

「生体防御のメカニズム」
平成 8 年度採択研究代表者

田中啓二

(財)東京都臨床医学総合研究所 部長)

「超分子システムによる免疫識別の分子機構解明」

1. 研究実施の概要

自己と非自己の免疫識別の分子的基础は、主要組織適合性複合体(MHC)に結合するMHCリガンド(抗原ペプチド)の生成機構である。超分子複合体であるプロテアソームは、細胞内の蛋白質破壊装置であるが、同時に内在性抗原のプロセシング酵素としても作用する。本研究では、サイトカインで誘導される免疫プロテアソームや本年度に発見した二種の活性化因子(PA700とPA28)を併せもったハイブリッド型プロテアソームの遺伝学的な機能解析を行った。さらにプロテアソームのパートナーとして働くユビキチンシステムについても標的蛋白質の代謝的安定性を決定するユビキチン連結酵素(リガーゼ・E3)を中心に病態生化学・分子生物学・分子遺伝学等を駆使して多面的に検討した。

2. 研究実施内容

(1) ハイブリッドプロテアソームの遺伝学的機能解析

本年度、我々は20Sプロテアソームの両端にPA700(lid蓋部とbase基底部分からなる活性化因子)とPA28(IFN γ 誘導型因子)の2種の調節ユニットを併せ持ったヘテロ複合体が存在することを突き止め、この3分子複合体を“ハイブリッドプロテアソーム”と名付けた。そしてIFN γ は“免疫プロテアソーム”のみならずハイブリッドプロテアソームも大量に造成することによって、内在性抗原のプロセシング反応を促進し、MHCクラスI-結合リガンドを効率的に生成するように作用する仮説を提唱した。PA28は α 、 β 、 γ の3種のサブユニットから構成されている。最初に、ホモ多量体として存在するPA28 γ のノックアウトマウスを作成し、この遺伝子が個体成長に関与していることを見出した。さらにヘテロ多量体を形成するPA28 α と β のサブユニット遺伝子を同時に破壊したノックアウトマウスを作成し、機能解析を進めた結果、内在性抗原のプロセシング提示機構にはPA28に依存する経路と依存しない経路に大別できることが判明した。他方ごく最近、このマウスを用いた解析からPA28がIFN γ 依存的なRANKLシグナリング系を仲介するTRAF6の特異的な分解に関与していることが判明し、破骨細胞の分化の調節に関与していることが示唆された(東京大学・谷口維昭教授らとの共同研究)。この

結果から、PA28はIFN γ シグナリングに応答した特殊な情報伝達系の調節機構にも関与している可能性が考えられた。現在、PA28のKOマウスと免疫プロテアソームのKOマウスの交配を進めており、これらの遺伝学的な機能解析からPA28の個体レベルでの役割の解明を目指している。

(2) ユビキチンレセプター Rpn10に関する研究

ATP依存型の26Sプロテアソーム(調節ユニットPA700を含むプロテアソーム複合体)は標的蛋白質を的確に識別してから一気呵成に食べ尽くすプロテインデスの実行機械である。しかし、26Sプロテアソームが分解目印としてのポリユビキチン鎖を識別する分子機構は全く不明である。試験管内でポリユビキチン鎖を結合するサブユニットRpn10がすでに同定されているが、この分子が実際に細胞内でユビキチンレセプターとして機能しているか否かはまだ謎である。Rpn10は様々な生物に存在する進化的保存性の高いサブユニットであり、26Sプロテアソームを構成する他の全てのサブユニット群と同様、これまで同一生物においては1分子種しか存在しないと考えられてきたが、本年度の研究からマウスやヒトなどの高等動物では、5種のアイソフォーム(Rpn10a~Rpn10e)として存在することが判明した。とくにRpn10eは胎児の脳に特異的に発現しており、普遍的に発現しているRpn10aとは機能的に異なることが判明した。さらにこれらのアイソフォームは発生依存的なalternativeスプライシングによって、一つの遺伝子から派生してくることを突き止めた。しかも、この遺伝子の欠損マウスを作製した結果、酵母における解析と異なり、早期に胎生致死になることが判明した(投稿中)。基質識別に関与すると想定されるサブユニットにアイソフォームが存在することは、26Sプロテアソームに分子多様性(普遍的プロテアソームと組織特異的プロテアソーム)があることを示唆しており興味深い知見と考えている。現在、Rpn10のコンディショナルKOマウスを作成中である。

