



「細胞内タンパク質分解の作動機構と病態生理」

(平成 13～17 年度 特別推進研究「ユビキチンとプロテアソームによる蛋白質分解研究」)

所属（当時）・氏名：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・参事研究員・田中 啓二

(現所属：財団法人東京都医学総合研究所・所長)

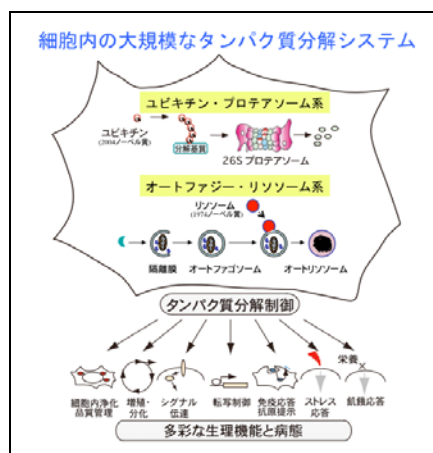
1. 研究期間中の研究成果

・背景

細胞内の大規模なタンパク質分解・リサイクル装置であるユビキチン・プロテアソーム系 (UPS) とオートファジー (自食作用)・リソソーム系の病態生理学研究は、近年、国内外で拡大の一途を辿っているが、以前として未解決な課題が山積している。

・研究内容及び成果の概要

哺乳類プロテアソーム (20S 触媒粒子) の立体構造を解明し、その分子機能に関する多くの情報を得た。作出したプロテアソーム活性化因子 PA28 α/β の遺伝子欠損マウスからその免疫学的役割 (抗原プロセッシング反応の調節) の解明に成功した。さらにプロテアソームの形成機構解明の初期研究として分子集合シャペロン PAC1/2 (proteasome-assembling chaperone) 複合体を発見し、本研究テーマの先駆けとなった。CHIP, SCF^{Fbs1/2}, Parkin 等のユビキチンリガーゼ (連結酵素) 研究で先駆的な業績を挙げた。また研究代表者らが発見した NEDD8 と Ufm1 をモディファイヤーとする二つのユビキチン類似修飾システムの作用機構と生理機能の解明を行った。



2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

当該研究終了後、研究代表者らのプロテアソーム (巨大で複雑な細胞内装置) の構造と機能に関する研究は飛躍的に進展、世界を先導する研究となった。実際、プロテアソーム研究では、合計 10 個以上の分子集合支援シャペロンを発見して本多成分複合体の形成機構をほぼ解明した。また研究代表者らが以前に発見した“免疫プロテアソーム”に加えて、最近、新たに“胸腺プロテアソーム”を発見して CD8 陽性 T 細胞レパトリ形成 (胸腺における T 細胞の正の選択) 機構を解明した。他方、ユビキチン研究では、若年性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の品質管理 (浄化) を司る機構を解明、その破綻によるパーキンソン病の発症機構を提唱した。また UPS と密接に連携するオートファジーのマウス遺伝学研究に取り組み、“選択的オートファジー”の概念を提案・確立し、そのキー分子としての p62 の同定に成功した。と同時に p62 が制御する新しい環境ストレス応答機構を発見すると共にオートファジーと p62 系の破綻が神経変性疾患や肝細胞がん等の難治疾病を引き起こすことを示唆した。

・波及効果

研究代表者らは世界のプロテアソーム研究を牽引してきた。とくに胸腺プロテアソームの発見とその細胞性免疫における役割 (自己と非自己の識別機構) の解明は、教科書を書き替える研究として高く評価されると共に分子免疫学の進展に大きく貢献した。オートファジーの遺伝学的解析では独創的な研究を展開して世界を席卷、その病態生理的役割の重要性を国内外に広く喚起した。