

ケミカルレスキュー
— 変異タンパク質の失われた機能を低分子化合物で復元させる —

川谷 誠

理論的には、機能が低下した変異タンパク質を低分子化合物で復元することができれば、その化合物は機能低下性変異タンパク質が原因で発症する疾患に対して有効な治療薬になりうると考えられる。化学療法では、標的分子の機能を抑制するいわゆる阻害剤の開発が主流であり、標的分子の失った機能を回復させるような薬剤の開発、あるいはそのような発想自体がほとんどなかった。今回、低分子化合物を使って変異タンパク質の低下した機能を生細胞内で回復できるという報告があったので紹介する。本論文では、低分子化合物イミダゾールが変異 Src タンパク質の機能をレスキューできること、またケミカルレスキューの手法を駆使して Src の新たな機能を解明できること、などについて示している。

紹介論文

Chemical rescue of a mutant enzyme in living cells.

Qiao Y., et al. & Cole P. A. (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD)

Science, 311, 1293-1297 (2006)

要旨

今回我々は、非受容体型チロシンキナーゼ Src の R388A 変異体の機能が低分子化合物イミダゾールによって生細胞内でレスキューできることを示す。このレスキューは迅速かつ可逆的であり、予想される Src の働きと類似するものであった。ケミカルレスキューの手法を駆使して、我々は知られている 6 つの Src の基質以外に新たに複数の基質を同定した。さらに、ケミカルレスキューによる解析から、Src は定常状態においてもチロシンキナーゼ活性を保有していることや、MAPK シグナルにおける Src の関与についても新たな知見を与えた。このようなケミカルレスキュー的手法は細胞内のシグナル伝達解析などに広く応用されうるだろう。

参考論文

A renaissance for Src.

Yeatman T. J. (H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Florida)

Nature Rev. Cancer, 4, 470-480 (2004)