

研究課題名：『超分子システムによる免疫識別の分子機構解明』

研究代表者：田中 啓二

「プロテアソームと抗原提示」

東京都臨床医学総合研究所 田中 啓二

プロテアソームは生命科学史上最も巨大で複雑なプロテアーゼ複合体であり、超分子システムを構成している。26S プロテアソームは、触媒ユニットである 20S プロテアソーム (CP : core particle) の両端に調節ユニットである PA700 (RP : regulatory particle) が会合した分子量 2.5 MDa の巨大な分子集合体であり、主としてユビキチン化された蛋白質を選択的に分解する真核生物の ATP 依存性プロテアーゼである。本酵素が内在性抗原の処理に関与することが発見されて以来約 10 年を経過するが、その作用機構や免疫学的意義については依然として不明なことが多い。われわれは多様な生理機能を担うプロテアソームが抗原プロセッシング酵素として作用するとき、ガンマ型インターフェロン等の主要な免疫サイトカインに応答して機能変換し、抗原提示による免疫識別を巧妙に制御していることを明らかにしてきた。その過程で触媒サブユニットを変換した「免疫プロテアソーム」や PA28 と PA700 の 2 種の活性化因子を共有した「ハイブリッドプロテアソーム」を発見し、適応的な生体防御機構の仕組みについて新しい知見を得た。本講演では、(1) 超分子システムシステムとしてのプロテアソームの構造研究の進展、(2) PA28 の遺伝学的機能解析、(3) DRiPs (Defective Ribosomal Products : 抗原エピトープ生成に利用されるタンパク質分解産物) に迫るシャペロン型ユビキチン連結酵素 (品質管理リガーゼ) CHIP の作用機構、等に焦点を絞って最新の研究成果を報告する。

【発表論文の抜粋】

(Original Articles)

- Osaka, F. et al. (1998) *Genes & Dev.* 12, 2263-2268.  
Shimbara, N. et al. (1998) *J. Biol. Chem.* 273, 23062-23071.  
Furukawa, H. et al. (1999) *J. Clin. Inv.* 103, 755-758.  
Murakami, Y. et al. (1999) *Mol. Cell. Biol.* 19, 7216-7227.  
Takeuchi, J. et al. (1999) *Mol. Cell. Biol.* 19, 6575-6584.  
Murata, S. et al. (1999) *J. Biol. Chem.* 274, 38211-38215.  
Takayanagi, H. et al. (2000) *Nature* 408, 600-605.  
Suzuki, H. et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275, 2877-2884.  
Tanahashi, N. et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275, 14336-14345.  
Shimura, H. et al. (2000) *Nature Genet.* 25, 302-305.  
Osaka, F. et al. (2000) *EMBO J.* 19, 3475-3484.  
Kawahara, H. et al. (2000) *EMBO J.* 19, 4144-4153.

- Kang, M. S. et al. (2001) EMBO J. 20, 734-742  
Nishiyama, A. et al. (2000) Genes & Dev. 14, 2344-2357.  
Nishimori, S. et al. (2001) J. Biol. Chem. 276,10700-10705.  
Kawakami, T. et al. (2001) EMBO J. 20, 4003-4012.  
Murata, S. et al. (2001) EMBO J. 20, 5898-5907..  
Tateishi, K. et al. (2001) J. Cell Biol. 155, 571-580.  
Murata, S. et al. (2001) EMBO Rep. (in press).  
Hendil, K.B. et al. (2001) J. Mol. Biol. (in press).  
(Review Articles)  
Tanaka, K. and Kasahara, M. (1998) Immunol. Rev. 163, 161-176.  
Tanaka, K. et al. (2001) J. Mol. Med. 79, 482-494.

**「免疫プロテアソームと MHC の染色体重複モデル」  
総合研究大学院大学・先導科学研究科 笠原 正典**

インターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) によって発現が誘導される 3 個のサブユニットをその構成成分としてもつ免疫プロテアソームは主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス I 分子によって提示されるペプチドの産生に特化した 20S プロテアソームである。われわれは、IFN- $\gamma$  によって発現が制御されるプロテアソーム・サブユニット遺伝子群をマウスから系統的にクローニングし、その構造、発現制御機構、染色体局在を決定した。これら一連の研究の過程で、MHC 領域が、脊椎動物進化の初期におきたと想定される少なくとも 2 回の染色体重複によって形成されたとする「MHC の染色体重複モデル」を提唱するに至った。ヒトやさまざまな生物のゲノムプロジェクトが進行するにつれ、本モデルを支持する知見が急速に集積されつつある。ここでは、免疫プロテアソーム研究を契機として提唱されるに至った「MHC の染色体重複モデル」の現状を中心に報告する。

**参考文献**

- Kasahara, M. The chromosomal duplication model of the major histocompatibility complex. Immunol. Rev. 167: 17-32, 1999.  
Flajnik, M. F. and Kasahara, M. Comparative genomics of the MHC: Glimpses into the evolution of the adaptive immune system. Immunity 15: 351-362, 2001.