

2006年11月28日  
独立行政法人 理化学研究所

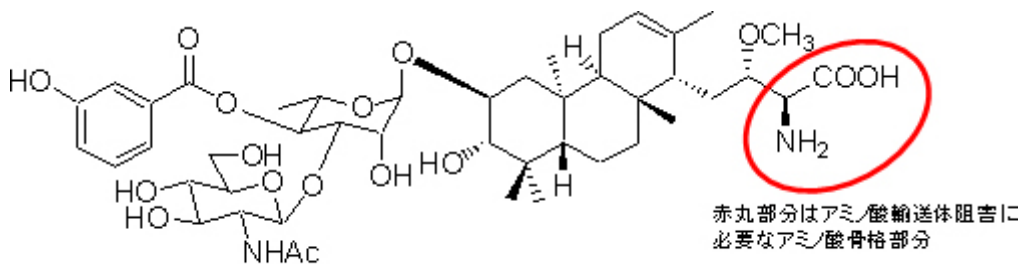
## ターゲットはアミノ酸輸送体：新たなタイプの免疫抑制剤開発に期待

- 作用機構不明の免疫抑制物質の標的タンパク質はアミノ酸輸送体だった -

コンビニなどで天使の絵が描いてある黄色い「臓器提供意志表示カード」を目にしたことがありますか？ これは、腎臓などの臓器がうまく機能しなくなり、移植でしか治療できない方に臓器を提供する意思表示するための物です。しかし、せっかく移植しても、免疫システムが臓器を“異物”と見なし攻撃してしまいます。

この拒絶反応を抑えるために、免疫抑制剤が使われています。すでに使われている免疫抑制剤よりも低濃度で拒絶反応を抑えるとの報告がある「ブラシリカルジンA」は、病原微生物である *Nocardia brasiliensis*（ノカルジア ブラシリエンス）が生産する天然化合物です。しかしその作用機構は、今までわかっていませんでした。

理研中央研究所長田抗生物質研究室らは、ブラシリカルジンAが、「アミノ酸輸送体」によるアミノ酸の取り込みを邪魔することで、初期免疫反応を引き起こすのに必要な「T細胞」の急速な増殖を抑えることを明らかにしました。アミノ酸が不足したT細胞は、増殖が静止しますが細胞死に至らないため、アミノ酸輸送体は副作用の少ない免疫抑制剤開発のよい標的タンパク質であると期待されます。また、アミノ酸輸送体は、腫瘍細胞でも発現が亢進し、腫瘍細胞の旺盛な増殖を支えていると考えられており、阻害機能を持つことがわかったブラシリカルジンAが、抗腫瘍剤の標的としても有望だと考えられます。



(図) ブラシリカルジンAの構造

2006年11月28日  
独立行政法人 理化学研究所

## ターゲットはアミノ酸輸送体：新たなタイプの免疫抑制剤開発に期待

- 作用機構不明の免疫抑制物質の標的タンパク質はアミノ酸輸送体だった -

### ◇ポイント◇

- ・免疫抑制物質「ブラシリカルジンA」の標的分子はアミノ酸輸送体「System L」
- ・アミノ酸の取り込み抑制で免疫細胞の働きを弱める
- ・増殖を抑える作用機構は抗腫瘍剤としても期待

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、作用機構、細胞内標的分子が不明であった免疫抑制物質「ブラシリカルジンA」が、アミノ酸輸送体<sup>\*1</sup>「System L」によるアミノ酸の取り込みを低濃度で特異的に阻害することで、初期免疫反応に必要なT細胞の急速な増殖を阻害していることを明らかにしました。これは理研中央研究所長田抗生物質研究室（臼井健郎前前任研究員、現筑波大学）による研究成果で、北海道大学の小林淳一教授の研究グループとの共同研究で進められました。

ブラシリカルジンAは、病原微生物である*Nocardia brasiliensis*（ノカルジア ブラシリエンシス）が生産する天然化合物で、臓器移植において問題となる免疫拒絶反応を、シクロスポリンなど既存の免疫抑制剤よりも低濃度で抑えられることが報告されてきました。しかし、その活性がどのように発揮されるかは、不明でした。

本研究では、ブラシリカルジンAが、大きな側鎖を持つ中性のアミノ酸を特異的に輸送するアミノ酸輸送体System Lの、細胞増殖に必要なアミノ酸の取り込みを阻害することにより、初期免疫反応に必要なT細胞の急速な増殖を阻害することを明らかにしました。アミノ酸が不足したT細胞は、増殖が静止した状態にあり、細胞死は起こらないことから、アミノ酸輸送体は副作用の少ない免疫抑制剤開発の良い標的タンパク質であると期待されます。またアミノ酸輸送体は腫瘍細胞でも発現が亢進しており、腫瘍細胞の旺盛な増殖を支えていると考えられていることから、抗腫瘍剤の標的としても有望です。

