

令和元年5月20日現在

機関番号：12601  
研究種目：基盤研究(S)  
研究期間：2013～2017  
課題番号：25221102  
研究課題名(和文) プロテアソームの動態と機能制御機構の解明

研究課題名(英文) Dynamics and function of the proteasome

## 研究代表者

村田 茂穂 (Murata, Shigeo)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：20344070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 137,800,000円

研究成果の概要(和文)：プロテアソームは、生命活動の中心的な構成要素であるタンパク質の代謝回転を制御する細胞内タンパク質分解酵素であり、多様な生体反応を迅速に進める手段として不可欠な役割を果たしている。本研究は、プロテアソームを制御するメカニズム、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し、分子レベルから個体レベルまでの解析を行った。その結果、プロテアソーム産生に必要な分子の発見、組織特異的プロテアソームの機能解明、プロテアソーム機能低下に対する様々な代償機構の発見を行った。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、ヒトの主要な病態において、プロテアソーム量や活性の上昇あるいは低下が関与していることが明らかになってきた。がん組織ではプロテアソームが高発現しており、多発性骨髄腫治療におけるプロテアソーム活性阻害剤bortezomibの成功以来、有望な分子標的として注目を浴びている。一方、プロテアソームの発現量と活性の低下は、加齢に伴う神経変性や自己炎症症候群などタンパク質恒常性の破綻に起因する病態の主要因となる。本研究成果はこれら疾患に対する新しい治療戦略開発の基盤を提供する成果である。

研究成果の概要(英文)：The proteasome is an intracellular proteolytic enzyme complex that regulates the turnover of proteins and plays an essential role in advancing various biological reactions. This study aimed to elucidate the mechanism that governs proteasome and the mechanism leading to the pathological condition by a failure of proteasome function in molecular and in vivo levels. As a result, we identified molecules necessary for proteasome production, elucidated the role of the tissue-specific proteasome, and discovered various compensatory mechanisms for proteasome dysfunction.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：プロテアソーム ユビキチン タンパク質分解 タンパク質品質管理 神経変性 がん

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

プロテアソームは、生命活動の中心的な構成要素であるタンパク質の代謝回転を制御するタンパク質分解酵素であり、主にユビキチン化されたタンパク質を分解することにより、多様な生体反応を迅速に進める手段として不可欠な役割を果たしている。近年、ヒトの主要な病態において、プロテアソーム量や活性の上昇あるいは低下が関与していることが明らかになってきた。悪性腫瘍(がん)組織ではプロテアソームが高発現しており、多発性骨髄腫治療におけるプロテアソーム活性阻害剤 bortezomib の成功以来、有望な分子標的として注目を浴びている。一方、プロテアソームの発現量と活性の低下は、加齢に伴う神経変性や自己炎症症候群などタンパク質恒常性の破綻に起因する病態の主要因となる。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、これらの病態とプロテアソーム機能の増減がどのように関連しているのか、その具体的な分子機構はほとんど未解明であった。

### 2. 研究の目的

本研究は、研究代表者が一貫して行ってきたプロテアソームの分子集合機構、分子多様性についての先端的な研究をさらに発展させる形で、プロテアソームを制御するメカニズム、および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し、次の4つの目標を設定した。(1)プロテアソームサブユニットの転写を制御する機構の解明、(2)プロテアソームの分子集合機構とその病態生理的意義の理解、(3)プロテアソームの細胞内動態の解析、(4)プロテアソーム機能低下により惹起される病態生理的解析。

### 3. 研究の方法

本研究では、上記(1)~(4)のテーマについて、哺乳類細胞を用いたゲノムワイド siRNA スクリーニング、出芽酵母を用いた遺伝学によるスクリーニング、線虫・ショウジョウバエ・マウスなど多彩なモデル生物を用いた個体レベルの解析、生化学的・分子生物学・細胞生物学的手法、先端的質量分析やイメージング技術を駆使し、上記研究課題に取り組んだ。

### 4. 研究成果

#### (1)プロテアソームサブユニットの転写を制御する機構の解明

プロテアソームによるタンパク質分解作用は細胞機能の発現と維持に必須の働きを持つため、適切なプロテアソームの量の調節は細胞恒常性維持のために重要な機構である。しかし、プロテアソームサブユニット群の転写制御機構は、特に哺乳類においてほとんど解析されておらず、この解明に取り組んだ。

