

コレステロール体内恒常性に關与する ATP 依存トランスポーターの  
分子基盤

(課題番号 14360053)

平成 14 年度～平成 15 年度科学研究費補助金基盤研究 (B) (2)  
研究成果報告書

京都大学図書



1040941736

附属図書館

平成 16 年 3 月

研究代表者 植田和光

(京都大学大学院農学研究科教授)

コレステロール体内恒常性に關与する ATP 依存トランスポーターの  
分子基盤

(課題番号 14360053)

平成 14 年度～平成 15 年度科学研究費補助金基盤研究 (B) (2)  
研究成果報告書

平成 16 年 3 月

研究代表者 植田和光  
(京都大学大学院農学研究科教授)

## はしがき

本研究では、平成 14 年～15 年度文部科学省研究費補助金基盤研究 (B) (2) を受け、「コレステロール体内恒常性に関与する ATP 依存トランスポーターの分子基盤」を行った。本報告書は、この年度内に得られた研究成果およびその関連論文を収録したものである。

### 研究組織

研究代表者：植田和光 (京都大学大学院・農学研究科・教授)  
木岡紀幸 (京都大学大学院・農学研究科・助教授)  
松尾道憲 (京都大学大学院・農学研究科・助手)

### 研究経費

平成 14 年度	7,600 千円
平成 15 年度	7,100 千円
計	14,700 千円

## 研究成果の概要

本研究は、コレステロール体内恒常性に関与するATP依存トランスポーターの分子基盤を明らかにするとともに、細胞内局在、動態を細胞生物学に明らかにすることを目的として行われた。まず研究の背景を説明した後、本研究の成果についてまとめた。

### 研究の背景

#### <はじめに>

近年、先進諸国において肥満の増加が大問題となっている。動物性コレステロールを大量に摂取する欧米型の食生活への急速な変化によって、日本人においても高脂血症などの生活習慣病が急増している。コレステロールは脂溶性が高いため、局所的な濃度勾配に従って、受動的に細胞内や体内を移動していると考えられてきた。しかし、最近ABC蛋白質の多くのメンバーがコレステロールの体内恒常性に重要な役割を果たしていることが遺伝病の解析からわかり、ATP依存トランスポーターが能動的に脂質を輸送していることが明らかになってきた。本研究は、コレステロール体内恒常性に関与すると予想されるATP依存トランスポーターであるABC蛋白質の分子基盤や動態を解明することを目的に行われた。

#### <コレステロールトランスポーターABCA1>

コレステロール恒常性維持におけるABC蛋白質の重要性がはっきりと認識されたのは、血中の高密度リポ蛋白質(HDL)が消失する遺伝病であるタンジール病の原因が*ABCA1*遺伝子の変異であることが明らかにされてからである。*ABCA1*遺伝子を欠失させたマウスでは、血中からHDLが消失する。また培養細胞に*ABCA1*を高発現させ、培地中にリポ蛋白質apoA-1を加えると細胞内のコレステロールとリン脂質がHDLとして排出される。タンジール病で見つかった変異を導入した*ABCA1*を同じように発現させても、HDLは形成されない(研究成果を参照)。

HDL形成はマクロファージ内に蓄積したコレステロールを除去する唯一の経路である。アテローム性動脈硬化症はコレステロールを蓄積しすぎた泡沫化マクロファージが動脈内膜に出現することから始まる。そして、血中HDL量と虚血性心疾患や脳こうそくの発生率が逆相関する。これらのことから、HDLは一般には善玉コレステロールと呼ばれている。実際に、*ABCA1*遺伝子に変異をもつ人は血中HDL量が低く、加齢にともなう冠動脈壁の厚さの増加が正常人と比べて有意に大きい。従来、マクロファージからのコレステロール流出は細胞膜とHDL粒子の間に形成される濃度勾配によって非特異的に行われると考えられてきた。HDL形成にATP依存トランスポーター型蛋白質である*ABCA1*が重要な役割を果たしているという発見は、コレステロールの体内の輸送に関する考え方を大きく変えつつある。

#### <コレステロール恒常性に関与する他のABC蛋白質>

*ABCA1*以外にも、多くのABC蛋白質がコレステロールの体内恒常性に重要な役割を果たしている。コレステロールは肝臓で胆汁酸に変換され、ABC蛋白質のひとつである*ABCB11*(BSEP)によって消化管中に分泌される。食物中の脂質を溶かすことによって脂質を小腸から吸収しやすくしているのである。胆汁酸は非常に強い界面活性作用をもち、そのままでは毛細胆管細胞を溶かしてしまう。そのため、*ABCB4*(MDR3)がホスファチジルコリンを胆汁中に分泌し、胆汁酸をミセル状態にたもっている。また我々は、毎日数百ミリグラムずつのコレステロールと非動物性ステロールを食べているが、50-60%が吸収されるコレステロールとは対照的に、シトステロールなどの植物性ステロールは摂取量の5%以下しか吸収されない。それは、小腸上皮と毛細胆

