

2種類の阻害剤のコンビネーションによるプリオン線維形成の阻害

齊藤安貴子

食品由来の化合物の対タンパク質活性の評価が難しいのは周知の事実である。代表的な化合物として、ポリフェノール化合物が挙げられる。一方、一般的・経験的には、健康な食生活をしている人が健康である、とも言われている。今回紹介する論文では、緑茶のポリフェノール化合物の主成分である EGCG を、酵母でのプリオン線維形成阻害剤、及び、線維分解剤として用いている。しかし、途中で問題が生じた。EGCG で処理した事により、感染性を持つ新たなプリオン繊維が生み出されてしまったのである。普通であれば、ここで実験を諦めると思われるが、彼らは、他のプリオン線維形成阻害剤と組み合わせて用いる事で、効率的な線維形成阻害が可能であることを見出した。しかし、EGCG で一度形成されてしまった新規プリオン線維は、2種類の阻害剤の組み合わせでも分解できず、化合物耐性のプリオン線維であった。この論文は、食品系の化合物でのタンパク質凝集阻害剤開発の難しさと、小分子化合物での治療の問題点を提起しているのかもしれない。

紹介論文

A synergistic small-molecule combination directly eradicates diverse prion strain structure.

Blake E. Roberts et al., M. N. Knight* & J. Shorter*. (Univ. of Pennsylvania)

Nature Chemical Biology, 5, 936-946 (2009)

要旨

プリオンは、タンパク質性の感染因子である。何らかの原因で生じた異常型タンパク質が自己触媒的に正常型を異常型に転換して増殖する。そして、動物の場合、この異常型プリオンから形成された線維が毒性を示す。筆者らは、酵母のプリオンを用いて線維形成を阻害する薬剤の開発を試み、EGCG と DAPH-12 を同時に用いる事で、効率的に2種類のプリオン線維の形成を阻害出来る事を見出した。しかし、その研究過程で、EGCG によって誘発された新たなプリオン線維を見出し、これが薬剤耐性であることを確認した。これらの結果は、小分子化合物による治療方法の開発の可能性と同時に、困難さをも示唆している。

参考論文

Conformational variations in an infectious protein determine prion strain differences.

M. Tanaka et al & J. S. Weissman (UCSF)

Nature, 428, 323-328 (2004)

Structural insights into a yeast prion illuminate nucleation and strain diversity.

R. Krishnan & S. L. Lindquist (Whitehead institute for Biomedical Research, 9 Cambridge Center)

Nature, 435, 765-772 (2005)