



「プロテアソームの分子集合と多様性の解析」

平成 17～21 年度 特別推進研究

「プロテアソームの分子集合と多様性の解析」

所属（当時）・氏名：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・田中 啓二

（現所属：公益財団法人東京都医学総合研究所・所長）

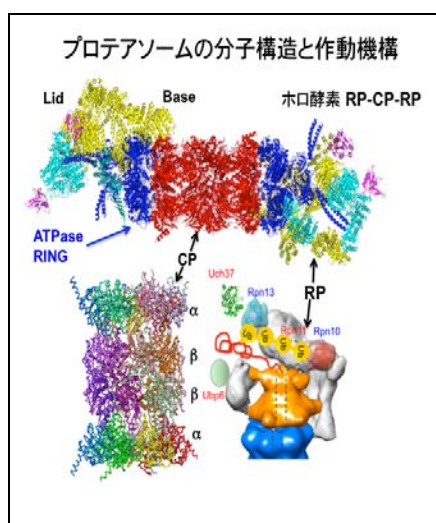
1. 研究期間中の研究成果

・背景

プロテアソームは不要になった細胞内のタンパク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。本酵素は触媒粒子（CP）と調節粒子（RP）から構成されるが、この超分子複合体がどのようにして形成されるかについては、長い間不明であった。また CP には分子多様性（標準・免疫プロテアソーム）のあることが判明していた。

・研究内容及び成果の概要

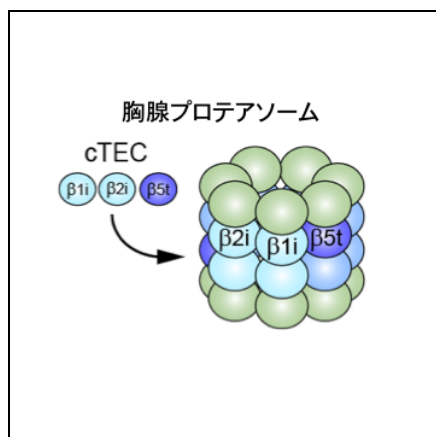
CP 形成に必須の特異的な分子シャペロン PAC1-4 を発見し、分子集合機構の解明に成功した。また標準・免疫プロテアソーム以外に新たに胸腺プロテアソームを発見した。本酵素は CD8⁺T 細胞のレパトア形成に必須な酵素であり、胸腺における“正の選択”に関与することが示唆された。



2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

その後 RP 形成に関与する 4 種の分子集合シャペロンを発見するとともに CP 形成シャペロンを含む殆ど全てのプロテアソームシャペロンの立体構造解明に成功し、プロテアソームの形成機構を分子レベルで解明した。また PAC1 の遺伝子欠損マウスの解析からプロテアソームが初期発生に必須であることも突き止めた。胸腺プロテアソームについては、この酵素が創出する抗原ペプチドが“正の選択”を誘導する機構の解明に成功しつつある。またプロテアソームのパートナーであるユビキチン制御系や関連するタンパク質分解系であるオートファジーについてもその欠損マウスを世界に先駆けて作出し、選択的オートファジーが存在し生理的に重要であることを個体レベルで明らかにした。



・波及効果

呼吸鎖複合体やリボソームなど生体内に存在する多くの巨大分子複合体の形成機構は全く不明であり、本研究で明らかにした特異的なシャペロン依存性の分子集合機構の概念は、これら超分子複合体形成における基本原理となり得ることが期待できる。また免疫における自己と非自己の識別は、T 細胞のレパトア形成機構であり、胸腺プロテアソームの発見はクローン選択説を説明する画期的な成果であり、免疫学の基本原理の解明に結びつく波及効果が期待できる。