プロテアソーム機能低下時に働く転写因子 Nrf1 の活性化に働くプロセシング酵素 DDI2 の同定

小胞体膜貫通型転写因子 Nrf1 は、プロテアソーム機能正常時には絶えずプロテアソームによる小胞体関連分解を受けているが、プロテアソーム機能低下時には分解を免れ、未知のプロテアーゼによりプロセシングを受けて活性化され、核内に移行してプロテアソームサブユニット群の発現を亢進させる(bounce-back response と呼ぶ)。我々は、Nrf1 の細胞内局在を指標としたゲノムワイド siRNA スクリーニングより DDI2 をプロセシング酵素として同定した。DDI2 は HIV プロテアーゼに類似したアスパラギン酸プロテアーゼドメインとユビキチン鎖に結合する Ubl ドメインをあわせ持つ分子であった。DDI2 欠損細胞を作製したところ、プロテアソーム阻害時に生じるはずのプロテアソームサブユニット群の転写亢進が著しく減弱しており、Nrf1 がプロセシングされない全長フォームとして細胞内に蓄積していた。DDI2 のプロテアーゼ活性変異体や Ubl ドメイン欠損体ノックイン細胞でも同様に bounce-back response が減弱することから、プロテアーゼ活性依存的、ユビキチン鎖結合依存的に Nrf1 のプロセシングに関わっていることが明らかになった。Nrf1 活性化による代償的プロテアソーム発現亢進はプロテアソーム阻害剤耐性の主要因となっており、実際に DDI2 をノックダウンするとがん細胞株がプロテアソーム阻害剤感受性となる。DDI2 を標的とした創薬により、プロテアソーム阻害剤との併用によるがん治療への貢献が期待される。

胸腺特異的プロテアソームサブユニット  $\beta 5t$  の転写制御機構の解明

我々は以前、胸腺皮質上皮細胞(cTEC)特異的に発現するプロテアソームの触媒サブユニット  $\beta 5t$  を発見し、胸腺における  $CD8^+$  T 細胞の正の選択(将来有用である可能性の発達途上の未熟 T 細胞を生存させる過程)に必須であることを明らかにしてきた。しかし、 $\beta 5t$  が cTEC 特異的に発現する機構は不明であった。cTEC を単離後培養すると  $\beta 5t$  の発現が次第に失われることから、単離直後と単離後培養した cTEC のトランスクリプトーム解析を行い、転写因子に着目したところ、胸腺器官形成に必須の転写因子 Foxn1 の発現が単離後培養により急速に失われることが明らかとなった。 $\beta 5t$  遺伝子上流の配列の解析から、Foxn1 の結合可能と予想される配列が 13 ヶ所存在することを見だし、さらにその中から、最も重要な配列をレポーターアッセイにより特定した。当該配列の点変異マウスを作出したところ、 $\beta 5t$  の発現が著減するとともに、 $CD8^+$  T 細胞の正の選択不全が観察された。T 細胞の再生によるがん治療が有望視されるなか、本知見は胸腺依存的 T 細胞の産生・再生の基礎を提供すると期待される。

出芽酵母プロテアソーム転写因子 Rpn4 の新たな認識コンセンサス配列の同定因子

酵母プロテアソームサブユニット遺伝子上流には転写因子 Rpn4 が認識するコンセンサス配列が存在することが知られていたが、プロテアソーム形成シャペロン遺伝子はこの配列を持たないとされていた。我々は、これら遺伝子群において新たな Rpn4 認識配列を同定した。この成果は、形成シャペロンもプロテアソームサブユニット群と協調的に発現制御を受けることを明らかにするとともに、Rpn4 が直接制御する遺伝子群、すなわちプロテアソーム機能低下時に発現上昇して代償的に働く機構の理解(研究

