

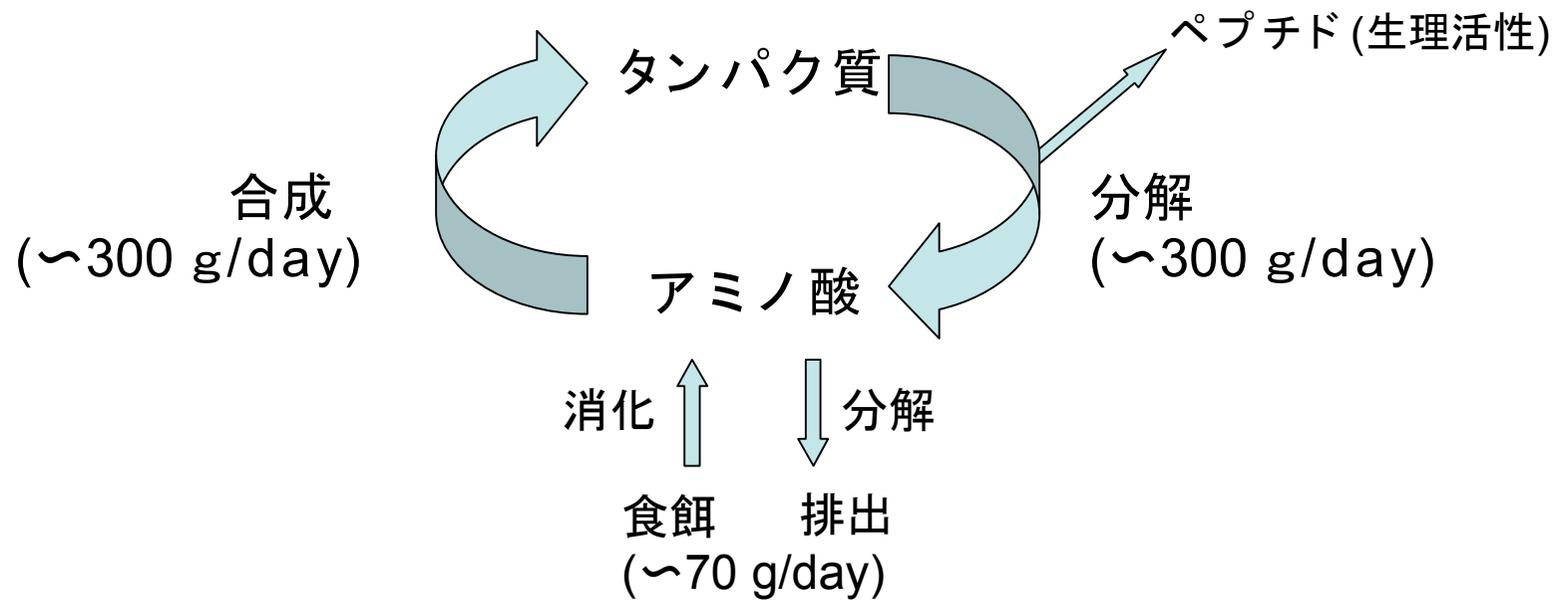
科学技術政策研究所シンポジウム：近未来への招待状  
～ナイスステップな研究者2009からのメッセージ～  
文部科学省第2講堂 4月22日(2010) 東京

