



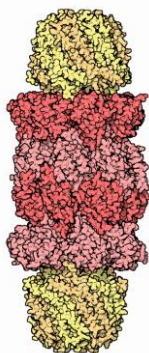
リソソーム系オートファジーとユビキチン・プロテアソーム系 若年性パーキンソン病との関連

<https://l-hospitalier.github.io>

2020.1

感染対策の基礎知識

#224



プロテアソームの分子模型

【オートファジー】蛋白は DNA→mRNA→リボゾームで合成され、アミノ酸 1 次配列が高次構造を決定。折り畳みに失敗した蛋白や、ほどけてしまった蛋白はどう処理されるのか？蛋白の寿命は細胞分裂時のサイクリンの数分から一生（目の角膜）まであり寿命は分解で制御される。動物細胞内には**リソソーム**という区域がある。細胞表面の異物や内部の不要な細胞成分（壊れたミトコンドリア等）は**エンド／ファゴサイトーシス**で取り込まれ**オートファゴソーム**が形成される（右図）。これが分解酵素のヌクレアーゼ（核酸）、**プロテアーゼ**（蛋白）、**ホスファターゼ**（リン脂質）を持つ**リソソーム**と融合して**オートリソソーム**になり非選択的に蛋白を分解処理する。この過程は**オートファジー**と呼ばれる（無差別な）細胞内器官の材料の再生処理過程。

【ユビキチン修飾】新生蛋白の 30%といわれる折り畳みがうまくいかなかった失敗作蛋白の処理はオートファジーとは異なる選択的な排除が行われる。種によらず酵母から哺乳類まで良く保存された**ユビキチン**^{*1}（ubiquitin, ubiquitous は至る所にあるという意）という 76 アミノ酸の**熱ショック蛋白（HSP）**が分子シャペロンで修復されなかった蛋白を選別して結合、標識する。ユビキチンの結合は ATP 依存性の E1~E3 の 3 種の酵素による。**ユビキチン活性化酵素（E1）**はユビキチンとチオエステル結合を形成しユビキチンと**ユビキチン結合酵素（E2）**の結合が可能となる。さらにユビキチンの C 末端と基質タンパク質上のリジン残基との間にイソペプチド結合を形成する。後者の結合は**ユビキチンリガーゼ（E3）= Parkin**を必要とし E3 リガーゼは単量体サブユニット酵素にも多量体サブユニット酵素にもなることができる。E3 リガーゼには多くの種類があり各 E3 リガーゼはある種の基質タンパク質のサブセットのみを修飾する特異性を有して更なる特異性を発揮する。**モノユビキチン化**は、エンドサイトーシス（食作用）と DNA 損傷修復に影響し、細胞内タンパクの局在および輸送も変える。複数回ユビキチン化された**ポリユビキチン鎖**は、結合した標的タンパク質を**プロテアソーム**に誘導、分解する。ユビキチンは**脱ユビキチン化酵素（DUB; Deubiquitinating Enzyme）**で切り離されて再利用。

【ユビキチン-プロテアソーム系】**プロテアソーム（Proteasome）**は 26S の円筒形で 19S の蓋をもつシャペロニンに似た蛋白分解装置。処理する蛋白質に付加されたユビキチン鎖を認識し ATP 依存的に迅速に不可逆的に分解する。真核細胞では細胞周期調節蛋白が適切な期間存在することで細胞分裂を制御しているので**ユビキチン・プロテアソーム系**の異常は癌などの発生にかかわると予想される。また小胞内で適切に折りたたまれなかった蛋白も分解する。この系は不要蛋白質の分解、抗原提示、細胞周期調節など重要な役割を果たし、破綻して膜電位を喪失したミトコンドリア上の PINK1（PTEN²-induced kinase 1）がユビキチン連結酵素 Parkin（E3）を活性化、プロテアソームで破損ミトコンドリアを分解する。この分解が正常にできないのが**家族性パーキンソン病**発症の原因と考えられている^{*3}。

