

## 遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物 Parkin が活性化されるメカニズム

小谷野 史香, 松田 憲之

### 1. はじめに

Parkin は遺伝性劣性パーキンソン病の原因遺伝子産物であり、C末端に二つのRINGフィンガーモチーフとその間にはさまれたIBR (in-between-RING fingers) ドメインを有することから、RBR (RING-IBR-RING) ファミリータンパク質に分類される。Parkinの生化学的な機能は基質にユビキチンを付加するユビキチン連結酵素 (E3) である。重要なことに、通常の細胞内ではParkinの酵素活性 (E3活性) はほぼ完全に抑えられており、細胞内のミトコンドリアが異常になったときにのみ、その酵素機能が発動するように制御されている。2011年から2013年にかけて、ParkinやほかのRBRファミリータンパク質の生化学的・構造生物学的な解析が劇的に進展した。その結果、Parkinがどのようにして細胞内で活性化されるのかについて、信憑性の高い仮説を提唱できる段階になりつつある。本稿ではごく最近に明らかとなってきた「ParkinのE3機能が活性化されるメカニズム」について考察したい。

### 2. ユビキチンが基質へと結合されるメカニズム

ユビキチンは「細胞内分解シグナル」としての役割も含めて、細胞内でさまざまな機能を有する小さなタンパク質であり、標的 (基質) タンパク質に共有結合することでその機能を発揮する。ユビキチンが機能するためには、活性化酵素 (E1)・結合/転移酵素 (E2)・連結酵素/リガーゼ (E3) の3種類の酵素が連続的に働くことによって、標的タンパク質に共有結合されることがわかっている。まずユビキチン活性化酵素 (E1) によって、ATP依存的にユビキチンのC末端が活性化され、E1と高エネルギーチ

オエステル結合を形成する。次に高エネルギーのチオエステル結合状態を保ったまま、ユビキチンはE1の活性中心のシステインから、ユビキチン結合/転移酵素 (E2) の活性中心のシステインに移行する。最後にユビキチン連結酵素/リガーゼ (E3) の働きによって、ユビキチンは基質へと受け渡される (図1)。その結合はユビキチンのC末端のカルボキシ基と、基質のリシン残基のε-アミノ基が縮合によってイソペプチド結合を形成するものであり、タンパク質の主鎖が枝別れしているような安定な構造である (ただし、この結合は種々の脱ユビキチン化酵素によって外されるので、反応としては可逆的である)。基質に結合したユビキチン自身に対してもこの反応が繰り返されることによって、状況に応じてユビキチンのリシンにさらに別なユビキチンが共有結合したポリユビキチン鎖が形成される。代表的なポリユビキチン鎖としてはユビキチンの48番目のリシンを介したK48-ユビキチン鎖や63番目のリシンを介したK63-ユビキチン鎖が知られているが、LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex) E3によってユビキチンのN末端アミノ基がユビキチン化されて直鎖状に連結されたりニアユビキチン鎖など、特徴的なパターンユビキチン鎖も存在する<sup>1)</sup>。

ユビキチン化を担う上記の三つの酵素のうち、E1、E2と比較してE3は桁違いの多様性 (ヒトで500~1000種) を持っており、E3が基質の特異性を決定するユビキチン化の鍵因子であると考えられている。従来、E3はRINGフィンガーモチーフを有するRING型E3、HECTドメインを有するHECT型E3、U-boxモチーフを有するU-box型E3に大別されていた。RING型E3の作用機序はかなり解析が進んでおり、1) RINGフィンガーモチーフがE2と結合するドメインであること、2) RINGフィンガーモチーフがE2-チオエステル中間体からのユビキチンの遊離 (discharge) を促進すること、3) RING型E3が (多くの場合はRINGフィンガーモチーフとは異なる部位で) 基質と結合すること、が明らかにされている。つまり“RING型E3はE2-ユビキチン複合体 (高エネルギー中間体) と基質の双方に結合して両者を物理的な近傍に配置しつつ、E2-ユビキチン中間体から基質へのユビキチンの移動を容易にすることで、基質をユビキチン化する”と理解されている (図1)。U-box型E3も基本的には同様の機構で基質

公益財団法人東京都医学総合研究所蛋白質リサイクルプロジェクトおよび蛋白質代謝研究室 (〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6)

**How E3 activity of Parkin is enhanced by damaged mitochondria**

**Fumika Koyano and Noriyuki Matsuda** (Protein Metabolism Project and Laboratory of Protein Metabolism, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan)

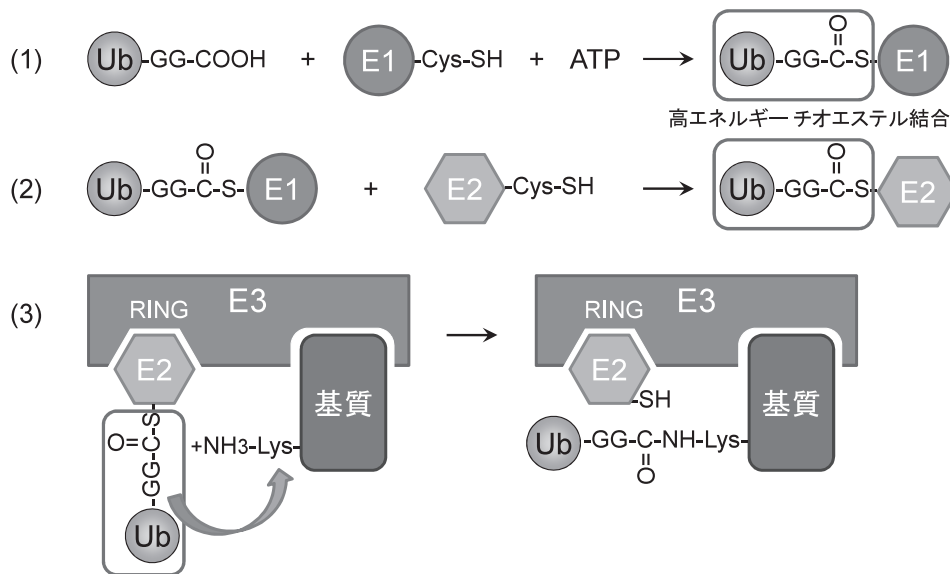


図1 RING型E3によるユビキチン化反応の概略  
 ユビキチン (Ub) はE1によって活性化され(1), E2にリレーされた後に(2), E3酵素の働きを経て基質に結合し(3), 基質の運命や機能を変換する。

のユビキチン化を触媒すると考えられている。一方で、HECT型E3はE2と結合することに加えて、HECTドメインの活性中心であるシステインがユビキチンとチオエステル結合を形成し、この中間体を介して基質をユビキチン化することが知られている。いわば、HECT型E3は、“E1, E2に加えてさらにE3にまでユビキチン-チオエステル結合をリレーしていく酵素”と理解することが可能である。

### 3. RBRファミリーユビキチン連結酵素(RBR型E3), Parkin

*PARKIN* は遺伝性劣性パーキンソン病の原因遺伝子であり、1998年に北田徹博士(現オタワ大学)らによってクローニングされた<sup>2)</sup>。厳密にいうと孤発のパーキンソン病(PD)と*PARKIN*の異常に由来するパーキンソン病様症状を示す疾患では病態に違いがあり、「*PARKIN*は遺伝性劣性パーキンソニズムの原因遺伝子」と記載すべきだと思われるが、わかりやすさを優先して本稿では「遺伝性劣性PDの原因遺伝子」と記載させていただく。*PARKIN*の機能喪失型変異で病気が発症することから、*PARKIN*は通常時にPDの発症を防ぐ役割を担っている。その遺伝子産物(Parkinタンパク質)はN末端にユビキチン様ドメイン(Ubiquitin-like domain)を、C末端に二つのRINGフィンガーモチーフと、その間には含まれたIBR(in-between-RING fingers)ドメインより構成される特徴的な構造を有しており、RBR(RING-IBR-RING)ファミリータンパク質に分類される。2000年には順天堂大学の志村博士・服部博士・水野博士、東京都臨床医学総合研究所の田中博

士・鈴木博士らや<sup>3)</sup>、理化学研究所の高橋博士らによって、ParkinがE3活性を有することが報告された(所属はいずれも当時のもの)。そのアミノ酸配列から、Parkinは長い間RING型E3であると考えられてきた。

### 4. Parkinの酵素学的な性質

さて、筆者が臨床医学総合研究所(当時)の田中啓二博士の研究室に赴任したときに、最初に与えられたテーマが試験管内でParkinのE3活性を明瞭に検出できる実験系を構築することであった。さまざまな苦労があったが、2006年、筆者は融合したマルトース結合タンパク質を偽基質に用いる実験系を確立して、試験管内でParkinのユビキチン連結酵素(E3)活性を安定して評価できる測定系を確立した<sup>4)</sup>。そこで、同様にN末端に融合したタグに対するユビキチン化を指標にしてParkinのE3活性を細胞内でも測定することを試みたが、ParkinのE3活性を細胞内で検出することができなかった。

状況が一変したのは、2008年から2010年にかけてである。最初の契機は、NIHのRichard Youleらによる「Parkinが膜電位を失った異常ミトコンドリアに移行して、そのミトコンドリアを分解に導く」という報告である<sup>5)</sup>。この先駆的な論文はParkin研究のターニングポイントであり、筆者にとっても研究者人生を通じて最も強く影響を受けた論文である。一方で、この論文は、「どのようにしてミトコンドリア膜電位の異常が感知されているのか」、「どのような仕組みで普段はParkinが正常なミトコンドリアに局在化せずに、膜電位の低下した異常ミトコンドリアに対し

てのみ作用するのか」といった新たな疑問を想起することにもなった。筆者らや Youle らを含む複数の研究グループが上記の疑問に答える論文を独立に報告し、PINK1 と Parkin によるミトコンドリア品質管理の大枠が明らかとなったのは2年後の2010年である<sup>6,7)</sup>。まず Parkin とは異なる遺伝性劣性 PD の原因遺伝子産物 PINK1 (タンパク質リン酸化酵素) の細胞内動態とミトコンドリアの膜電位の関連を調べたところ、驚くべきことに PINK1 は普段は細胞内に存在せず、ミトコンドリアが異常になると初めて検出されることが明らかとなった。さらに解析を進めると、PINK1 は恒常的に膜電位依存的に分解されているが、ミトコンドリアが異常になると (膜電位依存的な分解が停止するので) 安定化されて、異常ミトコンドリア上に局在化することが明らかとなった<sup>6,7)</sup>。その後 Youle 研の山野らの論文<sup>8)</sup> を含む複数の研究から、膜電位依存的な PINK1 分解の詳細な仕組みが明らかにされた。

さらに、2010年から2013年にかけて、筆者らや Youle らを含む10を超える研究グループが独立に「PINK1 と Parkin がミトコンドリア品質を管理・維持する仕組み」に関する論文を報告した (スペースの都合ですべての文献を引用できないことをお詫びしたい)。その概略は以下のとおりである。1) 異常なミトコンドリア上に PINK1 が蓄積して、二量体化や自己リン酸化<sup>9)</sup> することが、「このミトコンドリアが異常である」というシグナルの開始点になる。2) この「ミトコンドリア異常シグナル」が PINK1 から Parkin に伝達される<sup>6,7)</sup>。なお、このときに Parkin の Ser65 が PINK1 依存的にリン酸化される<sup>10,11)</sup>、この Parkin のリン酸化で「ミトコンドリア異常シグナル」の伝達を完全に

説明できるわけではない。3) 細胞質の不活性型 Parkin が膜電位の低下したミトコンドリア外膜上に移行するとともに、活性型 E3 に転換される<sup>6)</sup>。4) Parkin が Mitofusin や VDAC, Miro などの不良ミトコンドリア上の基質をユビキチン化して、プロテアソーム (ATP 依存性のタンパク質分解酵素複合体) やオートファジー (自食作用) による分解に導く<sup>12,13)</sup>。この仮説は完璧なものではなく、一連のプロセスの細部についてはいまだに議論が続いている部分もある。しかしながら、さまざまな状況証拠が蓄積しつつあり、筆者は PINK1/Parkin の関与するミトコンドリア品質管理がこのような仕組みで行われている可能性は高いと考える (図2)。

さて、本稿の主題である Parkin の E3 (ユビキチン連結酵素) 活性に話を戻したい。上述のように、筆者は RING 型の E3 が融合した偽基質をユビキチン化する活性を持つことを利用して、Parkin の E3 活性を試験管内で測定する実験系を開発し<sup>4)</sup>、その系を細胞内の解析に応用して Parkin の E3 活性を検出しようと考えたが、うまくいかなかった。しかしながら Youle らの2008年の論文<sup>5)</sup> にヒントを得て、細胞内で Parkin の E3 活性がミトコンドリア膜電位の低下に依存する可能性を検討したところ、まさに「ミトコンドリアに異常が起きたときのみ Parkin の E3 酵素活性が検出できる」ことを明らかにした<sup>6)</sup>。2010年当時、Parkin とミトコンドリア膜電位低下に関する研究は激しい競争下にあり、筆者がその年に報告した知見の多く (たとえば Parkin の異常ミトコンドリアへの移行に PINK1 が必須であることや、患者由来の Parkin 変異によってミトコンドリアへの移行が阻害されること、等) は他の海外研究

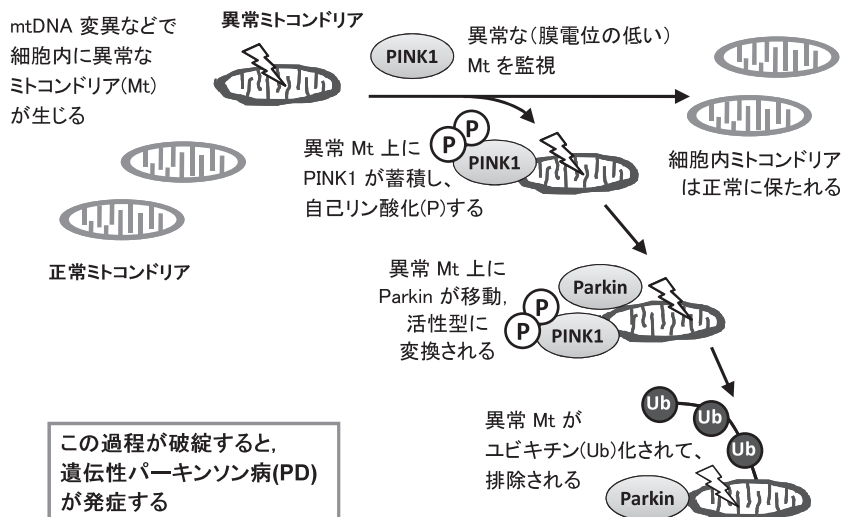


図2 筆者らが明らかにした PINK1/Parkin の機能のモデル図

PINK1 と Parkin は細胞内で図のように協調して働くことで、異常ミトコンドリアをユビキチン化して隔離や分解へと導いている。一方で、この機構が破綻すると異常なミトコンドリアが徐々に蓄積し、細胞内に活性酸素種などが蓄積することで、遺伝性パーキンソン病の発症に至ると考えられる。

グループからも同じ内容が報告されたが、偽基質をモニター系に用いて得られた「Parkin の E3 活性はミトコンドリア機能が低下したときにしか発動しない」という知見は、ほかの競合グループからは報告されないユニークな発見であった。Parkin の E3 活性が通常時に抑制されているという考え方はそれまでの知見と相反するものであり、当時は論文を通すのに非常に苦労したが、現在では構造生物学的な知見からもその考えがサポートされつつある（後述）。

### 5. Parkin はユビキチン化の過程で中間体を形成する

Parkin が異常なミトコンドリア上で E3 として機能するという知見は徐々に認知されたが、どのようにして Parkin が活性型に変換されるのか、その具体的な仕組みは不明であった。大きな進展があったのは 2011 年から 2013 年にかけてである。

さきがけとなったのは、Rachel Klevit のグループが 2011 年に *Nature* に報告した論文である。彼女らは HHARI (human homolog of *Drosophila ariadne*) という Parkin と同様に RING-IBR-RING ドメインを有する E3 の作用機序を解析し、HHARI が二つ目の RING フィンガーモチーフ中の Cys357 上でユビキチンとチオエステル結合を形成し、これが反応の中間体であることを明らかにした<sup>14)</sup>。いい換えると、Klevit らは RING-IBR-RING ドメインを有する HHARI E3 が従来の RING フィンガーと HECT ドメインの特徴を併せ持つような作用機構で働くことを示した。論文中で Klevit らは、このようなタイプの E3 に RING/HECT hybrids という名前を提唱した。なお余談であるが、Klevit らの論文<sup>14)</sup>は当該研究分野が進展するきっかけとなったす

ばらしい論文であるが、「Parkin が RING/HECT 融合型の E3 である」というタイトルとは相反して Parkin とユビキチンのエステル結合形成はデータとして示されていない。さらに 2012 年には、二つのグループが別な RBR 型 E3 である HOIP [haem-oxidized IRP2 ubiquitin ligase-1 (HOIL-1) interacting protein] がユビキチンとチオエステル結合中間体を形成することを報告した<sup>15)</sup>。つまり、RBR 型 E3 はそのアミノ酸配列から RING 型 E3 と予想されていたが、ユビキチン化を触媒する酵素としての機能様式はむしろ HECT 型 E3 に近く、両者の特徴を併せ持つ「第 4 の E3」とでもいべき新たな E3 酵素ファミリーを形成することが示唆されたのである（図 3）。

さて、上述のように筆者らは細胞内で Parkin が活性化されるためにミトコンドリアの機能喪失が重要であることをすでに見いだしていたので、Parkin のユビキチン-チオエステル反応中間体もミトコンドリアの膜電位の低下とリンクして形成される可能性を考えた。そこで、HHARI の活性中心 Cys357 に相当する Parkin の Cys431 をセリンに置換して、不安定なチオエステル結合を安定なオキシエステル結合に変換する C431S 変異を導入した後に、細胞に導入し、ミトコンドリアの膜電位を低下させる脱共役剤 CCCP (カルボニルシアニド *m*-クロロフェニルヒドラゾン) 処理を行った。すると、Parkin C431S 変異体は CCCP 処理によってユビキチンとオキシエステル結合を形成し、見かけの分子量がユビキチン一つ分増加することを確認した。また、この Parkin C431S 変異体はミトコンドリア上の基質 Mfn をユビキチン化できないことも確認した。この結果は、C431S 変異体は安定なオキシエステルを形成するのでユビキチンとの結合体の検出が容易になる一方で、Cys

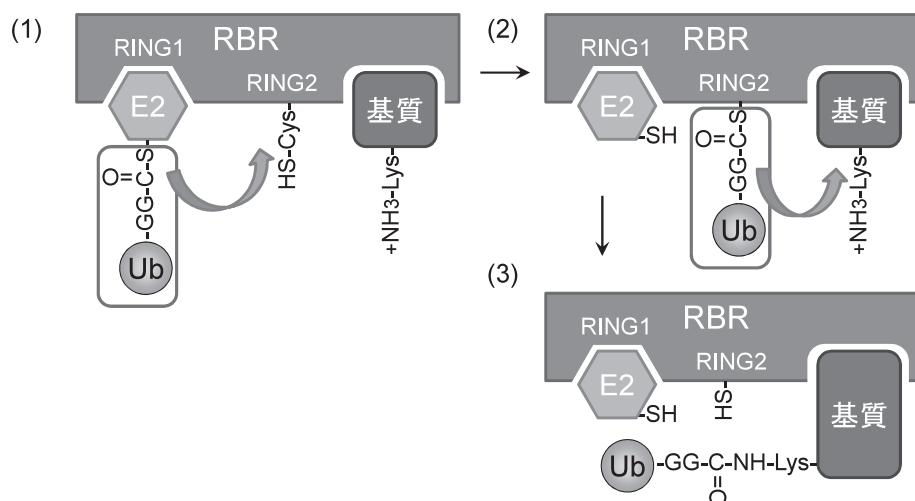


図3 RBR 型 E3 によるユビキチン化反応の概略

まずユビキチン (Ub) とチオエステル結合した E2 (活性型中間体) が RBR 型 E3 の RING1 ドメインに結合する (1)。ユビキチンは次に RBR 型 E3 の RING2 ドメイン中に存在する活性中心システインにチオエステル結合のまま移行し (2)、最終的に基質に結合する (3) と考えられる。

431 上のユビキチンが次の基質に移行することができない「dead-end 型」になっているためと考えられた。また、筆者らは C 末端に親電子基を持つユビキチン由来のプロープ（ユビキチンビニルサルフォン）を用いた実験からも、Cys431 が活性中心であると結論するとともに、ユビキチンと Parkin (C431S) 変異体間のエステル結合が活性型 PINK1 に依存することを明らかにした<sup>10</sup>。2010 年に引き続いてこのトピックも激しい競争になった。一連の知見は独立に Youle 研でも発見され、彼らの仕事<sup>15</sup>の方が筆者らの仕事<sup>10</sup>よりも先行して論文として報告された。また、ソーク研究所の Tony Hunter のグループや、エラン（当時）の Jennifer Johnston のグループも、独立に「Parkin の Cys431 におけるユビキチン-エステル形成」を報告している<sup>16,17</sup>。

以上の知見から Parkin の触媒する酵素反応を考え直すと、1 段目の反応機構として E1 や E2 上に形成されるチオエステル結合型ユビキチンを Parkin の RING2 ドメインに存在する Cys431（活性中心）がチオエステルの形で受け取り（transthiolation）、次に 2 段目の反応機構として基質のリシン残基に Cys431 上のユビキチンがイソペプチド結合の形で受け渡される（アシル基転移反応）と予想された。つまり、Parkin も RING 型 E3 というよりも RING/HECT hybrid 型 E3 として機能することがほぼ確実になりつつある。

## 6. Parkin の立体構造解析：どのようにして活性中心 Cys431 が制御されているのか

Parkin の立体構造解明は長く待ち望まれていたが、ついに 2013 年に複数のグループから Parkin の全体的な立体構造が報告された<sup>17,18</sup>。そして驚いたことに、Cys431 が Parkin の活性中心であるという知見と、Parkin の立体構造情報を組み合わせて考えることで、Parkin が活性化される仕組みが予想できるようになってきたのである。

Parkin は N 末端側から Ubl ドメイン、RING0 ドメイン [unique Parkin domain (UPD ドメイン) とも呼ばれる]、RING1 ドメイン、IBR ドメイン、REP (repressor element of Parkin) ドメイン、RING2 ドメインで構成されており、各々のドメインは種を超えて保存されている（REP ドメインは 2013 年の構造解析を通じて初めて同定・命名されたドメインである）。そして重要なことに、構造解析の結果から、1) RING1 ドメインの上に REP ドメインが、RING2 ドメインの上に RING0 ドメインが覆い被さるように存在していること、2) 活性中心の Cys431 も RING0 ドメインの下に隠されて周囲からのアクセスが困難になっていること、が示された（図 4A 参照）。筆者らは 2010 年には Parkin が普段は不活性型に保たれていることを報告しており<sup>6</sup>「Parkin が自己阻害型 E3 酵素である」ことを予想

していたが、2013 年に報告された Parkin の立体構造と、この「Parkin の自己阻害仮説」を考え合わせると、“通常時には酵素活性に重要な RING1 ドメイン（水色）・RING2 ドメイン（薄青色）・活性中心の Cys431（赤色）が抑制ドメインである RING0（緑色）、REP ドメイン（黄色）によってふさがれており（図 4B；冊子体はモノクロ印刷、Web ではカラー掲載）、ミトコンドリアが異常になるとこれらの抑制が外れることで酵素活性中心である Cys431 が露出し、Parkin が活性型の E3 酵素に変換される”という仕組みが浮かび上がってくる。実際、REP ドメインと RING1 ドメインの相互作用を破壊するような変異（A398T や W403A<sup>18</sup>）や、RING0 ドメインと RING2 ドメインの相互作用を破壊するような変異（F463Y<sup>17</sup>）によって、Parkin は活性化される。

## 7. おわりに

上述のように、昨年（2013 年）に報告された複数の論文は、Parkin の活性化を考える上で重要なヒントを与えてくれる。我々を含む少なくとも七つのグループから生化学・構造生物学の論文が報告されて、1) Cys431 が Parkin の酵素活性中心であり、このシステインがユビキチンとチオエステル結合を形成し、アシル基転移反応を経てユビキチンが基質へと移行すること、2) 上記の活性中心を含む RING2 ドメインは RING0 ドメインによって、RING1 ドメインは REP ドメインによって構造的に抑制されていること、が示された。あと残されているのは、「どのような分子機構によって、自己抑制ドメインである RING0 ドメインや REP ドメインが、RING1 ドメインや RING2 ドメインから離れるのか」という Parkin の活性化における最後かつ最大の謎である。Parkin とミトコンドリアを結びつける最も重要な上流因子は PINK1 であり、PINK1 遺伝子破壊細胞ではミトコンドリアの膜電位が低下しても Parkin が活性化されないことから考えて、Parkin の活性化に PINK1 が重要な役割を担っていることは確実である。そして、PINK1 が Parkin の N 末端 Ubl ドメインの 65 番目のセリンをリン酸化することが、活性化の鍵であるのも確実に思われる<sup>10,11</sup>。現在、筆者らは Parkin の活性化に必須の役割を担っている新しい PINK1 基質を同定しており、近い将来、上記「Parkin が活性化されるメカニズム」という絵に欠けている最後のピースを埋めて、分子機構の全貌を明らかにできると考えている。

## 追記

本稿脱稿後に、筆者らは未同定であった PINK1 の基質がユビキチンであり、このリン酸化ユビキチンが Parkin の活性化因子として機能することを報告した<sup>19</sup>。細部に違

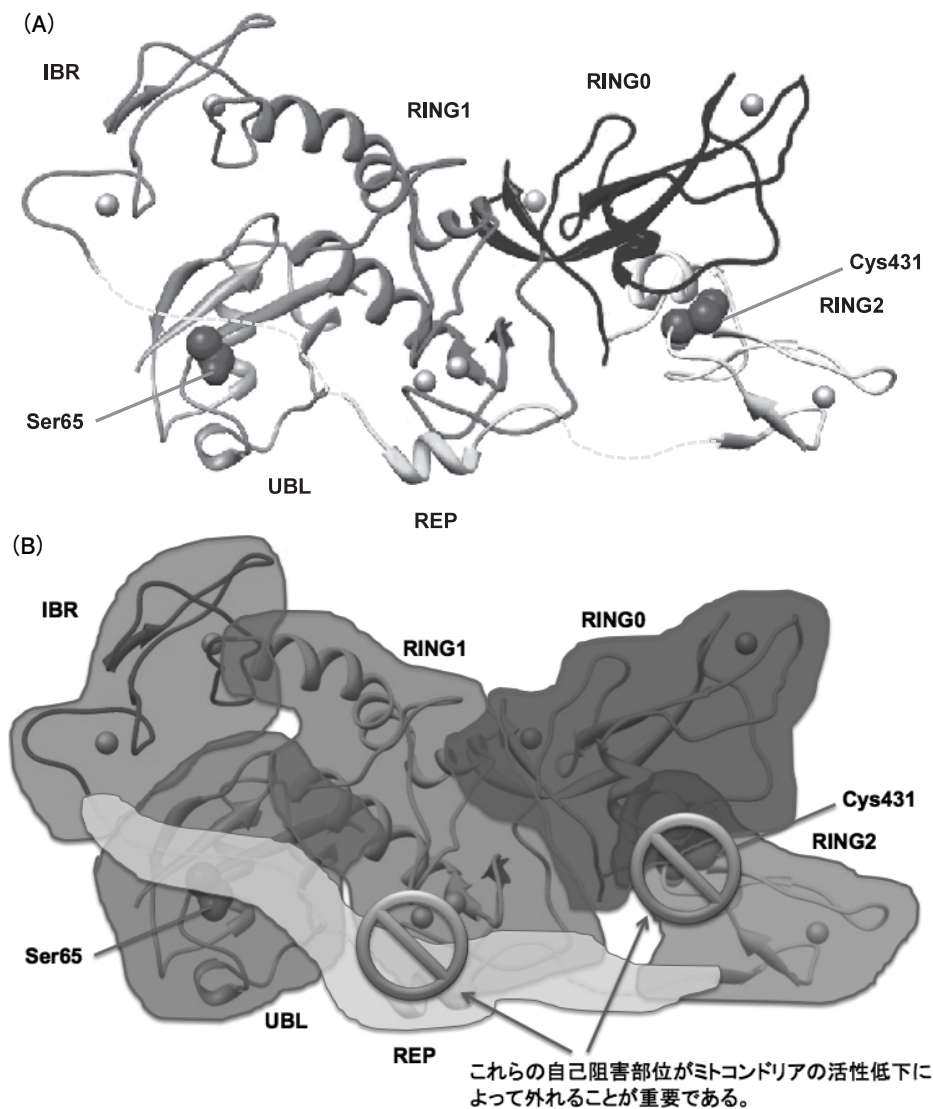


図4 Parkinの立体構造

(A)は立体構造のリボン図, (B)はドメインの相互関係をわかりやすく示したもの。(B)で強調した部分が自己阻害型の抑制部位である。なお図の作製に際しては、理化学研究所の清水英明博士のご協力をいただいた。構造情報は文献18及びPDB# 4K95による。

いはあるが、Youleらのグループも独立にほぼ同じ結論に達しており<sup>20)</sup>、信頼度は高いと考えている。

- 1) 徳永文稔 (2013) 生化学, 85, 405-413.
- 2) Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., & Shimizu, N. (1998) *Nature*, 392, 605-608.
- 3) Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S., Mizuno, Y., Asakawa, S., Minoshima, S., Shimizu, N., Iwai, K., Chiba, T., Tanaka, K., & Suzuki, T. (2000) *Nat. Genet.*, 25, 302-305.
- 4) Matsuda, N., Kitami, T., Suzuki, T., Mizuno, Y., Hattori, N., & Tanaka, K. (2006) *J. Biol. Chem.*, 281, 3204-3209.
- 5) Narendra, D., Tanaka, A., Suen, D.F., & Youle, R.J. (2008) *J. Cell Biol.*, 183, 795-803.
- 6) Matsuda, N., Sato, S., Shiba, K., Okatsu, K., Saisho, K., Gautier, C.A., Sou, Y.S., Saiki, S., Kawajiri, S., Sato, F., Kimura, M., Komatsu, M., Hattori, N., & Tanaka, K. (2010) *J. Cell Biol.*, 189, 211-221.
- 7) Narendra, D.P., Jin, S.M., Tanaka, A., Suen, D.F., Gautier, C. A., Shen, J., Cookson, M.R., & Youle, R.J. (2010) *PLoS Biol.*, 8, e1000298.
- 8) Yamano, K. & Youle, R.J. (2013) *Autophagy*, 9, 1758-1769.
- 9) Okatsu, K., Oka, T., Iguchi, M., Imamura, K., Kosako, H., Tani, N., Kimura, M., Go, E., Koyano, F., Funayama, M., Shiba-Fukushima, K., Sato, S., Shimizu, H., Fukunaga, Y., Taniguchi, H., Komatsu, M., Hattori, N., Mihara, K., Tanaka, K., & Matsuda, N. (2012) *Nat. Commun.*, 3, 1016.
- 10) Iguchi, M., Kujuro, Y., Okatsu, K., Koyano, F., Kosako, H., Kimura, M., Suzuki, N., Uchiyama, S., Tanaka, K., & Matsuda, N. (2013) *J. Biol. Chem.*, 288, 22019-22032.
- 11) Shiba-Fukushima, K., Imai, Y., Yoshida, S., Ishihama, Y., Kanao, T., Sato, S., & Hattori, N. (2012) *Sci. Rep.*, 2, 1002.
- 12) Tanaka, A., Cleland, M.M., Xu, S., Narendra, D.P., Suen, D.F.,

