

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月7日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22687009

研究課題名（和文） 出芽酵母脱ユビキチン化酵素の網羅的機能解析

研究課題名（英文） Characterization of deubiquitylating enzymes in yeast

研究代表者

佐伯 泰（YASUSHI SAEKI）

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・主席研究員

研究者番号：80462779

研究成果の概要（和文）：本研究では出芽酵母に存在する 20 種類の脱ユビキチン化酵素の性状を網羅的に解析することで、脱ユビキチン化酵素のユビキチン鎖特異性の解明を行った。まず、コムギ無細胞タンパク質合成系により合成した脱ユビキチン化酵素を用いて、K48 リンク鎖、K63 リンク鎖、ユビキチン前駆体に特異的な脱ユビキチン化酵素を同定した。プロテアソームの脱ユビキチン化酵素 Rpn11 と Ubp6 には K48 鎖、K63 鎖の特異性はみられず、ユビキチン鎖特異性はユビキチン化タンパク質がプロテアソームに運搬される以前に生じる可能性が示唆された。また、Ubp6 はプロテアソーム前駆体に結合する有害なユビキチン化タンパク質を除去することでプロテアソームの分子集合を正に制御するという新しい知見を得た。さらに、定量プロテオミクスの新技術 Parallel reaction monitoring 法を用いて全てのユビキチン鎖を 100 アトモルから高感度に測定する手法を開発し、脱ユビキチン化酵素変異株の細胞内のユビキチン鎖を定量し新知見を得た。

研究成果の概要（英文）：Protein ubiquitylation is an essential post-translational modification responsible for targeted protein degradation, cellular signaling activation, DNA damage response, and protein trafficking. Deubiquitylating enzymes (DUBs) functions as an eraser of the ubiquitin signals by removing ubiquitin(s) from the ubiquitylated proteins. Despite of their importance, biological significance of DUBs poorly understood. To test enzymatic properties of DUBs, we expressed and purified yeast 20 DUBs by a wheat germ expression system. Although most DUBs did not have chain-type specificities, we found that four DUBs can cleave a ubiquitin precursor Ubi4. Among the proteasomal DUBs, consistently with previous studies, Rpn11 is essential for degradation of the ubiquitinated substrate whereas Ubp6 has an inhibitory effect for the substrate degradation in vitro. However, both DUBs can cleave both K48- and K63-linked ubiquitin chains, suggesting that other factors might specify the proteasomal degradation signal. We also found that Ubp6 facilitates proteasomal assembly by clearing ubiquitylated substrates from assembly precursors by its deubiquitylating activity. Furthermore, we applied parallel reaction monitoring (PRM) method to quantify the ubiquitin chains and analyzed DUB mutants.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2011 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2012 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
年度			
年度			
総計	18,400,000	5,520,000	2,392,0000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・機能生物化学

キーワード：細胞内タンパク質分解、ユビキチン

1. 研究開始当初の背景

生命活動の恒常性維持のためには、細胞内で不要になったタンパク質は積極的に分解されなければならない。真核生物の主要な選択的タンパク質分解経路であるユビキチン・プロテアソーム系は、細胞周期制御・シグナル伝達・免疫反応・細胞の恒常性維持に大きく関与していることから近年注目されている研究分野である。

この経路において、標的タンパク質はユビキチン化酵素群によってユビキチンが付加され、ユビキチン分子はさらに自身が結合することでポリユビキチン鎖を形成する。4つ以上のユビキチン分子からなるポリユビキチン鎖は分解マシンであるプロテアソームの認識シグナルとなり、標的タンパク質は分解される。細胞内においてポリユビキチン化タンパク質は、一連の脱ユビキチン鎖酵素により容易にユビキチン鎖が外されることが知られている。このことはユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク質分解は、アクセル(ユビキチン化反応)とブレーキ(脱ユビキチン化反応)とのバランスによって厳密にコントロールされていることを意味する。この脱ユビキチン化反応を実行しているのが脱ユビキチン化酵素群であり、ヒトでは約70種類、出芽酵母には20種類存在する。

