

小胞体ストレスから細胞を守る化合物

須藤龍彦

全ての真核生物は、Unfolded Protein Response(UPR)と呼ばれる経路を使って小胞体ストレスに対応している。UPR は細胞の恒常性維持のために必須で、正常に働かなくなった場合の糖尿病・アルツハイマー病・ウイルス感染など重要な病態への関与が示唆されている。小胞体ストレスにより惹起される哺乳類のアポトーシスの制御機構は殆ど解っておらず、前述の疾病の治療におけるこの経路の位置づけは定まっていない。そこで、化学生物学的手法を用いて小胞体ストレスによって惹起されるアポトーシスについて検討し、この経路の制御による疾患治療の可能性を示した論文を紹介する。

紹介論文

A selective inhibitor of eIF2 α dephosphorylation protects cells from ER stress

Boyce M., ,,,, Ron D. and Yuan J. (Harvard Medical School and New York University)

Science, 307, 935-939 (2005)

要旨

多くのタンパク質脱リン酸化酵素に基質特異性がほとんどないことが、特定の脱リン酸化反応を薬剤によって阻害することを難しくしている。小胞体ストレスから細胞を守る薬剤探索の過程で、eukaryotic translation initiation factor 2 subunit α (eIF2 α)の脱リン酸化を司る複合体の阻害剤、salubrinal を同定した。salubrinal は、herpes simplex virus タンパクによる eIF2 α の脱リン酸化も阻止し、ウイルスの複製も阻害した。これらのことは eIF2 α の薬剤による脱リン酸化阻害が、小胞体ストレスやウイルス感染による病気に有用であると考えられる。さらに、細胞内の脱リン酸化現象を標的とした特異的薬剤開発の可能性を示唆している。

著者の見解

タンパク質脱リン酸化酵素の活性部位は、基質嗜好性がほとんどないために、選択的阻害剤の開発は困難もしくは不可能であると見られてきた。しかし今回の成果は、特定の基質の脱リン酸化阻害剤を探索することが、試薬あるいは医薬の開発に繋がる可能性を証明したものである。eIF2 の脱リン酸化を標的とした薬剤は、現在の HSV 治療薬を補完するであろう。また、Sal の詳細な阻害機構解析は、細胞もしくは疾病特異的な脱リン酸化酵素阻害剤の開発を容易にするであろう。そして、神経変性疾患、癌、ウイルス感染の治療に役立つに違いない。