

重点領域研究

「蛋白分解のニューバイオロジー」ニュース

ぷろておりしす



第1号（平成8年6月発行）

文部省科学研究費重点領域研究「細胞内蛋白分解」事務局

目次

- (1) 領域代表者挨拶
- (2) 平成8年度重点研究班会議日程
- (3) 活動および関連事業
 - 1 班員名簿作成
 - 2 出版案内
 - 3 学会・集会案内
 - 4 学会・集会報告
- (4) ミニレビュー
 - 1 筋ジストロフィー、情報伝達、そしてカルパイン
 - 2 蛋白分解異常（先天性代謝異常疾患における解析から）
 - 3 細菌の膜結合型 ATP 依存性 FtsH プロテアーゼ
 - 4 サイクロソームの発見：蛋白分解は沈滞するガン研究を突破できるか？
- (5) トピックス
 - 1 形態形成とプロテアーゼ
 - 2 ぷろておりしす病としてのアルツハイマー病：そして Presenilin も！
 - 3 膜蛋白質のユビキチン化論争：プロテアソームへのターゲッティングシグナル、それともエンドソーム/リソソームへのソーティングシグナル？
 - 4 N 末端則（N-end rule）はなぜ失墜したか？
- (6) 掲示板コーナー
- (7) 発表論文の概要紹介
- (8) 編集後記

はじめに

本平成8年度から平成11年度まで4年間の予定で重点領域研究「**蛋白分解のニューバイオロジー**」（略称「**細胞内蛋白分解**」）が開始されることになりました。細胞内では蛋白質は一定の固有の寿命を持って選択的に分解されて代謝回転し、この蛋白質の代謝回転が様々な細胞機能を修飾・制御するだけでなく、蛋白分解の異常は多くの疾患につながります。様々な細胞機能・生命現象に直接関係する“**細胞内の蛋白質の分解を分子レベルで明らかにすること**”は現代生物科学に残された最大の課題の一つといえます。本重点領域研究では「**選択的蛋白分解の分子機構**」と「**蛋白分解のバイオモジュレーター作用**」を二つの計画班として設定し、これに総括班と42の公募班を加えた研究体制で「**細胞内蛋白分解の分子機構の解明**」を目指すものです。

これまで我が国ではプロテアーゼの研究は盛んに行われてきましたが、正面から蛋白分解を取り上げた研究は少なく、世界的にも細胞内の蛋白分解の研究、特に、蛋白分解とバイオロジーとの関係の解析は、まさにこれからの分野といえます。その意味で本重点領域研究が発足したことはこの領域の研究の推進にとっても極めて重要なことです。本重点領域研究によってすばらしい成果が得られるよう最大限の努力をしていきたいと思しますので、何卒よろしくご協力をお願いいたします。

本重点領域研究では十分な成果が得られる体制を作るため、総括班の評価や企画調整担当の方々を中心に様々なことを計画しています。研究成果を基礎に毎年メンバーの入れ替えを積極的に行うだけでなく、前半2年が

終了した時点を一応の区切りとして、研究方向も含めて大幅な見直しを行いたいと思います。また、各個人の研究を推進するだけでなく、班員間でアイデア、試料、抗体、プローブなどの交換を積極的に行い共同研究を促進するため、また、優れた研究を経済的にも支援できるようにするため、その具体的な方策を検討しています。さらに、研究を是非促進したい領域についてはテーマを設定し、プロジェクト研究として参加希望者を募集する予定です。これらの企画は、まとめ次第、本重点領域研究のニュース「**ぶろておりしす**」誌などを通じて発表する予定です。なお、本重点領域研究を通じて得られた研究成果は、この重点領域研究の宣伝のためにも、出来るだけインパクトファクターの高い雑誌で公表していただき、Acknowledgment には「Grant in Aid for Scientific Research on Priority Areas, (Intracellular Proteolysis)」と記して下さい。

はじめのご挨拶として大変堅苦しくなってしまう申し訳ありませんが、班員の皆様が本重点領域研究に参加されたことを契機に、第一級の立派な研究成果をあげ、それが本研究領域全体の研究の推進につながることを心から期待しています。

平成8年6月

重点領域研究「細胞内蛋白分解」領域代表者
鈴木紘一（東京大学分子細胞生物学研究所）

重点研究班会議日程：平成8年度

- (1) 第一回総括班会議 平成8年7月8日(月)午後4時～5時30分
富士ビューホテル（山梨県河口湖畔）
参加：総括班員
- (2) 第一回ワークショップ 平成8年7月8日(月)～10日(水)
富士ビューホテル
- (3) 第一回公開シンポジウム 平成8年12月19日 午後(木)
東京ガーデンパレス
- (4) 第一回班会議 平成8年12月19日(木)～20日(金)
東京ガーデンパレス

第一回総括班会議予定

(1) 総括班メンバー

鈴木 紘一	東京大学分子細胞生物学研究所教授：領域代表・第一班班長
木南 英紀	順天堂大学医学部教授：領域副代表・第二班班長
岩永 貞昭	九州大学名誉教授：研究評価，チェック・レビュー
大島 泰郎	東京薬科大学生命科学部教授：研究評価，チェック・レビュー
勝沼 信彦	徳島文理大学健康科学研究所教授：研究評価，チェック・レビュー
志村 令郎	生物分子工学研究所所長：研究評価，チェック・レビュー
中西 重忠	京都大学大学院医学研究科教授：研究評価，チェック・レビュー
村上 和雄	筑波大学応用生物化学系教授：研究評価，チェック・レビュー
矢崎 義雄	東京大学医学部教授：研究評価，チェック・レビュー
矢原 一郎	東京都臨床医学総合研究所副所長：研究評価，チェック・レビュー
川島 誠一	東京都臨床医学総合研究所部長：研究企画，調整
田中 啓二	東京都臨床医学総合研究所部長：研究企画，調整

石浦 章一 東京大学分子細胞生物学研究所助教授：研究企画，調整
上野 隆 順天堂大学医学部講師：研究企画，調整

(2) 議題

1. 経過報告。
2. 本年度の研究組織と活動報告、総務、研究・企画など。
3. 来年度の活動計画。
4. その他。

活動および関連事業

(1) 班員名簿作成：第一回ワークショップ会場にて配布（平成8年6月作成）

(2) 出版案内

"Intracellular Protein Catabolism" (Eds by Suzuki, K. and Bond, J.S.) *Adv. Exp. Med. Biol.* **389**,
1996; Plenum Press, New York, 306 pp.

組織培養 特集号 "プロテアソーム" 1996年3月号（編集：田中啓二）

細胞工学 特集号 "ユビキチンとプロテアソーム" 1996年7月号（監修：田中啓二）

蛋白質核酸酵素：臨時増刊号の企画について（編集：鈴木紘一、木南英紀、他）

"Proteolytic Enzymes: Serine and Cysteine Peptidases" (Ed by Barrett, A.J.) *Methods Enzymol*
244; 1994, Academic Press, Inc; 765 pp.

