



基本概念II

イオンチャネルとトランスポーター

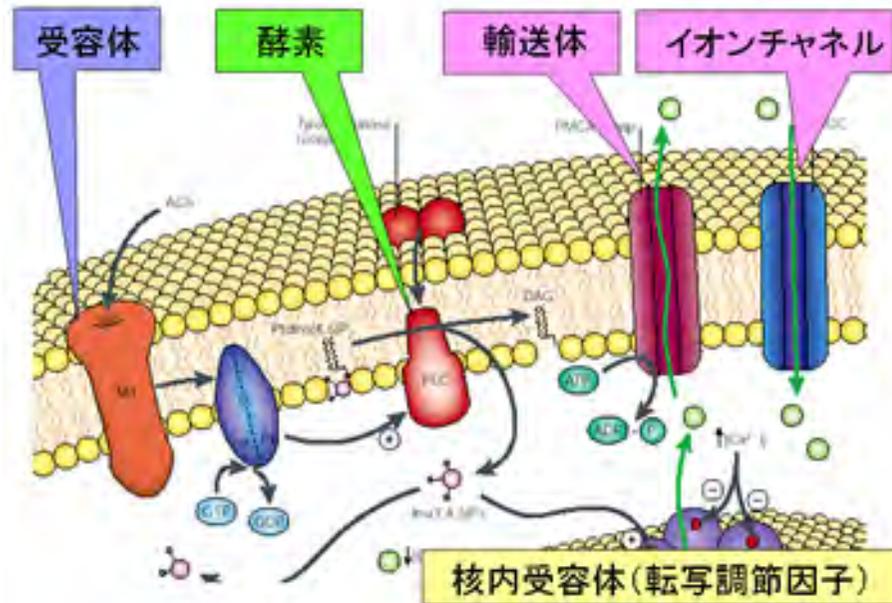
稲津 正人

東京医科大学 医学総合研究所

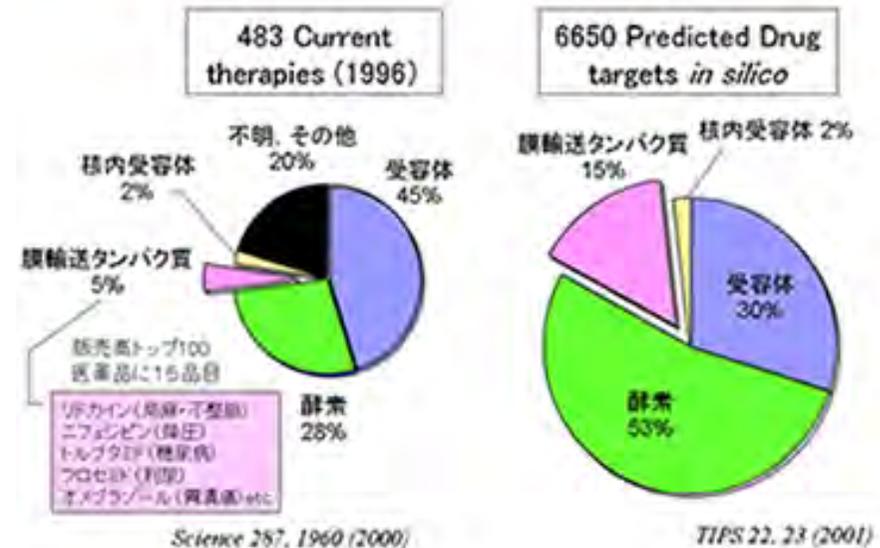
inazu@tokyo-med.ac.jp



なぜイオンチャネルやトランスポーターを勉強するのか？



薬物の作用点による分類 現状と可能性(1)



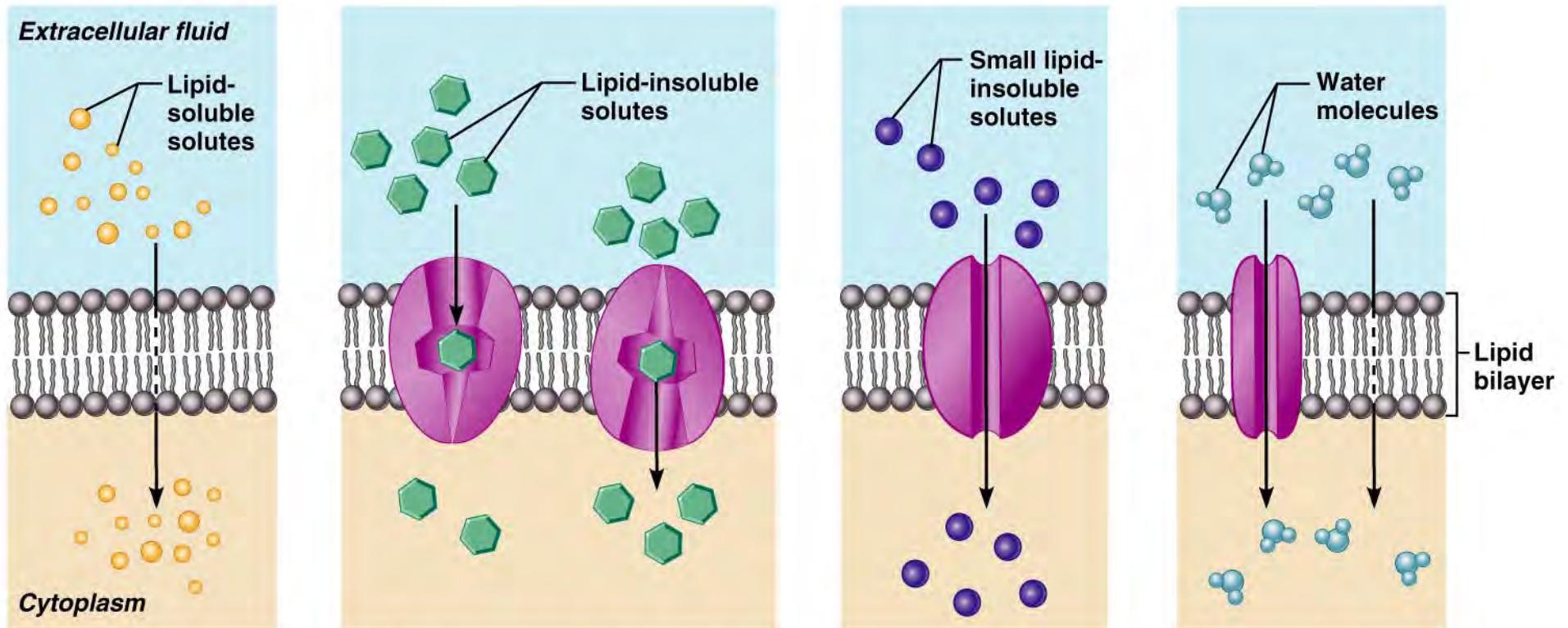
- 1. 受容体**：もともと体の中にあるホルモンや神経伝達物質などが作用するタンパク質で、ほとんどは細胞の表面にある。
- 2. 酵素**：化学変化の触媒となるタンパク質で、細胞の内部にあることが多い。
- 3. 膜輸送タンパク質**：細胞膜の内外で物質の輸送・運搬をしているタンパク質なので膜にある。**イオンチャネル**や**トランスポーター**が含まれる。
- 4. 核内受容体**：細胞核にあって、遺伝子からタンパク質をつくるまでの段階の調節をしている。

左：1996年に市販されていた483種類の医薬品の作用点による分類。

右：ヒトゲノム配列より創薬標的候補として選ばれた6650遺伝子の*in silico*機能予測に基づく分類。

膜輸送タンパク質を標的とする薬物はその数こそ少ないが、これまでも優れた薬物が創出されている。

細胞膜を介する溶質やイオンの輸送様式



(a) Simple diffusion directly through the phospholipid bilayer

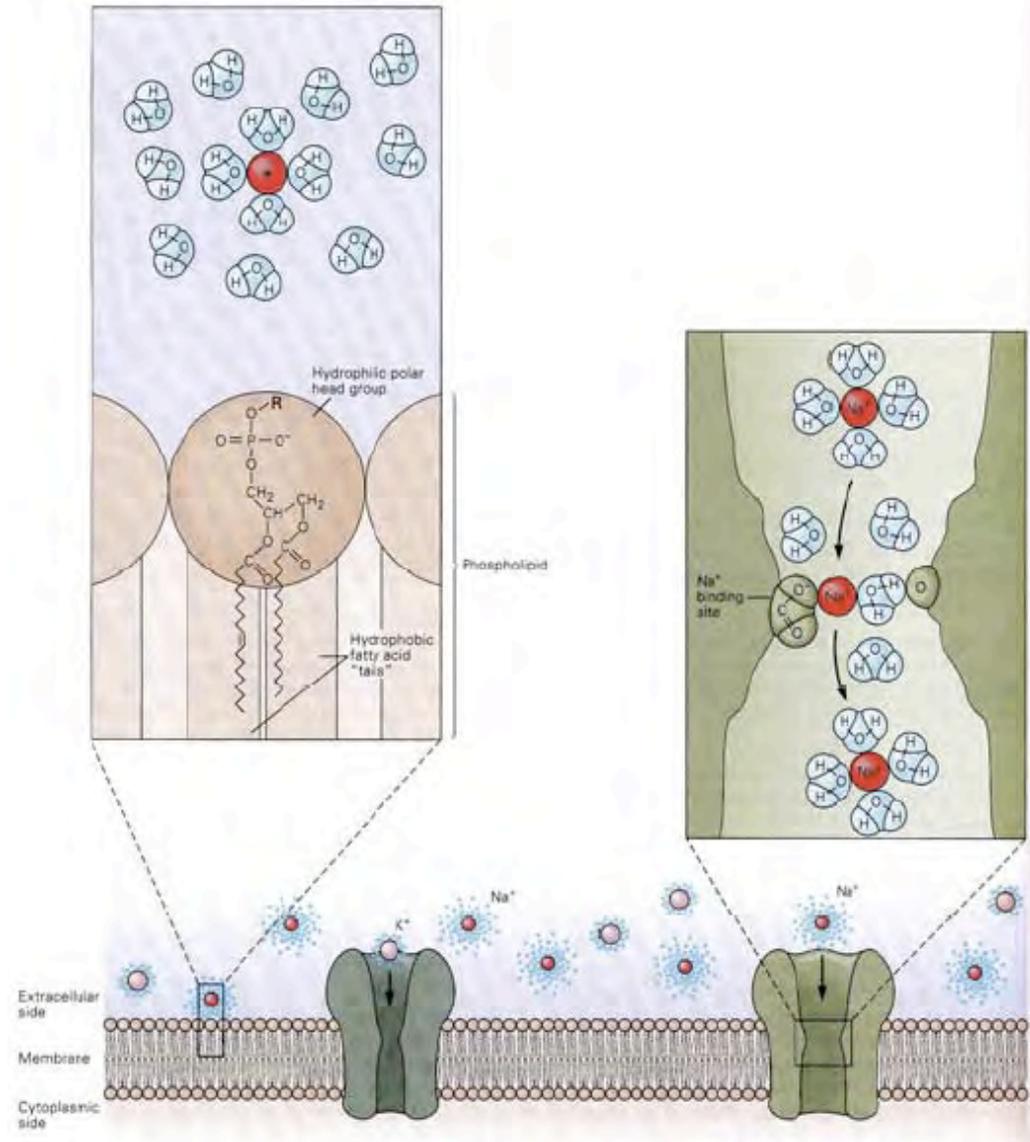
(b) Carrier-mediated facilitated diffusion via protein carrier specific for one chemical; binding of substrate causes shape change in transport protein

