

[最近のトピックス] 口腔生物学系薬理学分野

細胞膜タンパク質の運命を決定するアミノ酸配列

根津 顕弘

Akihiro NEZU

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Department of Pharmacology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

生体の恒常性維持に重要な膜タンパク質、例えば受容体やイオンチャネルは、細胞膜へ局在して初めてその機能を発揮できる。膜タンパク質の細胞膜へ輸送は、遺伝子の転写・翻訳から始まり、タンパク質の高次構造の形成（フォールディング）、さらに糖鎖付加などの翻訳後修飾などの過程を経て行われる。近年、膜タンパク質の輸送制御に、そのタンパク質自身の持つごく短いアミノ酸配列（シグナルモチーフ）が必須であることが明らかにされてきた。

例えばジロイシン配列（LL）やトリプルフェニルアラニン配列（F(X)₃F(X)₃F）、酸性アミノ酸配列（DXE）など2から6個程度のアミノ酸配列が、細胞膜受容体、ウイルスの糖タンパク質やCl⁻チャネルの細胞膜への輸送に関わるシグナルモチーフである（Dong et al., 2007）。これらの配列を他のアミノ酸に置換した変異体では、そのタンパク質は正しくフォールディングするものの、そのままでは細胞膜へ輸送されることなく小胞体に蓄積される。

最近、膜タンパク質の1つである共輸送体でもこのようなシグナルモチーフが発見された。Na⁺-K⁺-2Cl⁻共輸送体（NKCC1）は、約1200個のアミノ酸で構成される膜タンパク質である。NKCC1は様々な組織に発現し、口腔領域では唾液分泌の制御に重要な役割を果たす。我々は、NKCC1のC末端側の4つの疎水性アミノ酸配列（イソロイシン-ロイシン-ロイシン-バリン；ILLV）に着目し、ILLVを全てアラニンに変えた変異体（AAAA）を作成し、そのタンパク質の発現量を調べた。その結果、AAAA変異体タンパク質は膜へ輸送されないだけでなく、速やかに分解されることを明らかにした（Fig.1, Nezu et al., 2009）。また最近、他の共輸送体（NKCC2やNa⁺-Cl⁻共輸送体）でもLLV配列の変異が同様の現象を引き起こすことが報告された（Zaarour et al., 2009）。これらのことから、ILLV配列はNKCC1などの輸送体ファミリーのタンパク質発現に必須であり、タンパク質のフォールディングや分解調節に関与する可能性が示された。

このように膜タンパク質には、膜への輸送だけでなく、小胞体でのフォールディングや分解制御に必須なシグナルモチーフが存在する。シグナルモチーフの配列により膜タンパク質の運命は大きく左右されるため、その変異は様々な疾患の原因となる可能性が考えられている。現在、シグナルモチーフは新たな疾患治療のターゲットとして注目され、新たなモチーフの発見が期待されている。

文献

Dong C, Filipeanu CM, Duvernay MT, Wu G. *Biochim Biophys Acta* 1768(4): 853–870, 2007.

Nezu A, Parvin MN, Turner RJ. *J Biol Chem* 284(11): 6869–6876, 2009.

Zaarour N, Demaretz S, Defontaine N, Mordasini D, Laghmani K. *J Biol Chem* 284(32): 21752–21764, 2009.

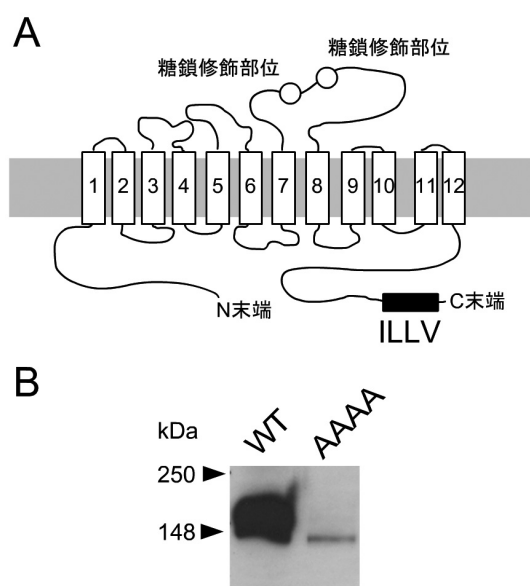


Fig. 1 NKCC1の疎水性アミノ酸配列変異体のタンパク質発現。
A) NKCC1の構造の模式図と疎水性アミノ酸配列（ILLV）の位置。B) 野生型NKCC1（WT）とILLV配列の変異体（AAAA）のタンパク質発現。変異体では糖鎖修飾を受けず、発現量が著しく低下した。