



細胞膜局在性ポンプタンパク質の機能の解析とその応用

Keywords: トランスポーター 抗ガン剤 多剤耐性 ビタミンE 幹細胞

● 研究概要

ガン細胞の複数の抗ガン剤に対する耐性(多剤耐性)の獲得、動物の体内におけるビタミンEの輸送、各種幹細胞の未分化状態の維持等に関する細胞のポンプタンパク質(トランスポーター)の機能の解明し、それを医学や畜産学に応用することを目指した研究を行っています。



所属 遺伝子工学科
 遺伝子機能制御学研究室
 准教授
 田口 善智
 Taguchi Yoshitomo
 taguchi@waka.kindai.ac.jp

● 研究テーマ

・抗ガン剤を輸送する膜タンパク質MRP1の基質認識・輸送機構の解析

MRP1(multidrug resistance-associated protein 1・ABCC1)は、ガン細胞の抗ガン剤に対する耐性化に中心的な役割を担うタンパク質の一つである。このタンパク質は、細胞膜に局在するタンパク質であり、構造的に全く異なる様々な抗ガン剤を、細胞内から外へ排出することにより、細胞を抗ガン剤に対して耐性化する(図1)。しかし、MRP1がどのようにして様々な種類の抗ガン剤を基質として輸送できるのかは明らかにされていない。もし、MRP1による基質輸送機構を明らかにできれば、その輸送機能を特異的に阻害し、ガンの多剤耐性を克服する手がかりを得ることができると期待される。そこで、MRP1が抗ガン剤などの基質輸送に関わるドメインの解析を通じ、MRP1の基質認識・輸送機構を明らかにしようと試みる。

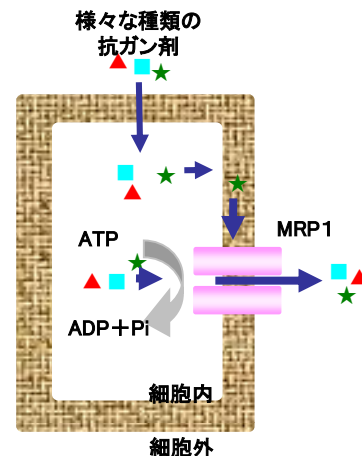


図1 抗ガン剤を輸送する膜タンパク質MRP1(ABCC1)によるガン細胞の抗ガン剤耐性化のメカニズム

・ビタミンEの体内代謝に関与する遺伝子の単離・解析とその利用

老化現象の一因は、生体内の脂肪が酸化されて生じる過酸化脂質の増加であることが明らかにされている。脂溶性ビタミンであるビタミンEは、脂肪の過酸化を抑制する作用がある。動物、特に食資源動物の脂質中におけるビタミンE含量を増加させることができれば、その動物から産出される食肉は、老化を防止する機能性食品になると期待される。動物の体内におけるビタミンEの代謝に関わる遺伝子の機能を、動物の体内で遺伝子工学的にうまく利用すれば、動物の体内におけるビタミンE含量を増加させられるのではないかと考えた。

動物の体内におけるビタミンE代謝に関連する遺伝子を単離し、その発現機構や機能を調べるとともに、このタンパク質の機能をうまく利用するための検討を、実験動物や動物細胞を用いて行っている。

・抗ガン剤輸送タンパク質BCRP1のマウスES細胞における機能の解析

MRP1と同様に、細胞膜に発現して抗ガン剤を細胞内から外へ輸送し、ガン細胞を抗ガン剤に対して耐性化するタンパク質の一つにBCRP1(Breast Cancer Resistance Protein 1・ABCG2)がある(図2)。この有害物質排出タンパク質は、ES細胞などの様々な種類の幹細胞にも特異的に発現しており、幹細胞が分化するとその発現は低下することが明らかにされている。このことから、Bcrp1は幹細胞の未分化状態の維持に関与している可能性が高いと考えられる。しかし、そのメカニズムは全く不明である。

そこで、BCRP1と幹細胞(マウス由来ES細胞)内で相互作用するタンパク質を探索することを通じて、その幹細胞における機能の解明を目指す。

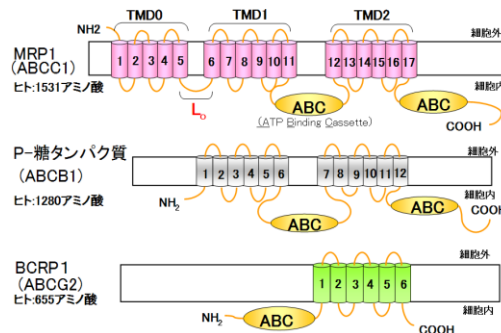


図2 抗ガン剤を輸送するABCトランスポーターMRP1(ABCC1)、P-糖タンパク質(ABCB1)、BCRP1(ABCG2)の構造の比較

● 論文・特許等

【論文】

1. In-vitro culture of single bovine embryos with micro-well plates made of Poly-(dimethylsiloxane) cured under low pressure., International Journal of Biomaterials Vol. 2018, ID 7546986: 1-7 (<https://doi.org/10.1155/2018/7546986>) (2018).
2. Molecular cloning and expression analysis of bovine alpha-tocopherol transfer protein (α -TTP), Annual Research & Review in Biology 12(5):1-7 (2017).
3. Functional expression of a delta-12 fatty acid desaturase gene from spinach in transgenic pigs., Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 101, pp6361-6366 (2004)

【特許】

- 1.特許第245070号:脂肪酸不飽和化酵素を有する形質転換動物およびその作製方法