

ABCトランスポーターと難治性疾患：輸送・局在化メカニズムと創薬研究

広島国際大学薬学部
客員教授 今中 常雄

ATP-binding cassette (ABC)トランスポーターは生体膜を介した様々な物質の輸送に関与し、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。よって、その機能障害は難治性疾患の原因となる。ヒトでは49種のABCトランスポーターが同定され、A~Gの7つのサブファミリーに分類されている。サブファミリーDには4種が存在し、ABCD1-3はペルオキシソーム膜上で極長鎖・長鎖脂肪酸、胆汁酸生合成中間体などのペルオキシソーム内への輸送に関与している。一方、ABCD4はリソソーム膜に局在し、エンドサイトーシスされたビタミンB₁₂の細胞質への排出に関与している。ABCD1、ABCD3、ABCD4遺伝子変異は、それぞれ重篤な副腎白質ジストロフィー(ALD)、肝脾腫大症、ビタミンB₁₂欠乏症の原因となる。難治性疾患の治療薬開発は喫緊の課題であり、そのためには標的タンパク質の局在化と基質輸送の分子メカニズムを明らかにし、変異タンパク質の安定化と機能改善ならびに代謝障害を代替する化合物の探索が重要である。

1. ABCD1-4のオルガネラ局在化メカニズム

ペルオキシソーム膜に局在化するABCD1-3は、遊離型ポリソームで生合成され、分子シャペロンPex19pと可溶性複合体を形成し、ペルオキシソーム膜上のPex3pを介してペルオキシソーム膜に挿入される。一方、ABCD4はN末端近

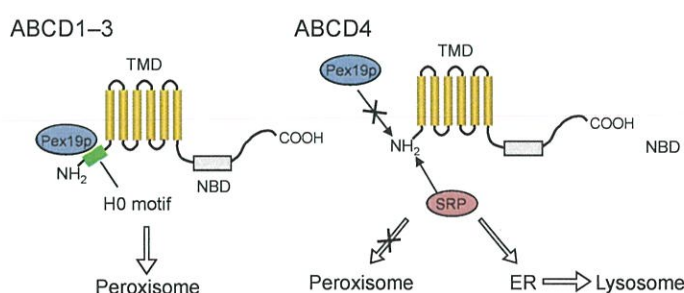


図1. ABCDトランスポーターの局在化メカニズム

傍のPex19p結合領域を欠失しているため、最初の膜結合ドメインが翻訳されるとシグナル認識粒子(SRP)と結合し小胞体へと移行する。その後、小胞体膜上のABCD4はリソソーム移行シグナルをもつアダプタータンパク質LMBD1と複合体を形成し、リソソームへと局在化する(図1)。ミスセンス変異をもつABCDタンパク質の多くは翻訳後プロテアソームで分解されるため、その安定化が創薬の1つのターゲットである。

2. 基質輸送の分子メカニズム

ABCD1-3は多様な脂肪酸CoAの輸送に関与、一部の輸送基質がオーバーラップしている(図2)。最近我々は、ヒトABCD1を酵母*Pichia pastoris*に発現させ、ABCD1がacyl-CoA thioesterase

活性を持つこと、その活性が極長鎖脂肪酸 CoA の輸送に必須であることを見出した。Acyl-CoA thioesterase 活性と ATP 結合・加水分解による ABCD の構造変化がどのように協調して基質を輸送しているかは興味深い。一方、ABCD4 は全く異なる水溶性のビタミン B₁₂ をリソソーム内から細胞質へ輸送する。その輸送の方向性は ABCD1-3 とは逆方向であり、哺乳動物では初めてのインポート型 ABC トランスポーターである。ABCD の基質認識と輸送メカニズムの詳細を明らかにするとともに、トランスポート機能を改善する化合物や代謝障害を代替するタンパク質分子を発見誘導する化合物などの探索が重要である。

