

未来を話そう！

## プロジェクト研究の紹介

### 蛋白質代謝研究室

細胞の中の「タンパク質リサイクルシステム」について研究しています



人間の体を作っている細胞は、細胞の中にたまった  
不要なタンパク質を分解し、それを原料にまた  
新たなタンパク質を作る、というリサイクルの仕  
組みを備えています。

細胞内のタンパク質リサイクルシステムの一つ、「ユビキチン・プロテアソーム系」について研究を進めています。



蛋白質代謝研究室  
佐伯 泰 研究室長 が解説します。

Yasushi SAEKI  
Project Leader

## どんなことに役立つの？

がん、免疫疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS（筋萎縮性側索硬化症）などの病気は、ユビキチン・プロテアソーム系がうまく働かないことによって引き起こされている可能性があります。

この研究が進めば、こうした病気の治療につながる創薬の開発が期待できます。



## 細胞の中で日々リサイクルが起きている！

### ——細胞の中で、タンパク質がリサイクルされているとはどういうことですか？

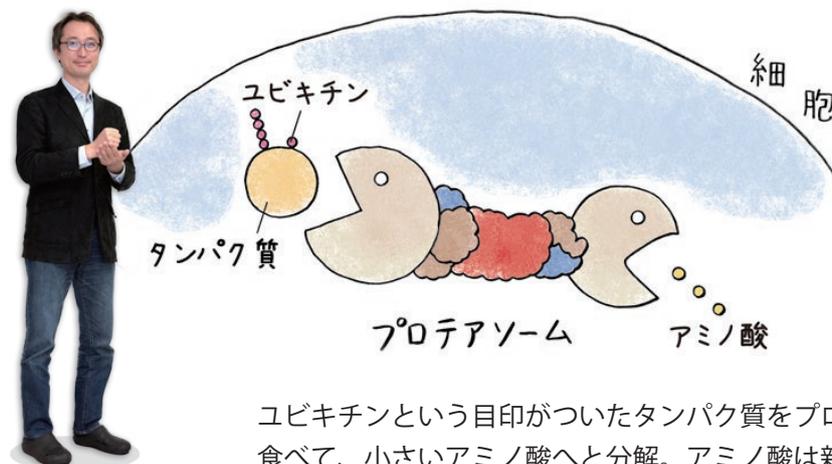
佐伯 細胞内には2大タンパク質リサイクルシステムがあります。一つが「オートファジー・リソソーム系」で、この研究で2016年に大隅良典東京工業大学名誉教授がノーベル生理学医学賞を受賞しましたね。

オートファジーは、膜で細胞成分を包み込む、大規模なタンパク質分解システムです。一方、私たちが研究している「ユビキチン・プロテアソーム系」は、異常なタンパク質に目印をつけ、ピンポイントで分解する非常に精巧なシステムです。

オートファジー・リソソーム系とユビキチン・プロテアソーム系は、連携し合いながら不要なタンパク質を分解しているのですが、割合としてはオートファジー・リソソーム系が30%、ユビキチン・プロテアソーム系が70%をカバーしています。

### ——ユビキチン・プロテアソームとはどんな仕組みですか？

佐伯 まず、不要なタンパク質に、目印として小さなタンパク質の「ユビキチン」がくっつきます。ユビキチンがついたタンパク質は、巨大酵素「プロテアソーム」へと運ばれます。そこでタンパク質はアミノ酸へと分解され、新しいタンパク質の原料としてリサイクルされるのです。