"Proteolytic Enzymes: Aspartic and Metallo Peptidases" (Ed by Barrett, A.J.) *Methods*
Enzymol **248**; 1995, Academic Press, Inc; 813 pp.

"Aspartic Proteinases: Structure, Function, Biology and Biomedical Implications" (Eds by
Takahashi, K.) 1995, Plenum Press; 644 pp.

"Aspartic Proteinases: Physiology and Pathology" (Eds by Fusek, M. and Vetvicka, V.) 1995,
CRC Press, Inc; 320 pp.

(3) 学会・集会案内

国内学会

- (1) “病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター” 平成8年8月20日、名古屋愛知県医師会館 (名大・医：友田豊)
- (2) 第69回日本生化学会・第19回日本分子生物学会：合同年会シンポジウム“プロテアーゼバイオロジー研究の新展開” 平成8年8月27日、札幌 (田中啓二、鈴木紘一)

国際学会

- (1) A Gordon Conference : Proteolytic Enzymes and Their Inhibitors (by G. Salvesen), July 21-26, 1996, Colby-Sawyer, New London, New Hampshire, USA.
- (2) FAOBMB (Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists Symposium) : Biological Functions of Proteases, July 29-31, 1996 Tokushima (H. Kido et al.).
- (3) 11th ICOP Meeting : Proteolysis and Protein Turnover, Sept. 8-11, 1996, Turku, Finland (V.K. Hopsu-Havu).
- (4) TIMPs '96: Inhibitors of Metalloproteinases in Development and Disease. Sept. 25-29, Banff, Alberta, Canada (Banff Centre).
- (5) VIIth International Aspartic Protease Conference, Oct. 22-27, 1996. Banff, Alberta, Canada (M.N.G. James)
- (6) 2nd Workshop on Proteasomes and Related Complexes, March 19-21, 1997, Clenmont-Ferrand, France. (Y. Briand).
- (7) Calpain Symposium , April 14-15, 1997, Oxford, England. (D. Bozyczko)

(4) 学会・集会報告

参加者は内容の概略及び印象記をレポートして“ぷろておりしす”発行事務局へ送って下さい。

ミニレビュー

筋ジストロフィー、情報伝達、そしてカルパイン

1984年にカルパインの cDNA がクローニングされて以来、カルパインの研究は分子生物学を主体とした構造解析が進展した。これと並行して、デュシャンヌ型筋ジストロフィー症(DMD)患者の筋肉でカルパイン活性の昂進が見出されたことから、カルパインと DMD の関係についても多くの研究がなされた。その後、カルパインの活性昂進は、筋細胞膜の透過性変化による細胞外 Ca^{2+} の流入が引き起こす二次的現象であると判明し、1987年には、Kunkel らによって DMD はジストロフィン欠損が第一原因であると報告された。もちろん、筋萎縮の直接原因がカルパインの活性昂進であることは事実で、現在もカルパイン特異的な阻害物質を DMD の治療に応用する研究は盛んである。しかしこれ以降、研究の中心は筋ジストロフィーとは離れ、細胞内情報伝達系への関与についての解析へ移行した。

一方、1989年に見出された骨格筋特異的カルパイン、p94をはじめとする組織特異的に発現するカルパインや、さらに、一見 Ca^{2+} 結合領域を持たないカルパインの存在も確認され、カルパインは多くの変種を持つスーパーファミリーを形成していることが明らかとなってきた。そのような中、1995年になって、一方では、カルパイン(p94)が肢帯型筋ジストロフィー2A型(LGMD2A)の原因遺伝子であるという報告がなされ(1)、一方では、カルパイン(*PaB*)が麴カビの高 pH 適応時の情報伝達カスケードを構成する一群の遺伝子の一つであるという報告がなされた(2)。以下では、カルパインが細胞機能のキーエンザイムであることを裏付けるこの2点について、その意義を探りたい。

フランスの Beckmann のグループは LGMD2A の原因遺伝子をポジショナルクローニングの手法により同定したところ、p94 の遺伝子が候補に上がり、実際に La Réunion 島などに存在する LGMD2A の家系を調査したところ p94 遺伝子に変異が見出された(1)。この論文の興味深い点は、La Réunion 島が極めて閉鎖型に近い環境(= single founder)にも関わらず、p94 の変異が少なくとも7種類見出されたという事実である。Beckmann

らは、二遺伝子(digenic)原因説などを論議しているが、上記の事実を完全に説明しているとは言えない。p94 が LGMD2A に関与していることは確かであるが、どうやら複雑なメカニズムが裏に隠されているようである。

15 年経って再びカルパインと筋ジストロフィーが結びついた事に両者の因縁を感じるが、15 年前と大きく違う点は、LGMD2A の場合、p94 が第一原因遺伝子であり、p94 の活性消失が病気の原因となる事である。このため、発症のメカニズムは DMD と全く異なると考えられる。単純に考えると、p94 が他のプロテアーゼをプロセスする事でその活性を制御しており、p94 の不活性化により第二のプロテアーゼが活性化し続けるという図式になる。もちろん間にいくつかの情報伝達系路が存在する可能性は高い。今後は、タンパクレベルでの、既成概念にとらわれない p94 の生理機能解析が、LGMD2A の分子機構を解明する上で重要となるであろう。

一方、イギリスの Arst のグループは麹カビの仲間である *Aspergillus nidulans* が酸・中性からアルカリ性側に環境がシフトしたときに起こる高 pH 適応時に発現が誘導される一群の情報伝達系遺伝子(*palA*, B, C, F, H, I, *pacC*)の一つ、*palB* の構造を決定したところ哺乳類のカルパインのプロテアーゼドメインと有意の相同性(30 %前後)を持つプロテアーゼであった(2)。独立したカルシウム結合領域は存在しないが、E-F ハンド構造が一カ所存在する。また、線虫のカルパイン(これも独立したカルシウム結合領域は持たない)の C 末領域(哺乳類のカルパインとは相同性が無い)と、*PaB* の C 末領域が弱い相同性を有している(3)。*A. nidulans* は、アルカリ性の環境でアルカリプロテアーゼ、アルカリフォスファターゼ、及びペニシリンの発現が昂進し、酸性状態で活性化していた酸性フォスフォジエステラーゼ、酸性フォスファターゼ、GABA パーミターゼなどの発現が抑制される。この転写制御を担うのが転写因子 *PacC* であり、この *PacC* の活性化に *PalA*~I が関与している(4)。*PacC* の活性化の一段階として、その C 末端のプロセッシングが必要であるが、*PaB* が直接 *PacC* を切断するわけではない。即ち、*PaB* を含めて複数のプロテアーゼがこの情報伝達系には関与していることになる。