# 蛋白質リサイクルシステムの意義 とその破綻による疾病

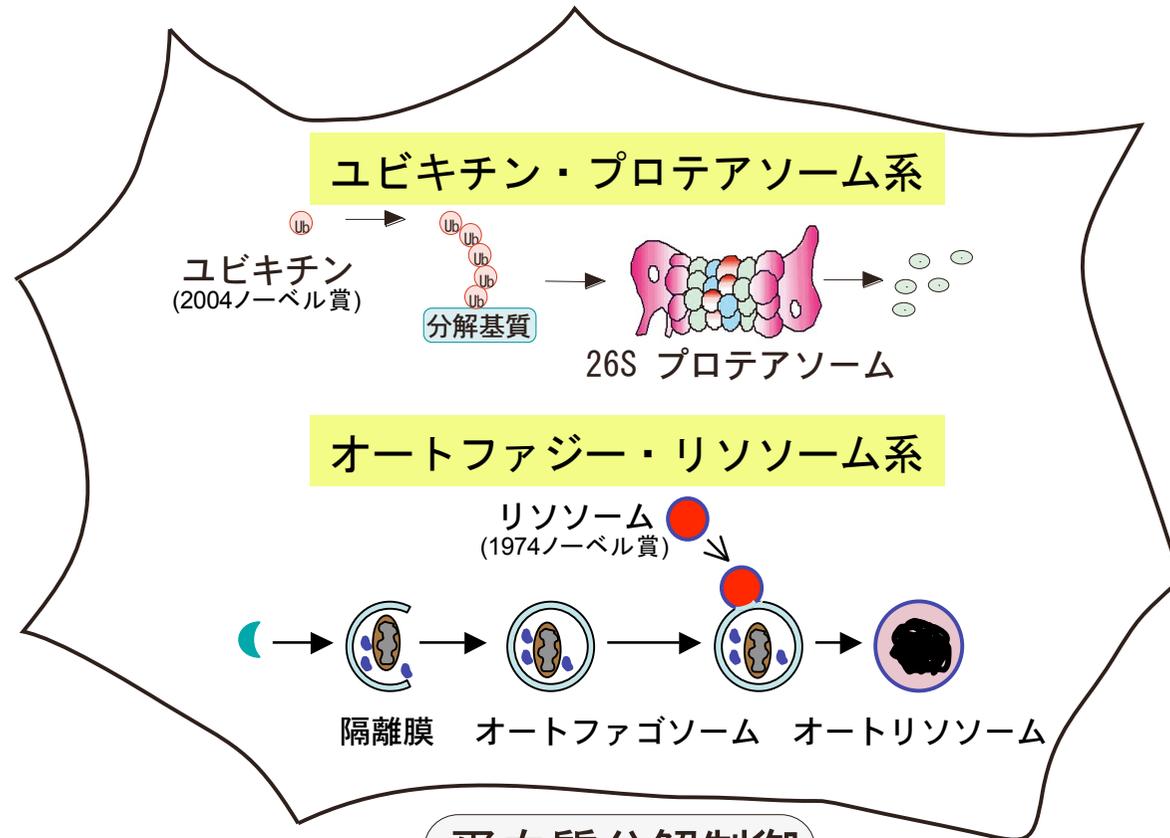
田中 啓二

東京都臨床医学総合研究所

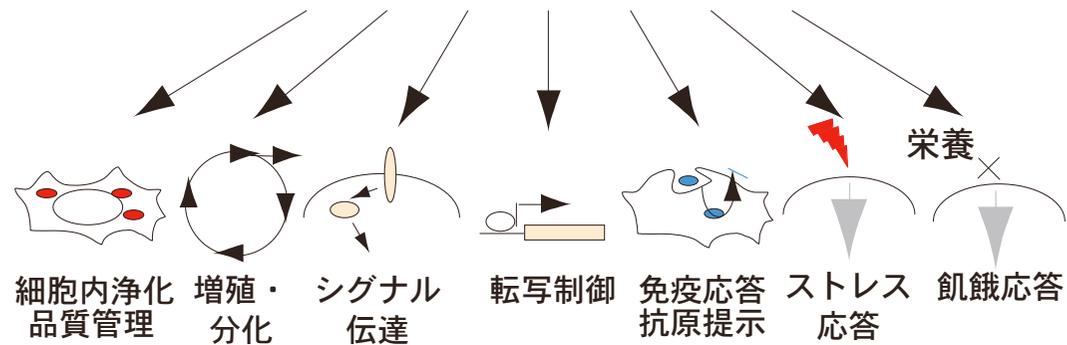
# 成人の1日あたりの蛋白質代謝



# 細胞内の大規模な蛋白質分解システム

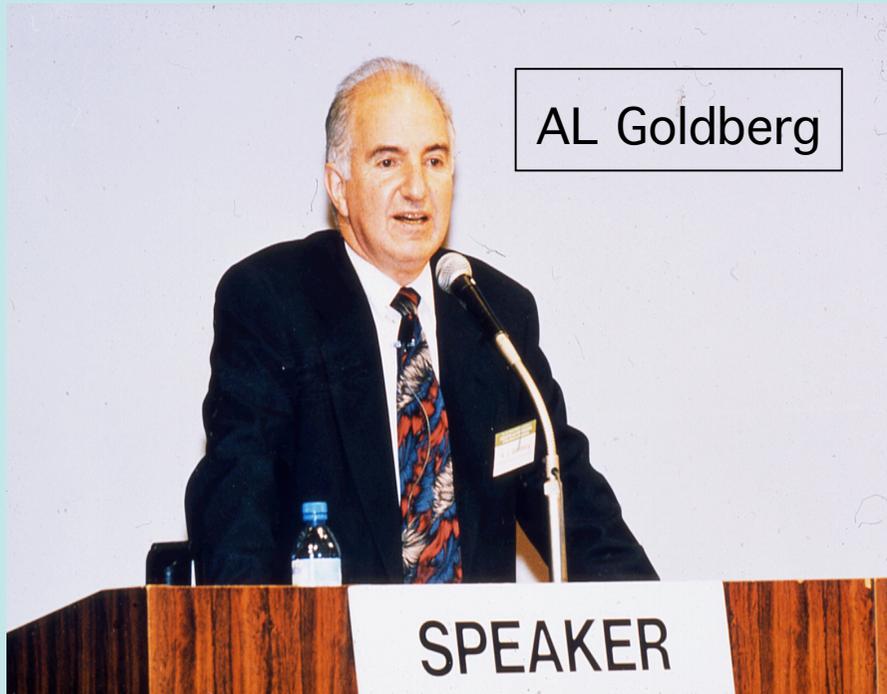


## 蛋白質分解制御

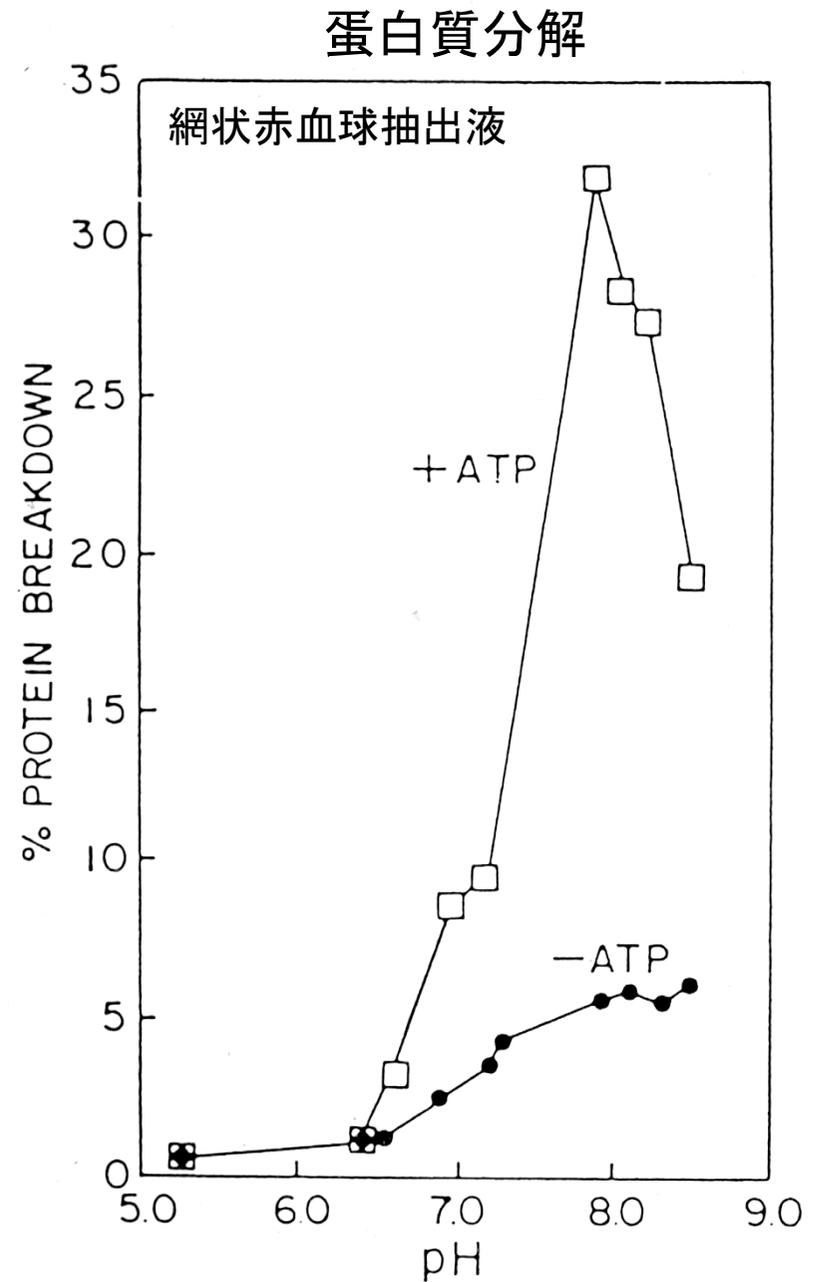


## 多彩な生理機能と病態

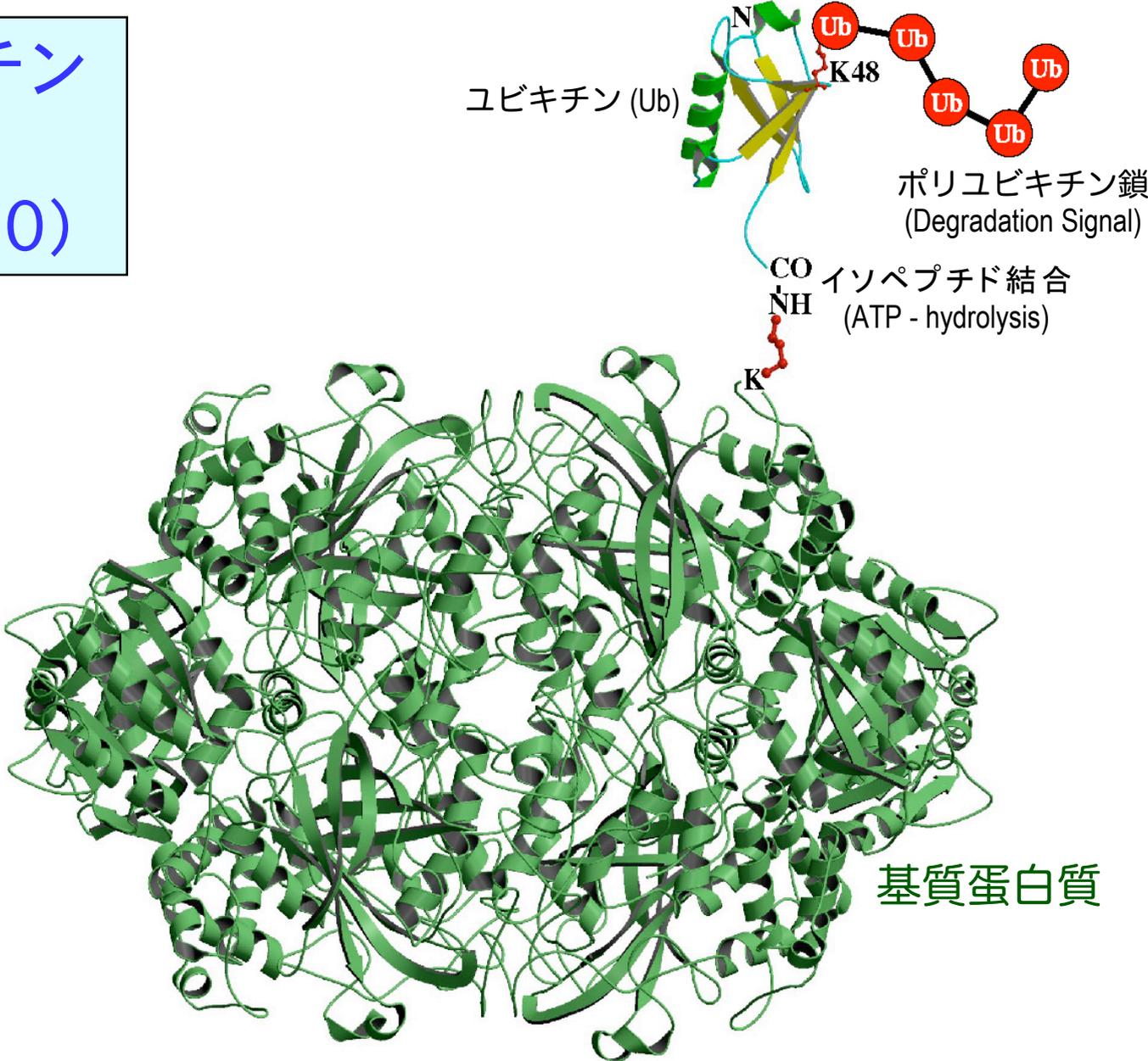
**MV Simpson : “生細胞における  
蛋白質分解には代謝エネルギー  
(ATP-hydrolysis) が必要である”.**  
J Biol Chem 201, 143-54, 1953



**JD Etlinger and AL Goldberg : A soluble ATP-  
dependent proteolytic system responsible for  
the degradation of abnormal proteins  
in reticulocytes. (PNAS 74, 54-58, 1977)**