(3) NF- κ B系を制御するユビキチンリガーゼの調節機構解明

NF- κ Bは発生・炎症・免疫・アポトーシスなど幅広い領域で重要な役割を果たしている転写因子である。このシグナル伝達系のキー分子は、負の調節因子I κ Bであり、NF- κ Bは通常細胞質でI κ Bと会合し不活性型として存在している。I κ Bは様々な細胞外シグナルに応答して活性化されたI κ Bキナーゼ複合体(IKK)によってリン酸化されると、ユビキチンプロテアソームシステムで急速に分解される。その結果、I κ Bで覆われていたNF- κ Bの核移行シグナルが顕在化してNF- κ Bは核へ輸送され多くの標的遺伝子群の転写が活性化される。この情報伝達系ではI κ Bの選択的な分解が鍵となっており、I κ Bにユビキチンを連結するリガーゼ(I κ B-E3)の同定を廻る研究は、世界的に激しい競争を巻き起こした。I κ Bは遺伝子ファミリーを構成しているが、代表的なI κ B α を対象にしてE3の探索を進めた結果、同

定されたI κ B α -E3はSCF(Skp1/Cul-1/F-box)と名付けられた 3 分子複合体であった。我々はI κ B α を識別するF-boxサブユニットがFbw1 α (β TrCP1)とFbw1b (β TrCP2)の 2 種のアイソフォーム(両者は高い相同性を示すが、遺伝子座は異なる)として存在すること、そしてそれらがホモダイマーを形成して標的基質に会合することを明らかにした。

さらに我々は、I κ B α -E3を同定する過程でSCFを構成するCul-1がNEDD8(ユビキチンと約60%の相同性を有するモディファイヤー分子)によって修飾されていることに気付いた。我々はすでにNEDD8がユビキチンシステムと同じように独自のE1とE2のカスケード反応でCulファミリー蛋白質群に共有結合することを明らかにし、それらの反応を触媒するヒト酵素遺伝子群の分子クローニングに成功していた。本年度は、分裂酵母の遺伝学的解析からNEDD8システムがSCFの機能引いては細胞の生存に必須であることを証明した。さらにNEDD8の活性化酵素であるE1(APP-BP1とUba3のヘテロダイマー)の触媒サブユニットUba3の遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを作成した結果、早期胎生致死になることを見出し、このモディファイヤー系が高等動物の個体発生においても必須な役割を果たしていることを明らかにした(投稿中)。またごく最近、試験管内での再構成システムを確立してNEDD8がSCFを活性化する分子機構の解明にも成功した。本研究から、生理学的に最も重要なユビキチンリガーゼと見なされているSCFに巧妙な制御系が備わっていることが明らかとなった。

(4) 家族性パーキンソン病原因遺伝子 “ パーキン ” の機能解析

本年度に同定したもう一つのユビキチン連結酵素は、家族性パーキンソン病の原因遺伝子産物 “ パーキン ” である。パーキンは、1998年、順天堂大学・水野美邦教授と慶應義塾大学・清水信義教授のグループが、常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソニズム(AR-JP)の原因遺伝子としてポジショナルクローニングに成功した“*parkin*”の遺伝子産物である。我々は水野教授らとの共同研究により、パーキンの機能解析を行い、本分子がRING型のユビキチンリガーゼであることを明らかにした。即ち、パーキンはC端側半分を占めるRING1-IBR(in between RING) RING2領域でE2をリクルートすること、そしてN端領域のユビキチンと相同性の高いUbL(ubiquitin-like)ドメインとUPD(unique parkin domain)ドメイン(RING/IBRとUbLを連結する領域)を介して標的基質をトラップしそのユビキチン化反応を触媒する酵素であることを示した。

その後の研究から、調べた限り全てのAR-JP患者にみられる変異型パーキンがE3としての機能を完全に喪失しており、この疾病がパーキンのloss-of-functionで発症することがほぼ確定した(投稿中)。この成果はこれまで手掛かりのなかったパーキンソン病の原因解明と治療法確立への道を開く画期的なものと考えられ

る。現在、パーキンの標的分子の同定を精力的に進めている。本研究は、その社会的な要請に鑑み、極めて緊急性の高い研究と位置づけている。さらにこの結果は、神経変性疾患が蛋白質の品質管理機構の破綻によって発症することをはじめで解明したことになり、今後、ユビキチン化蛋白質の異常蓄積が恒常的に観察されるアルツハイマー病やハンチントン舞踏病など他の神経変性疾患の研究にも多大な影響を与えることが予想される。本研究に関連して我々は、細胞内蛋白質の正常と異常を区別するユビキチン連結酵素が存在すると推定しており、その異常が様々な神経変性病を誘発するとの認識から、その同定と作用機構の解明を目指している。

3 . 主な研究成果の発表 (論文発表)

Kawahara, H., Kasahara, M., Nishiyama, A., Ohsumi, K., Goto, T., Kishimoto, T., Saeki, Y., Yokosawa, H., Shimbara, N., Murata, S., Chiba, T., Suzuki, K., and Tanaka, K(2000)Developmentally regulated, alternative splicing of the Rpn10 gene generates multiple forms of 26S proteasomes. EMBO J. 19, 4144-4153.

