

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

酵母からヒトまでのプロテアソームの構造と機能

八代田 英樹, 村田 茂穂

26S プロテアソームは真核生物で高度に保存された2.5 MDa, 66個ものサブユニットから構成される巨大なタンパク質分解酵素複合体である。何故このように巨大でなければならないのかということに関しては未だによくわかっていない。しかし、26S プロテアソームがどのような構造をしているのかに関してはクライオ電顕を用いた解析などから最近急激な進展が見られている。また、どのようにこのような巨大な複合体が正確に組み立てられるのかということに関してもこの数年で新しいプロテアソーム形成シャペロンが次々と見つかり、大枠が明らかとなった。本稿ではこれら最近の進展を中心に脊椎動物特異的な免疫反応に関わるプロテアソームやユビキチンに依存しないプロテアソーム活性化因子、さらにタンパク質分解に関係のないプロテアソーム機能に関して述べる。

はじめに

26S プロテアソームは真核生物で高度に保存された巨大なタンパク質分解酵素複合体である。ユビキチンシステムと協調して働き、ユビキチン化されたタンパク質を認識して分解へ導く。ユビキチン化タンパク質を選別できることから26S プロテアソームは選択的なタンパク質分解を行うことが可能である。26S プロテアソームを利用した選択的なタンパク質分解は広く生命現象に関与し、その範囲は細胞周期、DNA修復のような真核生物一般に保存されているものから、高等動物にのみ見られる免疫システムにまで幅広く及んでいる。多機能で巨大な複合体がどのような構造をしているのか、さらにどのように形成されるのかという構造生物学的視点からの解析も盛んであり、プロテアソームは様々な面において興味深い解析対象となっている。

東京大学大学院薬学系研究科蛋白質代謝学教室 (〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学薬学部総合研究棟7階)

Proteasome structure and function: from yeast to human
Hideki Yashiroda and Shigeo Murata (Laboratory of Protein Metabolism, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Pharmaceutical Sciences Research Building 7F, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan)

26S プロテアソームの基本構造とその役割

26S プロテアソームは大きく分けて20S プロテアソームと19S 複合体という二つのサブコンプレックスに分けられる。20S プロテアソームはペプチダーゼ活性を持つ触媒コンプレックスで樽型の構造をしており、ペプチダーゼ活性を樽内に閉じ込めることで無差別かつ無秩序なタンパク質分解を回避している。樽型の構造は $\alpha 1 \sim \alpha 7$ のお互いに相同な七つの α サブユニットからなる α リングと、同じくお互いに相同な $\beta 1 \sim \beta 7$ の β サブユニットからなる β リングが $\alpha\beta\alpha$ の順に四つ重なって形成されている。触媒活性は $\beta 1, \beta 2, \beta 5$ が持っており、それぞれ順にカスパーゼ様、トリプシン様、キモトリプシン様の活性を示す。 α リングは α サブユニットのN末端領域によって穴の部分が塞がれたような形になっており、触媒活性を持つ樽状構造内腔部にタンパク質は自由に入り込めなくなっている。そのため基本的に20S プロテアソーム単独ではペプチダーゼ活性を持たないと考えて良い。

20S プロテアソームの両端、もしくは片方の α リングと結合して、20S プロテアソームにタンパク質分解活性を持たせることができる因子が19S 複合体である。19S 複合体はさらにユビキチンレセプタータンパク質 Rpn10 の破壊株においても20S プロテアソームと安定に結合している基底部分 (Base) と Rpn10 の欠損で20S プロテアソームか

ら解離してしまう蓋部 (Lid) に分けられている¹⁾。基底部は六つの相同な AAA-ATPase, Rpt1~6 と Rpn1, Rpn2, Rpn13 から形成され, 六つの AAA-ATPase は Rpt1-Rpt2-Rpt6-Rpt3-Rpt4-Rpt5 の順に並びリング構造を形成している²⁾。Rpt2, Rpt3, Rpt5 の C 末端手前の 2 アミノ酸には疎水性残基とチロシンが保存 (HbYX モチーフ) され, この配列はそれぞれ α リングの α_3 と α_4 , α_1 と α_2 , α_5 と α_6 もしくは α_6 と α_7 の接触面にあるポケットに突き刺さり, α リングの構造変化と α リング開口に関与することがわかっている³⁾。また, Rpt リングは ATPase の活性を用いて分解される基質タンパク質の立体構造を解きほぐし, さらに 20S 内部へ送り組む働きを持つと考えられている。興味深いことに Rpt タンパク質の AAA+ドメインは 20S プロテアソームから Rpt2 のものが最も近く, 最も遠い Rpt3 のものへと階段状に並んで存在することがごく最近の電顕観察でわかった⁴⁾。また, この構造と機能とを結びつけるのは時期尚早であるが, 基質タンパク質が AAA+ドメインの階段を一段ずつ下って 20S プロテアソームに入っていく様子が想像できる。Rpn1, Rpn2 は 40% 程度同一な 100 kDa くらいの 26S プロテアソーム内で最も大きなサブユニットである。中心領域にソレノイド構造を形成する PC (proteasome-cyclosome) リピートとよばれる 11 回の繰り返し配列を持ち, とともにユビキチン化タンパク質の捕捉に間接的に関わっている。しかし, その関わり方は異なり, Rpn1 は UBL ドメインとの結合能を持ち, ユビキチン