項目(4)につながる成果である。

### (2)プロテアソームの分子集合機構とその病態生理的意義の理解

プロテアソームは 33 種類のサブユニットが個別に転写・翻訳されたのちに、正確に分子集合が行われ、機能的なプロテアソームが完成する。これまで我々は、プロテアソームがサブユニットだけでは自律的に会合できずプロテアソーム形成特異的に働くシャペロン分子が複数必要であることや、そのステップワイズな形成機構がプロテアソームの分子多様性(免疫プロテアソーム、胸腺プロテアソーム)を生じさせる背景となっていることを明らかとしてきたが、なお未解明の部分が多い。我々は、プロテアソーム形成に働く新しい仕組みの発見、プロテアソームの新しい分子多様性の発見およびその病態生理的意義の解明に取り組んだ。

Bag6、TRC/GET 経路がプロテアソーム形成に関与することを解明

酵母を用いた網羅的な遺伝学的スクリーニングにより、tail-anchored タンパク質の膜挿入に働く GET 経路がプロテアソームの分子集合に関与することを明らかにした。哺乳類においても、TRC 経路(GET 経路に相当)および Bag6 が形成途上のプロテアソームを小胞体に局在させることにより分子集合を促進することを明らかにした。膜環境は栄養状態やタンパク質恒常性などにより影響を受けやすいこと、Bag6 や TRC 経路の分子が構造異常タンパク質の分解に働いていることなどが知られ、プロテアソームの生合成を調節する新しい機構として、研究が進展することが期待される。

マウス初期胚特異的なプロテアソーム形成シャペロン ZPAC の発見

受精卵は、最初は母親由来の因子により発生が開始するが、その後母性因子が分解され、接合子由来の mRNA やタンパク質に置き換わる母性-胚性転移(MZT)が生じる。MZT の時期特異的に発現する因子を探索したところ、ZPAC(zygotic proteasome assembly chaperone)と名付けた因子が同定され、既知のプロテアソーム形成シャペロンである Ump1 に結合することを見いだした。ZPAC は Ump1 の安定化を促進することにより、MZT 期のプロテアソームの急激な増産を、分子集合を促進することにより助け、母性タンパク質分解を促進し、胚発生に必須の役割を果たしていることを明らかにした。プロテアソームの分子集合の時期特異的・細胞特異的な重要性を示した成果である。

胸腺プロテアソームの分子集合機構と免疫制御機構の分子実体の解明

胸腺プロテアソームは、構成型プロテアソームから触媒サブユニットだけが入れ替わった構成を持つ。胸腺プロテアソームサブユニット  $\beta 5t$  は、構成型サブユニットよりも優先的に形成途中に組み込まれることを明らかにした。また、胸腺プロテアソームが他のプロテアソームには作り出せないユニークな特徴を持つペプチド断片を切り出して MHC クラス I 上に提示させることにより、T 細胞の選別に働くことを明らかにした。免疫学の長年の謎である「正の選択の仕組み」を解明する成果である。

プロテアソーム形成の最初期過程の解明

これまで我々のグループを中心として、プロテアソーム形成シャペロンである PAC1-PAC2、PAC3-PAC4 の 2 種類のヘテロダイマーがプロテアソーム形成初期過程の土台となる  $\alpha$  リング( $\alpha 1$ - $\alpha 7$  からなるヘテロ 7 量体)の形成に重要であることを示唆する結果を得ていたが、その詳細なメカニズムは不明のままであった。これらシャペロンと各  $\alpha$  サブユニットをノックダウンした細胞を生化学的、細胞生物学的に詳細に解析することにより、PAC3/PAC4 が  $\alpha 4$ - $\alpha 7$  からなる“半  $\alpha$  リング”の形成を最初に支援し、その後、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$  サブユニットが順次リクルートされ  $\alpha$  リングが形成されることを明らかにした。その間、PAC1-PAC2 は形成途上の  $\alpha$  リングの誤った二量体化を防ぐとともに、PAC1 に存在する核外移行シグナルの助けにより、形成途上の  $\alpha$  リングを細胞質に留めることにより、プロテアソーム形成に有利に働いていることを明らかにした。 $\alpha$  リング形成はプロテアソーム形成の最初期のステップであり、その制御機構の理解はプロテアソーム形成を標的としたがん治療への創薬基盤を提供する可能性がある。

### (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環境に応答して会合因子を変動させたり、自身が翻訳後修飾を受けることにより機能変換を受けることが予想されているが、その詳細はほとんど分かっておらず、この解明に取り組んだ。