Osaka, F., Saeki, M., Aida, N., Toh-e, A., Katayama, S., Kominami, K., Toda, T., Suzuk, T., Chiba, T., Tanaka, K., and Kato, S(2000)Covalent modifier NEDD8 is essential for SCF ubiquitin-ligase in fission yeast. EMBO J 19, 3475-3484.

Suzuki, H., Chiba, T., Suzuki, T., Fujita, T., Ikenoue, T., Omata, M., Furuichi, K., Shikama, H., and Tanaka, K(2000)Homodimer of two F-box proteins β TrCP1 or β TrCP2 binds to $I\kappa B\alpha$ for signal-dependent ubiquitination. J. Biol. Chem. 275, 2877-2884.

Minami, Y., Kawasaki, H., Minami, M., Tanahashi, N., Tanaka, K., and Yahara, I. (2000)A critical role of the proteasome activator PA28 in the Hsp-90-depedent protein folding. J. Biol. Chem.275, 9055-9061.

Kimura, Y., Takaoka, M., Tanaka, S., Sassa, H., Tanaka, K., Sherman, F., and Hirano, H(2000) N^{α} -Acetylation and proteolytic activity of the yeast 20S proteasome. J. Biol. Chem. 275, 4635-4639.

Kim, K. I., Baek, S. H., Nishimori, S., Suzuki, T., Uchida, S., Shimbara, S., Saitoh, H., Tanaka, K., and Chung, C. H(2000)A new SUMO-1-specific protease, SUSP1, that is highly expressed in reproductive organs. J. Biol. Chem. 275, 14102-14106.

Tanahashi, N., Murakami, Y., Minami, Y., Shimbara, N., Hendil, K. B., and Tanaka, K(2000)Hybrid proteasomes : Induction by interferon- γ and contribution to the ATP-dependent proteolysis. J. Biol. Chem. 275, 14336-14345.

McCutchen-Maloney, S. L., Matsuda, K., Shimbara, N., Tanaka, K., Slaughter, C. A., and DeMartino, G. N(2000)cDNA cloning, expression, and functional

characterization of PI31, a proline-rich inhibitor of the proteasome. *J. Biol. Chem.* 275, 18557-18565.

Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S., Mizuno, Y., Asakawa, S., Minoshima, S., Shimizu, N., Iwai, K., Chiba, T., Tanaka, K., and Suzuki, S(2000)Familial Parkinson's disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nature Genet.* 25, 302-305.

Nishiyama, A., Tachibana, K., Igarashi, Y., Yasuda, H., Tanahashi, N., Tanaka, K., Ohsumi, K., and Kishimoto, T(2000)A non-proteolytic function of the proteasome is A required for the dissociation of Cdc2 and cyclin B at the end of M-phase. *Genes & Dev.* 14, 2344-2357.

Takayanagi, H., Ogasawara, K., Hida, S., Chiba, T., Murata, S., Sato, K., Takaoka, A., Yokouchi, T., Oda, H., Tanaka, K., Nakamura, K., and Taniguchi, T(2000)T cell-mediated regulation of osteoclastogenesis via novel signalling cross-talk between RANKL and IFN- γ . *Nature* 408, 600-605.

Tone, Y., Tanahashi, N., Tanaka, K., Fujimuro, M., Yokosawa, H., and Toh-e, A. (2000)Nob1, a new essential gene, associates with the 26S proteasome of growing *Schaccaromyces cerevisiae* cells. *Gene* 243, 37-45.

Tomisugi, Y., Unno, M., Morimoto, Y., Tanahashi, N., Tanaka, K., Tsukihara, T., and Yasuoka, N(2000)New crystal forms and low resolution structure analysis of 20S proteasomes from bovine liver. *J. Biochem.* 127, 941-943.