化タンパク質を 26S プロテアソームまで連れて来る Rad23 や Dsk2 といったシャトルタンパク質, もしくは同じく UBL ドメインを持つ脱ユビキチン化酵素 Ubp6 のドッキングサイトとなっている。一方 Rpn2 はユビキチンレセプタータンパク質 Rpn13 がプロテアソーム内で唯一相互作用しているサブユニットとなっている。Rpn13 はユビキチン鎖と結合能を持つ pleckstrin-like receptor of ubiquitin (PRU) ドメインを介してユビキチン化タンパク質, もしくは UBL ドメインを持つシャトルタンパク質を捕捉することができる。

蓋部は Rpn3, Rpn5~9, Rpn11, Rpn12, Rpn15 から形成されている (図 1)。このうち, Rpn3, Rpn5, Rpn6, Rpn7, Rpn9, Rpn12 は C 末端に PCI (Proteasome-CSN-eIF3) ドメインを, Rpn11 と Rpn8 は N 末端に MPN ドメインを共通に持っている。Rpn9-Rpn5-Rpn6-Rpn7-Rpn3 はお互いの PCI ドメインを介して相互作用し, 蹄鉄のよう形容された構造を形成し, N 末端側を 5 本の指のように蹄鉄様構造から突き出している^{4,5)}。Rpn12 は Rpn3 の上にかぶさるような形で存在している。Rpn8 は蓋部が単独で存在する時, 蹄鉄様構造の端と端にあたる Rpn3 と Rpn9 を繋ぐような形で存在しているが, 26S プロテアソーム内では Rpn3 と結合していた C 末端が Rpt3/Rpt6 と相互作用するようになる。また単独の蓋部内では Rpn8, Rpn9, Rpn5 と相互作用していた Rpn11 も 26S プロテアソーム内では MPN ドメインが Rpn9, Rpn5 から離れ Rpn2 のソレノイド

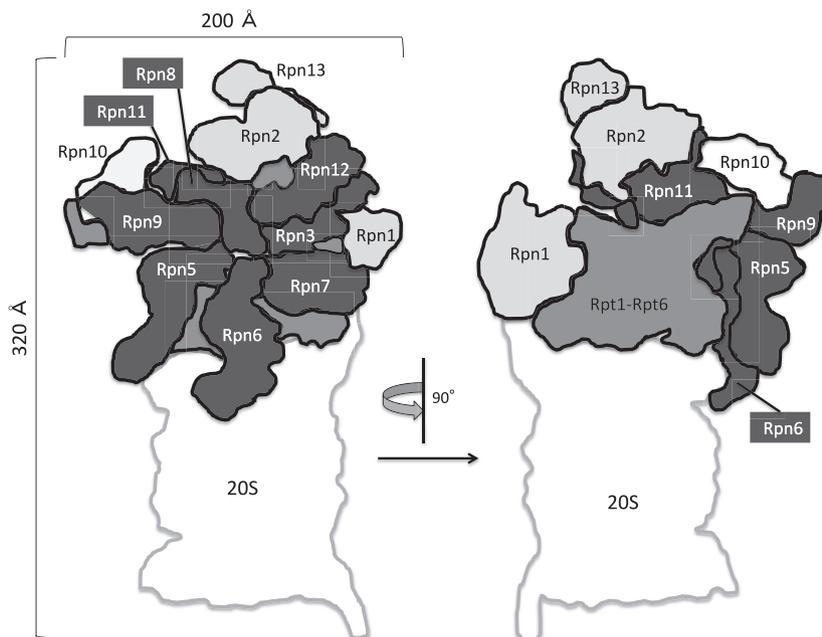


図 1 19S 複合体の模式図

白抜き文字は蓋部サブユニット, Rpn10 を除く黒文字は基底部サブユニットを示す。この構造から蓋部とよばれているサブコンプレックスが, 実は基底部と 20S に跨るように側面からヒトデのような形でへばりついていることが分かる。