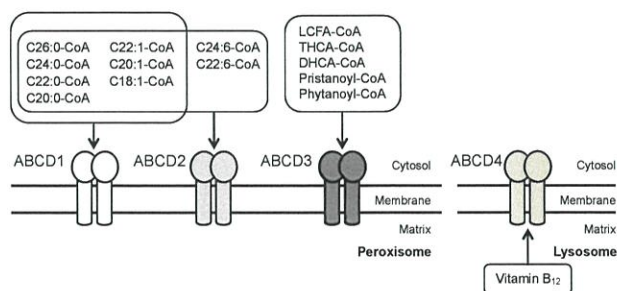


図2. ABCDトランスポーターの基質特異性

3. 病態解析と治療薬の開発

ALD は脳における炎症を伴う脱ミエリン化を示す神経変性疾患であり、早期の骨髄移植が病態の進行を抑制する。ALD の病態は、ABCD1 の機能不全により極長鎖脂肪酸の β 酸化が低下し、脳内に蓄積した極長鎖脂肪酸が引き金となり、ミエリン膜の物理的不安定化、ミトコンドリアの機能障害と酸化ストレス誘導、脂質抗原の提示による免疫系の変動等を介して、最終的に活性化されたアストロサイトやミクログリアからの炎症性サイトカインの産生誘導等で脱髄が起こると推定されている (図3)。我々は、ALD 治療薬開発を目指して、ミスセンス変異 ABCD1 タンパク質を安定化する化合物、極長鎖脂肪酸代謝を改善する化合物の探索を行い、いくつかの候補化合物を見出している。一方、骨髄移植は神経変性を抑制することから、脳内での分化と分布を解析し発病抑制メカニズムを解明することが重要である。これまでマウスを用いて、移植した骨髄由来マクロファージがミクログリア様細胞として脳内に広く分布生着することや、病態の進行に関わるタンパク質の遺伝子発現が移植により低下することを確認している。

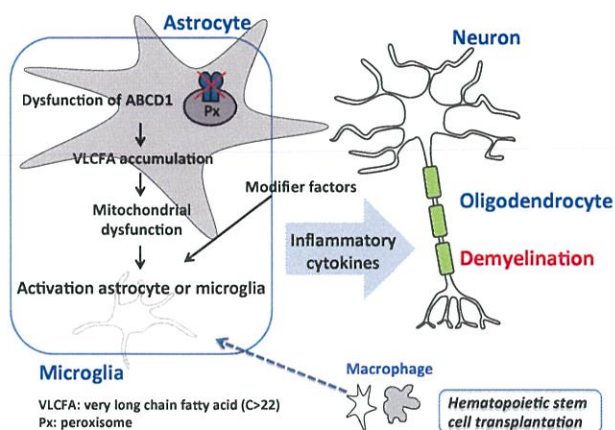


図3. 脳におけるALDの病態形成モデル

以上のアプローチをもとに、ABC トランスポーターの関わる難治性疾患に対する治療薬・治療法開発について考察する。

以上のアプローチをもとに、ABC トランスポーターの関わる難治性疾患に対する治療薬・治療法開発について考察する。

略歴

学歴

- 1975年 3月 広島大学医学部薬学科 卒業
1977年 3月 広島大学大学院薬学研究科修士課程 修了
1985年 2月 薬学博士（東京大学）

職歴

- 1977年 4月 帝京大学薬学部助手
1985年 4月 米国・ロックフェラー大学博士研究員
1988年 7月 帝京大学薬学部講師
1997年 4月 帝京大学薬学部助教授
1998年 4月 富山医科薬科大学薬学部教授
2004年 4月 富山医科薬科大学学長補佐（2005年9月まで）
2005年10月 富山大学薬学部教授（大学統合）
2006年 4月 富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）教授（部局化）
2009年10月 富山大学薬学部長（2013年9月まで）
2017年 3月 富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）退職
2017年 4月 広島国際大学薬学部客員教授

学会及び社会における活動等

日本薬学会

日本生化学会（評議員）

日本分子生物学会

American Society for Cell Biology (Honorary Member)

American Society for Biochemistry and Molecular Biology (Honorary Member)

Biological Research (Editorial Board)

受賞

- 1995年 One of the best ten posters in International Symposium of Peroxisomes, Aspen, Colorado
2006年 Award of J. Biochemistry
2016年 日本薬学会学術貢献賞