(c) Channel-mediated facilitated diffusion through a channel protein; mostly ions selected on basis of size and charge

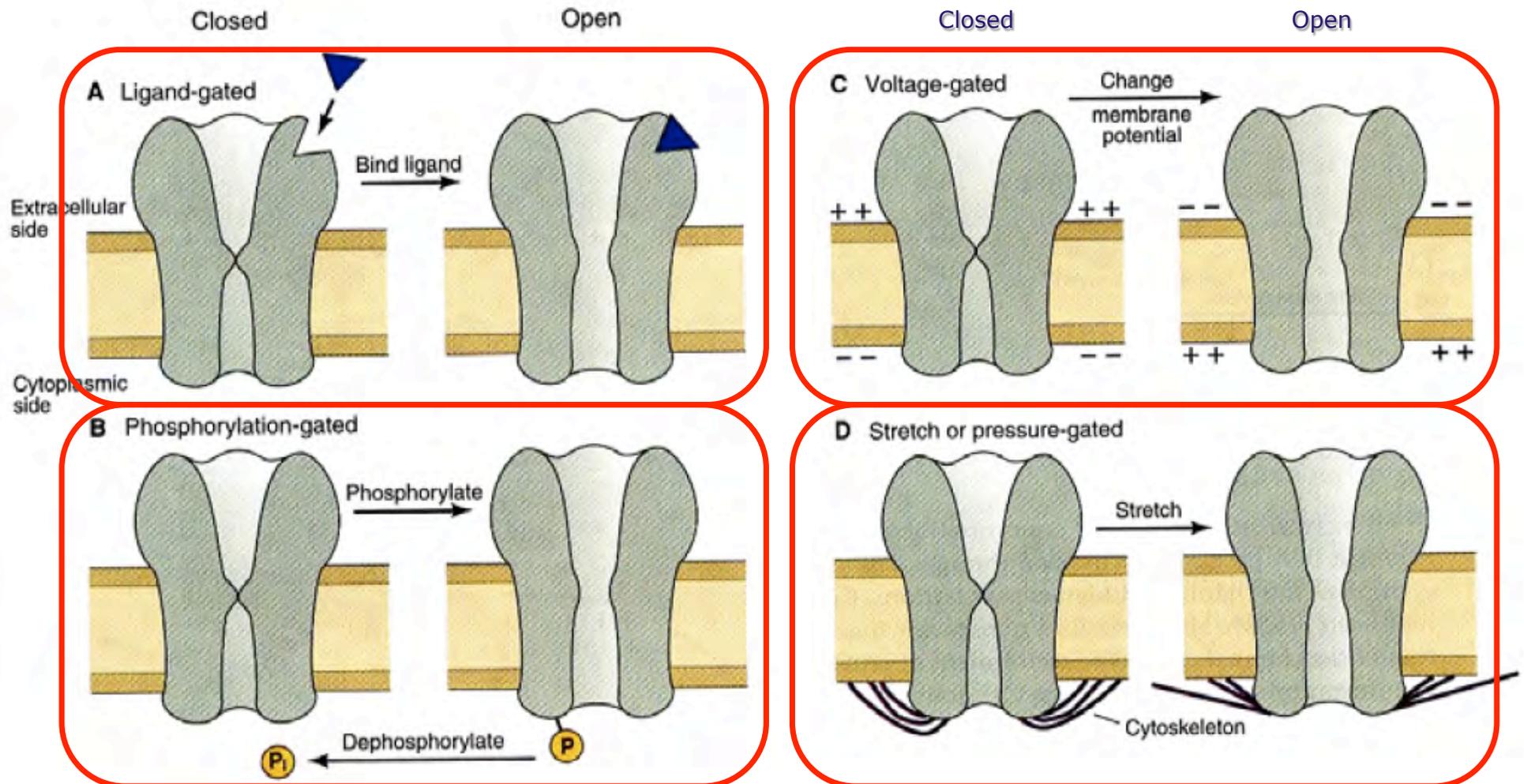
(d) Osmosis, diffusion through a specific channel protein (aquaporin) or through the lipid bilayer

イオンチャンネルとは？

1. イオンチャンネルとは、細胞の生体膜（細胞膜や内膜など）にある膜貫通タンパク質の一種で、**受動的**にイオンを透過させるタンパク質の総称である。
2. 電荷を持つイオンは通常、脂質二重層で構成された生体膜を通過することが出来ないため、膜を横切るイオンの移動には、このようなイオン輸送タンパク質を介する必要がある。
3. 多くのチャンネルは分子内に**ゲート**と呼ばれる構造があり、これが開くとイオンは**細孔（ポア）**を通過して流れる。
4. イオンチャンネルを介するイオンの移動には代謝エネルギーは必要でない。移動は**受動拡散**である。