古くなったプロテアソームの目印となる特異的修飾の同定

プロテアソーム機能は加齢とともに低下していくことが知られている。プロテアソームの質を維持することは細胞恒常性維持に重要であるが、古くなって機能が低下したプロテアソームが細胞内から除去される仕組みは不明であった。我々は、サブユニットのひとつ Rpn11 に Flag タグを付加したノックインマウスを作製し、さらに Cre リコンビナーゼを発現させることにより Flag タグが EGFP タグに切り替わる工夫を施した。このマウスを用いて、新規合成間もない新しいプロテアソームと、合成後時間が経過した古いプロテアソームの相違を探索したところ、古いプロテアソームはユビキチン化タンパク質結合能が低いこと、チオレドキシシン様酵素 Txnl1 や脱ユビキチン化酵素 Usp14 の結合が亢進していること、Rpn3 サブユニットのリン酸化が亢進していることを明らかにした。さらに、この系を利用してプロテアソームのターンオーバーを定量的にアッセイする系を構築し、ゲノムワイド siRNA スクリーニングを実施した。その結果、casein kinase である CSNK2A2 がプロテアソームのターンオーバーを正に制御する因子として同定された。CSNK2A2 のノックダウンにより Rpn3 のリン酸化が减弱し、CSNK2A2 の過剰発現により Rpn3 のリン酸化が亢進することから、古くなったプロテアソームが CSNK2A2 により Rpn3 にリン酸化修飾を付加され、これが目印となって古いプロテアソームが分解されることが示唆された。

プロテアソームユビキチン鎖受容サブユニット Rpn10 と Rpn13 の役割の解明

プロテアソーム内の主要なユビキチン鎖受容体は、すべてのプロテアソームに存在する Rpn10 と一部のプロテアソームに存在する Rpn13 である。単独および二重欠損マウスの解析により、両者が主に縮重的に働いている、各受容体特異的に分解されているタンパク質が存在すること、各々マウスの発生に必須であることを明らかにした。Rpn13 がプロテアソームに会合する分子機構解明のため結晶構造解析も行った。Rpn13 はがん細胞で発現が亢進している有望な創薬標的であり、有用な情報を提供する成果である

#### プロテアソーム会合因子 Sirt1 および PI31 の機能解明

プロテアソーム新規会合因子として Sirt1 を同定し、タンパク質品質管理に働いていることを明らかにした。また、従来、プロテアソーム阻害因子として考えられていた proteasome inhibitor 31-kDa (PI31) が *in vivo* ではプロテアソーム機能を正に (*in vitro* では負に) 制御していることを明らかにした。

#### (4)プロテアソーム機能低下により惹起される病態生理の解析

プロテアソーム機能は細胞恒常性維持に必須であり、その機能低下は神経変性疾患、細胞老化、自己炎症など様々な病態を引き起こすことが知られている。しかし生体がどのようにプロテアソーム機能低下に応答しているのか、その分子機構はほとんど不明であり、我々はその解明に取り組んだ。

##### プロテアソーム機能低下によるタンパク質毒性を軽減させる新規因子 CG5445 の発見

プロテアソーム機能低下時には様々な因子が代償的に細胞保護的に働くと予想されるが、具体的にどのような因子が働いているのかわからない。我々はショウジョウバエ遺伝学を用いて、P エレメントをランダムに挿入させることにより遺伝子発現を促進させるハエライブラリーを作製し、これとプロテアソーム機能を低下させたハエとを交配することにより、プロテアソーム機能低下の表現型を軽減する系統を選別した。その結果、これまで機能未知であった CG5445 の過剰発現がプロテアソーム機能低下による表現型を抑制することを見いだした。CG5445 はユビキチン結合ドメイン UBA を有する分子であり、UBA 依存的にレスキューすることを明らかにした。神経変性に対する影響を観察するため、筋萎縮性側索硬化症の原因変異タンパク質 TDP43 M337V を複眼に発現させた神経変性ショウジョウバエを用いたところ、CG5445 をノックダウンすると増悪化し、CG5445 を過剰発現すると改善することが分かった。生化学的解析から、CG5445 は変性タンパク質の可溶性性を向上させていることが分かった。神経変性疾患治療の有力な創薬標的となりうることを期待される。

