

## 平成26年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成26年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成26年 4 月 21 日現在

<b>研究代表者 氏 名</b>	田中 啓二	<b>所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時)</b>	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
<b>研究課題名</b>	プロテアソームの分子集合と多様性の解析		
<b>課題番号</b>	17002019		
<b>研究組織 (研究期間終了時)</b>	研究代表者 田中 啓二（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）  研究分担者 村田 茂穂（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）		

### 【補助金交付額】

年度	直接経費
平成17年度	100,400 千円
平成18年度	112,113 千円
平成19年度	108,957 千円
平成20年度	102,560 千円
総 計	424,030 千円

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)~(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

### (1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

#### **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り、Holo 酵素 である 26S プロテアソームは触媒機能を司る 20S プロテアソーム(CP: Core Particle,  $\alpha_{1-7}\beta_{1-7}\beta_{1-7}\alpha_{1-7}$  構造)の両端に調節機能を担う RP (Regulatory Particle)が会合した 2.5 MDa の巨大な多成分複合体である (i.e., RP-CP-RP)。我々はこれらを構成するサブユニット群(33 個)のほとんどの一次構造や高次構造を解明してきたが、このような超分子複合体である Holo プロテアソームの形成機構は、本酵素の発見以来の大きな謎であった。この課題に対して我々は、本特別推進研究の期間にプロテアソームの分子集合を支援する特異的な分子シャペロンとして PAC (proteasome assembling chaperone) 1/2 異型二量体 (Nature 2005) と PAC3/4 異型二量体 (Mol Cell 2006) を発見したが、RP 複合体形成については不明であった。しかし 2009 年 RP 複合体の形成に特化した 4 種類の分子集合シャペロン群を酵母とヒトで発見した (Cell 2009a, Cell 2009b)。この結果、「シャペロン依存性の巨大分子集合機構」という新概念を提唱することができた。さらに我々は、ごく最近、細胞のストレス応答に関与するコンベンショナルな分子シャペロン Bag6 が上記の特異的な分子シャペロンの上流で作用していることを発見、プロテアソーム形成が環境ストレスによって制御されていることを明らかにした (Nat Commun 2013)。またこれら殆ど全ての分子集合シャペロン群の立体構造解析にも成功しつつあり、プロテアソーム形成の基本機構の解明に成功した (Structure 2014)。

#### **免疫・胸腺プロテアソームの発見 (分子多様性) による自己と非自己の識別機構の解明**

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。しかし同じ素材 (ほとんどの場合 20 種のアミノ酸から構成されたペプチド) で生成される自己と非自己を厳格に識別することは容易でない。教科書的には抗原ペプチドを収容した主要組織適合性遺伝子複合体 MHC と T 細胞受容体 TCR の相互作用によって非自己の侵入を感知すると記載されているが、非自己抗原の MHC 提示機構 (分子レベルの自己と非自己の識別機構) の研究は、依然として未解明の課題が山積している。我々は、プロテアソームに分子多様性があること、即ち 2 種の免疫型プロテアソームを発見してこの課題に挑んできた。細胞性免疫(Cell-mediated Immunity)の場合、1994 年、我々は内在性抗原のプロセッシングに特化した酵素として“免疫プロテアソーム”を発見した (Science 1994 他多数)。この免疫型プロテアソームの研究は、一昨年その変異によって引き起こされるプロテアソームで最初のヒト遺伝病 (中條-西村症候群) の原因遺伝子であることが発見されたこと (PNAS 2011, JCI 2011) などから示唆されるように未だ多くの未知を孕んでおり、現在、国内外で活発に研究されている。しかし「自己と非自己の識別」を生体レベルで考えると、その原点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 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T リンパ球のレパトア形成に集約できる。T 細胞のレパトア形成は胸腺で行われ、皮質での正の選択 (positive selection : 有用な T 細胞の生存) と髄質での負の選択 (negative selection : 自己と反応する有害な細胞の除去) という 2 段階の‘教育’によって成し遂げられるとする仮説が、十数年前に免疫の世界を蹂躪した。しかしその後、レパトア形成は「負の選択」のみで十分であり「正の選択」不要論が学会の主流を占める時代が続いたが、我々が 2007 年 cTEC (胸腺皮質上皮細胞) にのみ発現している“胸腺プロテアソーム”を発見すると、状況は一変し世界は「正の選択」必須仮説に転じた。この酵素が正の選択を誘導すること、即ち CD8<sup>+</sup>T リンパ球のレパトア形成 (細胞レベルの自己と非自己の識別機構) に必須であることが明らかになったからである (Science 2007, Immunity 2010 他多数)。しかし胸腺プロテアソームが生成し正の選択を誘導する抗原ペプチドの同定は、本仮説を証明する核心であるが、未だ成功していない。このために実際に「正の選択」を誘導する抗原ペプチドの分離と作動機構を解明することが必須である。そこで現在、最新鋭の高分解能質量分析計 MS を用いて野性型及び  $\beta 5t$  欠損マウス cTEC 由来の MHC ペプチドを網羅的に定性・定量解析することで、「正の選択」を誘導する抗原ペプチドの存在を直接証明することを目指している。