出芽酵母プロテアソームは構成サブユニットとして Rpn11 と Ubp6 の2つの脱ユビキチン化酵素をもち、ポリユビキチン化タンパク質の分解時にポリユビキチン鎖を除去し、ユビキチンのリサイクルに関与するが、詳細な機構は未だ不明である。興味深いことに Rpn11 以外の脱ユビキチン化酵素は必須遺伝子ではない。いくつかの脱ユビキチン化酵素、例えば Ubp4 (リソソーム/液胞にターゲットされるユビキチン化タンパク質の脱ユビキチン化)、Ubp8 (ヒストン H2B の脱ユビキチン化酵素) などについては独自の生理的作用をもつことが報告されているものの、細胞内に存在する全20種類の脱ユビキチン化酵素のうちその半分は全くの機能未知である。これは機能の重複性から遺伝学的な解析が困難であること、脱ユビキチン化酵素の基質となるポリユビキチン化タンパク質の作製が困難であるからであると考えられる。

また、ユビキチンの生合成についても未解決である。ユビキチンは4種類の遺伝子にコードされており、いずれも不活性な前駆体として合成され、脱ユビキチン化酵素によりプロセシングされることで活性化型ユビキチンとなるが、このプロセシングを実行する

脱ユビキチン化酵素は未同定である。

一方、脱ユビキチン化反応は基質タンパク質とポリユビキチン鎖の間を切断する反応とポリユビキチン鎖を端から切断する反応がある。またポリユビキチン鎖は K48 リンク鎖や K63 リンク鎖など様々な構造をもつものが存在し、いくつかの脱ユビキチン化酵素については、ユビキチン鎖のタイプ特異性が報告されている。しかしながら、ポリユビキチン化タンパク質の調製の困難さから、プロテアソームの脱ユビキチン化酵素を含め、機能既知の脱ユビキチン化酵素が、どの構造のユビキチン鎖を認識し、どのように切断するか正確には良くわかっていない。

このように脱ユビキチン化酵素の研究は非常に断片的であり、酵母においてですら全体像が明らかにされていないのが現状である。

2. 研究の目的

出芽酵母全脱ユビキチン化酵素の機能の重複性と特異性を明らかにする。特にユビキチン-プロテアソーム系に関与する脱ユビキチン化酵素、ユビキチン前駆体 Ubi4 のプロセシング酵素を探索する。

3. 研究の方法

(1) 出芽酵母の脱ユビキチン化酵素の合成
脱ユビキチン化酵素の切断する鎖の特異性を明らかにするために、大腸菌発現系またはコムギ無細胞タンパク質合成系を用いて全ての脱ユビキチン化酵素リコンビナントタンパク質を精製する。

(2) 切断するユビキチン鎖のタイプ特異性の解析
試験管内において合成した K48 リンクのポリユビキチン鎖、K63 リンクのポリユビキチン鎖を、各脱ユビキチン化酵素が切断するか解析する。

(3) ユビキチン前駆体プロセシング酵素の探索
ユビキチン前駆体 Ubi4 を大腸菌で発現精製し、どの脱ユビキチン化酵素が Ubi4 のプロセシング酵素であるか解析する。同定した脱ユビキチン化酵素について多重破壊株を作製し、ストレス感受性などを解析する。

(4) プロテアソームの脱ユビキチン化酵素の解析
プロテアソームの脱ユビキチン化酵素 Rpn11、Ubp6 の使い分けおよびユビキチン鎖特異性について試験管内再構築系を用いて解析する。

(5) Ubp6 によるプロテアソームの分子集合制御

Ubp6 がプロテアソームの分子集合に関与するという予備的知見を得ているので、どのようなメカニズムで作用しているのか詳細に解析する。

(6) 脱ユビキチン化酵素変異体中におけるユビキチン鎖のプロファイリング

細胞内における脱ユビキチン化酵素のユビキチン鎖切断特異性を明らかにするため、細胞内に存在するユビキチン鎖を定量する技術を確立する。

4. 研究成果

(1) 脱ユビキチン化酵素の発現精製

脱ユビキチン化酵素は分子量が大きいものが多く、大腸菌発現系による発現精製は困難だった。そこで、コムギ無細胞系を用いて N 末端に His6 タグを付加した脱ユビキチン化酵素を合成した。その結果、20 種類の脱ユビキチン化酵素のうち、17 種類を合成することに成功した (図 1)。