今年 4 月 24 日には、記念すべきことに出芽酵母の全ゲノム配列が決定・公開された

(5)。では、カルパインは存在したか？哺乳類のカルパインと比べると非常に *diverge* しているが、活性中心の Cys, His, Asn を含めて相同性のあるシステインプロテアーゼらしい分子が見出された。この分子はプロテアーゼドメインの直後に、前述した *PaB* と線虫のカルパインとの間で相同性のある部分（約 400 アミノ酸残基）と弱い相同性を示しており、やはりカルパインスーパーファミリーの一員と考えてよいだろう。プロテインキナーゼ C は出芽酵母に 1 分子種存在しており、哺乳類で想像されているカルパインとの関係が、出芽酵母でも存在していると興味深いだろう。この分子がどのような機能を持つかは今のところ全く未知であるが、この分子や *PaB*、そして p94 と筋ジストロフィーの解析は、カルパインの真の生理機能を、そしてもしかしたらプロテアーゼの新しいコンセプトを明らかにしてくれるかもしれない。

文献

- (1) Richard, I. et al. (1995) *Cell*, **81**, 27-40.
- (2) Denison, S. H. et al. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 28519-28522.
- (3) Wilson, R. et al. (1994) *Nature*, **368**, 32-38.
- (4) Tilburn, J. et al. (1995) *EMBO J.*, **14**, 779-79
- (5) URL: <http://genome-www.stanford.edu/Saccharomyces/>

(東京大学・分生研 反町 洋之)

蛋白分解異常（先天性代謝異常疾患における解析から）

進行性のミオクローヌスを伴うてんかんは、主として臨床診断から 5 つの型に分けることができる。これらの中で、最近原因遺伝子が明らかになった幼児型神経性セロイドリポフスチン蓄積症 (CLN1) と Unverricht-Lundberg 型の進行性ミオクローヌス てんかん (EPM1) について、蛋白分解異常との関連について紹介する。

1. 幼児型神経性セロイドリポフスチン蓄積症 (CLN1)

神経・眼症状を呈し、細胞内に自家蛍光を示すセロイドリポフスチンの蓄積を特徴とする疾患群で、発症年齢により幼児型、遅幼児型、若年型、成人型、遅幼児型亜型の5型に分けられる。最近幼児型と若年型の原因遺伝子が明らかになった。幼児型はパルミトイルプロテインチオエステラーゼ(PPT)の点突然変異に基づく(J. Vesa et al, *Nature* 375, 584-587, 1995)。タンパク質の脂質による修飾にはプレニル化、ミリスチル化、パルミトイル化があるが、PPTは試験管内ではパルミトイル化された蛋白質(たとえば、H-ras、三量体Gタンパク、アドレナリン受容体)から脂質アシルグループ、パルミチン酸を除く作用がある。パルミトイル化は生体内ではシグナル伝達、細胞内輸送、受容体のリサイクリングなど多彩な機能が想定されている。

さて、このPPTがリソソーム酵素であり、マンノース-6-リン酸受容体経路でリソソームに運ばれることが示された。この酵素は高マンノース型の糖鎖を持ち、その糖鎖部分がリン酸化されることにより、マンノース-6-リン酸受容体依存的にエンドサイトーシスされるなどの実験根拠が出された。また、マンノース-6-リン酸受容体をアフィニティーリガンドとしてラット脳リソソーム中の受容体に親和性を持つタンパク質の分析から、PPTはリソソームの主要な(含量の高い)タンパク質の一つであることがわかった。患者PPTのcDNAをCOS細胞に発現させると小胞体にミスターゲッティングし、患者の脳ではPPTがタンパクレベルでは検出できないことから、変異タンパクは速やかに分解されていると考えられる。これから先はスペキュレーションに入る。

PPTがリソソームのみに局在するとすれば、パルミトイル化されたタンパク質はエンドソームあるいはオートファゴソーム経路でリソソームへ運ばれ、そこで脱パルミトイル化されると想定される。脱パルミトイル化に続き、蛋白分解が進行するであろう。患者細胞では $[^{35}\text{S}]$ -システインを用いた実験で、パルミトイルシステインが正常細胞より多量に蓄積していることが示されており、今後プロテアーゼインヒビターを用いた実験で、パルミトイル化タンパクのリソソーム内蓄積が患者細胞で明らかになることも期待できる。 $[^3\text{H}]$ 標識パルミチン酸を用いた実験でパルミトイル化、脱パルミトイル

化のターンオーバーは、20-30 分と速く、タンパク自体の分解もこれに平行することが示されており、パルミトイル化は蛋白質のリソソームへの輸送・分解のためのシグナルの一つかもしれない。しかし、パルミトイル化タンパクは同時にミリスチル化、リン酸化などを受けているものもあり、パルミトイル化だけで輸送・分解のためのシグナルとなっているかどうかは検討を要する。ここで紹介した大部分は神経性セロイドリポフチン蓄積症の国際学会で発表されたもので、論文となっていないものが多いことをお断りしておきたい。

2. Unverricht-Lundberg 型の進行性ミオクロノステんかん(EPM1)

EPM1 はシスタチンB遺伝子に突然変異があり、その mRNA レベルが著しく低下していることがリンパ芽球を用いた実験で示された (L.A. Pennacchio, et al., *Science* 271, 1731-1735, 1996)。4 家系のハプロタイプの解析から 3-4 の独立した変異があることは以前にわかっていたが、遺伝子のシーケンシングの結果、第一イントロンの最後の 3' 側、スプライス部位の塩基の置換、ストップコドンを生成する変異、の二つが今回確認された。

さてシスタチンBはシステインプロテアーゼを阻害する細胞内の低分子量のタンパク性内在性インヒビターで広く種々の組織に分布する。しかし、このインヒビターの生理的役割も明確でなく、勿論、シスタチンB遺伝子の変異がなぜ神経症状に限った EPM1 特有の症状を呈するか全くわかっていない。我々の免疫組織学的検討ではシスタチンBの神経細胞の含量は極めて低いようで、神経組織では毛細血管しか染色されない。毛細血管壁には内皮細胞と共に脳血管バリアーを構成するミクログリア様細胞が存在する。シスタチンBはおそらくこの食作用を持つ細胞に局在し、リソソームプロテアーゼ群の調節（調節機構は全く不明）を介して間接的に脳血管バリアーとしての機能に参画しているかもしれない。今まで全く機能のわからなかったシスタチンBの役割を追求できる点からも重要な発見と思われる。

(順天堂大学・医：木南英紀)

細菌の膜結合型 ATP 依存性 FtsH プロテアーゼ

大腸菌の FtsH 蛋白は細胞増殖に必須の内在性膜蛋白で、膜上でダイマーあるいはオリゴマーを形成している。その細胞質側の領域には特徴的な ATPase ドメインと Zn^{2+} 結合モチーフがある。FtsH は AAA スーパーファミリーと呼ばれる ATPase ファミリーに属する蛋白で、同じファミリーに 26S プロテアソームの調節ユニットを構成する ATPase 群も属する (1)。