**その他、ユビキチンやオートファジーに関する研究も大きく発展したが、それらの記載は割愛する。**

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

## 論文発表：原著論文（80編）

2009（14編）Cell:3編, Nature:1編, Nat Cell Biol : 1編, 他

2010（14編）J Cell Biol:2編, PNAS:1編, Nat Cell Biol : 1編, Immunity 1編, 他

2011（15編）PNAS:1編, J Clin Invest 1編, Mol Cell, 1編, J Cell Biol:1編, Genes Dev, 1編, Nature:1編, Nat Commun : 1編, 他

2012（15編）PNAS:2編, Nat Commun : 1編, Cell:1編, 他

2013（16編）Mol Cell, 2編, PNAS:1編, Nat Commun : 1編, 他

2014（6編）Nat Commun : 1編, Nature 1編, 他

## 論文発表：総説論文（14編）

Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2009, Mol Cell 2009, Curr. Opin. Immunol. 2012, Methods Mol Biol , 2012, Biol Chem. 2012, 他

## 国際会議等への招待講演

2009（合計4件）

Keiji Tanaka : Molecular Assembly and Diversity of Proteasomes. Ubiquitin, Ubiquitin-like Proteins and Proteasomes: Functions and Dysfunctions, Inserm Workshop (June 10-12, 2009) Saint-Raphael, (France)

Keiji Tanaka : Molecular Assembly and Diversity of Eukaryotic Proteasomes. EMBO CONFERENCE on “Ubiquitin and Ubiquitin-like Modifiers in Health and Disease” Riva Del Garda, September 22nd to 26th, 2009, (Italy) , 他

2010（合計13件）

Keiji Tanaka : “Immunological Roles of the Thymoproteasome” in “Biology of the Ubiquitin and the Ubiquitin-Like Systems”, Jerusalem, March 14-18, 2010 (Israel)

Keiji Tanaka : “Autophagic Control of Mitochondrial Homeostasis and Neurodegeneration” [Mechanism underlying the cause of Parkinson's Disease: The functions of Parkin/PINK1] in “Proteolysis and Neurodegeneration: 5th INPROTEOLYSIS meeting”, EMBO Workshop, Madrid, 4-7th, May 2010 (Spain)

Keiji Tanaka : “Impairment of proteolytic homeostasis as cause of neurodegeneration” in S1 JOINT SYMPOSIUM [Key Mechanisms in Neurodegeneration] PRION & ICN Congress in Salzburg 8th September till 15th Sept

2011（合計5件）

Keiji Tanaka : In-depth Study of Structure and Functions of Eukaryotic Proteasomes. The 3<sup>rd</sup> Asia Pacific Protein Association (APPA) Conference, Shanghai University, Shanghai, May 7-9, 2011 (China)

Keiji Tanaka : In-depth Analysis of Proteasomal Assembly and Diversity in Eukaryotes. International GMB Symposium “Molecular Life Science 2011” by GMB (The German Society for Biochemistry and Molecular Biology) Goethe-University, Frankfurt am Main, September 25-28, 2011 (Germany)

Keiji Tanaka : Assembly and Diversity of Eukaryotic Proteasomes. The 7<sup>th</sup> General Meeting of the International Proteolysis Society (IPS) Hilton San Diego Resort and Spa. October 16-20, 2011 in San Diego (USA) , 他

