◇◇レビュー◇◇

ヒト ABC トランスポーター遺伝子の新命名法

石川 智久¹, Rando ALLIKIMETS², Michael DEAN³, Christopher HIGGINS⁴,
Victor LING⁵ and Hester Mary WAIN⁶

New Nomenclature of Human ABC Transporter Genes

Toshihisa ISHIKAWA¹, Rando ALLIKIMETS², Michael DEAN³,
Christopher HIGGINS⁴, Victor LING⁵ and Hester Mary WAIN⁶

¹ Pfizer Healthcare Academy, Pfizer Pharmaceuticals Inc., Aichi, Japan;

² Department of Ophthalmology, Columbia University, New York, NY, U.S.A.;

³ National Cancer Institute Frederick, Frederick, MD, U.S.A.;

⁴ MRC Clinical Science Centre, Imperial College School of Medicine, London, U.K.;

⁵ BC Cancer Research Center, University of British Columbia, Vancouver, Canada;

⁶ Human Gene Nomenclature Committee, The Galton Laboratory, University College London, London, U.K.

Summary: The HUGO Human Gene Nomenclature Committee recently developed a new system of nomenclature for the human ATP-binding cassette (ABC) family. Until now more than 40 human ABC-transporter genes have been identified and sequenced. There is accumulating evidence that human ABC proteins are involved in transport of drugs, endogenous substances or ions. It has also been reported that mutations of certain ABC genes result in genetic diseases. Based on the arrangement of molecular structure components, i.e. nucleotide binding domains and topologies of transmembrane domains, hitherto reported human ABC proteins are classified into 7 different sub-families (A to G). The new nomenclature scheme was implemented on October 22, 1999, and detailed information is available on the web site at URL: <<http://www.gene.ucl.ac.uk/users/hester/abc.html>>. (Nomenclature editor, Dr. Hester Mary Wain, University College London, U.K.).

Key words: ATP-binding cassette transporters, P-glycoprotein, Multidrug resistance-associated protein, *GS-X* pump, Dubin-Johnson syndrome, Cystic fibrosis, Progressive familial intrahepatic cholestasis, Adrenoleukodystrophy, Bare lymphocyte syndrome, Tangier disease kindred, Retinitis pigmentosa.

——いしかわ としひさ——

石川 智久: 1982年北海道大学大学院理学研究科 博士課程を修了した後, 1987年まで5年間, 西ドイツのデュッセルドルフ大学医学部生理化学研究所で博士研究員としてグルタチオン輸送機構に関する研究に従事. 帰国後 1987年から1989年まで大阪大学医学部生化学講座の助手. 1989年から1991年までドイツ癌研究所腫瘍生化学部門にて重点領域研究(SFB)プロジェクトリーダーを務めた. 1991年から1995年までテキサス大学 M.D. アンダーソン癌センター小児癌研究部門助教授と医科学センター大学院助教授を兼任. その間 1993年に International Life Sciences Institute (U.S.A.) より若手研究者賞を受賞. 1995年12月ファイザー製薬(株)中央研究所に入社し, 現在ファイザー ヘルスケア アカデミー研究技術開発担当部長.

ABC Transporter Gene Nomenclature 国際委員会のメンバーや英国 *Biochemical Journal* の Editorial Advisory Board を務める.

ファイザー製薬(株) ファイザー ヘルスケア アカデミー研究技術開発 〒470-2393 愛知県知多郡武豊町 5-2

はじめに

ABC(ATP-binding cassette)蛋白質は30年以上前に細菌で初めて発見されて以来、その分子種の数が増加してきている。細菌からヒトにいたるABC蛋白質は比較的1次構造がよく保存されたモチーフ(Walker AとWalker B)、ATP結合領域(ABC)や、特徴的な膜貫通領域(TM)を持つ^{1,2)}。また、ABC蛋白質の多くがATPに依存した内因的物質(イオンも含む)や異物とその代謝物の輸送に関与することも明らかになって、別名「ABCトランスポーター」ともよばれる。ヒトゲノム解析プロジェクトやその他の遺伝子大規模シーケンシングプログラムの急速な進展によって、最近2年間に多くのヒトABC蛋白質遺伝子が発見され、現時点で40以上のABC蛋白質が同定されている。また、インターネットを通して完全および部分的シーケンシング(expression sequence tag, EST)の情報を獲得するのが容易になったことも、この分野の研究の発展にとって強い推進力となっている。

