

プロスタグランジントランスポーター(SLCO2A1)による基質輸送の分子機序が明らかになりました

高崎健康福祉大学薬学部(所在地：群馬県高崎市/学部長 寺田勝英) 分子動態制御学研究室の中西猛夫教授と中村吉伸講師(現群馬大学大学院医学系研究科 講師)の論文(英国オックスフォード大学生化化学部門 Kavli ナノサイエンス研究所/Prof. Simon Newstead および米国国立がん研究所/Prof. Susan M Lea らとの共同研究)が Nature Communications に採択されました。本論文は、2026 年 3 月 20 日(ロンドン時間)に公開されました。Nature Communications は自然科学の全分野を網羅するトップクラスのオープンアクセス学術誌で、世界で高い評価を受けています。本研究により、生命維持に必須なプロスタグランジン(PG)の作用を調節する細胞膜トランスポーターSLCO2A1 の三次元構造が判明し、基質輸送の分子機構が解き明かされました。本研究成果は、PG が関わる疾病の治療に大きく貢献できるものとして期待できます。

【研究背景】 12 回膜貫通型タンパク質である SLCO2A1^{*1}(別名 PGT、OATP2A1)はヒトの体全体に広く発現し、局所ホルモンとよばれる強力なシグナル伝達物質である PG やその合成アナログの細胞内への取り込みを担うトランスポーター(膜輸送体)です。PG の中でも、特に PGE₂ は炎症反応、疼痛知覚、発熱などの生理現象のみならず器官の発達に関わるため、PGE₂ の局所濃度を制御する SLCO2A1 は生体恒常性維持に不可欠な分子とされ、その機能不全は難治性の肥厚性皮膚骨膜炎および慢性小腸潰瘍を引き起こします。合成 PG は陣痛誘発や産後出血の管理、緑内障治療、肺高血圧症などの心血管疾患に幅広く利用される医薬品であり、SLCO2A1 はこれらの薬物動態学および薬力学的な影響因子としても重要な役割を果たします。これまでに、中西教授らは *Slco2a1* 欠損マウスを用いた研究により、*in vivo* での SLCO2A1 の機能解析を中心にその生理的・薬理的役割を世界に先駆けて明らかにしてきました。一方、タバコ煙が SLCO2A1 機能を阻害し、炎症や疾患を悪化させる原因となることを見出しており、SLCO2A1 が生体異物や薬物の毒性に関わることもわかってきました。このように、SLCO2A1 は PG の作用調節に必須な分子であることは報告されていましたが、SLCO2A1 がどのように基質や薬物を認識するのかは不明であり、薬理学や毒性学の観点から SLCO2A1 の重要性はほとんど評価されてきませんでした。

【研究成果の概要】 本研究では、クライオ電子顕微鏡(Cryo-EM)構造解析^{*2}により、PGE₂ や薬物と結合した状態で、ラット SLCO2A1 の立体構造を高分解能で精緻に解き明かしました。その結果、SLCO2A1 の結合部位の構造と基質認識機構、基質の輸送体への進入経路が明らかになりました。外向きに開いた状態で膜に存在する輸送体内部に PGE₂ を認識し結合する部位が 2 つ発見されました(図 1)。1 つ目は、11 番目の膜貫通領域(TM11)^{*3}に存在する R561、F557、W565 からなる正に帯電した領域(Major Site)で、PGE₂ の E 環とカルボキシが静電的に安定な状態で固定されます。2 つ目は TM5, 7, 8, 10 により形成される疎水性領域(Minor Site)で、PGE₂ のアルキル鎖部分と作用し、Major site に基質が結合できるように輸送体内で分子配置を最適化すると考えられました。基質が存在しない場合、Major Site の R561 は E78 と塩橋^{*4}を形成しており、輸送体を休止状態に保っています。結合部位に PGE₂ が配置されるとカルボキシ基が R561 を引き寄せるためこの塩橋は崩れ、これが引き金になり、SLCO2A1 の N 末端束が大きく回転し、外向きに開いた状態から内向きに開く状態へと変化し、PGE₂ が細胞内へと輸送されます(図 2)。すなわち R561⇌E78 間の塩橋は、PGE₂ との結合により開裂し、SLCO2A1 の「輸送開始モード」を ON にする分子スイッチとして機能することが示されました。また、輸送体の開閉には D196/D197⇌R542/K549 間、E60⇌K351(ヒトでは K350)間で形成される複数の塩橋が不可欠であることも同時に明らかになりました(図 2ii,iii)。このような PGE₂ と SLCO2A1 の結合は、基質薬物である気管支喘息治療薬 Zafirlukast^{*5} や高血圧治療薬 Losartan^{*6}でも同様に起こることが予測されまし

