

最近のトピックス

ユビキチン：
タンパク質分解の多彩な役割

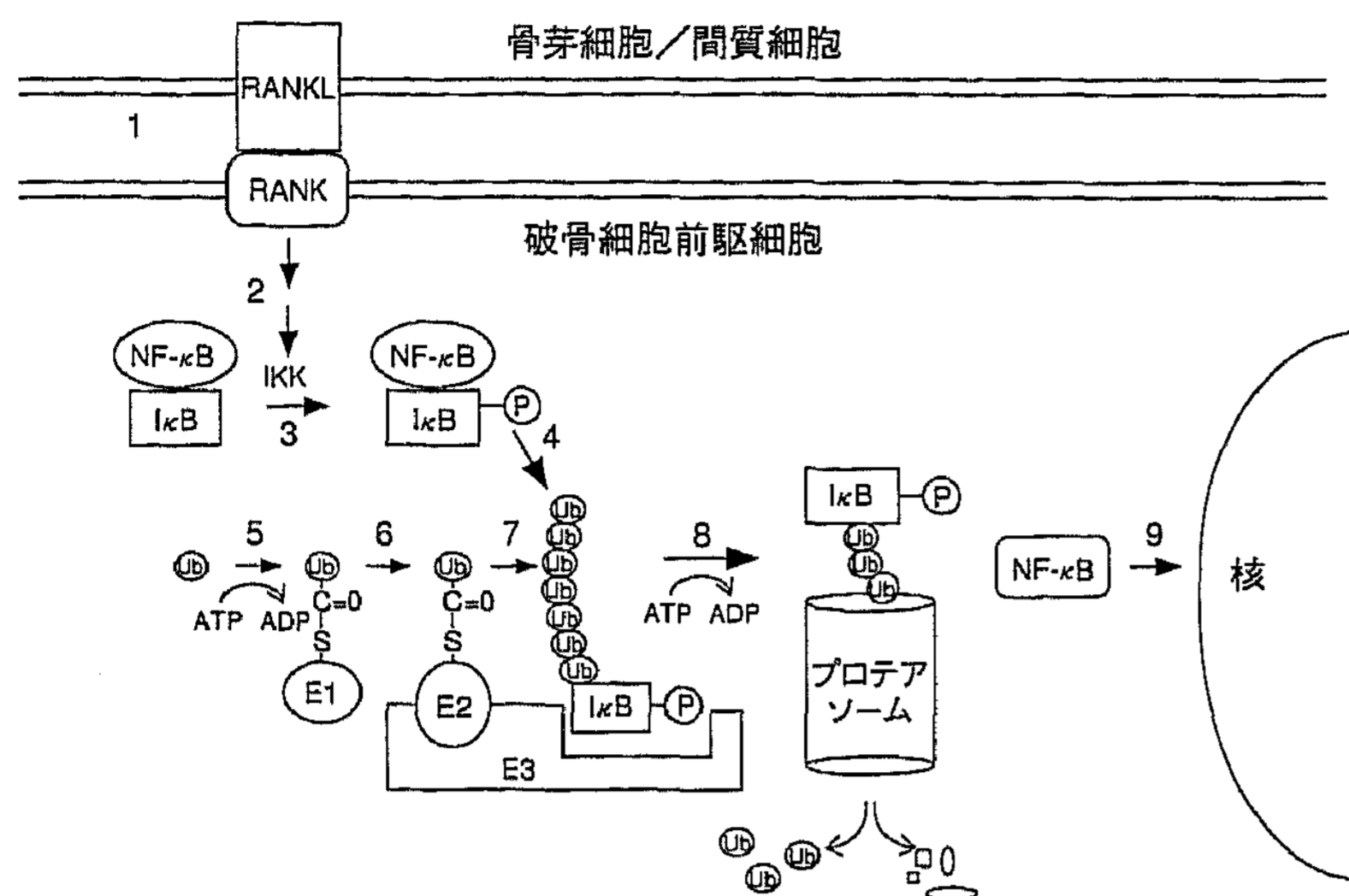
新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面再建学講座
硬組織病態生化学講座
織田公光