##### プロテアソーム機能低下がミトコンドリア機能低下による増殖遅延を回復させる機構解明

酵母遺伝学的解析から、ミトコンドリア機能異常による増殖遅延がプロテアソーム機能低下により回復するという意外な現象を見だし、プロテアソーム機能低下により分解を免れ蓄積した Mia40 によりミトコンドリアの融合と膜電位が改善するという分子機構を明らかにした。酸化ストレスによりプロテアソームが解離・機能低下することが知られていたが、その生理的意義を解明する成果である。

##### 蓄積したユビキチン化タンパク質を核外へ排出する機構の解明

プロテアソーム機能が低下するとユビキチン化タンパク質が細胞内に蓄積する。しかし、プロテアソームの基質タンパク質は核内にも細胞質にも同等に存在するにもかかわらず、ユビキチン化タンパク質は専ら細胞質に蓄積することを見いだした。核外移行阻害剤処理によりユビキチン化タンパク質は核に蓄積することから、プロテアソーム機能低下時にユビキチン化タンパク質は核から細胞質に積極的に排出されていることが分かった。その責任分子として UBIN と POST を同定した。UBIN はユビキチン化タンパク質と結合し、POST は UBIN と結合し、自身の NES 依存的にユビキチン化タンパク質を核外へ排出させる。線虫において UBIN、POST の発現を抑制すると生存率が低下することから、ユビキチン化タンパク質の核外排出が個体の恒常性維持に必要な働きをしていることが示唆される。

##### ヒト $\beta 5t$ 遺伝子多型の病態生理的意義の解析

$\beta 5t$  は CD8<sup>+</sup> T 細胞の産生に不可欠な、胸腺皮質上皮細胞特異的に発現するプロテアソームの触媒サブユニットであるが、ヒトでは約 3% のアレル頻度で G49S のアミノ酸置換を起こす遺伝子多型が存在することが知られていた。まず、このアミノ酸置換を意義を探索したところ、 $\beta 5t$  の活性化に必要なプロペプチドのプロセッシング不全が生じること(すなわち  $\beta 5t$  は触媒活性を発揮しない)、同様の変異をマウスに導入すると CD8<sup>+</sup> T 細胞の産生不全が生じることから、ヒトにおいても同遺伝子多型をホモで有する人口の約 0.1% においても CD8<sup>+</sup> T 細胞の産生不全が生じていると推定される。ヒトコホートで疾患との関連を探索したところ、重篤な感染症とは有意な関連は見られなかったが、自己免疫疾患であるシェーグレン症候群との関連を示唆する結果が得られた。Bare lymphocyte syndrome I 型は CD8<sup>+</sup> T 細胞が存在しない極めて希な疾患であるが、比較的軽症で、上気道の慢性感染症や気管支拡張症などが主要な症状である。本遺伝子多型はそれに比し圧倒的に保因者が多く、原因不明の気道疾患の要因となっている可能性も考えられることから、今後はより大きなコホートを用いた前向き研究が必要である。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 40 件、内 21 件記載、すべて査読有り)