管に発現しているABCG5とABCG8が非動物性ステロールを体外へ排出しているからであるらしい。また、ABCA2は神経軸索のミエリン鞘の形成過程における脂質輸送への関与が示唆されており、ABCA3は肺胞細胞における脂質輸送への関与が示唆されている。さらに本研究において、脳や免疫系組織で発現しているABCA7がコレステロール輸送に関与していることを最近明らかにした。また、代表的なABC蛋白質であり、生体異物排出ポンプとして重要な役割を果たしているMDR1もコレステロールを基質とすることが示唆されている。

ABC蛋白質がコレステロールの恒常性に重要な役割を果たしているということは、この3、4年でわかってきたことであり、そのメカニズムの理解は未だきわめて不十分である。コレステロールの吸収と排出のメカニズムがさらに解明されることによって、コレステロールの取りすぎを無理なくコントロールするとともに、蓄積した病的なコレステロールの排出を促進し健康な体を維持できると期待される。

### 本研究の研究成果

#### <小腸におけるABCA1の生理的役割>

ABCA1は全身のさまざまな組織で発現しているが、特に小腸、肝臓、マクロファージでの発現が顕著である。ABCA1が発見されてさっそくABCA1KOマウスが作成されたが、そのマウスでは小腸からのコレステロールの吸収が増加していると報告された。この結果から、ABCA1は小腸上皮細胞の管腔側膜に発現し、食餌中のコレステロールの小腸からの吸収を抑制していると予想された。しかし、動物の進化上、そのようなことがありえるだろうか？動物にとって動物性コレステロールを摂取するのは簡単な仕事ではない。アフリカの草原のライオン、あるいは獲物を追って狼に出た原始時代を考えれば納得できるだろう。細胞膜の必須構成成分であり、さまざまなホルモンの前駆体であるコレステロールの吸収を抑制するための機構を小腸上皮にもつ必要が動物にはあるだろうか？我々は、その点に疑問をもち、ヒトの腸由来の培養細胞であるCaco-2を用いてABCA1の発現場所を検討した。

Caco-2を下面がフィルターになったカップに生やし、細胞の上と下の両面から培地と触れることができるTranswellと呼ばれる培養器で3週間培養すると、ちょうど小腸上皮のように極性を持ち、上下面が頂端側膜と基底側膜に分化する。免疫染色実験の結果、ABCA1は細胞の側面と基底側膜に発現していることが明らかになった。さらに、細胞膜を通過しない試薬で細胞表面の蛋白質をビオチン化したところ、基底膜側から試薬を加えた時だけABCA1がビオチン化された。さらに、Caco-2細胞の基底膜側にアポA-Iを加えた時にHDLが産生されることも見出した。これらの結果は、小腸上皮においてはABCA1は基底側膜に局在し、コレステロールや脂溶性ビタミンを吸収する方向に発現していることがわかった。

(Ohama, T. *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 296: 625-630, 2002)

#### <Tangier Disease変異のABCA1の細胞内局在、コレステロール輸送活性への影響>

生体内のコレステロールは非常に巧妙なバランスでそのホメオスタシスが維持されており、その破綻は動脈硬化のような生活習慣病を引き起こす。腸管から吸収されたコレステロールは肝臓へと運ばれ、LDL(低密度リポタンパク質)として各組織へ送られ利用される。末梢組織は余剰のコレステロールを肝臓へと“逆転送

”して胆汁成分として排泄することで、過剰蓄積を免れている。この逆転送経路を担うリポタンパク質である HDL (高密度リポタンパク質) は、血中 HDL 値と冠動脈疾患の発症率とが負の相関を示すことから抗動脈硬化性を有すると考えられている。

遺伝性の HDL 欠損症であるタンジール病の原因が ABCA1 遺伝子の異常であることが 1999 年に明らかにされた。ABCA1 は約 250kDa の 12 回の膜貫  $\alpha$ -ヘリックスをもつ膜タンパク質であり、N 末側から 6 回の膜貫通  $\alpha$ -ヘリックスとそれに続く ATP 結合部位が分子内で 2 回繰り返している。ABCA1 の 1 番目と 4 番目の細胞外ドメイン (Extracellular Domain 1, 2: ECD1, 2) はそれぞれ約 600 アミノ酸、約 300 アミノ酸からなる親水性ドメインを構成しており、他の ABC タンパク質にはない特徴となっている。

