

ABC膜輸送タンパク質：ABC膜輸送タンパク質は大腸菌からヒトまで良く保存されているばかりでなく、ヒトで最も大きな遺伝子ファミリーの1つを構成している。数回膜を貫通するドメインとヌクレオチド結合ドメインが2回くり返される構造を基本とする。ヌクレオチド結合ドメインはそのアミノ酸配列が大腸菌からヒトまで良く保存されており、ATP結合カセット (ATP Binding Cassette) と呼ばれることから、ABC膜輸送タンパク質の名前の由来になっている。ヒトでは、コレステロール、リン脂質、脂肪酸、胆汁酸などの生理基質の輸送の他に、抗がん剤などの異物排出にも関与するため、その機能障害により遺伝性黄疸、肝内胆汁うっ滞症、嚢胞性繊維症、低血糖症、副腎白質ジストロフィーなどの遺伝性疾患や、黄斑変性症、動脈硬化などの生活習慣病が発症し、一方、発現亢進により抗がん剤耐性を獲得するなど、臨床的な意義も大きい。そのため、創薬ターゲットとして注目を集めている一方、薬物の体内動態に関与することから、薬効や副作用の予測による個の医療を考える上でも不可欠の因子となっている。

(和田守正 長崎国際大・薬)

異物排出トランスポーター (xenobiotic efflux transporter)：多剤排出トランスポーター (multidrug efflux transporter) とも言う。細菌から高等生物まで幅広く分布し、細胞にとって害のある薬物や毒物を幅広く細胞外に排出する。がん細胞や病原細菌で過剰発現すると、抗がん剤や抗生物質が効かなくなる多剤耐性を引き起こし、化学療法の大きな問題になっている。ATP加水分解のエネルギーを利用して排出するMDRやMRPといったABC膜輸送蛋白質に属するものと、プロトン駆動力をエネルギー源とするものがある。前者は主として高等生物に見られ、後者は細菌に多い。細菌のプロトン駆動力共役型異物排出タンパク質は、RND (Resistance Nodulation, Division) 型、MFS (Major Facilitator Superfamily) 型、SMR (Small Multidrug Resistance) 型、MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion) 型に分けられる。RND型は外膜蛋白、膜融合蛋白と共役して外膜と内膜を貫通する排出輸送複合体を形成するもので、グラム陰性細菌の主要異物排出トランスポーターであり、大腸菌のAcrB、緑膿菌のMexBがその代表である。一方、グラム陽性細菌の主要異物排出トランスポーターはMFS型が多く、黄色ブドウ球菌のNorA、枯草菌のBmrなどがある。

(山口明人 阪大・産業科学研)



プロトン輸送性ピロホスファターゼ：プロトン輸送性ピロホスファターゼ (H^+ -PPase) は、無機ピロリン酸 (PPi) を加水分解し、得られるエネルギーを利用し、 H^+ を能動輸送するプロトンポンプの一種である。80 kDaの単一タンパク質で構成され、 Ca^{2+} -ATPaseなどのP型ATPase、液胞型 H^+ -ATPase、あるいはATP合成酵素とは、分子構造が全く異なる。植物のほか、光合成細菌、マラリア病原虫などの寄生原生動物などに分布するが、酵母やヒトはこの酵素をもたない。基質PPiは二リン酸ともよばれ、ATP同様に高エネルギー化合物の1つである。細胞内ではDNA、RNA、タンパク質、セルロースなどの高分子合成の過程で副産物として生成する。植物では、液胞膜 H^+ -PPaseがPPiを利用して H^+ を輸送して液胞を酸性化している。ピロリン酸のピロは熱という意味で、リン酸を加熱するとPPiが生成することに由来する。

(前島正義 名大院・生命農学)

P型ATPase：ATPの加水分解と共役して、プロトンやカチオン (重金属を含む)、アミノリン脂質などを能動輸送する一群の膜輸送ATPase。ATP合成酵素である F_0, F_1 -ATPase (F型ATPase) や液胞型のATPase (V型ATPase) が多くの異なるサブユニットから構成されるのに対して、P型ATPaseはATPの結合に関わるドメインと、イオン輸送に関わる構造を一つの膜貫通サブユニットの中を含む。また、ATPの加水分解反応の過程で、EPと呼ばれる酸に対して安定なアシルリン酸化中間体を形成するという特徴があり、ここからP型ATPaseと呼ばれるようになった。 Na^+, K^+ -ATPase、筋小胞体や小胞体膜に存在する Ca^{2+} -ATPase、原形質膜に存在する Ca^{2+} -ATPase、胃酸分泌に関わる H^+, K^+ -ATPaseや、バクテリアの H^+ -ATPaseなどが含まれる。

(浅野真司 立命館大・情報理工)