

AL07 ペルオキシソームの形成・機能と遺伝病：ABC トランスポーターを中心に Biogenesis, Function of Peroxisome and Role in Genetic Diseases: With a Focus on ABC Transporters

今中 常雄 (Tsuneo IMANAKA)

富山大学大学院医学薬学研究部 (Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama)

ペルオキシソームは、1954年 Rhodin により microbody と記載され、1966年 de Duve により細胞分画と生化学的解析からペルオキシソームと命名されたオルガネラである。ペルオキシソームは真核細胞に広く分布し、ヒトでは極長鎖脂肪酸の β 酸化、エーテル型リン脂質の合成、コレステロールの胆汁酸への変換など、脂質代謝に重要な役割を担っている。よって、その形成ならびに機能障害はペルオキシソーム病と呼ばれる重篤な疾患の原因となる。私は、1985年ロックフェラー大 de Duve 研でペルオキシソームの形成機構に関する研究を開始以来、約30年にわたり「ペルオキシソーム ABC タンパク質を中心にペルオキシソームの形成・機能ならびに遺伝病」の研究に取り組んできた。以下、これまでの研究成果を紹介する。

1. ペルオキシソーム膜形成の分子機構

ペルオキシソームは、その前駆体が小胞体から出芽し、遊離型ポリソームで生合成されたペルオキシソームタンパク質がペルオキシソーム前駆体に輸送され形成されると考えられている。ペルオキシソーム膜形成に関しては、*in vitro* 輸送系と細胞のプルスラベル実験により、ペルオキシソーム膜タンパク質が posttranslational にペルオキシソーム膜に輸送されることを実証した。その後、ABCD3 のペルオキシソーム局在化シグナルを明らかにし、生合成されたペルオキシソーム膜タンパク質は、細胞質に存在するシャペロン様タンパク質 Pex19p に選択的に捕捉され、ペルオキシソーム膜上に存在する Pex3p との相互作用によりペルオキシソーム膜に局在化するモデルを提示した。

2. ペルオキシソーム ABC タンパク質の機能

ABC タンパク質 D 群のうち ABCD1-3 がペルオキシソームに局在する。これらトランスポーターは、長鎖ならびに極長鎖脂肪酸 CoA の輸送に関わることを示した。さらに、ABCD3 が ATP と結合し加水分解すること、ATP 存在下で構造変化を起こすことを明らかにした。最近、ヒト ABCD1 を酵母 *Pichia pastoris* に発現させ、ABCD1 の脂肪酸 CoA 輸送機構の詳細を解析した。その結果に基づき、極長鎖脂肪酸 CoA は、ABCD1 のもつ acyl-CoA thioesterase 活性により一旦加水分解され、ATP 結合・加水分解による ABCD1 の構造変化を介してペルオキシソーム内に輸送され、再 CoA 化後に β 酸化されるモデルを提唱している。

3. 副腎白質ジストロフィーの病態解析と治療薬の開発

ABCD1 の機能障害は、組織における極長鎖脂肪酸の蓄積を特徴とし、中枢神経系の進行性脱髄と副腎不全を呈する副腎白質ジストロフィー (ALD) の原因となる。ALD に対する有効な治療薬は開発されておらず、唯一病態の進展を抑制できる骨髄移植についても確立された治療法になっていない。我々はこれまで ALD の治療薬開発のため、極長鎖脂肪酸代謝を改善する化合物の探索やミスセンス変異 ABCD1 を安定化する化合物の探索とともに骨髄移植による神経変性抑制メカニズムの解析を行ってきた。これまでの結果をもとに、今後の ALD 治療薬開発の可能性について述べる。

謝辞：本研究は、帝京大学薬学部微生物学研究室（故高野達哉教授）ならびに富山大学大学院医学薬学部研究部分子細胞機能学研究室（旧富山医科薬科大学を含む）において行ったものである。研究室の教員ならびに学生、さらに多くの共同研究者の方々に感謝します。