

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 金子 岳海

本研究は様々な生命現象に必須の役割を果たしているプロテアソームの形成機構の解析を試みたもので、特にプロテアソームの base の形成の詳細について下記の結果を得ている。

1. プロテアソームに結合する蛋白として知られている p28、S5b、p27、Rpn14 は、プロテアソームの特異的な base サブユニット(Rpt1-6, Rpn1)と複合体を形成し、26S プロテアソームには含まれないことを示した。また、これらの複合体の結合様式は p28 複合体では p28-Rpt3-Rpt6-Rpn14、S5b 複合体では S5b-Rpt1-Rpt2-Rpn1、p27 複合体では p27-Rpt4-Rpt5 であることを示した。
2. base サブユニットをロックダウンした細胞では、それぞれの複合体を形成するパートナーの蛋白量が減少することから、複合体を形成することが base サブユニットの安定性に寄与していることを示した。これらの base ロックダウン細胞では、形成途上の base が観察され、p28 複合体・S5b 複合体・p27 複合体が集合することにより base が形成されることを示した。また、p28 複合体と S5b 複合体が会合した後に、p27 複合体が会合することを示した。
3. p28、S5b、p27 が複合体の会合に与える影響を検討した結果、p28 または S5b をロックダウンした細胞では、複合体間の会合に支障を来すことを示し、p28 と S5b が base 形成を支援するシャペロン分子であることを示した。また、p27 をロックダウンした細胞では base の異常な会合が認められ、p27 も base 形成を支援するシャペロン分子であることを示した。
4. p28 ロックダウン細胞では異常な base の蓄積が観察され、プロテアソームの活性低下とユビキチン化蛋白質の蓄積が認められ、p28 が正常なプロテアソーム形成を促すシャペロン分子であることを示した。p27 ロックダウン細胞でも同様に異常な base の蓄積が観察され、プロテアソームの活性低下とユビキチン化蛋白質の蓄積が認められ、p27 も正常なプロテアソーム形成を促すシャペロン分子であることを示した。

以上、本論文はプロテアソームの base の形成機構とこれを支援するシャペロン分子群の存在を明らかにした。本研究はこれまで未知であった 26S プロテアソームの形成機構の解明に重要な貢献を成すと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。