

可逆的アセチル化による分子シャペロン Hsp90 の機能制御

河合香代子

分子シャペロン Hsp90 はクライアント蛋白質と呼ばれる特異的な基質と複合体を形成し、その構造的な成熟を通して蛋白質の安定化や、活性化を促進する。クライアント蛋白質の多くが、正常及び腫瘍形成シグナル伝達において重要であることから、細胞シグナル伝達系の重要な調節因子であると共に、癌治療の標的としても期待されている。転写因子として働くグルココルチコイドレセプター (GR) は Hsp90 のクライアントタンパク質のひとつであり、Hsp90 シャペロン複合体依存的に構造成熟し、リガンドであるグルココルチコイドとの高親和性を示す。しかし、Hsp90 の詳細な調節機構は明らかとなっていない。一方、可逆的な蛋白質アセチル化は、ヒストン・クロマチンに関連して研究されてきたが、最近では多くの蛋白質で報告されている。脱アセチル化酵素のひとつ HDAC6 は主に細胞質に局在し、チューブリンの脱アセチル化への関与などが報告されている。今回、Hsp90 のシャペロン活性がアセチル化によって調節されていること、またその脱アセチル化に HDAC6 が関与しているという報告がなされたので紹介する。

紹介論文

“HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and Chaperone-dependent activation of glucocorticoid receptor.” Kovacs, J. J., Murphy, P. J. M., Yoshida, M., et al. and Pratt. W. B., and Yao, T. P.(Duke University, Department of pharmacology and Cancer Biology) *Molecular Cell*, Vol. 18, 601-607 (2005)

要旨

分子シャペロン Hsp90 とそのアクセサリーコシャペロンは、蛋白質構造成熟を促進したり、ステロイドホルモンレセプターやある種のキナーゼなどを含むクライアント蛋白質と複合体を形成することにより機能する。これらのシグナル伝達系の蛋白質の安定性および、活性化を促進することから、Hsp90 は細胞シグナル伝達系の重要な調節因子であるということが明らかとなってきた。今回著者らは、Hsp90 のシャペロン活性が、可逆的なアセチル化によって調節され、さらにそれが脱アセチル化酵素 HDAC6 によって制御されているということを示した。HDAC6 は、Hsp90 脱アセチル化酵素のひとつとしての機能を有している。HDAC6 の不活性化は、Hsp90 の高アセチル化、重要なコシャペロンである p23 からの解離、そしてシャペロン活性の欠如を引き起こす。HDAC6 欠損細胞では、GR の Hsp90 依存的な成熟に欠陥が生じ、結果として GR のリガンド結合、核移行、転写活性が不完全なものとなる。本論文では、Hsp90 が HDAC6 の標的のひとつであることを同定し、可逆的なアセチル化が Hsp90 シャペロン複合体活性を調節する機構のひとつであることを示唆した。

参考文献

“Regulation of the Dynamics of hsp90 action on the glucocorticoid receptor by acetylation / deacetylation of the chaperone.” Murphy, P. J. M. et al. and Pratt. W. B. *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, 33792-33799 (2005)