本研究成果は、米国の科学雑誌『*Chemistry & Biology*』（11月号）に掲載されるに先立ち、11月27日付けでオンライン版に掲載されます。

## 1. 背景

臓器移植は、先天的疾患や様々な原因により自分の臓器が機能しなくなった場合の根本的な治療であり、腎移植をはじめとして年間900例近い臓器移植が行われています。この臓器移植の成功率（臓器生着率）向上に最も貢献し、無くてはならないものの一つに、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫反応（拒絶反応）を抑える免疫抑制剤があります。しかしながらこれらの薬剤は、カルシニューリンと呼ばれるタンパク質の機能を抑えることによって免疫抑制機能を果たすため、カルシニューリンが生体内で果たしている重要な機能をも抑えてしまい、結果として腎障害や高血圧などの副作用が起こることが知られています。そのため、より副作用が

少ない免疫抑制剤の開発が望まれています。

ブラシリカルジンAは、病原微生物である *Nocardia brasiliensis* が生産する天然化合物であり、免疫拒絶反応の初期段階を抑えることが報告されていましたが、その標的分子、作用機構は不明のままでした。

## 2. 研究手法および研究成果

標的分子を明らかにするため、ブラシリカルジンAを増殖因子であるインターロイキン2 (IL2) 依存的な増殖性を示すT細胞に処理したところ、IL2のシグナル伝達には影響を与えることなく、G1期 (DNA合成準備期) において可逆的に細胞増殖を阻害することを見出しました。様々なブラシリカルジンA類縁体を用いて構造活性相関を検討したところ、末端のアミノ酸部分が活性に重要であることが明らかとなりました。そこでアミノ酸代謝に関わる因子を検討したところ、ロイシンやイソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファンなどの側鎖の大きな中性アミノ酸の細胞内取り込みを特異的に阻害することが明らかになりました。これらのアミノ酸はSystem Lと呼ばれるアミノ酸輸送体によって細胞内に取り込まれることが知られており、これまでも特異的阻害剤 2-aminobicyclo-(2,2,1)-heptane-2- carboxylic acid (BCH) が知られていましたが、ブラシリカルジンAはBCHより3000倍以上も強力な阻害剤であることが明らかになりました。

次にアミノ酸取り込み阻害と増殖阻害との関連について検討を行いました。その結果、ブラシリカルジンAによるアミノ酸取り込み阻害によりGCN2-IF2 $\alpha$ カスケードという伝達経路の活性化が起きることを見出しました。すなわちこの結果は、ブラシリカルジンAによりアミノ酸取り込みが出来なくなった細胞は、アミノ酸飢餓ストレス応答<sup>\*2</sup>を引き起こしていること、また細胞周期進行阻害はストレス応答の結果であることを示唆しています。

## 3. 今後の期待

ブラシリカルジンAは、免疫抑制活性を持つ天然化合物として報告されていましたが、これまでその標的分子・作用機構は不明でした。今回の研究により、その標的分子がアミノ酸輸送体の一つである System Lであることを明らかにしました。

System Lの構成分子はCD98 (4F2hc/LAT1複合体)であり、免疫初期の急激に分裂を行う時期に細胞膜上に発現が亢進してくる抗原であることが知られています。また増殖が活発な腫瘍細胞においても高い発現が見られることが報告されています。これらの報告と今回明らかになったブラシリカルジンAの標的が System Lであるという結果は、旺盛な増殖にはアミノ酸取り込み亢進が重要であり、アミノ酸輸送体は免疫抑制剤、抗腫瘍剤の良い標的であることを示唆していると同時に、今後、アミノ酸輸送体を標的分子とする免疫抑制剤、抗腫瘍剤の開発が期待されます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

中央研究所 長田抗生物質研究室

主任研究員 長田 裕之  
Tel : 048-467-9541 / Fax : 048-462-4669

筑波大学生命環境科学研究科生物機能科学専攻

助教授 白井 健郎  
(理研長田抗生物質研究室 客員研究員)  
Tel : 029-853-6629 / Fax : 029-853-4605

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715  
Mail : koho@riken.jp

## <補足説明>

### ※1 アミノ酸輸送体

細胞の増殖、生存に必要なアミノ酸を細胞外（血液等）から細胞内へと輸送するタンパク質群の総称。今回ブラシリカルジンAの標的分子として同定した System L のほか、様々な輸送体が存在している。

### ※2 アミノ酸飢餓ストレス応答

細胞内アミノ酸が不足している状態を一種のストレスとして認識し、細胞内アミノ酸量を増やす一連の反応。アミノ酸の不足は GCN2 タンパク質により認識され、不要なタンパク質合成の阻害、細胞周期進行の停止、アミノ酸合成遺伝子の活性化等を引き起こし、結果的に細胞内アミノ酸量を増加させることでアミノ酸飢餓ストレスを解消する。