2012（合計7件）

Keiji Tanaka : The PINK1/Parkin pathway controls mitochondrial homeostasis whose collapse causes Parkinson's disease Gordon Research Conference (GRC) Neurobiology of Brain Disorders Stonehill College, Easton, MA, (August 5-12, 2012) (USA)

Keiji Tanaka : Discovery and Pathophysiology of Immuno-typed Proteasomes. Goldberg Lab Reunion and Symposium Joseph B. Markin Conference Center Harvard Medical School, September 14<sup>th</sup>, 2012 (USA)

Keiji Tanaka : Pathophysiological Roles of Immuno-typed Proteasomes in Vertebrate. ZOMES VII “Ubiquitin family proteins and their cognate PCI complexes” Munich, September 18-21<sup>th</sup>, 2012, (Germany) , 他

2013（合計6件）

Keiji Tanaka : The PINK1-Parkin system controls mitochondrial homeostasis whose collapse causes Parkinson's disease. The 4<sup>th</sup> Korea-Japan Symposium Seoul National University, Korea, February 26<sup>th</sup>, 2013 Seoul, (Korea)

Keiji Tanaka : Pathophysiological Roles of the Proteasome in Vertebrate. The EUROMEDLAB Milano 2013 Congress. [OPENING LECTURE] Milano Convention Center, Milano, (May 19<sup>th</sup> 2013, (Italy).

Keiji Tanaka : The Ubiquitin - Proteasome System. HUPO 2013 Congress in Yokohama Proteomics of Protein Degradation: Session 11. Keynote Lecture (16<sup>th</sup> Sept 2013) Yokohama (Japan) , 他

2014（合計5件）

Keiji Tanaka : Basic mechanisms and physiopathological roles of eukaryotic proteasomes（発表確定）. A lecture in "Karolinska Research Lectures" series at Nobel Forum, (September 18th, 2014) Stockholm, (Sweden)

Keiji Tanaka : Thymoproteasomes play an essential role for the formation of immunocompetent repertoire of CD8 T cells（発表確定）. EMBO Conference on Ubiquitin & ubiquitin-like proteins: At the crossroads from chromatin to protein. (19<sup>th</sup> - 24<sup>th</sup> October 2014) Buenos Aires, (Argentina)

Keiji Tanaka : The vertebrate-specific thymoproteasome governs positive selection in the development of CD8 T lymphocytes（発表確定）. The Zomes VIII Conference, Biology of the Zomes - Proteasome, COP9 Signalosome and associated processes. Nov 18<sup>th</sup> -21<sup>th</sup> 2014 Xiamen, (China) , 他

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

## (3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

研究代表者：田中啓二

研究種目：文部科学省科学研究補助金：特別推進研究

期間：平成21～25年（2009～2013）（研究進捗評価結果：「A+」評価）

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の包括的研究

研究経費：計 63,400 万円（直接経費：5 年間）

但し、研究分担者・村田茂穂教授（東大薬学研究科）に5年間総額で25,000万円を配分（田中配分額：38,400万円）。

科学技術振興機構キーテクノロジー研究開発・ターゲットタンパク研究プログラム（H19-23）・巨大で複雑なタンパク分解装置の動態と作動機構（研究代表者）・5,622万円。

本研究費は、他の3つの研究分担者（加藤晃一、森本幸生、水島恒裕教授）にほぼ均等に配分した。

研究代表者：田中啓二

研究種目：文部科学省科学研究補助金：特別推進研究

期間：平成26～30年（2014～2018）

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

研究経費：計 31,280 万円（直接経費：5 年間）

但し、研究分担者・村田茂穂教授（東大薬学研究科）に5年間総額で10,000万円を配分（田中配分額：21,280万円）。

## (4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

- ・ 遺伝子改変（Atg7欠損）マウスによる遺伝学的研究から選択的（恒常的）オートファジーの重要性を世界で最初に個体レベルで発見した（J Cell Biol 2005）。
- ・ 中枢神経特異的オートファジー欠損マウスが神経変性疾患を発症することを発見した（Nature 2006）。
- ・ 肝臓特異的オートファジー欠損マウスを長期間飼育すると肝炎・肝硬変を経て、最終的に100%の確率で肝細胞ガンが発生することを発見した（Cell 2007, J Cell Biol 2011, Genes Dev 2011）。
- ・ オートファジー欠損によって特異的基質 p62 が蓄積すると、酸化ストレスマスター転写因子 Nrf2 を活性化すること、この際 p62 が mTORC によってリン酸化されることを発見した（Nat Cell Biol 2010, Mol Cell 2013）。
- ・ 細胞内のユビキチン量は脱リン酸化酵素とその制御因子によって厳格に制御されることを発見した（Cell 2009）。
- ・ TR-TUBE を考案して細胞内に存在するポリユビキチン鎖の長さを決定する方法を開発した（BBRC 2012）。
- ・ Ub-catcher を作製して細胞内に存在するポリユビキチン鎖化基質を同定する方法を開発した（投稿中）。
- ・ 不良ミトコンドリアに蓄積した PINK1 が細胞質のもう一つの若年性劣性パーキンソン病原因遺伝子 Parkin をミトコンドリアにリクルートさせることを発見した（J Cell Biol 2010）。
- ・ 膜電位が低下した不良ミトコンドリアでは、若年性劣性パーキンソン病原因遺伝子 PINK1 が蓄積し、自己リン酸化によって活性型に転換されることを発見した（Nat Commun 2012）。
- ・ 不良ミトコンドリアに局在した Parkin は PINK1 によってリン酸化されると同時にリン酸化されたユビキチンによって活性型に転換されることを発見した（Nature 2014）。
- ・ 不良ミトコンドリアに局在・活性化した Parkin は外膜タンパク質をユビキチン化すると、それがシグナルなるようになって不良ミトコンドリアがプロテアソームやオートファジーによる攻撃を受け選択的に分解されることを発見した（J Cell Biol 2010）。
- ・ 蛍光相関分光法（FCS/FCCS: 蛍光のゆらぎを高感度に測定し、溶液中や細胞内の絶対濃度や大きさ、形状などを決定する方法）により、細胞質と核のプロテアソームの濃度が各々200 nM、1mMであることを測定することに成功した（Nat Commun 2014）。

**2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況**

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

**(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）****国際学会を（委員長として）主催**

Title: International Symposium on “Cutting-edge of Autophag. 2012 Senri Life Science  
Venue : Senri Life Science Center Building 5th floor “Life Hall” & “Science Hall”, Osaka, Japan  
Date : January 20th, 2012  
Organizers: Keiji Tanaka and Yoshinori Ohsumi

Title: The 3<sup>rd</sup> Japan-Korea Joint Symposium on Life Science  
Venue : Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan  
Date : February 17<sup>th</sup>, 2012,  
Organizers: Keiji Tanaka, Chin Ha Chung and Hiromichi Yonekawa

Title: 4<sup>th</sup> IGAKUKEN International Symposium entitled “Cutting-edge of the Ubiquitin-Proteasome System”  
Venue : Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan  
Date : July 8<sup>th</sup>, 2013  
Organizers: Keiji Tanaka

Title: The 35<sup>th</sup> Naito Conference on “The Ubiquitin-Proteasome System: From Basic Mechanisms to Pathophysiological Roles”  
Venue : CHÂTERAISÉ Gateaux Kingdom SAPPORO, Sapporo, Japan  
Date : July 9<sup>th</sup> - 12<sup>th</sup>, 2013  
Organizers: Keiji Tanaka, Kazuhiro Iwai, Keiichi Nakayama, Shigeo Murata, Shigetsugu Hatakeyama