イオンチャネルの開閉をコントロールする4つの要因



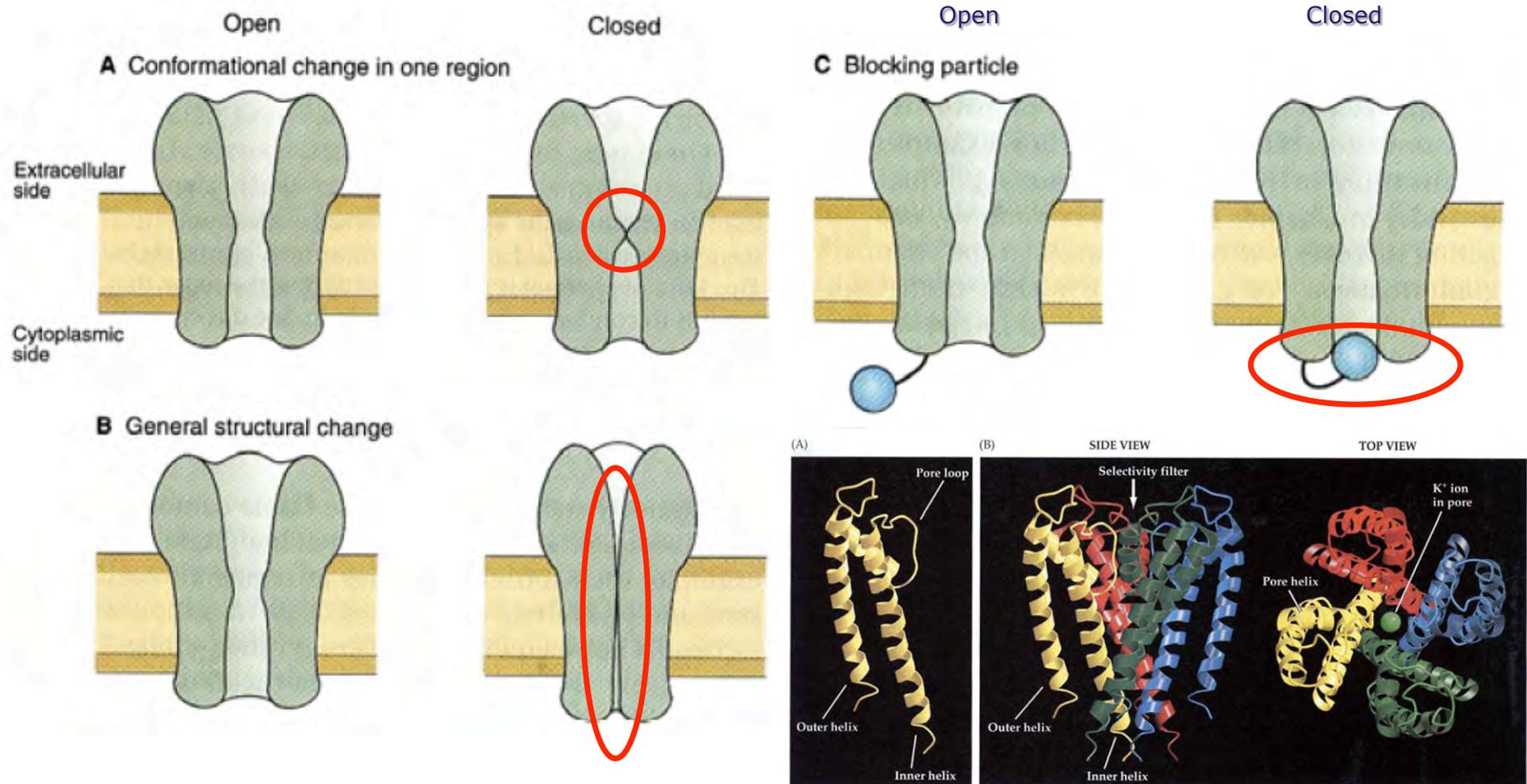
A: リガンド依存性

B: リン酸化依存性

C: 電位依存性

D: 機械刺激依存性

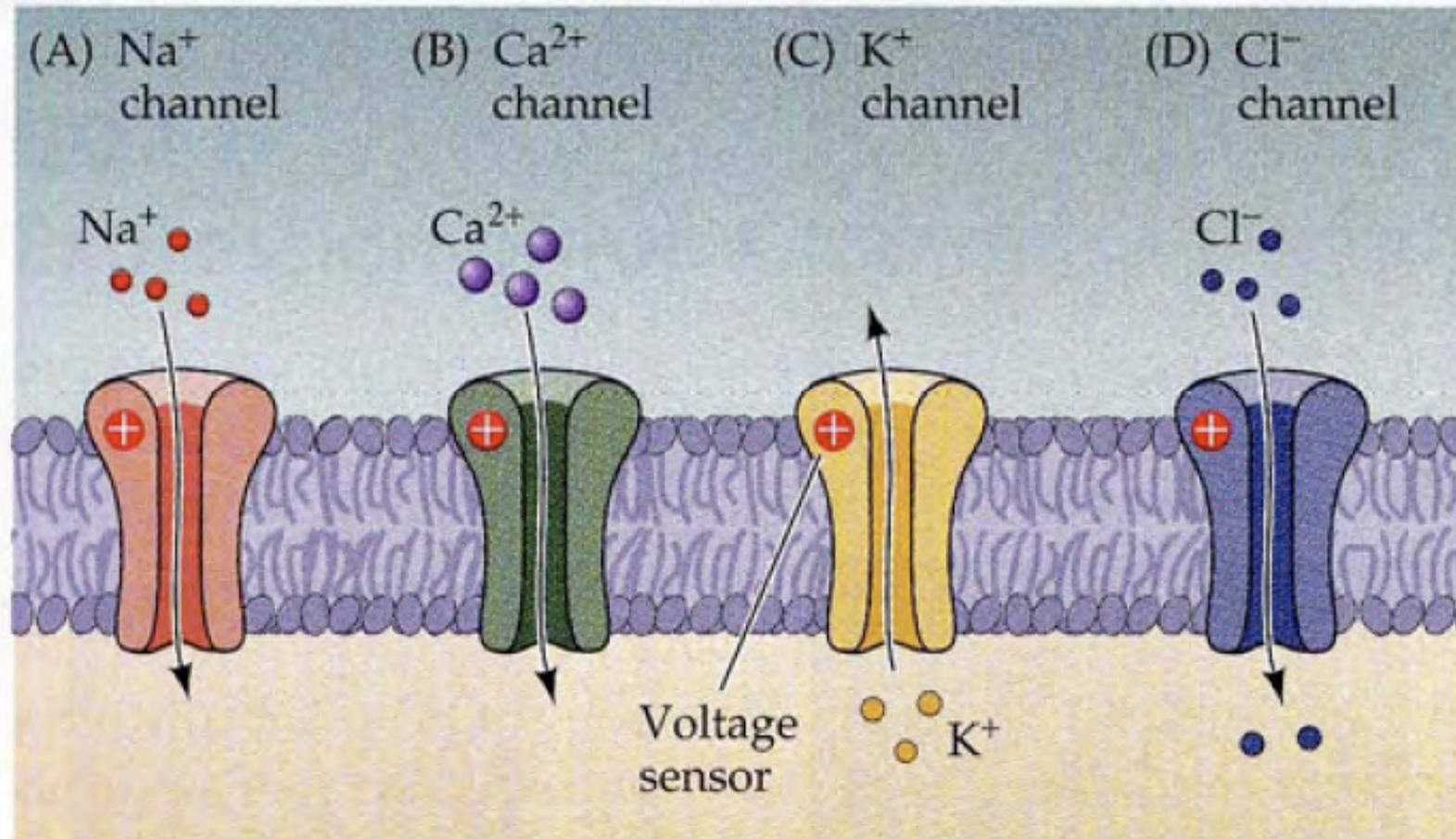
イオンチャネルの開閉は構造変化によって生じる



電位依存性K⁺チャネル：4量体の中央がイオンの通過路

電位依存性イオンチャネル

VOLTAGE-GATED CHANNELS



Na⁺の流入は脱分極を引き起こす

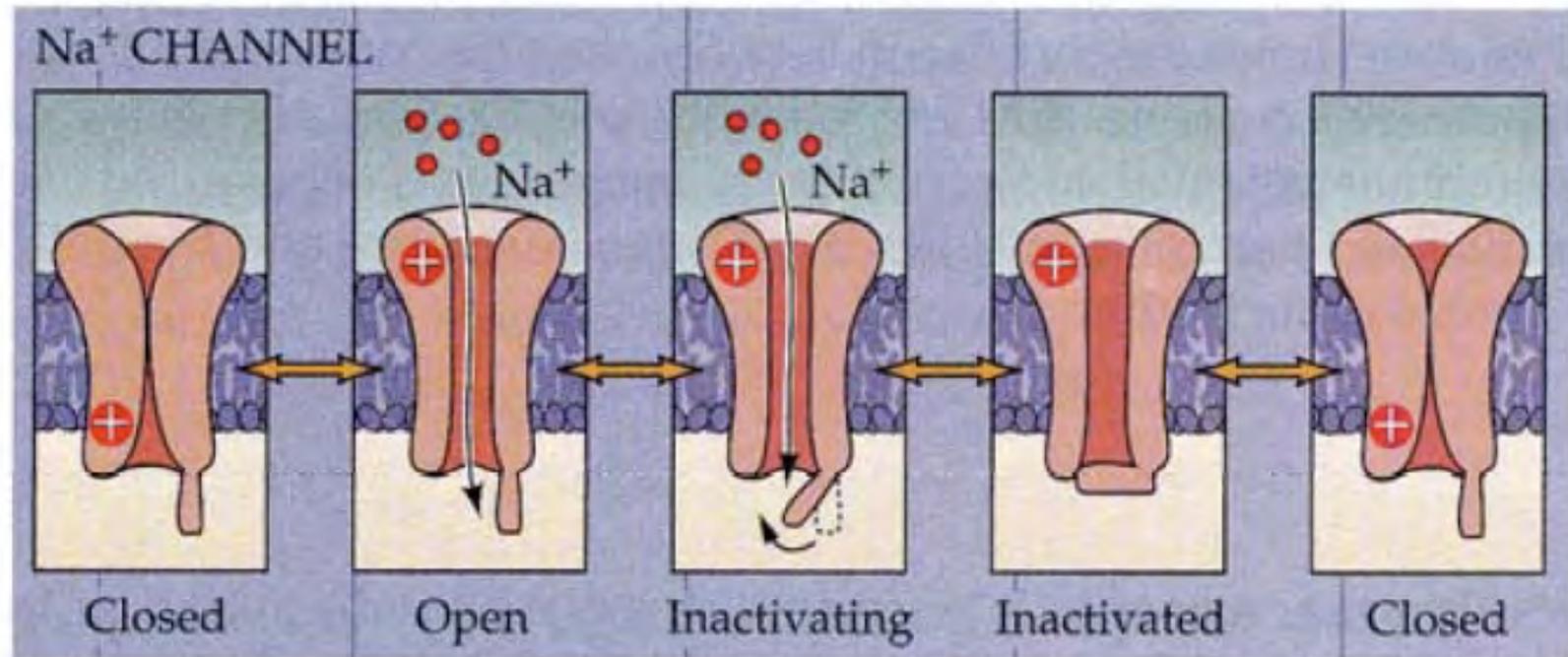
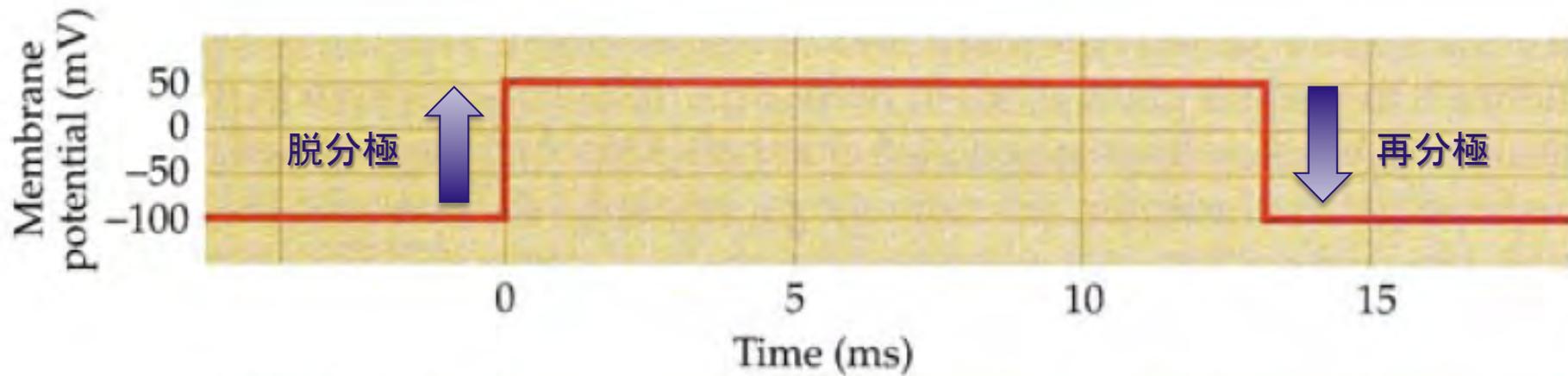
Ca²⁺の流入は様々な細胞内応答を引き起こす

K⁺の流出は過分極を引き起こす

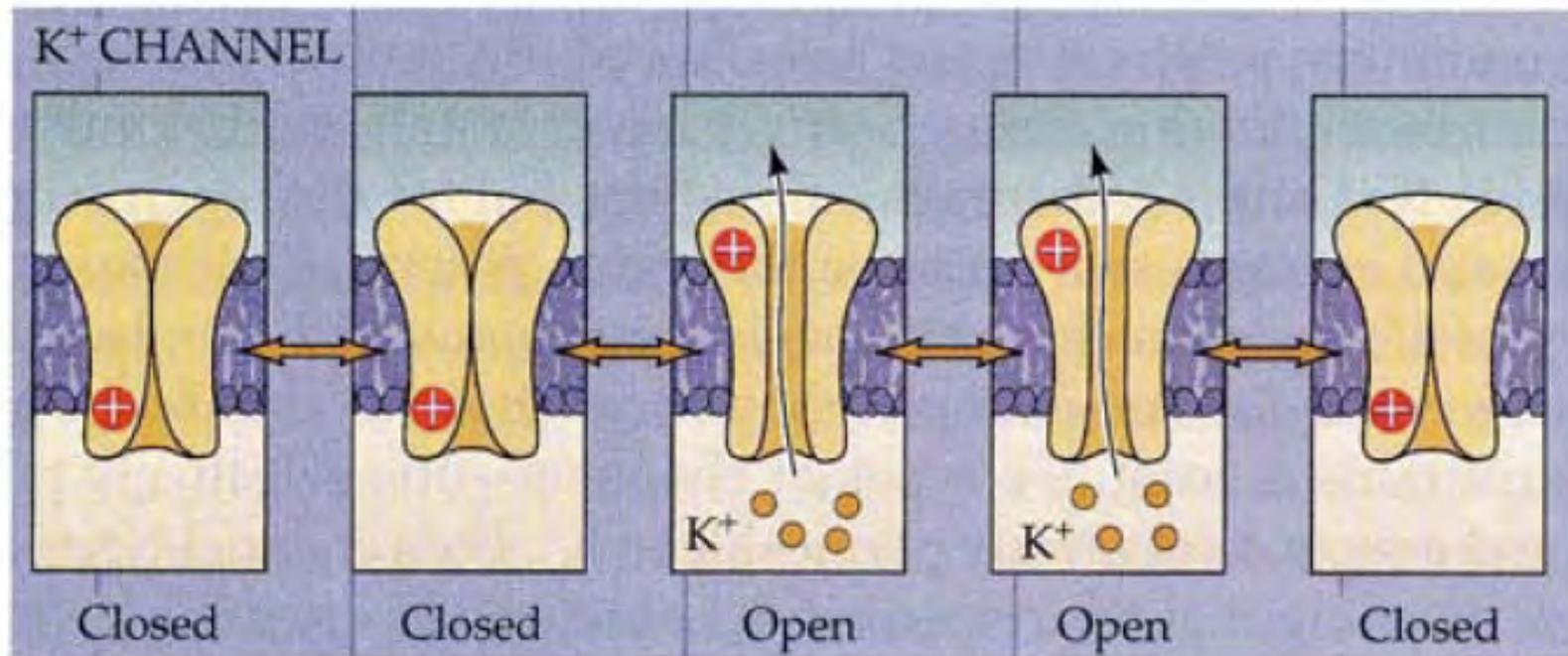
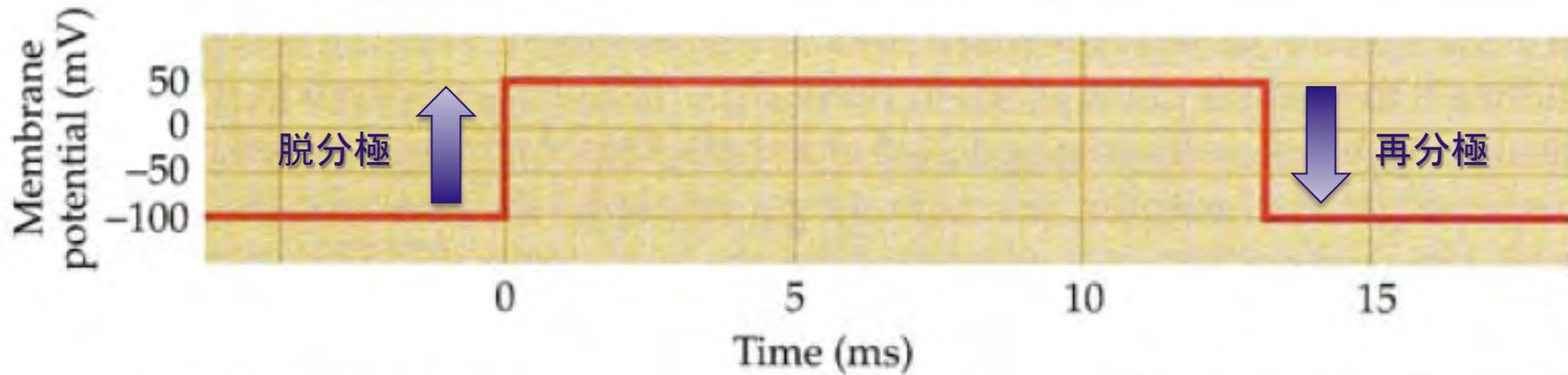
Cl⁻の流入は過分極を引き起こす

