神経変性疾患にかかわるタンパク質の凝集と分子シャペロンの効果 タンパク質の世話人・分子シャペロン

細胞内で作られたばかりのポリペプチド鎖（新生タンパク質）は折れたたまって、ある特定のかたち（立体構造）を形成する（フォールディング）。多くのタンパク質にはそれぞれ決まった「正しい」立体構造があり、正しい構造をとって初めてその機能を発揮できる。しかし、細胞内はさまざまな多くの分子で混みあった環境であり、フォールディング途中のタンパク質は不安定なため、常に凝集（不溶化）という危険にさらされている。正しくフォールディングした後も安心はできない。なぜなら、タンパク質の立体構造は頑丈ではなく、少しの環境変化でもストレスとなって構造が崩れてしまう（変性）。タンパク質が何らかの原因で間違った立体構造をとると、そのタンパク質としてもはや機能しないばかりか、凝集しやすい状態となる。タンパク質が凝集・蓄積すると、本来の機能とは関係なく細胞に悪影響を及ぼし、病気が引き起こされることがある。これを回避するために、細胞内には自己防衛機能として間違った構造のタンパク質を正しい構造にフォールディングし直す品質管理機構や、バラバラに分解して無毒化する分解機構が備わっている。しかし、老化などにより品質管理・分解機構が弱くなると、間違った構造のタンパク質は細胞内で凝集・蓄積し、最悪、細胞死による発病につながる。その代表的な例として神経変性疾患が挙げられる。

主な神経変性疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などがある。疾患により原因タンパク質は異なり、アルツハイマー病はアミロイド β 、パーキンソン病は α シヌクレイン、ハンチントン病はハンチンチン、ALSはSOD1というそれぞれのタンパク質が原因と考えられている。これらのタンパク質のアミノ酸配列にはいずれも共通点はないが、不思議なことにいずれのタンパク質も共通して変性・蓄積すると線維状の不溶物（アミロイド線維）を形成するという特徴をもつ。これらの神経変性疾患関連タンパク質は、正常な細胞内にも存在し機能をもつと考えられているが、酸化ストレスなどで変性し、それらがアミロイド線維として蓄積される。アミロイド線維そのものや、そのアミロイド線維の形成途中にできる中間体が細胞にダメージを与え、結果的に発病に関係すると考えられている。

一方で細胞内には分子シャペロンという粹な名前のタンパク質群がある。この名前はフランス語の「シャペロン（介添人）」に由来する。シャペロンは社交界にデビューする若い女性に付き添い、立ち居振る舞いを教えて「女の子」から「淑女」へと育つ手助けをする年配の女性のことである。分子シャペロンはまさしく、ほかのタンパク質に寄り添い、正しい立体構造形成の手助けを

図1 ■ タンパク質の構造変化と分子シャペロン

する働きをもつので、この名前にふさわしい(図1)。

代表的な分子シャペロンとしては、ヒートショックタンパク質ファミリーに分類される、Hsp60, Hsp70, Hsp90, Hsp100などが挙げられる。これら分子シャペロンは、いずれもほかのタンパク質の立体構造形成の介助を行なうが、個性的な機能をもつものもある。たとえばHsp70は、ほかのタンパク質の輸送・分解・複合体形成などにも働いている。Hsp90は、さまざまなタンパク質と複合体を形成して相手タンパク質(クライアントタンパク質)の構造・機能・安定性を保つ働きをもつ。Hsp100は、凝集したタンパク質を可溶化し、活性状態に戻すことができる強力なシャペロン機能をもつ。