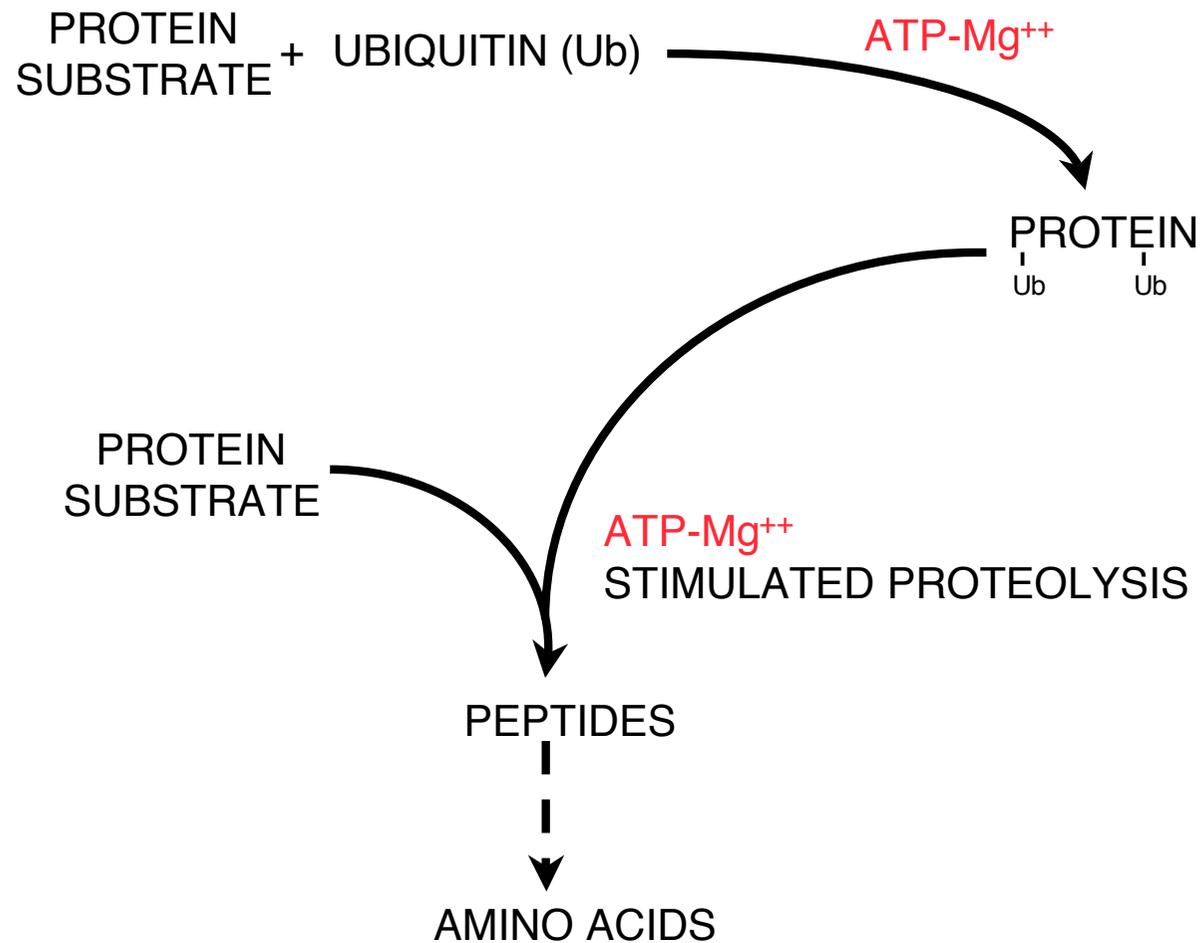
ユビキチン  
仮説  
(~1980)



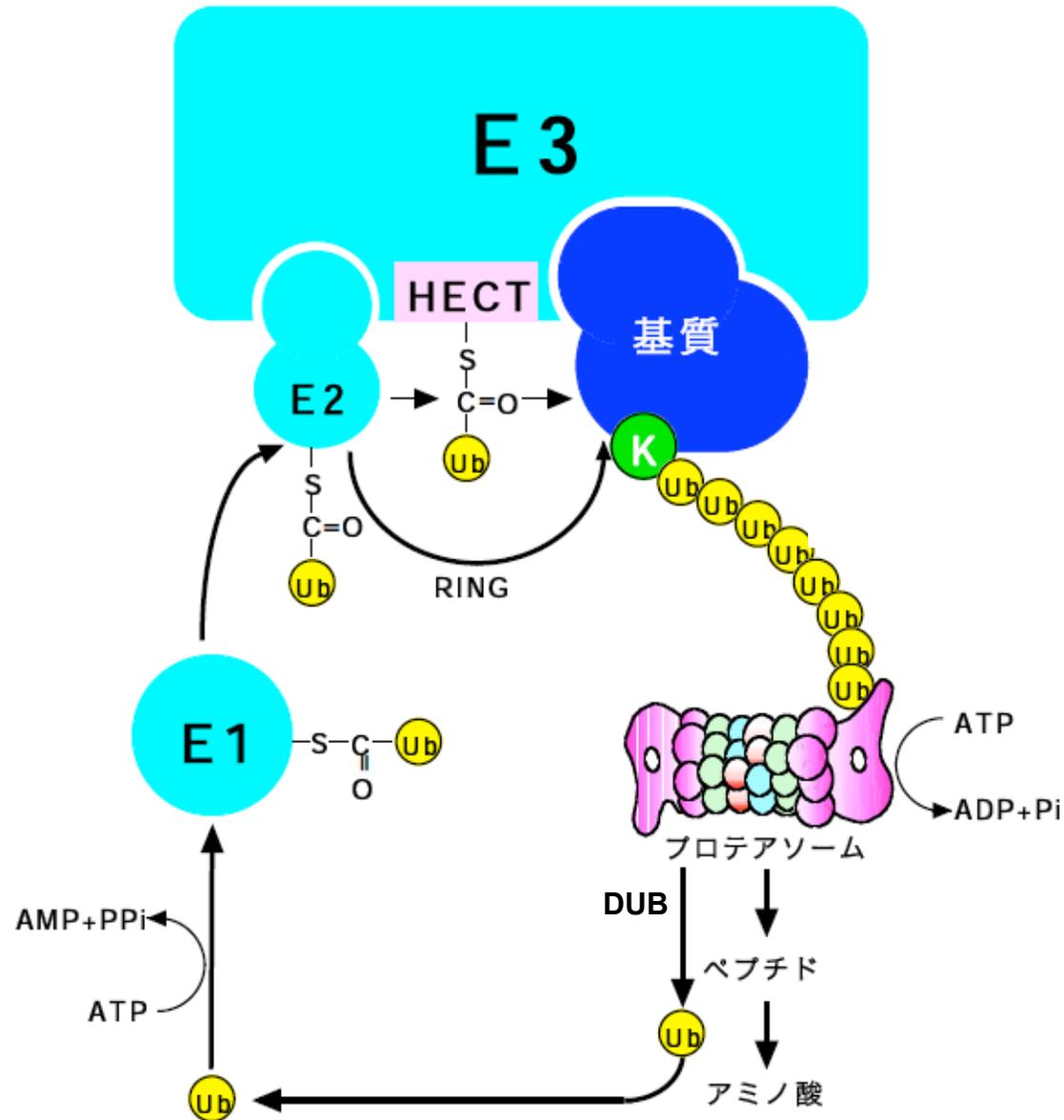
Nobel Prize in Chemistry (2004) A. Hershko, A. Ciechanover, I. Rose  
The discovery of ubiquitin-mediated protein degradation

## エネルギー依存性蛋白質分解機構：2段階仮説

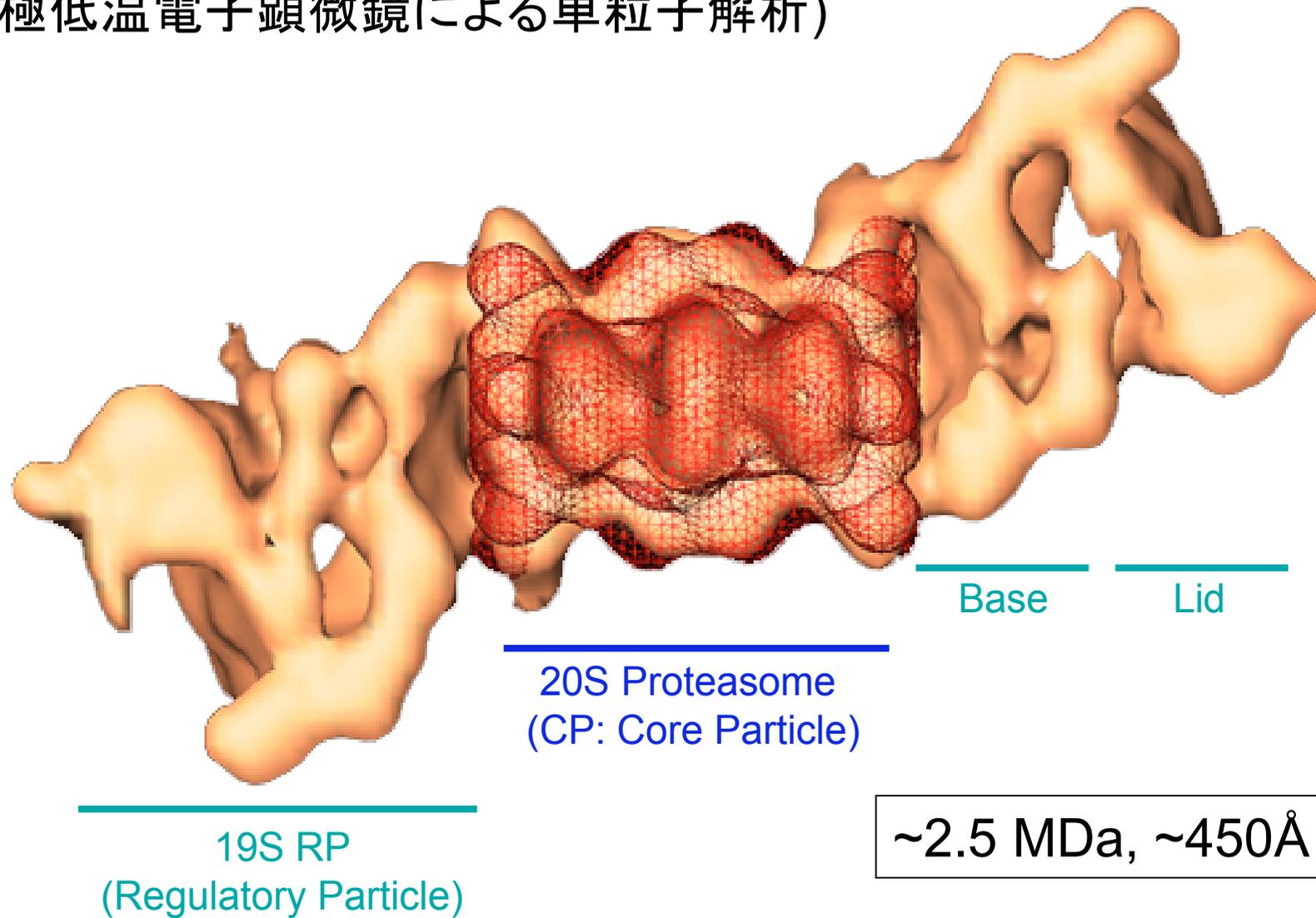
ATP Serves Two Distinct Roles in Protein Degradation, One Requiring and One Independent of Ubiquitin  
K. Tanaka, L. Waxman, and AL. Goldberg: *Journal of Cell Biology* 96, 1580-1585 1983