構造と相互作用するようになる。Rpn11はMPNドメイン内に亜鉛イオンを含むJAMMモチーフを持ち、メタロプロテアーゼ型脱ユビキチン化酵素であるが、フリーの蓋部内では活性を発揮できず26Sプロテアソームに存在して初めて活性を持つことが分かっていた⁶⁾。今回明らかになったRpn11の構造変化によってRpn11が26Sプロテアソーム内においてのみ脱ユビキチン化活性を持つことが説明できる可能性がある。

先に述べたように基底部と蓋部はRpn10欠損株の26Sプロテアソームの状態(電顕写真とサブユニット組成)から定義された。字のごとく基底部は20Sプロテアソームに近いところで直接20Sプロテアソームに結合し、蓋部は基底部の上でRptリングの蓋のように見えているところに相当するものと漠然と想像していたが、今回ここに記したごく最近の報告によって明らかになった構造は、その想像と異なるものであった。20Sプロテアソームから最も離れて蓋のように見えていた部分はRpn13とRpn2からなり、蓋部は蓋というよりも20Sプロテアソームと基底部が重なった構造に横から張り付いてその結合を補強しているように見える。そして実際にRpn5とRpn6が20Sプロテアソームの $\alpha 1$ と $\alpha 2$ のC末端領域と直接相互作用していることが明らかにされている。また、Rpn10はN末端にVWAドメイン、C末端にUIMモチーフを持ち、その破壊株において19S複合体が二つのサブコンプレックス(それらを基底部と蓋部と規定)に別れるのでユビキチン結合ドメインUIMモチーフを介してユビキチンレセプタータンパク質、もしくはシャトルタンパク質のアクセプターとして機能する一方で、VWAドメインを介して基底部と蓋部をつなぎ止める役割も持つと予想されていた。しかし、今回VWAドメインは基底部とは接しておらずRpn11とRpn9を橋渡しするように存在することがわかった。このためVWAドメインはRpn11とRpn2との結合を安定化させることによって間接的に基底部と蓋部の結合安定化に関わっていると予想されている。基底部と蓋部という分類分けはこれまで長く使われ定着しているため今後も用いられるだろうが、実際の構造とはそぐわない面を持つということをこれからは念頭に置いた方が良いかもしれない。

また、今回の構造解析によってユビキチンレセプターと脱ユビキチン化酵素の位置関係についても示唆に富む情報が得られている。26Sプロテアソームへのターゲッティングに使われたユビキチン鎖は、基質タンパク質が分解される際に脱ユビキチン化酵素によって切り離されリサイクルされる。Rpn11はRptリングの開口部すぐ近くにあり、ユビキチン鎖を基質タンパク質と結合している根元から切りはずしているとの従来からの予想に反しない位置にあった。また、ユビキチンレセプターであるRpn13とRpn10

はいずれもRpn11から70-80Å離れた位置にあった。この距離はユビキチン一つ分の長さが30Åであること、Rpn13、Rpn10はともにユビキチン同士の連結部分を認識することからすると、K48連結型ユビキチン鎖をもつユビキチン化タンパク質が効率よく26Sプロテアソームによって分解されるためには四つ以上のユビキチン鎖が必要という*in vitro*の実験に即したものとなっている。一方、Ubp6はRptリングの開口部からRpn13、Rpn10よりさらに離れた場所に存在していた。Ubp6には長すぎる不必要なユビキチン鎖をトリミングしている可能性やシャトルタンパク質が連れてきた基質タンパク質に対して働いている可能性が考えられている。

