



日 時：12月8日(金) 16:00～16:55  
会 場：第13会場(神戸国際会議場 1階 メインホール)  
座 長：小松 雅明(新潟大学大学院医歯学総合研究科)

田中 啓二  
(東京都医学総合研究所)

生体を構成する主要成分であり生命現象を支える機能素子であるタンパク質は、千差万別の寿命をもって恒常的にターンオーバーしている。生物は新陳代謝を通して必要な栄養素を確保するほか、不要なタンパク質を浄化して生体の恒常性を維持しているが、この細胞内リサイクルシステムにおいてタンパク質分解の制御は不可欠である。ユビキチン・プロテアソームシステムは、ユビキチン(分解シグナルを付与する翻訳後修飾分子)による標的基質の選別とプロテアソーム(ATP依存性タンパク質分解酵素)による標的基質の破壊の二つのプロセスから構成されており、選択的タンパク質分解の主役を担っている。プロテアソームは、その構造の複雑性と機能の多様性から生化学史上他に類を見ない超分子複合体である。事実、その分子量は約250万と巨大であり、33個の異なった基本サブユニット群が分子集合している(さらに多数の相互作用分子も存在する)。最近、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析によりその全体構造が原子レベルで解明された。プロテアソームは触媒粒子の両端に制御粒子が会合した複合体であるが、各々の粒子の形成に特化した複数の分子集合シャペロン群が発見され、それらの立体構造解析から、複合体形成の仕組みも解明されつつある。触媒粒子には疎水性・塩基性・酸性アミノ酸のいずれの部位からも基質タンパク質を切断できる活性部位が存在する。一方、制御粒子はユビキチン化タンパク質の捕捉・ユビキチン鎖の解離(再利用)・基質のアンフォールディング・触媒粒子の活性化など多彩な作用を有している。プロテアソームの生理作用は多岐に亘り、細胞周期・DNA修復・情報伝達・転写・品質管理・免疫・ストレス応答・代謝など殆ど全ての生命活動の制御に関係している。プロテアソームは発見されてからすでに四半世紀以上になり、これまでに動作原理の解明を含め多くの謎が解明されてきたが、依然として未解決な課題も山積している。本講演ではプロテアソームの構造と機能について概説する。

### 略歴

徳島大学医学部栄養学科を1972年に卒業、1974年に大学院修士課程を修了後、博士課程に進学、1976年博士課程中退後、徳島大学医学部附属酵素研究施設助手、1995年に徳島大学酵素科学研究センター助教授へ昇任。1996年に東京都臨床医学総合研究所分子腫瘍学研究部門部長に就任。この間、1981年から1983年までハーバード大学医学部(AL Goldberg研究室)へ留学。2002年からは同研究所の副所長、2006年から所長代行、2011年から現在に至るまで改組された東京都医学総合研究所の所長(2016年から理事長兼任)を歴任。日本生化学会及び日本蛋白質科学会名誉会員。Cellや Moll CellなどのEditorial Board Member。朝日賞・日本学士院賞・慶應医学賞などを受賞。日本学術会議会員。文化功労者。