# ユビキチン・プロテアソームシステム

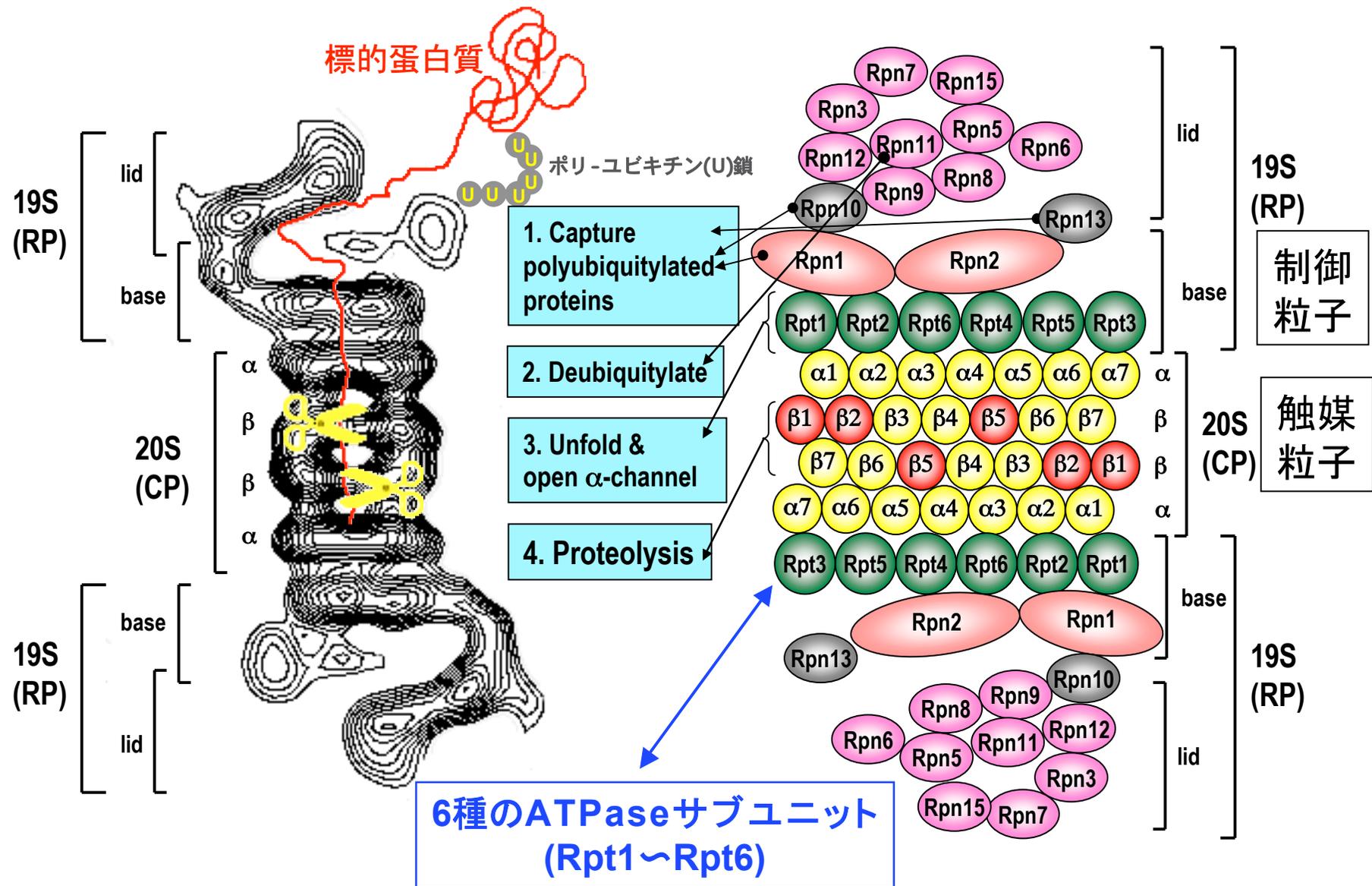


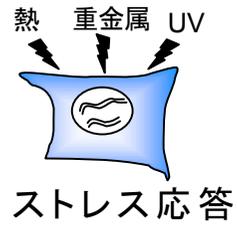
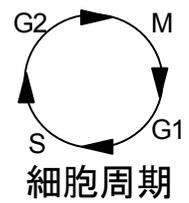
# 26S プロテアソームの立体構造 (極低温電子顕微鏡による単粒子解析)



Collaborate with W Baumeister (Max Institute Germany)