ユビキチン (Ubiquitin) はあらゆる細胞に存在するタンパク質ということで、英語のubiquitousにちなんで名付けられた。この小さなタンパク質は76個のアミノ酸から構成され、進化をとおしてその一次構造 (アミノ酸配列) はよく保存されており、ヒトと酵母でも96%のホモロジーがある¹⁾。ユビキチンはヒストンの翻訳後修飾分子として発見されていたが、脚光を浴びたのはそのタンパク質分解での主要な役割による。

1970年代後半から、Hershkoと Ciechanoverは網状赤血球系を対象に一連の独創的な研究を行い、その集積としてユビキチン仮説を提出した。この仮説はエネルギーを要求するタンパク質分解系という意外性のために当時は疑いの目で見られ、発表後4年もの間競争相手が全く出現しなかったという。ユビキチン仮説では、細胞質でのタンパク質分解の標的 (基質) のリジン残基がユビキチンにより共有結合で修飾され、さらに結合したユビキチン分子の48番目のリジン残基に次のユビキチン分子がイソペプチド結合で結合し、このくり返し反応により次々にユビキチン分子が連結して直鎖状にのびて、生じたポリユビキチンが選択的なタンパク質分解の目印となるというものである。彼等はこの一連の反応に関与する3つの酵素、E1 (ubiquitin activating enzyme, ユビキチン活性化酵素), E2 (ubiquitin conjugating enzyme, ユビキチン結合酵素), E3 (ubiquitin ligase, ユビキチン連結酵素) を見出した (図1)。E1はチオエステル結合を介してユビキチンを活性化し、E2は当初、基質にユビキチンを直接結合させる酵素と考えられて命名されたが、その後はE1からユビキチンを受け取って、次のE3に渡すユビキチンの担体として作用することがわかっている。そして、基質を認識し、E2に結合するユビキチンを基質に連結する触媒活性はE3にある²⁾。但し、後からも触れるがE3には複数の作用様式がある。E1による

活性化にATPが必要なことからこの分解系でのエネルギー依存性が説明されるが、実は肝心のユビキチン化された基質の分解に預かる酵素に関しては未解決な問題として残った。その後、分解酵素の本体は細胞質に存在する円筒形のゴミ箱を連想させる巨大な多成分複合体であることがわかり、1988年にプロテアソームと命名された。しかも、この分解のステップでもATPが消費される。こうして、細胞質におけるエネルギー依存性のタンパク質分解系は、基質のユビキチンによる修飾とそれに引き続くプロテアソームでのタンパク質の加水分解の2段階で行われることが確立し、現在では両者をひっくるめて、ユビキチン・プロテアソーム系と呼ばれている³⁾。

ユビキチン・プロテアソーム系の役割は、当初古くなったタンパク質の分解といういわば細胞の営みの後始末的な働きと考えられていたが、現在では細胞周期関連因子、シグナル伝達因子、転写因子などの量的変動を制御することで細胞増殖や分化に直接に関与し、さらには抗原プロセッシングや小胞体でのタンパク質の品質管理機構など広範囲な現象に密接に関係していることが次々に明らかにされて来ている。例として良く研究されている破骨細胞を挙げる³⁾。NF- κ Bは免疫細胞を含むほとんどの細胞系列で発現している転写因子で、免疫グロブリンの κ 軽鎖遺伝子のエンハンサーの κ B領域 (5'-GGGGYNNCCY-3') を認識し転写活性を発揮する。細胞内にはp50とp52の分子サイズが異なる2種のフォームがある。p50/p52二重欠損マウスは大理石病を発症することから、NF- κ Bは破骨細胞の分化に必須であることが知られている。破骨細胞形成には骨芽細胞/間質細胞と破骨細胞前駆細胞の細胞間接触が必要であるが、これは前者の細胞に発現したRANKL (Ligand of RANK) が後者のRANK (receptor activator of NF- κ B) が結合することでNF- κ Bの活性化に至る一連の情報伝達が惹起される (図1)。ところで刺激を受けない細胞では、NF- κ BはI κ B (Inhibitor of NF- κ B) と結合して不活性な複合体として細胞質に存在するが、刺激を受けた細胞ではI κ Bがユビキチン・プロテアソーム系により選択的に分解されることでNF- κ Bは単独となり、露出した核移行シグナルを介して核内へと運ばれて転写因子として働く。しかも面白いことに、p50とp52はそれぞれ高分子量の前駆体p100とp105として合成後限定分解を受けてp50とp52という成熟タンパク質になることがわかっているが、その分解にもユビキチン・プロテアソーム系が関わっている。なお、RANKからの情報はI κ Bを特異的にリン酸化するI κ Bキナーゼ (IKK) を活性化し、その結果リン酸化されたI κ BがE3によって認識さ