ユビキチンという目印がついたタンパク質をプロテアソームが食べて、小さいアミノ酸へと分解。アミノ酸は新しいタンパク質へと再生される。

## リサイクルがうまくいかないと さまざまな病気に！

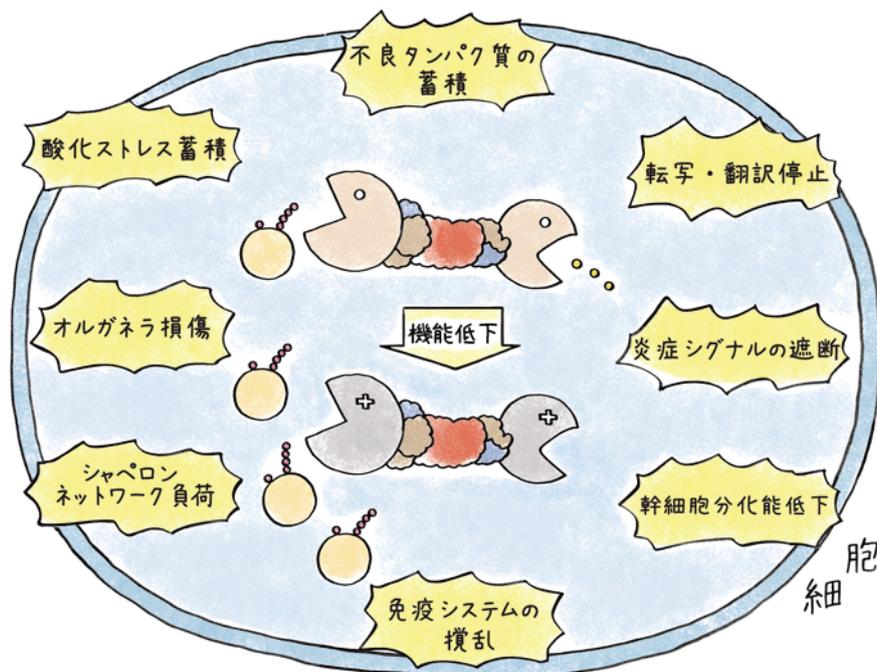
### ——もしこのリサイクルシステムがうまく働かないとどうなるのでしょうか？

**佐伯** いらぬタンパク質が分解できずにたまったり、逆に間違って必要なタンパク質を壊したりしてしまいます。それによって、体にさまざまな不調が出たり、病気を発症したりすると考えられます。

たとえば、アルツハイマー病などの神経変性疾患の患者さんの脳には、凝集した異常タンパク質が蓄積していることがわかっています。もしプロテアソームやオートファジーが正常に機能していれば、異常タンパク質は速やかに分解されるはずですよ。

### ——他の病気にも関係があるのでしょうか？

**佐伯** 神経変性疾患だけでなく、がん、自己免疫疾患、発達障害などもプロテアソームと関係があることがわかっているんですよ。



プロテアソームの機能が低下すると、さまざまな細胞機能障害が生じる。

## 不治の病が治る可能性もある！？

### ——具体的にどんな医療に役立っているのでしょうか？

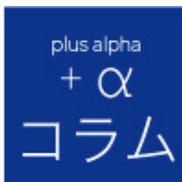
**佐伯** 血液のがんの多発性骨髄腫では、抗がん剤治療の第一選択薬として、ベルケイドというプロテアソームの働きを止める薬が使われています。がん細胞はどんどん増殖するという特徴があるのですが、増殖するためには不要なタンパク質をどんどん壊さなくてはなりません。そこで、プロテアソームの働きを止めることで、タンパク質が壊れないのがん細胞の増殖を食い止めることができるという方法です。

### ——がん細胞ではプロテアソームの働きを抑えたほうがよいのですね。

**佐伯** プロテアソームは正常な細胞にはとても大事なもので、がん細胞だけに働く薬を開発することが求められています。また、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経性疾患は、たまってしまう不要なタンパク質を狙って壊すことができれば、予防できるはずですし、ひょっとしたら治せるかもしれません。夢のような話ですが、そんな研究が世界の潮流となっています。

ユビキチン・プロテアソーム系の解析という新たなアプローチにより、治療が困難だった病気にも目覚ましい働きをする薬が作られる可能性が今後さらに広がっていくと思います。





老化や寿命、アンチエイジングなど、  
身近な問題とも関わりが！

酵母や線虫などの単純なモデル生物での実験では、プロテアソームの機能が低下すると、細胞の分裂回数が減り、寿命は短くなることがわかっています。

逆に、プロテアソームの量を増やす実験では、寿命が少し長くなるという結果が出ています。プロテアソームは、細胞の寿命や老化、アンチエイジングとも関係があるのです。

プロテアソームの機能は、細胞の外的・内的ストレスにも影響されます。肥満がプロテアソームの機能の低下を招き、メタボリックシンドロームなどさまざまな生活習慣病を引き起こすという研究結果もあります。体のあらゆることがプロテアソームと関係しているのです。



2020年2月6日

当研究室の安田さや香研究員、土屋光研究員、田中啓二理事長、佐伯泰参事研究員らは、細胞が環境ストレスに適應するための新しいタンパク質分解の仕組みについて発表しました。

## 液-液相分離が担う核内タンパク質分解機構の発見 ～細胞が環境ストレスに適應するための新しいタンパク質分解の仕組み～

### 1. 研究の背景

現在、世界の生命科学分野で注目されているキーワードとして「液-液相分離」という現象があります。これは2つの液体が混ざり合わずに互いに排除しあうことで2つの相に分離する現象のことです。身近な例では、サラダドレッシングが水と油の2相に分かれる状態も液-液相分離で、自然界ではよくみられる現象です。最近の研究により、細胞内でも核酸やタンパク質が液-液相分離を起こして周囲とは異なる液相を形成し、水に浮かぶ油滴のように液滴を形成することが分かってきました。細胞内には核やミトコンドリア等の「膜で仕切られたオルガネラ（細胞小器官）」があることはよく知られていますが、タンパク質をはじめとする生体高分子の液滴は「膜のないオルガネラ」として、様々な役割を担っていることが明らかになりつつあります。

