

赤痢アメーバのゲラニルゲラニル転移酵素I型の解析

熊谷 正広¹ 牧岡 朝夫¹ 竹内 勤² 野崎 智義³東京慈恵会医科大学 医学部 熱帯医学講座¹ 慶應義塾大学 医学部 熱帯医学・寄生虫学講座²
国立感染症研究所 寄生動物部³

rasスーパーファミリーの低分子量Gタンパク質は、細胞内の分子スイッチとして、細胞の増殖、分化、細胞内小胞輸送等の制御に関与している。これらのタンパク質が、細胞の膜構造に結合して機能を発揮するためには、プレニル化と呼ばれる翻訳後脂質修飾を受けることが必須である。この修飾にはファルネシル化とゲラニルゲラニル化があり、ファルネシル転移酵素(FT)、ゲラニルゲラニル転移酵素I型(GGT-I)およびII型によって触媒される。ヒトや酵母の研究から、これらの酵素は α および β サブユニットからなり、FTとGGT-Iの α サブユニットは同一であることが知られている。Ras変異による癌の抑制に、プレニル化酵素阻害剤が有効であり、また、この阻害剤によるトリパノソーマ等の原虫の増殖抑制も明らかになっている。

我々は、赤痢アメーバの増殖と分化における制御分子として、また、化学療法の標的分子として、プレニル化酵素の解析を行っており、先にFTの1次構造および組換え酵素の性状を明らかにした。今回は、赤痢アメーバのGGT-I(*Eh*GGT-I)について解析した。

クローニングした*Eh*GGT-Iの β サブユニットは337アミノ酸からなり、ヒト、酵母、シロイヌナズナと22~28%の相同性を示した。大腸菌で発現させた組換え酵素は38kDと35kDの複合体として得られた。抗*Eh*GGT-I血清は*Eh*GGT-Iと反応したが、ラットGGT-Iとは反応しなかった。ラットGGT-Iが、ヒトH-Ras-CVLSを基質とせず、変異体H-Ras-CVLLのみを基質としたのに対し、*Eh*GGT-Iは両方を基質とした。また、哺乳類では、RasはFTの基質となり、RacはGGT-Iの基質となることが知られているが、赤痢アメーバでは、*Eh*RacA-CLLF、*Eh*RacG-CSLFのようなRacのみならず、*Eh*Ras1-CIMF、*Eh*Ras2-CELLのようなRasも*Eh*GGT-Iの基質となることが明らかとなった。哺乳類のGGT-I阻害剤に対する感受性も、*Eh*GGT-IはラットGGT-Iに比べて著しく低く、抵抗性であった。

以上の結果から、赤痢アメーバと高等生物GGT-Iの相違が明らかとなり、創薬標的分子としての可能性が示唆された。

Molecular cloning and characterization of geranylgeranyltransferase type I from
Entamoeba histolytica

MASAHIRO KUMAGAI

Dept of Tropical Medicine, Jikei Univ School of Medicine, Tokyo, Japan