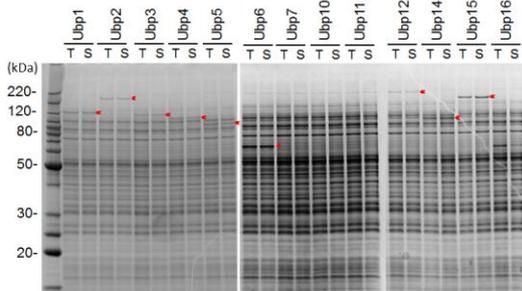


図1. コムギ無細胞系による脱ユビキチン化酵素の合成

(2) 切断するユビキチン鎖のタイプ特異性の解析

コムギ無細胞系により合成精製した脱ユビキチン化酵素を用いて、K48 リンクのユビキチン鎖、K63 リンクのユビキチン鎖、さらに基質に結合した各ユビキチン鎖を切断するか解析した。その結果、多くの脱ユビキチン化酵素は K63 鎖を切断する活性が高いことなど興味深い知見が得られた (データ未提示)。

(3) ユビキチン前駆体プロセシング酵素の探索

ユビキチン前駆体 Ubi4 はユビキチンが 5 つ繋がった構造をしている。脱ユビキチン化酵素が Ubi4 の N 末端を認識するのか C 末端を認識するのかわからないため、精製のタグを付加せず大腸菌で発現させ、イオン交換やゲルろ過クロマトグラフィーにより精製した。次にコムギ無細胞系により精製した脱ユビキチン化酵素によるプロセシングを解析した。

その結果、Ubp2、Ubp12、Ubp14、Ubp15 の 4 分子が Ubi4 をユビキチン単量体までプロセシングすることが明らかとなった (図 2)。

$\Delta ubi4$ 株は高温ストレス感受性やアミノ酸アナログ感受性を示すため、Ubi4 のプロセシングに欠損がある場合、同様の表現系を示すことが予想される。そこで、UBP2、UBP12、UBP14、UBP15 について各遺伝子破壊株を掛け合わせることで、 $\Delta ubp2 \Delta ubp12 \Delta ubp14 \Delta ubp15$ 四重破壊株を作製した。しかし、四重破壊株は、高温ストレスやアミノ酸アナログ感受性を示さず、ユビキチン抗体を用いたウェスタンブロット解析や、細胞抽出液を用いたユビキチン前駆体のプロセシングも野生株のものと差異は認められなかった。そこで、さらに他の脱ユビキチン化酵素を破壊するために Cre-loxP 法を用いて多重破壊株の作製を行っている。

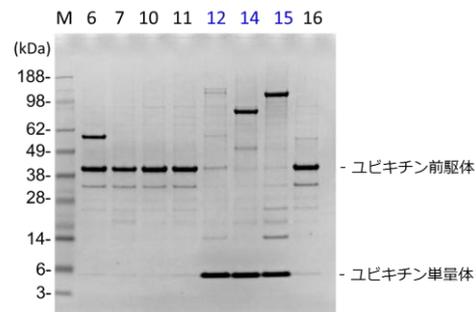


図2. ユビキチン前駆体プロセシング酵素の決定

(4) プロテアソームの脱ユビキチン化酵素の解析

Rpn11 の活性部位に変異をいれた *rpn11AXA* 変異株、UBP6 破壊株の 26S プロテアソームを精製した。また、ユビキチンリガーゼ E6AP と Rsp5 を用いて K48 鎖および K63 鎖のユビキチン化基質を作製し、各プロテアソームにより基質の分解速度が低下するか解析した。その結果、*rpn11AXA* 変異体のプロテアソームはユビキチン化タンパク質の分解が大きく遅延した。一方、Ubp6 を欠くプロテアソームはユビキチン化タンパク質の分解速度がわずかながらに増加していた (図 3)。よって、Rpn11 がプロテアソームの主要な脱ユビキチン化酵素であること、Ubp6 はユビキチン鎖を端から切断することで分解活性を阻害するという従来のモデルが支持された。一方、

