HSP70 ファミリーの新たな機能

塩田 正之, 田中 昌子

1. はじめに

Heat shock protein (HSP) 70 ファミリーは古細菌からヒトまで種を超えて高度に保存された「分子シャペロン」である。ストレスの負荷によって発現誘導される「ストレス応答分子」としても広く認知されており、がんや神経変性疾患をはじめ多くの疾患での高発現や関与が報告されている。

2. HSP70 ファミリー

HSP70s は分子シャペロンとしてタンパク質を正しい立体構造に折りたたむ（フォールディング）ことで、タンパク質品質管理の中心的な役割を果たしている。HSP70s には特定の「クライアント」タンパク質が存在するわけではなく、アンフォールドされたり、ミスフォールドされたタンパク質の露出した疎水性残基に ATP 依存的に結合することでタンパク質の凝集を防止する。ヒト HSP70 ファミリーは少なくとも 8 つのメンバーから構成され、これらの相同性は 52% 以上と高度に保存されており、その機能も一部重複している (1)。

HSP70 ファミリーのほとんどは細胞質と核に存在する (表 1)。しかし HSP70-9 はミトコンドリア特異的に、HSP70-5 は小胞体で特異的に発現しており、

HSP70-5 は小胞体ストレス応答に関与している。また、HSP70 ファミリーの中には組織特異的な発現パターンを示すものもあり、HSP70-2 は主に脳および精巣、HSP70-1t は精巣、HSP70-6 は血液中、免疫細胞や重度のストレスの傷害後に発現する。以下に、最も解析の進んでいる HSP70-1a, HSP70-1b, HSC70 について紹介する。

1) HSP70-1a, HSP70-1b

HSP70-1a (HSP70A1A) および HSP70-1b (HSP70A1B) は染色体 6p21.3 に存在する高度に保存されたタンデム型の遺伝子から派生し、99% 保存されている (2)。したがって、この 2 つのタンパク質は一般的に HSP70-1 (HSP72) として同様に扱われることが多い。HSP70-1 は非ストレス下では、その発現がほとんど認められないか極めて低いレベルに制御されているが、熱や低酸素、酸化ストレス、pH の変化、重金属などを含む様々なストレスによって発現誘導される。ストレスを受けると細胞中の全タンパク質の 2% を占めるまで発現誘導され、分子シャペロンとして変性タンパク質やミスフォールドタンパク質の蓄積を回避させることで強い細胞保護効果を示す。一般に HSP70 というとき、HSP70 ファミリーの中でも HSP70-1 を指していることが多い。

HSP70-1a または HSP70-1b ノックアウトマウスは

表 1 ヒト HSP70 ファミリー

名称	別名	HSP70-1a との相同性 (%)	遺伝子	ストレスによる発現誘導	細胞内局在	組織発現
HSP70-1a	Hsp70, Hsp72, Hsp70-1	100	HSPA1A	+	細胞質, 核, リソソーム	全身
HSP70-1b	Hsp70, Hsp72, Hsp70-1	99	HSPA1B	+	細胞質, 核, リソソーム	全身
HSP70-1t	Hsp70-hom	91	HSPAIL	-	細胞質, 核	精巣
HSP70-2	Hsp70-3, HspA2	84	HSPA2	-	細胞質, 核	脳, 精巣
HSP70-5	Bib, Grp78	64	HSPA5	-	小胞体	全身
HSP70-6	Hsp70B'	85	HSPA6	+	細胞質, 核	血液, 免疫細胞
HSC70	Hsp70-8, Hsp73	86	HSPA8	-	細胞質, 核	全身
HSP70-9	Grp75, mtHsp75, Mortalin	52	HSPA9	-	ミトコンドリア	全身

キーワード: ストレス, シャペロン, がん

大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病態薬理学 (〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3)

E-mail: sio@med.osaka-cu.ac.jp 原稿受領日: 2014 年 2 月 21 日, 依頼原稿

Title: A novel feature of the HSP70 family Author: Masayuki Shiota, Masako Tanaka

生存および繁殖可能であるが、同腹仔の野生型に比べて小さく(3)、虚血、肺炎あるいは炎症を含む複合的ストレスに対して著しく敏感である(4,5)。HSP70-1aとHSP70-1bのダブルノックアウトマウスも同様に生存、繁殖ともに可能であるが、敗血症や心臓虚血に対する耐性の低下が認められる。また骨髄細胞では、テロメラーゼ活性の減少、染色体の融合のような染色体異常率が高く、ゲノムの不安定性が増している(3)。

2) HSC70

Heat shock cognate (HSC) 70はcognate(同種)の名が示す通りHSP70-1について発見された(6)。HSP70-1と非常に似た構造や機能をもつが、熱ショックをはじめとする急性ストレスによって発現誘導はされず、すべての細胞で構成的に発現している。その細胞内発現量はHSP70ファミリーの中で最も高く、およそ2/3をHSC70が占めると報告されている(7)。また、HSC70欠損マウスは胎生致死に陥ることから、生物の生存にとってなくてはならないハウスキーピングタンパク質としての側面が強い(1)。

