

トランスポーター創薬を指向したプリン作動性化学伝達の制御

研究者所属・職名：自然生命科学研究支援センター・
研究教授

ふりがな みやじ たかあき

氏名：宮地 孝明

主な採択課題：

- [基盤研究\(B\)「オーファン栄養代謝物の分子標的の同定とその作用メカニズムに基づく疾患予防」\(2018-2020\)](#)
- [挑戦的研究\(萌芽\)「トランスポーター創薬を指向した化学伝達制御法の新戦略」\(2017-2019\)](#)
- [基盤研究\(C\)「プリン作動性化学伝達におけるATP分泌機構と生理的意義の解明」\(2014-2016\)](#)

分野：薬学、栄養学・健康科学

キーワード：トランスポーター(輸送体)、創薬、プリン作動性化学伝達、ATP、栄養代謝物

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

神経は分泌小胞に充填したATPを放出し、シナプス前終末から次の神経細胞(後シナプス側)に情報を伝達する(図1)。これがプリン作動性化学伝達である。このうち、小胞型神経伝達物質トランスポーターは伝達物質を小胞内に運ぶ役割があり、化学伝達に必須の構成因子である。しかしながら、このトランスポーターの輸送活性を評価できる良い方法がなかったため、ATPを輸送する小胞型神経伝達物質トランスポーターは同定されておらず、プリン作動性化学伝達の分子メカニズムは十分に分かっていなかった。

- 研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

従来のトランスポーター解析では、培養細胞に任意のcDNAを強制発現させ、細胞内に取り込まれた量を測定していたが、この方法では分泌小胞のように細胞内に発現するトランスポーターを評価することが難しかった。そこで、大量発現させたトランスポーターを精製し、人工の膜小胞に再び組み込むことで、全てのタイプのトランスポーターを高感度かつ定量的に評価できるようになった。加えて、トランスポーター創薬を目指して、分子レベルから個体レベルまでを網羅したトランスポーター解析の研究基盤の構築に苦労した。

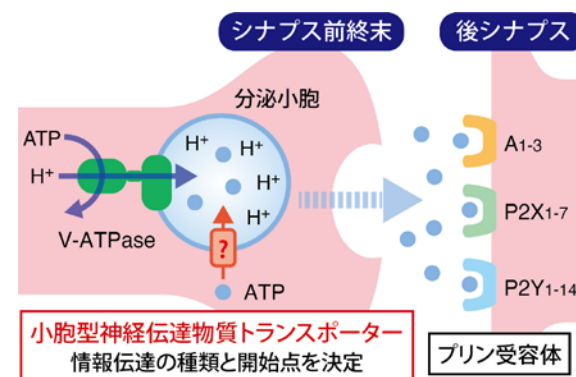


図1 プリン作動性化学伝達の基本原理

トランスポーター創薬を指向したプリン作動性化学伝達の制御

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

トランスポーターの独自の評価技術を用いて、小胞内へのATP輸送を司る、小胞型ヌクレオチドトランスポーター(VNUT)を同定し、VNUTには塩素イオンによりATP輸送が活性化され、この活性化を脂質代謝物のケトン体が可逆的に阻害する代謝スイッチ機構があることを見出した(図2)。この遺伝子破壊マウスは、健康である一方で、神経細胞や内分泌細胞、免疫細胞からのATP放出が遮断され、神経障害性・炎症性疼痛、慢性炎症、インスリン感受性、高血糖等の生活習慣病の要因が野生型マウスよりも大幅に改善していた。VNUTは生活習慣病の画期的な創薬標的になると期待された。

そこで、VNUT阻害剤を探索し、骨粗鬆症治療薬の第一世代ビスホスホネート製剤・クロドロン酸が強力なVNUT特異的阻害剤であることを見出した。クロドロン酸はnMレベルでVNUTの代謝スイッチを完全にOFFすることで、ATP放出を選択的に遮断した(図2)。この効果は既存薬効よりも約1000倍強力であった。これを様々な病態モデルマウスに投与したところ、既存医薬品よりも副作用が少なく、有効に生活習慣病を幅広く改善できることを実証した。最近では、クロドロン酸と同様にnMレベルでVNUT阻害活性を示す栄養代謝物の同定に成功し、生活習慣病の予防効果もあることを見出した。以上の研究成果より、VNUTは予防と治療の両面でアプローチできる画期的な分子標的であることを明らかにし、生活習慣病の革新的な予防・治療基盤を構築することができた。

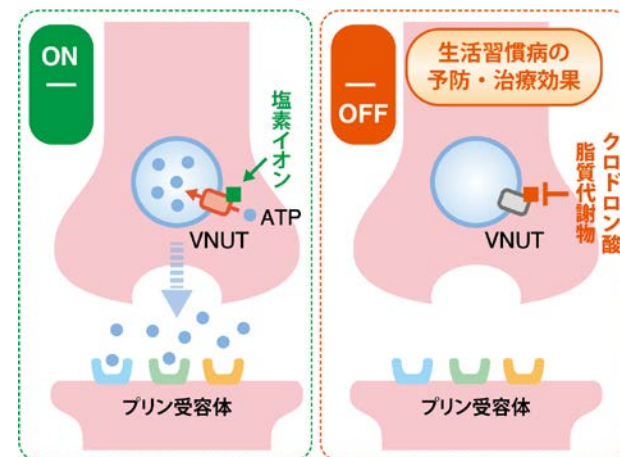


図2 VNUTの代謝スイッチ機構の制御による生活習慣病の予防と治療

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究成果により、生活習慣病に対して既存医薬品よりも副作用が少なく、有効なドラッグリポジショニング(既存薬の新しい薬効の発見による適応拡大)や新薬、健康食品の開発が期待される。トランスポーターを標的としたFirst-in-class、Best-in-classの創薬を目指している。また、VNUTの他、アスパラギン酸やポリアミンの小胞型神経伝達物質トランスポーターを同定してきたが、機能未知な小胞型神経伝達物質トランスポーターが未だ多く残されたままである。これらトランスポーターを同定し、化学伝達の基本原理を分子レベルで解き明かしていきたい。