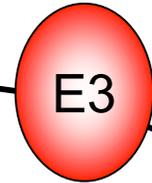
# 26S プロテアソームの分子形状とサブユニット構成



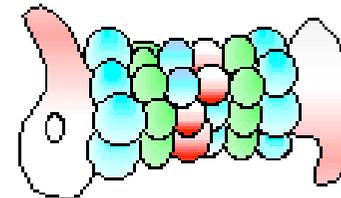


ユビキチン・プロテアソームシステム

ユビキチン

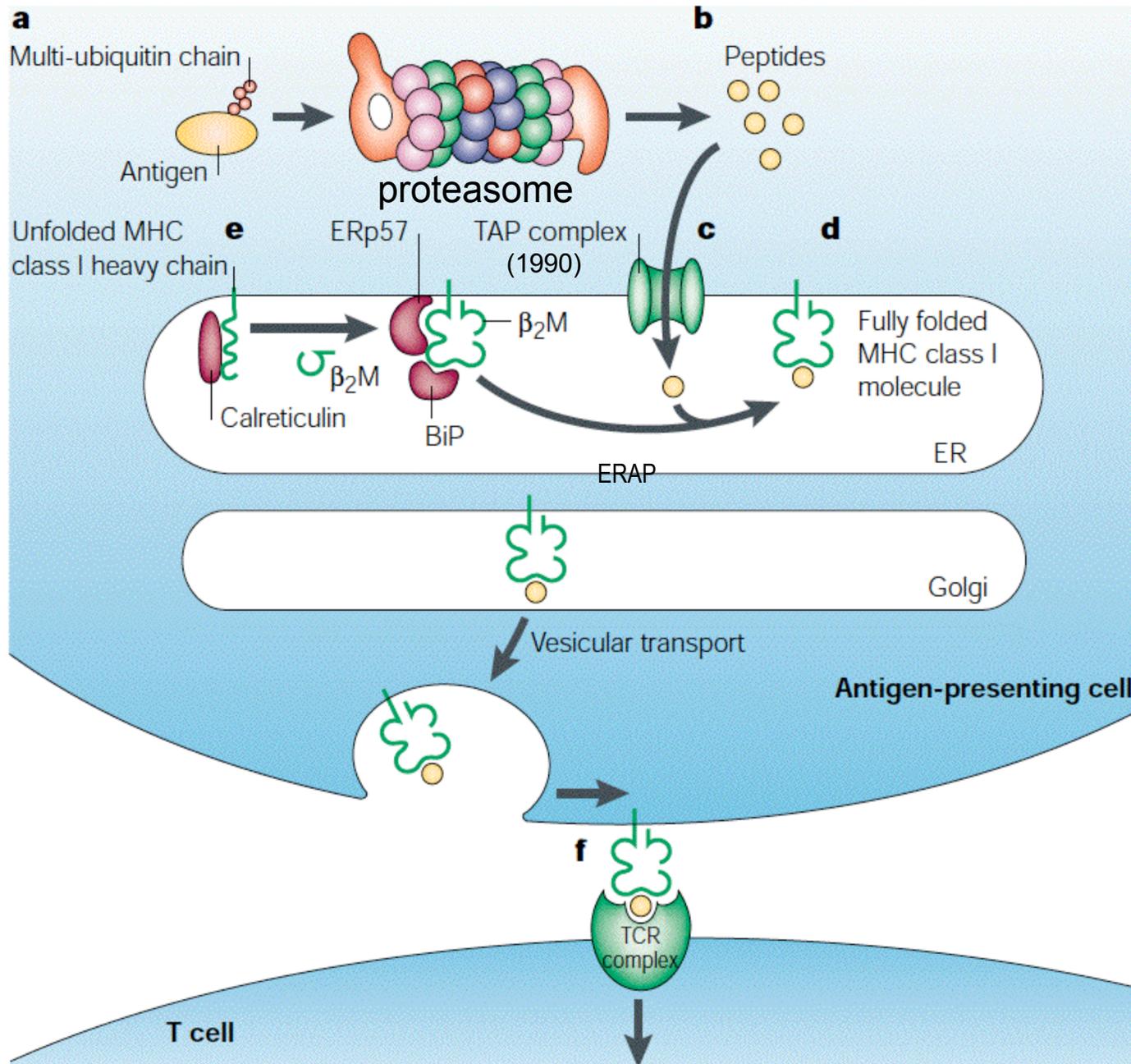


プロテアソーム

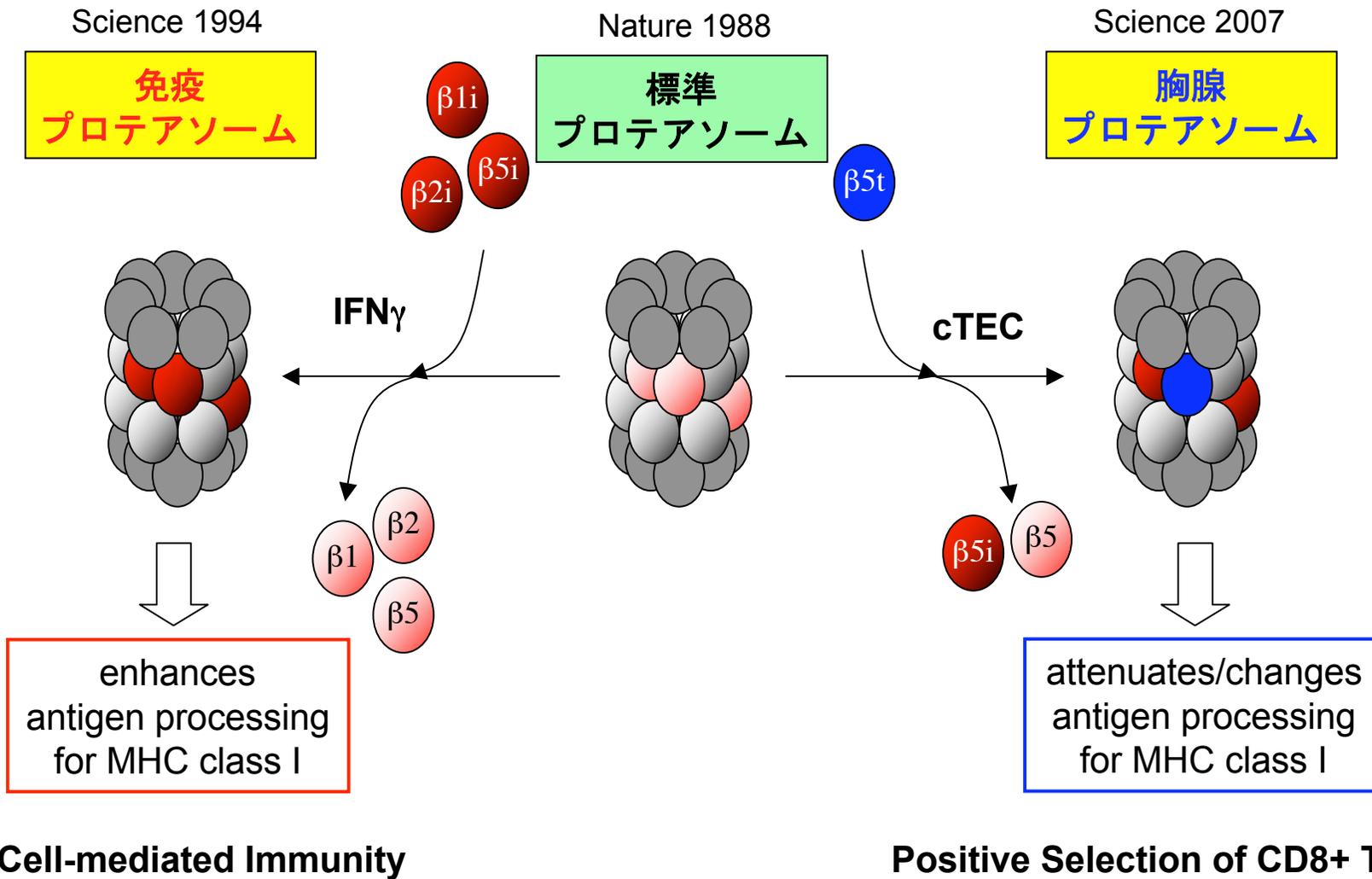


たんぱく質分解

# 内在性抗原のプロセッシング・提示経路（細胞性免疫）



# 免疫応答におけるプロテアソームの分子多様性 Diversity of Proteasomes in Immune Response

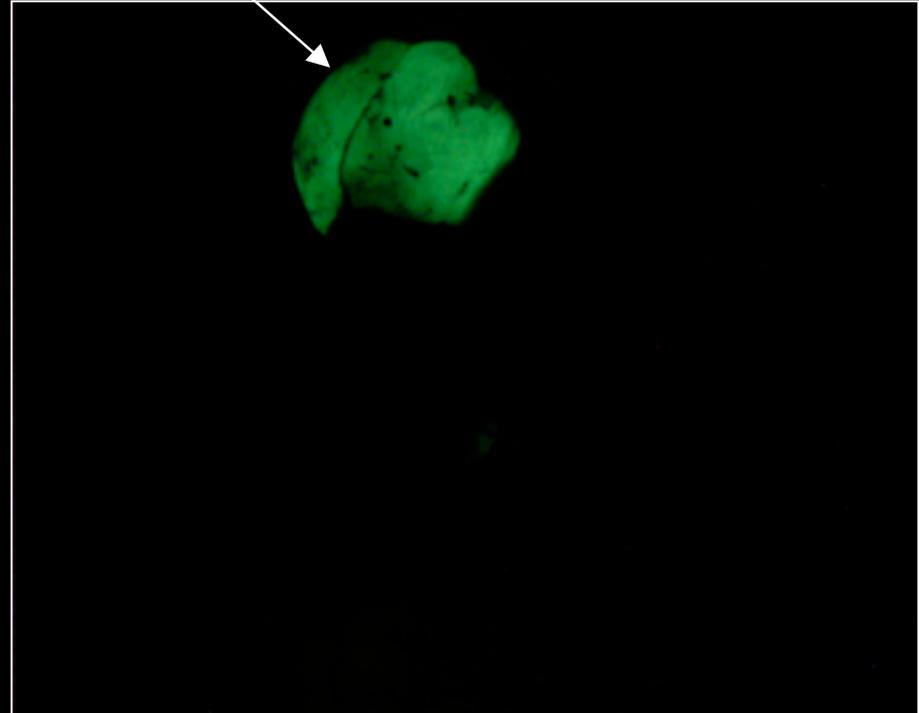


## $\beta 5t$ Knockout / Venus Knock-in Mice

Thymus



Thymus

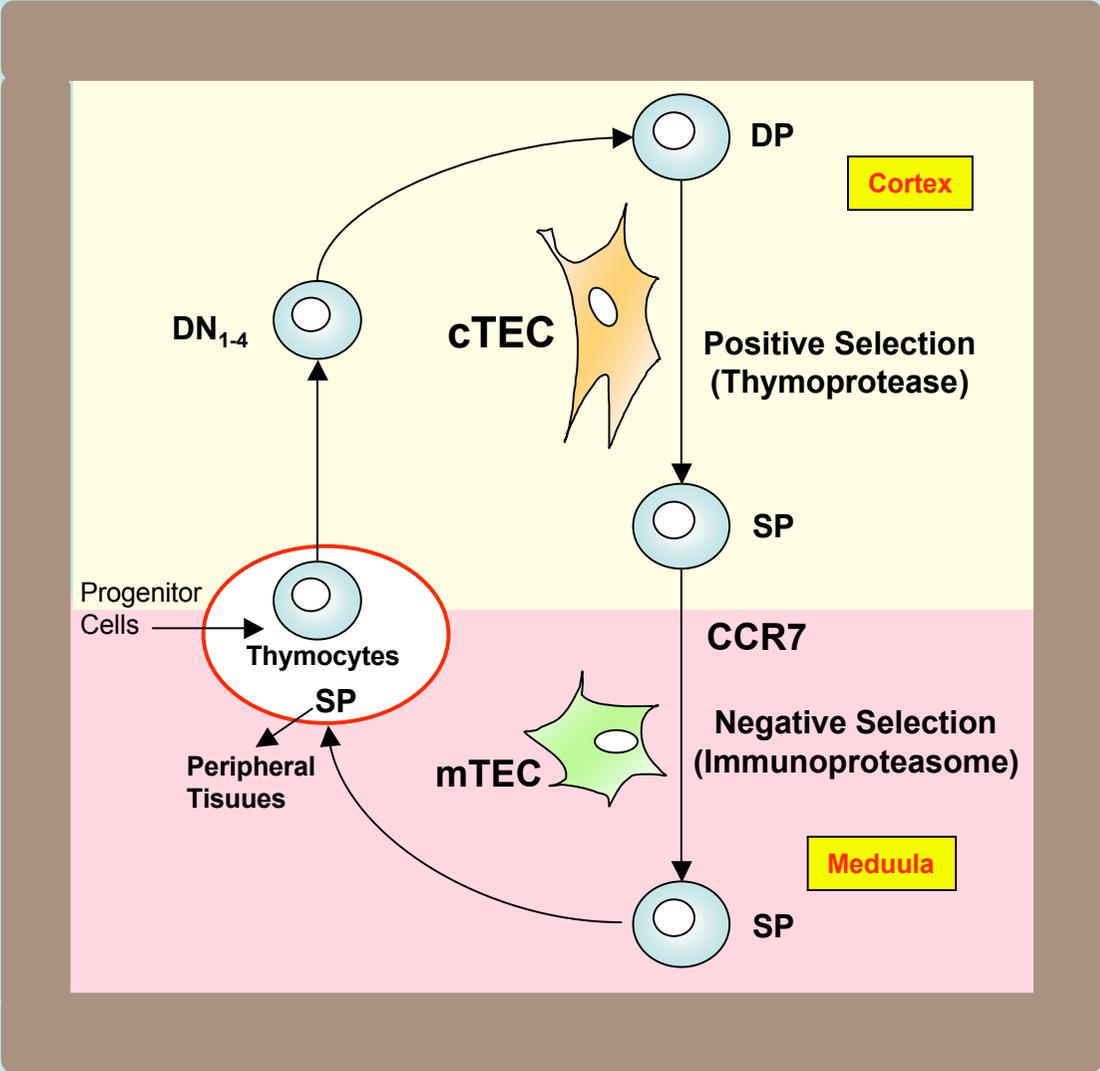
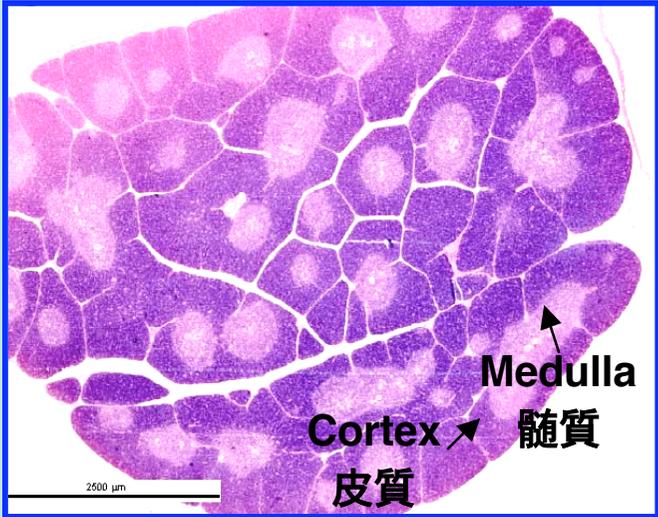


cortical Thymic Epithelial Cell (cTEC)

Murata et al., Science 316: 1349 - 1353 (2007)

# 胸腺におけるT細胞のレパートリー形成 (自己と非自己の識別機構)

## Thymus

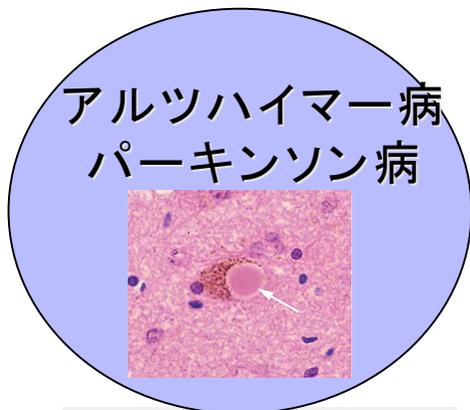


cortical Thymic Epithelial Cell (cTEC)