Park, K. C., Choi, E. J., Min, S.W., Chung, S. S., Kin, H.,Suzuki, T., Tanaka, K., and Chung, C. H(2000)Tissue specificity, functional characterization, and subcellular localization of rat ubiquitin-specific protease, UBP109, whose mRNA expression is developmentally regulated. *Biochem. J.* 349, 443-453.

Brooks, P., Fuertes, G., Murray, R. Z., Bose, S., Knecht, E., Rechsteiner, M. C., Hendil, K. B., Tanaka, K. Dyson, J., and Rivett, A. J(2000)Subcellular localization of proteasomes and their regulatory complexes in mammalian cells. *Biochem. J.* 346, 155-161.

Seong, I. S., Oh, J. Y., Lee, J. W., Tanaka, K., and Chung, C. H(2000)The HslU ATPase acts as a chaperone in prevention of aggregation of SulA, an inhibitor of cell division in *Escherichia coli*. *FEBS Lett.* 477, 224-229.

Noda, C., Tanahashi, N., Hendil, K. B., and Tanaka, K(2000)Tissue distribution of constitutive proteasomes, immunoproteasomes and PA28 in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 277, 348-354.

Kang, M. S., Lim, B. K., Seong, I. S., Shimbara, N., Tanaka, K., and Chung, C. H.

(2001) The ATP-dependent CodW(X) protease in *Bacillus* is a N-terminal serine protease. *EMBO J.* 20, 734-742

Hartmann-Peterson, R., Tanaka, K., and Hendil, K (2001) Quaternary structure of the ATPase complex of human 26S proteasomes determined by chemical cross-linking. *Arch. Biochem. Biophys.* 386, 89-94.

Nishimori, S., Tanaka, Y., Chiba, T., Fujii, M., Imamura, T., Miyazono, K., Ogasawara, T., Kawaguchi, H., Igarashi, T., Fujita, T., Tanaka, K., and Toyoshima, H (2001) Smad-mediated transcription is required for TGF- β 1-induced p57^{Kip2} proteolysis in osteoblastic cells. *J. Biol. Chem.* 276, 10700-10705.

Niwa, J., Ishigaki, S., Doyu, M., Kato, K., Suzuki, T., Tanaka, K., Sobue, G (2001) A novel human RING-finger/IBR family protein, Dorfin, resides in centrosome and mediates ubiquitin ligase activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 281, 706-713.

Ebisawa, T., Fukuchi, M., Murakami, G., Chiba, T., Tanaka, K., Imamura, T., and Miyazono, K (2001) Smurf1 is recruited to TGF- β type I receptor by Smad7 and induces receptor degradation. *J. Biol. Chem.* 276, 12477-12480.

Matsuda, N., Suzuki, T., Uchimiya, H., Tanaka, K., and Nakano, A (2001) Rma1, a novel type of RING finger protein conserved from *Arabidopsis* to human, is a membrane-bound ubiquitin ligase. *J. Cell Sci.* 114, 1949-1957.

Fukuchi, M., Imamura, T., Chiba, T., Ebisawa, T., Kawabata, M., Tanaka, K., and Miyazono, K (2001) Nuclear export and degradation of Smad3 by a ubiquitin ligase complex ROC1-SCF^{Fbw1a}. *Mol. Biol. Cell.* 12, 1431-1443.

Kawakami, T., Chiba, T., Suzuki, T., Iwai, K., Yamanaka, K., Minato, N., Hidaka, Y., Shimbara, N., Suzuki, H., Osaka, F., Omata, M., and Tanaka, K (2001) NEDD8 recruits E2-ubiquitin to SCF E3-ligase. *EMBO J.* 20, 4003-4012.

Murata, S., Udono, H., Tanahashi, N., Hamada, N., Adachi, K., Yamano, T., Yui, K., Kobayashi, N., Kasahara, M., Tanaka, K., and Chiba, T (2001) Immunoproteasome assembly and antigen processing in mice lacking both PA28 α and PA28 β *EMBO J.* 20, 5898-5907.

Tanaka, K. and Kawahara, H (2000) Proteasome and apoptosis. in "Proteases as Targets for Therapy" *Handbook of Experimental Pharmacology* (Eds. by von der Helm, K. and Korant, B. pp. 341-358, Springer-Verlag, New York.

10. Tanaka, K., Tanahashi, N., and Shimbara, N (2000) Proteasomes and MHC class I-peptide generation. in "Major Histocompatibility Complex : Evolution, Structure, and Function" (Eds. by Kasahara, M. pp. 203-212, Springer-Verlag Tokyo, Inc. Tokyo.