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

## 【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Hirano, Y. et al., (2005) A heterodimeric complex that promotes the assembly of mammalian 20S proteasomes, <b>Nature</b> 437, 1381-1385.	20S プロテアソーム ( $\alpha_{1-7}\beta_{1-7}\beta_{1-7}\alpha_{1-7}$ 構造) の $\alpha$ -RING 形成因子として PAC1/2 (proteasome assembling chaperone1/2) 異型二量体を発見し、シャペロン依存性の分子集合機構という概念を世界で最初に提案した。	101
2	Komatsu, M. et al., (2005) Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in <i>Atg7</i> -deficient mice. <b>J. Cell Biol.</b> 169, 425-434.	世界で最初に条件的オートファジー欠損マウスを複製して肝臓でオートファジーを欠損させると、肝炎から肝硬変が発症することを証明した。	733
3	Hirano, Y. et al., (2006) Cooperation of multiple chaperones required for the assembly of mammalian 20S proteasomes. <b>Mol. Cell</b> 24, 977-984.	20S プロテアソームの $\alpha$ -RING 形成因子として PAC3/4 (proteasome assembling chaperone3/4) 異型二量体を発見し、PAC1/2 と連携したシャペロン依存性の分子集合機構の詳細な機構を解明した。	58
4	Komatsu, M. et al., (2006) Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration. <b>Nature</b> 441, 880-884.	中枢神経特異的オートファジー欠損マウスがニューロン死を引き起こして神経変性疾患を発症することを発見した。	1184
5	Komatsu, M. et al., (2007) Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. <b>Cell</b> 131, 1149-1163.	オートファジーを肝臓で欠損させると特異的基質 p62 が蓄積することを見出すと共に p62 がオートファジー欠損で誘導される封入体形成に関与することを見出した。	629
6	Murata, S. et al., (2007) Regulation of CD8 <sup>+</sup> T cell development by thymus-specific proteasomes. <b>Science</b> 316, 1349-1353.	胸腺の皮質に存在する特異的なプロテアソームを発見して胸腺プロテアソームと命名した。	176
7	Mizushima, T. et al., (2007) Structural basis for selection of glycosylated substrate by SCF <sup>Fbs1</sup> ubiquitin ligase. <b>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</b> 104, 5777-5781.	我々が発見した糖鎖を識別するユビキチンリガーゼ (Nature 2002) Fbs1 と基質糖タンパク質複合体の構造解析に成功した。	33
8	Hirano, Y. et al., (2008) Dissecting $\beta$ -ring assembly pathway of the mammalian 20S proteasome. <b>EMBO J.</b> 27, 2204-2213.	20S プロテアソーム ( $\alpha_{1-7}\beta_{1-7}\beta_{1-7}\alpha_{1-7}$ 構造) の $\beta$ -RING 形成機構の解明に、一部の $\beta$ サブユニットの前駆体領域や C-tail が分子内シャペロンとして作用することの解明に成功した。	34
9	Yashiroda, H. et al., (2008) Crystal structure of a chaperone complex that contributes to the assembly of yeast 20S proteasomes. <b>Nat. Struct. Mol. Biol.</b> 15, 228 - 236.	酵母 20S プロテアソームの $\alpha$ -RING 形成因子として作用する PAC3/4 (proteasome assembling chaperone3/4) 異型二量体の立体構造解明に成功した。	36
10	Murata, S. et al., (2008) Thymoproteasome: probable role in generating positively selecting peptides. <b>Curr. Opin. Immunol.</b> 20, 192-196.	胸腺プロテアソームによる CD8 <sup>+</sup> T リンパ球のレパトア形成機構を総説として概説した。	53