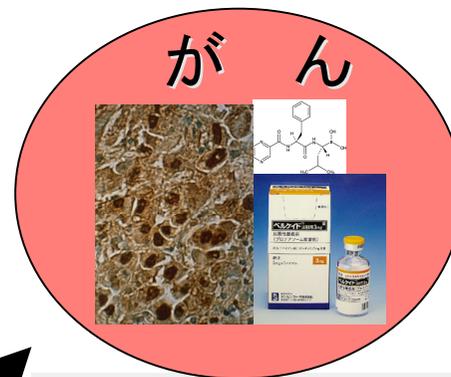
medullary Thymic Epithelial Cell (mTEC)

DN : double negative (CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>) T cells  
 DP : double positive (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) T cells  
 SP : single positive (helper CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> or killer CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>) T cells

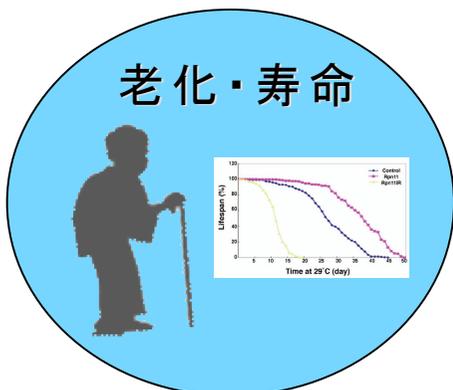
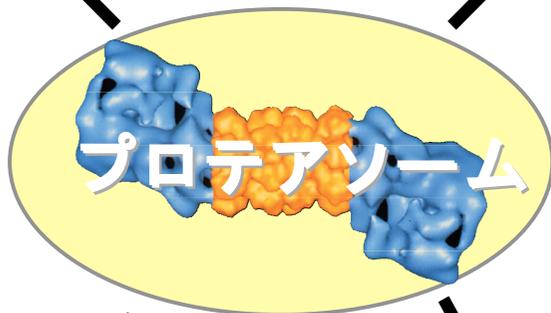
# プロテアソーム機能の破綻と疾患・病態



異常タンパク質の蓄積と  
プロテアソーム機能低下



プロテアソームの異常高発現・異常局在  
プロテアソーム阻害剤の臨床応用



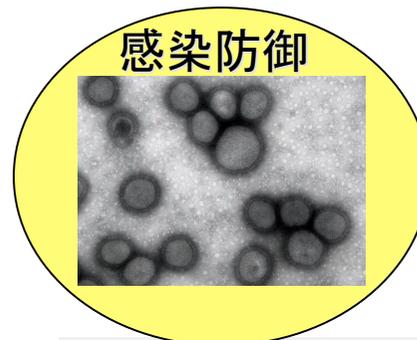
プロテアソーム機能低下と  
タンパク質代謝の低下  
異常蛋白質の蓄積



プロテアソーム機能異常  
に基づく過剰な炎症シグ  
ナル



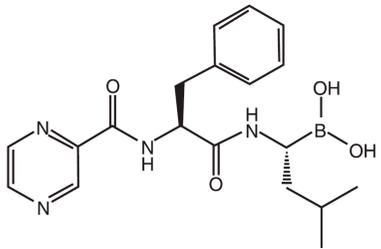
プロテアソームのSNP(一塩基多型)  
が危険因子(機序不明)



