

Misfolded protein と病気 —タンパク変性疾患の特徴と治療

北 川 和 則

タンパク質は細胞内でその機能を発揮するためには、ポリペプチド鎖の折りたたみや会合が正しく行われて正しい高次構造をとることが必須である。しかしながらその過程には、誤って折りたたまれたタンパク質 (misfolded protein) や凝集体 (aggregate) の出現を招く複雑な問題をはらんでいる。これらの misfolded protein や凝集体の出現に関係した遺伝性疾患が数々報告されている。その多くは神経変性疾患に分類されるが、ハンチントン舞踏病・パーキンソン病・家族性筋萎縮性側索硬化症・プリオン病・アルツハイマー病・嚢胞性繊維症・ α -1-アンチトリプシン病などが挙げられる。これらの病気は misfolded protein の毒性や病因に関して大変興味ある現象であり、タンパク質の凝集体が直接的あるいは間接的にこれらの病態の原因になっているのかどうかという疑問を起こさせる。特にこれらの病気の中で興味を持たれるのは、ハンチントン舞踏病や歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症に代表される翻訳領域内にある CAG リピートの長さが発症を規定するポリグルタミン病である。¹⁾一般的に健常者では37リピートまでであるが、罹患者では約40リピートを超えており、リピートが長いほど早期に発症し重篤化するのである。これらのポリグルタミン鎖を含む凝集体は、患者あるいはトランスジェニック動物の神経細胞や培養細胞中の細胞質や核内に形成され、今も多くの議論がなされているが神経細胞死を引き起こすと考えられている。これらのポリグルタミン鎖は2次構造として β シート構造をとり不溶化し、異常タンパク質が生成され細胞内に沈着・凝集するのである。²⁾細胞死に関して、これらの凝集体がプロテアーゼの作用を受けにくい構造をとり直接的・機械的に細胞を侵す、あるいは他のタンパク質が結合して形成された複合体を通じて細胞傷害を引き起こす (gain of function), またはその複合体形成によって一方あるいは双方のタンパク質の機能を奪う (loss of function) などの機序が考えられている。in vitro における実験にてポリグルタミン鎖を含むタンパク質のみの凝集体は、細胞内にみられる凝集体よりはるかに小さく、他の細胞内タンパク質が関係していることが予想される。事実これらのポリグルタミン鎖を含むタンパク質が、ある種のタンパク質を引き込んで大きな凝集体を

形成することが確認された。

一方、これらの misfolded protein 関連病に対して、治療を目的とした多くの実験がなされている。その中のいくつかはこれらの凝集体形成を抑制しようとするものである。アルツハイマー病のラットモデルにおいて β シートブレーカーの投与が、脳におけるアミロイド形成を抑制したり、³⁾トランスグルタミナーゼインヒビターの投与にて培養細胞中においてのポリグルタミン鎖の凝集体形成を抑え細胞死を抑制したとの報告がある。⁴⁾また分子シャペロン (熱ショックタンパク質; Hsp) によるタンパク質凝集体の制御についても調べられている。これらのタンパク質凝集体形成には分子シャペロンの関与があり、現にこれらの凝集体に一致して Hdj2, Hsp70, Hsp90 などの分子シャペロンが存在していることが確認されている。また Cummings らによると Hdj2 を培養細胞で強発現させると、ポリグルタミン鎖の凝集体形成を抑え細胞死を抑制したという。⁵⁾分子シャペロンは合成されたポリペプチドの折りたたみや会合の調節、タンパク質の細胞内輸送、転写因子の調節など、きわめて広範な細胞機能の制御に関わっているが、出芽酵母のプリオン様因子の研究を通してプリオン様凝集体の形成・消失には酵母のシャペロン Hsp104p が中心的役割を果たしていた。⁶⁾Hsp104p はタンパク質の立体構造を解きほぐしたり、時には分解除去も行っている。これらの分子シャペロンを駆使して、凝集体をコントロールすることが期待されている。

もしこれらのタンパク変性疾患の本体が“misfolded protein の凝集・蓄積”と考えるならば、それ以降は共通したメカニズムにより細胞変性・細胞死が起こればと考えられる。したがって misfolded protein の凝集・沈着の機構や凝集体がどのようにして細胞死を招くのかを解明できれば、これらの疾患の予防・治療につながるのではと考える。

- 1) Kakizuka, A.: *Trends Genet.*, **14**, 396 (1998).
- 2) Perutz, M. F. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 5355 (1998).
- 3) Soto, C. *et al.*: *Nat. Med.*, **4**, 822 (1998).
- 4) Igarashi, S. *et al.*: *Nat. Genet.*, **18**, 111 (1998).
- 5) Cummings, C. *et al.*: *Nat. Genet.*, **19**, 148 (1998).
- 6) Chernoff, Y. O. *et al.*: *Science*, **268**, 880 (1995).

ノースウェスタン大学 生化学 分子生物学 細胞生物学部門
2153 North Campus Drive, Evanston, Illinois 60208-3500, USA
Tel: 847-491-3714 Fax: 847-491-4461
E-mail: k-kitagawa@nwu.edu
1986年 産業医科大学医学部卒業, 医学博士
現在の興味: シャペロンによるタンパク変性疾患の治療