他方、生物の重要な構成成分の一つであるタンパク質は、生体内のシステムによりその品質を厳密に管理されており、正常な合成と分解のサイクルによって、恒常性が維持されています。細胞内タンパク質代謝における主要な担い手であるユビキチン・プロテアソーム系 \*1) は、異常タンパク質や役目を終えた機能性のタンパク質を選択的に分解除去することで、タンパク質の恒常性の維持のみならず遺伝子発現、ストレス応答、シグナル伝達等、様々な細胞機能の制御に必須の役割を果たしています。近年、細胞質に存在するタンパク質やオルガネラの分解経路が次々と明らかになってきている一方、核内におけるタンパク質の分解の仕組みは未だ解明されていない部分が多く残されています。

## 2. 研究の概要

今回、プロテアソーム \*2) の細胞内での振る舞いを調べるため、蛍光顕微鏡を用いた解析を進めていたところ、プロテアソームが高浸透圧のストレスに応答して核内で粒状の構造体をつくることを見出しました。この構造体はユビキチン化されたタンパク質を含み、プロテアソームを阻害すると肥大化したため、ユビキチン化タンパク質を集めて分解する場所であることが分かりました。

この構造体の性状を詳細に調べたところ、核内で動き回っていること、ほぼ球状であること、互いに融合して大きくなることが分かり、液-液相分離により形成する新しい細胞内液滴であることが分かりました (図 1)。

続いて、プロテアソーム液滴の構成分子を探索したところ、ユビキチン化タンパク質をプロテアソームに運ぶタンパク質 RAD23B\*3) が集積していることが分かりました。RAD23B をノックアウトした細胞ではプロテアソーム液滴は形成しなかったため、RAD23B はプロテアソーム液滴の形成に必要な分子であることが分かりました。さらに変異体を用いた解析により、RAD23B はユビキチン化タンパク質を集める機能をもつことが示唆されました。そこで、精製したユビキチン鎖 \*4) と RAD23B を試験管内で混合し観察したところ、ユビキチン鎖と RAD23B を含む液滴が形成しました。つまり、まずユビキチン鎖と RAD23B の相互作用によって液-液相分離が誘導され、そこへプロテアソームが動員されることでプロテアソーム液滴が生じることが明らかとなりました (図 2)。

一方、プロテアソーム液滴はユビキチンに選択的なシャペロンである p97\*5) も含んでおり、p97 はプロテアソームと協調して、ユビキチン化タンパク質の分解を誘導することがわかりました。また、プロテアソーム液滴が形成しないと、細胞は高浸透圧ストレスに感受性になり、細胞死が強く誘導されることがわかりました。つまり、プロテアソーム液滴は、細胞が環境ストレスに適応するために形成する、新たなタンパク質分解の仕組みの一つであることが明らかになりました。

### 3. 社会的意義と今後の展望

近年、液-液相分離は新たな細胞内現象として大いに注目を集めていますが、今回の研究により、ユビキチン・プロテアソーム系による核内タンパク質の品質管理機構とも関連していることが明らかになりました。これは、液-液相分離が細胞内における現象に広く関与していることを改めて示すもので、液-液相分離の視点から細胞内の様々な現象の見直しが進むことが予想されます。

また、凝集性のタンパク質の集積は、神経変性疾患の発症や進行に関係していると考えられています。従って、タンパク質の分解という品質管理の分子機構の一端を明らかにした今回の研究成果は、タンパク質分解の異常が引き起こす細胞のがん化や神経変性疾患を抑えるための知見の基盤になると期待されます。

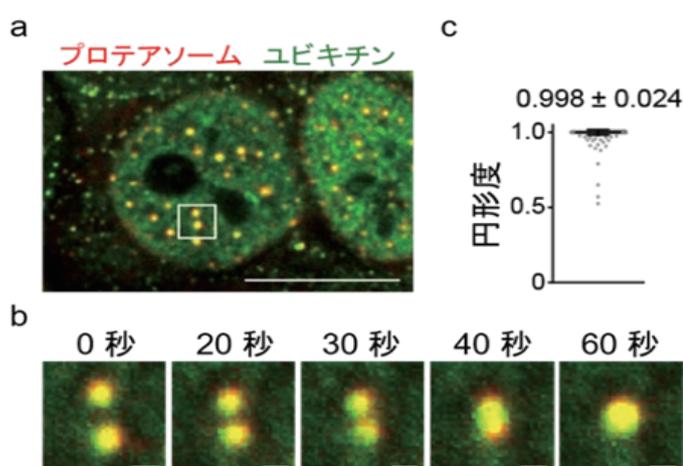


図 1. プロテアソーム液滴の観察

生まれたばかりの神経細胞は、方向性の定まらない多極性移動をします。その後より早く移動できる移動モード（ロコモーション）に変換します。この変換が障害されると神経細胞層の構造が乱れ、様々な神経疾患を発症します。今回の研究で、サブプレートニューロンは後から生まれる神経細胞にシナプスを介して信号を送り、移動様式の変換を促すことが初めて明らかになりました。

