

巨大で複雑なタンパク分解装置の 動態と作動機構

代表機関名：東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所
代表研究者：田中啓二

背景

- 細胞の中には、タンパク質を分解する装置「プロテアソーム」がある
- プロテアソームは巨大なタンパク質複合体で、その構造と形成過程は部分的にしかわかっていなかった
- プロテアソームの研究は、アルツハイマー病やさまざまながんの治療薬につながる可能性がある

成果

- シャペロンの構造と機能を解析し、プロテアソームの形成過程を説明
- プロテアソームの全体構造解析という大目標に向けて着実に前進

細胞の中には、役割を終えて不要になったタンパク質や有害なタンパク質を分解するための「プロテアソーム」という装置があります。プロテアソームがきちんとはたらかないと、細胞に不要なタンパク質がたまって体に異常が起こります。例えば、アルツハイマー病などの神経変性疾患も、プロテアソームの破綻が1つの原因です。プロテアソームについての研究は、これらの病気の治療薬開発にもつながる可能性があります。

プロテアソームは100個以上のタンパク質からなる、非常に巨大で複雑な装置です。標的となったタンパク質を分解する円筒形部分（触媒部位：20Sプロテアソーム）の

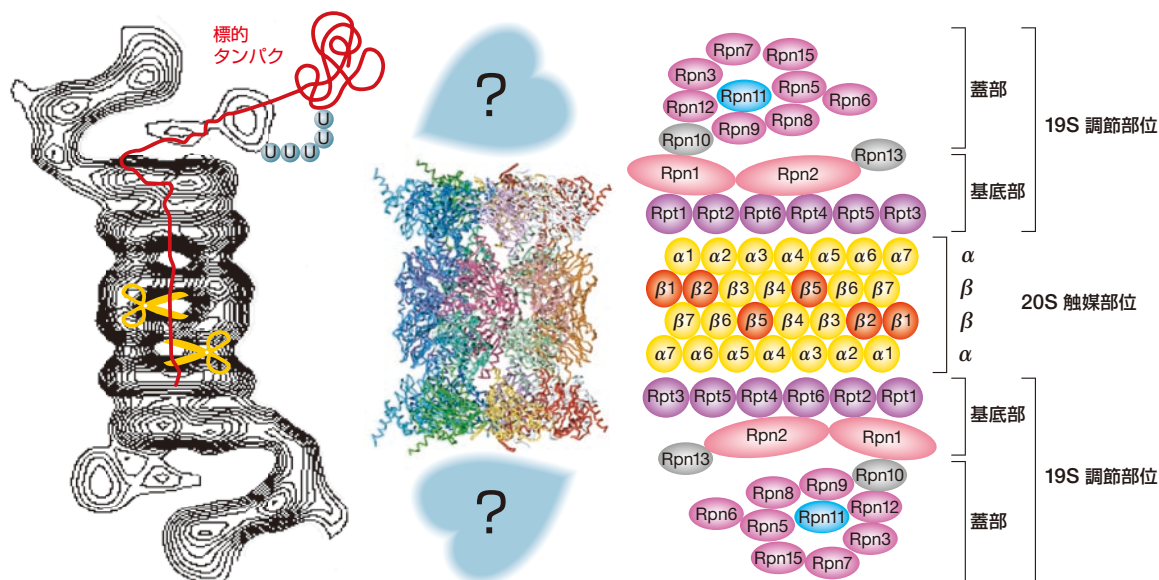
両端に蓋のかたちをした部分（調節部位：19S複合体）がついており、タンパク質は円筒の中にとりこまれて分解されます。私たちはこれまでに、20Sプロテアソームの構造を明らかにしており、本プログラムでは、19S複合体も合わせた全体（26Sプロテアソーム）の構造を明らかにするため、大量合成と結晶化を進めています。

その一方で、多くのタンパク質が集まってプロテアソームが正しくつくりあげられるしくみを研究しています。20Sプロテアソームは、 α リングと β リング（それぞれ7個のタンパク質が集まったもの）が $\alpha\beta\beta\alpha$ の順に積み重なったものです。私たちは、 α リングの形成を助ける酵母のシ

ャペロンタンパク質の1つDmp1-Dmp2複合体の構造と、この複合体が α リングの部品の1つと結合した状態の構造を解析しました。これにより、Dmp1-Dmp2複合体が、 α リングの部品を集まりやすくする一方で、 β リングの部品は近寄れないようにしていることがわかりました。 β リングの形成機構も、機能面から明らかにすることができました。

また、私たちは、19S複合体が正しくかたちづくられるために必要な4種類のシャペロンを発見し、このうちの2つの構造を決定しました。合わせて機能解析も行い、どのシャペロンがどの部品と結合して調節部位を正しく形成していくのかを明らかにしました。

さらに、プロテアソームと相互作用する分子についても研究を進めています。その1つとして、脱ユビキチン化酵素の構造解析に成功しました。こうした研究を通じてプロテアソームの作動機構を知り、最終的な構造決定につなげていきたいと考えています。



プロテアソームの分子構造。26Sプロテアソームは分子量250万、長さ約45nm（1nmは1mの10億分の1）の大きな複合体で、触媒部位と調節部位からなり、調節部位は基底部と蓋部に分かれている。
図版提供：田中啓二