

血清尿酸レベルに関わるタンパク質 hMCT9 の機能を解明

～細胞外 pH 及び Na⁺感受性のクレアチントランスポーター～

ポイント

- ・機能未知のタンパク質である hMCT9 の基質とその輸送特性を解明。
- ・hMCT9 を介したクレアチン輸送は細胞外 pH 及び Na⁺感受性であった。
- ・hMCT9 を標的とする医薬品の開発に期待。

概要

北海道大学大学院生命科学院博士課程・日本学術振興会特別研究員の二木悠哉氏，同大学大学院薬学研究院の井関 健教授らの研究グループは，機能未知のタンパク質の一つであるヒトモノカルボン酸^{*1}輸送体 9 (hMCT9) の基質^{*2}とその輸送特性を明らかにしました。

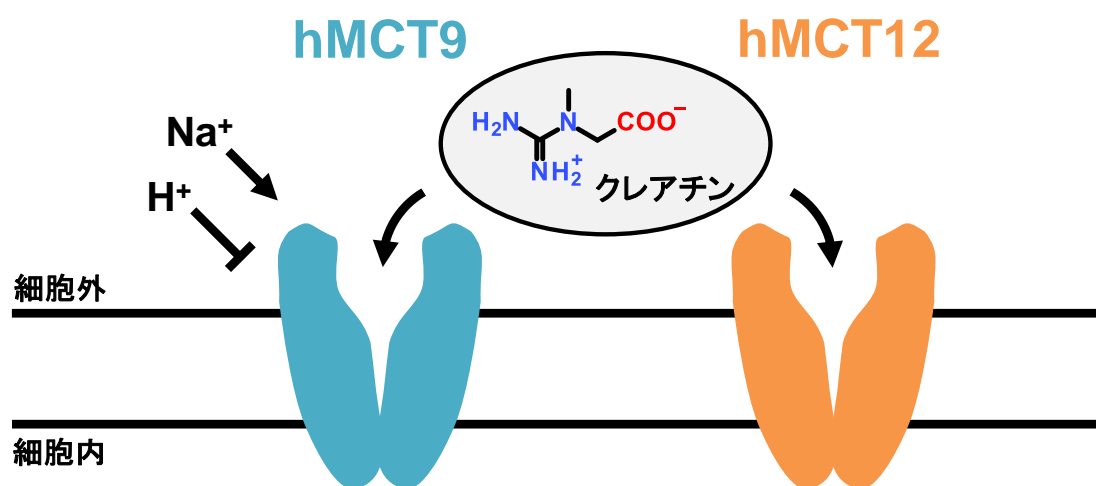
ヒトモノカルボン酸輸送体 (hMCTs) は，細胞膜を介した種々のモノカルボン酸の輸送に関するトランスポーター^{*3}です。近年の研究で，hMCTs の 1 種である hMCT9 が血清中の尿酸レベルと関連することが明らかとなってきました。しかし，hMCT9 の機能そのものに関する報告は乏しく，hMCT9 が輸送する基質やその輸送特性については明らかにされていませんでした。

そこで研究グループは，アフリカツメガエル卵母細胞^{*4}を用いた hMCT9 の輸送活性評価系を利用し，hMCT9 が細胞外 pH 及び Na⁺感受性のクレアチントランスポーターであることを明らかにしました。

本研究は，血清尿酸レベルの関連タンパク質である hMCT9 の基質と輸送特性に新たな知見を与えるもので，将来的に，hMCT9 が医薬品の新たな標的分子となることが期待されます。

なお，本研究成果は，2019 年 11 月 26 日 (火) 公開の Biochemical and Biophysical Research Communications 誌に掲載されました。

また，本研究は日本学術振興会科研費 JP17J00013 の助成を受け実施されました。



【背景】

ヒトモノカルボン酸輸送体（hMCTs）は、細胞膜を介した種々のモノカルボン酸の輸送に関与するトランスポーターです。近年の研究で、hMCTsの1種であるhMCT9が血清中の尿酸レベルと関連することが明らかとなってきました。しかし、hMCT9の機能そのものに関する報告は乏しく、hMCT9が輸送する基質やその輸送特性については明らかにされていませんでした。

そこで、本研究ではhMCT9が輸送する基質の同定とその輸送特性の解明を目的とし、種々検証を行いました。

【研究手法】

hMCTsの基質輸送能を評価するため、アフリカツメガエル卵母細胞にhMCTs遺伝子を直接注入しhMCTsタンパク質を発現させた卵母細胞を得ました。この卵母細胞を用いて、放射標識された基質の輸送活性を測定することでhMCTsの輸送特性を検証しました。

【研究成果】

研究グループは、hMCT9の基質を同定するため、輸送基質が既知のhMCTsに着目しました。hMCTsの1種であるhMCT12は、クレアチンを基質として輸送することが知られています。研究グループは、hMCT12と同様にhMCT9もクレアチンを輸送するのではないかと考え、hMCT9を介したクレアチン輸送能を評価しました。その結果、hMCT9はhMCT12と同様にクレアチンを輸送することが明らかとなりました。また、hMCT9を介したクレアチン輸送は、hMCT12と比較して低親和性であることも見出しました。

生体内で働くトランスポーターの一部は、その機能の調節に周囲のイオンを利用する場合があります。そこで研究グループは、細胞外のイオン組成がhMCT9を介したクレアチン輸送に与える影響を検証しました。

その結果、hMCT9の輸送活性は細胞外pH及びNa⁺イオン濃度の減少とともに低下することが明らかとなりました。このことは、hMCT9が細胞外pH及びNa⁺感受性であることを示しており、細胞外pHやNa⁺にほとんど感受性をもたないhMCT12とは全く異なるクレアチン輸送形態であることが示唆されました。

【今後への期待】

本研究により、これまで機能が不明であったhMCT9がクレアチン輸送に関わるトランスポーターであることを明らかとしました。しかし、クレアチン以外の化合物もhMCT9の基質となる可能性は残されています。本研究で構築したhMCT9の輸送機能評価系を利用することにより、新しい基質の同定や輸送特性に関する新しい知見が得られ、将来的にhMCT9が医薬品の新たな標的分子となることが期待されます。

論文情報

論文名 Molecular characterization of the orphan transporter SLC16A9, an extracellular pH- and Na⁺-sensitive creatine transporter (オーファントランスポーターSLC16A9 を介した細胞外 pH, Na⁺感受性クレアチン輸送の分子特性解析)

著者名 二木悠哉^{1, 2}, 鳴海克哉³, 古堅彩子³, 小林正紀³, 井関 健³ (¹北海道大学大学院生命科学院, ²日本学術振興会特別研究員-DC, ³北海道大学大学院薬学研究院)

雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications (生化学, 生物物理学の専門誌)

D O I 10.1016/j.bbrc.2019.11.137

公表日 2019年11月26日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 井関 健 (いせきけん)

T E L 011-706-3770 F A X 011-706-3770 メール ken-i@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <http://rinshoyakuzaigaku.pharm.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 モノカルボン酸 … カルボキシ基 (COOH 基) をその構造中に一つだけ有する化合物のこと。
- *2 基質 … 酵素やトランスポーターなどのタンパク質が相互作用する相手の物質のこと。
- *3 トランスポーター … 生体膜において物質の輸送に関わるタンパク質のこと。
- *4 アフリカツメガエル卵母細胞 … アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) から得られる卵母細胞で, その取扱いの容易さからトランスポーターなどの膜タンパク質の生物活性評価に汎用されている。