

た。この研究成果は、ジストニアの病態解明に新たな視点を提供し、今後の治療法開発に貢献することが期待されます。

発表内容

ジストニアは、若年発症が多く筋肉の異常な収縮や動きの制御障害を引き起こす神経疾患であり、日常生活に大きな影響を与える病気です。その原因の一つとして、THAP1 遺伝子の機能喪失型変異が知られていますが、明確な病理的特徴や具体的な発症メカニズムはこれまで不明でした。今回、東京大学の村田茂穂教授らの研究グループは、THAP1 が細胞内の中心的なタンパク質分解システムに必須の役割を果たしていることを発見しました。

細胞は、不要になったり、損傷したりしたタンパク質を適切なタイミングで分解して処理するシステムを備えており、この分解を担うのがプロテアソームです。プロテアソームは多くのサブユニットから構成され、細胞内のタンパク質分解において中心的な役割を果たしています。本研究では、THAP1 がプロテアソームの中核的な酵素サブユニットである $\beta 5$ (PSMB5) の発現を直接制御していることを明らかにしました。 $\beta 5$ はプロテアソームの主要な分解活性を担うサブユニットであり、その不足はプロテアソームの形成不全に基づく機能低下を引き起こします。

本研究グループは、THAP1 遺伝子を欠損させた細胞で、プロテアソームの組み立てが不完全になり、細胞内に分解されるべきタンパク質が蓄積することを確認しました。この異常は、神経細胞の機能不全を引き起こし、ジストニアのような神経疾患の原因になる可能性があります。また、遺伝子改変マウスを用いた実験でも、ジストニア患者で見られる THAP1 遺伝子の変異が、プロテアソームの機能低下を引き起こすことが確認されました。

さらに、PSMB5 の過剰発現により、THAP1 欠損によるプロテアソーム活性の低下を回復できることも明らかになりました。このことから、 $\beta 5$ (PSMB5) の発現量がプロテアソームの機能を左右する重要な要素であることが示され、THAP1 がその制御において中心的な役割を果たしていることが示唆されました。

本研究は、ジストニアなどの運動障害を伴う神経疾患におけるプロテアソーム機能不全が重要な病因である可能性を示す重要な成果です。今後、この分解システムを標的とした新たな治療法の開発が期待されます。また、認知障害を伴う他の神経疾患における共通のメカニズム解明にも貢献する可能性があります。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科

村田 茂穂	教授
後藤 由季子	教授
濱崎 純	講師
平山 尚志郎	助教
渡辺 順子	特任研究員
王 妍	研究当時：博士課程
入木 朋洋	研究当時：博士課程
橋本 永一	研究当時：博士課程
本杉 良	研究当時：博士課程/日本学術振興会特別研究員
王 漪	修士課程
稲見 真紀	修士課程

橋本 創太 修士課程

国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構 (WPI-IRCN)

梶下 紘貴 助教

公益財団法人がん研究会・がん研究所 細胞生物部

八尾 良司 部長

高野 洋志 研究員

論文情報

雑誌名 : Nature Communications

題名 : The DYT6 dystonia causative protein THAP1 is responsible for proteasome activity via *PSMB5* transcriptional regulation

著者名 : Yan Wang, Yi Wang, Tomohiro Iriki, Eiichi Hashimoto, Maki Inami, Sota Hashimoto, Ayako Watanabe, Hiroshi Takano, Ryo Motosugi, Shoshiro Hirayama, Hiroki Sugishita, Yukiko Gotoh, Ryoji Yao, Jun Hamazaki, Shigeo Murata*

D O I: 10.1038/s41467-025-56867-x

U R L: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-56867-x>

研究助成

本研究は、科研費「細胞・臓器老化におけるタンパク質寿命動態（課題番号：JP23H04918）」、「凝集性タンパク質の新しい動態制御機構解明と病態連関の解析（課題番号：JP22H00402）」、「先端モデル動物支援プラットフォーム（課題番号：JP16H06276）」、日本医療研究開発機構の基盤研究事業「革新的先端研究開発支援事業（課題番号：20gm6410008、24gm6710028h0001、22gm1110003h0006）」、「武田科学振興財団研究助成」の支援により実施されました。

用語解説

(注1) プロテアソーム

プロテアソームは細胞内のタンパク質を選択的に分解する巨大酵素複合体です。タンパク質品質管理、免疫応答、細胞周期、シグナル伝達など多岐にわたる生理現象に働き、細胞の恒常性維持に重要な役割を担うことが広く知られています。

問合せ先

<研究に関する問合せ>

東京大学大学院薬学系研究科

教授 村田 茂穂 (むらた しげお)

Tel : 03-5841-4803 E-mail : smurata@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

<報道に関する問合せ>

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp