

## 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目： 特別推進研究

研究期間： 2005 ～2009

課題番号： 17002019

研究課題名（和文）プロテアソームの分子集合と多様性の解析

研究課題名（英文）Analyses of Molecular Assembly and Diversity of Proteasomes

研究代表者

田中 啓二 (TANAKA KEIJI)

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

研究者番号： 10108871

研究成果の概要（和文）：プロテアソームは不要になった細胞内の蛋白質を選択的に分解するための巨大で複雑な細胞内装置である。プロテアソームの分子集合を支援するための複数の分子シャペロンを発見して、本複合体が形成される仕組みを解明した。またプロテアソームには分子多様性があり、以前に見出した免疫プロテアソームに加えて新たに胸腺プロテアソームを発見した。胸腺プロテアソームはT細胞のレパートリー形成に必須な酵素であり、本酵素の発見により長い間不明であった胸腺における“正の選択”の分子機構解明の糸口を掴んだ。

研究成果の概要（英文）：The proteasome is an unusually large cellular apparatus that selectively degrades unnecessary proteins, which must be eliminated from the cells. We defined the molecular mechanisms underlying proteasome assembly by the findings of a set of proteasome-dedicated molecular chaperones that assist the correct formation of the proteasome. In addition, we established the new concept on the diversity of the proteasome. Previously, we discovered the “immunoproteasome”, which emphasized the specialized functions in immune responses. Lately, we also identified another unique “thymoproteasome”, which is expressed exclusively in the thymus. We found that thymoproteasome-deficient mice displayed defective thymic development of CD8+ T cells, suggesting a key role for thymoproteasome in the development of the MHC class I-restricted CD8+ T cell repertoire during thymic positive selection.

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	100,400,000	30,120,000	130,520,000
2006年度	112,113,200	33,633,960	145,747,160
2007年度	108,957,215	32,687,164	141,644,379
2008年度	102,560,000	30,768,000	133,328,000
2009年度	92,900,000	27,870,000	120,770,000
総計	516,930,415	155,079,124	672,009,539

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：ユビキチン・プロテアソーム・オートファジー・蛋白質分解・分子集合・分子多様性・ガン・神経変性疾患

## 1. 研究開始当初の背景

細胞内の蛋白質量は、合成と分解のバランスで決定される。実際、全ての蛋白質は数分から数ヶ月と千差万別の寿命をもって輪廻転生（リサイクル）を繰り返している。蛋白質分解は多様な生体反応を迅速に、順序よく、一過的にかつ一方に決定する合理的な手段として生命科学の様々な領域で中心的な役割を果たしている。また蛋白質分解は、細胞内に生じた不良品分子の積極的な除去（細胞内浄化）に深く関与している他、良品分子であっても不要な（細胞活動に支障をきたす）場合、あるいは必要とする栄養素（アミノ酸やその分解による代謝エネルギー）の確保のために、積極的に作動される。真核細胞の大規模な蛋白質分解系は“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”に大別される。我々は四半世紀以上に亘り巨大で複雑な蛋白質分解装置であるプロテアソームについて分子から個体レベルに至る包括的研究を継続的に推進し世界を先導してきた。その結果、プロテアソームとそのパートナーであるユビキチンシステム（標的蛋白質に分解シグナルを付与する複合酵素系）が生命活動に果たす役割の全貌が徐々に明らかになってきた。今日、ユビキチン・プロテアソームシステムは生命科学の隅々に深く浸透し未曾有の発展を遂げている。しかし現在なおプロテアソームについては、分子集合機構や分子多様性など多くの未解明な課題が山積している。また近年、爆発的に研究が進展しているオートファジー・リソソームシステムとユビキチン・プロテアソームシステムが蛋白質分解において相互に補完的な役割を担っていることも解明されつつあるが、その作動機構の詳細や疾病との関わり合いなどについては、依然として不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

プロテアソームはユビキチンをパートナーとする真核生物のATP依存性プロテアーゼ複合体である。本酵素は触媒機能を司る20Sプロテアソーム(CP: Core Particle)の両端に調節ユニットである19S PA700 (RP: Regulatory Particle)が会合した分子量2.5MDaの巨大な多成分複合体である。CPは $\alpha$ リングと $\beta$ リング(各々7種の $\alpha/\beta$ サブユニットから構成)が $\alpha\beta\beta\alpha$ の順で会合した円筒型粒子であり、RPは6個のATPase (Rpt1-6)と約15個のnon-ATPase (Rpn1-15)サブユニット群がLid(蓋部)とBase(基底部)を構成している。このように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、蛋白質分解のための大規模な細胞内装置とみなすことができる。しかしプロテアソームがなぜこのような超分子構造体を形

成しているのかは大きな謎である。この謎を解くためにはその分子集合機構を解明することが最も重要であり、これを第一の研究目標と設定した。また我々の研究からプロテアソームには、複数の制御因子群が存在し、多様性があることが分かった。そこで「プロテアソームの分子多様性の解析が蛋白質分解装置としての細胞機能の解明に必須である」と考え、この課題を第二の研究目標と設定した。さらに第三の研究目標として、ユビキチン代謝系の研究とくにParkinやSCF<sup>Fbs</sup>等のユビキチンリガーゼ及びユビキチンの恒常性維持に関する研究、そしてオートファジー(自食作用)の遺伝学的な機能解析研究を進めることにした。現在、これらの蛋白質分解経路の破綻によって発症する重篤疾病が増加の一途を辿っている状況にあるので、その病態生理学的意義を解明し健康科学の発展に寄与することを最終目標としている。

## 3. 研究の方法

- ・生化学的方法：SDS-PAGE, Western blot 分析、密度勾配遠心解析、MASS 解析等は定法に従って行った。
- ・細胞生物学的方法：細胞培養、siRNA 解析は定法に従って行った。
- ・構造生物学的研究：Dmp1/Dmp2 及び Dmp1/Dmp2/ $\alpha 5$  複合体、及び p62 の LRS ドメインと LC3 複合体の X 線共結晶構造解析は SPring-8 を用いて行った。
- ・遺伝学的方法：出芽酵母の分子遺伝学的解析、及びノックアウト(KO)マウス・トランスジェニック(Tg)マウスの作製は、定法に従って行った。
- ・免疫組織学的方法：光学顕微鏡及び電子顕微鏡を用い、定法に従って行った。

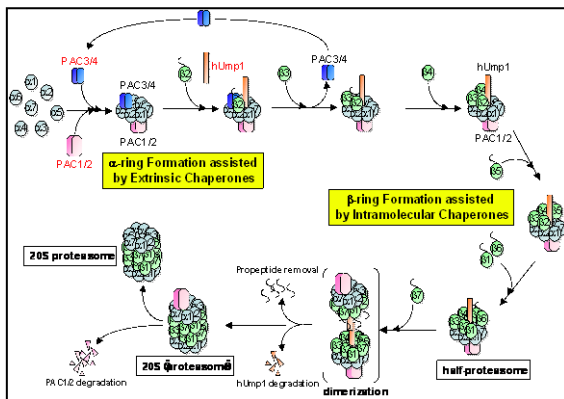
## 4. 研究成果

(1) 哺乳類 20S プロテアソームの分子集合機構の解析

20S プロテアソームは7種類の $\alpha$ サブユニットから形成される $\alpha$ リングと7種類の $\beta$ サブユニットから形成される $\beta$ リングが $\alpha\beta\beta\alpha$ の順に重なった総サブユニット数28、分子量750-kDaの複合体であり、26Sプロテアソームの触媒活性を担っている。我々はプロテアソームに会合する分子のプロテオミクス探索(産総研/夏目徹・家村俊一郎博士らとの共同研究)からヒト20Sプロテアソームの分子集合を支援する新規なシャペロン分子PAC(Proteasome Assembling Chaperone)1-4を発見すると共にそれらの機能解析を進めてきた。即ちPAC1とPAC2はヘテロダイマーとして働き、20Sプロテアソーム形成の最初のステップである $\alpha$ リングの形成を促進する。またPAC3とPAC4もヘテロダイマーを形成し、PAC1/PAC2と協調して $\alpha$ リングの形成に働く