細胞膜の電位変化により、イオンチャネルの開閉が制御されている。

細胞膜電位依存的な Na^+ channelの開閉と不活性化

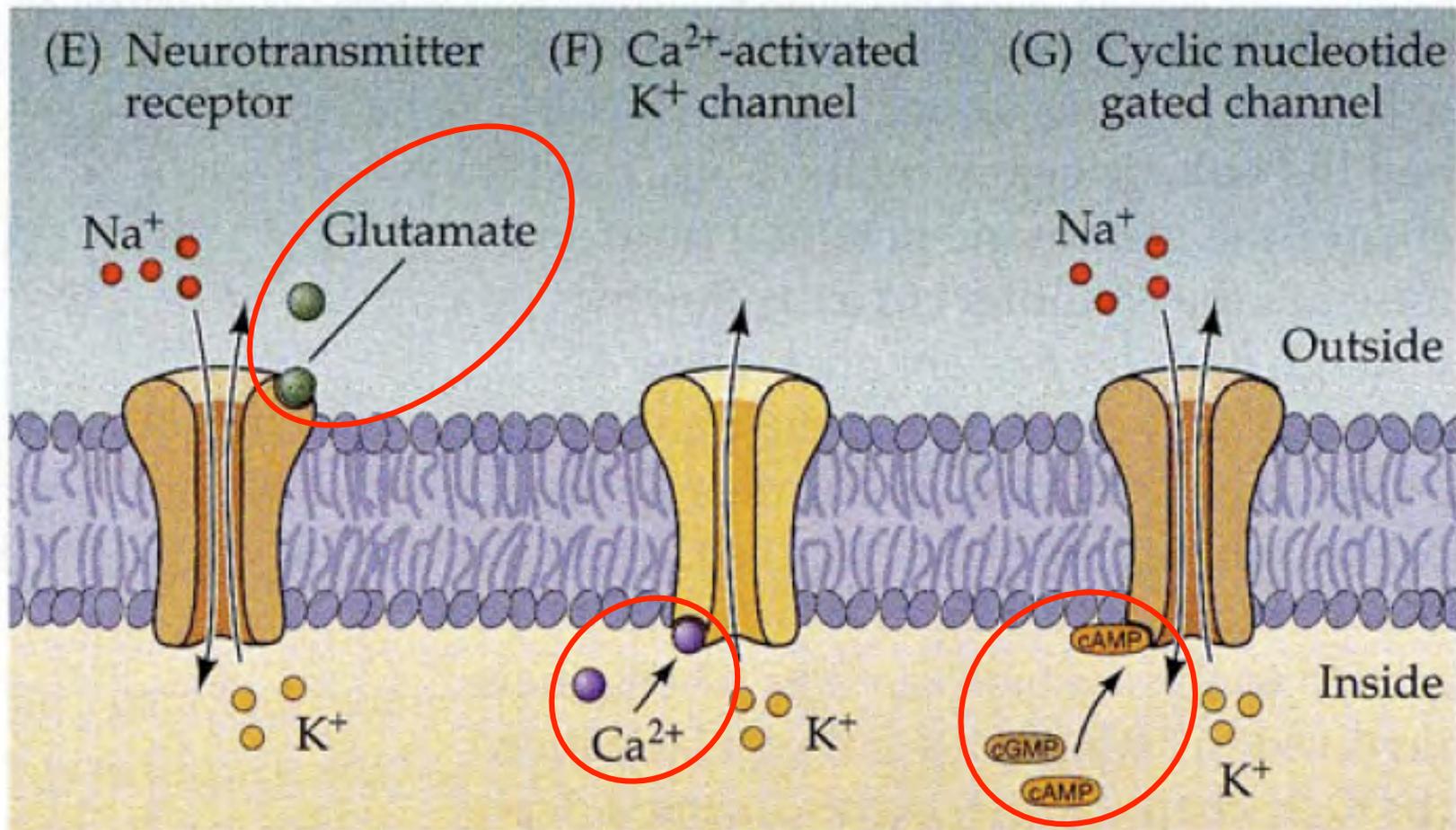


細胞膜電位依存的な K^+ channelの開閉と不活性化



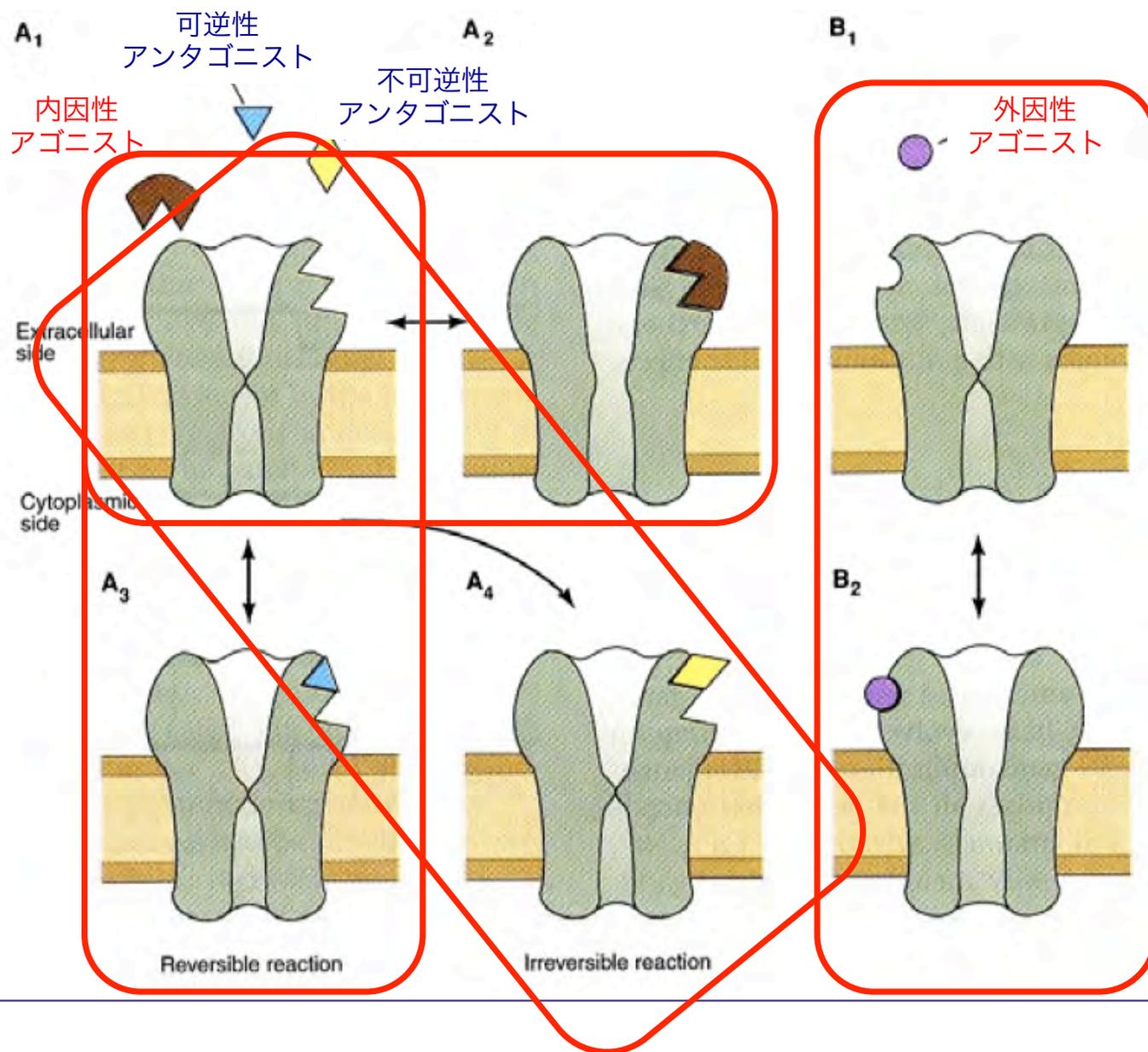
リガンド依存性イオンチャネル

LIGAND-GATED CHANNELS



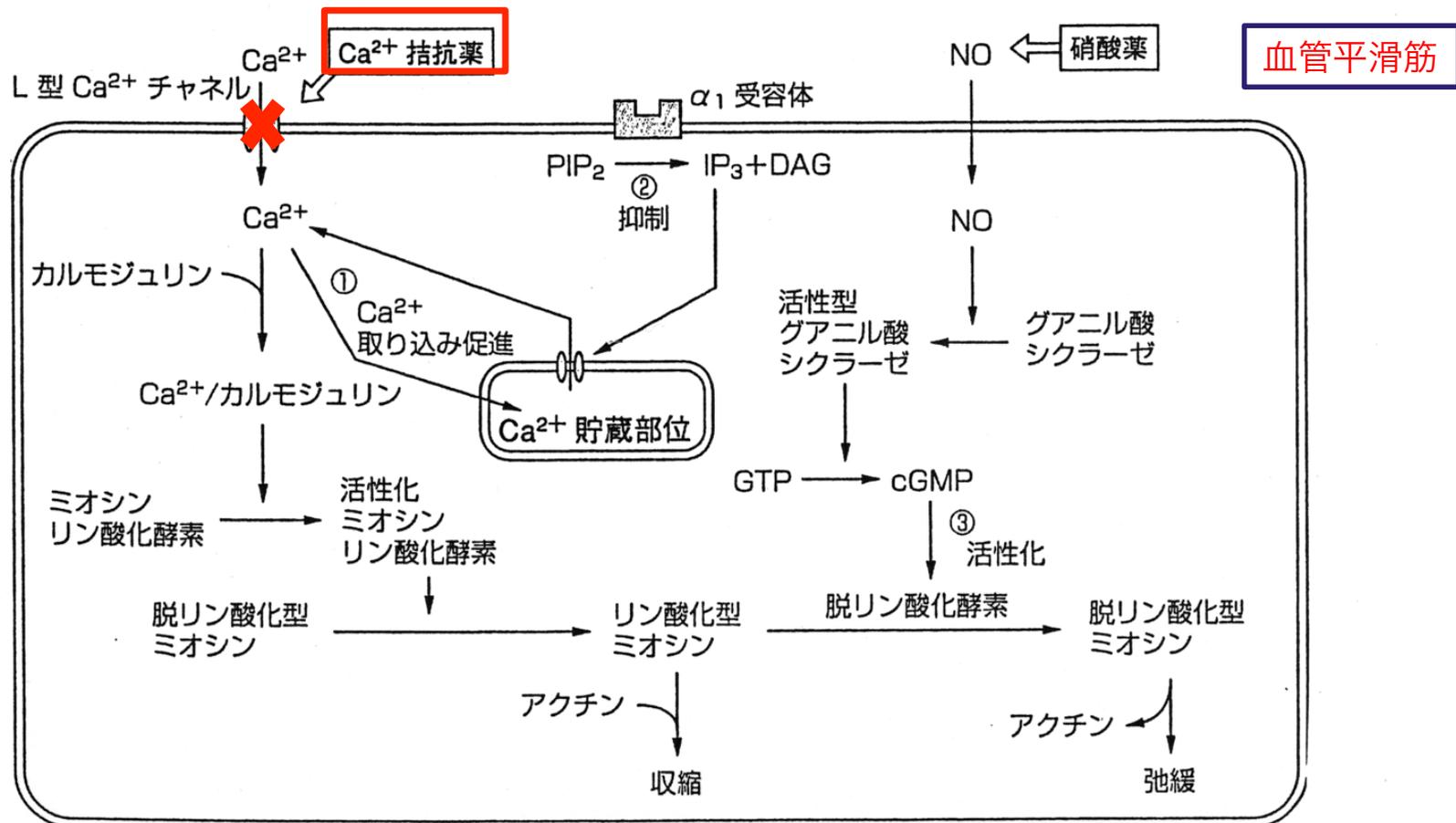
神経伝達物質、カルシウムやcAMPなどの結合によりイオンチャネルの構造変化が起こり、チャネルの開閉が制御されている。

薬物などのリガンドによるイオンチャネルの開閉



イオンチャンネルに作用する薬物の一例

カルシウム拮抗薬 (Ca antagonist) は、カルシウムチャンネルを遮断して細胞外からのカルシウム流入を抑制する。

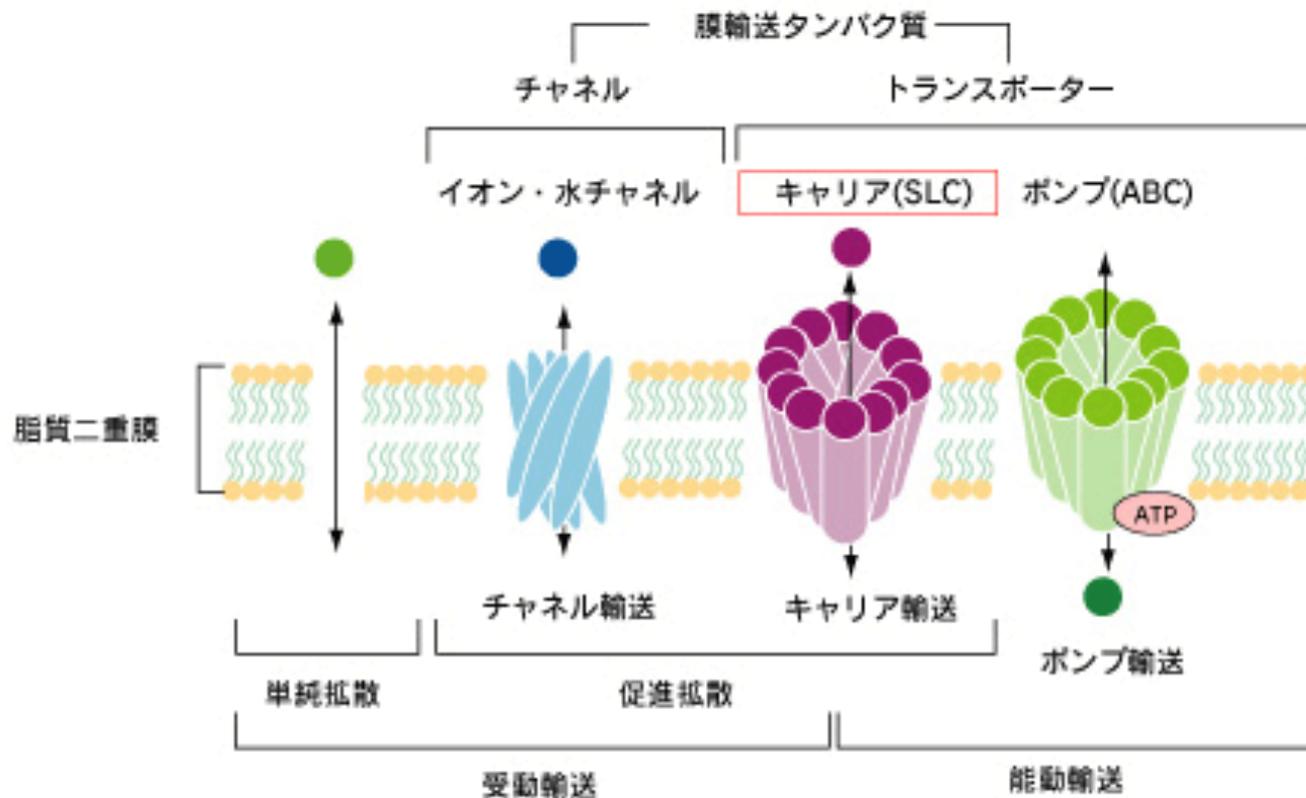


硝酸薬およびカルシウム拮抗薬による血管平滑筋弛緩作用機序

①~③は、推定されるcGMPの作用点.

トランスポーターとは？

細胞は、細胞膜を介して栄養物質を取り込み、代謝産物を排泄しているが、細胞膜は脂質二重層により構成されているため、水溶性物質は透過できず、特別な通過路を必要とする。これが膜輸送タンパク質の一つのトランスポーターである。このトランスポーターは現在ATPの加水分解エネルギーを利用して輸送を行うABC (ATP binding cassette) ファミリーと、ATPのエネルギーを用いず輸送を行うSLC (Solute carrier) ファミリーの二つに分けられ、ヒトにおいては49種類のABCトランスポーター遺伝子と365378種類のSLCトランスポーター遺伝子が同定されている。



SLCトランスポーター

51

378

~~48~~ 遺伝子ファミリー (SLC 1-SLC 48)、~~365~~ 遺伝子

SLC TABLES



Menu of SLC Tables

| The HGNC Solute Carrier Family Series | Total |
|---|-------|
| SLC1: The high affinity glutamate and neutral amino acid transporter family | 7 |
| SLC2: The facilitative GLUT transporter family | 14 |
| SLC3: The heavy subunits of the heteromeric amino acid transporters | 2 |
| SLC4: The bicarbonate transporter family | 11 |
| SLC5: The sodium glucose cotransporter family | 12 |
| SLC6: The sodium- and chloride- dependent neurotransmitter transporter family | 21 |
| SLC7: The cationic amino acid transporter/glycoprotein-associated family | 14 |
| SLC8: The Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger family | 3 |
| SLC9: The Na ⁺ /H ⁺ exchanger family | 11 |
| ⋮ | ⋮ |
| SLC44: Choline-like transporter family | 5 |
| SLC45: Putative sugar transporter family | 4 |
| SLC46: Folate transporter family | 3 |
| SLC47: Multidrug and Toxin Extrusion (MATE) family | 2 |
| SLC48: Heme transporter family | 1 |
