

オートファジーを誘導する新規低分子化合物

辻田和彦

神経変性疾患であるハンチントン病や家族性パーキンソン病は、異常タンパク質が細胞内で凝集することにより発病すると考えられています。現在のところ、これら疾患の根本的治療は無く、新規薬剤の開発が待ち望まれています。今回は、スクリーニングで取得した低分子化合物によりオートファジーを誘導し、疾患の原因タンパク質（変異型ハンチンチンやA53T α -シヌクレイン）を分解することに成功した論文をご紹介します。

紹介論文

Small molecules enhance autophagy and reduce toxicity in Huntington's disease models
Sovan Sarkar¹, Ethan O Perlstein, Sara Imarisio, Sandra Pineau¹, Axelle Cordenier, Rebecca L Maglathlin, John A Webster, Timothy A Lewis, Cahir J O'Kane, Stuart L Schreiber & David C Rubinsztein (¹University of Cambridge)
Nat. Chem. Biol., 3, 331-338 (2007)

要旨

ラパマイシン標的タンパク質は、オートファジーを含む細胞内の様々な機構に関与している。オートファジーはある種の神経変性疾患や感染病を防ぐ役割を担っている。ここに我々は、哺乳細胞においてオートファジーを制御する新規低分子化合物について報告する。我々は *Saccharomyces cerevisiae* において、ラパマイシンによる静菌作用を高める新規物質 (SMER) と抑制物質 (SMIR) を同定した。3つのSMERsは哺乳細胞内においてラパマイシン非依存的にオートファジーを誘導し、ハンチントン病に関与する変異型 huntingtin や家族性パーキンソン病に関わるA53T α -synucleinの分解を亢進した。これらSMERsは、ラパマイシン標的タンパク質非依存的、もしくはその下流に作用していると推測された。またハンチントン病細胞や *Drosophila melanogaster* モデルにおいて、これらの化合物は変異型 huntingtin フラグメントによる毒性を緩和したことから、医薬品への応用も期待できる。さらに、我々はSMERsの類縁体をスクリーニングし、オートファジーによる基質分解能を更に高めた物質を同定した。このように、我々が考案した新規スクリーニング法は、オートファジーを調節する低分子化合物を見出すのに有用である。

参考論文

Finding new components of the target of rapamycin (TOR) signaling network through chemical genetics and proteome chips.
Huang, J. et al. (Harvard University)
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 16594-16599 (2004)