



## 異物分子ポンプの未知なるメカニズムの解明

物体 (matter) とエネルギーおよびそれらの相互関係を探究する物理学と、物質 (substances) の構造、性質、および反応を探究する化学は、この世界の成り立ちを考えるための基礎です。したがって、まだまだ未知のことが多い生物を研究するときにも物理学と化学が用いられています。地球上に誕生してからおよそ 40 億年を経て進化を遂げてきた生物は、生命を維持するための驚異的で精緻な機能を持っています。例えば、みなさんの身体には、外からの異物 (物質) の侵入を防ぐ機能が備わっています。この機能のおかげで、食べ物や飲み物とともに余計な物質が消化管に入ってきて細胞内部へはほとんど入りません。なぜなら、小腸上皮細胞の細胞膜に埋め込まれている数 10 ナノメートルぐらいの大きさのタンパク質でできた分子ポンプが異物をくみ出しているからです。同じ分子ポンプは、肝臓や腎臓、生殖器、そして、血液脳関門の細胞膜にも存在して、それら重要な臓器の細胞内に異物が侵入することを防いでいます。我々の研究室では、この分子ポンプの仕組みを解明しようと研究しています。

この異物除去ポンプは、ABCB1 という名前を持っています。ABC は ATP Binding Cassette の頭文字をとったもの、B1 は、ABC を持つ分子のなかのサブグループ B の 1 番の分子という意味です。ABC は、生物のエネルギー通貨となっている分子 ATP (アデノシン三リン酸) の結合容器という意味ですが、その作用は、ATP を分解してエネルギーを発生させるエンジンとして機能していることです。つまり、ABCB1 は、ATP を燃料とするエンジンで駆動されるポンプで、細胞膜へ入ってくる異物分子を認識して細胞外へと吐き出しているわけです。みなさんが良く知っているポンプは心臓でしょうか。心臓は弁の働きで逆流を防ぎ、一方通行で血液を送っています。ABCB1 も ATP のエネルギーを利用して、必ず細胞の内側から外側へ異物分子を輸送しており、逆流しないことが知られています。しかし、その仕組みはまだ分かっていません。

分子を認識して機能するタンパク質としては、酵素が有名ですね。酵素は、ある特定の分子だけを認識するように進化しています。ところが、ABCB1 は、分子量が数百から数千までの多種多様な分子を捉えて排出することができることから多剤排出ポンプとも呼ばれている不思議なタンパク質なのです。特定の分子を認識するのであれば、その分子の構造の凹凸と相補的な形状を用意すれば良いと化学の知識が教えてくれます。しかし、どんな形でも OK な分子構造の認識は、いったいどうしたらできるのでしょうか？この化学法則を無視するような現象のなぞに化学者としての好奇心がそられるのです。

確かにこの ABCB1 は生体防御の要として重要なのですが、薬という物質も生物にとっては異物ですから、せっかくなので、このポンプで細胞外へと排出されてしまいます。そのため、その排出量を見越して薬は多めに飲む必要があります。でも、もっと問題なのは、ガンを薬物で治療するときには起きることなのです。ある人に最初に発生したガンはある抗ガン剤によって効果的に撃退されます。しかし、そのほんの一部が残ると、そのガン細胞は ABCB1 を沢山作るように変異しています。すると、ABCB1 は、それまで良く効いていた抗ガン剤を排出して効かなくなってしまうのです。そこで、医師は別のいろいろな抗ガン剤を試すのですが、そのどれもが効かなくなってしまうのです。多剤排出ポンプですからね。これが、ガンの「獲得多剤耐性」とよばれる厄介な現象の化学的な説明なのです。そしてガンの薬物治療を阻害する根本的な問題となっているのです。それでは、ABCB1 の作用を無力化すれば良いかということ、今度は、その人の全体が異物に侵入されて害されてしまいます。この問題解決には、新たな発想が必要です。

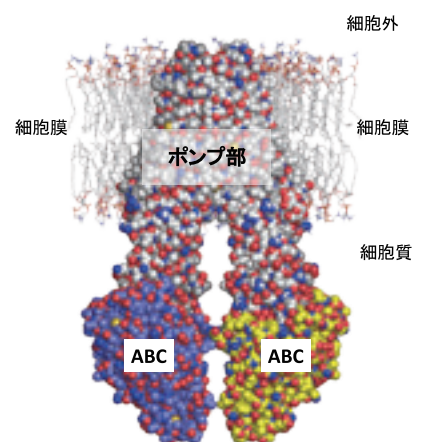


図 1 ABCB1 の分子構造の模式図

我々は、ABCB1 の分子を構成する原子が区別できる精度で分子構造を決定して、その分子の形と動作の仕組みを明らかにすることにより、ABCB1 を制御する発想を発明しようと研究に取り組んでいます。我々は、X線結晶学という物理化学の手法を用いて ABCB1 の結晶を作り、静止した状態の分子構造を見ることに成功しました(図1)。さらに、生物化学や生物物理学の手法を用いて、ATP と ABC エンジンが反応してポンプが駆動される仕組みを調べようとしています。いよいよ動きを捉えるための実験系が軌道に乗るような状況になってきました。

小さい時から機械を見つけるとどうなっているのか、壊して中を調べないと気が済まなかった君、そう科学者の卵のような性格の君にぜひ我々の研究室へ来て研究に参加して欲しいのです。不思議を研究する「志」を持つ君の参加を待っています。