

脂溶性化合物を細胞外へ絞り出す 多剤排出ポンプの機構を解明

京都大学アイセムス（物質－細胞統合システム拠点）の植田和光特定教授、小段篤史特定助教らの研究グループは、細胞の多剤排出ポンプである MDR1（別名 ABCB1）が、様々な構造の脂溶性有害物をどのような機構で認識し、細胞外へ排出するかを明らかにしました。本成果は、国際的科学誌 *FEBS Letters* で 12 月 4 日にオンライン公開されました。

<概要>

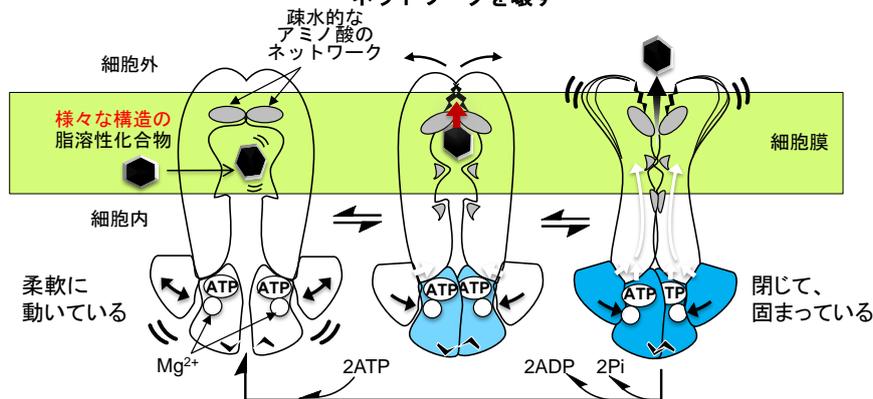
研究グループの植田教授らが 35 年前に見出した ABCB1 遺伝子は、細胞膜に存在する膜タンパク質をコードしており、我々の健康の維持に関与します。現在では、数え切れないほど確認されている真核生物の ABC タンパク質^{注1}の中で、最初に見つかりました。ABCB1 は、様々な構造の脂溶性化合物を細胞外へ排出する働きを持ち、天然に存在する有害なアルカロイド^{注2}などが体内に取り込まれるのを防ぐとともに、脳など、重要な組織に侵入することを防ぐことで、我々の健康を守っています。

一般的に、酵素は、特定の化合物を認識することにより、酵素の構造に変化が起こり、反応が始まります。ABCB1 の場合、様々な構造の脂溶性化合物を認識し排出することから、その機構は、他の一般的な酵素とは大きく異なっていることが予想されていましたが、これまで謎でした。

そこで、私たちは、温泉に住む単細胞の真核生物がもつ ABCB1 とよく似た膜タンパク質の輸送前と輸送後の詳細な構造を明らかにし、それらを比較することによって、ABCB1 輸送機構を明らかにしました。

図 脂溶性化合物を絞り出す ABCB1 の輸送機構（次ページに詳細の説明）

- 1 細胞内領域が開いている
- 2 脂溶性化合物を中に取り込む
- 3 脂溶性化合物が天井と接触して、ネットワークを壊す
- 4 蛋白質全体がねじれながら閉じ、脂溶性化合物を絞り出す



- 5 ATPを加水分解して元の形に戻る

1. MDR1は、輸送前には上（細胞外側）が閉じ、下（細胞内側）が開いた構造をしており、内部に大きな空洞が存在します。一番上部は、複数の疎水的な性質を持ったアミノ酸のネットワークがあることで、閉じた状態で安定しています。（疎水的なアミノ酸どうしは、引き寄せ合う性質があります）
2. 疎水的な脂溶性化合物は、細胞膜中を通過中に ABCB1 の内部の大きな空洞に取り込まれ、空洞の天井に存在する疎水的なアミノ酸に引き寄せられます。
3. 脂溶性化合物が天井の疎水的ネットワークと接触すると、それまで安定していたアミノ酸間の疎水的ネットワークが不安定になり、構造の変化が始まります。
4. 構造変化が始まるときに、ABCB1 の細胞内側部分に二つの ATP が結合すると、タンパク質全体が大きくねじれ、絞り出すように脂溶性化合物を細胞外へ押し出します。
5. 脂溶性化合物が排出された後、ATP が加水分解されタンパク質から遊離すると、ABCB1 は元の輸送前の構造に戻り、次の輸送サイクルが始まります。

ABCB1 は、脂質化合物を細胞外へ排出するため、経口投与薬の吸収・排泄に大きな影響を与えます。今回、明らかにした輸送機構により、ABCB1 によって排出されにくい薬や脳腫瘍の治療薬などのデザインに役立つと期待されます。

用語解説

※1 ABCタンパク質

ATPの加水分解エネルギーを利用し細胞膜を介した物質輸送を行うタンパク質のこと。脂質、糖、ビタミンなどの代謝に関わる物質や、外来の薬物、イオン、ペプチドなど、様々な物質を輸送することが知られている。地球上の生物全てが持っている。

※2 アルカロイド

窒素原子を含んだ天然由来の有機物質の総称。微生物や植物など、様々な生物が生産し、二次代謝物質とも呼ばれる。アルカロイドの多くは、他の生物に対して毒性を示し、薬理作用を持つものも多い。

研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究費（基盤S）「脂質輸送型ABC蛋白質の謎に迫る」の一環として行われました。

論文タイトル・著者

ABCB1/MDR1/P - gp employs an ATP - dependent twist - and - squeeze mechanism to export hydrophobic drugs (参考訳：ABCB1 (MDR1) のひねりながら絞り出すメカニズムについて)

著者：Atsushi Kodan, Ryota Futamata, Yasuhisa Kimura, Noriyuki Kioka, Toru Nakatsu, Hiroaki Kato and Kazumitsu Ueda

FEBS Letters | DOI: doi.org/10.1002/1873-3468.14018