

【基盤研究(S)】

大区分F



研究課題名 脂質輸送型 ABC 蛋白質の謎に迫る

京都大学・大学院農学研究科・教授

うへだ かずみつ
植田 和光

研究課題番号：18H05269 研究者番号：10151789

キーワード：ABC 蛋白質、コレステロール、トランスポーター、動脈硬化症

【研究の背景・目的】

ヒトにおいて48種類のメンバーによって構成されるATP依存輸送体「ABC蛋白質」は、20以上のメンバーの異常が疾患と関係する。代表者は、多剤排出ポンプMDR1(ABCB1)を単離して以来、ABC蛋白質の研究を30年間積み重ね、詳細な構造解析に基づいてMDR1の作用機構を明らかにし、ABC蛋白質研究のプラットフォームを構築した。

本研究では、動脈硬化症と関連するABCA1を中心に、脂質輸送型ABC蛋白質の作用機構を、生化学的解析、細胞生物学的解析、1分子イメージング解析、クライオ電子顕微鏡解析、結晶構造解析、高速AFM観察、モデル生物など多面的な解析を統合することによって解明する。さらに、細胞膜中の膜脂質の局在をABC蛋白質が制御することで、増殖や移動などの細胞の基本的な機能を調節するしくみを明らかにする。本研究は、代表者の築いた土台の上に様々な技術をもつ共同研究者が参画することで、ABC蛋白質の作用機構と生理的役割を根本的に捉えなおし、本分野の未解明の謎を解くことを目標とする。

【研究の方法】

ABCA1はHDL(いわゆる善玉コレステロール)産生を介してコレステロール恒常性の鍵をにぎるトランスポーターである。しかし、ABCA1がどのような機構でHDLを形成するかについては、議論が大きく分かれている。本研究では、細胞生物学的解析、1分子イメージング、高速AFMなどさまざまな技術を用いた解析を重層的に行うことによって、我々が提唱している「ABCA1がコレステロールとリン脂質をアポA-Iに直接載せる」というHDL産生機構を証明する。

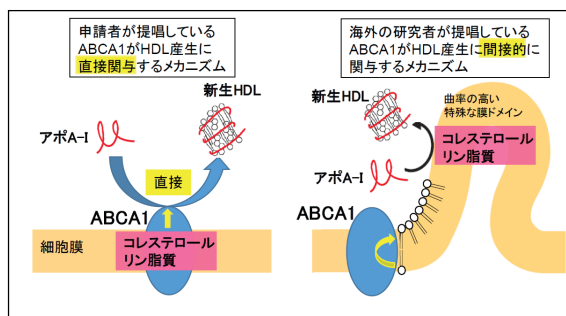


図1 HDL産生機構

代表者は、これまでにHDL産生時にABCA1が二量体化することを見出しているが、その生理的意味はいまだ不明である。モデル生物を用いてその生理的意味を解明する。さらに、代表者はABCA1が細胞膜脂質二重層中のコレステロールの分布を変化させることによって、細胞の増殖や移動などを調節していることを最近明らかにした。ABCA1の二つの活性(HDL産生活性とコレステロール分布調節活性)がどのように制御されているかを解明する。

脂質輸送型ABC蛋白質は、アルツハイマー病などの精神疾患との関連が示唆されているが、その実態はいまだ不明である。細胞生物学的解析、モデル生物を用いた解析によって、脂質輸送型ABC蛋白質と精神疾患の関連を解明する。

【期待される成果と意義】

コレステロール恒常性の破綻は、さまざまな疾患を引き起こすため、現代社会にとって大きな問題となっている。しかし、HDLの産生機構やコレステロールの生理的役割に関しては、いまだ正確に理解されているとは言い難い。本研究は、それらを正確に理解することによって、動脈硬化症、糖尿病、アルツハイマー病などの予防法や治療法の開発につながる事が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nagata KO, et al. ABCA1 dimer-monomer interconversion during HDL generation revealed by single-molecule imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110, 5034-5039 (2013)
- Liu SL, et al. Orthogonal lipid sensors identify transbilayer asymmetry of plasma membrane cholesterol. *Nature Chem Biol* 13, 268-274 (2017)
- Ishigami M, et al. Temporary sequestration of cholesterol and phosphatidylcholine within extracellular domains of ABCA1 during nascent HDL generation. *Sci Rep.* 8:6170 (2018)

【研究期間と研究経費】

平成30年度-34年度
148,900千円

【ホームページ等】

<http://www.biochemistry.kais.kyoto-u.ac.jp/uedak@kais.kyoto-u.jp>