これまでにタンジール病や家族性低 HDL 症の患者の ABCA1 遺伝子に多くの変異が同定されているが、その多くが ECD1 にマップされており、apoA-I との相互作用などへの関与も示唆されている。そこで、アミノ酸番号 587 から 597 に集中している ECD1 中の 3 つの変異 R587W, W590S, Q597R の影響を ABCA1 の細胞内局在、コレステロール輸送活性について検討した。

まず ABCA1 の C 末端に GFP を融合させた ABCA1-GFP に変異を導入し HEK293 細胞に安定発現させた。野生型 ABCA1-GFP は主に細胞膜に発現し、一部細胞内コンパートメント (early endosome とと思われる) に存在した。野生型 ABCA1-GFP を発現した細胞では ApoA-I に依存したコレステロール輸送がはっきり検出されるのに対して、3 種の変異体を発現した細胞ではほとんど検出されなかった。W590S は ABCA1-GFP の細胞膜への局在に影響を与えなかったが、R587W あるいは Q597R 変異を持つ ABCA1-GFP は細胞膜には発現せず、ER に局在した。さらに、新たに作成した抗 ECD1 ポリクローナル抗体を用いることによって、W590S 変異体も野生型と同様に細胞膜に存在し、ECD1 が細胞外に突き出していることが明らかになった。

(Tanaka, A. R. *et al.* *J Biol Chem* 278, 8815-8819, 2003)

#### < W590S 変異の ABCA1 と ATP の相互作用への影響 >

タンジール病患者で見出された W590S 変異をもつ ABCA1 は、野生型と同様に ECD1 を細胞外に突き出したトポロジーで細胞膜上に存在するにもかかわらず、アポ A-I に依存したコレステロール排出を示さなかった。また、アポ A-I との相互作用も野生型と同様であった。そこで、W590S 変異による ABCA1 の失活の理由を解明するため、ABCA1 と ATP との相互作用に与える影響を検討した。

生体異物排出ポンプとして機能する ABC タンパク質である MDR1 では、ATP 加水分解後、反応生成物である  $\gamma$  リン酸が ADP よりも必ず先に遊離する。それ故、リン酸と類似の構造をもつバナジン酸存在下で反応が進行すると、 $\gamma$  リン酸が遊離した後、その代わりにバナジン酸が入り、MDR1-ADP-バナジン酸の安定な阻害中間体が形成される。そのため、ATP として 8-azido<sup>32</sup>P-ATP を用いると、加水分解反応後の MDR1 を膜中で特異的に光親和標識することができる。この反応は、MDR1 と同様に生体異物排出ポンプとして機能する ABC タンパク質である MRP1 でも起こるため、ポンプとして機能する ABC タンパク質に共通の性質と考えられる。

ABCA1 においても、同様の ATP 加水分解反応が起こり、バナジン酸存在下 8-azido<sup>32</sup>P-ATP を用いて特異的に光親和標識できるかを検討した。その結果、Mn 存在下において弱いながらバナジン酸に依存した ABCA1 の光親和標識量の増加が観察された。さらに、W590S 変異をもつ ABCA1 も同様の反応が起こる

ことが明らかになった。以上の結果は、ABCA1 が MDR1 と同様にポンプとして機能している可能性とともに、W590S 変異が ATP 加水分解の初期反応には影響しないことを示唆した。

(Tanaka, A. R. *et al.* J Biol Chem 278, 8815-8819, 2003)

#### <ABCA1 の翻訳後調節機構の解析>

ABCA1 は細胞内のコレステロールに応じて、オキシステロールをリガンドとする核内受容体 LXR により転写活性化され、発現するが、その後半減期 1-2 時間で速やかに分解される。つまり、ABCA1 の発現と活性は転写及び翻訳後修飾により厳密に制御されている。しかし、ABCA1 の翻訳後制御機構はいまだ不明な点が多い。そこで、ABCA1 の活性や安定化に影響を与えるタンパク質因子を同定する目的で、ABCA1 の C 末 120 アミノ酸をベイトとした yeast two-hybrid 法を試みた。その結果、 $\alpha$ 1-syntrophin を ABCA1 相互作用タンパク質の候補として見出した。