| TOTAL | 365 |

SLC44 family

コリントランスポーターファミリーでSLC44A1～SLC44A5までの5種類の遺伝子がある

SLC44 – The choline-like transporter family

| Human gene name | Protein name | Aliases | Pre-dominant substrates | Transport type/coupling ions | Tissue distribution and cellular/subcellular expression | Link to disease | Human gene locus | Sequence Accession ID | Splice variants and their features |
|-------------------------|--------------|----------------|-------------------------|------------------------------|--|-----------------|------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| SLC44A1 | CTL1 | CDw92, CHTL1 | choline | | Cerebrocortical neurons, retina, lung, macrophage, skeletal muscle | | 9q31.2 | NM_080546.3 | |
| SLC44A2 | CTL2 | PP1292 | | ○ | Inner ear | (hearing loss) | 19p13.1 | NM_020428.3 | |
| SLC44A3 | CTL3 | MGC45474 | | ○ | | | 1p21.3 | NM_152369.3 | 2 splice variants |
| SLC44A4 | CTL4 | NG22, FLJ14491 | | ○ | | | 6p21.3 | NM_025257 | |
| SLC44A5 | CTL5 | MGC34032 | | ○ | | | 1p31.1 | NM_152697 | 2 splice variants |

ABCトランスポーター

49 Human ATP-Binding Cassette Transporters

| Name | ABC1 | MDR | MRP | ALD | OABP | GCN20 | White |
|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Subfamily | ABCA | ABCB | ABCC | ABCD | ABCE | ABCF | ABCG |
| Members | 12 | 11 | 13 | 4 | 1 | 3 | 5 (+1?) |

7つ(A-G)の
サブファミリー
49遺伝子

I have to apologize, but somehow the page disappeared from my site.
I found a version back in the web archive but it is not up-to-date, I will do my best to update it again! Be patient, will keep you informed.

with symbols according to the [nomenclature](#) for human ABC-transporter genes
(with links to [M. Deans Book](#) and "Nice" [Swiss-Prot](#) and other updates)

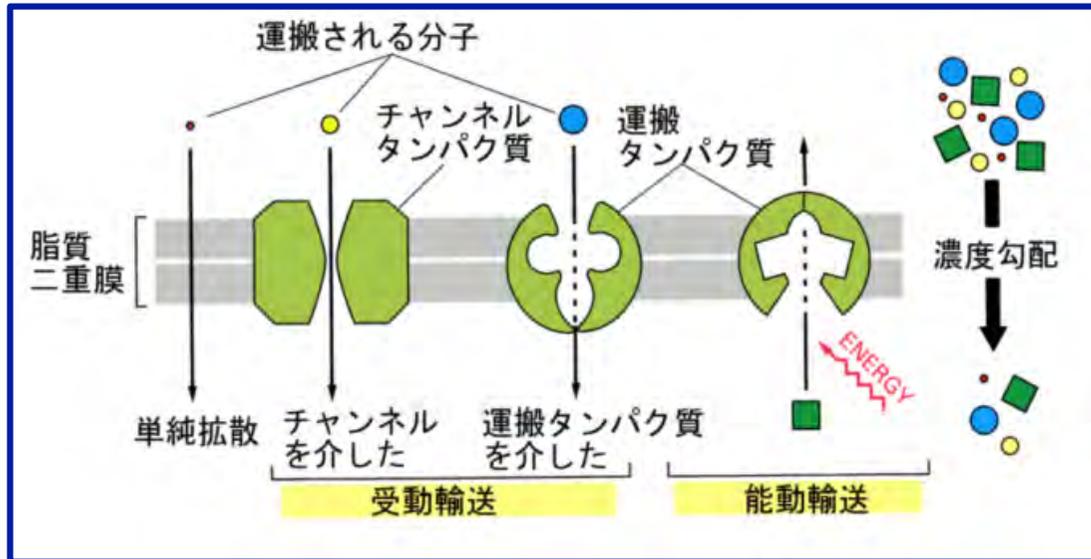
[Thanks](#) for support! [Suggestions/Comments](#) are welcome!

