報、和文総説論文65報を発表した。

研究期間終了後（2005～現在）の主な雑誌に掲載された論文数。

Nature (6 編)

Science (1 編)

Cell (8 編)

Nat Cell Biol (3 編)

Nat Struc Mol Biol (4 編)

Nat Commmun (1 編)

Mol Cell (2 編)

Immunity (1 編)

Gens Dev (1 編)

Proc Natl Acad Sci USA (4 編)

J Cell Biol (4 編)

EMBO J (7 編)

（特記すべき総説論文）

Saeki, Y, and Tanaka, K. (2007) Unlocking the proteasome door. *Mol. Cell* 27, 865-867.

Murata, S., Takahama, Y., and Tanaka, K. (2008) Thymoproteasome: probable role in generating positively selecting peptides. *Curr. Opini. Immunol.* 20, 192-196.

Saeki, Y. and Tanaka, K. (2008) Two hands for degradation. *Nature* 453, 460-461.

Murata, S., Yashiroda, H., and Tanaka, K. (2009) Molecular mechanisms of proteasome assembly. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 10, 104-115.

Tanaka, K. (2009) The proteasome: Overview of structure and functions. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* 85, 12-36.

Sakata, E., Saeki, Y., and Tanaka, K. (2009) The proteasome's crown for destruction. *Mol. Cell* 34, 519-520.

【国際会議等への招待講演】

国際会議 30回（2005～現在）

特別講演（plenary lecture）

Keiji Tanaka : Uncovering the mystery of the ubiquitin-proteasome system. The 17th Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology, October 17-18th, 2005, Seoul (Korea)

Keiji Tanaka : The structure and biological functions of proteasomes. The 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Cell Biology, May 20th, 2010, Osaka (Japan)

Keiji Tanaka : In-depth analysis of protein degradation in the life science field. 69th Annual Meeting of The Japanese Cancer Association "Conquering Cancer and Collective Wisdom", September 22 - 24th, 2010, Osaka (Japan)

Keiji Tanaka : In-depth study of structure and functions of eukaryotic proteasomes. The 3rd Asia Pacific Protein Association (APPA) Conference, Shanghai University, May 7 - 9th, 2011, Shanghai (China)

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

- ・平成17～20年（2005 - 2008）
文部科学省科学研究補助金：特別推進研究（プロテアソームの分子集合と多様性の解析）（代表）
総額：41,827 万円
- ・平成21～25年（2009 - 2013）
文部科学省科学研究補助金：特別推進研究（プロテアソームを基軸としたタンパク質分解系の包括的研究）（代表）総額：62,100 万円
- ・平成19～23年（2007 - 2011）
科学技術振興機構：キーテクノロジー研究開発・ターゲットタンパク研究プログラム（巨大で複雑なタンパク分解装置の動態と作動機構）（代表）総額：5,200 万円

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

「1」多成分複合体の形成機構における新概念“シャペロン依存性分子集合機構”の提唱。

近年、細胞内に大きな複合体粒子が多数存在し、細胞機能の制御に重要な役割を果たしているとする考え方が急速に高まっているが、それらの形成機構は全く不明であった。研究代表者らがプロテアソーム（巨大で複雑な多成分複合体）の形成を支援する新規な分子シャペロン群を多数見出し、本酵素複合体の分子集合機構の解明に成功したことは、他の複合体粒子の形成機構や生理機能の解明に大きく貢献する波及効果が期待されている。

「2」免疫システムにおける自己と非自己の識別機構の新しい枠組みの発見。

研究代表者が以前に発見した免疫プロテアソーム（内在性抗原のプロセッシング酵素）に加えて、2007年、新たに発見した胸腺プロテアソーム（CD8⁺T細胞のレパトア形成に働く酵素）は、適応免疫の獲得と呼応して遺伝子重複により誕生したものであり、分子免疫学の進展に大きく貢献した。とくに細胞性免疫の根幹である自己と非自己の識別機構に関わるCD8⁺T細胞分化、即ち胸腺における“正の選択”の存在は、長年疑問視されていたが、胸腺プロテアソームの発見によってはじめてその実態が判明し、世界のT細胞研究者たちに大きな影響を与えた。