とともに、さらに特定のβサブユニットとも会合し、ハーフ・プロテアソーム (one コピーのαβ複合体) の形成にも関わっている。

さらにこれまで明らかでなかったβサブユニットの分子集合過程に焦点を当てて検討した結果、βサブユニット群はαリング上に段階的に会合することが判明した。即ちβリングの形成はαリングにサブユニットβ2が会合することに始まり、β3・β4・β5・β6・β1・β7と逐次的に会合することがβサブユニット各々の siRNA 処理によって蓄積する中間複合体の解析から判明した。また、β2サブユニットの会合にはもう一つのシャペロン分子である hUmp1 が必要であった。そして PAC3/PAC4 はβサブユニットの会合の初期段階 (β3サブユニットが組み込まれるまで) に介在することを突き止めた。さらにβサブユニットのうち5種は前駆体として合成されるが、そのうちβ2とβ5のプロペプチドがβサブユニットの分子集合を助けること、さらにβ2のC末端領域も同様の機能を果たすことを見出した。即ちこれらのドメインは分子内シャペロン “intramolecular chaperone” としてβリングの正確な形成に働いていることが判明した (下図、参照)。



## (2) 酵母 20S プロテアソームの分子集合機構の解析

ユビキチン/プロテアソームシステム (UPS) に関わる未知遺伝子はまだ数多く残されている。このような遺伝子を同定するために出芽酵母の非必須遺伝子破壊ライブラリーからアミノ酸アナログ感受性を示す変異株を探索した。この感受性はアミノ酸アナログによって生成された変性蛋白質が適切に分解できないためと考えられる。数多く単離されてきた感受性株からさらに人工基質の分解速度、既知の UPS 変異株との掛け合わせ、ユビキチン遺伝子との遺伝的関連を指標として新規 UPS 関連遺伝子を2つ選択し、Dmp1, 2 (degradation of misfolded protein) と名付けた。Dmp1/Dmp2 は in vivo と in vitro で の結合実験により 20S プロテアソームのα5サブユニットと直接結合してαリングにβ2サ

ブユニットが付くまでプロテアソーム前駆体に結合していることがわかった。そこで Dmp1/Dmp2 とプロテアソーム形成の関係を詳しく調べてみたところ dmp1 破壊株では 20S プロテアソームの量が減り、α4サブユニットの含まれていない異常なαリング様構造体が出来ていた。これらのことから Dmp1/Dmp2 はαリング形成に関与する新規のプロテアソーム形成支援蛋白質と考えている。また、Dmp1/Dmp2 の X 線結晶解析による立体構造解析にも成功した。その結果、アミノ酸の1次配列上の相同性はほとんどないにも関わらず Dmp1/Dmp2 の立体構造は動物細胞のプロテアソーム形成シャペロンである PAC3 ホモダイマー (実際には PAC3 は PAC4 との二量体) の立体構造と酷似していた。さらに Dmp1/Dmp2 とα5サブユニットとの共結晶構造解析も行い、Dmp1/Dmp2 がβサブユニットよりもαリングの内側に結合しα4、α5、α6の3つのαサブユニットと同時に相互作用できること、β4サブユニットとはαリング上で共存し得ないことを立体構造モデルから明らかにした。これらの知見は Dmp1/Dmp2 (βサブユニットと立体構造が類似) が形成途中のプロテアソーム前駆体にも結合し、βリングの形成過程で解離するシャペロンであることを支持するデータとなっている。

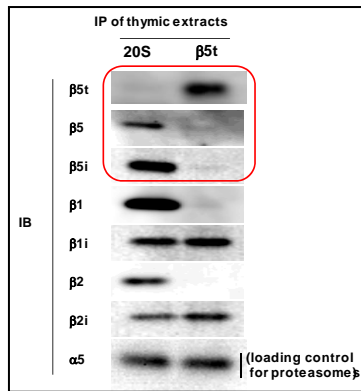
## (3) プロテアソームの多様性

thymo-proteasome (胸腺プロテアソーム) の解析

主要組織適合性遺伝子複合体 MHC を獲得した脊椎動物ではプロテアソームは MHC クラス I 結合ペプチド産生の必須酵素でもあり、CD8<sup>+</sup>T 細胞を介した細胞性免疫応答に不可欠な役割を果たしている。脊椎動物のプロテアソームは二つのタイプが知られている。“触媒サブユニットβ1, β2, β5を含む) 構成型/標準型プロテアソーム” と呼ばれる酵母から哺乳類に至るまで保存されたプロトタイプは身体のすべての細胞に存在する。もう一つは、我々が 1994 年に発見した“免疫プロテアソーム”で、ウイルス感染時に産生されるインターフェロンγに応答して新しい触媒サブユニット (β1i, β2i, β5i) が誘導され、それらがプロテアソーム形成時に組み込まれたものである。免疫プロテアソームは高いキモトリプシン様活性を有し、MHC クラス I に高い親和性をもつペプチドを産生することができる。