たが、非基質薬物である非ステロイド性抗炎症薬 Fentiazac^{*7} やパーキンソン病治療薬 Tolcapone^{*8} では、Minor site での分子配置が不安定で、かつ R561 との結合が不十分であるため、輸送スイッチを ON にできず膜輸送が成立しないことが示唆されました。

さらに、PGE₂ が細胞外から輸送体へ到達する経路が明らかになりました。SLCO2A1 の TM5 と TM8 の間には膜脂質が入り込む空間が存在すること、この領域近傍のアミノ酸変異は輸送活性を著しく低下させることから、PGE₂ は細胞外から直接輸送体に入るのではなく、細胞膜を經由して輸送体の側面に開いた“入口”から内部へ進入すると考えられました (図 2i)。この経路は PGE₂ の高い脂溶性を考慮すれば整合性がある合理的な仕組みであり、輸送体が基質を感知するのではなく膜が基質選別の境界面として機能することを示唆しています。

以上、本研究によって PGE₂ 輸送の分子機構が構造レベルで包括的に解明され、SLCO2A1 が基質と阻害物質を見分ける原理が明らかになりました。

【研究成果の意義・今後の展開】 本研究成果は、PGE₂ の作用を変動させる薬物や生体異物の発見や SLCO2A1 機能調節薬の設計を可能にする明確な情報を提供する、薬理学的に有意義なものであります。本成果により SLCO2A1 は PG と薬物の相互作用の新規要因として位置づけられ、非ステロイド性抗炎症薬などの薬効や副作用の解明に役立ちます。さらに、SLCO2A1 の変異が原因で起こる指定難病の治療技術開発につながる可能性があります。一方、SLCO2A1 は PG 膜輸送体であると同時に細胞外へ ATP を放出するチャネルとしても機能します。当研究室は ATP と PGE₂ の膜透過解析を実施し、その機序の一端を既に公表しています (Am J Physiol Cell Physiol, 326(4):C1042-C1053, 2024)。これまで、分子生物学上輸送体とチャネルは異なる分類のタンパク質として取り扱われてきましたが、本研究成果は膜輸送体がいかにチャネルとして機能するかを理解するうえで必須な情報を提供し、一つの分子が膜輸送体とチャネル機能を兼ね備える分子機序の解明に資するものです。この一人二役のトリックを解明することは、タンパク質の機能発現に関する定説を大きく覆す可能性があるため、SLCO2A1 が ATP と PGE₂ と認識し得る分子機序の解明が期待されます。

【特記事項】

今回の研究は主に下記に示す研究費（またはその一部）により実施されました。

- ・ Wellcome awards (215519/Z/19/Z & 219531/Z/19/Z) (SN)
- ・ UKRI BBSRC award BB/Z517215/1 (JLP and SN)
- ・ The Intramural Research Program of the NIH (in part, SML)
- ・ 科研費(in part) 24K09819 (TN)、22K15295 (YN)
- ・ 高崎健康福祉大学学内交流研究助成金(in part, TN and YN)

タンパク質立体構造解析は、主に Advanced Research Computing facility (Oxford)、National Supercomputing Service (UK) および the High-End Computing Consortium for Biomolecular Simulation (HECBioSim, UK) で実施されました。

【論文】

英文タイトル：Structural basis for prostaglandin and drug transport via SLCO2A1

タイトル和訳：プロスタグランジントランスポーターSLCO2A1 による基質認識機構の構造的基盤

著者名：Chitra Joshi^{*1,2}, Justin C. Deme^{*3}, Yoshinobu Nakamura^{*4,5}, Wei-Tse Hsu^{*1,6}, Jonathan D. Goult^{1,2}, Takafumi Kato^{1,2}, Joanne L. Parker^{1,2}, Philip C. Biggin^{1,6, #}, Susan M Lea^{3,7, #}, Takeo Nakanishi^{4, #}, Simon Newstead^{1,2, #}.

¹ Department of Biochemistry, University of Oxford, Oxford, UK.

² Kavli Institute of Nanoscience Discovery, University of Oxford, Oxford, UK.

³ Center for Structural Biology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Frederick, MD, USA.