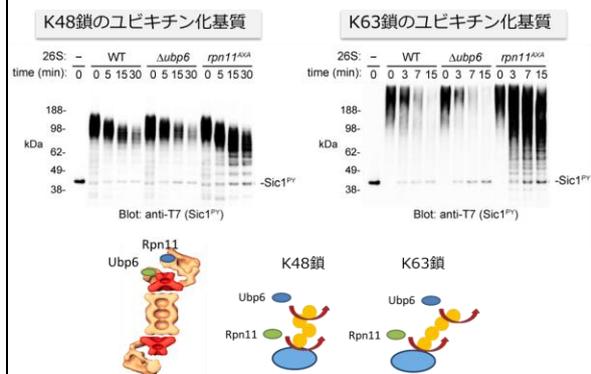


図3. プロテアソームの脱ユビキチン化酵素のユビキチン鎖切断特異性

ユビキチン鎖の種類による差異は見られなかったことから、プロテアソームは潜在的にK48鎖もK63鎖も分解シグナルとして認識する活性があること、ユビキチン鎖特異性はユビキチン化タンパク質がプロテアソームに運搬される以前に生じる可能性が示唆された。

(5) Ubp6によるプロテアソームの分子集合制御

プロテアソーム中間体のプロテオミクス解析より、Ubp6がプロテアソームの分子集合の初期の段階から結合していることを見出した。*Δubp6*ではHsm3モジュールと呼ばれる部分集合体にユビキチン化タンパク質が結合していることがわかった。また、ユビキチン結合タンパク質の1つRad23と遺伝学的な相互作用がみられ、*Δubp6Δrad23*破壊株ではHsm3モジュールにおけるユビキチン化タンパク質の蓄積が解消したことから、Ubp6はプロテアソーム前駆体に結合する有害なユビキチン化タンパク質を除去することでプロテアソームの分子集合を正に制御するというモデルを提案し報告した。

(6) 脱ユビキチン化酵素変異体中におけるユビキチン鎖のプロファイリング

細胞内には8種類の異なる構造のポリユビキチン鎖が存在する。これらのユビキチン鎖を識別する方法として定量質量分析計が広く用いられているが、複雑な試料からK6鎖やK29鎖などの微量ユビキチン鎖を検出することは困難である。そこで、最新型の高分解能質量分析計を用いたParallel Reaction Monitoring法を用いることで複雑試料中からユビキチン鎖を絶対定量する方法を確立し、複雑試料中から全ての種類のユビキチン鎖を少なくとも100 amolから定量可能であることを明らかにした。本手法を用いることで、脱ユビキチン化酵素変異体中の各ユビキチン鎖を絶対定量したところ、いくつかの変異体ではユビキチン鎖のバランスが変動することを見出した(データ未提示)。さらに詳細に解析することで細胞内における脱ユビキチン化酵素の機能解析を進展させる。

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)

[雑誌論文] (計12件) 全て査読あり

(1) Tsuchiya, H., Tanaka, K., and Saeki, Y. The parallel reaction monitoring method contributes to a highly sensitive polyubiquitin chain quantification. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2013) in press.

(2) Takagi, K., Kim, S., Yukii, H., Ueno, M., Morishita, R., Endo, Y., Kato, K., Tanaka, K., Saeki, Y. *, and Mizushima, T *. Structural basis

for specific recognition of Rpt1p, an ATPase subunit of 26 S proteasome, by proteasome-dedicated chaperone Hsm3p. *J. Biol. Chem.* 287, 12172-12182 (2012) *Correspondences.

(3) Kono, K., Saeki, Y., Yoshida, S., Tanaka, K., Pellman, D. Proteasomal degradation resolves competition between cell polarization and cellular wound healing. *Cell* 150, 151-164 (2012).

(4) Yamanokuchi, R., Imada, K., Miyazaki, M., Kato, H., Watanabe, T., Fujimuro, M., Saeki, Y., Yoshinaga, S., Terasawa, H., Iwasaki, N., Rotinsulu, H., Losung, F., Mangindaan, R.E., Namikoshi, M., de Voogd, N.J., Yokosawa, H., Tsukamoto, S. Hyrtioreticulins A-E, indole alkaloids inhibiting the ubiquitin-activating enzyme, from the marine sponge *Hyrtios reticulatus*. *Bioorg. Med. Chem.* 20, 4437-4442 (2012).

