オルガネラ膜を介したビタミンB_{12}の輸送

川口　甲介

ビタミンB_{12}は必須の栄養素であり，欠乏すると軽度の貧血から悪性貧血，神経障害などさまざまな症状があらわれる．しかし，ヒトはビタミンB_{12}を生合成できないため，主に動物性食品を介して摂取している．サプリメントでお世話になっている人も多いのではないだろうか．

ビタミンB_{12}（コバラミン，Cbl）は，血中ではトランスコバラミン（TC）と複合体を形成しており，エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ，リソソームから細胞質へと輸送される（図1）．その後，メチルコバラミン（MeCbl）およびアデノシルコバラミン（AdoCbl）へと代謝されメチルマロニルCoAムターゼ（MCM）およびメチオニンシンターゼ（MS）の補酵素として重要な役割を果たしている．先天的なビタミンB_{12}の代謝異常は，メチルマロン酸，ホモシステインの単独もしくは両方の蓄積を引き起こす重篤な先天代謝異常疾患である．現在までにビタミンB_{12}の細胞内代謝異常は，相補的解析からその原因遺伝子が同定され，cblA–cblG，cblJとmutという9つのグループに分けられている（図1）[1]．しかし，ビタミンB_{12}代謝における，これらの遺伝子産物の役割はすべてが分かっているわけでなく，特にオルガネラ膜を介したビタミンB_{12}輸送についてはよく分かっていない．

リソソーム内から細胞質への輸送の障害は，cblF，cblJに分類され，それぞれリソソーム膜タンパク質LMBD1をコードする*LMBRD1*遺伝子，ATP binding cassette（ABC）トランスポーターABCD4をコードする*ABCD4*遺伝子に変異があることが分かっている[2,3]．LMBD1は一部が細胞膜上のインスリン受容体と複合体を形成し，インスリン受容体がリソソームへ局在化するためのアダプタータンパク質として働いていることが報告されている．一方，ABCD4はATPの加水分解エネルギーを駆動力として生体膜を介した基質輸送を行うABCトランスポーターの一つである．性質の異なる二つのタンパク質の機能不全が同一の表現型を示すのは不思議であるが，最近，リソソーム内から細胞質へのビタミンB_{12}輸送を担うと推定されるABCD4は，単独では小胞体に留まり，LMBD1と複合体を形成することでリソソームへの局在化が可能になることが明らかとなった[4]．よって，片方の欠損でリソソームからビタミンB_{12}が排出されないことの説明がつく．また興味深いことに，これまで明らかにされている真核生物のABCトランスポーターは，基質を細胞質から細胞外もしくはオルガネラ内（細胞外とみなされる場所）に輸送する“エクスポート型”であるが，ABCD4は基質をオルガネラ内から細胞質に輸送する“インポート型”として初めての例である．輸送の分子メカニズムの解明が待たれるところである．

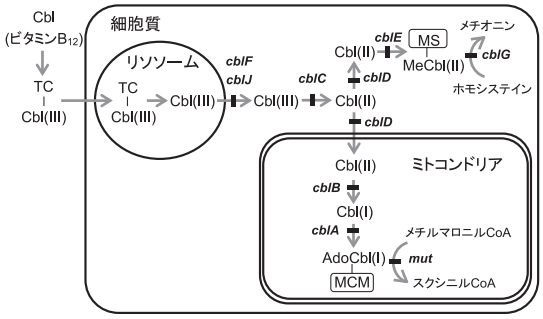

図1．ビタミンB_{12}の細胞内代謝経路．cblA-cblG，cblJ，mut；ビタミンB_{12}欠乏症患者の分類に使用されるグループ名．Cbl(I)-Cbl(III)：ビタミンB_{12}中のコバルトの電荷を表す．

一方，ミトコンドリア内への輸送障害を持つビタミンB_{12}代謝不全はcblDに分類され，MMADHC（methylmalonic aciduria, cblD type, and homocystinuria）をコードする遺伝子に変異があると報告されている[5]．このタンパク質はミトコンドリア移行シグナルと細菌のABCトランスポーターで保存されている配列を持っている．当初，ビタミンB_{12}のトランスポーターと推定されたが，結晶構造解析の結果，FMN（fravin mononucleotide）reductase ファミリーの新規サブクラスに分類され，ビタミンB_{12}とは結合しないことも明らかになった．このことから，ビタミンB_{12}のミトコンドリア内への輸送はMMADHCではなく，未知の輸送体が担っていることが考えられる．

ビタミンB_{12}は身近であるが，細胞内のビタミンB_{12}輸送機構は明らかとなっていない．これらの解明は，先天性ビタミンB_{12}欠乏症を理解するうえで重要である．今後の研究が，ビタミンB_{12}欠乏によって引き起こされる疾患の治療につながることを期待したい．

1) Hannibal, L. *et al.*: *Front. Mol. Biosci.*, **3**, 27 (2016).
2) Rutsch, F. *et al.*: *Nat. Genet.*, **41**, 234 (2009).
3) Coelho, D. *et al.*: *Nat. Genet.*, **44**, 1152 (2012).
4) Kawaguchi, K. *et al.*: *Sci. Rep.*, **6**, 30183 (2016).
5) Coelho, D. *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **358**, 1454 (2008).

著者紹介　富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）（助教）　E-mail: kkawa@pha.u-toyama.ac.jp