最近、私達は FtsH が ATP 依存性プロテアーゼで熱ショック転写因子 σ^{32} を特異的に分解することを明かにした (2)。大腸菌のストレス応答は σ^{32} によって制御されている。 σ^{32} は細胞に熱ショックなどのストレスがかかるとそれに応答して、速やかな転写・翻訳調節とその後の分解によりその量が厳密に調節されている。このことが熱ショックタンパク質の一過的な誘導を保証している。遺伝的解析から ftsH 変異株では σ^{32} が安定化・蓄積することが判明し、実際に *in vitro* 再構成系による解析の結果、FtsH は、予想されたように σ^{32} を ATP 依存的に分解することが分かった (2)。 σ^{32} は 10 箇所以上切断され、最終分解産物は 3kDa 以下である。FtsH は、 Mg^{2+} 依存性の ATPase 活性を示し、ATP の加水分解エネルギーがプロテアーゼ活性に必要である。さらに FtsH のプロテアーゼ活性は Zn^{2+} イオンにより強く促進され、重金属キレート剤 *o*-phenanthroline で阻害された。これらの結果は、FtsH が ATP 依存性のメタロプロテアーゼであることを強く支持する。FtsH プロテアーゼの基質特異性は高く、同じ σ 因子でも σ^{70} や σ^{38} を分解する活性は示さない。

FtsH プロテアーゼの基質は σ^{32} のみではなく、蛋白分泌装置を構成する SecY もその基質であることが京大の秋山らのグループによって明らかにされた (3)。SecY は SecE と複合体を形成して分泌装置として機能するが、SecE と安定な複合体を形成できない SecY (過剰生産された SecY や変異 SecY) は速やかに分解される。この SecY 分解にも FtsH プロテアーゼが働く。 σ^{32} と SecY が共通して基質となるメカニズムは今のところ明らかでない。さらに、これら以外の基質も最近見つかってきている。

これまで大腸菌で発見された ATP 依存性プロテアーゼ (Lon, ClpAP, ClpXP,

HslUV) はすべて細胞質に存在する可溶性の蛋白で、いずれも細胞増殖には必須ではないのに対し、FtsH プロテアーゼは 膜結合型で細胞増殖に必須である。FtsH プロテアーゼの 細胞増殖に必須の機能、各ドメイン・モチーフの機能と 基質認識特異性の解明が待たれる。

文献

- (1) Tomoyasu, T., Yuki, T., Morimura, S., Mori, H., Yamanaka, K., Niki, H., Hiraga, S. & Ogura, T.: *J. Bacteriol.* **175**, 1344-1351 (1993)
- (2) Tomoyasu, T., Gamer, J., Bukau, B., Kanemori, M., Mori, H., Rutman, A. J., Oppenheim, A. B., Yura, T., Yamanaka, K., Niki, H., Hiraga, S. & Ogura, T.: *EMBO J.* **14**, 2551-2560 (1995)
- (3) Kihara, A., Akiyama, Y. & Ito, K.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 4532-4536 (1995)

(熊本大学・医：小椋 光)

サイクロソームの発見：蛋白分解は沈滞するガン研究を突破できるか？

近年の細胞分裂周期研究の中での最大の発見が SPF (S 期促進因子) と MPF (M 期促進因子) であることには大きな異論はないものと思われる。細胞増殖が遺伝情報の複製と娘細胞への染色体分配であることを考えると、この二つのプロセス即ち S 期と M 期の進行役である SPF と MPF が細胞周期エンジンと言われることも無理なく理解できる。本稿では細胞周期の話をするつもりは毛頭ないが、ごく最近になって蛋白分解が細胞周期制御に深く貢献していることが大きくクローズアップされてきたので考えを巡らしてみたい。実際、ほんの数年前の状況を考えると、プロテアーゼに携わる者が細胞分裂研究に本気で立ち向う気持ちなどさらさらなかったであろうし、逆にガン研究者が蛋白分解の世界に踏み入れる気分など多分持ち合わせていなかったと言うのが正直な感想であろう。ところが、決して交わることを永遠に意識しなかったであろう航路が、予想に反して深く交錯しようとしている、否、すでに抜き差しならぬ関係に陥っているのである。

しかも、それは傍流の世界の交歓としてではなく、手を携えて生命研究の檣舞台にまで駆け上ろうとしているかの如くにである。

SPF と MPF がサイクリン依存性キナーゼ (CDK) とその調節因子であるサイクリンから構成されていることを言辞することは釈迦に説法と言うべきであろう。しかし、サイクリンの登場ほど蛋白分解の重要性を生命科学の世界に知らしめた”事件”はかつてなかったと言っても過言でない。サイクリンの発見がプロテアーゼの研究者の手によるものでなく、細胞周期に思いを馳せていた細胞生物学者である Tim Hunt であったことは、蛋白分解の世界で浮遊していた者の一人として深い悔恨に苛まれるべきものがある。ともかくもサイクリンはその名の由来のごとく、細胞周期を通して、M 期の特定の時期に分解される蛋白として発見されたのである。そして MPF の重要性が細胞周期の世界を蹂躪してゆくにつれ、サイクリン分解の生物学的意義が日毎に注目されるようになってきた。実際、サイクリンの分解が細胞周期の進行に不可欠であることが判明し、この事実から、サイクリンが「どのようにして」且つ如何に「たいむリー」に分解されるのかという問いが発せられた。その答えは長い間、深い闇を徘徊していたが、「サイクロソーム」の発見によって一挙に解決する日が近づきつつある。そしてこの発見が細胞周期研究に新たな魅惑を喚起しようとしている。

細胞分裂周期における M 期の進行、即ち染色体分配の分子機構に関する研究は、現在急速に進展しつつある。M 期は Prophase (前期)・Metaphase (中期)・Anaphase (後期)・Telophase (終期) に大別される。G2 期に絡まって存在していた染色体は Prophase から Metaphase に移行する過程で凝縮され紡錘体の形成とともに前分配段階に至る。これらは主として活性化された MPF の作用による。M 期脱出の最も重要な現象は MPF の不活性化であり、これは サイクリン B の分解消失によると考えられている。1991 年、サイクリン B がユビキチン経路で M 期特異的に分解されることが判明したが、そのメカニズムは長い間不明であった。その後、Hershko らの研究から、サイクリン B のユビキチン化に関与する酵素群が次第に明確になってきた。このユビキチンリガーゼは沈降係数 20S の巨大な多成分複合体であり、サイクロソーム(1)あるいは APC (anaphase promoting complex) と呼ばれている(2)。そしてサイクロソームには細

胞周期因子として同定されていた Cdc16, Cdc23, Cdc27 等が含まれていることが判明し(2,3)、このリガーゼが細胞周期の制御に密接に関与することが明らかとなった。1995 年におけるこの一連の発見は蛋白分解が細胞周期進行において最も重要な鍵を握っていることを暗示した。