(5) Kim, S., Nishide, A., Saeki, Y., Takagi, K., Tanaka, K., Kato, K., Mizushima, T. New crystal structure of the proteasome-dedicated chaperone Rpn14 at 1.6 Å resolution. *Acta. Crystallogr. Sect. F. Struct. Biol. Cryst. Commun.* 68, 517-521 (2012).

(6) Yoshihara, H., Fukushima T, Hakuno, F., Saeki, Y., Tanaka, K., Ito, A., Yoshida, M., Iemura, S., Natsume, T., Asano, T., Chida, K., Girmita, L., Takahashi, S. Insulin/insulin-like growth factor (IGF) stimulation abrogates an association between a deubiquitinating enzyme USP7 and insulin receptor substrates (IRSs) followed by proteasomal degradation of IRSs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 423, 122-127 (2012).

(7) Sakata, E., Bohn, S., Mihalache, O., Kiss, P., Beck, B., Nagy, I., Nickell, S., Tanaka, K., Saeki, Y., Förster, F., and Baumeister, W. Localization of the proteasomal ubiquitin receptors Rpn10 and Rpn13 by electron cryomicroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 109, 1479-1484 (2012).

(8) Sakata, E., Stengel, F., Fukunaga, K., Zhou, M., Saeki, Y., Förster, F., Baumeister, W., Tanaka, K., and Robinson, C.V. The catalytic activity of Ubp6 enhances maturation of the proteasomal regulatory particle. *Mol Cell.* 42, 637-649 (2011).

(9) Tokunaga, F., Nakagawa, T., Nakahara, M., Saeki, Y., Taniguchi, M., Sakata, S., Tanaka, K., Nakano, H., and Iwai, K. Sharpin is a component of the NF-κB activating linear ubiquitin chain assembly complex. *Nature* 471, 633-636 (2011).

(10) Arimoto, K.I., Funami, K., Saeki, Y., Tanaka, K., Okawa, K., Takeuchi, O., Akira, S., Murakami, Y., and Shimotohno, K. Polyubiquitin conjugation to NEMO by tripartite motif protein 23 (TRIM23) is critical in antiviral defence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107, 15856-15861 (2010).

(11) Dissection of the assembly pathway of the

proteasome lid in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 396, 1048-1053 (2010).

(12) Kim, S. *, Saeki, Y. *, Fukunaga, K., Suzuki, A., Takagi, K., Yamane, T., Tanaka, K., Mizushima, T., and Kato, K. Crystal structure of yeast Rpn14, a chaperone of the 19S regulatory particle of the proteasome. *J. Biol. Chem.* 285, 15159-15166 (2010). *Equal contribution.

〔学会発表〕(計 30 件)

(1) 佐伯 泰: プロテアソームダイナミクス, 理化学研究所シンポジウム「プロテアソームダイナミクスの理解を目指して」, 2013, 1.17, 東京

(2) Yasushi Saeki: Structure and dynamics of the 26S proteasome. 熊本大学発生医学研究所リエゾンラボ研究会, 2012, 12.19, 熊本

(3) 土屋 光, 海保 愛, 田中啓二, 佐伯 泰: 新規ユビキチン鎖長決定法の開発. 第 35 回分子生物学会ワークショップ, 2012, 12.14, 博多

(4) 雪井 悠, 新井直子, 田中啓二, 佐伯 泰: 出芽酵母の休止期において形成されるプロテアソーム顆粒の解析, 第 35 回分子生物学会, 2012, 12.14, 博多

(5) 佐伯 泰, 雪井 悠, 土屋 光, 田中啓二: プロテアソーム可塑性: 分子集合から顆粒形成まで. 第 85 回日本生化学会大会シンポジウム, 2012, 12.14, 博多

(6) 佐伯 泰: 選択的なポリユビキチン鎖の検出・定量法の開発, 平成 24 年度 文部科学省 新学術領域研究「ユビキチンネオバイオロジー: 拡大するタンパク質制御システム」kick-off シンポジウム, 2012, 9.26, 京都