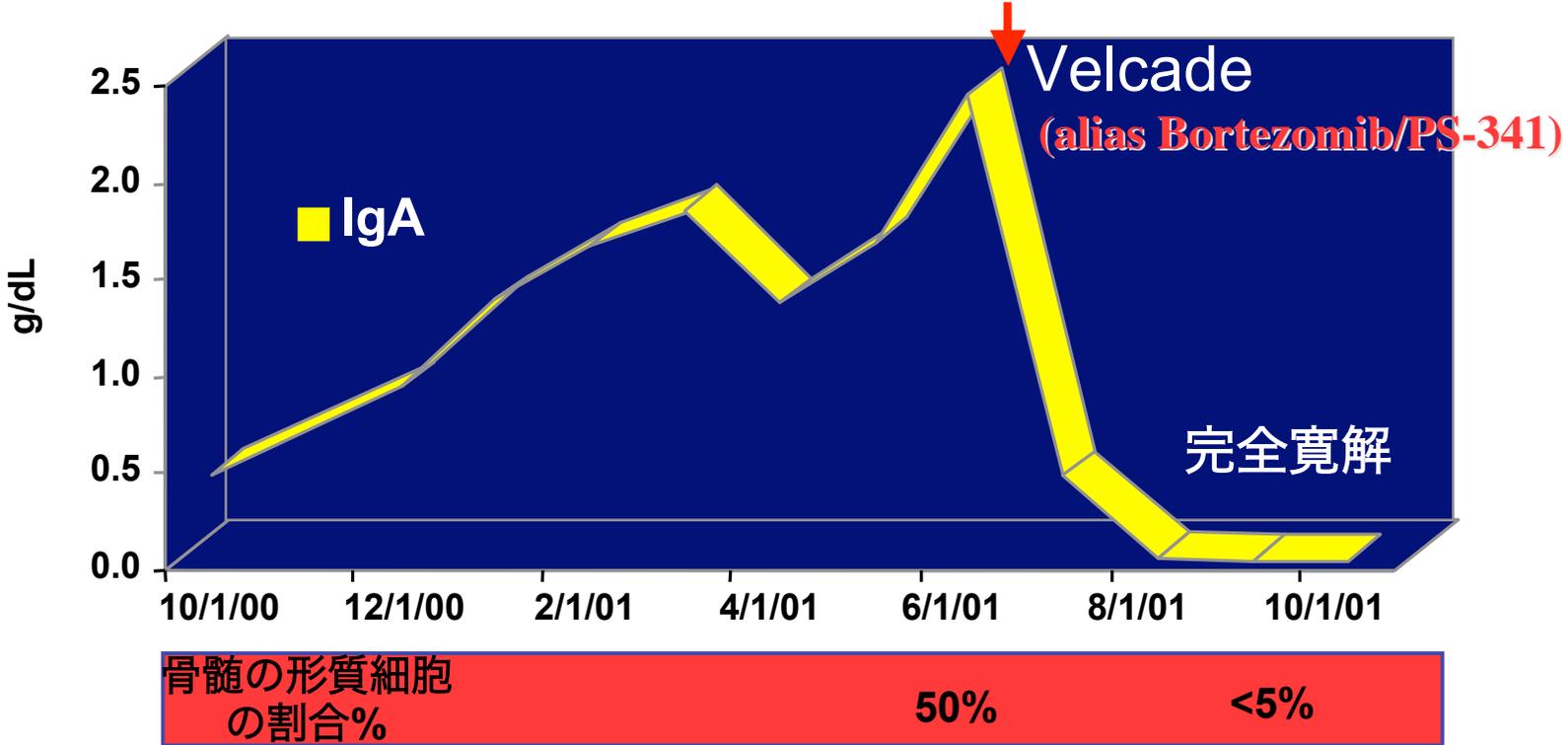
プロテアソームによる  
抗原提示機能の破綻

# プロテソーム阻害剤は有望な抗癌剤である！

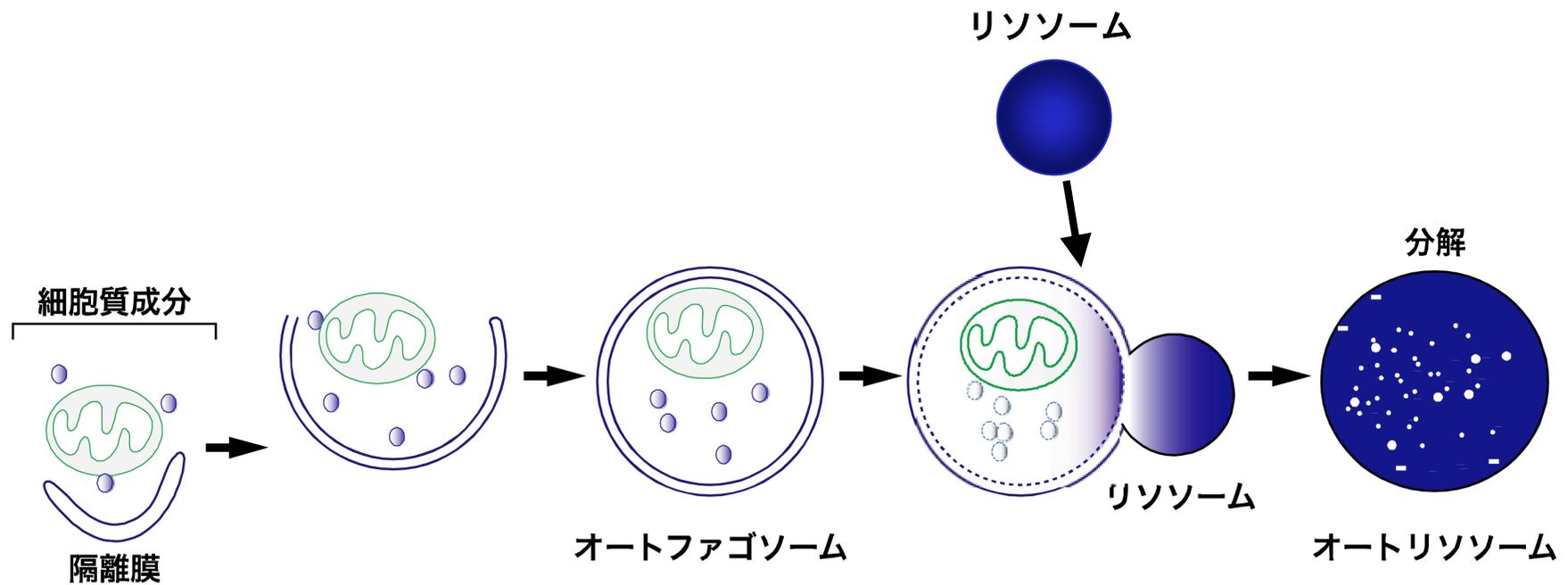
- **ベルケイド** (Velcade / bortezomib / PS-341)
- 現在、世界の85国で臨床応用（日本2006年に認可）
- 開発：Myogen / ProScript / Leukosite (1990年代)
- Millennium Pharmaceuticalsが買収 (1999年)
- 2008年、武田薬品工業が約1兆円で買収！



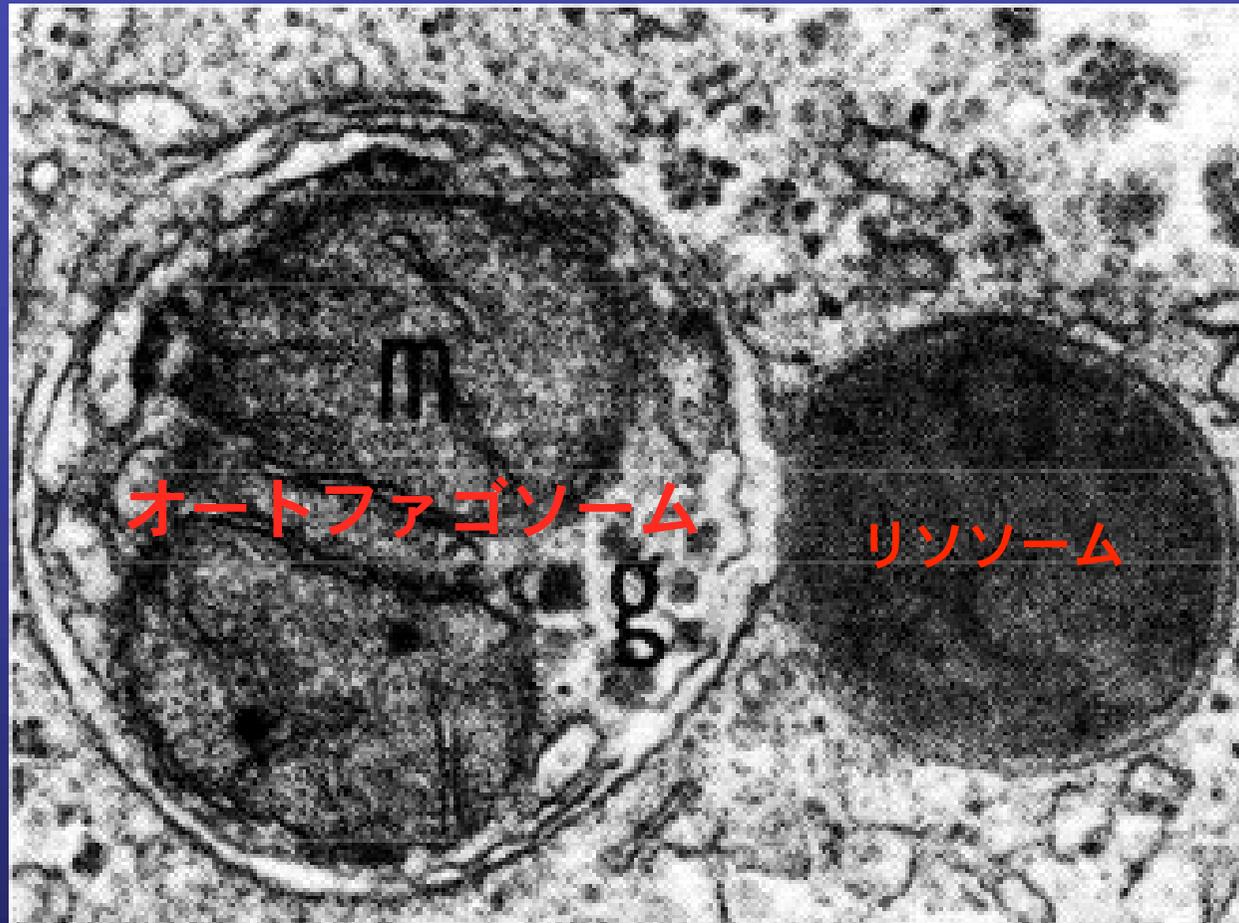
難治性の多発性骨髄腫患者に著効した一例



# オートファジー (Self-Eating: 自食作用)



# 電子顕微鏡によるオートファジーの観察



**EM pictures that cytoplasmic components are transported into lysosomes, meaning autophagy (1960's)**

TP Ashford and KR Porter: *J Cell Biol.*, 1962

# オートファジーの二つの仕組みとその役割

## Starvation-induced or Adaptive Autophagy (Non-selective)

生体高分子新生のための素材およびエネルギー源の供給

Autophagy-deficient yeasts cannot survive under nutrient-deprived condition (**FEBS Lett** 1993)

Autophagy-deficient mice cause the less production of amino acids in neonate starvation period and die within 1 day after birth (**Nature** 2004)

Autophagy is essential for preimplantation development of mouse embryos (**Science** 2008)

## Basal or Constitutive Autophagy (Selective)

恒常的なタンパク質・オルガネラの代謝、易凝集性タンパク質の除去!