サイクロソームの発見によって「どのようにして」サイクリン B を壊すかと言う疑問に対する解明の手がかりが得られたのである。同時にサイクロソームはサイクリン B を「たいむリー」に分解する謎をも解くヒントを与えた。即ち、サイクリン B が M 期特異的に分解されるのは、サイクリン B のユビキチン化に関与するユビキチンリガーゼ（サイクロソーム）が MPF によって M 期に活性化されることに起因すると考えられたのである。しかし現在、M 期に活性化された MPF が直接このサイクロソームをリン酸化することの証拠はなく、その他のリン酸化カスケード系が関与している可能性も残されている。さらに興味深いことにサイクロソームはホスファターゼ処理で不活性型になることが見いだされた。これまで Mos キナーゼや MAP キナーゼが MPF の安定化等を誘発し M 期の進行に関与することの多くの証拠が提出されているが、MPF が直接のターゲットでないことは明確であり、もしかするとサイクロソームがその標的であるかも知れない。また、細胞周期研究の遺伝学的解析により染色体分配異常を誘発する遺伝子としてホスファターゼ群が分離されているが、この場合もその標的分子は同定されておらずサイクロソームがターゲットである可能性が示唆されている。このように蛋白分解システムが信号伝達経路の下流でリン酸化・脱リン酸化によって巧妙に調節され生理機能を発揮している例は多分最初ではないかと思われる。

さてサイクロソームは、その発見から印象づけられ、命名されたようにサイクリン B をユビキチン化するためにのみ組織されたユビキチンリガーゼであろうか？この問題は染色体分配の分子機構解明における中心的な課題であると思われる。1993 年、A.Murray は Metaphase から Anaphase の進行がサイクリン B の分解による MPF の不活性化（これは染色体の脱凝縮に必須であるが）では説明できないことを示唆した(4)。1996 年、京都大学理学部の柳田グループは Cut2 (cell untimely torn) が Metaphase/Anaphase 転移期でリン酸化され消失することを発見し、この分解がサイクロソームによることを

報告した(5)。そして Cut2 の分解が、サイクリン B の分解とは異なり、染色体分離には必須であるが、M 期の進行には影響しないことを見いだした。このことは M 期の進行と染色体分配が、少なくともサイクリン B と Cut2 の別々の因子が介在した異なる仕組みで行われており、サイクロソームはそれらの分解を共通に触媒することを示唆した。また、最近サイクロソームは細胞周期を通じて DNA 複製が一回しか起こらないことを保証する機構にも関与していることも分かってきた(6)。このようにサイクロソームによる標的分子としては、まだ未知な因子が多数存在し、それらが染色体分配のみならず細胞分裂周期の全行程に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。しかし、サイクロソームの分子的な実体はまだ不明な点が多く、この巨大な（分子量 800 kDa）多成分複合体リガーゼを構成するサブユニット群の遺伝子クローニングを含め、サイクロソームの構造及び機能解析で凌ぎを削る競争が国内外で繰り広げられている。サイクロソームの解析が進めば、ユビキチンシステムによる標的識別の分子機構が鮮明になることが期待されるのみならず、新しい細胞周期の制御機構が提唱されるはずである。この研究が、細胞周期異常であるガン研究に新しい道を開くことに連なることは間違いなさそうである。

本稿で解説したように、蛋白分解の研究が細胞周期研究に幅広く貢献し、それらは日常的に *Nature*, *Science*, *Cell* 誌を賑わしている。しかし、この分野で指導的役割を演じているのは、本来プロテアーゼに勤しんできた研究者でないことに一抹の寂しさを禁じ得ないのは筆者のみであろうか。

文献

- (1) Sudakin, V., et al., (1995) *Mol. Biol. Cell* **6**, 185-198.
- (2) King, R. W., et al., (1995) *Cell* **81**, 279-288.
- (3) Irniger, S., et al., (1995) *Cell* **81**, 269-277.
- (4) Holloway, S., et al., (1993) *Cell* **73**, 1393-1402.
- (5) Funabiki, H., et al., (1996) *Nature* **381**, 438-441.
- (6) Heichman, K. A., and Roberts, J. M., (1996) *Cell* **85**, 39-48.

(都・臨床研：田中啓二)

トピックス

形態形成とプロテアーゼ

小生は、かれこれ 10 年以上にわたりレチノイン酸と発生過程における形態形成、なかでもニワトリの四肢形成やツメガエルの神経形成に興味をもち、研究をおこなってきた。小生のまわりのプロテアーゼを専門とする研究者と親しい交わりをしていたにもかかわらず、小生はプロテアーゼの研究に興味をもつことはなかった。その間小生の耳には背一腹の決定にプロテアーゼが関係するとか、カエルの尾の消失にカテプシンが関係しているとか、プロテアーゼの阻害剤が神経細胞を分化させるとか、かなり興味をそそる情報が飛び交っていたが、小生は依然としてプロテアーゼに興味を示さなかった。プロテアーゼは分解に関与するものであって、結果として酵素活性が上昇することがあっても、それが引き金となっておこる生物現象はないのではと漠然と曖昧に、かつ短絡的な固定観念に囚われていた。今思えば、恥ずかしい限りである。

ところがである、1993 年ある日、突然小生の研究がプロテアーゼになってしまった。線虫の細胞死に関与する遺伝子 *ced-3* が IL-1 β 変換酵素 (ICE) の仲間であることが Yuan らによって明かにされた。小生は以前より U937 の TNF による細胞死を研究していたが、当時はレチノイン酸で神経細胞へと分化する P19EC 細胞での細胞死の分子機構を調べていた。Fas/TNF 系により、P19EC 細胞が神経細胞に分化する過程で細胞死をむかえることがわかった。石浦章一 (東大分生研)、塚原俊文 (国立精神神経センター) 両博士の御指導の下、この細胞死が二つの CPP32 様プロテアーゼの活性化によることが昨年から今年にかけて小生の研究室の武笠君 (早稲田大学大学院生) によって明らかにされた。このプロテアーゼはプロテアゾームの阻害剤によっても活性化されることが最近小生の研究室で明らかになり、以前川島誠一博士がプロテアゾーム阻害剤による神経細胞分化の誘導を見いだされた現象が小生の頭に戦慄をもって蘇った。何故小生はあの時、神経化学会の会場で先生らの研究を理解できなかったのかと自身の不明を恥じるとともに、改めて博士の先見性に頭を垂れるばかりであった。プロテアーゼは徒者じゃな

い。

一方、ショウジョウバエのセグメントポラリティー遺伝子のひとつヘッジホッグのホモログ Shh を McMahon らが分離したとの噂は 1994 年の正月あけであった。当初、無視していた小生も論文が届き、Shh が肢芽前後軸形成、運動系ニューロンの生成に関与するとの内容を知り、Shh がわれわれが長年求めてきた遺伝子であることがわかるにつれて、いままでの我々の形態形成の研究が一瞬にして徒労に終わったとの虚脱感にしばし陥ることになった。しかし数カ月後この徒者じゃない遺伝子を見捨てては小生の研究は成り立たないと考え、挫折感を引きずりながらも全長の遺伝子をラットより分離し、抗体を作成し、今年になりやっと酵母で Shh 蛋白を大量調整することが可能になった。この Shh もまた、驚くべきことにやはりプロテアーゼであった。ほ乳類のヘッジホッグは三種類あり、Shh が最もよく研究されているが Dhh も Ihh も徒者じゃない。小生ひとりでは荷が重いので、現在このプロテアーゼの解析をすすめてくれる共同研究者を求めている。共同研究してもよいとお考えの方は御連絡下さい。

(国立精神神経センター・神経研究所：桃井隆)

ぶろておりしす病としてのアルツハイマー病：そして Presenilin も！

今や老人痴呆の最大の原因となってしまったアルツハイマー病 (AD) であるが、多面的かつ本質的に蛋白質分解反応が関与している。脳内において β アミロイドペプチド ($A\beta$) 等の物質が蓄積し老人斑を形成することが、AD 発症に深くかかわることは、様々の証拠から考えて間違いないと思われる。体内にペプチド性のものが蓄積すると聞けば、プロテアーゼ屋であれば、分解 (catabolism) の異常をまず考える。しかし、分泌ペプチドである $A\beta$ の分泌後代謝についてはほぼ完全に全く分かっていない。これは、もともと古典的病理学とプロテアーゼ研究は縁遠い上に、分子生物学的・細胞工学的手法で簡単に解決できるタイプの問題でないことが理由だと思われる。暗中模索の検討が進め

られているのが現状である。

また、 $A\beta$ をアミロイド前駆体蛋白質 (APP: amyloid precursor protein) から切り出す過程も、「ぶろておりしす」である。この重要性は、APP に突然変異 (Sweedish mutation・Hardy's mutation) のある家族性 AD の検討から明らかである。この過程を司るプロテアーゼとして想定されている $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ の各"セクレターゼ" (分解が分泌とカップルしているとの考えからこの名称が付けられたようである) は、いまだに同定されていない。ただし、 α -セクレターゼについては、酵母で同活性を有するホモログらしきものが見いだされており (駒野ら、私信)、進展が期待される。この他、AD とカルパインの関係は何度も取りざたされているし、脳内蓄積物 (神経原繊維変化) にユビキチンの存在が認められることから、プロテアソーム系の関与も推測される。

上述のように、「ぶろておりしす」と AD はすでに切っても切れない程に深く関係するが、何と云っても本年度最大の話題は、presenilin (プレセニリン) であろう。presenilin (I と II がある) は、早期発症型家族性 AD の原因遺伝子として昨年発見され、発症とリンクする突然変異が多数報告されている。その一次構造から、分子量が5万程度の7回膜貫通型の膜蛋白質であろうと予想され、また、*C. elegans* のホモログとして、Notch ファミリー LIN-12 の機能を修飾する SEL-12 が同定されている。その本来の生理機能、および、変異と発症との関係の解明が急務であるが、今のところは完全な解答は得られていない。しかし、最近になって、presenilin 自身が *in vivo* でプロテアーゼによるプロセッシングを受けることが明らかになってきた。「Presenilin よ、お前もか!」と多くのプロテアーゼ屋は思ったに違いない。

presenilin の第6ループは、全ループの中で最長であり、exon 8-9 に相当する部分に突然変異が集中するホットスポットが存在する。細胞や個体で発現した蛋白質は、この付近で限定分解を受け、分子量2万弱および3万弱のフラグメントに分かれるらしい。しかも、AD 発症とリンクする変異を有する蛋白質では、この限定分解がスムーズに進行しないことが示された。これは、presenilin の分解異常が発症の原因であることを強く示唆している。ただし、発症とリンクする変異は exon 8-9 以外の分子全体にも多数同

定されており、まず、この観測の普遍性が確認されなければならない。いずれにしても、「限定分解を司るプロテアーゼは何か？」あるいは「限定分解は機能修飾として作用するのか、それとも、catabolismの引き金であるか？」といった新たな課題が生じてくる。また、presenilinにリンクするADの脳においても当然ながら顕著なA β 沈着が生じているが、presenilin変異とA β 代謝の関係も非常に注目を受けており、多くの研究グループがしのぎを削っている。

このように、ADと「ぷろておりしす」は多面的かつ複合的に関係しあっており、当分の間研究の進行に目が離せない状況である。ところで、ADにほぼ準じるかたちで老人痴呆の原因となっているのが、虚血性神経細胞死である。その過程でカルパインが決定的役割を担っている（しかもカスケードの比較的上流で）ことが、次第に明らかになりつつある。このように考えると、老人痴呆の大部分は「ぷろておりしす病」の範疇に入れることが出来る。老人痴呆は年齢と驚くほどの（指数関数的な）相関を示し、恐らく全ての人はある程度の年齢に達すればほぼ確実に罹患してしまう。長寿とは痴呆への漸近である。自分の尊敬する人々あるいは自分自身がいずれ痴呆化してしまう確率の高さを思うと、プロテアーゼ屋が痴呆研究にもっと参入してもよいような気がする。

文献

- (1) Sherrington, R., Rogaev, E.I., Liang, Y., Rogaev, E.A., Levesque, G. et al. (1995) *Nature* 375, 754-760.
- (2) Rogaev, E.I., Sherrington, R., Rogaev, E.A., Levesque, G., Ikeda, M. et al. (1995) *Nature* 376, 775-778.
- (3) Broeckhoven, C.V. (1995) *Nature Genet.* 11, 230-232.
- (4) Mercken, M., Takahashi, H., Honda, T., Sato, K., Maruyama, M., Nakazato, Y., Noguchi, K., Imahori, K., Takashima, A. (1996) *FEBS Lett.*, in press.