Suzuki, H., Chiba, T., and Tanaka, K(2000)Identification and regulation of an I κ B α -ubiquitin ligase complex. *Rec. Res. Develop. Immunol.* 2, 1-10.

Murakami, Y., Matsufuji, S., Hayashi, S., Tanahashi, N., and Tanaka, K(2000) Degradation of ornithine decarboxylase by the 26S proteasome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 267, 1-6.

Hattori, N., Shimura, H., Kubo, S., Kitada, T., Asakawa, S., Minoshima, S., Shimizu, N., Suzuki, T., Tanaka, K., and Mizuno, Y.(2000)Familial recessive parkinsonism : a key to understanding nigral degeneration in sporadic Parkinson's disease. *Neuropathology* 20, S85-90.

Tanaka, K. Kawakami, T., Tateishi, K., Yashiroda, H., and Chiba, T(2001)Control of I κ B α proteolysis by the ubiquitin-proteasome pathway. *Biochimie.* 83, 351-356

Tanaka, K., Suzuki, T., Chiba, T., Hattori, N., and Mizuno, Y(2001)Parkin is linked to the ubiquitin pathway. *J. Mol. Med.* 79, 482-494

Mizuno, Y., Hattori, N., Mori, H., Suzuki, T., and Tanaka, K(2001)Parkin and Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 14, 477-482.

Kasahara, M., Yawata, M. and Suzuki, T. The MHC paralogous group : Listing of members and a brief overview. In : M. Kasahara(ed.): Major Histocompatibility Complex : Evolution, Structure, and Function, pp. 27-44, Springer-Verlag, Tokyo-Berlin-Heidelberg-New York, 2000.

Kasahara, M. Genome paralogy : A new perspective on the organization and origin of the major histocompatibility complex. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 248 : 53-66, 2000.

Kobayasbi, A, Kasano, M., Maeda, T., Hori, Si., Motojima, K., Suzuki, M., Fujiwara, T., Takahashi, Ei., Yabe, T., Tanaka, K., Kasahara, M., Yamaguchi, Y. and Maeda, M. A half-type ABC transporter TAPL is highly conserved between rodent and man, and the human gene is not responsive to interferon-g in contrast to TAP1 and TAP2. *J. Biochem.* 128 : 711-718, 2000. Kasahara, M. Polyploid origin of the human genome. In : D. N. Cooper(ed.): Encyclopedia of the Human Genome, in press, Nature Publishing Group, Macmillan, London, 2001.

Kasahara, M(ed.)Major Histocompatibility Complex : Evolution, Structure, and Function. Springer-Verlag, Tokyo-Berlin-Heidelberg-New York, pp. 1-561, 2000.

田中啓二 : ユビキチンの世界・本特集号のためのメッセージ. 特集号「ユビキチンシステムと癌」 *Molecular Medicine*, 37, 128-134(2000)

田中啓二 : (概論)ユビキチンとプロテアソーム. 特集号“ 拡大するユビキチンの世界 : タンパク質分解の異常から癌・神経疾患の中核へ迫る ” *実験医学*18, 1452-1456

(2000)

棚橋伸行・田中啓二：ハイブリッドプロテアソーム．“ 感染・炎症・免疫 ”，30, 260-263(2000)

田中啓二：突き止められた若年性パーキンソン病の発症メカニズム．難病と在宅ケア，6, 48-54(2000)

田中啓二：第 1 章概論 - ユビキチンシステム研究の動向．“ タンパク質分解の最前線2001：注目のユビキチン/プロテアソーム系とリソソーム/液胞系の分子機構と病態に迫る ” 実験医学(臨時増刊号)14-21(2001)

田中啓二：第 2 章概論 - プロテアソーム研究の動向．“ タンパク質分解の最前線2001：注目のユビキチン/プロテアソーム系とリソソーム/液胞系の分子機構と病態に迫る ” 実験医学(臨時増刊号)133-140(2001)

田中啓二：プロテアソーム研究の新しい展望．化学と生物 39, 573-579(2001)

田中啓二：プロテアソームの分子生物学．生化学 73, 115-1127(2001)

千葉智樹：シグナル伝達とタンパク質分解．実験医学．19, 1850-1855

田中啓二：ユビキチンプロテアソーム系と神経疾患．脳と神経，53, 935-942(2001)

田中啓二、棚橋伸行、村上安子：プロテアソームシステム．「タンパク質分解—分子機構と細胞機能」37-48, シュプリンガー・フェアラーク社(2000)