26Sプロテアソームの形成

プロテアソーム自体と同様に酵母からヒトまで形成過程も良く保存されており基本的に同じように形成されていることが明らかとなってきている(図2)。

1) 20Sプロテアソーム

20Sプロテアソームは α リング上に β サブユニットが結合して $\alpha\beta$ のハーフプロテアソームとなり、それが二量体化して完成する。そして、20Sプロテアソームの形成には、PAC1-PAC2(出芽酵母Pba1-Pba2)、PAC3-PAC4(出芽酵母Pba3-Pba4)、Ump1の三つのシャペロンが関わっていることがわかっている⁷⁾。Pba1-Pba2は単独で欠損させても20Sプロテアソーム形成にほとんど影響ないが、PAC1-PAC2は増殖に必須でノックアウトマウスは早期胎生致死となる⁸⁾。PAC1-PAC2、PAC3-PAC4によって形成された α リングに β サブユニットは $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 、 $\beta 5$ 、 $\beta 6$ 、 $\beta 1$ の順に結合していく。 $\beta 7$ は最後にハーフプロテアソームが二量体化する際に組み込まれる。この際 $\beta 7$ のC末端15アミノ酸はトランスに $\beta 1$ と $\beta 2$ との境界面に形成される溝にはまり込んで効率よく二量体化されるために働いている。PAC3-PAC4は β サブユニットが結合する側に結合していると思われ、 $\beta 3$ サブユニットが結合する途中で α リングから解離する。一方、PAC1とPAC2(Pba1、Pba2も同様)はともにHbYXモチーフを持ち、PAC1-PAC2は19S複合体が付く側に結合していると思われる。Ump1は動物細胞では $\beta 2$ とともに α リングに結合し20Sプロテアソーム内腔部となる位置に β サブユニットに囲まれて存在すると思われている。 β サブユニットが正しく配置されているかチェックする機能と二量体化形成に働いていると考えられており、完成した新生20SプロテアソームによってPAC1-PAC2とともに分解される。

2) 基底部

p27/Nas2、p28/gankyrin/Nas6、Rpn14/PAAF1、S5b/Hsm3の四つのシャペロンが働いている⁹⁾。四つのシャペロンはまずp27-Rpt5-Rpt4、p28-Rpt3-Rpt6-Rpn14、S5b-Rpt1-

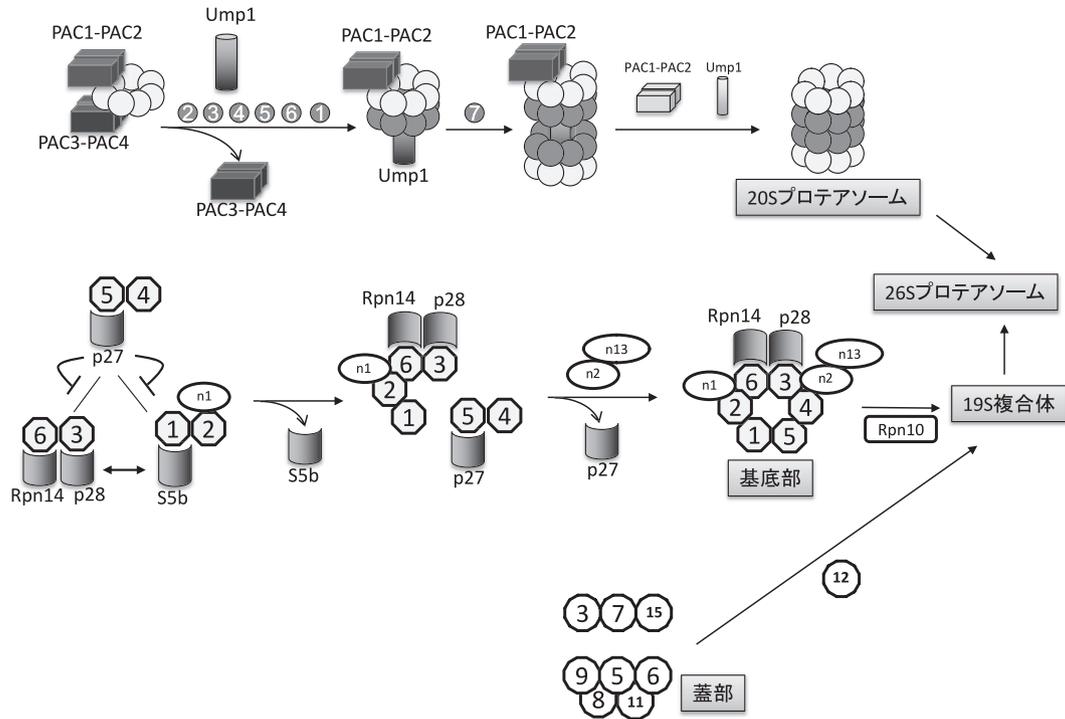


図2 26S プロテアソームの形成過程

20S プロテアソームは PAC1-PAC2, PAC3-PAC4 によって α リングの形成から始まる。 α リング形成後、 β サブユニットが Ump1 とともに順番に組み込まれハーフプロテアソームとなった後、 二つのハーフプロテアソームが $\beta 7$ の組み込みとともに二量体化し完成する。 Ump1 と PAC1-PAC2 は新規合成された 20S プロテアソームによって分解される。 基底部は二つの Rpt サブユニットとシャペロンを含む三つのモジュールが元となって形成される。 p27 は Rpt4-Rpt5 が他の二つのモジュールと時期尚早に結合しないようにする役割を持つ。 蓋部は二つのサブコンプレックスが形成されたのち、 Rpn12 が組み込まれて完成する。 Rpn12 の C 末端は蓋部と基底部の結合を助ける。 黒丸白抜き文字は β サブユニット、 八角形は Rpt サブユニット、 楕円内に n の数字を持つものは数字に相当する Rpn サブユニット、 十二角形は蓋部の Rpn サブユニットを示す。