（都・臨床研：西道隆臣）

膜蛋白質のユビキチン化論争：プロテアソームへのターゲッティングシグナル、それともエンドソーム/リソソームへのソーティングシグナル？

1986 年、リンパ球のホーミングレセプターがユビキチン化されることが発見されたのが膜蛋白質とユビキチンの最初の関わりである。爾来、形質膜の内在性蛋白質である多くのポリペプチドレセプター群がユビキチン化されていることが相次いで見いだされてきた。とくに血小板由来増殖因子レセプター (PDGFR) がシグナル依存的にユビキチン化されることが発見されたが、その意義は長い間不明であった。千葉大学の森らはプロテアソームの特異的な阻害剤ラクタシスチンを用い、シグナル依存的な PDGFR のユビキチン化がプロテアソームの標的になることを最初に見いだした(1)。その後チロシンキナーゼの阻害剤である Herbimycin A で細胞を処理すると、インスリンレセプターや EGF レセプターが減少し、この分解消失にユビキチン化が関与していることが明らかになるとともに、EGF レセプターの分解がリソソームの阻害剤には不反応であるが、ペプチダルデヒド型のプロテアソームの阻害剤で強く抑制されることを見いだされ、プロテアソームの関与が強く示唆された(2)。更に小胞体膜に存在する塩素イオンチャネル CFTR (嚢胞性線維症の原因遺伝子) がプロテアソームによって選択的に分解されること(3)、また酵母の ER 膜に局在するタンパク輸送装置 Sec61p の変異体及び、その結合タンパク質である Sss1p がユビキチン-プロテアソーム系で分解されることが報告された(4)。Sec61p と Sss1p の分解にはユビキチン結合酵素 E2 群に属する UBC6 (膜結合型の大きな E2 酵素) および UBC7 が関与していることがわかった。また、同じ ER 膜蛋白質である HMG-CoA レダクターゼの分解にもプロテアソームの関与していることが判明している。これらの結果、膜内在性蛋白質はその細胞質側ドメインにユビキチン化が起こり、それがプロテアソームへのターゲッティングシグナルとして作用することが強く示唆された。

一方、免疫組織学的方法でリソソームにユビキチンが蓄積していることは数多く報告されている。また、ユビキチン活性化酵素 E1 の温度感受性変異株を用いた解析から、リソソームにおけるタンパク質分解にユビキチン化が関与していることが報告されたが、

これらの結果は当時、筆者も含め多く研究者間では半信半疑であった。ところが、非常に不安定な酵母の ABC 輸送蛋白質である Ste6 が UBC4/UBC5 依存的にユビキチン化され、その消失がエンドサイトーシスの異常変異株 end4 株やリソソームプロテアーゼ A の欠損変異株の pep4 株で強く安定化されていることが判明した(5)。さらに、酵母のもう一つのトランスポーターである Pdr5 も同様にユビキチン/リソソーム経路で分解されることが判明した(6)。また、酵母の形質膜蛋白質である uracil permease はユビキチンリガーゼ E3 である Rsp5 の変異株で安定化されていることからユビキチン経路で分解されることが示唆され、この分解が pep4 株で安定化されているがプロテアソームの変異株では影響されていないことが判明した(7)。さらに、G-タンパク応答型膜レセプターである Ste2p が UBC1/UBC4/UBC5 依存的にユビキチン化され、この分解がプロテアソームの変異株に影響されないことから、Ste2p のユビキチン化がリガンドである MAT α 2 依存的なエンドサイトーシスのシグナルとして作用していることが示唆された(8)。

このように、膜タンパク質のユビキチン化の意義に関する結果は、歩み寄ることのできない左右の旗の下で睨み合っている状況である。多分、両方とも正しいと考察しておくのが現状では無難であろう。しかし、本当にこれでよいのかという疑問も湧いてくる。今後の検証を待ちたい。このためには個々の膜蛋白質のユビキチン化に関与するユビキチン結合酵素 E2 とリガーゼ E3 の同定が不可欠である。上記に記載したように遺伝学的方法でその一端が解明されつつあるが、未だ詳細は不明である。これに関連して言えば、ユビキチン鎖の形成具合がこの認識の相違に関与しているかも知れない。例えば、マルチユビキチン化がプロテアソームへのターゲッティングシグナルの形成であり、モノユビキチン化がエンドサイトーシスへのソーティングシグナルとして作用するかもしれないと言う指摘もあるが、これまでの報告をみると正しい議論とは言い難いようである。ところで、ごく最近プロテアソームのサブユニットの一つ S5a がマルチユビキチンレセプターをコードする遺伝子 MBP1 (multiubiquitin binding protein 1) として同定されたことから、ユビキチン鎖をターゲッティングシグナルとして識別する分子的基盤が確かなものとなってきた。もし、ユビキチン化がエンドソームあるいはリソソームへの

ソーティングシグナルとして機能しているのであれば、エンドソーム膜あるいはリソソーム膜にユビキチン識別レセプターが存在するかも知れない。もし、このようなレセプターが実在するとすれば、細胞質蛋白質を選択的にリソソームへ取り入れる仕組みも考えられる。これが空想でないとすれば、これまでリソソームが無選別なタンパク質分解のみに関与し選択的蛋白分解には組みしないと考えられていた概念を覆すことになる。誰かがこの常識の打破に挑戦すべきと思うがいかがであろうか？

文献

- (1) Mori S. et al., (1995) *J. Biol. Chem.* **270**, 29447-29452.
- (2) Sepp-Lorenzino, L. et al., (1995) *J. Biol. Chem.* **270**, 16580-16587.
- (3) Ward, C. et al., (1995) *Cell* **83**, 121-127; Jensen, T.J. et al., (1995) *Cell* **83**, 129-135.
- (4) Biederer, T. et al, (1996) *EMBO J.* **15**, 2069-2076.
- (5) Kolling, R., and Hollenberg, C.P., (1994) *EMBO J.* **13**, 3261-3271.
- (6) Egner, R., and Kuchler, K., (1996) *FEBS Lett.* **378**, 177-181.
- (7) Galan, J.M. et al., (1996) *J. Biol. Chem.* **271**, 10946-10952.
- (8) Hicke, L., and Riezman, H., (1996) *Cell* **84**, 277-287.

(都・臨床研：田中啓二)

N 末端則 (N-end rule) はなぜ失墜したか？

N 末端則は細胞内タンパク質の代謝的安定性が N 末端のアミノ酸の種類に規定されるという法則であり、Varshavsky 一門によって発見された。N 末端則は瞬く間にプロテアーゼの世界を席巻した。それは二つの理由からであった。一つは、生化学的手法で進められてきたユビキチン依存性タンパク質分解経路を遺伝学的手法で実証していき、ユビキチンシステムの解明に大きく寄与したからである。もう一つの理由は、N 末端則

が実際には N 末端以外にも 2 番目及び 3 番目のアミノ酸の種類によっても規定されてくることが分かってくると、この法則が細胞タンパク質の寿命の不均一性を説明できる唯一可能な説となったからである。この魅力的な仮説を前にして全ての聴衆は拍手を打ち続けた。Varshavsky 一門においては敵の陰すら垣間みることのない勝利に浸っていたことであろう。事実、N 末端則はその全盛時には全く手の付けられない勢いでタンパク質分解の世界を蹂躪し続けた。

ところが、この N 末端則はその影響力を急速に失い完全に没落してしまった。その理由は簡明で、要するにタンパク質分解の主要経路でないことが判明したからである。実際、N 末端則を触媒するユビキチンリガーゼ (UBR1) の遺伝子破壊は細胞増殖に影響しないのみならず、ほとんどの表現系に異常が観察されなかった。加えて、大部分の細胞内タンパク質の N 末端アミノ酸がアセチル化等でブロックされており、N 末端則の標的にならないことが判明したのである。そして、生理的に重要な様々なタンパク質の分解が N 末端則に依存しないことが相次いで報告されたのである。N 末端則の光芒をあの膨大な論文の群と照らし合わせて考えると、新しい仮説の提唱はそれが魅力的であればあるほど歴史的淘汰に耐えねばならないことを思い知らされる。