田中啓二・石堂一巳：抗原プロセッシングとプロテアーゼ．「タンパク質分解—分子機構と細胞機能」123-133, シュプリンガー・フェアラーク社(2000)

田中啓二：タンパク質の死 - プロテアソームにより新たな再生に向けて「バイオサイエンスの世紀：第 2 巻蛋白質の一生—タンパク質の誕生・成熟から死まで」167-180, 共立出版(2000)

村田茂穂・田中啓二(2001)プロテアソームによる内在性抗原プロセッシング機構研究の新しい展開「Annu. Rev. 免疫2001」128-136, 中外医学社(2001)

田中啓二：MHCクラスIと抗原提示「BioScience用語ライブラリー - 免疫」第 2 版 82-83, 羊土社(2001)

田中啓二：プロテアソームと細胞内蛋白質の品質管理「神経難病の分子機構」83-93, シュプリンガー・フェアラーク社(2001)

田中啓二：(分担執筆)プロテアソーム, ほか 1 項目．免疫学事典．東京化学同人(2001)

田中啓二：ユビキチンとプロテアソーム．“ 蛋白質核酸酵素 ” 増刊号 世紀における蛋白質科学の進展, 46,1697-1703. 共立出版 (2001)

八代田英樹：古くて新しいIN末端則経路．“ タンパク質分解の最前線2001：注目のユビキチン/プロテアソーム系とリソソーム/液胞系の分子機構と病態に迫る ” 実

験医学(臨時増刊号)22-27(2001)

鈴木俊顕、高橋芳充、田中克典、千葉智樹：ユビキチン類似蛋白質(SUMO-1とRub1)：細胞機能を制御する新しい修飾分子. *Molecular Medicine* 37(2) 217-227 (2000)

鈴木俊串、佐藤栄人、志村秀樹、服部信孝：細胞内軍白質分解システムの異常による家族性パーキンソン病. *遺伝子医学* 4(4) 115-116(2000)

鈴木俊顕、志村秀樹、服部信孝：ユビキチンリガーゼParkinの機能不全による家族性パーキンソン病. *細胞工学* 19(8) 1140-1141(2000)

鈴木俊顕、志村秀樹、服部信孝：ユビキチンと神経変性疾患. *実験医学* 18(11) 1478-1482(2000)

鈴木俊顕：脱ユビキチン化酵素. 「タンパク質分解—分子機構と細胞機能」シュブリンガー・フェアラク社, pp. 211-216(2000)

鈴木俊顕：脱ユビキチン化酵素の多彩な機能. “タンパク質分解の最前線2001：注目のユビキチン/プロテアソーム系とリソソーム/液胞系の分子機構と病態に迫る” *実験医学(臨時増刊号)* 95-99(2001)

東江昭夫：プロテアソームによる出芽酵母の細胞周期制御. “タンパク質分解の最前線2001：注目のユビキチン/プロテアソーム系とリソソーム/液胞系の分子機構と病態に迫る” *実験医学(臨時増刊号)* 95-99(2001)

村田茂穂・千葉智樹：進展するプロテアソーム活性化因子PA28研究. *蛋白質・核酸・酵素* 45, 1832-1840(2000)

千葉智樹：NEDD8システム. “タンパク質分解の最前線2001：注目のユビキチン/プロテアソーム系とリソソーム/液胞系の分子機構と病態に迫る” *実験医学(臨時増刊号)* 120-126(2001)

千葉智樹・村田茂穂：ロックアウトマウスをもちいた免疫プロテアソームの機能解析「免疫研究の最前線2001」 *実験医学(臨時増刊号)* 582-586(2001)

大田竜也・笠原正典：自己・非自己識別システムの進化. 藤原大美 編：新移植免疫学, 中外医学社, 東京, pp. 1-21, 2000.

笠原正典：特異的免疫応答. 抗原認識と免疫の発現. 菊地浩吉, 上出利光編：医科免疫学 改訂第5版, 南江堂, 東京, pp. 77-102, 2001.

笠原正典：原索動物から脊椎動物への進化とゲノム. 小原雄治, 榊佳之 編：ポストシーケンスのゲノム科学第4巻. ゲノムから個体へ. 生命システムの理解にむけて. 中山書店, 東京, 94-107, 2001.

笠原正典：脊椎動物ゲノムにおけるバラロガス領域の起源. *蛋白質 核酸 酵素 随時増刊号「ゲノムサイエンスの新たなる挑戦」*, 東京, 2473-2476, 2001.