新生蛋白の 30%といわれる折り畳みがうまくいかなかった失敗作蛋白の処理はオートファジーとは異なる選択的な排除が行われる。種によらず酵母から哺乳類まで良く保存された**ユビキチン**^{*1}（ubiquitin, ubiquitous は至る所にあるという意）という 76 アミノ酸の**熱ショック蛋白（HSP）**が分子シャペロンで修復されなかった蛋白を選別して結合、標識する。ユビキチンの結合は ATP 依存性の E1~E3 の 3 種の酵素による。**ユビキチン活性化酵素（E1）**はユビキチンとチオエステル結合を形成しユビキチンと**ユビキチン結合酵素（E2）**の結合が可能となる。さらにユビキチンの C 末端と基質タンパク質上のリジン残基との間にイソペプチド結合を形成する。後者の結合は**ユビキチンリガーゼ（E3）= Parkin**を必要とし E3 リガーゼは単量体サブユニット酵素にも多量体サブユニット酵素にもなることができる。E3 リガーゼには多くの種類があり各 E3 リガーゼはある種の基質タンパク質のサブセットのみを修飾する特異性を有して更なる特異性を発揮する。**モノユビキチン化**は、エンドサイトーシス（食作用）と DNA 損傷修復に影響し、細胞内タンパクの局在および輸送も変える。複数回ユビキチン化された**ポリユビキチン鎖**は、結合した標的タンパク質を**プロテアソーム**に誘導、分解する。ユビキチンは**脱ユビキチン化酵素（DUB; Deubiquitinating Enzyme）**で切り離されて再利用。

【ユビキチン-プロテアソーム系】**プロテアソーム（Proteasome）**は 26S の円筒形で 19S の蓋をもつシャペロニンに似た蛋白分解装置。処理する蛋白質に付加されたユビキチン鎖を認識し ATP 依存的に迅速に不可逆的に分解する。真核細胞では細胞周期調節蛋白が適切な期間存在することで細胞分裂を制御しているので**ユビキチン・プロテアソーム系**の異常は癌などの発生にかかわると予想される。また小胞内で適切に折りたたまれなかった蛋白も分解する。この系は不要蛋白質の分解、抗原提示、細胞周期調節など重要な役割を果たし、破綻して膜電位を喪失したミトコンドリア上の PINK1（PTEN²-induced kinase 1）がユビキチン連結酵素 Parkin（E3）を活性化、プロテアソームで破損ミトコンドリアを分解する。この分解が正常にできないのが**家族性パーキンソン病**発症の原因と考えられている^{*3}。

【ユビキチン-プロテアソーム系】**プロテアソーム（Proteasome）**は 26S の円筒形で 19S の蓋をもつシャペロニンに似た蛋白分解装置。処理する蛋白質に付加されたユビキチン鎖を認識し ATP 依存的に迅速に不可逆的に分解する。真核細胞では細胞周期調節蛋白が適切な期間存在することで細胞分裂を制御しているので**ユビキチン・プロテアソーム系**の異常は癌などの発生にかかわると予想される。また小胞内で適切に折りたたまれなかった蛋白も分解する。この系は不要蛋白質の分解、抗原提示、細胞周期調節など重要な役割を果たし、破綻して膜電位を喪失したミトコンドリア上の PINK1（PTEN²-induced kinase 1）がユビキチン連結酵素 Parkin（E3）を活性化、プロテアソームで破損ミトコンドリアを分解する。この分解が正常にできないのが**家族性パーキンソン病**発症の原因と考えられている^{*3}。

^{*1}ユビキチンによる蛋白分解で A チカノーバ、A ローズ、A ハーシュがノーベル化学賞（2004）。ユビキノンは同様の命名で CoQ₁₀ のこと。AHA は 2005 年心不全に推奨できないと。^{*2}PTEN:phosphate and tensin homolog deleted on chromosome ten。PTEN ホスファターゼ異常はヒトの癌でみられる。^{*3}Tanaka K et al : Clin Neurol 2010;50:2010。