## 【研究期間終了後に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Murata, S. et al., (2009) Molecular mechanisms of proteasome assembly. <b>Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.</b> 10, 104-115.	20S プロテアソーム ( $\alpha_{1-7}\beta_{1-7}\beta_{1-7}\alpha_{1-7}$ 構造) の分子集合機構を総説として概説した。	141
2	Kimura, Y. et al., (2009) An inhibitor of deubiquitinating enzyme regulates ubiquitin homeostasis. <b>Cell</b> 137, 549-559.	細胞内のユビキチンは脱リン酸化酵素とその制御因子によって厳格に制御されることを発見した。	31
3	Saeki, Y. et al., (2009) Multiple proteasome-interacting proteins assist the assembly of the yeast 19S regulatory particle. <b>Cell</b> 137, 900-913.	酵母の 19S プロテアソーム制御複合体の形成を支援する 4 種の分子シャペロンを発見し、その分子集合機構の解明に成功した。	71
4	Kaneko, T. et al., (2009) Assembly pathway of the mammalian proteasome base subcomplex is mediated by multiple specific chaperones. <b>Cell</b> 137, 914-925.	哺乳類の 19S プロテアソーム制御複合体の形成を支援する 4 種の分子シャペロンを発見し、その分子集合機構の解明に成功した。	63
5	Matsuda, N. et al., (2010) PINK1 stabilized by depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. <b>J Cell Biol.</b> 189, 211-221.	膜電位が低下した不良ミトコンドリアでは、若年性劣性パーキンソン病原因遺伝子 PINK1 が蓄積し、細胞質の若年性劣性パーキンソン病原因遺伝子 Parkin を不良ミトコンドリアにリクルートさせることを発見した。	269
6	Nitta, T. et al., (2010) Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8 T cells. <b>Immunity</b> 32, 29-40.	胸腺プロテアソームが CD8+T リンパ球のレパトリア形成に関与することを単一 MHC を発現している Tg マウスと $\beta 5t$ (胸腺プロテアソーム) 欠損マウスを交配することによって証明した。	49
7	Sakata, E. et al., (2011) The catalytic activity of Ubp6 enhances maturation of the proteasomal regulatory particle. *correspondences <b>Mol. Cell</b> 42, 637-649.	脱ユビキチン化酵素が 19S プロテアソーム制御複合体 (RP) の形成を支援する分子シャペロンに結合して、分子集合途上にユビキチン化タンパク質が非特異的に結合するのを阻止して RP 形成を促進する機構を解明した。	23
8	Okatsu, K. et al., (2012) PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria. <b>Nat Commun.</b> 2012; 3: 1016. doi: 10.1038/ncomms2016.	膜電位が低下した不良ミトコンドリアでは、若年性劣性パーキンソン病原因遺伝子 PINK1 が蓄積し、自己リン酸化によって活性型に転換することを発見した。	28
9	Ichimura, Y. et al., (2013) Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. <b>Mol. Cell</b> 51, 618-631.	オートファジー欠損によって特異的基質 p62 が蓄積すると、酸化ストレスのマスター転写因子 Nrf2 を活性化すること、この際、p62 が mTORC によってリン酸化されることを発見した。	2
10	Pack, Chan-Gi. Et al., (2014) Quantitative live-cell imaging reveals molecular dynamics and cytoplasmic assembly of the 26S proteasome. <b>Nat Commun.</b> , doi:10.1038/ncomm4396	蛍光相関分光法 (FCS/FCFS: 蛍光のゆらぎを高感度に測定し、溶液中や細胞内の絶対濃度や大きさ、形状などを決定する方法) により、細胞質と核のプロテアソームの濃度が各々 200 nM, 1mM であることを測定した。	0

**3. その他、効果・効用等の評価に関する情報**

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

**(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）****特許（出願）**

肝疾患治療薬（田中啓二、小松雅明、丹羽眞一郎、牧野泰孝、笠間隆志）（公財）東京都医学総合研究所 特許，特願 2011-548909 国内

ポリユビキチン化基質の同定方法（吉田雪子、佐伯 泰、土屋 光、村上有沙、田中啓二）（公財）東京都医学総合研究所 特許，特願 2013-237362 国内

A novel versatile method for determining ubiquitin chain length reveals functional units of polyubiquitin chains in cells（佐伯 泰、土屋 光、海保 愛、田中啓二）（公財）東京都医学総合研究所 特許，61/901452、米国

**特許（取得）**

条件的自食作用欠損動物及び疾患モデル動物（田中啓二、千葉智樹、小松雅明）（公財）東京都医学総合研究所 特許，第 4749860 号 国内



**3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）****(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）**

村田茂穂	東京大学薬学研究科（研究院）教授
八代田英樹	東京大学薬学研究科（研究院）准教授
金子岳海	東京大学薬学研究科（研究院）助教
濱崎 純	東京大学薬学研究科（研究院）助教
佐々木克博	Umass Medical School (Dept of pathology) USA postdoctoral researcher
小松雅明	新潟大学医学部 教授
蔭山 俊	新潟大学医学部 助教
曾 友深	順天堂大学医学部 助教
木村洋子	静岡大学農学部 教授
坂田絵理	Max-Planck-Institute of Biochemistry (Dept of Molecular Structural Biology : W. Baumeister: director) Project group leader