

30K-am03

変異 NPC1 に対する pharmacological chaperone 創製から明らかとなった、NPC1 の新規ステロール結合部位

○大金 賢司¹, 唐木 文霞¹, 閩闔 孝介², 橋本 祐一¹(¹東大分生研, ²理研)

ニーマンピック病 C 型は、コレステロールのエンドソームへの蓄積を特徴とする遺伝性・難治性の神経変性疾患であり、その 95%はコレステロール輸送に関わるエンドソームの膜タンパク質 NPC1 の変異により起こる。NPC1 変異体は、フォールディング効率が低下しており、フォールディングの場である小胞体において品質管理機構により認識・トラップされる。そのため本来機能する場所であるエンドソームまで輸送されず、エンドソームの NPC1 が不足し、結果として機能欠損が起こる。

我々はこれまでに、NPC1 変異体に直接結合し、フォールディング効率低下に起因するフェノタイプ(局在異常・成熟異常・機能欠損)を修正するステロール誘導体(pharmacological chaperone)を創製してきた。その中で、NPC1 にはそれまで知られていたステロール結合部位以外に第二のステロール結合部位があることが明らかとなった。NPC1 がエンドソームからコレステロールをどのように輸送しているのか、未だ明確ではない。第二のステロール結合部位の存在は、NPC1 によるステロール輸送メカニズムを解明する上で、重要な知見だと考えている。

本発表では、NPC1 変異体に対して pharmacological chaperone として作用するステロール誘導体の創製から第二のステロール結合部位の発見までを紹介する。