限りない広がりを見せ始めているユビキチン研究のなかで、疑いもなくユビキチンシステムの確立に最も貢献した研究が、現在没落の一途を辿っている。これを科学的進展と言ってしまうえば、正しくその通りであるが、Varshavsky の嘆きを考えると歴史の皮肉としか思わざるを得ない。しかし、それでもなを Varshavsky は N 末端則に大きな夢を馳せていると聞く。この地獄から再び甦るのであるだろうか？まことに凡人には計れない生き様と陰口を叩きたくもなるが、彼をよく知る人間としては、本心から彼の復活を期待したいものである。その事態に至れば、この雑文を書いた凡人は懺悔録を書けねばならないし、勿論彼への敬意を込めて喜んで書きたいと思っている。

(都・臨床研：田中啓二)

掲示板コーナー開設

“ぶろておりしす伝言板”

世に受け入れられない仮説も自由に発表できるコーナー。 堅い話を！ このコーナーでは、技術的な問題への質問コーナーとしても利用して頂くと共に解答コーナーを設け対処したい。

“ぶろておりしす目安箱”

データを盗まれたことで公開で文句を言いたい場合、データを盗んだことを告白して懺悔を請い再出発したい場合などに積極的に活用できるコーナー。 柔らかい話を！ このコーナーでは、日頃、不審に思っていることなど対して、相手を名指しての論争も大いに奨励したい（事務局が仲介役となります）。また、大学院生など若い人からの素朴な疑問等があれば、事務局が回答者を指名するなどして積極的に対応したい。本コーナーは特に若い研究者へ門戸を解放し、彼等が活用できる場としたい。

ICOP (International Committee on Proteolysis) について

蛋白分解研究に関する国際的な組織として誕生。日本、米国、欧州に支部があり、本重点領域研究の代表者である鈴木紘一教授と副代表者である木南英紀教授が日本支部の組織委員である。主な活動としては2年毎に“Proteolysis and Protein Turnover”のICOP 国際会議を開催すること（本年度は第11回会議が9月にフィンランドで開催される予定）とICOP Newsletter (J.S. Bond (USA), editor)を発行することである。ICOP Newsletterの主旨は「The purpose of this newsletter is to increase communication among scientists working on proteases (peptidases) and protein turnover」であり、国際会議や出版物の案内のほか、ミニレビューが載っている。日本における責任者は鈴木紘一教授でICOP Newsletterの配布を希望する場合は、直接鈴木教授に申し込めばよい。

（重点領域研究「細胞内蛋白分解」事務局）

Proteolysis の「訳語」募集！

英語の Proteolysis はなかなか響きがよい言葉ですが、この単語を「蛋白分解」と訳すと、どうも負のイメージがあって生命科学研究領域に幅広くインパクトを与える用語にはなっていません。また、カタカナで「プロテオリシス」と書いてもどうも意味が十分に把握できない。そこで、適訳を募集します。意訳、あるいは思い切って造語でも結構です。事務局において合意が得られれば、本重点研究で積極的に浸透させたいと考えています。採用されれば、その言葉の発明者として日本の生化学史上に燦然と輝き永遠に記憶されることになるでしょう。名前を売る絶好のチャンスです！賞金は出ませんが、多くの応募があることを期待しています。締め切りは年内を目処にします。知恵を絞って下さい。

(重点領域研究「細胞内蛋白分解」事務局)

書評

"Intracellular Protein Catabolism" (Eds by Suzuki, K. and Bond, J.S.) *Adv. Exp. Med. Biol.* vol. 389, 1996, Plenum Press, New York.

本書は本重点研究代表者である鈴木絃一教授が 1994 年 10 月に東京で開催した第 10 回 International Conference and Protein Turnover (ICOP) 国際会議での主要講演者の総説を成書に編集したものである。現在の蛋白質分解の世界が網羅的に整理されており、初心者のみならずこの領域の研究者の座右の書として利用されるべき好書である。

(ぶろておりしす事務局)

「新聞・ニュースから」のコーナー案内

本重点ニュースでは「新聞・ニュースから」のコーナーを設けますので、新聞・ニュース等において本重点研究班班員の記事が目にとまりましたら、自薦でも他薦でも結構で

すので事務局にお知らせ下さい。ご存知のように研究成果を国民に還元することは重要であります。研究概要を国民に広く知って頂くためには研究成果が新聞・ニュースなどのマスメディアに報じられることは、文部省において強く推奨されているところであり、また研究評価としても高く位置づけられています。従って、本重点班員の活躍の指標ともなりますので積極的に新聞・ニュースに登場することが期待されます。

(ぶろておりしす事務局)

発表論文の概要紹介

班員各位の研究進捗状況を把握する目的で随時発行予定。いずれもオフセット印刷しますので、1ページ一杯に巧く記載して下さい。但し、図書・総説は除き原著論文に限定します。班員の自信作を数多く集めたいと考えていますので、“ぶろておりしす事務局”に送って下さい。研究成果を班員相互に素早く伝達する必要性からゲラ刷りの段階でも結構ですので、迅速に作成して頂きたいと考えています。(今回は例として二種の論文を取り上げ巻末に添付します)

- (1) Differential inhibition of calpain and proteasome activities by peptidyl aldehydes of di-leucine and tri-leucine. Tsubiki et al., *J. Biochem.* **119**, 572-576 (1996).
- (2) Newly identified pair of proteasomal subunits regulated reciprocally by interferon γ . Hisamatsu, H. et al., *J. Exp. Med.* **183**, 1807-1816 (1996).

編集後記

本重点領域研究の班員相互の情報交換および共同研究の推進を計るために、革新的な重点ニュースの発行を企画しています。これは、領域外の研究者にも本重点研究班が積極的に活動していることをアピールする狙いも秘めています。そのようなわけで、班員各位の積極的な参加を望みます。どのような内容でも結構ですので、ニュース掲載原稿募集します。レスポンスが少ない場合には原稿を依頼すること考えていますので宜しくお願いします。今回お届けする第一号の発行に関しては、第一回ワークショップ開催までに十分な編集時間が取れなかったことから、事務局が中心となって編集せざるを得ない状況に至り、内容に多少の偏りがある事態に陥っているかも知れませんが、ご理解頂きたいと思います。なお、本重点ニュースにご意見・改良案等がございましたら積極的にご意見をお寄せ下さい。

(重点ニュース“ぷろておりしず”事務局：臨床研 田中・川島)

「新聞・ニュースから」のコーナー案内

本重点ニュースでは「新聞・ニュースから」のコーナーが設けられています。新聞・ニュースにおいて本重点領域研究の記事が冒にとまっています。このコーナーでは、