

小胞体へのタンパク質転位を基質特異的に阻害する低分子化合物

照屋貴之

血管内皮細胞接着分子 1 (VCAM1) 発現の増加は、さまざまな炎症性疾患と関連しており、その発現と機能は疾病治療の標的となっている。Sandoz 研究所 (オーストリア) の Foster らは、この VCAM1 の発現を特異的に抑制する天然有機化合物 cotransin を見出したが、その標的分子はこれまで不明であった (J. Dermatol. 21, 847-854 (1994))。今回は、UCSF (米国) の Taunton らのグループが行った cotransin の作用機序に関する研究を紹介する。Cotransin は VCAM1 のシグナルペプチドに作用することで、小胞体転位を阻害し、分解へ誘導することが明らかになった。

紹介論文

A substrate-specific inhibitor of protein translocation into the endoplasmic reticulum

Jennifer L. Garrison¹, Eric J. Kunkel², Ramanujan S. Hegde³ and Jack Taunton^{1*}

¹ Chemistry and Chemical Biology Graduate Program and Department of Cellular and Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco, California 94107, USA

² Bioseek, Inc., Burlingame, California 94010, USA

³ Cell Biology and Metabolism Branch, NICHD, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA

Nature 436, 285-289 (2005)

要旨

哺乳類における分泌タンパク質および膜タンパク質の小胞体への移行は、多様なシグナル配列を介して行われるが、これらのシグナル配列は、互いに相同性はほとんどない。配列がそれほど多様であるにもかかわらず、これらのシグナルはすべて Sec61 複合体からなるきわめてよく保存されたタンパク質透過チャンネルによって認識される。新生ポリペプチドを転位部位へ挿入し、チャンネルを開いて小胞体内部への輸送を開始するには、Sec61 によるシグナルの認識が不可欠である。異なる基質の間で、これらの段階に微妙な相違がみられるが、この相違をタンパク質転位の選択的調節に利用することができるのかはわかっていない。本論文では、小胞体へのタンパク質転位を阻害する低分子化合物 cotransin について報告している。Cotransin は、シグナル配列を識別するように働いて、新生ペプチドが Sec61 転位チャンネル内へと安定的に挿入されるのを選択的に妨げる。したがって、チャンネルが受け入れる基質の幅は、シグナル配列と Sec61 複合体の相互作用を変化させる低分子化合物によって、特異的かつ可逆的に調節することができることが判明した。

参考文献 (タンパク質の小胞体転位に関するレビュー)

Osborne AR, Rapoport TA, van den Berg B. *Annu Rev Cell Dev Biol* 21, 529-550 (2005)