



**研究課題名** 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

(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・所長代行  
 たなか けいじ  
 田中 啓二

研究分野：生物系・生物学・生物科学・細胞生物学

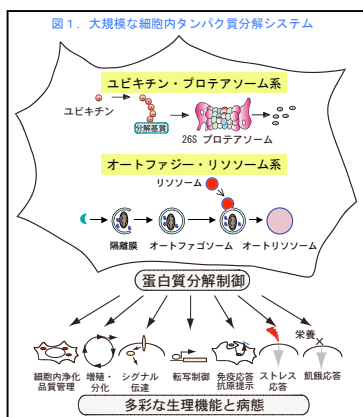
キーワード：タンパク質分解

【研究の背景・目的】

今日「タンパク質分解」は、20世紀後半に爆発的に進展したセントラルドグマに象徴される「タンパク質合成」と同等に生命科学研究の中樞を占めるに至っている。細胞内の大規模なタンパク質分解系はユビキチン・プロテアソームシステムとオートファジー・リソソームシステムから構成されており（図1参照）、これらをコードする遺伝子群はゲノム遺伝子総数の約3%を占める。細胞内のタンパク質分解系は、生命活動の作動原理や多彩な病態生理学的機能に密接に関係しており、生命の謎を解くキープレイヤーであると共に健康を守るための生体監視システムとしても重要な役割を担っている。われわれは四半世紀以上に亘りタンパク質分解の全貌解明のために分子から個体レベルに至る幅広い研究に邁進してきた。その結果、タンパク質分解の理解は徐々に深まり、タンパク質分解の重要性は、今日、生命科学の隅々に幅広く浸透し、タンパク質分解研究は未曾有の発展を遂げている。しかしタンパク質分解の生命活動における役割については、なお未解明な謎が山積しており、本課題はそれらの謎の解明に向けて邁進する。具体的には、プロテアソームを基軸にユビキチン・オートファジーを含めたタンパク質分解の包括的研究を多面的に展開する。

【研究の方法】

プロテアソームと物理的に相互作用する機能未知なPIPs (Proteasome Interacting Proteins)やユビキチン・オートファジーを制御する新規因子群について、主として超高感度プロテオミクス法や酵母の遺伝学的手法を用いて解析する。さらにプロテアソームの転写量・形成・活性・局在などがどのように制御されているかを包括的に解明するために、これらをモニターすることが可能な培養細胞系を樹立し、ゲノムワイドなRNAiスクリーニングにより、プロテアソームの動態を制御する



生物学的に重要な新しい因子群の網羅的探索・同定を行う。取得した新規分子については、マウス遺伝学を基盤にした分子遺伝学的方法で病態生理機能を解明すると共に重要分子については構造生物学的手法を駆使して原子レベルで作用機構を明らかにする。

【期待される成果と意義】

- ① プロテアソームに関する研究  
 生命科学史上他に類を見ない巨大で複雑な複合体であるプロテアソームの分子構造と形成機構の全容解明を成し遂げることで、他の重要な超分子集合体の生物学的意義の解明へと波及効果が期待される。また免疫プロテアソームや胸腺プロテアソームなど多様性の解析及び細胞内における動態解析は、生命の謎に迫ると共に健康科学の発展に大きく貢献することが期待される。
- ② ユビキチンに関する研究  
 ユビキチン連結酵素である Parkin (若年性パーキンソン病の責任遺伝子産物) の作用機構を通してパーキンソン病の発症機構を解明する。その他、ユビキチン代謝系の多彩な役割を分子レベルで解析しその破綻で発症する疾病の解明に向けた研究に取り組む。
- ③ オートファジーに関する研究  
 われわれが作出した多数の組織特異的オートファジー欠損マウスを駆使してオートファジーの多面的な役割を解明すると共にわれわれが見出した‘選択的オートファジー’の作動機構を個体レベルで解析する。そしてオートファジーの不具合で発症する癌・神経変性疾患をはじめとする様々なヒト難病の病態解明と治療法開発のための分子基盤を確立することを目標とする。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Murata, S. et al., Regulation of CD8<sup>+</sup> T cell development by thymus-specific proteasomes. *Science* 316, 1349-1353 (2007)  
 Murata, S., Yashiroda, H., and Tanaka, K., Molecular mechanisms of proteasome assembly. *Nature Rev Mol Cell Biol* 10, 104-115 (2009)

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度  
 621,000千円

ホームページ等  
<http://www.rinshoken.or.jp>  
 Email: tanaka-kj@igakuken.or.jp