- 赤色蛍光タンパク質をプロテアソームに、緑色蛍光タンパク質をユビキチンに融合し、ノックインした細胞。細胞に高浸透圧のストレスを与えると、核内で顕著に液滴が形成される。この液滴にはプロテアソームとユビキチンが存在するため、両者が重なって黄色に見える。共焦点蛍光顕微鏡で観察（スケールバー：10  $\mu\text{m}$ ）。
- 液滴が融合し大きくなる様子。(a)内の白四角を拡大（スケールバー：0.5  $\mu\text{m}$ ）。
- 個々の液滴の円形度を算出してグラフに示した。値が1に近づくほど粒子は真円に近づく。数値は液滴 1,312 個の平均値  $\pm$  SD（標準偏差）。

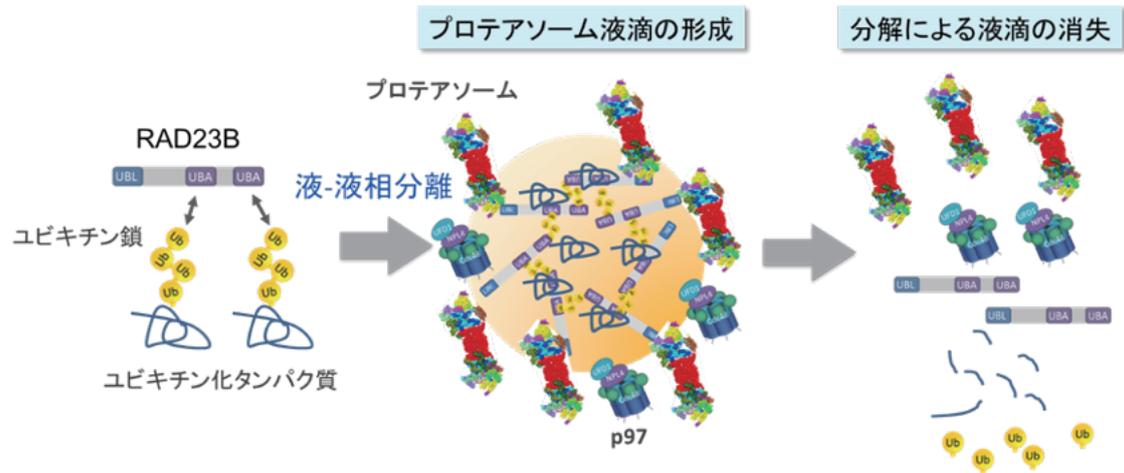


図 2. 液-液相分離を介したタンパク質分解のモデル

高浸透圧のストレスにより生じたユビキチン化基質（タンパク質）が RAD23B と液-液相分離し、さらにプロテアソームを呼び込むことでプロテアソーム液滴が形成される。プロテアソームによるユビキチン化タンパク質の分解により液滴は消失する。

## 用語解説

### \*1) ユビキチン・プロテアソーム系：

オートファジー・リソソーム系と並ぶ細胞内の主要なタンパク質分解系であり、ユビキチン化されたタンパク質をプロテアソームが選択的に分解することで、細胞増殖やシグナル伝達、タンパク質の品質管理等、様々な細胞機能を制御する。

### \*2) プロテアソーム：

ユビキチン化タンパク質を分解するエネルギー依存性の巨大な酵素複合体。プロテアソームの異常はさまざまな疾患や老化と関与することが示唆されている。

### \*3) RAD23B：

プロテアソームおよびユビキチン鎖と結合するドメインを持ち、ユビキチン化タンパク質をプロテアソームに運ぶシャトル分子として機能する。近年、プロテアソームに依存したタンパク質分解に大きく寄与していることが明らかとなってきた。

### \*4) ユビキチン鎖：

ユビキチンは 76 アミノ酸の小さなタンパク質であり、標的となるタンパク質に共有結合（ユビキチン化）することで、標的タンパク質の量や局在などを制御する翻訳後修飾子である。ユビキチン自身もユビキチン化されることで、ユビキチン鎖を形成し、主にプロテアソームによる分解の目印となる。

### \*5) p97：

AAA+ タイプの六量体リング構造を持った ATPase。様々な補因子とともに働き、ユビキチン化された標的タンパク質を解きほぐす機能を持つ。p97 は ALS や封入体筋炎などのタンパク質凝集病に関与することが知られている。