

ダイニンモータータンパク質に対する初の小分子阻害剤

川谷 誠

ダイニンはキネシンと同様に、微小管を足場としてタンパク質やオルガネラなどの積荷を運ぶモータータンパク質で、繊毛内輸送、紡錘体形成、オルガネラ輸送に不可欠な役割を担っている。一般に、キネシンが対象物を細胞中心から細胞表面へ動かす（順行性輸送、微小管+端方向）のに対し、ダイニンは対象物を内に引っ張ってくる機能（逆行性輸送、微小管-方向）を有する。これまで、キネシン（KSP/Eg5 や CENP-E など）に対する阻害剤はいくつか見つかっていたが、ダイニンに対する特異的阻害剤は見つかっていなかった。本論文は細胞質ダイニンに対する初めての小分子阻害剤について報告する。筆者らは胚発生や癌化に関わるヘッジホッグシグナル伝達経路を標的としたセルベーススクリーニングと、その後のヒット化合物の詳細な作用解析により、細胞質ダイニン阻害剤 ciliobrevins を見出した。

紹介論文

Small-molecule inhibitors of the AAA+ ATPase motor cytoplasmic dynein

Firestone A. J. et al. and Chen J. K. (Stanford University School of Medicine, USA, etc)

Nature, **484**, 125-129 (2012)

要旨

AAA+ ATPase による化学エネルギーの機械力への変換は、DNA 複製やタンパク質変性、積荷輸送、膜融合などに不可欠である。AAA+ ATPase モータータンパク質の細胞質ダイニンは、繊毛内輸送、紡錘体形成、オルガネラの輸送を調節しているが、作用の時間スケールが速く、細胞膜透過性の化学調節剤が存在しないことから正確な機能の解明が困難であった。今回我々は、細胞質ダイニンに特異的な初めての低分子アンタゴニストである ciliobrevins を見つけたことを報告する。Ciliobrevins は一次繊毛内のタンパク質輸送をかく乱し、これが繊毛の形成異常とヘッジホッグシグナル伝達の遮断を導いた。Ciliobrevins はまた、培養細胞での紡錘体極への微小管の集中や動原体への微小管の付着、メラノソーム凝集、ペルオキシソームの運動性を妨げた。我々はさらに、ciliobrevins が *in vitro* でダイニンの ATPase 活性と微小管上滑走運動を阻害することを実証した。したがって、ciliobrevins は微小管モーターを必要とする細胞過程の研究に有用なツールとなると考えられ、他の AAA+ ATPase ファミリーの阻害剤開発につながる可能性がある。

参考論文

Kardon J. R. and Vale R. D. Regulators of the cytoplasmic dynein motor. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **10**, 854-865 (2009)