



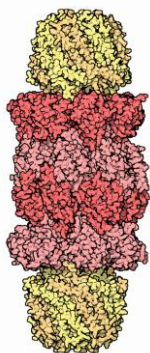
リソソーム系オートファジーとユビキチン・プロテアソーム系 若年性パーキンソン病との関連

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

2020.2

感染対策の基礎知識

#227

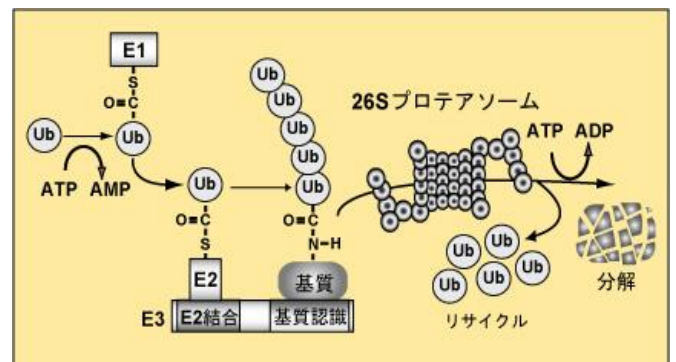
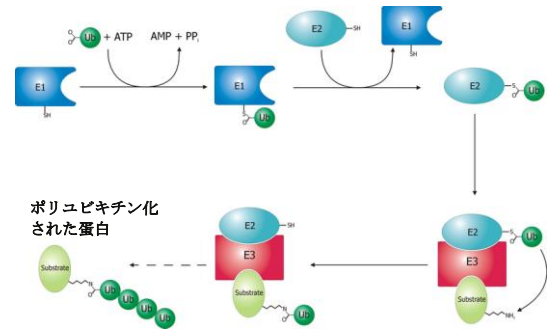
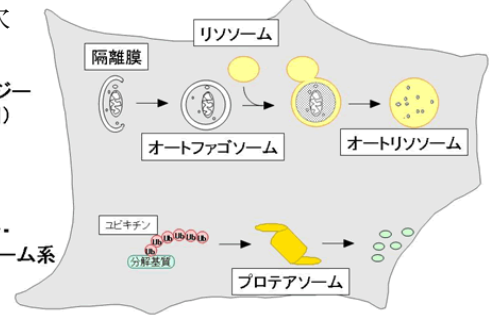


プロテアソームの分子模型

蛋白は DNA→mRNA→リボソームで合成され、アミノ酸の 1 次配列がほぼ高次構造（立体配置）を決定する。しかしプリオン病のパーキンソン病など高次構造の異常が蛋白機能に重要であることが判明し、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？蛋白の寿命は数分（細胞分裂時のサイクリン）から一生（目の角膜）まであり寿命は分解で制御されている。動物細胞内には【**リソソーム**】という区域があり、細胞表面異物や内部の不要になった細胞成分（壊れたミトコンドリアなど）を（エンド／ファゴサイトーシスで）取り込んだ**オートファゴソーム**が形成される。これが分解酵素（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（無差別な）細胞内器官の材料の再生処理過程とおもわれる。【**ユビキチン修飾**】蛋白の折り畳みがうまくいかなかった失敗作の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、ubiq-はいたるところという意）という 76 アミノ酸の**熱ショック蛋白（HSP, 分子シャペロン）**が分解すべき蛋白を選別、結合して標識。ユビキチンの結合は ATP 依存性の 3 種の酵素（E1~E3）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、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。**モノユビキチン化**は、エンドサイトーシスと DNA 損傷に影響し、細胞内タンパク質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**で分解する。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で、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、プロテアソームでミトコンドリアを分解する。これに失敗するのが**家族性パーキンソン病発症の原因**と考えられる^{*3}。

オートファジー
(自食作用)

ユビキチン・
プロテアソーム系



^{*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.