

平常時の細胞において、HSP90 はタンパク質キナーゼ、転写調節因子、プロトオンコジーンタンパク質などの構造維持と機能発現を保証する分子シャペロンとして機能している。細胞がストレスを受けると、HSP90 も構造的変化をおこし、構造異常になったタンパク質の不可逆的会合沈殿を防ぐ細胞防御的分子シャペロンとして機能する。ストレスによる HSP90 の機能変換は平常時に隠れていた突然変異を顕在化することによって、生物の進化の大きな駆動力となっていることが示唆されている。

本研究によって次のことが明らかになった。

1. HSP90 は生理的条件下で 2 量体を形成している。2 量体分子の電子顕微鏡観察によって、NCCN (N は N 端側ドメイン、C は C 端側ドメイン) に並んだ 4 連の串団子 (長さ 45nm) 状の構造であることを示した。ただし、この串は自由に湾曲する柔軟な構造である。高温や ATP 添加によって湾曲した 2 量体分子は、N 端どうしを付着させリング状の構造になることを見出した。この分子内付着は HSP90 と基質との結合と同じ性質のものと考えられる。

2. HSP90 は高温処理によって変性タンパク質に強く結合する性質 (例えば、ホタルのルシフェラーゼ、FL) を獲得する。HSP90・FL 複合体は reticulocyte lysate (RL) とインキュベートすると、解離して FL は効率よく再活性化される。RL 中に含まれる再活性化に関わる因子を探索し、その作用順序を光活性化化学架橋剤によって調べた。その結果、次の作用機構が明らかになった。まず、変性した FL は HSP90 にトラップされ、プロテアソーム活性化因子 PA28 に受け渡され、次いで HSP70 に移行する。HSP70 は HSP40 と共同作業することによって、再活性化された FL を遊離する。

3. 出芽酵母に Hsp82 (酵母の HSP90 ホモログ) を過剰発現させたところ、意外にも高塩濃度ストレス超感受性となった。カルシニューリン (CN) 触媒サブユニット (Cna1) を同時に過剰発現させるとストレス超感受性は抑制された。HSP90 と Cna1 は免疫共沈殿する。複合体は CN 活性を示さないが、Ca²⁺ イオンと調節サブユニット (Cnb) の添加によって、解離、活性化される。Hsp82 の発現レベルを極度に下げると、Cna2 は不安定化され、分解される。すなわち、Hsp82 は Cna2 と複合体を形成し、安定化するが、機能発現は抑制する。高塩濃度ストレスによって Ca²⁺ が動員されると、CN が活性化され、ストレス応答に必要な遺伝子が活性化されることが、明らかになった。