- Karbowsky, M., & Youle, R.J. (2010) *J. Cell Biol.*, **191**, 1367–1380.
- 13) Yoshii, S.R., Kishi, C., Ishihara, N., & Mizushima, N. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 19630–19640.
- 14) Wenzel, D.M., Lissounov, A., Brzovic, P.S., & Klevit, R.E. (2011) *Nature*, **474**, 105–108.
- 15) Lazarou, M., Narendra, D.P., Jin, S.M., Tekle, E., Banerjee, S., & Youle, R.J. (2013) *J. Cell Biol.*, **200**, 163–172.
- 16) Zheng, X. & Hunter, T. (2013) *Cell Res.*, **23**, 886–897.
- 17) Riley, B.E., Loughheed, J.C., Callaway, K., Velasquez, M., Brecht, E., Nguyen, L., Shaler, T., Walker, D., Yang, Y., Regnstrom, K., Diep, L., Zhang, Z., Chiou, S., Bova, M., Artis, D.R., Yao, N., Baker, J., Yednock, T., & Johnston, J.A. (2013) *Nat. Commun.*, **4**, 1982.
- 18) Trempe, J.F., Sauve, V., Grenier, K., Seirafi, M., Tang, M.Y., Menade, M., Al-Abdul-Wahid, S., Krett, J., Wong, K., Kozlov, G., Nagar, B., Fon, E.A., & Gehring, K. (2013) *Science*, **340**, 1451–1455.
- 19) Koyano, F., Okatsu, K., Kosako, H., Tamura, Y., Go, E., Kimura, M., Kimura, Y., Tsuchiya, H., Yoshihara, H., Hirokawa, T., Endo, T., Fon, E.A., Trempe, J.F., Saeki, Y., Tanaka, K., & Matsuda, N. (2014) *Nature*, **510**, 162–166.
- 20) Kane, L.A., Lazarou, M., Fogel, A.I., Li, Y., Yamano, K., Sarraf, S.A., Banerjee, S., & Youle, R.J. (2014) *J. Cell Biol.*, **205**, 143–153.

## 著者寸描

### ●小谷野史香 (こやの ふみか)

東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻博士課程，東京都医学総合研究所蛋白質代謝研究室研修生。

■略歴 2001年北里大学理学部生物科学科入学，07年慶應義塾大学大学院医学研究科修士課程修了(微生物・免疫学教室)，07～12年シミック株式会社在籍，10年より東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻博士課程在学中。

■研究テーマと抱負 新しいことに挑戦し続けたいです。

■ウェブサイト <http://www.igakuken.or.jp/protein/jpn/research/matsuda-team.html>

■趣味 旅行。

### ●松田憲之 (まつだ のりゆき)

公益財団法人東京都医学総合研究所副参事研究員。東京大学大学院理学博士。

■略歴 1991年東京大学理科2類入学。97年同大学院理学系研究科生物科学修士修了。2001年同大学院理学系研究科生物科学博士(理学)取得。その後，理化学研究所基礎科学特別研究員，東京都臨床医学総合研究所外部支援研究員，日本学術振興会特別研究員PD，理化学研究所上級研究員など四つの期限つきポストを経て，08年東京都臨床医学総合研究所研究員，13年より現職。

■研究テーマと抱負 ユビキチンとユビキチンリガーゼ(E3)という自分の研究基盤を大切にしながら，パーキンソン病の発症機構に迫っていきたい。

■ウェブサイト <http://www.igakuken.or.jp/protein/jpn/research/matsuda-team.html>

■趣味 最近，イモムシハンドブック(文一総合出版)を購入してはまりました。子供とイモムシを見つけて，育てるのが楽しいです。