

日本学士院賞 受賞者

田中啓二



専攻学科学目 生化学

生年 昭和二十四年 四月  
略歴 昭和四七年 三月  
同 五一年 四月  
同 五五年 三月  
同 五六年 五月  
平成 七年 六月  
同 八年 四月

徳島大学医学部栄養学科卒業

徳島大学酵素研究施設助手

医学博士

米国ハーバード大学医学部生理学部門研究員（昭和五八年五月まで）

徳島大学酵素科学研究センター助教

（財）東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所分子腫瘍学研究部門部長（平成一八年四月まで）

（財）東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所副所長

東京大学大学院新領域創成科学研究科連携講座教授

（財）東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所・所長代行（現在に至る）

東京都福祉保健局理事（兼任、現在に至る）

東京都医学研究機構理事（兼任、現在に至る）

同 一四年一〇月  
同 一六年 四月  
同 一八年 四月  
同 二〇年 七月  
同 二〇年 七月

## 医学博士田中啓二氏の「プロテアソーム

(蛋白質分解酵素複合体)の構造と機能

に関する研究」に対する授賞審査要旨

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蛋白質は細胞内で絶えず合成と分解を繰り返しており、きわめて動的なりサイクルシステムへ循環 $\parallel$ 再生処理システムを構成している。即ち細胞内の全ての蛋白質は千差万別の寿命をもってダイナミックにターンオーバーしており、この新陳代謝にとって蛋白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細胞内の代表的な大規模蛋白質分解系であり、多様な生体反応を迅速に、順序立って不可逆的に進める手段として様々な生命現象の制御に重要な役割を果たしている。約三〇年前、蛋白質の分解シグナルとして働くユビキチンが発見された頃から、田中啓二氏はそのパートナーである蛋白質分解酵素の研究を開始し、細胞内の蛋白質を選択的に分解するプロテアソームという巨大で複雑な蛋白質分解装置を発見、その構造・機能・生理・病態に関する包括的研究を精力的に推進してきた。以下、そのエッセンスを概説する。

### (一) プロテアソームの発見

ユビキチンはエネルギー依存的に基質蛋白質に共有結合して分解シグナルを提示する翻訳後修飾分子である。田中氏は米国留学中にエネルギー要求性蛋白質分解機構の解明に挑戦し、真核生物のエネルギー依存性蛋白質分解系がユビキチン依存性と非依存性の二つのプロセスから構成されていることを見出した。この「二段階 ATP 依存性蛋白質分解」仮説は蛋白質分解の世界に新しい概念を創出するものとして脚光を浴びた。帰国後、田中氏はエネルギー要求性(ユビキチン非依存性)の蛋白質分解系の研究を独力で開始し、数年後、細胞内に巨大で複雑な蛋白質分解酵素複合体が存在することを見出し、一九八八年「プロテアソーム」という名前を提唱した。その後の詳細な生化学的および物理化学的解析からプロテアソームが沈降係数 20S の触媒粒子(不活性型の 20S プロテアソーム)に 19S の調節粒子が会合した巨大な超分子複合体(活性型の 26S プロテアソーム)であることを突き止めた。プロテアソームは、現在国内外で隆盛を誇っている蛋白質分解研究の主軸となっており、田中氏はこの分野の第一人者と位置づけられている。

## (2) プロテアソームの一次構造と高次構造の解析

真核生物の ATP 依存性プロテアーゼである 26S プロテアソームは分子量二五〇万・総サブユニット数約一〇〇個から構成された超分子複合体である。しかしこのような巨大な酵素複合体は生命科学史上他に類を見ないために、当初、その存在は懐疑的に見られた。そこで田中氏らは cDNA cloning による構造解析に着手し、約一五年の年月をかけてほとんど全てのサブユニット群の一次構造を決定した。さらに X 線結晶構造解析や電子顕微鏡解析による立体構造の解明にも取り組み、プロテアソームの作動機構や分子形状の解明に成功した。これら一連の研究により、プロテアソームの物質的基盤が確立し、その存在は広く認知された。

## (3) プロテアソームの多様性の解析

田中氏は一九九四年、内在性抗原のプロセシング酵素として「免疫プロテアソーム」を、そして二〇〇七年、胸腺における T 細胞の分化・増殖（レパトリー形成における正の選択機構）に関与する酵素として「胸腺プロテアソーム」を発見した。これらの知見は細胞性免疫における自己と非自己の識別機構解明に大きく貢献すると共に世界の免疫学研究者たちに強い衝撃を与えた。このようにプロテアソームに分子多様性があることの発見は、この酵素の生物学的