(7) Yasushi Saeki: Regulation by ubiquitin proteasome system. Core-to-Core Project sponsored by JSPS International Seminar, New Insights into the Molecular Basis of Prevention of Diseases in the Aging Society Caused by Modulation of Insulin-Like Activities, 2012, 8.25, 東京

(8) 土屋 光, 海保 愛, 田中啓二, 佐伯 泰: 新規ユビキチン鎖長決定法の開発. 酵母遺伝学フォーラム第 45 回研究報告会, 2012, 9.5, 宇治

(9) 雪井 悠, 新井直子, 田中啓二, 佐伯 泰: 出芽酵母の休止期において形成されるプロテアソームストレージ顆粒の解析. 酵母遺伝学フォーラム第 45 回研究報告会, 2012, 9.5, 宇治

(10) 佐伯 泰, 白 燦基, 東江昭夫, 田中啓二: 出芽酵母 26S プロテアソームは細胞質で完成する. 酵母遺伝学フォーラム第 45 回研究報告会, 2012, 9.5, 宇治

(11) 佐伯 泰, 坂田絵理, 白 燦基, 佐甲靖

志, W. Baumeister, 田中啓二: 細胞内タンパク質分解装置プロテアソームの分子集合と作動機構, 第 12 回日本蛋白質科学会年会, 2012, 6.21, 名古屋

(12) 佐伯 泰, 西尾和也, 坂田絵理, 福永圭佑, 雪井 悠, W. Baumeister, 森本幸生, 田中啓二: 巨大で複雑なタンパク質分解装置の動態と作動機構—細胞内タンパク質分解装置の構造と活性調節機構—, 平成 23 年度ターゲットタンパク研究プログラム成果発表会, 2011, 12.27, 東京

(13) 佐伯 泰, 白 燦基, 東江昭夫, 田中啓二: 出芽酵母 26S プロテアソームは細胞質で完成する. 第 44 回日本分子生物学会, 2011.12.15, 横浜

(14) 佐伯 泰「プロテアソーム研究の最前線」バイオコンファレンス 2011 首都大学東京, 2011, 11.11, 東京

(15) 佐伯 泰, 東京大学大学院農学生命科学科第 7 回応用動物科学セミナー「プロテアソーム研究の最前線」2011, 10.25, 東京

(16) Keisuke Fukunaga, Eri Sakata, Florian Stengel, Yasushi Saeki, Carol V. Robinson, Wolfgang Baumeister, Keiji Tanaka: Ubp6 and Rad23 are involved in the 26S proteasome assembly. 第 44 回日本分子生物学会, 2011.12.15, 横浜

(17) 佐伯 泰, 福永圭佑, 坂田絵里, Florian Stengel, Carol V. Robinson, Wolfgang Baumeister, 田中啓二: Rad23 と Ubp6 は 26S プロテアソームの分子集合に関与する. 第 84 回日本生化学会大会, 2011.9.24, 京都

(18) Keisuke Fukunaga, Eri Sakata, Florian Stengel, Yasushi Saeki, Carol V. Robinson, Wolfgang Baumeister, Keiji Tanaka: Ubp6 and Rad23 are involved in the 26S proteasome assembly. EMBO Conference, Ubiquitin and ubiquitin-like modifiers, 2011, 9.21-25, Cavtat, Croatia

(19) Haruka Yukii, Yasushi Saeki, Changi Pack, Keisuke Fukunaga, Eri Sakata, Yasushi Sako, Akio Toh-e, Wolfgang Baumeister, Keiji Tanaka: The 26S proteasome completes its assembly process in the cytoplasm prior to the nuclear translocation. EMBO Conference, Ubiquitin and ubiquitin-like modifiers, 2011, 9.21-25, Cavtat, Croatia

(20) 福永圭佑, 坂田絵里, 佐伯 泰, 田中啓二: Ubp6 はプロテアソームの分子集合を正に制御する. 酵母遺伝学フォーラム第 44 回研究報告会, 2011.9.7, 博多

(21) 佐伯 泰, 白 燦基, 東江昭夫, 田中啓二: 出芽酵母 26S プロテアソームは細胞質で完成する. 酵母遺伝学フォーラム第 44 回研究報告会, 2011.9.7, 博多

