

OS02-2 多剤排出型ABCトランスポーターのX線結晶構造解析

○加藤 博章^{1,2}

¹京大院薬, ²RIKEN/SPring-8

P糖タンパク質 (Pgp; MDR1; ABCB1) は、ABC(ATP Binding Cassette)トランスポータースーパーファミリーに属する膜タンパク質であり、多種多様な化学構造の化合物を細胞外へと排出する。Pgpは体内薬物動態の要となる生理的に重要な分子である。ガン細胞におけるPgpの発現は、抗がん剤に対する多剤耐性を引き起こす原因として知られている。また、Pgpは小腸上皮細胞や血液脳関門において異物の侵入を防いでいる。さらにPgpは神経変性疾患とも関わりがあり、例えばアルツハイマー病に伴い出現するアミロイドβペプチドを脳から除去しているのがPgpであるとの報告もある。Pgpは、6本の膜貫通 α ヘリックスから成る1つの膜貫通ドメインとRecA foldから成る1つのATP加水分解ドメインで作られる構造単位2つで1分子が構成されている。細胞膜内にてPgpに捉えられた基質は、ATPの加水分解のエネルギーを用いて、膜外へと能動的に輸送されると考えられている。我々は、Pgpホモログ (ueABCB1) を単細胞真核生物から見だし、そのアミノ酸配列がヒトのPgpと高い類似性を示すことを見いだすとともに、基質排出型ABCトランスポーターを欠失した酵母に発現させたueABCB1が多剤排出活性を発揮することを実証した。そして、メタノール資化性酵母 *Pichia pastoris* を用いて大量発現したueABCB1を高度に精製して結晶化を達成し、その結晶構造を決定した。講演では、分子構造に基づいてABCトランスポーターのメカニズムを考察する。