図1 NF- κ B活性化とユビキチン/プロテアソーム

骨芽細胞/間質細胞の細胞表面に発現したRANKLが破骨細胞前駆細胞のRANKによって認識されると(1), その情報が幾つかの情報伝達分子を介してIKK (I κ Bキナーゼ) を活性化させる(2)。するとIKKは細胞質に不活性型として存在するNF- κ B/I κ B複合体のI κ Bを特異的にリン酸化する(3)リン酸化を受けたI κ BはE3と結合し(4), E1で活性化されたユビキチン分子(Ub)はE2を経て(5, 6) I κ Bに次々に結合する(7)。ポリユビキチン化されたI κ BはプロテアソームによりATP依存的に分解され(8), I κ Bから自由になったNF- κ Bは核へと移行して転写因子として働く(9)。

れてユビキチン化される。

さて, 分解される標的分子の認識はE3によって行われるが, E3にはこれまで2つの型が知られている。1つはHECT型でもう1つはRING型である。HECT型はHECT (homologous to E6-AP carboxyl terminus) ドメインを有するE3のグループである。E6-APはパピローマウイルスの遺伝子にコードされたE6と結合する分子として発見されたassociated protein の略で, 実はこのタンパク質がp53をユビキチン化するE3である。従って, このウイルスの感染によりリクルートされたE6-APが癌抑制遺伝子産物を分解するため発癌のリスクが高まると考えられている。一方, RING型E3は複数のタンパク質からなる複合体であるが, 亜鉛を含むRINGフィンガーという構造を持つサブユニットを構成成分として持つ。上記リン酸化されたI κ Bを認識するE3はRING型で

ある。TGF- β スーパーファミリーの細胞内情報伝達分子Smadはリン酸化されて活性化されるが, 刺激がなくなると脱リン酸ではなく, リン酸化されたSmad自身が分解されることで情報伝達がオフとなる。Smad 1 及び Smad 2の分解にかかわるE3はHECT型のSmurf (Smad ubiquitination regulatory factor) -1, -2であり, 一方, Smad 3のユビキチン化はI κ Bを基質とするE3と良く似たRING型E3が関与する⁴⁾。筆者が研究の対象としている小胞体内で合成された異常タンパク質の分解に関しても(タンパク質の品質管理機構), まずユビキチンによりポリユビキチン化されるが, 異常タンパク質を認識するE3酵素が膜結合型のRING型E3であることが最近酵母の系で報告された。その他E3の変わり種としてはParkinがある。Parkinは家族性のパーキンソン病 (autosomal recessive juvenile parkinsonism, AR-JP) の原因遺伝子産物として日本のグループによりつきとめられた465個のアミノ酸からなるタンパク質である(但し, パーキンソン病の大部分は孤発性である)。この分子のN末端側にユビキチン様の配列が有るほか, 中央からC末端に向かって2箇所のRINGフィンガーモチーフをもち, このタンパク質自身がユビキチンリガーゼとして働く。遺伝子変異によりAR-JP患者のParkinは全てユビキチンリガーゼ活性を失っているという。

以上, ユビキチン・プロテアソーム系の一端を紹介したが, その他ユビキチン様タンパク質SUMO-1 (small ubiquitin-related modifier-1) など話題は尽きず, “ユビキチンワールド” はますます広がっている²⁾。今やポストゲノム時代を迎えるにあたり, 生命科学に従事する研究者にとってそのup-to-dateな知識は無くてはならないものと言っても過言ではないであろう。

参考文献

- 1) 生化学辞典第2版 東京化学同人
- 2) 田中啓二, 大隅良典編, タンパク質分解の最前線 2001 実験医学19-2, 2001
- 3) 保田尚孝 生化学 72, 507-525, 2000
- 4) Fukuchi, M., Imamura, T. et al. Mol. Biol. Cell, 12, 1431-1443, 2001