(22) 佐伯 泰, 福永圭佑, 工藤 泰, 川村ひとみ, 田中啓二: 26S プロテアソームの分子集

合機構. 平成 22 年度ターゲットタンパク研究プログラム成果発表会, 2011, 3.11, 東京

(23) Yasushi Saeki: Assembly, structure, and function of the 26S proteasome. Korea-Japan Symposium on Protein Metabolism, 2011, 1.27-29, Seoul, Korea

(24) 佐伯 泰, 白燦基, 川村ひとみ, 東江昭夫, 佐甲靖志, 田中啓二: 26S プロテアソームはどこで完成するか? BMB2010 (第 33 回分子生物学会, 第 83 回日本生化学会合同年会), 2010.12.7-10, 神戸

(25) 福永圭佑, 工藤 泰, 東江昭夫, 田中啓二, 佐伯 泰: Assembly pathway of the 19S proteasome lid in yeast. BMB2010 (第 33 回分子生物学会, 第 83 回日本生化学会合同年会), 2010.12.7-10, 神戸

(26) 工藤 泰, 福永圭祐, 田中啓二, 佐伯 泰: A proteomic analysis of ubiquitin-binding proteins by unclavable polyubiquitins in yeast. BMB2010 (第 33 回分子生物学会, 第 83 回日本生化学会合同年会), 2010.12.7-10, 神戸

(27) 佐伯 泰, 福永圭佑, 田中啓二: プロテアソーム 19S 制御因子複合体の分子集合機構. 平成 22 年度ターゲットタンパク研究プログラム成果発表会, 2010, 10.18-20, 東京

土屋 光, 海保 愛, 田中啓二, 佐伯 泰: 新

(28) 福永圭佑, 工藤 泰, 東江昭夫, 田中啓二, 佐伯 泰: 出芽酵母 19S プロテアソーム制御因子 Lid 複合体の分子集合. 酵母遺伝学フォーラム第 43 回研究報告会, 2010.9.9-11, 奈良

(29) 佐伯 泰: 26S プロテアソームの分子集合と作動原理. 第 19 回酵母合同シンポジウム, 2010, 6.24, 東京

(30) Keisuke Fukunaga, Yasushi Saeki, and Keiji Tanaka: A quantitative proteomic analysis of tUb-binding proteins with different length in yeast. 1st conference on PPDUP, 2010.6.6-8, Vancouver, Canada

[図書] (計 7 件)

(1) Tanaka, K., Mizushima, N., and Saeki, Y. The proteasome: molecular machinery and pathophysiological roles. *Biol. Chem.* 393, 217-234 (2012).

(2) Saeki, Y. and Tanaka, K. Review: Assembly and function of the proteasome. (Ubiquitin family modifiers and the proteasome), Humana Press, *Methods Mol. Biol.* 832, 315-337 (2012).

(3) 佐伯 泰: 巨大で複雑な蛋白分解装置の立体構造と活性調節機構. 「特集/蛋白構造—機能連関解析と治療薬開発への応用」内分泌・糖尿病・代謝内科, 第 35 巻 12 月号 523-532, 科学評論社, 2012.

(4) 河野恵子, 佐伯 泰, 吉田知史, 田中啓二, David Pellman: 細胞膜修復機構におけるプロテアソームの役割. *細胞工学* 31 巻, 1152-1153. 秀潤社, 2012.

(5) 佐伯 泰, 田中啓二: 脱ユビキチン化酵素 Ubp6 はプロテアソームの分子集合を制御する. ライフサイエンス「新着論文レビュー」, 2011.

(6) 佐伯 泰: みえてきた 26S プロテアソームの形成機構の全貌, 「細胞内分解系によるリノベーシヨンの分子機構に迫る」実験医学・増刊号 29 巻(12 号)1868-1874, 羊土社, 2011.

(7) 佐伯 泰, 福永圭佑, 田中啓二: プロテアソーム阻害剤. *日本臨牀*, 68, 1818-1823 日本臨牀社, 2010.

[その他]

ホームページ等

<http://www.igakuken.or.jp/pro-meta/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐伯 泰 (SAEKI YASUSHI)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・主席研究員
研究者番号: 80462779

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし