

特集：酵母から動植物まで包括するユビキチン-プロテアソーム系の新展開

第25回生化学特集「酵母から動植物まで包括するユビキチン-プロテアソーム系の新展開」

序論：酵母から動植物まで包括する ユビキチン-プロテアソーム系の新展開

山口 淳二¹, 畠山 鎮次²

¹北海道大学大学院理学研究院, ²北海道大学大学院医学研究科

タンパク質の適切な発現, 修飾及び分解は, 真核細胞のさまざまな機能維持に重要である。そして, タンパク質上の修飾 (リン酸化, アセチル化, メチル化など) が, それぞれのタンパク質分子の機能に直結した情報をタンパク質に与えることが知られている。近年ではユビキチン化を含むタンパク質翻訳後の修飾系が, 多くのタンパク質の機能の発現調節 (分解調節) には重要であることが報告されている。ユビキチンは酵母からヒトに至るまで非常に良く保存された76アミノ酸からなる小さなタンパク質であり, ユビキチン化は基質タンパクにおけるユビキチンタンパク質のイソペプチド反応である。

ユビキチンの発見からユビキチン化酵素系の解明に至るまでの研究成果は, ノーベル賞受賞者を含む多くの研究者の貢献による。発エルゴン反応であるべきタンパク質分解においてATPが必要な場合があることが1953年にSimpsonにより報告され, 1977年には網状赤血球抽出液内にATPを加えることによりタンパク質分解は著しく増加することがGoldbergらにより報告された。さらには, 1978年にHershkoとCiechanoverら (2004年ノーベル化学賞) により, 網状赤血球抽出液を生化学的に分画し, ATP依存性タンパク質分解活性は複合体であることが証明された。1977年にBuschらはユビキチンがヒストンタンパク質にイソペプチド結合することを報告し, 1980年にはHershkoらはATP依存性タンパク質分解に重要な分子が「ユビキチン」であることを報告した。1980年代に入ると, Varshavskyらは遺伝学的手法を駆使することで, ユビキチン化の酵素を次々と発表した。1990年代には, HECT型E3やRING型E3の存在が報告され, さらにヒトゲノムの

解明によりユビキチンリガーゼE3の多様性の全貌が見え始めてきた。

ユビキチン介在性タンパク質分解は, 基質特異性が高いこと, 基本的には不可逆反応であること, 迅速にタンパク質を認識し分解するシステムということで特徴づけられる。ユビキチン化反応において, ユビキチンのC末端が基質タンパク質上のリジン残基にイソペプチド結合され, さらにそのユビキチン上のリジン残基にまたユビキチンが結合し, 最終的にはポリユビキチン鎖が形成される。ポリユビキチン化された標的タンパク質はプロテアソームというタンパク質分解を機能とするオルガネラによって認識され分解を受ける。ユビキチン化の生化学的反応は, ユビキチン活性化酵素 (E1), ユビキチン結合酵素 (E2), ユビキチンリガーゼ (E3) という三つの酵素を介する生化学的カスケードによって行われる。特にE3は, 標的タンパク質を直接認識しユビキチン化を起こさせる酵素と定義され, 大きく分けてHECT型E3群及びRING型E3群に分類される。

ヒトのゲノム遺伝子上において, E1は1種類, E2は約30種類しか存在しない。一方, E3に関しては約600以上の遺伝子の存在が知られており, その多様性により基質認識のための決定的な役割を果たしていると考えられる。すなわち, ユビキチン・プロテアソーム系はユビキチンリガーゼE3の遺伝子数を増加させることで「多様性」を獲得した遺伝子群である。ユビキチンリガーゼE3は現在のところ, 構造的特徴からHECT型及びRING型の二つのグループに分けることができる。ヒトにおいて, HECT型E3は28種存在する一方, RING型E3 (及びその関連分子)

がE3の約95%を占めることがわかっている。一方、植物では、1,200を超えるE3が存在している。ヒトの約2倍にあたるこのような多様性の理由としては、動くことのできない植物がE3を様々なセンサーとして用いることで環境の変化に適応しているのではないかとの見方がある。

また、U-ボックスドメインを有したタンパク質機能は当初不明であったが、立体構造予測プログラムによる解析からU-ボックスの立体構造とRINGフィンガードメインに似ていることが示され、新たなE3の存在が示された。しかし、U-ボックスドメインはRINGフィンガードメインとは異なり、その構造に金属亜鉛を必要としない。ヒトにおいて、U-ボックスタンパク質は9種同定されているが、植物では多種多様なU-ボックスタンパク質が存在しており、動物と植物ではE3の分子進化の違いを垣間見ることができる。

生物学及び医学に関係するさまざまな重要な現象において、ユビキチン化もしくはユビキチン様分子の修飾が関与することが明らかになってきている。生物学的領域でユビキチン化との関係を示した最初の分野は酵母などを中心とした細胞周期研究であり、ユビキチン化がサイクリンの発

現変動や染色体分配制御に重要であることが示された。最近では、細胞周期調節に関与する多くの分子群はもとより、さまざまな細胞内タンパク質がユビキチン化により発現調節されていることが分子レベルで明らかになってきている。ユビキチン化は、自然免疫に関与する細胞内シグナル分子の機能調節や神経細胞の発生及び維持機構において重要な働きをしていることが近年注目されている。また、タンパク質分解において類似のシステムであるリソソーム-オートファジー系とユビキチン化のリンクが最近報告され、神経変性疾患やがんにおけるそれらの役割も明らかになりつつある。そして、ユビキチン化は酵母や動物界のみならず、植物界においても注目すべきタンパク質翻訳後修飾になってきている。本特集においては、酵母から植物、動物に至る真核生物全般におけるユビキチン化関連酵素の多様性、ユビキチン化関連プロテオミクス及びプロテアソームの機能と進化などの見地から各領域の専門家に最近のトピックスを解説していただく。

最後に、誠に多忙の中、ご執筆いただいた著者の皆様に深謝申し上げます。