ABCA1 および FLAG タグを付加した  $\alpha$ 1-syntrophin を HEK293 細胞に一過的に共発現させた。1% Triton X-100 により細胞を溶解した後、抗 FLAG 抗体を用いて免疫沈降を行い、抗 ABCA1 抗体を用いてウェスタンブロットングを行った。その結果、ABCA1 が  $\alpha$ 1-syntrophin と共沈することが明らかになった。Two-hybrid のベイトとして用いた ABCA1 C 末 120 アミノ酸は C 末端に PDZ 結合モチーフ(-SYV)を含んでおり、 $\alpha$ 1-syntrophin との結合にはこの領域を介していると予想された。そこで、ABCA1 の C 末端 3 アミノ酸を欠失させた変異体 ABCA1(ABCA1-SYV)を用いて相互作用の解析を行った。ABCA1-SYV と  $\alpha$ 1-syntrophin とを HEK293 細胞に一過的に共発現させて、抗 FLAG 抗体を用いて免疫沈降実験を行ったところ、ABCA1-SYV は  $\alpha$ 1-syntrophin と共沈しなかった。この結果、ABCA1 と  $\alpha$ 1-syntrophin との相互作用は ABCA1 の C 末 PDZ 結合モチーフを介したものであることが明らかとなった。

さらに ABCA1 および  $\alpha$ 1-syntrophin の相互作用を明らかにするため、両者の細胞内局在を検討した。抗 FLAG 抗体および ABCA1 抗体を用いて共免疫染色を行った。その結果、HEK293 細胞に発現させた ABCA1、 $\alpha$ 1-syntrophin は、ともに細胞膜に主に局在しており、共局在していることが明らかとなった。(Munehira, Y., *et al.* J Biol Chem 279, 15091-15095, 2004)

#### < $\alpha$ 1-syntrophin による ABCA1 の安定化>

PDZ 結合モチーフは PDZ ドメインを有するタンパク質と相互作用し、タンパク質の極性発現、安定化、活性制御などに関わることが報告されている。事実、 $\alpha$ 1-syntrophin を ABCA1 と共発現させると、ABCA1 の発現量が有意に増加していた。それ故、 $\alpha$ 1-syntrophin との相互作用によって ABCA1 が安定化し、発現量を調節した可能性が考えられた。

そこで、ABCA1、または ABCA1 と  $\alpha$ 1-syntrophin の両方を発現させた細胞をタンパク質合成阻害剤であるシクロヘキシミドで処理して、ABCA1 の安定化に与える影響を検討した。シクロヘキシミド処理後、経時的に細胞を取得し ABCA1 のタンパク質量を比較、検討した。その結果、ABCA1 のみを発現させた細胞では、その半減期が約 2 時間であったのに対し、 $\alpha$ 1-syntrophin を共発現により ABCA1 の分解は明著に遅延し、7 時間後でもそのタンパク質の半分以上が安定に存在した。このような効果は、同じ PDZ タンパク質である Lin-7 に見られなかったことから  $\alpha$ 1-syntrophin は特異的に ABCA1 の分解を抑制していることが示唆された。さらに、ABCA1 と  $\alpha$ 1-syntrophin を共発現させた細胞は、ABCA1 のみを発現させた細胞より多量のコレステロールがアポ A-I 依存的に排出された。

以上、ABCA1 は C 末端で  $\alpha$ 1-syntrophin と相互作用し、構造変化することによってプロテアーゼによる分解から保護され、細胞膜上の発現量が増大することによって、細胞外へのコレステロール排出が増加することが明らかになった。 $\alpha$ 1-syntrophin は神経細胞で高発現していることが知られている。ABCA1 は同様に神経細胞で発現し、脳におけるコレステロール恒常性維持に関与していると考えられており、 $\alpha$ 1-syntrophin と ABCA1 の相互作用は神経細胞において重要な生理的意味をもつ可能性がある。(Munehira, Y., et al. *J Biol Chem* 279, 15091-15095, 2004)

