

## ポリユビキチン鎖のアミロイド様線維形成を発見

—神経変性疾患における脳内異常タンパク質凝集の形成機構解明に期待—

### 概要

ユビキチンは極めて安定な細胞内タンパク質です。一方で、神経変性疾患の脳病変部位ではユビキチンを含む凝集体の沈着が確認されています。なぜユビキチンが細胞内で凝集体を形成し得るのか明らかにすべく、我々は物理化学的ならびに細胞生物学的解析を行ないました。そこで、ユビキチンはポリマー（ポリユビキチン鎖）を形成することにより熱力学的に不安定化することを見出し、さらにアミロイド様線維を含む凝集体を形成することを明らかにしました。また、これらの凝集体形成は細胞内でも観察でき、形成したユビキチン含有凝集体はオートファジーと呼ばれる分解機構で除去されることも分かりました。これらの知見は、神経変性疾患の脳内ユビキチン凝集体形成を説明する一助となるだけでなく、国内外のユビキチン研究分野に新たなパラダイムシフトを起こし得ると考えます。

### 1. 背景

高齢化が深刻化する現代社会において、アルツハイマー病等の神経変性疾患は社会問題であり、発症機構解明と治療法開発は急務です。しかし、病変所見で確認される脳内の異常タンパク質凝集体形成は発見以来 100 年間、その形成機構が未解明のままです。加えて、これらの脳内凝集体の多くは共通して、ユビキチンを含むことが確認されています。ユビキチンは、細胞内タンパク質に鎖状に共有結合し、その機能や寿命を制御する翻訳後修飾因子の一つですが、極めて物理的・化学的に非常に安定なタンパク質として有名です。従って、なぜユビキチンが細胞内で凝集体を形成するのか現在解明されていません。

### 2. 研究手法・成果

本研究では熱力学的手法を用いて、ユビキチンならびにポリユビキチン鎖の安定性を評価しました。興味深いことに、ポリユビキチン鎖はその鎖の長さ依存的に熱力学的に不安定化することが分かりました。加えて、熱変性や微弱な力学的応力により、ポリユビキチン鎖はアミロイド様線維を含む凝集体を形成することも明らかにしました（図 1）。アミロイド線維とは、線維状の不溶性タンパク質凝集体で、神経変性疾患の一因と考えられています。また、細胞内においても鎖長依存的な凝集体形成が観察することが出来、さらにこの凝集体は細胞内タンパク質分解機構オートファジーにより選択的に分解されることも明らかにしました（図 2）。

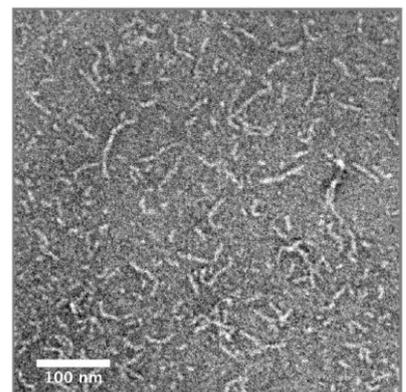


図 1. ポリユビキチン鎖線維。  
(電子顕微鏡像)

### 3. 波及効果

多くの神経変性疾患は弧発性疾患（誰しもなり得る疾患）であることが知られています。また、ユビキチンはあらゆる細胞・組織に存在し、ポリユビキチン鎖も同様です。したがって、本研究で解明したポリユビキチン鎖の凝集体形成はあらゆる細胞、あらゆる組織で起こりうる現象であり、これらの知見

が神経変性疾患の弧発性を説明する一つの材料となり得ると期待されます。

#### 4. 今後の予定

今後はポリユビキチン鎖がどのように細胞内で凝集体を形成するのか、そしてこれらの凝集体形成が神経変性疾患の発症にどのように関与するのかについて解明していきたいと考えています。また、ポリユビキチン鎖線維はどのような高次構造を形成しているか原子レベルで解明したいと考えます。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル: The unexpected role of polyubiquitin chains in the formation of fibrillar aggregates

著者: 森本大智、Erik Walinda、深田はるみ、曾友深、蔭山俊、星野大、藤井高志、土屋光、佐伯泰、有田恭平、有吉真理子、朽尾豪人、岩井一宏、難波啓一、小松雅明、田中啓二、白川昌宏

Nature Communications 誌、2015年1月20日19時掲載予定。

#### <用語解説>

ユビキチン: 細胞内タンパク質であらゆる細胞・組織に存在する。また高温、高压に耐性をもつ。

オートファジー: 細胞質のタンパク質を分解するタンパク質分解機構のひとつ。

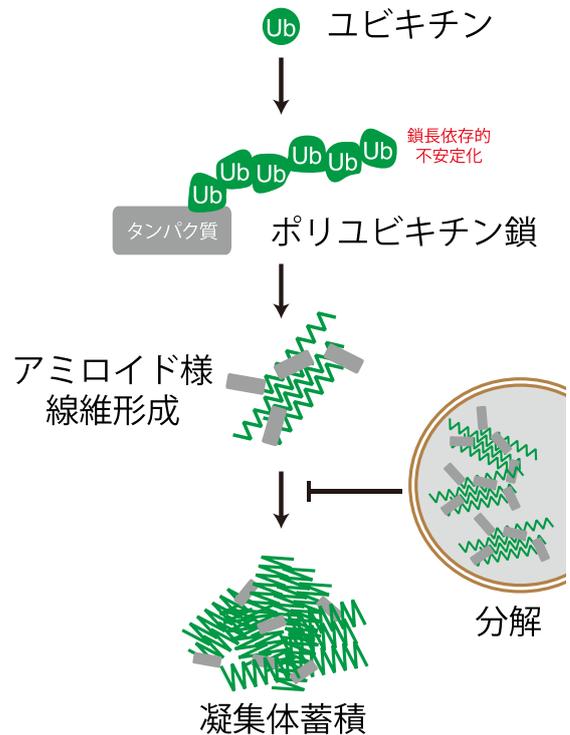


図2. ポリユビキチン鎖線維形成モデル.