

S01-4 NAD 依存的脱アセチル化酵素 SIRT2 による細胞運動制御機構

○伊藤 昭博^{1,2}, 前田 里子¹, 吉田 稔^{1,2}

¹理化学研, ²JST

アクチン結合タンパク質であるコータクチンは、がん細胞の転移浸潤に重要な役割を果たしていることが示唆されている。その活性はアセチル化などの翻訳後修飾によって制御されていることが知られているが、詳細は不明である。我々は、コータクチンの活性制御機構を明らかにすることを目的に、酸化ストレス応答転写因子である Nrf2 の負の制御因子である Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) が、コータクチン複合体の構成因子であることを見出した。コータクチンは増殖シグナルなどの刺激により細胞の辺縁部に局在し、細胞の運動性を調節することが示されているが、Keap1 はコータクチンの細胞辺縁部の局在を制御することにより細胞の運動性を促進していることを示し、細胞の運動性における Keap1 の新しい機能を明らかにした。加えて、アセチル化によるコータクチンの活性抑制機構として、Keap1 との結合活性の低下を見出した。コータクチンの脱アセチル化酵素として HDAC6 が良く知られているが、我々は NAD 依存的な脱アセチル化酵素 SIRT2 もコータクチンを脱アセチル化すること、RNAi 法による SIRT2 の発現抑制は細胞の運動性を低下させることを見出し、SIRT2 ががん転移治療薬の分子標的になる可能性を示唆する結果を得た。そこで、理研 NPDepo 化合物ライブラリーから SIRT2 阻害剤のスクリーニングを実施し、複数の阻害剤を得ることに成功した。本発表では、得られた SIRT2 阻害剤のコータクチンを介した細胞の運動性に対する効果について紹介したい。