⁴ Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare, Takasaki, Gunma 370-0033, Japan

⁵ Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

⁶ Structural Bioinformatics and Computational Biochemistry, University of Oxford, Oxford, UK

⁷ Structural Biology, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA.

*共筆頭著者、#共責任著者

掲載誌：Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-026-70227-3

掲載日時：3月20日 午前10時（ロンドン時間）

【用語解説】

- *1 SLC02A1: 有機アニオン輸送ポリペプチドメンバーの1つで、PGE₂などを輸送する膜タンパク質でありトランスポーター(膜輸送体)として機能する。
- *2 クライオ電子顕微鏡(Cryo-EM)構造解析: タンパク質などの生体分子を急速凍結し、電子顕微鏡で撮影・解析することで、結晶化なしに原子レベルの立体構造を明らかにする技術
- *3 TM: Transmembrane domain の略で、膜タンパク質の細胞膜貫通領域
- *4 塩橋: カチオン性(プラス)とアニオン性(マイナス)のアミノ酸残基間に形成される弱い静電気相互作用
- *5 Zafirlukast: 気管支喘息の長期管理に用いられる経口ロイコトリエン受容体拮抗薬で、気道の炎症や収縮を抑制する。
- *6 Losartan: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の一種であり臨床で汎用される降圧剤
- *7 Fentiazac: ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の一種で、主に炎症や痛みを抑える目的で使用される薬物
- *8 Tolcapone: パーキンソン病の治療において、レボドパの分解を抑制するカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬

【問い合わせ先】

研究内容に関すること

群馬県高崎市中大類町 60 番地

高崎健康福祉大学薬学部分子動態制御学研究室

教授 中西猛夫（なかにし たけお）

TEL：027-352-1180（内 8305）

E-mail：nakanishi@takasaki-u.ac.jp

取材・報道に関すること

高崎健康福祉大学 薬学部事務室

大束達哉（おおつか たつや）

TEL：027-352-1180

E-mail：uhw-yaku@takasaki-u.ac.jp

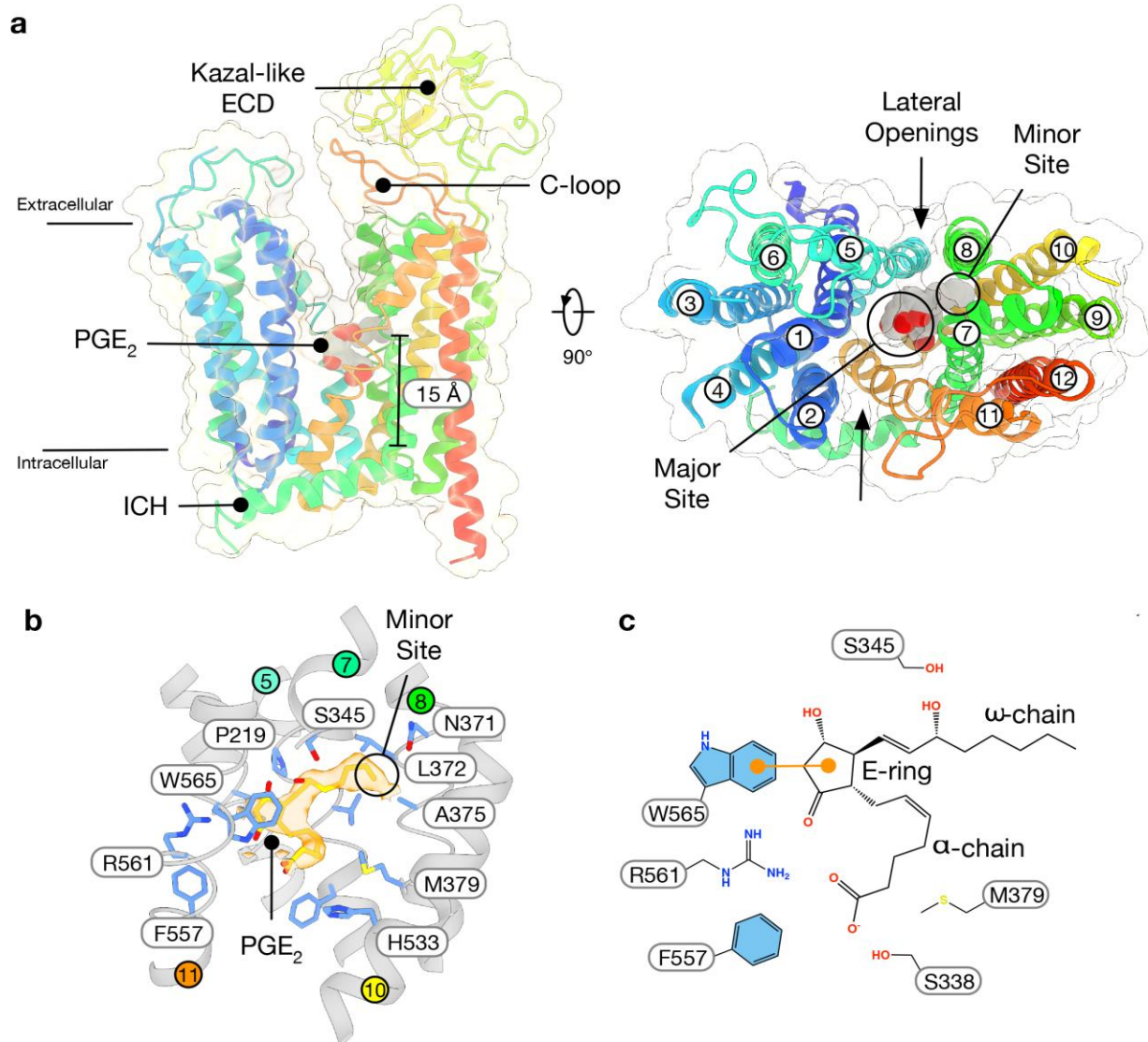


図1 ラット SLC02A1 の Cryo-EM 構造解析 SLC02A1 に結合した PGE₂ の位置、および Kazal ドメイン、C ループ、細胞内ヘリックスドメインを示す。**a** 細胞膜で外向きに開いた開口部から侵入した基質 (PGE₂) が結合部位で結合した状態。**b** 結合部位の拡大図、PGE₂ と相互作用する、または基質の近くにある主要なアミノ酸残基。PGE₂ のクライオ電子顕微鏡による体積密度はオレンジ色(閾値 0.2)で表示。**c** PGE₂ 結合相互作用の模式図、結合部位で PGE₂ の E 環および α、ω 鎖、カルボキシ基と相互作用しうるアミノ酸残基

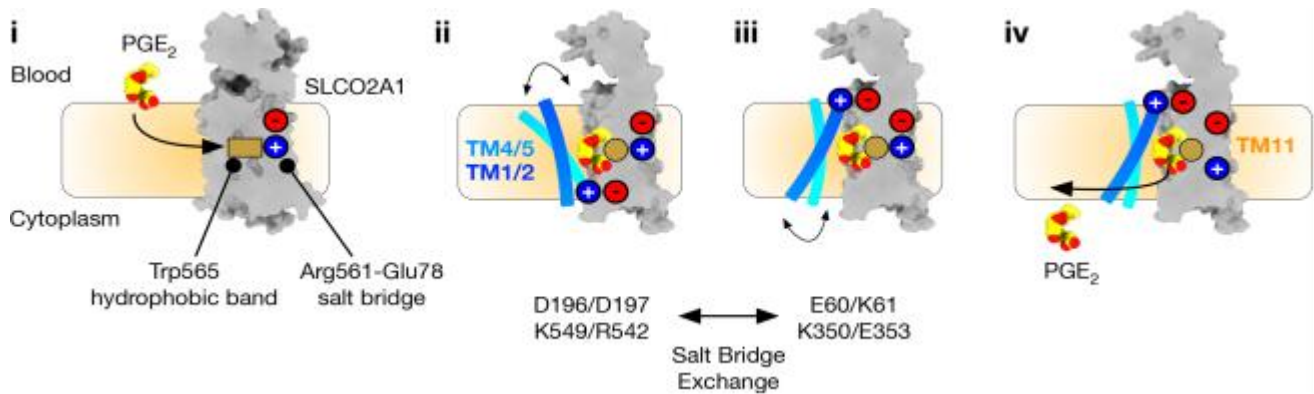


図2 SLC02A1の輸送機構の概略モデル **i** PGE₂はSLC02A1に結合すると、E78と塩橋を形成しているR561と静電的な作用により結合する。**ii, iii** D196/D197とK549/R542の塩橋が開裂し、TM4/5とTM1/2が回転、TM1/2がE60/E61およびK350/K353間で形成される塩橋で固定される。**iv** SLC02A1は内向きに開いた状態となり、基質が解離して細胞内へ移動する。