「3」神経変性疾患の新しい発症機構の提案。

中枢神経系特異的オートファジー欠損マウスを作出すると、神経変性疾患の症状を引き起こすことを世界で最初に突き止めた。これまでアルツハイマー病・パーキンソン病・ハンチントン舞踏病・ALS（筋萎縮性側索硬化症）など神経変性疾患の発症には、原因となる異常タンパク質が存在し、それらの累積が神経細胞死を引き起こすと考えられていたが、そのような異常物質が存在しなくてもオートファジーというタンパク質分解系が低減するのみで、神経変性が引き起こされることを証明した。この発見は、神経変性疾患の新しい発症機構を提唱、インパクトのある知見として国内外の神経病理学者を震撼させた。

「4」選択的オートファジーによる新規“環境ストレス応答機構”の発見。

これまでオートファジー（自食作用）は栄養飢餓に応答にした非選択的なタンパク質分解系と考えられていたが、研究代表者らはオートファジーの分子遺伝学的研究（哺乳類）を世界で最初に着目・開始し、病態生理学的役割の解明研究を精力的に推進した。その結果に基づいて、ニューロンや肝実質細胞などの非分裂細胞における（ユビキチンが介在した）選択的オートファジーの重要性を主張した。さらに選択的オートファジーを仲介するキー分子として多機能性（ユビキチン結合）タンパク質“p62”を同定し、さらにp62がCul3^{Keap1}ユビキチンリガーゼ経路で分解される環境ストレスに応答するマスター転写因子Nrf2を（p62がKeap1に直接結合して）解離／核移行・転写活性化する仕組みを発見した。

「5」オートファジーの破綻による新しい肝細胞がんの発症機構。

肝臓特異的オートファジー欠損マウスの解析から、オートファジーが破綻すると、その選択的基質であるp62が蓄積、（p62によるKeap1の不活性化を介して）Keap1-Nrf2環境ストレス応答制御系が活性化され、肝障害（肝炎・肝硬変）や肝細胞がんの成長促進（長期間のオートファジー不全が原因）に密接に関係していることが明らかになった。

「6」“PINK1・Parkin系”によるパーキンソン病の発症機構に関する新知見。

若年性に発症する常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物であるPINK1（セリン／スレオニン型リン酸化酵素）とParkin（ユビキチン連結酵素）がミトコンドリアのオートファジー依存的な浄化（クリアランス）に関与し、このPINK1・Parkin系を介したミトコンドリアの品質管理の破綻がパーキンソン病発症の有力な機構である可能性を示唆した。本研究は、現在、多数の欧米の研究者との激しい競争となっている。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

研究代表者らは、細胞内タンパク質分解系に関わる多くの分子群の遺伝子改変動物（多くは遺伝子欠損マウス）を作成し、国内外の研究者たちに分与した。

研究代表者らが作製した遺伝子欠損マウスを列記（特別推進研究期間中に遺伝子改変動物のシステムを構築したので、その後に作出した変異マウスも含み記載）する：

【他研究室に分与した当該特別推進研究の期間中に作出した遺伝子欠損マウス】

- ・ Uba3 (NEDD8 システム) 欠損マウス (KO)
- ・ PA28 α/β (hybrid proteasome) 欠損マウス (KO)
- ・ CHIP 欠損マウス (KO)

【他研究室に分与した当該特別推進研究後に作出した遺伝子欠損マウス】

- ・ Parkin 欠損マウス (KO)
- ・ Uba5 (Ufm1) 欠損マウス (KO)
- ・ 条件的 Rpn10 欠損マウス (cKO)
- ・ β 5t (Thymoproteasome) 欠損マウス (KO)
- ・ 条件的 PAC1 欠損マウス (cKO)