Rpt2-Rpn1 と Rpt サブユニットを二つずつ含む三つのモジュールを形成する。 これら三つのモジュールと Rpn2, Rpn13 が会合して基底部が形成される。 動物細胞においてはさらにこれらのシャペロンが三つのモジュールの結合順序を規定し、 でたらめに結合しないようにする役目を持っていることがわかっている¹⁰⁾。 形成は p28 と Rpn14 を含むモジュールと S5b を含むモジュールがまず結合し、 それに p27 を含むモジュールが結合するという順序で進行する。 出芽酵母ではさらに Ubp6 が Rpn1 と結合しており、 Rpn1 に結合してくるユビキチン化タンパク質のユビキチン鎖を外して基底部形成を円滑に進ませる働きを持つことが示されている¹¹⁾。

3) 蓋部

蓋部形成専用のシャペロンは現時点で見つかっていない^{12,13)}。 20S プロテアソームのサブユニットや Rpt サブユニットのようにお互いの相関性が高くないのでシャペロンを用いて見分ける必要がないからかもしれない。 Rpn5, Rpn6, Rpn8, Rpn9, Rpn11 からなるサブコンプレックスと Rpn3, Rpn7, Rpn15 からなるサブコンプレックスがで

きてそれらが会合後、 Rpn12 が最後に入って完成する。 Rpn12 の C 末端領域は基底部と蓋部をつなぐ役割を持つらしい。

19S 以外の 20S プロテアソーム活性化因子

PA28 と PA200 というものが見つかっている。 19S 複合体の代わりに α リングに結合して ATP とユビキチンに依存せず 20S プロテアソームのペプチダーゼ活性を上昇させる (表 1)。

1) PA28 $\alpha\beta$

PA28 α と PA28 β は互いに約 50% 同一で、 脊椎動物以降に存在し、 主に細胞質でヘテロ 7 量体を形成して 20S プロテアソームに結合する¹⁴⁾。 そして、 20S プロテアソームの α リングを開きさせ 20S プロテアソームにペプチダーゼ活性を発揮させることが可能である。 INF- γ で発現が誘導されることから、 同じく INF- γ で誘導される免疫プロテアソームとの協調を予想させるが、 意外にもそのような協調性を示すデータはこれまで得られていない。 PA28 の欠損によって影響を受ける抗原ペプチドは限定的であるこ

表1 真核生物における20Sプロテアソーム活性化因子

活性化因子	19S複合体	PA28 $\alpha\beta$	PA28 γ	PA200
生物種	全て	脊椎動物	後生生物と粘菌	ほぼ全て*
ユビキチンとATPへの依存性	あり	なし	なし	なし
構成	蓋部 (Rpn3, Rpn5-9, Rpn11, 12, 15) と基底部 (Rpt1-6, Rpn1, 2, 13) と Rpn10	PA28 α と PA28 β からなるヘテロ7量体	ホモ7量体	単量体
機能と特徴	ユビキチン化タンパク質の分解, 転写活性化**, ヒストンのメチル化制御**	特定の抗原ペプチド生成, インターフェロン γ で誘導	細胞増殖の制御, 特定のタンパク質分解促進, p53のユビキチン化促進	ミトコンドリアの機能維持, 精子形成, 20Sプロテアソーム形成
別称	PA700	REG $\alpha\beta$, 11S $\alpha\beta$	REG γ , 11S γ	Blm10 (出芽酵母)

*少なくとも現在, 分裂酵母とシロウジョウバエには見つからない. 保存性が低過ぎて相同性検索で検出できないのか, 本当にPA200にあたるものが存在しないのかは不明.

**20Sプロテアソームによるタンパク質分解を必要としない機能

と, 免疫プロテアソームとは異なり調べられたほとんどすべての組織や細胞種で発現が見られることなどからPA28 $\alpha\beta$ の抗原提示への関与はPA28 $\alpha\beta$ の本質的な機能ではないかもしれない. 例えば α リングを開口させ20Sプロテアソームが産生するペプチドの排出を促進する機能などが考えられる. しかし, 19S複合体と比較して実際にペプチド排出の効率に差があるのか, あったならどうしてそのような差が生まれるのかを検証する必要があるだろう.