重要性の拡大に拍車をかけることになった。

## (4) プロテアソーム形成機構の解明

巨大で複雑な多成分複合体である 26S プロテアソームの分子集合機構は、プロテアソーム研究に残された最大の謎の一つであった。田中氏らは最近、20S プロテアソーム及び 26S プロテアソームの形成を支援する分子シャペロンとして proteasome assembling chaperone (PAC1-4) を含む多数の因子を発見した。このシャペロン依存性の複合体形成機構という概念の樹立は、細胞内に数多く存在する超分子集合体の形成機構の解明や機能解析に大きな影響を及ぼす波及効果が期待されている。

## (5) プロテアソームの生理機能と病態に関する研究

田中氏らはプロテアソームの構成因子および制御因子の遺伝子改変マウスを数多く作出し、本酵素の病態生理学における役割の解明に傑出した成果を挙げてきた。

以上のように田中氏は、四半世紀以上に亘り一貫してプロテアソーム研究に邁進し、分子から個体レベルに至る先駆的な業績を国内外に発信し続けてきた。さらに田中氏は、プロテアソームと連携し

た蛋白質分解系の研究、例えばユビキチン代謝系やオートファジー(自食作用)の基礎医学的研究、においても独創性の高い研究を展開してきた。さらに近年、ユビキチン・プロテアソームシステムの破壊が原因となつて発症する重篤な疾病が急増している。本研究は癌、免疫疾病、神経・精神疾患などの発症機構解明に寄与することが大きいと期待される。このように田中氏はプロテアソームを基軸とした蛋白質分解系に関する研究を包括的に推進し、蛋白質分解を二一世紀における生命科学の最重要テーマの一つに押し上げると共に、病気からヒトの健康を守る研究へと発展させることに大きく貢献した。

#### 主要論文の目録

- Tanaka, K., Waxman, L., and Goldberg, A. L. (1983) ATP serves two distinct roles in protein degradation in reticulocytes. One requiring and one independent of ubiquitin. **J. Cell Biol.** 96, 1580-1585.
- Tanaka, K., Yoshimura, T., Kunitori, A., Ichihara, A., Ikai, A., Nishigai, M., Kaneyama, K., and Takagi, T. (1988) Proteasomes (multi-protease complexes) as 20S ring-shaped particles in a variety of eukaryotic cells. **J. Biol. Chem.** 263, 16209-16217.
- Fujiwara, T., Tanaka, K., Orino, E., Yoshimura, T., Kunitori, A., Tamura, T., Chung, C. H., Nakai, T., Yamaguchi, K., Shin, S., Kakizuka, A., Nakamishi, S., and Ichihara, A. (1990) Proteasomes are essential for yeast proliferation: cDNA cloning and gene disruption of two major subunits. **J. Biol. Chem.** 265, 16604

- 16613.
- Murakami, Y., Matsufuji, S., Kaneji, T., Hayashi, S., Igarashi, K., Tamura, T., Tanaka, K., and Ichihara, A. (1992) Ornithine decarboxylase is degraded by the 20S proteasome without ubiquitination. **Nature** 360, 597-599.
- Akiyama, K., Yokota, K., Kagawa, S., Shimbara, N., Tamura, T., Akioka, A., Nohwang, H. G., Noda, C., Tanaka, K., and Ichihara, A. (1994) cDNA cloning and interferon- $\gamma$  down-regulation of proteasomal subunit X and Y. **Science** 265, 1231-1234.
- Coux, O., Tanaka, K., and Goldberg, A. L. (1996) Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes. **Annu. Rev. Biochem.** 65, 801-847.
- Tanaka, K., and Kasahara, M. (1998) The MHC class I ligand generating system: Roles of immunoproteasomes and INF- $\gamma$  inducible PA28. **Immunol. Rev.** 163, 161-176.
- Imai, J., Maruya, M., Yashiroda, H., Yahara, I., and Tanaka, K. (2003) The molecular chaperone Hsp90 interacts with 26S proteasomes and regulates their assembly. **EMBO J.** 22, 3557-3567.
- Mizushima, T., Hirao, T., Yoshida, Y., Lee, S. J., Chiba, T., Iwai, K., Yamaguchi, Y., Kato, K., Tsuchihara, T., and Tanaka, K. (2004) Structural basis of sugar-recognizing ubiquitin ligase. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 11, 365-370.
- Hirano, Y., Hendli, K. B., Yashiroda, H., Iemura, S., Nigane, R., Hioki, Y., Natsume, T., Tanaka, K., and Murata, S. (2005) A heterodimeric complex that promotes the assembly of mammalian 20S proteasomes. **Nature** 437, 1381-1385.
- Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata, J., Ueno, T., Koike, M., Uchiyama, Y., Kommanji, E., and Tanaka, K. (2006) Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration. **Nature** 441, 880-884.
- Murata, S., Sasaki, K., Kishimoto, T., Niwa, S., Hayashi, H., Takahama, Y., and Tanaka, K. (2007) Regulation of CD8<sup>+</sup> T cell development by thymus-specific

