

未来を話そう！

## プロジェクト研究の紹介

# ユビキチンプロジェクト

3つのテーマを横断しながら、分子から個体レベルまで多面的に研究を進めています



ユビキチンは細胞内において、さまざまなタンパク質や細胞小器官の生死をつかさどる因子ですが、

その「ユビキチンの生体内における役割の解明」「ミトコンドリアやリソソームなどのオルガネラ品質管理の解明」「パーキンソン病の発症機構の解明」を3大研究テーマとしています。

実は深く関係しているこの3つのテーマに沿いながら、かつ複数のテーマを横断する課題を見出し、研究を進めています。



ユビキチンプロジェクト  
松田 憲之 プロジェクトリーダーが解説します。

Noriyuki MATSUDA  
Project Leader

## どんなことに役立つの？

この研究が進み遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子の機能が明らかになると、パーキンソン病の発症する仕組みが理解できるようになり、また病理解析に役立つツールの開発なども期待できます。

遺伝性だけでなく一般的なパーキンソン病や、他の神経変性疾患を解明する手がかりにもなるでしょう。



## 細胞の中のタンパク質やオルガネラ分解の目印に!

### —— 1つ目の研究テーマであるユビキチンですが、そもそもユビキチンとは、体の中でどんな働きをしているのですか？

**松田** ユビキチンの最もよく知られている機能は、不要になったタンパク質に結合し、プロテアソームによる分解へと導く「タンパク質分解タグ（分解の目印）」としての役割です。これは、2大タンパク質リサイクルシステムの一つである「プロテアソーム系\*」における機能ですが、もう一つのリサイクルシステムである、「オートファジー・リソソーム系\*」においても、ユビキチンは大きな役割を果たしています。オートファジー・リソソーム系は、プロテアソーム系と比べると桁違いに大きなレベルで分解するシステムです。ここでは、特殊な鎖状になったユビキチンが損傷したリソソームや不要なミトコンドリアなどのオルガネラ（細胞小器官）を分解へ導きます。

\*プロテアソーム系：

真核生物の細胞質に主に存在し、ユビキチンの結合したタンパク質の分解を行う巨大な酵素複合体。細胞周期の制御、免疫やシグナルの伝達などの細胞内のさまざまな働きに関わる。

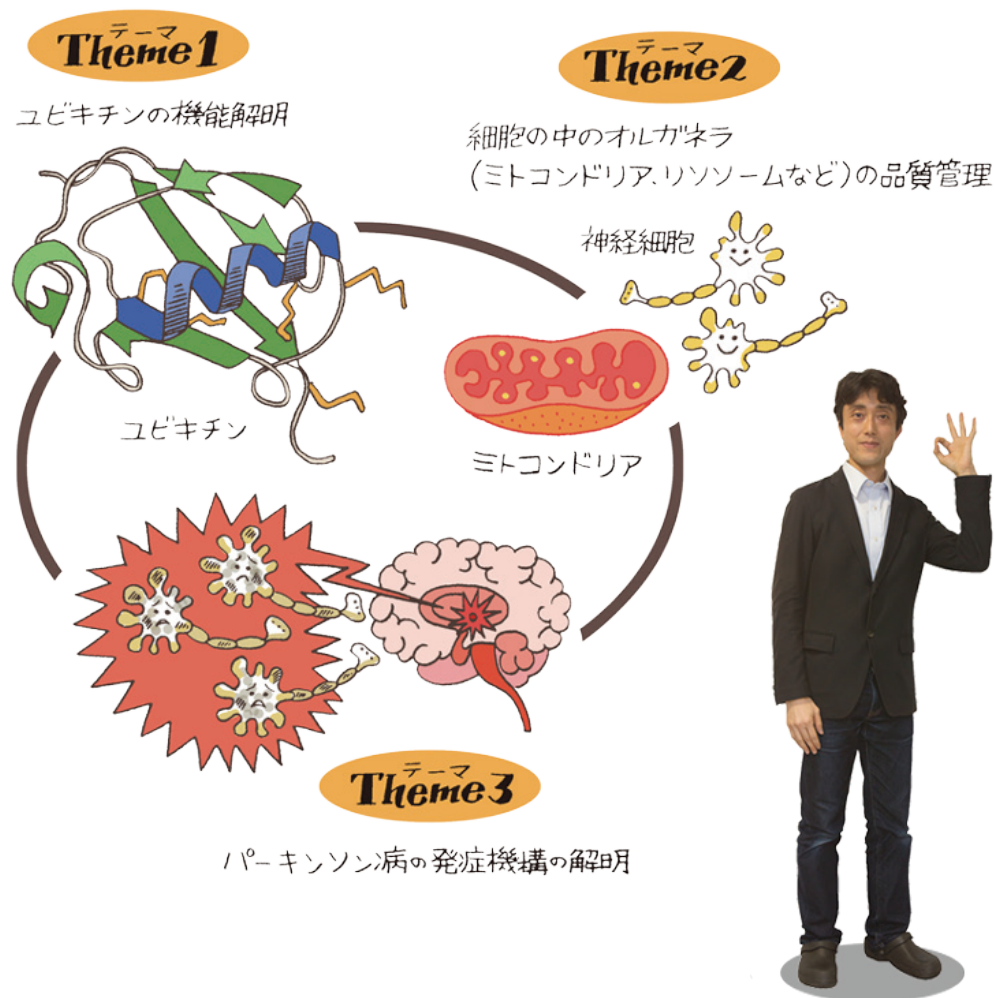
\*オートファジー・リソソーム系：

真核生物の細胞内における主要な分解機構の一つで、細胞内・細胞外の対象物をリソソームに輸送し分解する。栄養飢餓におけるアミノ酸供給、細胞内タンパク質やオルガネラの品質管理、細胞内に侵入した細菌の分解などの働きがある。