2) PA28 γ

PA28 γ は後生生物一般からさらに単細胞の粘菌 (*Dictyostelium*) にも存在することからPA28 γ がPA28ファミリーの祖先遺伝子と思われる¹⁵⁾. PA28 $\alpha\beta$ とは約25%同一のアミノ酸配列を持ち, ホモ7量体を形成して20Sプロテアソームに結合する. PA28 $\alpha\beta$ とは異なりほとんどが核に存在しインターフェロン γ の影響も受けない. PA28 γ の局在と安定性に関してはユビキチン様タンパク質SUMO (Small Ubiquitin-related Modifier) 化されると細胞質に運ばれ安定化するという報告がある¹⁶⁾. *in vitro*ではトリプシン様活性を上昇させるという報告があるが, どのようにトリプシン様活性のみを上昇させているのか定かではない. 興味深いのはPA28 γ が19S複合体に依存せずSRC-3やp21, Smurf1などタンパク質の分解を促進する例が見つかることである. さらにプロテアソームと関係なくMDM2とp53との三者複合体を形成し, MDM2によるp53のユビキチン化を促進するという機能も報告されている. PA28 γ ノックアウトマウスは成長遅延を示し, ノックアウトマウス由来の線維芽細胞はG1/S期の進行が遅れやアポトーシスを起こし易いことからPA28 γ はPA28 $\alpha\beta$ よりも増殖や成長など, より基本的な細胞機能に関与しているようである.

3) PA200 (出芽酵母ではBlm10)

*in vitro*のアッセイ系で20Sプロテアソームの活性化因子として単離された250 kDaのタンパク質である¹⁷⁾. 32個のHEAT (Huntingtin-elongation factor 3-PR65/A subunit of PP2A-lipid kinase TOR) リピートで2巻きの蝸牛の殻のような構造を形成し, 20Sプロテアソームに結合する. PA200による α リングの開口にはPA200のC末端3残基が α 5- α 6間のポケットに刺さることが必要で, 特にHbYXモチーフと同じようにC末端一つ手前にあるチロシン残基が重要であることが分かっている. 一次配列の保存性は低く出芽酵母とヒトで20%以下の同一性しか示さない. また分裂酵母とシロウジョウバエには見つからない. 出芽酵母, マウス, シロイヌナズナで遺伝子欠損体が作製されているがいずれにおいても増殖に必須ではなかった. これまでに出芽酵母欠損変異体の解析からミトコンドリア機能維持への関与, マウスの解析から精巣に強く発現し, 欠損による精子形成異常が報告されている. しかし, これらの表現型とプロテアソーム機能との関連は付いておらず, プロテアソームに対する役割も小さなペプチド分解促進, 19S複合体とハイブリッドプロテアソームを形成した際の20Sプロテアソーム内のペプチド排出促進, またハーフプロテアソームとも結合するのでプロテアソーム形成と成熟化への関与, 20Sプロテアソームが完成するまで19S複合体が結合するのを阻止するなど諸説ある. PA200が分解に関わるタンパク質はこれまで見つからないので, このようなタンパク質が今後見つければPA200の機能は明らかになって行くと思われる.

脊椎動物特異的に見られる20Sプロテアソーム

プロテアソームによって生成されたペプチド断片は, 主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex: MHC)

クラス I 上に提示され、CD8+ T 細胞に認識される抗原ペプチドとして利用されるためプロテアソームと免疫との関係は深い。脊椎動物においては先に述べた PA28 $\alpha\beta$ に加え標準型の 20S プロテアソームとは異なる触媒サブユニットを持ち、免疫反応に関わる 20S プロテアソームが 2 種類見つかっている (図 3)。

1) 免疫プロテアソーム

MHC の出現に合わせて脊椎動物の免疫組織には触媒サブユニットである $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 5$ がそれぞれ $\beta 1i$, $\beta 2i$, $\beta 5i$ に置き換わった免疫プロテアソームが存在する¹⁴⁾。免疫プロテアソームの割合は INF- γ で増加し、抗原ペプチドの生成も増強されることが知られている。MHC クラス I 結合ペプチドは 8 から 10 アミノ酸であることと C 末端が疎水性、もしくは塩基性であることが必要である。免疫プロテアソームの触媒活性は標準型と変わらないものの標準型が普段あまり切断しないような切断箇所を切ることで、抗原ペプチドの生成を増強しているらしい。