- proteasomes. **Science** 316, 1349–1353.
- Komatsu, M., Waguri, S., Koike, M., Sou, Y., Ueno, T., Hara, T., Mizushima, N., Iwata, J., Ezaki, J., Murata, S., Hamazaki, J., Nishito, Y., Iemura, S., Natsume, N., Yanagawa, T., Uwayama, J., Warabi, E., Yoshida, H., Ishii, T., Kobayashi, A., Yamamoto, M., Yae, Z., Uchiyama, Y., Komiyama, E., and Tanaka, K. (2007) Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. **Cell** 131, 1149–1163.
- Saeki, Y., and Tanaka, K. (2007) Unlocking the proteasome door. **Mol. Cell** 27, 865–867.
- Yashiroda, H., Mizushima, T., Okamoto, K., Kaneyama, T., Hayashi, H., Kishimoto, T., Kasahara, M., Kurimoto, E., Sakata, E., Suzuki, A., Hirano, Y., Murata, S., Kato, K., Yamane, T., and Tanaka, K. (2008) Crystal structure of a chaperone complex that contributes to the assembly of yeast 20S proteasomes. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 15, 228–236.
- Saeki, Y., and Tanaka, K. (2008) Two hands for degradation. **Nature** 453, 460–461.
- Kimura, Y., Yashiroda, H., Kudo, T., Koitabashi, S., Murata, S., Kakizuka, A., and Tanaka, K. (2009) An inhibitor of deubiquitinating enzyme regulates ubiquitin homeostasis. **Cell** 137, 549–559.
- Saeki, Y., Toh-e, A., Kudo, T., Kawamura, H., and Tanaka, K. (2009) Multiple proteasome-interacting proteins assist the assembly of the yeast 19S regulatory particle. **Cell** 137, 900–913.
- Kaneko, T., Hamazaki, J., Iemura, S., Sasaki, K., Furuyama, K., Natsume, T., Tanaka, K., and Murata, S. (2009) Assembly pathway of the mammalian proteasome base subcomplex is mediated by multiple specific chaperones. **Cell** 137, 914–925.
- Murata, S., Yashiroda, H., and Tanaka, K. (2009) Molecular mechanisms of proteasome assembly. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.** 10, 104–115.
- Tanaka, K. (2009) The proteasome: Overview of structure and functions. **Proc. Jpn. Acad. Ser. B** 85, 12–36.
- Nitta, T., Murata, S., Sasaki, K., Fujii, H., Ishimaru, N., Koyasu, S., Tanaka, K., and Takahama, Y. (2010) Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8 T cells. **Immunity** 32, 29–40.
- Komatsu, M., Kurokawa, H., Waguri, S., Taguchi, K., Kobayashi, A., Ichimura, Y., Sou, Y.-S., Ueno, I., Sakamoto, A., Tong, K. I., Kim, M., Iemura, S., Natsume, T., Ueno, T., Komiyama, E., Motobashi, H., Tanaka, K., and Yamamoto, M. (2010) The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through Keap1-inactivation. **Nat. Cell Biol.** 12, 213–223.
- Matsuda, N., Sato, S., Shiba, K., Okatsu, K., Saisho, K., Gautier, C. A., Sou, Y., Saito, S., Kawajiri, S., Sato, F., Kimura, M., Komatsu, M., Hattori, N., and Tanaka, K. (2010) PINK1 stabilized by depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. **J. Cell Biol.** 189, 211–221.