Global turnover of cellular components (e.g. long-lived proteins)

Selective clearance of aggregate-prone proteins (aggrephagy)

Selective disposal of excess and damaged organelles (mitophagy, pexophagy, reticulophagy)

Selective disposal of ribosomes (ribophagy) and lipid droplets (macrolipophagy)

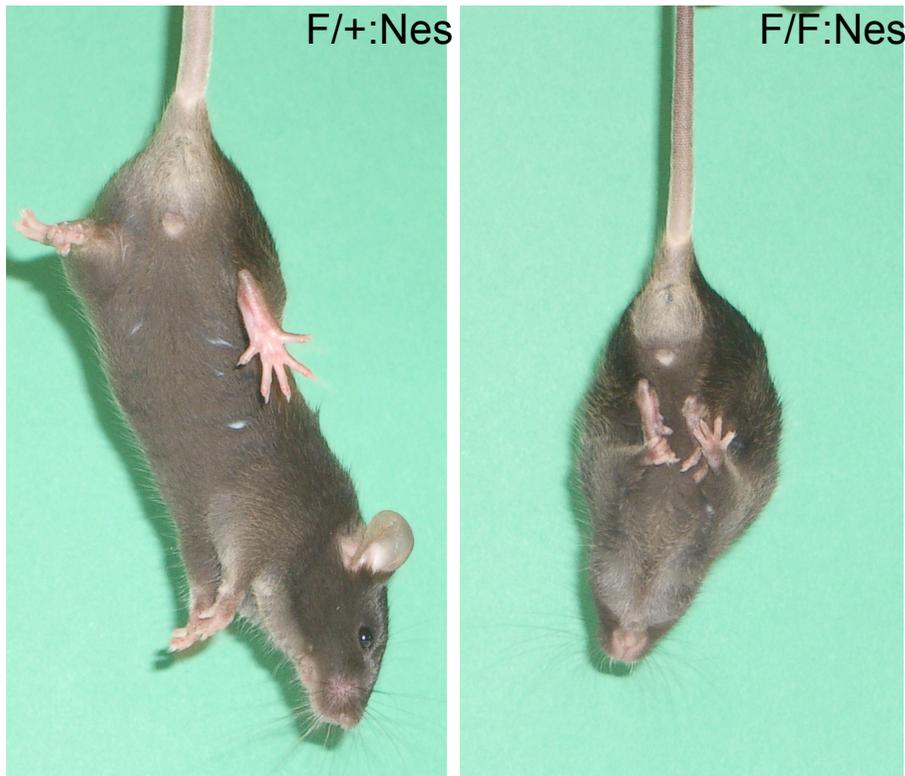
Selective disposal of pathogens (innate immunity)

MHC class II presentation of endogenous proteins (adaptive immunity)

(**J Cell Biol** 2005, **Nature** 2006, **PNAS** 2007, **Cell** 2007, **Nature** 2007, **Cell Metab** 2008a, **Cell Metab** 2008b, **Nature** 2008, **J Biol Chem** 2008, **Mol Biol Cell** 2008, **Nature** 2009, **Nature Cell Biol** 2010, **J Cell Biol** 2010)

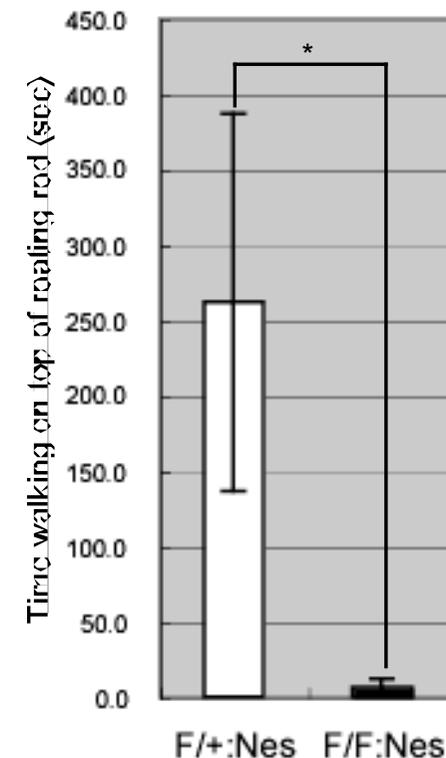
# 中枢神経系でオートファジーを欠損させたマウスは 神経変性疾患の症状を示すようになる

## Abnormal limb-clasping reflexes

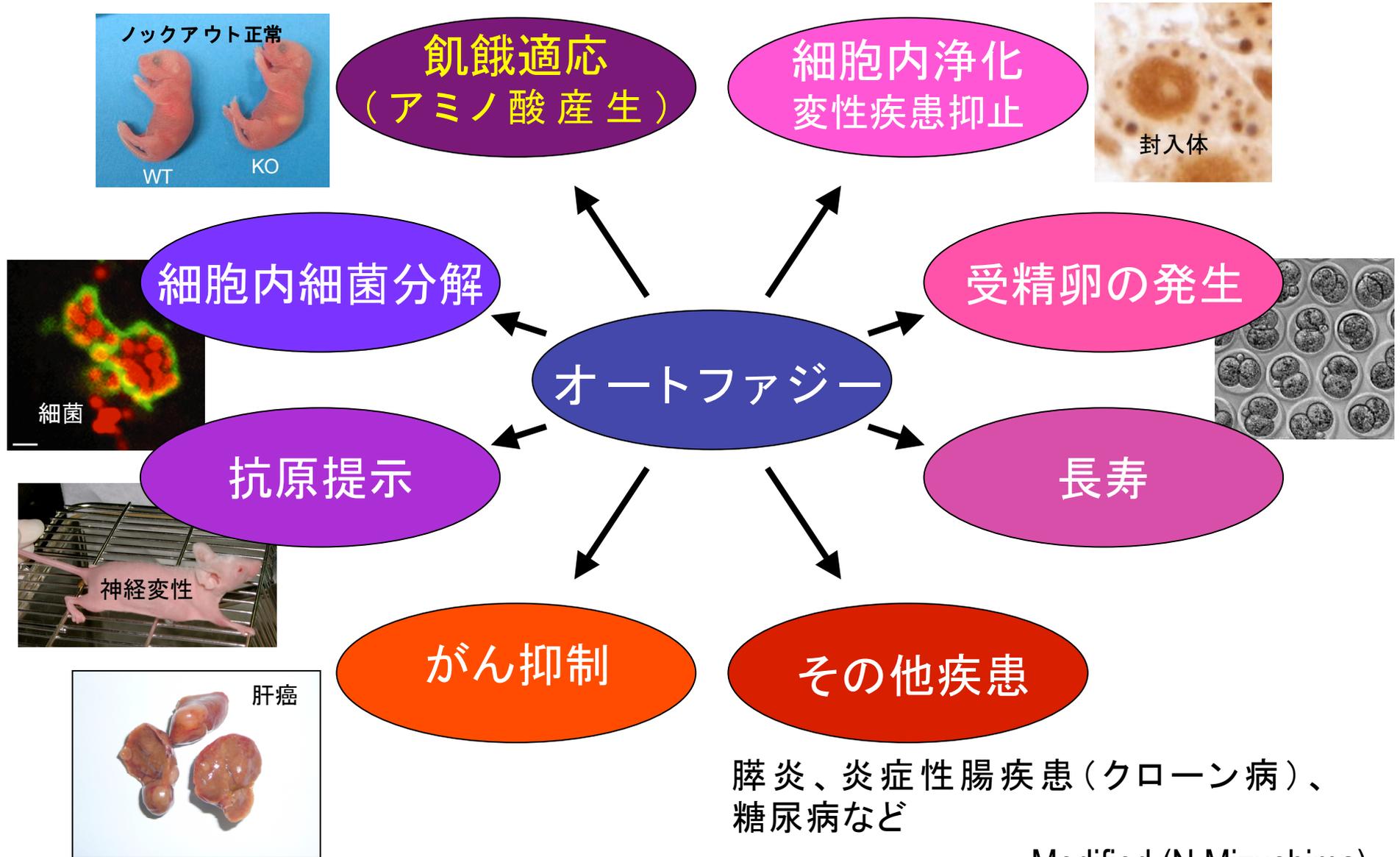


Postnatal days 28 (P28)

## Rotarod assay



# オートファジー機能の破綻と疾患・病態



Modified (N Mizushima)



私たちの身体を作る細胞

細胞成分を包み込んで分解するオートファジー

隔離膜 オートファゴソーム



リソソーム



オートリソソーム



プロテアソーム

連携

オートファジー

細胞内の2大タンパク質リサイクルシステム

生命を守る多彩な機能

細胞内浄化  
品質管理

遺伝子発現  
制御

飢餓  
応答

免疫応答  
抗原提示

ストレス  
応答

情報伝達

細胞増殖  
分化

アンチ  
エイジング

脂質  
代謝

様々な疾患を抑制

アルツハイマー病

糖尿病

炎症反応

パーキンソン病

感染症

がん

心不全

クローン病

自己免疫疾患

メタボリックシンドローム

タンパク質

ユビキチン

タンパク質分解マシン  
プロテアソーム

アミノ酸