1. Tomita T, Hirayama S, Sakurai Y, Ohte Y, Yoshihara H, Saeki Y, Hamazaki J, and Murata S (2019) Specific Modification of Aged Proteasomes Revealed by Tag-Exchangeable Knock-In Mice. *Molecular and cellular biology* 39. doi:10.1128/MCB.00426-18 .
2. Hirayama S, Sugihara M, Morito D, Iemura S-II, Natsume T, Murata S, and Nagata K (2018) Nuclear export of ubiquitinated proteins via the UBIN-POST system. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America 115:E4199–E4208. doi:10.1073/pnas.1711017115 .
3. Wu W, Sahara K, Hirayama S, Zhao X, Watanabe A, Hamazaki J, Yashiroda H, and Murata S (2018) PAC1-PAC2 proteasome assembly chaperone retains the core  $\alpha 4$ - $\alpha 7$  assembly intermediates in the cytoplasm. *Genes to cells: devoted to molecular & cellular mechanisms* 23:839–848. doi:10.1111/gtc.12631 .
  4. Murata S, Takahama Y, Kasahara M, and Tanaka K (2018) The immunoproteasome and thymoproteasome: functions, evolution and human disease. *Nature immunology* 19:923–931. doi:10.1038/s41590-018-0186-z .
  5. Koizumi S, Hamazaki J, and Murata S (2018) Transcriptional regulation of the 26S proteasome by Nrf1. *Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and biological sciences* 94:325–336. doi:10.2183/pjab.94.021 .
  6. Uechi H, Kuranaga E, Iriki T, Takano K, Hirayama S, Miura M, Hamazaki J, and Murata S (2018) Ubiquitin-Binding Protein CG5445 Suppresses Aggregation and Cytotoxicity of Amyotrophic Lateral Sclerosis-Linked TDP-43 in *Drosophila*. *Molecular and Cellular Biology* 38. doi:10.1128/MCB.00195-17 .
  7. Ohigashi I, Ohte Y, Setoh K, Nakase H, Maekawa A, Kiyonari H, Hamazaki Y, Sekai M, Sudo T, Tabara Y, Sawai H, Omae Y, Yuliwulandari R, Tanaka Y, Mizokami M, Inoue H, Kasahara M, Minato N, Tokunaga K, Tanaka K, Matsuda F, Murata S, and Takahama Y (2017) A human PSMB11 variant affects thymoproteasome processing and CD8+ T cell production. *JCI insight* 2. doi:10.1172/jci.insight.93664 .
  8. Uddin MM, Ohigashi I, Motosugi R, Nakayama T, Sakata M, Hamazaki J, Nishito Y, Rode I, Tanaka K, Takemoto T, Murata S, and Takahama Y (2017) Foxn1- $\beta$ 5t transcriptional axis controls CD8+ T-cell production in the thymus. *Nature communications* 8:14419. doi:10.1038/ncomms14419 .
  9. Nitta T, Kochi Y, Muro R, Tomofuji Y, Okamura T, Murata S, Suzuki H, Sumida T, Yamamoto K, and Takayanagi H (2017) Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell selection. *Science immunology* 2. doi:10.1126/sciimmunol.aan5165 .
  10. Lu X, Nowicka U, dharan V, Liu F, Randles L, Hymel D, Dyba M, Tarasov SG, Tarasova NI, Zhao X, Hamazaki J, Murata S, Jr. TR, and Walters KJ (2017) Structure of the Rpn13-Rpn2 complex provides insights for Rpn13 and Uch37 as anticancer targets. *Nature Communications* 8:15540. doi:10.1038/ncomms15540 .
  11. Shirozu R, Yashiroda H, and Murata S (2016) Proteasome Impairment Induces Recovery of Mitochondrial Membrane Potential and an Alternative Pathway of Mitochondrial Fusion. *Molecular and cellular biology* 36:347–62. doi:10.1128/MCB.00920-15 .
  12. Kincaid EZ, Murata S, Tanaka K, and Rock KL (2016) Specialized proteasome subunits have an essential role in the thymic selection of CD8(+) T cells. *Nature immunology* 17:938–45. doi:10.1038/ni.3480 .
  13. Koizumi S, Irie T, Hirayama S, Sakurai Y, Yashiroda H, Naguro I, Ichijo H, Hamazaki J, and Murata S (2016) The aspartyl protease DDI2 activates Nrf1 to compensate for proteasome dysfunction. *eLife* 5.
  14. Shirozu R, Yashiroda H, and Murata S (2015) Identification of minimum Rpn4-responsive elements in genes related to proteasome functions. *FEBS letters* 589:933–40. doi:10.1016/j.febslet.2015.02.025 .
  15. Yashiroda H, Toda Y, Otsu S, Takagi K, Mizushima T, and Murata S (2015) N-terminal  $\alpha 7$  deletion of the proteasome 20S core particle substitutes for yeast PI31 function. *Molecular and cellular biology* 35:141–52. doi:10.1128/MCB.00582-14 .
  16. Hamazaki J, Hirayama S, and Murata S (2015) Redundant Roles of Rpn10 and Rpn13 in Recognition of Ubiquitinated Proteins and Cellular Homeostasis. *PLoS genetics* 11:e1005401. doi:10.1371/journal.pgen.1005401 .
  17. Tomita T, Hamazaki J, Hirayama S, McBurney MW, Yashiroda H, and Murata S (2015) Sirt1-deficiency causes defective protein quality control. *Scientific reports* 5:12613. doi:10.1038/srep12613.
  18. Sasaki K, Takada K, Ohte Y, Kondo H, Sorimachi H, Tanaka K, Takahama Y, and Murata S (2015) Thymoproteasomes produce unique peptide motifs for positive selection of CD8(+) T cells. *Nature communications* 6:7484. doi:10.1038/ncomms848.
  19. Uechi H, Hamazaki J, and Murata S (2014) Characterization of the testis-specific proteasome subunit  $\alpha 4s$  in mammals. *The Journal of biological chemistry* 289:12365–74. doi:10.1074/jbc.M114.558866.
  20. Bai M, Zhao X, Sahara K, Ohte Y, Hirano Y, Kaneko T, Yashiroda H, and Murata S (2014) Assembly mechanisms of specialized core particles of the proteasome. *Biomolecules* 4:662–77. doi:10.3390/biom4030662 .
  21. Akahane T, Sahara K, Yashiroda H, Tanaka K, and Murata S (2013) Involvement of Bag6 and the