#### <ABCA7の組織特異的スプライシングとコレステロール排出>

興味あることに、これまでに報告されたタンジール病と家族性低 HDL 血症でみつかったミスセンス変異をマップすると、アミノ酸番号 45 から 641 の間の細胞外領域と ATP 結合ドメインに集中している。我々は、この細胞外ドメインが重要な機能に関与していると予想し、ホモロジー検索を行った。その結果、アミノ酸番号 270 から 449 の間のアミノ酸配列が自己免疫疾患であるシェグレン症候群の自己抗原 SS-N と高い相同性を持つことを見出した。さらに自己抗原 SS-N をコードしている遺伝子の全長 cDNA を単離した結果、それは ABCA7 であり、その N 末細胞外ドメインの一部がシェグレン症候群の自己抗原をコードしていることが明らかになった。ノザン解析をおこなった結果、ABCA7 は胸腺、リンパ節、骨髄、末梢白血球、脾臓などで 8-9 kb の polyA<sup>+</sup> RNA として主に発現しており、免疫系の組織で何らかの機能を果たしていることが示唆された。さらに ABCA7 を安定発現した細胞株を樹立しコレステロール排出能を測定した結果、ABCA1 と同様に ABCA7 は apoA-I に依存してコレステロールを排出することが明らかになった。

(Ikeda, Y. et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 311, 313-318, 2003)

(Abe-Dohmae, S., et al. *J Biol Chem* 279, 604-11, 2004)



## 研究発表

### [1] 出版

#### [1-1] 原著論文 (関連論文を含む)

1. Tanaka, A. R., Tanabe, K., Morita, M., Kurisu, M., Kasiwayama, Y., Matsuo, M., Kioka, N., Amachi, T., Imanaka, T., and Ueda, K. ATP binding/hydrolysis by and phosphorylation of peroxisomal ABC proteins PMP70 (ABCD3) and ALDP (ABCD1). **J. Biol. Chem.**, 277: 40142-40147 (2002)
2. Matsuo, M., Dabrowski, M., Ueda, K., and Ashcroft, F. M. Mutations in the linker domain of NBD2 of SUR inhibit transduction but not nucleotide binding. **EMBO J**, 21: 4250-4258 (2002)
3. Hashimoto, K., Uchiumi, T., Haga, S., Nakamura, T., Wada, M., Sakisaka, S., Maniwa, F., Amachi, T., Ueda, K., and Kuwano, M. Trafficking-defect and functional-defect by mutations of the ATP-binding domains in multidrug resistance protein 2 (MRP2, ABCC2) in patients with Dubin-Johnson syndrome. **Hepatology**, 36: 1246-1252 (2002)
4. Sakai, K., Shitan, N., Sato, F., Ueda, K., and Yazaki, K. Characterization of berberine transport into *Coptis japonica* cells and the involvement of ABC protein. **J Exp Bot**, 53: 1879-1886 (2002)
5. Ohama, T., Hirano, K., Zhang, Z., Aoki, R., Tsujii, K., Nakagawa-Toyama, Y., Tsukamoto, K., Ikegami, C., Matsuyama, A., Ishigami, M., Sakai, N., Hiraoka, H., Ueda, K., Yamashita, S., and Matsuzawa, Y. Dominant expression of ATP-binding cassette transporter-1 on basolateral surface of Caco-2 cells stimulated by LXR/RXR ligands. **Biochem Biophys Res Commun**, 296: 625-630 (2002)
6. Ikeda, Y., Abe-Dohmae, S., Munehira, Y., Aoki, R., Kawamoto, S., Furuya, A., Shitara, K., Amachi, T., Kioka, N., Matsuo, M., Yokoyama, S., and Ueda, K. Post-transcriptional regulation of human ABCA7 and its function for the apoA-I-dependent lipid release. **Biochem Biophys Res Commun**, 311, 313-318 (2003)
7. Tanaka, A. R., Abe-Dohmae, S., Ohnishi, T., Aoki, R., Morinaga, G., Okuhira, K. I., Ikeda, Y., Kano, F., Matsuo, M., Kioka, N., Amachi, T., Murata, M., Yokoyama, S., and Ueda, K. Effects of mutations of ABCA1 in the first extracellular domain on subcellular trafficking and ATP binding/hydrolysis. **J Biol Chem** 278, 8815-8819 (2003)
8. Shitan, N., Bazin, I., Dan, K., Obata, K., Kigawa, K., Ueda, K., Sato, F., Forestier, C., and Yazaki, K. Involvement of CjMDR1, a plant MDR-type ABC protein, in alkaloid transport in *Coptis japonica*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 100: 751-756 (2003)
9. Umehara, H., Nishii, Y., Morishima, M., Kakehi, Y., Kioka, N., Amachi, T., Koizumic, J., Hagiwara, M., and Ueda, K. Effect of cisplatin treatment on speckled distribution of a serine/arginine-rich nuclear protein CROP/Luc7A. **Biochem Biophys Res Commun** 301,

324-329 (2003)