さらに我々は脊椎動物のゲノム中に、プロテアソームのサブユニットと高い相同性をもつ新規の遺伝子を発見した。興味深いことに、この遺伝子は胸腺しかも正の選択を制御している胸腺皮質上皮細胞 cTEC に特異的に発現していた。この遺伝子がコードする新しいプロテアソームのサブユニットは構成型および免疫プロテアソームのキモトリプシ

ン様活性を担うサブユニット $\beta 5$ 、 $\beta 5i$ と高い相同性を有し、実際に cTEC 内でこれらの代わりにプロテアソームに組み込まれることがわかった。このことから、この新しいサブユニットを $\beta 5t$  (t:thymus)、 $\beta 5t$ の組み込まれた特殊なプロテアソームを胸腺プロテアソーム (thymoproteasome) と名付けた (次図、参照)。



$\beta 5t$  は $\beta 5$ 、 $\beta 5i$ と高い相同性をもつが、 $\beta 5t$ のS1ポケットは $\beta 5$ や $\beta 5i$ の疎水性ポケットと異なり親水性アミノ酸で構成されており、キモトリプシン様活性を失っていた。さらに胸腺プロテアソームの役割を明らかにするために $\beta 5t$ 欠損マウスを作製し、胸腺におけるT細胞分化を観察したところ、 $\beta 5t$ 欠損マウスではDN、DP、 $CD4^+SP$ の細胞数は正常である一方、 $CD8^+SP$ 細胞が著明に減少していた。この結果は cTEC において胸腺プロテアソームによって生成されMHCクラスI分子に提示されるペプチドレパートリーこそが $CD8^+T$ 細胞の正の選択のために必須であることを強く示唆している。

本年は胸腺の $CD8^+T$ 細胞のレパートリー形成における胸腺プロテアソームの役割を解明するために、複数のMHC class I拘束性TCRトランスジェニックマウスとの交配を行い、TCRレパトアごとに $\beta 5t$ 欠損の影響を調べた。その結果、HY-TCRトランスジェニックマウスでは $\beta 5t$ 欠損によって $CD8^+SP$ 胸腺細胞および末梢の $CD8^+T$ 細胞がほぼ消失したが、2C-TCRトランスジェニックマウスでの $CD8^+T$ 細胞の産生は $\beta 5t$ 欠損の影響をほとんど受けなかった。即ち $\beta 5t$ 欠損による $CD8^+T$ 細胞の産生障害は、TCRレパトアごとに異なることが明らかになった。以上の結果より、 $\beta 5t$ を構成因子とする胸腺プロテアソームは、胸腺上皮細胞におけるMHC class I結合ペプチドレパトアを変化させ、特定の(しかも殆どの)T細胞クローンの正の選択を制御することが示唆された(徳島大学・高浜洋介博士のグループとの共同研究)。

$\beta 5t$ を欠損させたマウスのcTECでは、 $\beta 5i$ が増加しており、胸腺プロテアソームから免

疫プロテアソームへの変換が起きていることが示唆された。このことが、 $CD8^+T$ 細胞のレパートリー形成に破綻をきたしていることと推定された。また $\beta 5t$ を欠損させたマウスにA/PRインフルエンザウイルス(1000 PFU)を感染させたところ、野性型マウスは全く致死性を示さなかったが、 $\beta 5t$ (thymoproteasome)欠損マウスでは感染後6日目頃から徐々に死にはじめ、感染12日目では約60%の変異マウスが死亡した。この結果は、thymoproteasomeが細胞性免疫の確立に必須な役割を担っていることを示唆している。さらにヒト胸腺における $\beta 5t$ の分布を免疫組織化学的方法で調べた結果、マウスと同様、ヒトにおいてもthymoproteasomeはcTECに特異的に発現していることが判明した。