Hosted by the [Nutrition, Metabolism and Genomics Group, Wageningen University, The Netherlands](#)

ABC1 (subfamily A)

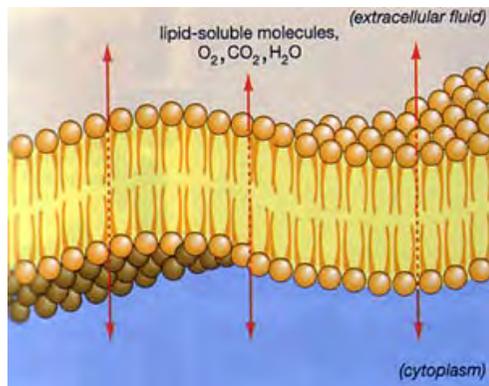
| | Name/Symbol | Properties | Links | Phenotype | Access | Animals | Tissue/Regulation | Function/Substrates |
|---|--|---|--|--|--|---|---------------------------------|---|
| 1 | <p>ABC1 TGD HDLDT1 CERP</p> <p>ABCA1 </p> | <p>9q22-q31 52 Exons SeqView</p> <p>6.9 kB</p> <p>2261 AA 254284 Da</p> | <p>ACEVIEW</p> <p>UNIGENE</p> <p>MAP</p> <p>VAR</p> <p>HOMOL</p> <p>GDB</p> <p>e!</p> <p>UCSC</p> <p>Books</p> | <p>OMIM</p> <p>Mutations in this gene have been associated with Tangier Disease T1 and familial high-density lipoprotein deficiency.</p> <p>also Tangier</p> | <p>NM005502</p> <p>LocusLink</p> <p>Swiss-Prot</p> <p>GeneCard</p> | <p>Mouse PRGPHU</p> <p>Rat PRGPHU</p> | <p>Many tissues</p> <p>LXRa</p> | <p>PUB</p> <p>ABCA1 is a major regulator of cellular cholesterol and phospholipid homeostasis. It mediates e.g. the efflux of phospholipids (PS) and cholesterol from macrophages to apoA-I, reversing foam cell formation. Likely not involved in hepatic cholesterol secretion and intestinal apical cholesterol transport (→ ABCG5/G8).</p> |

トランスポーターの輸送特性



単純拡散：

特異的な輸送タンパク質を必要としない拡散(O_2 , CO_2 など)



促進拡散：

特定の物質がそれに特異的な輸送タンパク質を通して濃度勾配に従った物質輸送 (SLCトランスポーター)

膜内外の濃度勾配が等しくなった時点で定常状態になる

単純拡散と促進拡散を合わせて受動輸送と呼ぶ

能動輸送：

濃度勾配に逆行して移動する現象 (エネルギーの供給を要する)

一次性能動輸送：

ATP結合ドメインを細胞内に有し、ATP加水分解エネルギーに依存した能動的な輸送 (ABCトランスポーター)

二次性能動輸送：

一次性能動輸送体により形成されたイオンなどのポテンシャル勾配を利用した物質輸送

Na^+/K^+ ATPase (Na^+ ポンプ)により作られた Na^+ の細胞外>細胞内のイオン勾配を利用して、基質を Na^+ と一緒に細胞外から細胞内へ共輸送するトランスポーター(symporter) SLC5A1 (SGLT1: 糖) など

また、 Na^+ の輸送と逆向きに基質を対向輸送するトランスポーター

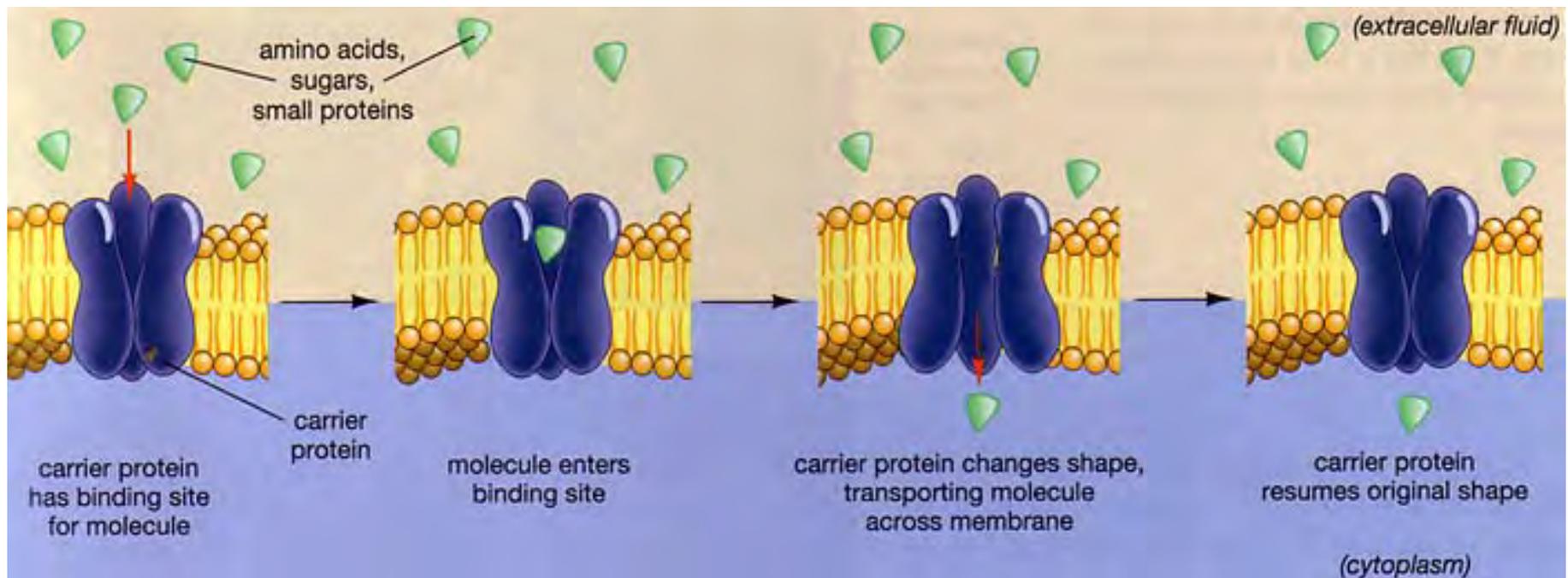
(antiporter, exchanger) も知られている。

SLC8A1 (NCX1: Ca^{2+}/Na^+)

SLC9A1 (NHE1: H^+/Na^+)など

促進拡散輸送 (facilitated diffusion)

SLCトランスポーター



1) トランスポーターの基質結合部位が開口する

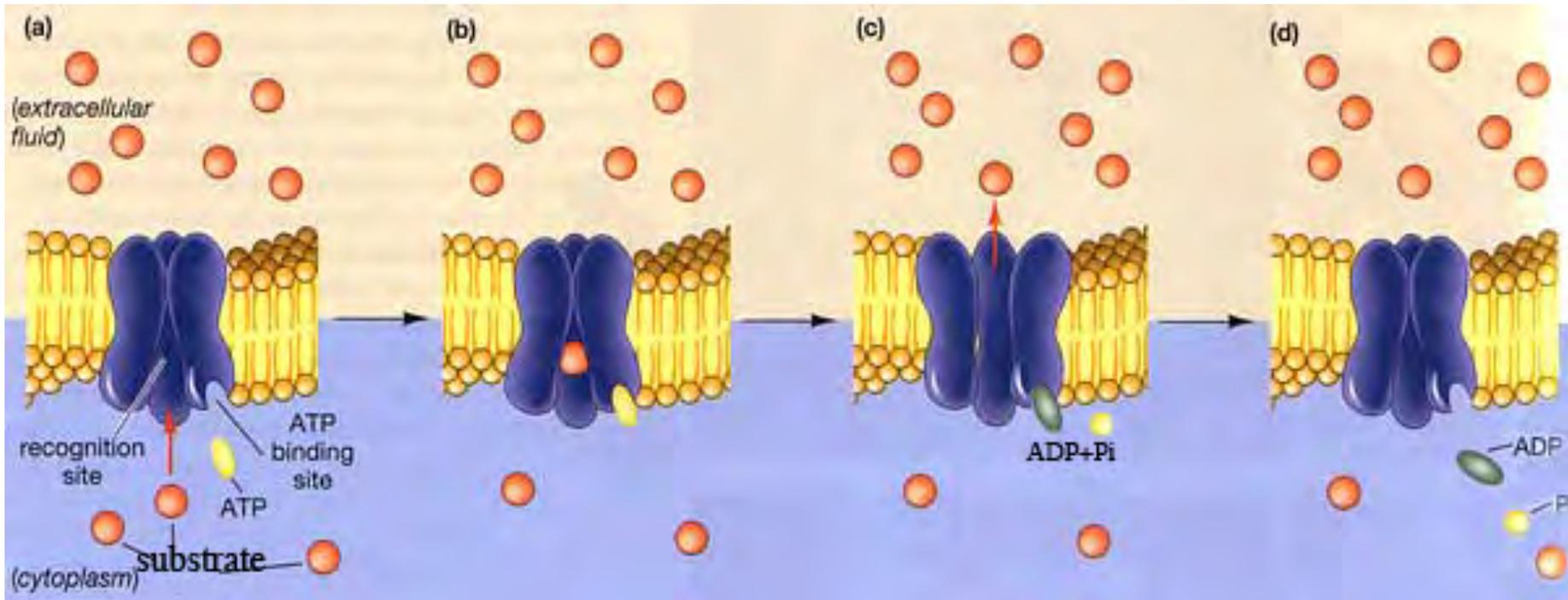
2) 基質がトランスポーターに結合する

3) トランスポーターの構造変化が起き、基質が細胞内に移動

4) トランスポーターの構造変化が起き、定常状態に戻る

能動輸送 (active transport)