2) 胸腺プロテアソーム

免疫プロテアソームよりさらに部位特異的なものとして胸腺皮質上皮細胞には $\beta 5i$ の代わりに $\beta 5t$ が組み込まれた胸腺プロテアソームが存在し、胸腺における CD8+ T 細胞の正の選択に不可欠な役割を持つことがわかっている¹⁸⁾。 $\beta 5t$ は $\beta 5$ や $\beta 5i$ と高い相同性を持つが、基質特異性を決める S1 ポケットのアミノ酸組成は全く異なっているものとなっていた。 $\beta 5$ や $\beta 5i$ の S1 ポケットは疎水性アミノ酸で構成され、キモトリプシン様活性を発揮するが、 $\beta 5t$ においては親水性アミノ酸で構成されている。この結果、胸腺プロテアソームは標準型や免疫プロテアソームとは異なり、正の選択に関わる特殊なペプチド断片を MHC

クラス I に提示することが可能となっていると考えられている。

オーソドックスではないプロテアソームの機能

プロテアソームがユビキチン化タンパク質の分解だけに関与しているのならプロテアソームは単なるユビキチン経路の末端構成因子ということになる。しかし、実際にはユビキチン非依存的な分解を行ったり、タンパク質分解とは全く関係ない機能を持ったりしている。

1) ユビキチン非依存的な分解/20S プロテアソームによる分解

オルニチン脱炭酸酵素 (ODC) はユビキチン化されずに直接 26S プロテアソームによって分解されることが知られている¹⁹⁾。また、少なくとも *in vitro* において 20S プロテアソームは元々不安定な構造を持つタンパク質 (p21 や α シヌクレインなど) や酸化ストレスなどにより傷害を受け疎水領域がむき出しになったタンパク質をユビキチンと ATP 非依存的に分解することができる²⁰⁾。p53 に関しては NADH 濃度が低い時、20S プロテアソームと結合している NQO1 と p53 が結合するようになりユビキチン化を介さずに 20S プロテアソームが p53 を分解できることがわかっている。

2) タンパク質分解とは独立した 19S 複合体の機能

19S 複合体はタンパク質分解とは関係のない機能をもつことが知られている²¹⁾。例えば、ヒストンのメチル化、アセチル化への関与である。また 19S 複合体が Gal4 の結合したプロモーター領域に SAGA (Spt-Ada-Gcn5-Acetyltransferase) 複合体が結合するのを促進して転写活性化に関わっていることや、Sem1 (Rpn15) が TREX-2 (TRanscrip-

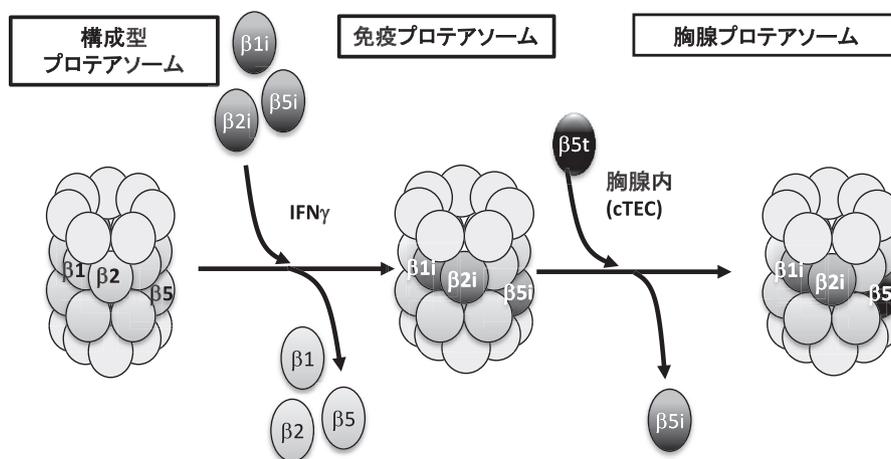


図 3 脊椎動物特異的なプロテアソーム

脊椎動物にはすべての真核生物に保存された構成型プロテアソームに加えて、異なる触媒サブユニットを持つ 2 種類のプロテアソームを持っている。免疫プロテアソームは INF- γ で誘導される $\beta 1i$, $\beta 2i$, $\beta 5i$ を持つ。免疫組織 (脾臓, 胸腺) には常に存在する。胸腺プロテアソームは $\beta 5i$ がさらに胸腺特異的に発現している $\beta 5t$ に置き換わり胸腺にのみ存在する。

