

Hsp90 とプロテアソームを同時に阻害すると ER の空胞化と VCP の再局在化が起こる

風見 紗弥香

ER に運び込まれたタンパク質の多くはシャペロンの介助があるにも関わらず、誤った折りたたみなどにより機能することが出来ない。このようなタンパク質の一部は細胞質へ送り返され、糖鎖の除去、ユビキチン化を経てプロテアソームにより分解される。この過程は ERAD (ER-associated protein degradation) と呼ばれ、ER 膜を隔ててミスフォールドタンパク質を輸送するためには VCP (valosin-containing protein) の関与を必要とする。また、ミスフォールドタンパク質が ER 内に蓄積すると小胞体シャペロンや蓄積タンパク質を分解する酵素の遺伝子の転写が促進される。この応答は UPR (unfolded protein response; 変性タンパク応答) と呼ばれる。

筆者らは Hsp90 阻害剤である Geldanamycin (GA) とプロテアソーム阻害剤である Velcade (Vcd) を同時に処理することで UPR および ERAD が活性化すること、ER の空胞化 (vacuolization) が起こること、VCP の局在が変化することを見出した。さらに、ER の空胞化は Tunicamycin+Vcd 処理によっても誘導された。このような抗がん剤の併用によって起こる細胞毒性メカニズムについて紹介する。

紹介論文 Endoplasmic Reticulum Vacuolization and Valosin-Containing Protein Relocalization Result from Simultaneous Hsp90 Inhibition by Geldanamycin and Proteasome Inhibition by Velcade. Mimnaugh E.G., Xu W., Vos M., Yuan X., and Neckers L. (Urologic Oncology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, Maryland) *Mol. Cancer Res.* (2006). 4: 667-81

要旨 GA は Hsp90 のシャペロン活性を阻害し、UPR および ERAD の活性化によりシャペロン遺伝子の発現やクライアントタンパク質のユビキチン化およびプロテアソームによる分解を誘導する。一方、プロテアソーム阻害剤である Vcd はプロテアソームによるユビキチン化タンパク質の分解を阻害する。筆者らは GA+Vcd を同時に処理することで ER の空胞化が誘導されることを示した。GA+Vcd 処理による ER の空胞化が VCP 過剰発現細胞において誘導されないことから、VCP の ERAD 機能が圧倒されたために ER 内へのミスフォールドタンパク質の蓄積が起こり、ER の空胞化が誘導されたと考えられる。

参考論文 Functional ATPase Activity of p97/Valosin-containing Protein (VCP) Is Required for the Quality Control of Endoplasmic Reticulum in Neuronally Differentiated Mammalian PC12 Cells. Kobayashi T., Tanaka K., Inoue K., and Kakizuka A. *J Biol. Chem.* 2002; 277: 47358-65.