10. Sugimoto, Y., Tsukahara, S., Imai, Y., Sugimoto, Y., Ueda, K., and Tsuruo, T. Reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by estrogen antagonists and agonists. **Mol. Cancer Ther.** 2: 105-112 (2003)
11. Terasaka, K., Shitan, N., Sato, F., Maniwa, F., Ueda, K., and Yazaki, K. Application of vanadate-induced nucleotide trapping to plant cells for detection of ABC proteins. **Plant Cell Physiol** 44, 198-200 (2003)
12. Munehira, Y., Ohnishi, T., Kawamoto, S., Furuya, A., Shitara, K., Imamura, M., Yokota, T., Takeda, S.i., Amachi, T., Matsuo, M., Kioka, N. and Ueda, K.  $\alpha$ 1-syntrophin modulates turnover of ABCA1. **J Biol Chem** 279, 15091-15095 (2004)
13. Suzuki, S., Nishimaki-Mogami, T., Tamehiro, N., Inoue, K., Arakawa, R., Abe-Dohmae, S., Tanaka, A.R., Ueda, K. and Yokoyama, S. Verapamil Increases the Apolipoprotein-Mediated Release of Cellular Cholesterol by Induction of ABCA1 Expression via an LXR-Independent Mechanism. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 24, 519-525 (2004)
14. Kimura, Y., Shibasaki, S., Morisato, K., Ishizuka, N., Minakuchi, H., Nakanishi, K., Matsuo, M., Amachi, T., Ueda, M. and Ueda, K. Microanalysis for MDR1 ATPase by high-performance liquid chromatography with a titanium dioxide column. **Anal. Biochem** 326, 262-266 (2004) .
15. Abe-Dohmae, S., Ikeda, Y., Matsuo, M., Hayashi, M., Okuhira, K. I., Ueda, K., and Yokoyama, S. Human ABCA7 supports apolipoprotein-mediated release of cellular cholesterol and phospholipid to generate HDL. **J Biol Chem** 279, 604-11 (2004)

## [1-2] 総説

1. 植田和光、天知輝夫 ABCA1 蛋白質の構造と機能. *The Lipid*, 13, 42-48 (2002)
2. 松尾道憲、植田和光 ABC 蛋白質の XYZ? ABC 蛋白質構造研究のゴールは見えただか?. *蛋白質核酸酵素*, 47: 1431-1438 (2002)
3. Kimura, Y., Matsuo, M., Takahashi, K., Saeki, T., Kioka, N., Amachi, T., and Ueda, K. ATP hydrolysis-dependent multidrug efflux transporter, MDR1/P-glycoprotein. *Current Drug Metabolism*, 5(1), 1-10 (2004)
4. 植田和光 創薬ターゲットとしての ABC 蛋白質 *細胞* 36, 172-174 (2004)
5. 植田和光 ABC タンパク質とアルカロイド *アルカロイド研究会会誌* 29, 1-4 (2004)
6. 植田和光 体内のコレステロールをコントロールする—脂質トランスポートに関与する ABC 蛋白質. *化学と生物* 42, 6-8 (2004)
7. 高橋 圭、永田 紅、松尾道憲、植田和光 脂質輸送の分子メカニズム研究の黎明 *化学* 印刷中

## [1-3] 著書

1. 稲垣暢也、植田和光、鈴木洋史 ABC トランスポーター—生体防御の ABC—遺伝子から疾患まで. *診断と治療社* (2002)
2. Matsuo, M., Ueda, K., Ryder, K., and Ashcroft, F. The sulphonylurea receptor: An ABCC transporter that acts as an ion channel regulator. In: Holland, IB ed. *ABC proteins*. Academic Press. 551-576 (2003)

[2] 講演

[2-1] 国際会議(招待講演を含む)

Kazumitsu Ueda, Michinori Matsuo, Kouichi Tanabe

Comparative aspects of the function and mechanism of ABC proteins

The 1<sup>st</sup> JBS biofrontier symposium “Membrane Transporter : Structure and Function Relationship”

Oita, Japan 2002年6月10日

Kimura, Y., Takahashi, K., Matsuo, M., Kioka, N., Amachi, T., Ueda, K.

Large-scale expression and purification of SUR1 and ABCA1

The 1<sup>st</sup> JBS biofrontier symposium “Membrane Transporter : Structure and Function Relationship”

Oita, Japan 2002年6月10日

Tanaka, AR., Ohnishi, T., Aoki, R., Abe-Dohmae, S., Yokoyama, S., Ikeda, Y., Matsuo, M., Kioka, N., Amachi, T., Murata, M., Ueda, K.

