

**Vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase and the Secondary Transporters: Their Identification, Mechanism, Function and Physiological Relevance**

森山 芳則 (Yoshinori MORIYAMA)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (Okayama University School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences)

現代生物学の主要な成果の一つに、真核細胞の細胞内膜系(central vacuolar sysyem)に属するオルガネラの内部が酸性に維持されていること、すなわち酸性プールの発見がある。細胞内外に形成された酸のプールはウイルスや細菌感染・タンパク質の成熟・生物濃縮や情報伝達など実に多彩な生物機能に必須であり、我々の生命は、受精してから死に至るまで酸性プールと共にある。液胞型H<sup>+</sup>輸送性ATPase (V-ATPase) は、この酸のプールを形成し維持する主要なプロトンポンプであり、細胞生物学や生化学の教科書には必ず記載されている。私は、V-ATPaseを発見し、その構造と機能ならびに生理的意義を解明した。引き続き、V-ATPaseが膜内外に形成するpH勾配と膜電位差を駆動力とする能動輸送系(二次性トランスポーター)の研究に着手し、神経の化学伝達に関わる小胞型神経伝達物質トランスポーター6種のうち半数を発見し、その構造と機能を解明した。さらに、薬物排出の最終段階を司るトランスポーターMATEを発見した。一連の成果により、真核細胞の内膜系オルガネラに共通する酸性環境の形成原理と生理的意義ならびに、化学伝達と薬物動態において酸のプールが関わる二次性トランスポーターの全体像が明らかとなった。本講演において、私が行ったこれまでの研究を3つに大別し、それぞれの概要と意義を述べる。さらに、これらの成果を基盤にして構築した、ポストゲノム時代に対応したトランスポーター研究法とその応用について述べる。特に、神経のプレシナプス側からの化学伝達制御法の確立に関する研究の最前線を紹介し、トランスポーター創薬の可能性を考察する。

ファルマシア 37, 496-500, 2001

生化学 63, 202-207, 1991; 65, 413-436, 1993; 83, 294-303, 2011

細胞工学 31, 574-579 2012.

Trends in Pharmacological Science 24, 511-517, 2004; 27, 587-593, 2006

Physiology 28, January issue, 2013