

異常膜タンパク質の救世主

千場 智尋

脂質二重膜によって外界との環境を隔てる細胞において、外界からの刺激応答、水溶性物質の輸送、また細胞内で不要となった物質の排泄などは、細胞膜に局在する膜タンパク質が役割を担う。一方、感染や種々のストレス、あるいは先天的な遺伝子変異によって膜タンパク質に異常が生じると、異常膜タンパク質は小胞体の品質管理機構を抜け出せず、細胞膜への局在が不十分となるために機能低下を来し、場合によっては疾患を引き起こす¹⁾。こうした小胞体に蓄積する異常膜タンパク質に対して、ある種の低分子化合物が直接結合を介して正常な折りたたみ(フォールディング)を促進すると、本来の正しい局在に輸送されることがある。この作用を持った化合物を薬理的シャペロン (pharmacological chaperone) と呼んでいる。本稿では薬理的シャペロンの知見について紹介する。

ABCトランスポーターに属するcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) は、塩素チャンネルとして機能しているが、その機能を消失すると嚢胞性線維症となる。正常なCFTRは、他の膜タンパク質や分泌タンパク質と同様、小胞体にてフォールディングされ、ゴルジ体を經由して最終目的地の細胞膜に輸送される。一方、嚢胞性線維症にもっとも多く見られる遺伝子変異 ($\Delta F508$ CFTR: 508番目のフェニルアラニンが欠損) を持ったCFTRは、転写、翻訳までは正常であるが、フォールディング効率が低い小胞体の品質管理機構を抜け出せずに蓄積し、最終的にユビキチン-プロテアソーム系にて分解を受ける。そのため細胞膜上での機能を失うのだが、興味深いことに、 $\Delta F508$ CFTRを発現した細胞を低温培養 (27°C程度) するとフォールディング効率が是正され(フォールディングがゆっくり進行するため)、細胞膜に分布する $\Delta F508$ CFTR量が増加し、その機能を発揮するようになる²⁾。このように低温培養にて本来の局在に分布することができる変異体は、薬理的シャペロンによっても機能回復が見込まれる変異体となる。 $\Delta F508$ CFTRを標的とした薬理的シャペロンは精力的に研究され、米国Vertex社が開発したOrkambi® (lumacaftor/ ivacaftor) は嚢胞性線維症患者の経口治療薬としてFDAの承認を受けるまでに至っている。

外界からの刺激応答に中心的役割を果たすGタンパク質共役受容体 (GPCR) の薬理的シャペロン研究から

は、重要な情報を得られることが多い¹⁾。GPCR研究は長い歴史を持つため、標的GPCRに対して特異的アゴニスト、アンタゴニスト、アロステリックモジュレーターなどの化合物が複数揃っている。それらの薬理的シャペロンに関する研究からは、アゴニストかアンタゴニストかの機能的な側面は重要ではなく、小胞体で蓄積する変異GPCRに化合物が届き、結合することが重要であると分かってきた。つまり細胞膜透過性を示す程度の脂溶性化合物であり、かつ小胞体に到達できることが薬理的シャペロンとして機能するのに必要である。一方、臨床応用を考えた場合、アンタゴニストの使用は救済した変異GPCRの機能を阻害する危険性もあるため、注意が必要となる。そのため、近年はポジティブアロステリックモジュレーター(アロステリック部位に結合し、内因性リガンドの作用を増強する化合物)の薬理的シャペロン作用に関心が集まっている。

薬理的シャペロンとしての機能を指標に合成化合物をスクリーニングし、新規なリガンドを見つけようとする試みも報告されている^{3,4)}。膜タンパク質との結合を評価する一般的な方法は放射性標識した化合物を用いることである。しかし、放射性標識体は高価なうえ、脂溶性化合物を標識した場合、非特異的な吸着により、結合活性を正しく評価できない欠点がある。薬理的シャペロンとしての機能を利用した方法は、標識体を用いることなく、脂溶性化合物の結合活性を評価できる点で有効な手段の一つであると思われる。

最後に、正常な膜タンパク質であってもフォールディングの成功率はタンパク質によって差があることが知られている。たとえば、正常なCFTRでもその75%は小胞体に維持され分解される⁵⁾。なぜ低い成功率なのか、それらは加齢などの環境変化によりどのような影響を受けるのか、興味は尽きない。今後、膜タンパク質に関する基礎的研究が進むことにより、薬理的シャペロンを利用した治療薬の開発もさらに進展することが期待される。

- 1) 安田大恭ら: 生化学, **85**, 1007 (2013).
- 2) Varga, K. *et al.*: *Biochem. J.*, **410**, 555 (2008).
- 3) Karaki, F. *et al.*: *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 5297 (2013).
- 4) Ohgane, K. *et al.*: *Chem. Biol.*, **20**, 391 (2013).
- 5) Varga, K. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **279**, 25710 (2004).