

タンパク質 aggresome 病気モデルにおける HDAC 阻害剤の新たな作用

風見紗弥香

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動神経を侵し筋肉を萎縮させる進行性神経疾患で、年間 10 万人に 1 人が発症し、平均余命は 3~5 年である。症例の 10% は遺伝性 (優性遺伝)、90% 以上は特発性であり、誰でも起こりうる疾患と言える。ALS やアルツハイマー、プリオン病など多くの神経組織変性の病気で aggresome が観察されるが病理機序は判っておらず、効果的な治療薬はない。

Aggresome は折りたたみ方を間違ったタンパク質の凝集体で、薬剤処理などによって大量にミスフォールディングタンパク質が形成されたときに、微小管の輸送機構に依存して形成される。しかし、aggresome の形成・分解機構や役割などはまだほとんど知られていない。

そこで aggresome 形成を阻害する化合物をスクリーニングしたところ、特異的に阻害する 2 つのグループを得た。1 つ目のグループは主に強心配糖体、2 つ目のグループはヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤 Scriptaid とフラビン類似物 DPD であった。更なる実験の結果、HDAC 活性と aggresome 形成の間に繋がりがあることが報告されたので紹介する。

紹介論文

A Novel Action of Histone Deacetylase Inhibitors in a Protein Aggresome Disease Model

Corcoran, L.C., Mitchison, T.M., and Liu, Q. (Massachusetts General Hospital Harvard Medical School)

Curr. Biol., **14**, 488-492, (2004)

要旨

Aggresome は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を含む多くの神経組織変性の病気と相関性が見られるが、タンパク質凝集が細胞にとって有毒か有益かは知られていない。ALS 動物モデルにおいて変異体 SOD1 は運動ニューロンや星状細胞で aggresome のような構造を形成する。20,000 化合物の中から aggresome 形成を阻害する分子をスクリーニングした結果、特異的に阻害する 2 つのグループ①主に強心配糖体②ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤 Scriptaid とフラビン類似物 DPD を得た。これらの化合物を処理した細胞は小さな凝集体を含んでいたがその凝集体は微小管形成中心 (MTOCs) へ輸送されなかった。このとき mSOD が誘導する dynactin サブユニット P50 dynactin と P150^{glued} の不溶化体形成も阻害されている。これらは HDAC 活性と aggresome 形成の間に繋がりがあることを示唆し、ALS 病因学における aggresome 形成を解明する基礎となる。

参考論文

Aggresomes, inclusion bodies and aggregation

Kopito, R.R. (Stanford University)

Trends in Cell. Biol., **10**, 524-530, (2000)