ABCトランスポーター



1) トランスポーターにATPが結合し開口する

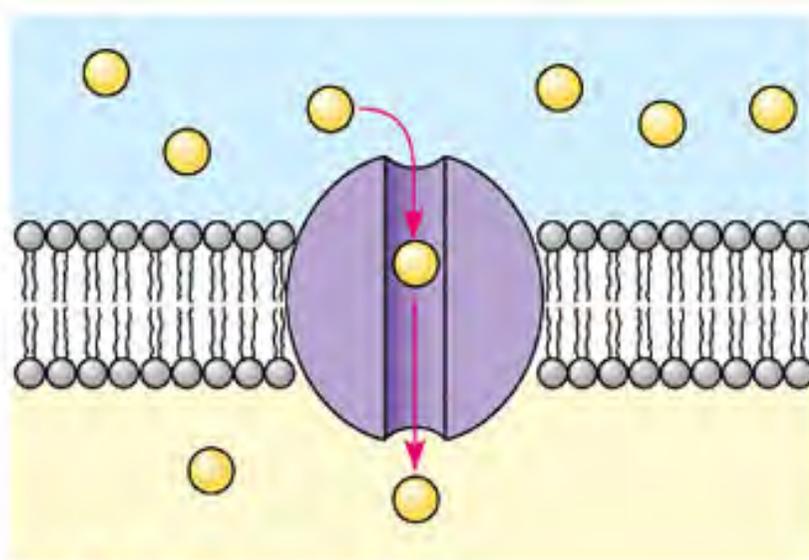
2) 基質がトランスポーターに結合する

3) ATPの加水分解が起き基質が細胞外に移動

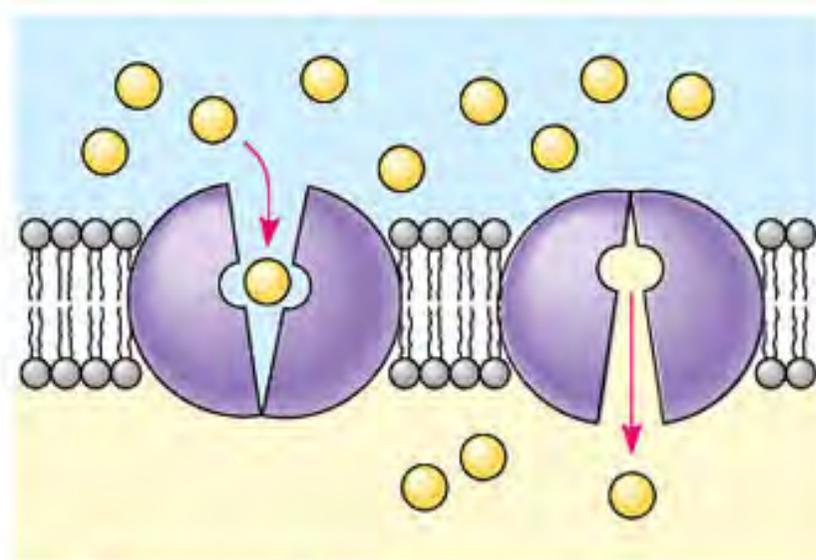
4) トランスポーターの構造変化が起き、定常状態に戻る

トランスポーターの特徴(1)

トランスポーターはチャネルとは異なり”pore”が全開になることはなく、輸送のたびに基質結合部位の向きを細胞内・外に一回ごとにスイッチ・リセットしながら物質を輸送するとされる。このためトランスポーターの輸送率（100～1万個/秒）はチャネルの輸送率（100万～1億個/秒）よりも極めて遅くなる。



(a) Ion channel



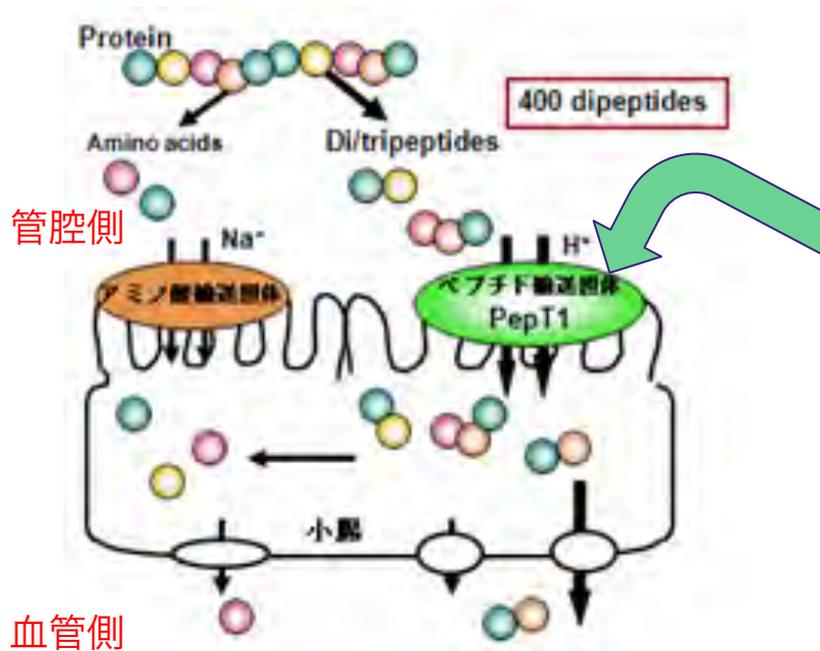
(b) Transporter

トランスポーターの特徴(2)

さらにトランスポーターは、チャンネルとは異なり輸送基質として**内因性物質**だけでなく、**薬物**や**環境化学物質**を含む多くの**外因性物質**も認識する。この「**多選択性**」の輸送もトランスポーターの特徴と言える。

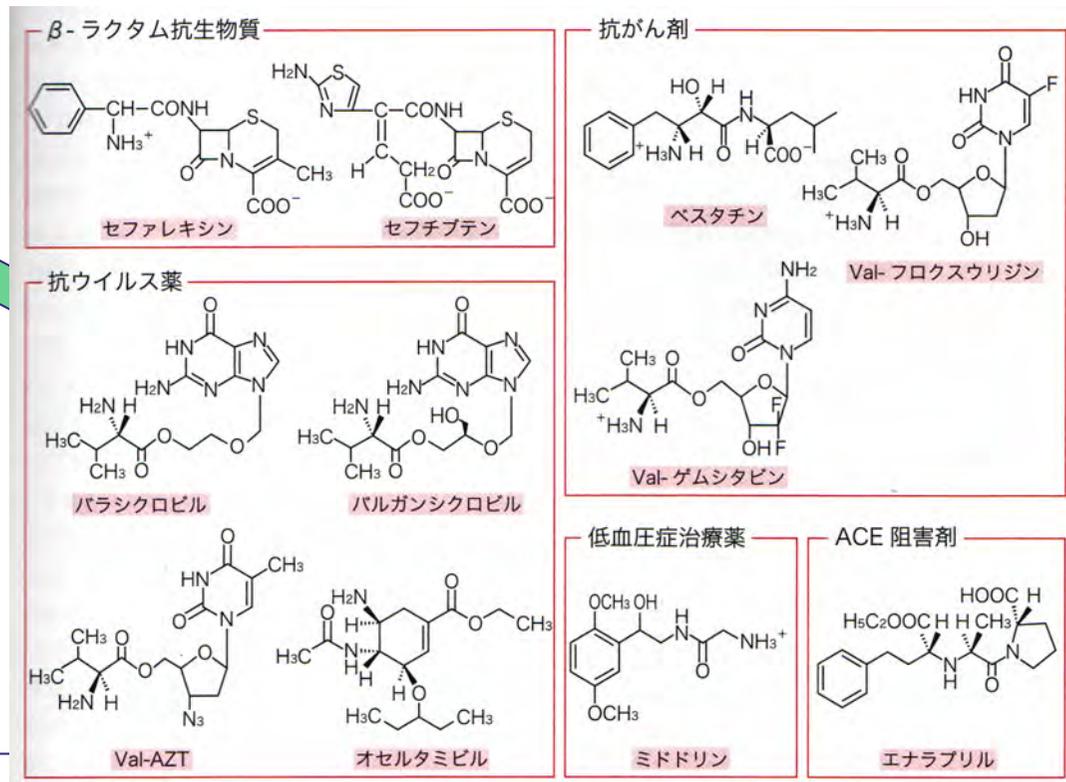
例 ペプチドトランスポーター
(PEPT1: SLC15A1)

主な機能：ジ・トリペプチドの輸送
H⁺勾配が駆動力



ペプチドトランスポーターは構成アミノ酸による基質選択性が低く、広範な基質認識性を有している。小分子ペプチドと構造的に類似したさまざまな医薬品がPEPT1を介して輸送される。