Effect of Tangier Disease mutations of ABCA1 on plasma membrane localization

The 1<sup>st</sup> JBS biofrontier symposium “Membrane Transporter : Structure and Function Relationship”

Oita, Japan 2002年6月10日

Ikeda, Y., Aoki, R., Tanaka, AR., Kioka, N., Matsuo, M., Amachi, T., Ueda, K.

Cloning and topological Analysis of ABCA7

The 1<sup>st</sup> JBS biofrontier symposium “Membrane Transporter : Structure and Function Relationship”

Oita, Japan 2002年6月10日

K. Ueda, Y. Kimura, K. Takahashi, K. Tanabe, M. Matsuo and T. Amachi

ATPase activity of transporter-type and regulator-type ABC proteins

Gordon Research Conference on Membrane Transport Proteins, New London, USA

Oita, Japan 2002年6月10日

Ueda, K.

Keynote Plenary Lecture: ABC proteins: Key molecules in glucose and lipid homeostasis

4th FEBS Advanced Lecture Course “ABC proteins from genetic disease to MDR” Gosau, Austria,

2003年3月5日

Ueda, K.

ABC proteins: Key molecules in glucose and cholesterol homeostasis

Symposium on “ABC proteins” Kyoto, Japan,

2003年1月24日

[2-1] 国内会議(招待講演を含む)

間庭史雄、橋本健吉、内海 健、和田守正、桑野信彦、松尾道憲、木岡紀幸、植田和光、天知輝夫

Dubin-Johnson症候群を引き起こすMRP2遺伝子変異の機能への影響

日本農芸化学会関西支部第423回講演会 京都

平成14年2月2日

阪井康能、福田克治、中川智行、植田和光、加藤暢夫  
酵母ペルオキシソーム膜タンパク質Pmp47の生化学的特徴

日本農芸化学会関西支部第423回講演会 京都

平成14年2月2日

植田和光

糖・脂質代謝センサーとして働くABCタンパク質のシグナル変換機序

平成14年度生理学研究所研究会「バイオ分子センサー研究会」 岡崎

平成14年5月28日

植田和光

糖・脂質ホメオスタシスに関与するABCタンパク質の分子基盤

公開シンポジウム「ABCタンパク質: 生体防御と膜脂質ダイナミクス」 東京

平成14年8月8日

田中亜路、青木綾、加納ふみ、植田和光、村田昌之

コレステロール代謝に関与するABCタンパク質ABCA1の細胞内動態

第55回日本細胞生物学会大会 横浜

平成14年5月22日

植田和光

ABCタンパク質の生理的役割と作用機構

第2回日本蛋白質科学会年会

平成14年6月14日

植田和光、内海 健、和田守正、桑野信彦、木岡紀幸、天知輝夫

ABCタンパク質のATP結合領域に保存されているQループのグルタミンの機能解析

第6回がん分子標的治療研究会総会 札幌

平成14年6月26日

堂前純子、植田和光、青木 綾、横山信治  
アポAI依存性HDL新生反応とABCA1遺伝子発現  
2002年度日本動脈硬化学会シンポジウム  
平成14年

田中亜路、加納ふみ、植田和光、村田昌之  
変異ABCA1によるアグリソームの形成  
第75回日本生化学会大会 京都  
平成14年10月14日

田邊公一、田中亜路、守田雅志、栗栖幹典、柏山恭範、今中常雄、松尾道憲、木岡紀幸、天知輝夫、植田和光  
ペルオキシソームABCタンパク質PMP70とALDPのATP結合・加水分解およびリン酸  
第75回日本生化学会大会 京都  
平成14年10月14日

堂前 純子、池田 結花、植田 和光、横山 信治  
ABCA1ならびにABCA7を介したアポリポタンパク質依存性HDL新生反応  
第75回日本生化学会大会 京都  
平成14年10月14日

田中亜路、加納ふみ、山内忍、植田和光、村田昌之  
小胞体にトラップされた変異ABCA1は小胞体ストレスによりゴルジ体を経て形質膜へ輸送される  
第25回日本分子生物学会年会 横浜  
平成14年12月12日

植田和光  
糖・脂質ホメオスタシスを維持するABCタンパク質の分子基盤  
神戸学院大学ハイテクリサーチセンター第6回研究成果発表会  
平成15年2月25日

寺坂和祥、土反伸和、佐藤文彦、真庭史雄、植田和光、矢崎一史  
バナデート・トラップ法による植物ABC蛋白質の検出と応用  
日本植物生理学会2003年度年会 奈良  
平成15年3月27日

