

【基盤研究（S）】

生物系（生物学）



研究課題名 プロテアソームの動態と機能制御機構の解明

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

むらた しげお
村田 茂穂

研究分野： 生物科学、機能生物化学

キーワード： 細胞内タンパク質分解

【研究の背景・目的】

プロテアソームは細胞内の主要なタンパク質分解酵素であり、主としてユビキチン化されたタンパク質を分解することにより、細胞周期、転写制御、シグナル伝達、タンパク質品質管理をはじめとした細胞中の様々な生命活動において必須の役割を担っている。

近年、がん、神経変性疾患、代謝異常、ES細胞やiPS細胞の多能性維持、初期胚発生、老化、個体の寿命など、ヒトの主要な疾患や生理作用において、プロテアソームの量や活性の亢進あるいは低下が密接に関与していることが明らかになってきた。実際、プロテアソームの発現や機能が異常亢進しているがんに対して、プロテアソーム阻害剤が新しい分子標的薬として脚光を浴びている。しかし、プロテアソームの発現や活性がどのように制御されているのか、その具体的な分子機構はほとんど分かっていない。

本研究では、プロテアソームを制御する分子機構を明らかにし、プロテアソーム機能の破綻により病態に至るメカニズムの解明を目指す。

【研究の方法】

（1）プロテアソームの分子集合機構の解明

プロテアソームは33種類（合計66個）のサブユニットから構成される複雑かつ緻密な複合体である。どのようにその組み立てが行われているのか、分子機構を解明する。

（2）プロテアソームの転写機構の解明

プロテアソーム機能阻害時にストレス応答性転写因子Nrf1、Nrf2がプロテアソームサブユニット群の転写を一斉に促進することが知られるが、平常時の責任転写因子は不明である。この因子の同定を目指す。

（3）プロテアソームの細胞内動態の解析

プロテアソームは細胞の状態によって局在を変化させることが知られており、病態に関与している可能性が考えられる。癌では核に集積する一方、正常細胞では核と細胞質に均等に分布する。どのような機構でプロテアソームの局在が制御されているのか、また局在を変化させる生理的意義を明らかにする。

（4）プロテアソーム機能低下と病態

私たちはプロテアソーム機能低下を示すマウスの作製に成功しており、早期老化、ミトコンドリア形態異常、代謝異常など様々な病態を示すことを見出している。プロテアソーム機能低下によりどのよう

な分子機構でこれらの病態に至るのかを明らかにする。

【期待される成果と意義】

大半のがん細胞においてプロテアソームの発現と機能が亢進していることが知られている。一方、老化にともなってプロテアソーム機能が低下することも知られており、プロテアソーム機能を高めると寿命が延長することがショウジョウバエや線虫を用いた研究で観察されている。すなわち、プロテアソーム機能の低下が老化に随伴して引き起こされる様々な病態の主因である可能性が考えられる。プロテアソームサブユニット群の転写、分子集合、局在変動はプロテアソーム機能を左右する主要な制御過程であり、これらの分子機構を解明することによりプロテアソームの活性を人為的に適正化させる創薬につながることを期待できる。将来的にはプロテアソーム機能の高低が大きく関与しているがん、神経変性、老化に伴う疾患など、多くのヒトの疾患の治療に大きく貢献できる可能性がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Sasaki K, Hamazaki J, Koike M, Hirano Y, Komatsu M, Uchiyama Y, Tanaka K, Murata S. PAC1 gene knockout reveals an essential role of chaperone-mediated 20S proteasome biogenesis and latent 20S proteasomes in cellular homeostasis. *Mol Cell Biol* 20, 3864-3874, 2010.
- Kaneko T, Hamazaki J, Iemura S, Sasaki K, Furuyama K, Natsume T, Tanaka K, Murata S. Assembly pathway of the mammalian proteasome base subcomplex is mediated by multiple specific chaperones. *Cell* 137, 914-925, 2009.

【研究期間と研究経費】

平成25年度－29年度
133,200千円

【ホームページ等】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tanpaku/>