

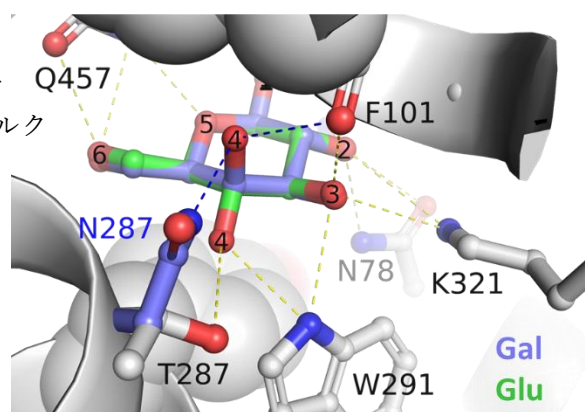
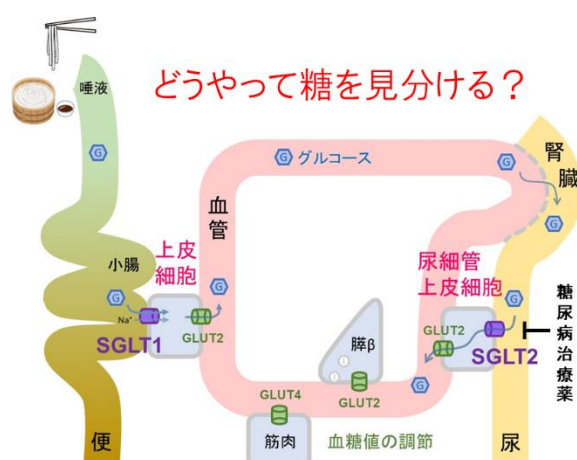
A2-14

多様な糖の中から一つを選ぶグルコーストランスポーターの基質認識機構の理解

藤原祐一郎 (香川大・医)

生命活動に必須の糖分は摂食・排泄の過程で外界から上皮細胞を経由して血液中に取り込まれ、血糖値(80-139mg/dl=4.4-7.7mmol/L)が維持されている。血糖値が高すぎても低すぎても病気を発症する。このちょうど良いレンジを維持しているのが、グルコーストランスポーター群と糖との弱い相互作用(K_m : 3-20mmol/L)である。グルコーストランスポーター群は、この弱い相互作用を基盤として、我々が口にする自然界の種々の糖類から、糖と類似した毒を排除し体に必須の糖類と選択的に結合して体内へ吸収し臓器に分配する。本研究では、上皮細胞の膜で糖の輸送を担う、Na/グルコース共輸送型トランスポーター(SGLT)が、種々の糖の中から目的の糖を選別し輸送する動作原理の解明をめざし、種々の機能解析手法を用いて、糖と輸送体の相互作用の解析を行った。

Sodium-glucose linked transporters (SGLT)は、小腸や腎尿細管の上皮細胞で糖の吸収を担っており、吸収不良の原因や糖尿病治療薬のターゲットとして臨床的にも注目されている。基質となる単糖はアイソフォームごとに異なり、厳密な選択性を持つ。その選択的輸送機構は明らかになっていない。本研究では、グルコースとガラクトースのみを輸送するヒト SGLT1の基質結合状態の構造モデルを構築し、さまざまな天然糖と変異体を用いて電気生理学的な解析を行った。その結果、糖結合ポケットで親水性相互作用を形成する残基を変異させることで、糖の水酸基の配向選択性を変化させ、マンノースとアロースの輸送に成功した¹⁾。また、グルコースとガラクトースの輸送比率を変え一部のアイソフォームの基質特異性を再現することに成功した(右図)。立体障害を取り除き、糖の炭素骨格との疎水性相互作用を調整することで、最終的にフルクトースを輸送する SGLT4の基質特異性を再現することに成功した¹⁾。この変異体はL-ソルボースの輸送活性も呈した。また、野生型 SGLT1に蛍光分子を標識した fluorometry 実験から、輸送されないフルクトースも結合することを見出した。これらの結果は、五員環構造として知られるフルクトースが、六員環構造で SGLT に結合していることを示唆している。本研究は、広くトランスポーターの基質予測や、その阻害剤の設計にも役立つと考えられる。



1) Kamitori K., Shirota M., Fujiwara Y., *J. Mol. Biol.* **2022**, 434, 167464.

PROFILE

藤原祐一郎 (香川大学医学部 教授)

2004年東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科博士課程修了。博士(医学)。生理学研究所、UCSF心臓血管研究所、大阪大学医学系研究科・助教、准教授を経て、2018年4月より現職。専門は、イオンチャネル・受容体・トランスポーターの生理学及び生物物理学、構造機能相関研究。入澤記念若手研究奨励賞(2011年)、文部科学大臣表彰・若手科学者賞(2013年)などを受賞。日本生理学会(理事)、日本生物物理学会所属。