PEPT1によって輸送される薬物



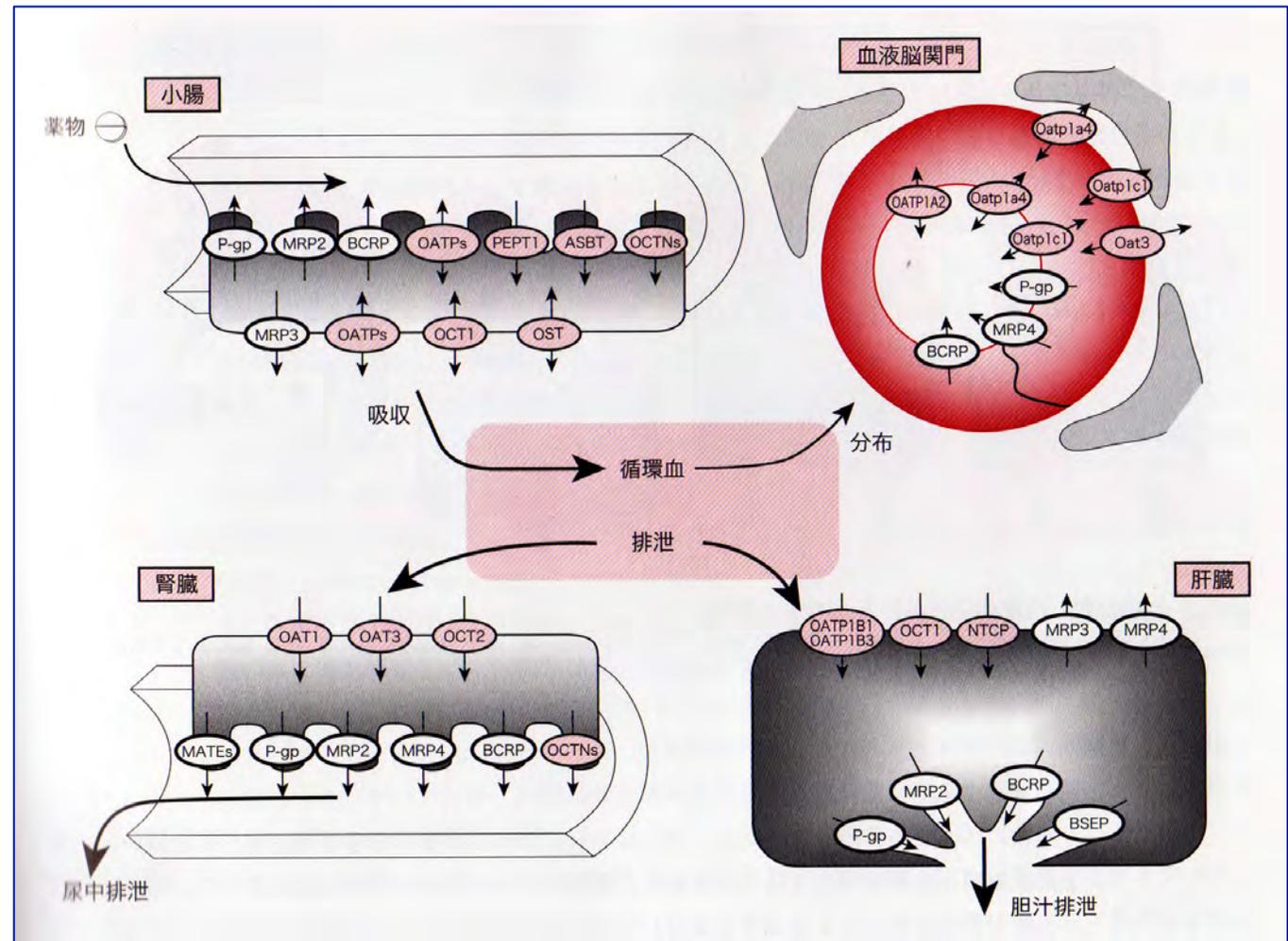
薬物トランスポーターとは？

全身に発現する主な薬物トランスポーター

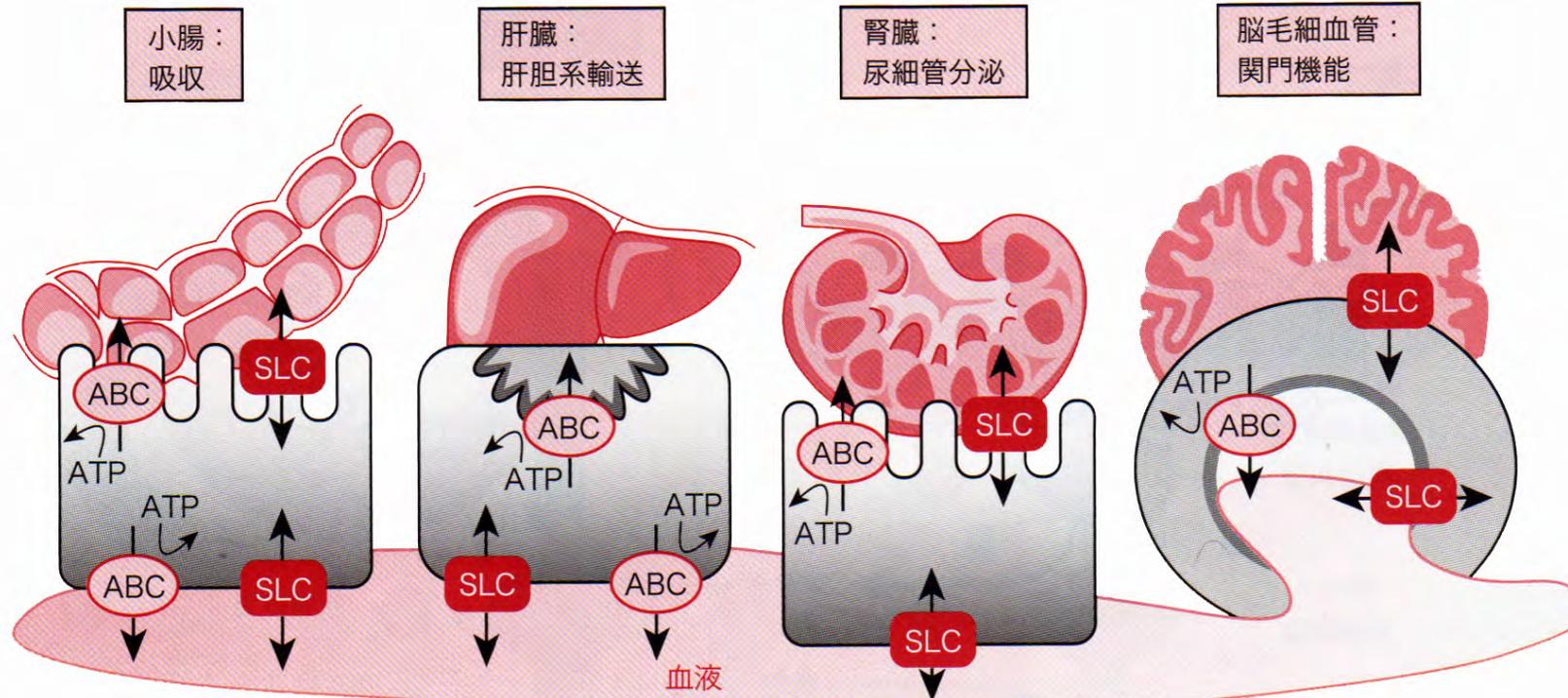
(白丸はABCトランスポーター、赤丸はSLCトランスポーターに属している)

本来の内因性基質と薬物の構造が類似しているために薬物も同じトランスポーターによって輸送され、基質特異性がきわめて広範なトランスポーターを**薬物トランスポーター**と言う。

経口薬物の吸収に重要な**小腸**、体外への排出に重要な**肝臓**や**腎臓**、また脳への物質移行を制限するための**血液脳関門**などに薬物トランスポーターの発現が認められる。



上皮細胞・内皮細胞におけるベクトル輸送



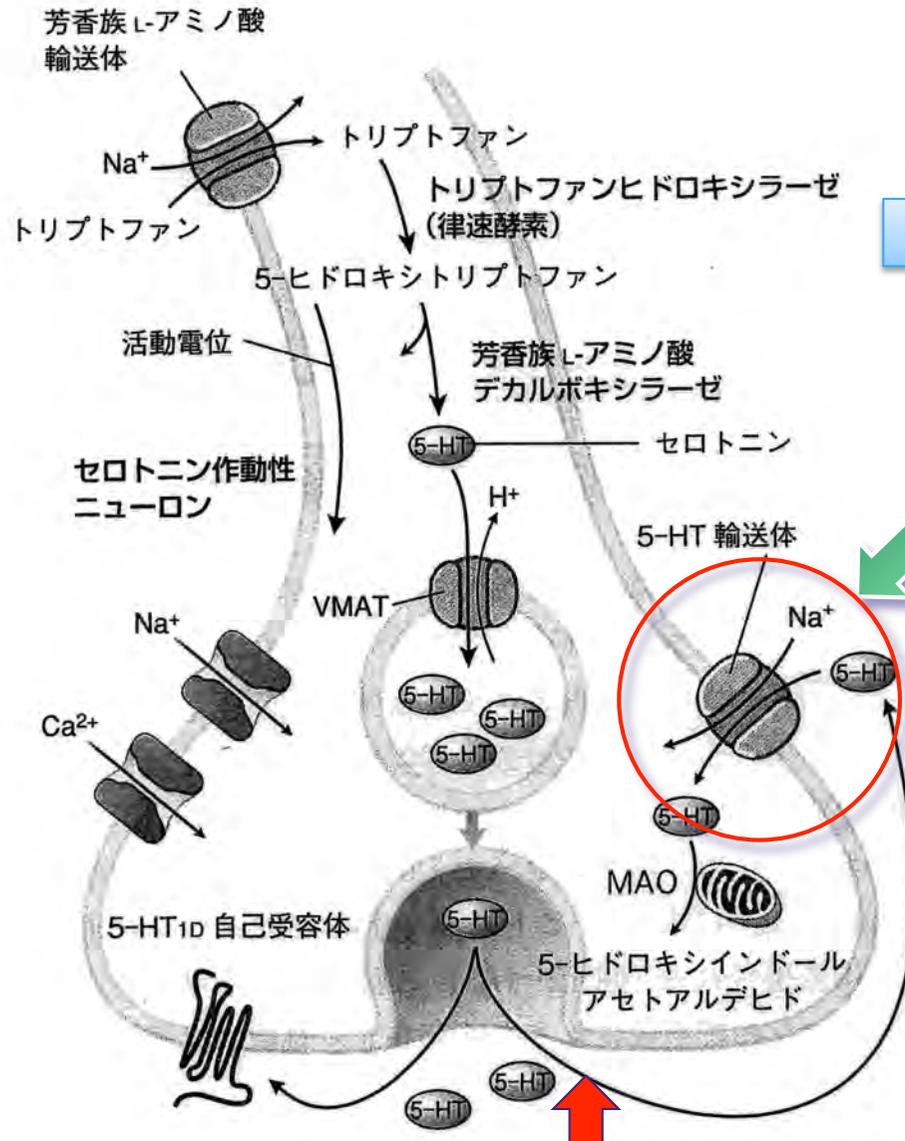
小腸の管腔側から小腸上皮細胞内へと薬物が取り込まれた後に、細胞内から血中へ薬物が排出されて、初めて体内へ薬物が吸収される。

肝臓や腎臓では、血管側から薬物が肝細胞や腎細胞に取り込まれた後に、細胞から胆汁中（胆管側）や尿中（尿細管側）へと排出される。

脳内への薬物輸送では、脳毛細血管にある血管内皮細胞から薬物は取り込まれ、脳内（アストロサイト）へと輸送される。

極性細胞（上皮細胞・内皮細胞）における異なる2つの膜を介した薬物の方向性輸送（ベクトル輸送）は、薬物動態を考える上で重要な因子の1つである。

トランスポーターに作用する薬物(抗うつ薬)



セロトニントランスポーターを選択的に阻害する

セロトニン神経シナプス間隙のセロトニンが増加する

三環系抗うつ薬: TCA
選択的セロトニン取り込み阻害薬: SSRI
選択的セロトニン・ノルアドレナリン
取り込み阻害薬: SNRI

阻害

TCA: Tricyclic antidepressant
SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SNRI: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor

トランスポーター関連のwebサイト

学会&研究会：

★ トランスポーター研究会

<http://jtra.jimdo.com/>

★ Bioparadigms

<http://www.bioparadigms.org/>

データベース

★ Solute Carriers (SLC family)

<http://www.bioparadigms.org/slc/menu.asp>

★ ABC Transporters

<http://nutrigene.4t.com/humanabc.htm>

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mono_001&part=A137

★ TP-search (Transporter Database)

http://125.206.112.67/tp-search/login_jp.php