近年、HSC70はタンパク質のフォールディングだけでなく、タンパク質の輸送や分解を制御することにより細胞内のタンパク質恒常性を広く維持していることがわかってきた。クラスリン被覆小胞は細胞膜からの物質輸送とエンドソームとゴルジ区画間の物質輸送を行うが、積み荷分子を選別し小胞が形成されるとクラスリンの被覆はすみやかに除去される。HSC70はこのクラスリン重鎖のカルボキシ末端にあるQLMLTモチーフを認識し、小胞からクラスリン・トリスケリオン(かご構造)をATPase活性依存的に解離させる(8)。またHSC70は小胞輸送だけではなく核-細胞質間輸送やモータータンパク質であるキネシンの制御にも関与している。タンパク質分解におけるHSC70の機能としてもっとも知られているのがシャペロン介在性オートファジー(chaperone mediated autophagy: CMA)である。HSC70はKFERQモチーフ含有タンパク質を基質として認識し、LAMP-2Aを介して選択的にリソソームへ取り込むことで分解する(9)。一方、ユビキチン-プロテアソーム系による分解については、p53をはじめとするいくつかのタンパク質においてHSC70が必要となる。このようにHSC70は変性したタンパクの修復と分解の両面から細胞内で正常に機能するタンパク質を維持している。

3. 細胞外 HSP70s

近年、HSP70-1やHSC70などのHSP70ファミリーが細胞外に存在することが明らかになってきた。これ

らの機序としては細胞壊死による漏えいと、能動的な分泌によるものとが報告されている。がん細胞では、Toll様受容体(TLR)2/4を介してオートクラインあるいはパラクラインに作用することで増殖や浸潤を促進する(10)。また、これらHSP70-1の中にはペプチドと複合体を形成して分泌されるものも知られており、細胞外HSP70-1-ペプチド複合体は抗原提示を行うことで免疫反応を惹起する(11)。結果として、炎症誘発性サイトカインやケモカイン合成を増強することで、抗腫瘍活性を亢進することになる。しかし、反対にHSP70-1が強力な抗炎症機能を有しているという報告(12)もあり、細胞外HSP70-1の生理的機能の解明にはさらなる検証が必要である。このHSP70-1の分泌はがん細胞だけでなく、脂肪細胞やグリア細胞でも認められており、受容体はTLRの他にスカベンジャー受容体も報告されている(13)。細胞外HSP70sの分泌メカニズムに関してはHSP70sがシグナル配列を持たないため、小胞体-ゴルジを介した古典的経路以外で分泌されると考えられている。近年着目されているエクソソーム(分泌小胞)の膜上や小胞内にHSP70-1、HSC70が存在することから、これらの経路で分泌される可能性が指摘されている(14)。さらに、HSP70-1はがん細胞の細胞膜上に発現しているという報告(15)もあり、細胞外HSP70sの分泌メカニズムや機能を知る上でも今後の解析が期待される。このようにHSP70ファミリーは細胞外で細胞間情報伝達の手段として機能しているようである。

4. がん と HSP70s

正常細胞とは対照的に、ほとんどのがん細胞種ではHSP70-1の構成的な高発現が認められ、HSP70-1ががんの発症・悪性化(16)や抗がん薬耐性に関与していること(17)が報告されている。がん細胞でHSP70-1はBAXのミトコンドリアへの移行、アポトソームへのAPAF-1やプロカスパーゼ-9の動員、ストレス誘発性シグナル経路の阻害、およびAIF-1の機能を阻害するなど多段階でアポトーシス経路を抑制している。またHSP70-1は、p53依存性および非依存性の細胞老化を阻害することも報告されている(18)。さらにHSP70-1、HSC70は、がん細胞で特異的にリソソーム膜に局在し、リソソーム機能を安定化することで、がんの生存にとって重要なオートファジー経路を活性化するとされる(19)。以上のように、従来の分子シャペロンとしての認識を超えて多面的にがんの生存に深く関与している。

そこで、いくつかのグループが抗がん薬として

HSP70 阻害薬の開発を精力的に進めている。現時点では ATP 結合ドメインを標的としたものを中心に 10 種類以上の低分子化合物が報告され(20), うちいくつかは既に前臨床または臨床試験段階にある。また細胞外 HSP70-1 を標的とした中和抗体の開発やワクチン療法の可能性も検討されており, がん治療における今後の展開に期待したい。

著者の利益相反: 開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Daugaard M, et al. FEBS Lett. 2007;581:3702-3710.
- 2) Wu B, et al. Mol Cell Biol. 1985;5:330-341.
- 3) Hunt CR, et al. Mol Cell Biol. 2004;24:899-911.
- 4) Lee SH, et al. Stroke. 2001;32:2905-2912.
- 5) Hwang JH, et al. Pancreas. 2005;31:332-336.
- 6) Dworniczak B, et al. Nucleic Acids Res. 1987;15:5181-5197.
- 7) Rohde M, et al. Genes Dev. 2005;19:570-582.
- 8) Rapoport I, et al. Mol Biol Cell. 2008;19:405-413.
- 9) Cuervo AM. Nat Rev Mol Cell Biol. 2011;12:535-541.
- 10) Kelly MG, et al. Cancer Res. 2006;66:3859-3868.
- 11) Asea A. Curr Immunol Rev. 2006;2:209-215.
- 12) Stocki P, et al. Autoimmune Dis. 2012;2012:617213.
- 13) Calderwood SK, et al. FEBS Lett. 2007;581:3689-3694.
- 14) Bausero MA, et al. J Immunol. 2005;175:2900-2912.
- 15) Multhoff G, et al. J Immunol. 1997;158:4341-4350.
- 16) Afanasyeva EA, et al. Int J Cancer. 2007;121:2615-2621.
- 17) Ren A, et al. Cancer Res. 2008;68:2266-2274.
- 18) Yaglom JA, et al. Cancer Res. 2007;67:2373-2381.
- 19) Leu JI, et al. Mol Cell. 2009;36:15-27.
- 20) Goloudina AR, et al. Cancer Lett. 2012;325:117-124.