これらの変異マウスの分与は、概ね数件から10件内外であるが、研究代表者らが2005年に作出した「条件的 Atg7 欠損マウス (cKO)」は、多くの国内外の研究者たちに譲渡し、選択的オートファジー研究とオートファジーの病態生理学研究の発展に大きく貢献した。因に国内の研究グループへの分与件数は、28件に過ぎないが、国外の研究グループへの分与件数は、現在、132件である（但し、理化学研究所に委託して分与したものは、カウントしていないので、実質的には200件を越すと思われる）。このように研究代表者らが作出した遺伝子改変動物は、国内外の学術の発展に大きく資する波及効果を示してきた。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2)論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	CHIP is a chaperone-dependent E3 ligase that ubiquitylates unfolded protein. EMBO Rep. 2, 1133-1138 (2001)	CHIP が分子シャペロンである HSC70 や HSP90 がトラップした異常タンパク質を選択的にユビキチン化して破壊する酵素であることを試験管内で証明した。	214
2	E3 ubiquitin-ligase that recognizes sugar chains. Nature 418, 438-442 (2002)	糖タンパク質を選択的に ERAD 経路で分解するユビキチン連結酵素 SCF ^{Fbs1} を最初に発見、学会に大きなインパクトを与えた。	184
3	NEDD8 recruits E2-ubiquitin to SCF E3-ligase. EMBO J. 20, 4003-4012 (2001)	ユビキチン類似モディファイヤーである NEDD8 がユビキチン連結酵素 SCF 複合体の Cul1 を修飾して活性化する機構を解明した。	176
4	The structure of the mammalian 20S proteasome at 2.75 Å resolution. Structure 10, 609-618 (2002)	哺乳類（ウシ肝臓）の 20S プロテアソームの立体構造を X 線結晶構造解析ではじめて解明した。本研究はプロテアソームの構造と機能の解明に大きく貢献した。	172
5	The NEDD8 system is essential for cell cycle progression and morphogenetic pathway in mice. J. Cell Biol. 155, 571-580.(2001)	作出した NEDD8 修飾系の活性化酵素 Uba3 の遺伝子欠失マウスが胎生致死になったことから NEDD8 モディファイヤーが細胞増殖や形態形成に必須であることを証明した。	103
6	The molecular chaperone Hsp90 interacts with 26S proteasomes and regulates their assembly. EMBO J. 22, 3557-3567 (2003)	26S プロテアソームの細胞内の安定性に分子シャペロンである Hsp90 が関与していることを出芽酵母の分子遺伝学的手法で証明した。	71
7	Immunoproteasome assembly and antigen processing in mice lacking both PA28 α and PA28 β . EMBO J. 20, 5898-5907 (2001)	ガンマ型インターフェロンで誘導されるプロテアソーム活性化因子 PA28 α /28 β の遺伝子欠失マウスを作出、内在性抗原の提示に関与していることを証明した。	66
8	A novel protein-conjugating system for Ufm1, a ubiquitin-fold modifier. EMBO J. 23,1977-1986 (2004)	新しいユビキチン類似モディファイヤー Ufm1(Ubiquitin-fold modifier 1) システム (E1 活性化酵素+E2 転移結合酵素) を発見した。	53
9	Structural basis of sugar-recognizing ubiquitin ligase. Nat. Struct. Mol. Biol. 11, 365-370 (2004)	糖タンパク質を識別するユビキチン連結酵素 SCF ^{Fbs1} の基質認識サブユニット Fbs1 の立体構造を X 線結晶構造解析で解明し、原子レベルの相互作用モデルを提唱した。	43
10	Conditional knockdown of proteasomes results in cell-cycle arrest and enhanced expression of molecular chaperones Hsp70 and Hsp40 in chicken DT40 cells. J. Biol. Chem. 278, 16237-16243 (2003)	遺伝子組み換え効率が高いニワトリ DT40 細胞を用いてプロテアソームの条件的遺伝子欠損細胞を作製、本酵素が細胞増殖に関係していることを直接証明した。	5

【研究期間終了後に発表した論文】			
No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration. Nature 441, 880-884 (2006)	中枢神経系特異的にオートファジー（自食作用）が欠損したマウスを作出すると、神経変性疾患の症状を示し、オートファジーに神経細胞保護作用があることを示した。	674
2	Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in <i>Atg7</i> -deficient mice. J. Cell Biol. 169, 425-434 (2005)	肝臓特異的にオートファジーが欠損したマウスを作出すると、重篤な肝障害が誘導され、富栄養条件下での選択的オートファジーの重要性が明らかとなった。	410
3	Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. Cell 131, 1149-1163 (2007)	多機能タンパク質 p62 がオートファジーの特異的基質であることを見出す共に選択的オートファジーが細胞の恒常性維持に重要であることを遺伝学的に証明した。	280
4	Regulation of CD8 ⁺ T cell development by thymus-specific proteasomes. Science 316, 1349-1353 (2007)	新規に発見した胸腺プロテアソームが CD8 陽性 T 細胞のレパトア形成（胸腺における正の選択機構）に必須であることを明らかにした。	86
5	A heterodimeric complex that promotes the assembly of mammalian 20S proteasomes, Nature 437, 1381-1385 (2005)	20S プロテアソーム ($\alpha\beta\alpha$ 複合体) の α リングの形成を支援する分子シャペロン PAC1/2 (proteasome-assembling chaperone 1/2) ヘテロダイマーを発見した。	64
6	The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. Nat. Cell Biol. 12, 213-223 (2010)	オートファジーの選択的基質である p62 が Keap1 (Nrf2 の分解に働く酵素) に直接結合してストレス応答転写因子 Nrf2 を解離・活性化する機構を発見した。	54
7	PINK1 stabilized by depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. J Cell Biol. 189, 211-221 (2010)	若年性で発症するパーキンソン病の原因遺伝子である PINK1 と Parkin が共同して損傷ミトコンドリアを mitophagy で浄化・品質管理する分子機構を解明した。	48
8	Multiple proteasome-interacting proteins assist the assembly of the yeast 19S regulatory particle. Cell 137, 900-913 (2009)	26S プロテアソームを構成する制御粒子 19S 複合体の分子集合を支援する 4 種の分子シャペロンを出芽酵母から発見し、本複合体の分子集合機構を解明した。	29
9	Assembly pathway of the mammalian proteasome base subcomplex is mediated by multiple specific chaperones. Cell 137, 914-925 (2009)	26S プロテアソームを構成する制御粒子 19S 複合体の分子集合を支援する 4 種の分子シャペロンを哺乳類（ヒト）から発見し、本複合体の分子集合機構を解明した。	22
10	An inhibitor of deubiquitinating enzyme regulates ubiquitin homeostasis. Cell 137, 549-559 (2009)	細胞内におけるユビキチンの恒常性を調節する新しい分子機構として脱ユビキチン酵素とその阻害タンパク質のバランスによる仕組みを発見した。	11

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

【該当特別推進研究期間御の研究成果のマスコミ報道について】

「2005年」 (Hirano et al., Nature 論文) : 朝日新聞 11月2日(朝刊)「たんぱく質壊す酵素の性質解明-抗がん剤開発に有効」・科学新聞 11月11日「細胞内タンパク質分解装置-分子集合機構を解明」

「2006年」 (Komatsu et al., Nature 論文) : 朝日新聞 4月20日(朝刊)「細胞の掃除できず神経性疾患」・毎日新聞 4月20日(朝刊)「細胞“自食”で身体のごみ処理」・読売新聞 4月20日(朝刊)「アルツハイマー病-細胞の自食作用で防止」・朝日新聞 5月26日(夕刊)「異常たんぱく質 食べちゃいますー“自食”の新たな働き」

「2007年」 (Murata et al., Science 論文) : 日本経済新聞 6月1日(朝刊)「免疫細胞育てる必須酵素を発見」・読売新聞 6月3日(朝刊)「有用免疫細胞作るたんぱく質」・朝日新聞 6月22日(朝刊)「免疫細胞を選別する酵素」・科学新聞 6月8日「新型酵素“胸腺プロテアソーム”発見-キラーT細胞の働きに不可欠」

(Komatsu et al., Cell) : 日刊工業新聞平成 19年 12月 14日「封入体形成を解明」・化学工業新聞平成 19年 12月 14日「神経変性疾患主因の細胞内異常構造体形成機構を解明」・日経産業新聞平成 19年 12月 14日「神経疾患起こすたんぱく質特定」・日経バイオ 2007年 12月 14日「神経変性疾患や肝疾患で見られる細胞内封入体形成の責任分子を発見」