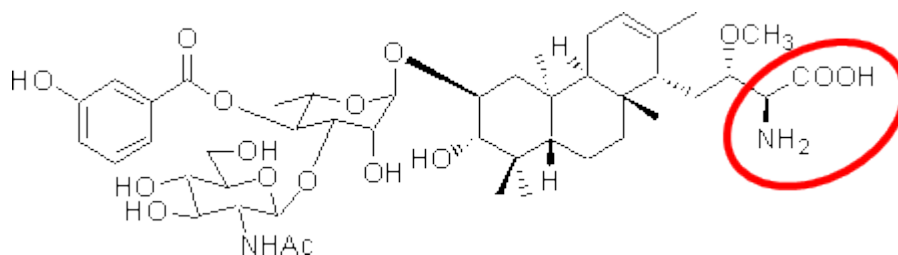


図1 ブラシリカルジンAの構造

赤丸でアミノ酸輸送体阻害に必要なアミノ酸骨格部分を示した。

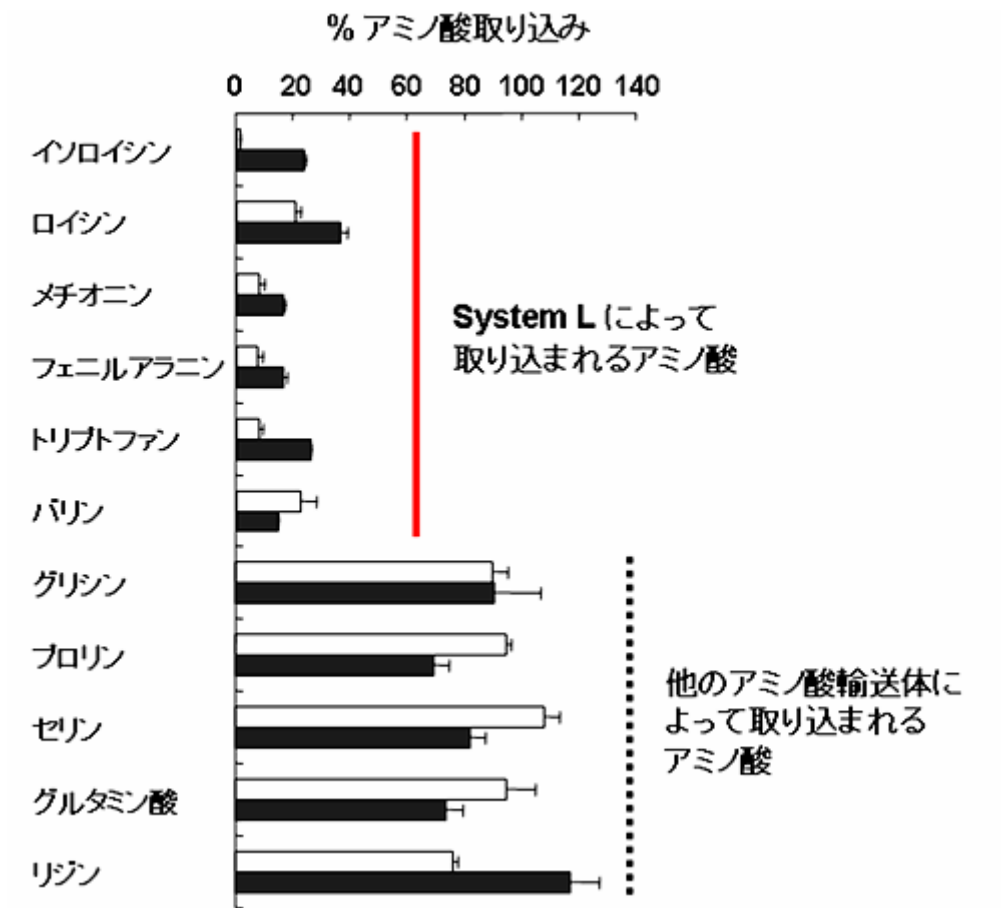


図2 ブラシリカルジンAによるアミノ酸取り込み阻害

ブラシリカルジンA (100 nM、白抜きのバー) は、側鎖の大きい中性アミノ酸の細胞内取り込みを阻害するが、側鎖の小さいアミノ酸 (グリシン、プロリン、セリン) や酸性アミノ酸 (グルタミン酸)、塩基性アミノ酸 (リジン) の取り込みは阻害しない。この阻害パターンはこれまで知られていた阻害剤 BCH (2 mM、黒いバー、ブラシリカルジンAの 20,000 倍濃い濃度を使用) と一致する。