なかでも、Hsp60ファミリーに属する大腸菌のGroELは、最も研究が進んでいる分子シャペロンの一つである。GroELは7つのサブユニットでリングを形成し、2つのリングが背中合わせに積み重なった大型でユニークな形の分子シャペロンで、シャペロニンとも言われる。近年、GroELによる α シヌクレインの凝集抑制効果について報告がなされた⁽¹⁾。さらにGroELでは、クライアントタンパク質と直接相互作用し、サブユニット構造の一部だけを切り出したものも、 α シヌクレインやアミロイド β の凝集抑制効果を示すことが明らかになった⁽²⁾。真核生物の細胞質に存在する、Hsp60ファミリーに属するCCTについても研究が進められており、CCTによる α シヌクレイン凝集抑制効果やCCTのサブユニットの一部によるハンチンチン凝集抑制効果も報告されている^(3,4)。サブユニットの一部だけでも「ミニシャペロン」としての機能を示したことで、その小ささから創薬への発展にも希望がもてる。

マウスを用いた分子シャペロンによる凝集抑制効果についての研究も行われている。分子シャペロン誘導剤でマウス体内の分子シャペロン発現量を高めると、アミロイド β 産生量が減ったとの報告がある⁽⁵⁾。また、アルツハイマー病モデルマウス脳内で高発現させた分子シャペロンがアミロイド β の凝集抑制や低毒性化に寄与するのではないかという結果も示唆されている⁽⁶⁾。

さまざまな角度からの研究で、分子シャペロンによる神経変性疾患関連タンパク質の凝集抑制効果が示されて

いる。高齢化が進み、神経変性疾患の患者数は今後も増加することが懸念されているが、分子シャペロンがわたしたちの未来を明るく照らしてくれる可能性が見えてきた。今後ますますこの分野の研究の進展に期待したい。

- 1) N. Fukui, K. Araki, K. Hongo, T. Mizobata & Y. Kawata: *J. Biol. Chem.*, **291**, 48 (2016).
- 2) B. Ojha, N. Fukui, K. Hongo, T. Mizobata & Y. Kawata: *Sci. Rep.*, **6**, 31041 (2016).
- 3) B. Sot, A. Rubio-Muñoz, A. Leal-Quintero, J. Martínez-Sabando, M. Marcilla, C. Roodveldt & J. M. Valpuesta: *Sci. Rep.*, **7**, 40859 (2017).
- 4) E. M. Sontag, L. A. Joachimiak, Z. Tan, A. Tomlinson, D. E. Housman, C. G. Glabe, S. G. Potkin, J. Frydman & L. M. Thompson: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 8 (2013).
- 5) T. Hoshino, K. Suzuki, T. Matsushima, N. Yamakawa, T. Suzuki & T. Mizushima: *PLOS ONE*, **8**, 10 (2013).
- 6) K. M. Sörgjerd, T. Zako, M. Sakono, P. C. Stirling, M. R. Leroux, T. Saito, P. Nilsson, M. Sekimoto, T. C. Saido & M. Maeda: *Biochemistry*, **52**, 3532 (2013).

(山本英絵, 河田康志, 鳥取大学大学院工学研究科化学・生物応用工学専攻)

プロフィール

山本 英絵 (Hanae YAMAMOTO)

<略歴>2003年京都産業大学理学部物理学科卒業/2007年, 2011年青年海外協力隊(マラウイ理数科・村落)/2012年大分大学医学部産科婦人科学講座技術補佐/2015年鳥取大学大学院工学研究科博士後期課程社会人入学/2017年長女出産, 現在に至る<研究テーマと抱負>シャペロンHsp60, アミロイド線維<趣味>旅行, 消しゴムハンコを使った年賀状作り

河田 康志 (Yasushi KAWATA)

<略歴>1980年岡山大学理学部化学科卒業/1985年大阪大学大学院理学研究科博士課程修了, 同大学理学部生物学科教務職員/1988年京都大学理学部化学教室助手/1992年鳥取大学工学部生物応用工学科助教授/2000年同教授, 現在に至る<研究テーマと抱負>タンパク質の構造形成, 凝集とアミロイド線維形成, それらの抑制制御<趣味>映画鑑賞, ドライブ, 温泉めぐり

Copyright © 2019 公益社団法人日本農芸化学会
DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.57.393