

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 プロテアソーム：動作原理の解明と生理病態学研究

東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・所長 たなか けいじ
田中 啓二

研究課題番号：26000014 研究者番号：10108871

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】

生体を構成する主要成分であり生命活動を支える機能素子である全てのタンパク質は、数分～数ヶ月と千差万別の寿命をもって代謝回転している。真核生物の代表的なタンパク質分解装置であるプロテアソームは多様な生体反応を迅速に順序立って不可逆的に進める手段として様々な生命現象に不可欠な役割を果たしている。我々はプロテアソームの発見以来現在に至るまで四半世紀以上に亘り、本酵素複合体の構造と機能の解明に向けて包括的に研究世界を先導してきた。本研究はプロテアソームの基盤機構の解明から生理病態学への統合を目指す。と同時に本酵素と連携するユビキチンやオートファジーについても、独自の視点からガンや神経変性疾患などの様々な疾病の発症機構の解明に挑戦し、生命活動の動作原理の核心に迫ると共に高齢化社会の健康を守るための重要な生体監視システムとしての役割の解明を目指す。

【研究の方法】

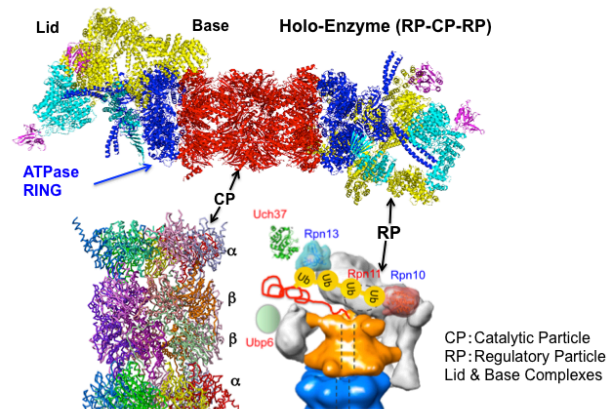
本研究は生化学、細胞生物学、分子生物学、構造生物学、遺伝学、免疫学を基盤とした最先端技術を多面的に活用して推進する。

【期待される成果と意義】

課題1：「プロテアソームの動作原理と形成（分子集合）機構の解明」 プロテアソームは触媒機能を司るCPの両端に調節機能を担うRPが会合した生命科学史上他に類を見ない巨大で複雑な酵素複合体である（右上図）。本研究では動作原理と時空間的制御の解明に取り組み、本酵素の作動機構と動態変動を分子レベルで解明する。また我々が提唱してきた「シャペロン依存性の巨大分子集合機構」という概念を普遍化する。これらの成果は、細胞内に存在する他の超分子複合体の研究への波及効果が強く期待される。

課題2：「神経変性疾患の発症機構に迫る」 我々は若年期に発症する家族性パーキンソン病（PD）の原因遺伝子であるPINK1（タンパク質リン酸化酵素）とParkin（ユビキチン連結酵素）が膜電位を失った異常ミトコンドリアを不良品として処分する役割を担っていること、そしてこの品質管理機構が破綻するとニューロン死を経てPDが発症するというスキームを提唱した。本研究ではそのPINK1とParkin活性制御機構を明らかにする。本研究は、孤発性のPDのみならず他の神経変性疾患の発症機構解明にも大きく貢献することが期待できる。

Molecular Organization of The Proteasome



課題3：「胸腺プロテアソームの解析から免疫学の基本原理に迫る」 適応（獲得）免疫の最大のテーマは「自己と非自己の識別」である。その核心は、クローン選択説で予言され、遺伝子再構成機構で実証された無数のTCRを持つTリンパ球のレパトア形成に集約できる。我々が発見した胸腺プロテアソームは、胸腺におけるCD8⁺T細胞のレパトア形成、とくに正の選択（positive selection：有用なT細胞の生存）に必須であることが判明したが、この「正の選択」を誘導する抗原ペプチドが同定できると、非自己識別機構の解明という免疫学における最大の謎に迫ることができ、新しい免疫学の創成に挑むことができる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Koyano, F., Okatsu, K. et al., Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. *Nature* 510,162-166 (2014)
- Murata, S., Sasaki, K. et al., Regulation of CD8⁺ T cell development by thymus-specific proteasomes. *Science* 316, 1349-1353 (2007)

【研究期間と研究経費】

平成26年度～30年度 312,800千円

【ホームページ等】

<http://www.igakuken.or.jp/pro-meta/>