「2008年」 (Sakata et al., NSMB) : 日本経済新聞 1月8日(朝刊)「不要たんぱく質分解の構造解明」

「2009年」 (Singh et al., Nature) : 毎日新聞 4月2日(朝刊)「脂肪の分解に自食作用関与-日米チーム/肥満治療薬開発も」、(Kimura et al., Cell) 毎日新聞 5月2日(朝刊)「“ユビキチン”調節解明-難病治療に期待」・科学新聞 5月15日「細胞内でユビキチン量が制御される仕組み解明」・日刊工業新聞 5月1日「たんぱく質ユビキチンの量制御の仕組み解明」、(Saeki et al., Cell & Kaneko et al., Cell) 毎日新聞 5月2日(朝刊)「不要物質分解酵素に不可欠“たんぱく質4種を発見”-抗がん剤開発に期待」・科学新聞 5月22日「細胞内のタンパク質分解装置“26Sプロテアソーム”形成の仕組み」・科学新聞 6月5日「タンパク質分解装置形成機構：ヒト細胞使って解明-効果的な抗がん剤などの開発に期待」・時事ドットコム 5月29日「ごみ取り部分の形成過程解明：細胞内のリサイクル装置」

「2010年」 (Komatsu et al., Nat Cell Biol) : 毎日新聞 2月2日(朝刊)「がん守るたんぱく質解明：新薬開発に道」・科学新聞 3月5日「酸化ストレス防御システム-活性化する仕組み発見-新たな抗がん剤開発に期待」・Biotechnology Japan 2月22日「オートファジーの失敗が生体制御システムのスイッチを入れる機構を発見」

(Matsuda et al., J Cell Biol) 毎日新聞 4月20日(朝刊)「若年性パーキンソン病-ミトコンドリア異常蓄積が原因」・朝日新聞 4月22日(朝刊)「若年性パーキンソン病-異常ミトコンドリア蓄積で発症」・読売新聞 4月21日(朝刊)「パーキンソン病発症-若年性仕組み解明」・NHK ニュース 4月20日(8時47分)「パーキンソン病の仕組み解明」

「2011年」 (Tatsumi et al., Nat Commun) : 毎日新聞 2月22日(朝刊)「赤血球に不可欠な酵素発見-重症貧血治療に道」・科学新聞 3月4日「赤血球産生の新機序発見-マウス実験で疾患関与酵素判明」

(Takamura et al., Genes Dev) 科学新聞 4月29日「オートファジーによる腫瘍抑制効果-マウスで解明」

【雑誌の表紙に掲載された論文】

Nat. Struct. Mol. Biol. 15, 228 - 236 (2008) : 左写真、Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 10, 104-115 (2009) : 右写真.



【その他、研究代表者は、当該特別推進研究期間中 2001~2004 間に、細胞内タンパク質分解の作動機構と病態生理に関するテーマで、7誌の雑誌特集号を編集、そして終了後~現在までに4誌の雑誌特集号を編集し、本研究領域の普及・発展に大きく貢献した】

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助手やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）

千葉智樹：筑波大学生物科学系分子細胞生物学領域 教授
村田茂穂：東京大学大学院薬学系研究科 教授
川原裕之：首都大学東京大学院理工学研究科 生命科学専攻 教授
八代田英樹：東京大学大学院薬学系研究科 准教授
金子岳海：東京大学大学院薬学系研究科 助教
濱崎 純：東京大学大学院薬学系研究科 助教

小松雅明：(財) 東京都医学総合研究所 副理事研究員（プロジェクトリーダー）
佐伯 泰：(財) 東京都医学総合研究所 主席研究員
松田憲之：(財) 東京都医学総合研究所 主席研究員
一村義信：(財) 東京都医学総合研究所 主席研究員
yu-shin sou (曾 友琛)：(財) 東京都医学総合研究所 研究員

辰巳加奈子：中外製薬株式会社 ゲノム抗体医薬研究部 研究員
佐々木克博：日本学術振興会 特別研究員