

S07-1 肺サーファクタント分泌に関わるABC蛋白質ABCA3

○稲垣 暢也^{1,2}, 坂 信広^{2,3}, 松村 欣宏^{2,4}

¹京大院医, ²秋田大医, ³中外製薬, ⁴オレゴン健康科学大

サーファクタントは肺胞 II 型上皮細胞のラメラ体から分泌され、リン脂質を主成分とする脂質であるが、その分泌機構に関しては不明な点が多かった。我々は、その機構に ABC 蛋白質が関与していると考え、ABCA3 に着目した。

まず、ABCA3 に対する特異的抗体を作成することにより、ABCA3 がヒト肺胞 II 型上皮細胞のラメラ体の限界膜に存在することを明らかにした。さらに、ラットにおいて、ABCA3 蛋白の発現が出生直前に急激に増加することや、グルココルチコイドの母体投与により胎仔肺の ABCA3 蛋白の発現が誘導されることから、ABCA3 がサーファクタント分泌に重要な役割を果たしている可能性を提唱した。その後、Shulenin らにより、致死的な新生児肺サーファクタント欠損症に ABCA3 遺伝子異常が存在することが報告され、我々は、これらの ABCA3 変異には、ABCA3 蛋白が ER にとどまるタイプ I と、野生型と同様に細胞内ベジクルまで輸送されるものの ATP 水解活性が低下するタイプ II に分類できることを見出した。さらに、我々は、ABCA3 遺伝子欠損マウスを作製し、このマウスが生後間もなく呼吸不全で死亡すること、肺胞 II 型上皮細胞のラメラ体の形態に異常が認められること、間質液の脂質の網羅的解析によって、ABCA3 遺伝子欠損マウスの肺間質液において特に側鎖にパルミチン酸を有するホスファチジルコリンとホスファチジルグリセロールが著しく減少していることを明らかにした。これらの結果は、ABCA3 がこれらの脂質の輸送を介してサーファクタント分泌に関与している可能性を強く示唆している。本シンポジウムでは ABCA3 の機能と病態における役割についてこれまでの我々の知見を述べる。