TRC pathway in proteasome assembly. Nature communications 4:2234. doi:10.1038/ncomms3234.

〔学会発表〕(計 150 件、内国際会議招待講演のみ記載)

1. Murata S. How cells respond to proteasome impairment. Z-ZOMES Conference (Israel), 4-7 Feb 2019
2. Murata S. How cells respond to proteasome impairment. 8<sup>th</sup> workshop on proteasome and autophagy (France), 25-27 April 2018
3. Murata S. How cells respond to proteasome impairment. The proteasome hub: fine tuning of proteolysis according to cellular needs (Germany), 12-14 Feb 2018
4. Murata S. Activation of Nrf1 compensates for proteasome dysfunction. EMBO Conference “Protein quality control: success and failure in health and disease” (Spain), 14-17 May 2017
5. Murata S. Regulation mechanisms of the proteasome. Ubiquitin international symposium “Diverse functions of Ubiquitin: Degradation, Signaling, and Beyond” (Japan), 6 Dec 2016
6. Murata S. Regulation mechanism of proteasome activity. 3<sup>rd</sup> proteostasis action meeting “proteostasis and its biological implications” (Portugal), 2-5 Nov 2016
7. Murata S. Regulation mechanism of proteasome activity. Cold Spring Harbor Asia Symposium “Ubiquitin Family, Autophagy, and Diseases” (China), 18-22 April 2016, Suzhou, China.
8. Murata S. Identification of molecules involved in Nrf1 activation in response to proteasome inhibition. FASEV SRC “Ubiquitin and Cellular Regulation” (USA), 12-17 June 2016
9. Murata S. Rpn13 and Rpn10 coordinately play a role in degradation of ubiquitinated protein in mice. EMBO-CONCIET ubiquitin conference “ubiquitin and ubiquitin-like proteins: At the crossroads from chromatin to protein” (Argentina), 19-24 Oct 2014
10. Murata S. Thymoproteasome generates unique peptides that elicit positive selection of developing T cells. Cold Spring Harbor Asia Symposium “Protein Modification and Homeostasis” (China), 16-20 June 2014
11. Murata S. The mechanisms for molecular assembly of the proteasome. 54<sup>th</sup> international symposium on “Biological Regulation and Enzyme Activity in Normal and Neoplastic Tissues” (Italy), 16-17 Sep 2014
12. Murata S. Presentation of unique peptide repertoire on MHC class I by the thymoproteasome. 5<sup>th</sup> IGAKUKEN international symposium on Autophagy (Japan), 10 Sep 2013
13. Murata S. Diversity of the proteasome. 35<sup>th</sup> Naito conference on “The ubiquitin-proteasome system from basis mechanisms to pathophysiological roles” (Japan), 9-12 July 2013

〔図書〕(計 1 件)

村田茂穂：ブラウン生化学、化学同人 p263-288, 2019

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

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

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。