

研究の概要

トランスポーターは栄養物質・薬物・イオンなど多彩な物質を輸送する膜タンパク質であり、生命の恒常性の維持に不可欠です。ヒトのゲノム計画の終了により、トランスポーター資源の全体像が判明しましたが、良い測定技術がなかったため、大半のトランスポーターの機能は不明なままでした。

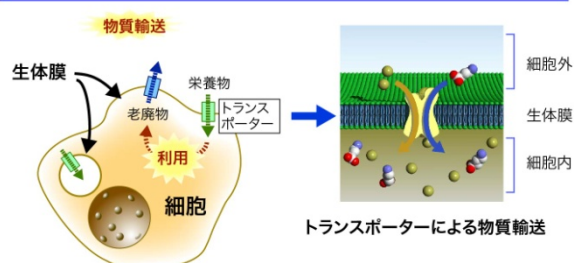
この研究では、リコンビナント・トランスポーターを精製しリポソームへ再構成する事で、全てのトランスポーターの機能を測定するシステムを開発しました。これを用いて、多くのトランスポーターの機能を解明しました。

本成果は新薬の開発に寄与することが期待されます。また、疾患の原因解明や治療法の創出等の医・薬学分野だけでなく理・農学分野の発展に寄与することが期待されます。

(1) 背景: トランスポーターの働き

- 細胞は生体膜によって仕切られた袋状の構造をしており、この膜を介して様々な物質を取り込み、排出しています。トランスポーターは生体膜を横切って物質を運ぶタンパク質であり、生体の恒常性の維持に重要です。
- トランスポーターには腎臓や肝臓から薬物や毒物を排出する薬物排出トランスポーター、小腸から栄養物を取り込むもの、神経で情報伝達分子を運ぶもの等様々なものがあります。
- トランスポーターの機能が損なわれると、痛風やシスチン尿症等様々な病気を引き起こします。
- 現在、ヒトの全遺伝子配列が明らかになり、約 500 個のトランスポーター遺伝子が発見されています。しかし、**普遍的なトランスポーターの大量生産法、活性測定法が無かったため、多くの重要なトランスポーターの機能は明らかになっていませんでした。**

トランスポーターの働き



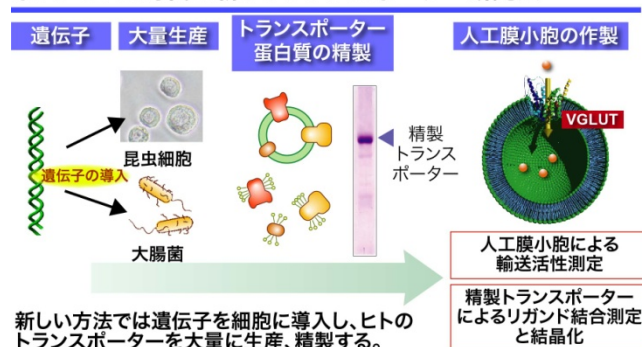
- ・トランスポーターは細胞を区画する膜を横切って物質を運ぶタンパク質であり、生体の恒常性の維持に不可欠な役割を果たしている。
- ・腎臓や肝臓での薬物・毒物の排出や小腸での栄養吸収、神経伝達の輸送など様々な働きがある。

(2) 研究の内容

新しいトランスポーター解析法に関する研究

- ポストゲノム時代に対応した、トランスポーター大量生産・精製・機能測定法を開発しました。
- 遺伝子をバクテリア等に導入し、大量生産させたトランスポーターを精製し、人工膜小胞に埋め込んで輸送活性を測定する方法を開発しました。
- このシステムを用いる事で、トランスポーターを次世代創薬資源として活用できるようになりました。

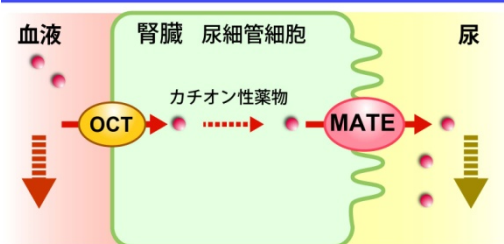
ポストゲノム時代の新しいトランスポーター研究法



薬物排出トランスポーターに関する研究

- 薬物排出トランスポーターは薬の体内濃度、ひいては薬の効果を決定する重要なタンパク質です。
- 腎臓や肝臓で薬物を排出する MATE 型薬物排出トランスポーターを発見しました。
- MATE 型トランスポーターは新薬開発に際して留意すべきものとして、国際トランスポーターコンソーシアムの指針に盛り込まれました。

カチオン性薬物排泄の最終トランスポーターの発見

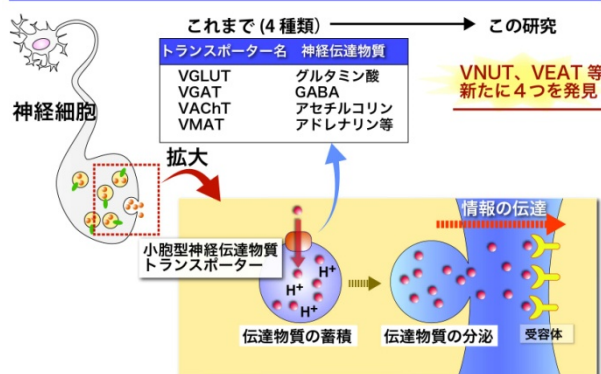


血液から腎臓尿管細胞に取り込まれたカチオン性の薬物は MATE 型薬剤排出トランスポーターによって尿中に排泄される。

神経伝達物質トランスポーターに関する研究

- 脳神経系では、神経細胞内の小胞に蓄えられた神経伝達物質が細胞外へ放出される事で情報が伝達されます。
- 神経伝達物質をこの小胞内へ運ぶトランスポーターはこれまで 4 種類が知られていました。
- ATP やアスパラギン酸を運ぶトランスポーター等、新たに 4 つのトランスポーターを発見しました。
- 脂質代謝がトランスポーターをコントロールする事で、脳神経活動と連動している事を発見しました。脂質代謝産物によるてんかん治療法開発の基盤を確立しました。

神経伝達物質トランスポーターの発見



神経伝達物質トランスポーターは小胞内に伝達物質を輸送し蓄積するタンパク質である。この小胞から伝達物質が放出される事で、情報が伝えられる。本研究では4つの神経伝達物質トランスポーターを発見した。