宗平洋一、大西智裕、池田結花、松尾道憲、木岡紀幸、天知輝夫、植田和光  
コレステロール排出に関わるABCA1と $\alpha$ 1-syntrophinの相互作用  
第56回日本細胞生物学会大会 大津  
平成15年5月15日

田中亜路、加納ふみ、山内忍、植田和光、村田昌之  
小胞体ストレス誘導性小胞体-ゴルジ体輸送の解析  
第56回日本細胞生物学会大会 大津  
平成15年5月15日

植田和光  
糖・脂質代謝センサーとして働くABCタンパク質の作用メカニズム  
平成15年度生理学研究所研究会「バイオ分子センサー研究会」 岡崎  
平成15年5月22日

植田和光  
ABCタンパク質とアルカロイド  
第29回アルカロイド研究会 よみうり文化センター 大阪  
平成15年6月21日

植田和光  
ABCトランスポーターとその制御機構  
第14回肝サイトスケレトン研究会 京都  
平成15年7月19日

高橋圭、木村泰久、松尾道憲、天知輝夫、木岡紀幸、植田和光  
脂質恒常性に関与するABCA1の精製とATPase活性  
日本農芸化学会2003年度 関西・中部支部合同大会 京都  
平成15年10月5日

宗平洋一、大西智裕、天知輝夫、松尾道憲、木岡紀幸、植田和光  
コレステロール排出に関与するABCA1の活性を調節する相互作用蛋白質の探索  
日本農芸化学会2003年度 関西・中部支部合同大会 京都  
平成15年10月5日

木村泰久、芝崎誠司、森里恵、松尾道憲、天知輝夫、植田充美、植田和光  
薬物トランスポーターMDR1のATPase活性のチタンカラムを用いた新規測定法  
日本農芸化学会2003年度 関西・中部支部合同大会 京都

平成15年10月5日

田中垂路、加納ふみ、山内忍、植田和光、村田昌之  
分解過程におけるABCA1の細胞内動態  
第26回日本分子生物学会年会 神戸  
平成15年12月13日

松尾道憲、平田崇、小林綾、木岡紀幸、植田和光  
コレステロール恒常性維持に関与するABCGタンパク質の機能解析  
第26回日本分子生物学会年会 神戸  
平成15年12月13日

永田 紅、松尾道憲、木岡紀幸、坂 信広、稲垣暢也、植田和光  
肺胞II型細胞に高発現するABCA3のATPとの相互作用の解析  
第26回日本分子生物学会年会 神戸  
平成15年12月13日

宗平洋一、大西智裕、横田俊文、武田伸一、天知輝夫、松尾道憲、木岡紀幸、植田和光  
コレステロール排出に関わるABCA1と $\alpha$ 1-syntrophinとの相互作用の解析  
第26回日本分子生物学会年会 神戸  
平成15年12月13日

木村泰久、芝崎誠司、森里恵、松尾道憲、木岡紀幸、天知輝夫、植田充美、植田和光  
HPLCによる薬物トランスポーターMDR1の新規ATP加水分解活性測定法  
第26回日本分子生物学会年会 神戸  
平成15年12月13日

植田和光  
ABC蛋白質:薬剤耐性から脂質ホメオスタシスまで  
排出トランスポーターから創薬を考える研究会 大阪大学産業科学研究所  
平成16年1月21日

植田和光  
抗がん剤耐性から生活習慣病まで  
シンポジウム「ABC蛋白質の多機能性と生命維持機構」  
秋田大学医学部付属病院 秋田  
平成16年3月5日



植田和光

抗がん剤耐性から生活習慣病まで

第77回日本薬理学会年会シンポジウム 大阪国際会議場

平成16年3月9日

平田 崇、小林 綾、木岡 紀幸、植田 和光、松尾 道憲

コレステロール排出に関与するABCG5/ABCG8の機能解析

2004年度日本農芸化学会大会 広島大学東広島キャンパス

平成16年3月30日

宗平洋一、大西智裕、横田俊文、武田伸一、天知輝夫、松尾道憲、木岡紀幸、植田和光

コレステロール排出に関わるABC蛋白質ABCA1と $\alpha$ 1-syntrophinの相互作用

2004年度日本農芸化学会大会 広島大学東広島キャンパス

平成16年3月30日

宗平洋一、大西智裕、横田俊文、武田伸一、天知輝夫、松尾道憲、木岡紀幸、植田和光

コレステロール排出に関わるABC蛋白質ABCA1と $\alpha$ 1-syntrophinの相互作用

2004年度日本農芸化学会大会 広島大学東広島キャンパス

平成16年3月30日