

## SL08 プロテアソームの基礎と生理病態学 Basic Mechanisms and Physiopathological Roles of the Proteasome

田中 啓二 (Keiji TANAKA)

東京都総合医学研究所 (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)

生体を構成する主要成分であり、生命現象を支える機能素子であるタンパク質は、細胞内で絶えず合成と分解を繰り返しており、きわめて動的なりサイクルシステムを構成している。即ち細胞内の全てのタンパク質は、千差万別の寿命をもってダイナミックに代謝回転 (ターンオーバー) しており、生物はこの新陳代謝を通して良・不良を問わず不要なタンパク質をクリアランス (細胞内を浄化) するとともに、エントロピーの増大 (秩序から無秩序への劣化) を食い止め、生体の恒常性維持を図っている。この新陳代謝の中心はタンパク質分解が担っているが、高齢化社会を迎えた今日、タンパク質分解の破綻に伴って発症する疾病が急増しており、タンパク質分解の生理と病態に関する研究の重要性は、拡大の一途を辿っている。真核生物の細胞内には二つの大規模なタンパク質分解系、即ちユビキチン・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が存在する。われわれは約 30 年前にタンパク質分解の目印 (プロテアソームへの輸送シグナル) として作用するユビキチンが発見された頃 (2004 年ノーベル賞) から、そのパートナーであるタンパク質分解酵素 (プロテアーゼ) の研究を開始し、プロテアソームと名付けた巨大で複雑なタンパク質分解装置を発見、今日に至るまでその分子基盤の確立と機能解明に向けて先駆的な研究を展開してきた。研究の流れを私的に辿ると、(1) 酵素学を基盤とした初期研究、(2) 分子生物学的・構造生物学的技法を駆使した一次構造・高次構造の解明とその結果としての作動機構の解明、(3) 超分子複合体であるプロテアソームの形成機構の解明、(4) 分子多様性 (免疫型プロテアソームやハイブリッド型プロテアソーム) の発見による分子免疫学への貢献、5) ユビキチンやオートファジーと連携した病態生理 (とくにガンや神経変性疾患の発症機構) に関わる研究、等に大別されるが、これらのテーマについて原子から個体レベルに至る包括的な研究に邁進してきた。とくに最近では、最大の謎であったプロテアソームの形成機構の解明に挑み、この巨大で複雑な多成分複合体の形成支援に特化した新規な分子シャペロン群 (PAC: proteasome assembling chaperone 1-4 など) を多数発見し、分子集合機構の解明に成功した。また 15 年余前に内在性抗原のプロセッシング酵素 (細胞性免疫における分子レベルでの自己と非自己の識別に関与) として ‘免疫プロテアソーム’ を発見したが、ごく最近、胸腺上皮細胞に特異的に発現している ‘胸腺プロテアソーム’ を発見し、本酵素がキラー (CD8<sup>+</sup>)T 細胞の分化 (Positive Selection によるレパトア形成: 細胞レベルでの自己と非自己の識別) のキープレイヤーとして作動することを見出した。即ち適応免疫の獲得に呼応して遺伝子重複により誕生したこれらのアイソフォームは、基質特異性を合目的に変動させるために触媒サブユニットを変換させたものあり (標準型:  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 5$ , 免疫型:  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$ ,  $\beta 5i$ , 胸腺型:  $\beta 1t$ ,  $\beta 2t$ ,  $\beta 5t$ ; それぞれカスパーゼ様、トリプシン様、キモトリプシン様の活性を示す)、選択的分子集合によって生成される。本講演では、長年に亘り継続して進めてきた私のプロテアソーム研究史をオーバービューするとともに本酵素の動態と生理・病態に関する最先端研究の成果を概説する。