tion EXport-2またはTHSC)複合体のサブユニットとしても同定されmRNAの核外排出にも関わっていることなども知られている。

おわりに

1997年に出芽酵母の2002年にウシの20Sプロテアソームの構造が明らかになって以来^{22,23)}, 難攻不落かと思われた26Sプロテアソームの構造が, この1, 2年ですいぶん明らかになってきた。19S複合体の蓋部は9個のサブユニットからなるが, 脱ユビキチン化酵素Rpn11以外に個別の機能が明らかになっているものはない。個別の機能を解析するのがこれまで困難だったのは, 一つのサブユニットの変異によって蓋部全体の構造が影響を受け機能低下してしまうことが多いためである。より詳しい構造が明らかになれば蓋部全体の構造に影響を与えず個別のサブユニットに対する変異導入が可能となり, このような変異体の解析から各サブユニット特異的な機能解析が進められるであろう。今後さらに機能と構造との照らし合わせが可能となることで, プロテアソームがよりわかってくるに違いない。

文 献

- Glickman, M.H., Rubin, D.M., Coux, O., Wefes, I., Pfeifer, G., Cjeka, Z., Baumeister, W., Fried, V.A., & Finley, D. (1998) *Cell*, 94, 615-623.
- Tomko, R.J., Jr., Funakoshi, M., Schneider, K., Wang, J., & Hochstrasser, M. (2010) *Mol. Cell*, 38, 393-403.
- Tian, G., Park, S., Lee, M.J., Huck, B., McAllister, F., Hill, C. P., Gygi, S.P., & Finley, D. (2011) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 18, 1259-1267.
- Lander, G.C., Estrin, E., Matyskiela, M.E., Bashore, C., Nogales, E., & Martin, A. (2012) *Nature*, 482, 186-191.
- Lasker, K., Forster, F., Bohn, S., Walzthoeni, T., Villa, E., Unverdorben, P., Beck, F., Aebersold, R., Sali, A., & Baumeister, W. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 1380-1387.
- Verma, R., Aravind, L., Oania, R., McDonald, W.H., Yates, J. R., 3rd, Koonin, E.V., & Deshaies, R.J. (2002) *Science*, 298, 611-615.
- Murata, S., Yashiroda, H., & Tanaka, K. (2009) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 10, 104-115.
- Sasaki, K., Hamazaki, J., Koike, M., Hirano, Y., Komatsu, M., Uchiyama, Y., Tanaka, K., & Murata, S. (2010) *Mol. Cell Biol.*, 30, 3864-3874.
- Tomko, R.J., Jr. & Hochstrasser, M. (2011) *Cell Biochem. Biophys.*, 60, 13-20.
- Kaneko, T., Hamazaki, J., Iemura, S., Sasaki, K., Furuyama, K., Natsume, T., Tanaka, K., & Murata, S. (2009) *Cell*, 137, 914-925.
- Sakata, E., Stengel, F., Fukunaga, K., Zhou, M., Saeki, Y., Forster, F., Baumeister, W., Tanaka, K., & Robinson, C.V. (2011) *Mol. Cell*, 42, 637-649.
- Fukunaga, K., Kudo, T., Toh-e, A., Tanaka, K., & Saeki, Y. (2010) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 396, 1048-1053.
- Tomko, R.J., Jr. & Hochstrasser, M. (2011) *Mol. Cell*, 44, 907-917.
- Sijts, E.J. & Kloetzel, P.M. (2011) *Cell Mol. Life Sci.*, 68, 1491-1502.
- Mao, I., Liu, J., Li, X., & Luo, H. (2008) *Cell Mol. Life Sci.*, 65, 3971-3980.
- Wu, Y., Wang, L., Zhou, P., Wang, G., Zeng, Y., Wang, Y., Liu, J., Zhang, B., Liu, S., Luo, H., & Li, X. (2011) *Cell Res.*, 21, 807-816.
- Savulescu, A.F. & Glickman, M.H. (2011) *Mol. Cell Proteomics*, 10, R110 006890.
- Takahama, Y., Takada, K., Murata, S., & Tanaka, K. (2012) *Curr. Opin. Immunol.*, 24, 92-98.
- Kahana, C. (2009) *Cell Mol. Life Sci.*, 66, 2479-2488.
- Asher, G. & Shaul, Y. (2006) *Isr. Med. Assoc. J.*, 8, 229-232.
- Kwak, J., Workman, J.L., & Lee, D. (2011) *Biochim. Biophys. Acta*, 1809, 88-96.
- Groll, M., Ditzel, L., Lowe, J., Stock, D., Bochtler, M., Bartunik, H.D., & Huber, R. (1997) *Nature*, 386, 463-471.
- Unno, M., Mizushima, T., Morimoto, Y., Tomisugi, Y., Tanaka, K., Yasuoka, N., & Tsukihara, T. (2002) *Structure*, 10, 609-618.