

膜タンパク質間相互作用ネットワーク制御の試み

根本 航

“タンパク質間相互作用ネットワーク”と聞けば、読者の多くはまず、細胞内で水溶性タンパク質同士が相互作用しあう描像を思い描くのではないだろうか。しかし、Babuらが示したように¹⁾、膜タンパク質同士についても多種多様なタンパク質が相互作用ネットワークを形成し制御し合っている¹⁾。一過的な相互作用により形成される複合体に特異的な機能や、疾患を引き起こす複合体も報告されている。たとえば、アンジオテンシンII受容体タイプI (AT1R) とカンナビノイド受容体タイプ1 (CB1R) はそれぞれ単量体でも細胞外シグナルの受容体として機能するが、エタノール投与されたラット肝星細胞においては、AT1R-CB1Rヘテロ複合体の量が増大し、肝臓繊維化関連のシグナルが増強される。繊維化が進むと肝硬変の危険性が高まる²⁾。

単量体と複合体の機能が異なる場合、それぞれの機能を理解し、場合によっては一方のみを制御することは重要な課題である。本稿では、膜タンパク質同士の一過性の複合体を制御するための分子を紹介する。表1では、既報告の膜タンパク質間相互作用の制御を目的とした分子に加え、関連分野の動向を鑑み、将来報告が期待される分子を、それぞれが結合する領域に応じて四分類して示した。

抗体とRNAアプタマーは標的の細胞外に結合する。Deviらは、モルヒネ様物質の受容体である μ オピオイド受容体と δ オピオイド受容体のヘテロダイマー(μ OPR- δ OPR)を特異的に認識する抗体を取得した³⁾。一方膜タンパク質複合体に対するRNAアプタマーは今のところ未報告である。しかし、膜タンパク質に対するRNAアプタマーは報告例があることから、膜タンパク質複合体に結合するものも、いずれ報告されると推測される。これらは複合体を固定し安定化することが可能なため、複合体の結晶化とX線を用いた解析につながると期待される。

標的膜タンパク質が内在性リガンドを有する場合、複合体特異的リガンドや二価リガンドによる制御が可能で

ある。上述のDeviらは抗 μ OPR- δ OPR抗体により、ヘテロダイマー状態に固定したスクリーニングにより、ヘテロダイマーに特異的に結合する低分子を取得した³⁾。一方、二価リガンドは異なる二つの標的へのリガンドを適度な長さのリンカーでつなぎ、二つの標的に同時に結合させることで複合体形成を促進する。近年では5-HT₄セロトニン受容体の複合体への適用例がある。

膜タンパク質同士の相互作用の場合、膜貫通領域に相互作用のためのインターフェイスが存在することが多い。このインターフェイス部分に相当するペプチド、もしくはペプチドを模倣した低分子の過剰投与により、本来インターフェイスが結合すべき相手側と相互作用させる戦略が、抗インターフェイスペプチドミメティクスである。その結果、相互作用を阻害もしくは相互作用と同様の効果を発揮させる。D₂ドーパミン受容体や β_2 アドレナリン受容体などの相互作用阻害実験に用いられた例がある。最近では、分子内架橋を有するステイブルドペプチド⁴⁾のような発展系が開発されており、今後の発展が期待される。

ペプデューションはGタンパク質共役型受容体の細胞内ループ領域を模倣したペプチドにパルミチン酸を融合させた分子である。細胞膜に付着し、未解明の機構により細胞の内側に転移した後、標的領域に模倣ペプチドが結合することで結合相手の機能を制御する。当初、単量体の機能制御にのみ用いられていたが、PAR4プロテアーゼ活性化受容体の第3細胞内ループ由来のペプデューションがPAR4とPAR1ヘテロ複合体を標的にして、PAR1を阻害することが示唆され⁵⁾、複合体制御への応用が期待されている。

これまで膜タンパク質の機能とされてきたものが、単量体由来のものなのか、複合体由来のものなのか分けて考える必要に迫られている。膜タンパク質複合体形成を制御する分子の取得は、膜タンパク質個々の機能、ならびに、それらの相互作用によって形成される膜タンパク質間相互作用ネットワーク全体としての機能を理解する上で必須のツールになると考えられる。

表1. 膜タンパク質間相互作用制御分子とその結合領域

分子種	結合領域
抗体, RNAアプタマー (未報告) 二価リガンド, 複合体特異的リガンド インターフェイス模倣ペプチド/低分子 ペプデューション	細胞外領域 内在性リガンド近傍 膜貫通領域 細胞内領域

- 1) Babu, M. *et al.*: *Nature*, **489**, 585 (2012).
- 2) Rozenfeld, R. *et al.*: *EMBO J.*, **30**, 2350 (2011).
- 3) Hipser, C. *et al.*: *Mt. Sinai J. Med.*, **77**, 374 (2011).
- 4) Verdine, G. L. *et al.*: *Methods Enzymol.*, **503**, 3 (2012).
- 5) O'Callaghan, K. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **287**, 12787 (2012).