### —— 2つ目の研究テーマである「オルガネラの品質管理」にもユビキチンが関わっているのですね。

**松田** 私たちの最近の研究では、ユビキチン連結酵素の一種である Fbxo27 タンパク質について調べていたところ、Fbxo27 が損傷したリソソームをユビキチン化して分解に導くことがわかりました。このように、Fbxo27 の研究は、進めていくうちに、ユビキチン機能の解明という1つ目のテーマと、オルガネラの品質管理機構の解明という2つ目のテーマを橋渡しする研究にな

りました。また、3つ目のテーマについてお話する際にも触れますが、パーキンソン病に関連するミトコンドリアの品質管理にはユビキチンが必須の役割を果たしています。



ユビキチンプロジェクトでは、関連し合う3大研究テーマについて、分子から個体レベルまで多面的に研究を進めている。

## 遺伝子がパーキンソン病発症を阻止している

### —— 3つ目の研究テーマについて教えてください。

**松田** 3つ目のテーマとして、遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物である PINK1（ピンクワン）と Parkin（パーキン）の機能解析を行っています。パーキンソン病は、手足のふるえ、歩行障害などが起こる神経変性疾患で、国内の患者数は 15 万人を超えるといわれます。私たちは、ダメージを受けた異常なミトコンドリアに PINK1 が特異的に局在することを示しました。さらに、PINK1 がユビキチンをリン酸化し、リン酸化されたユビキチンが Parkin を活性化させ、異常なミトコンドリアを除去することを明らかにしました。

### —— PINK1 と Parkin が働かないとどうなるのですか？

**松田** PINK1 と Parkin は、普段はパーキンソン病の発症を抑制するために働いている、いわば病気に対するブレーキのようなもの。この遺伝子が機能しなければ、異常なミトコンドリアが分解されずに蓄積し、パーキンソン病を発症してしまいます。PINK1 と Parkin の機能を調べることで、パーキンソン病の発症の機構に迫ろうと研究を続けてきましたが、テーマ1、テーマ2も関わってくるし、逆に3つのテーマすべてのレベルで研究を行わないと、本当の意味で PINK1 と Parkin の機能がわかったことにはならないのです。

## 懐の深い基礎研究が、新たな道を拓く

### —— パーキンソン病の研究から、どんなことが生まれそうですか？

**松田** リン酸化ユビキチンは、放置するとパーキンソン病の発症につながるような、「細胞内のミトコンドリア異常」を知らせる信号と見なすこともできるので、将来的な応用としては、リン酸化ユビキチンに由来する信号の変化を抗原抗体反応や質量分析装置で捉えることにより、パーキンソン病の発症リスクを検知できる可能性や、病理診断における新しい分子マーカーとして使用できる可能性などがあります。

### —— これからの展望をお聞かせください。

**松田** 本当に重要で斬新な基礎研究は懐が深いもので、それ自体に十分に価値があり、将来的に応用研究に展開する可能性を内に秘めていると思います。

基礎研究がどう花開くかは、事前には誰にも予想できません。応用を意識しつつも、私たちのプロジェクトでは3つのテーマに関して、真に重要な基礎研究を行っていくことが重要だと考えています。結果として、病気の診断や早期発見につながるのが理想です。



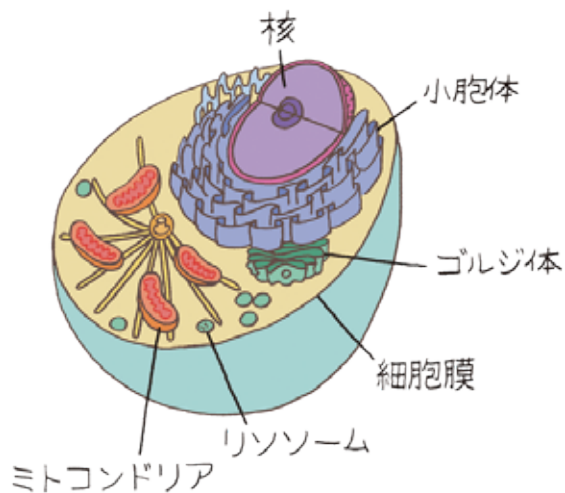
## 細胞の中はどうなっているの？ オルガネラとは何？

生物の最小単位である細胞は、細胞膜で覆われた中にさまざまなものがぎっしり入っています。

細胞は大まかには核と細胞質に分かれます。核には DNA が折り畳まれた染色体などが入っており、DNA には遺伝情報が書き込まれています。

細胞質の中で一定の機能を持っている小部屋がオルガネラ、別名細胞小器官と呼ばれています。パーキンソン病に関わりがあるのが、酸素を使ってエネルギーを作るミトコンドリア、そしてユビキチンと協力して細胞内の消化を行うリソソームです。

このほかに、物質の輸送の出発点となる小胞体、分泌の行き先を仕分けるゴルジ体などで構成されています。



動物の細胞の中には、核、ミトコンドリア、リソソーム、ゴルジ体など、いろいろな細胞内器官が入っている。