#### (4) ユビキチン代謝系の研究

ユビキチンは修飾因子として細胞内で極めて多くの活動に利用されているが、その一方、ユビキチンの量は適当量に保たれる必要がある。このため細胞内ではユビキチンの量を制御するホメオスタシス機構が存在する。ごく最近我々は、出芽酵母から単離した因子 Rful (Regulator for free chain 1)が、ユビキチンをフリーのユビキチン鎖の型にとどめることによって、単量体ユビキチンの産生を負に制御する分子であることを見出した。この知見に基づいて我々は、ユビキチンホメオスタシスには、基質蛋白質が付加していないフリーのユビキチン鎖が、余分なユビキチンを蓄えておくユビキチンのリザーバーとして働き、ユビキチンの必要時には、それが単量体ユビキチンに変換されユビキチンが供給されるという新たな制御機構があることを提唱した。

#### (5) 選択的オートファジーの研究

オートファジー (self-eating:自食作用) は一般に非選択的な蛋白質分解経路であると考えられている。栄養飢餓などの刺激により、細胞質の単膜構造体・隔離膜が伸長しオルガネラを含む細胞質成分を取り囲んだ脂質二重膜構造体(オートファゴソーム)が形成される。オートファゴソームは速やかにリソソーム(酵母の液胞)と融合し、その内容物はリソソーム内の消化酵素により構成成分(蛋白質の場合、アミノ酸)にまで分解され、再利用される。これまでオートファジーは、自己分解によるアミノ酸供給が主な役割であり、実際、栄養飢餓などで激しく誘導されることが知られていたが、マウス遺伝学を駆使した我々の動物オートファジーの発生の研究から、恒常的に起こっているオートファジーが細胞の恒常性維持に不可欠であり、その破綻が様々なヒト疾病の発症原因となることが示唆された。しかし、恒常的オートファジーの破綻による病態発症機構は不明であった。ごく最近我々は、そのプロセ

スにおいて中心的な役割を担っている分子としてユビキチン結合蛋白質 p62 の同定に成功した。

そしてオートファゴソーム局在蛋白質 LC3 との結合を介した p62 のオートファジーによる選択的な代謝障害が、ユビキチン陽性・p62 陽性の封入体形成を引き起こすことを見出すとともに p62 遺伝子を欠損したマウスでは、オートファジー欠損に伴う封入体形成がほぼ完全に抑制されることを見出した。興味深いことに、ユビキチンと p62 を含む封入体は、アルツハイマー病やパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、アルコール性肝炎、脂肪肝、肝細胞癌などの肝疾患で集中的に同定されている。これらの研究成果は、ヒト疾患で確認される封入体形成がオートファジーの減弱に起因していること、そして p62 が封入体形成の責任分子であることを強く示唆するものであり、神経変性疾患や肝疾患の新しい予防法・治療法開発に役立つと考えられる。

一方、オートファジーを介した p62 の選択的分解経路が存在することは明白であるが、その分子メカニズムは不明であった。ごく最近、我々はマウス p62 分子内の 11 アミノ酸 (Ser-334-Ser-344) が LC3 によって認識される配列 (LC3-recognition sequence; LRS) であることを見出した。LRS は種間で高度に保存された酸性アミノ酸クラスター及び疎水性アミノ酸 (DDDWWXXL) を有していた。さらに、LRS と LC3 の共結晶構造解析から、(a) LRS 内 Trp-340 及び Leu-343 と LC3 のユビキチンフォールド内の二つの疎水性ポケットとの相互作用、(b) LRS 内酸性クラスターと LC3 分子表面の塩基性アミノ酸との相互作用が明らかになった。In vivo の解析から、LC3 との相互作用能を欠失した変異 p62 は、オートファジーによる分解を逃れ PB1 ドメイン (p62 のオリゴマー形成に必須なドメイン) 依存的にユビキチン化蛋白質を含んだ封入体を形成することが判明した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線): (論文の全てに査読有り)

[雑誌論文] (計 82 件)

- ① Kimura, Y., Yashiroda, H., Kudo, T., Koitabashi, S., Murata, S., Kakizuka, A., and Tanaka, K. (2009) An inhibitor of deubiquitinating enzyme regulates ubiquitin homeostasis. **Cell** 137, 549-559.
- ② Saeki, Y., Toh-e, A., Kudo, T., Kawamura, H., and Tanaka, K. (2009) Multiple proteasome-interacting proteins assist the assembly of the yeast 19S regulatory particle. **Cell** 137, 900-913.
- ③ Kaneko, T., Hamazaki, J., Iemura, S., Sasaki, K., Furuyama, K., Natsume, T., Tanaka, K., and Murata, S. (2009) Assembly pathway of the mammalian proteasome base subcomplex is mediated by multiple specific chaperones. **Cell** 137, 914-925.
- ④ Saeki, Y., Kudo, T., Sone, T., Kikuchi, Y., Yokosawa, H., Toh-e, A., and Tanaka, K. (2009) Lysine 63-linked polyubiquitin chain may serve as a targeting signal for the 26S proteasome. **EMBO J** 28, 359 - 371
- ⑤ Murata, S., Yashiroda, H., and Tanaka, K. (2009) Molecular mechanisms of proteasome assembly. **Nat Rev Mol Cell Biol** 10, 104-115.
- ⑥ Tanaka, K. (2009) The proteasome: Overview of structure and functions. **Proc Jpn Acad Ser B** 85, 12-36.
- ⑦ Yashiroda, H., Mizushima, T., Okamoto, K., Kameyama, T., Hayashi, H., Kishimoto, T., Kasahara, M., Kurimoto, E., Sakata, E., Suzuki, A., Hirano, Y., Murata, S., Kato, K., Yamane, T., and Tanaka, K. (2008) Crystal structure of a chaperone complex that contributes to the assembly of yeast 20S proteasomes. **Nat Struct Mol Biol** 15, 228 - 236 .
- ⑧ Hirano, Y., Kaneko, T., Okamoto, K., Bai, M., Yashiroda, H., Furuyama, K., Kato, K., Tanaka, K., and Murata, S. (2008) Dissecting  $\gamma$ -ring assembly pathway of the mammalian 20S proteasome. **EMBO J** 27, 2204-2213.
- ⑨ Kriegenburg, F., Seeger, M., Saeki, Y., Tanaka, K., Lauridsen, A-M. B., Hartmann-Petersen, R., and Hendil, K. B. (2008) Mammalian 26S proteasomes remain intact during protein degradation. **Cell** 135, 355-365.
- ⑩ Murata, S., Takahama, Y., and Tanaka, K. (2008) Thymoproteasome: probable role in generating positively selecting peptides. **Curr Opin Immunol** 20, 192-196.
- ⑪ Saeki, Y. and Tanaka, K. (2008) Cell biology: two hands for degradation. **Nature** 453: 460-461.
- ⑫ Komatsu, M., Waguri, S., Koike, M., Sou, Y., Ueno, T., Hara, T., Mizushima, N., Iwata, J., Ezaki, J., Murata, S., Hamazaki, J., Nishito, Y., Iemura, S., Natsume, N., Yanagawa, T., Uwayama, J., Warabi, E., Yoshida, H., Ishii, T., Kobayashi, A., Yamamoto, M., Yue, Z., Uchiyama, Y., Kominami, E., and Tanaka,



- K. (2007) Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. **Cell** 131, 1149-1163.
- ⑬ Murata, S., Sasaki, K., Kishimoto, T., Niwa, S., Hayashi, H., Takahama, Y., and Tanaka, K. (2007) Regulation of CD8<sup>+</sup> T cell development by thymus-specific proteasomes. **Science** 316, 1349-1353.
- ⑭ Mizushima, T., Yoshida, Y., Kumanomidou, T., Hasegawa, Y., Suzuki, A., Yamane, T., and Tanaka, K. (2007) Structural basis for selection of glycosylated substrate by SCF<sup>Fbs1</sup> ubiquitin ligase. **Proc Natl Acad Sci USA** 104, 5777-5781.
- ⑮ Saeki, Y. and Tanaka, K. (2007) Unlocking the proteasome door. **Mol Cell** 27, 865-867.
- ⑯ Hirano, Y., Hayashi, H., Iemura, S., Hendil, K.B., Niwa, S., Kishimoto, T., Natsume, T., Kasahara, M., Tanaka, K., and Murata, S. (2006) Cooperation of multiple chaperones required for the assembly of mammalian 20S proteasomes. **Mol Cell** 24, 977-984.
- ⑰ Hamazaki, J., Iemura, S., Natsume, T., Yashiroda, H., Tanaka, K., and Murata, S. (2006) A novel proteasome interacting protein recruits the deubiquitinating enzyme UCH37 to 26S proteasomes. **EMBO J.** 25, 4524-4536.
- ⑱ Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata, J., Ueno, T., Koike, M., Uchiyama, Y., Kominami, E., and Tanaka, K. (2006) Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration. **Nature** 441, 880-884.
- ⑲ Hirano, Y., Hendil, K.B., Yashiroda, H., Iemura, S., Nagane, R., Hioki, Y., Natsume, T., Tanaka, K., and Murata, S. (2005) A heterodimeric complex that promotes the assembly of mammalian 20S proteasomes, **Nature** 437, 1381-1385.
- ⑳ Komatsu, M., Waguri, S., Ueno, T., Murata, S., Tanida, I., Ezaki, E., Mizushima, N., Ohsumi, Y., Uchiyama, Y., Kominami, E., Tanaka, K., and Chiba, T. (2005) Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in *Atg7*-deficient mice. **J. Cell Biol** 169, 425-434.
- [学会発表] (計 244 件)
- ① Keiji Tanaka : Unexpected encounter with immunity during my proteasome study. Japan-German Immunology Seminar 2008 : Immune Regulation in Health and Disease. (November 3-6, 2008) Fukuoka, Japan.
- ② 田中啓二 : Protein Degradation and Neuro-degenerative Diseases. Neuroscience 2008 第 31 回日本神経科学大会. 特別講演. July 10, 2008 (東京フォーラム) 東京.
- ③ Keiji Tanaka : The Novel Thymoproteasome Regulates Development of CD8<sup>+</sup> T Cells. 33<sup>rd</sup> FEBS Congress & 11<sup>th</sup> IUBMB Conference (Symposium on the ubiquitin-proteasome system) Peace and Friendship Stadium, June 30, 2008, Athens, Greece.
- ④ 田中啓二 : プロテアソームの分子集合機構の解明・どのように巨大で複雑な複合体は形成されるか? ターゲット蛋白研究プログラムシンポジウム (19 年度文部科学省) 東京国際フォーラム (平成 20 年 2 月 12 日) 東京.  
[図書] (計 111 件)
- ① 田中啓二 : 「分子細胞生物学辞典」: 免疫プロテアソーム・ハイブリッドプロテアソーム, 685, 903, 2008 年. 東京化学同人 (分担)
- ② 田中啓二 : プロテアソーム: キーワード: 蛋白質の一生「蛋白質核酸酵素」増刊号. 995-998, 2008 共立出版
- ③ 田中啓二 : 蛋白質の寿命: 蛋白質の事典 583-589, 2008 朝倉書店
- ④ 田中啓二 : ユビキチンと神経変性: 臨床神経科学 (Clinical Neuroscience) 26, 1306-1307 (2008). 中外医学社
- ⑤ 佐伯 泰, 田中啓二 プロテアソームの新しいユビキチンレセプター. 細胞工学 27 巻, 902-903 (2008). 学研メディカル秀潤社
- ⑥ 田中啓二 : ユビキチン・プロテアソーム・オートファジー: 免疫の事典、印刷中 朝倉書店.
- ⑦ 水島恒裕・田中啓二 : 巨大で複雑な蛋白質分解装置の動態と作動機構「構造プロテオミクスの新時代: 医薬の分子設計と構造生物学の融合」蛋白質核酸酵素 増刊号 54, 1670-1675 共立出版.
- [その他]  
ホームページ
- (1) 研究代表者: 田中啓二  
<http://www.rinshoken.or.jp/>
- (2) 研究分担者: 村田茂穂  
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者: 田中啓二 (TANAKA KEIJI)  
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 (所長代行) 研究者番号: 10108871
- (2) 研究分担者: 村田茂穂 (MURATA SHIGEO)  
東京大学・大学院薬学系研究科・教授  
研究者番号: 20344070
- (3) 連携研究者  
なし