近年、ヒトABC蛋白質遺伝子の発見数の増加に伴って、それらABC蛋白質の統一的な命名法とクラス分け

の必要性が高くなってきた。Human Gene Nomenclature Committeeは1970年代からヒト遺伝子を系統的にシンボル化することに着手してきており、1999年2月オーストリアで開催された2nd FEBS Advanced Lecture Course “ATP-Binding Cassette Transporters: From Multidrug Resistance to Genetic Disease”において、ABC蛋白質についても一定の基準に基づいた命名法を導入することがDr. Hester Mary Wain等によって提案された。彼等の呼びかけに答えてヒトABC蛋白質遺伝子の命名委員会が組織され、現在Dr. Victor Ling (British Columbia Cancer Research Center, Canada),

Table I Symbols representing human ABC transporters according to the new nomenclature

Symbol	Alias
ABCA [#]	ABC1
ABCB [#]	MDR/TAP
ABCC [#]	CFTR/MRP
ABCD [#]	ALD
ABCE [#]	OABP
ABCF [#]	GCN20
ABCG [#]	WHITE

Table II Human ABC transporters in sub-families A to G

Symbol	Alias	Protein	Chromosome	Disease phenotype
ABCA[#]				
ABCA1	ABC1	2201	9q31	Tangier disease type 1
ABCA2	ABC2, KIAA1062	2174	9q34	
ABCA3	ABC3, ABC-C	1704	16p13.3	STGD1/FFM, ARMD2, RP19, COD, CRD
ABCA4	ABCR	2273	1p22	
ABCA5	(EST90625)		17q21-q25	
ABCA6	(EST155051)		17q21	
ABCA7	ABCX	1840	19p13.3	
ABCA8	KIAA0822	1581	17q24	
ABCA9	(EST640918)			
ABCA10	(EST698739)			
ABCA11	(EST1133530)			
ABCB[#]				
ABCB1	Pgp1, MDR1	1280	7q21	Bare lymphocyte syndrome
ABCB2	TAP1	686	6p21.3	
ABCB3	TAP2	748	6p21.3	
ABCB4	Pgp3, MDR3	1279	7q21	PFIC3
ABCB5	ABC19, (EST422562)		7p14	XLSA/A
ABCB6	ABC14, (EST45597)		2q33-q36	
ABCB7	ABC7 (EST140535)	752	Xq13.1-q13.3	
ABCB8	M-ABC1	718	7q35-q36	
ABCB9	(EST122234)		12q24	
ABCB10	(EST20237)		1q32	
ABCB11	BSEP, sPGP	1321	2q24	PFIC2

STGD1, Stargardt macular dystrophy; FFM, fundus flavimaculatus; ARMD2, age-related macular degeneration; RP19, retinitis pigmentosa 19; COD, cone dystrophy; CRD, cone-rod-retinal dystrophy; XLSA/A, X-linked sideroblastic anemia and ataxia; PFIC2 and PFIC3 progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 and type 3.

Table II (continued)

Symbol	Alias	Protein	Chromosome	Disease Phenotype
ABCC[#]				
ABCC1	MRP1, GS-X	1531	16p13.12-p13	Dubin-Johnson syndrome
ABCC2	MRP2, CMOAT, cMRP	1545	10q23-q24	
ABCC3	MRP3, MOAT-D, MLP2	1527	17q21	
ABCC4	MRP4, MOAT-B	1325	13q31	
ABCC5	MRP5, MOAT-C, SMRP	1437	3q25-q27	
ABCC6	MRP6, MLP1	1503	16p13.1	Cystic fibrosis PHHI
ABCC7	CFTR	1480	7q31	
ABCC8	SUR1	1581	11p15.1	
ABCC9	SUR2	1549	12p12.1	
ABCC10	(EST182763)		6p21	
ABCD[#]				
ABCD1	ALD, ALDP, AMN	745	Xq28	Adrenoleukodystrophy
ALD1P1			2p11	
ALD1P2			10p11	
ALD1P3			16p11	
ALD1P4			22p11	
ABCD2	ALDL1,ALDR, ALDRP	740	12q11	
ABCD3	PMP70, PXMP1	659	1p21-p22	
ABCD4	PMP69, PXMPIL, P70R	606	14q24.3	
ABCE[#]				
ABCE1	RNASEL1, OABP	402	4q31	
ABCF[#]				
ABCF1	ABC50	807	6p21.33	
ABCF2	(EST133090)		7q35-q36	
ABCF3	(EST201864)		3q25.1-q25.2	
ABCG[#]				
ABCG1	WHITE, ABC8	638	21q22.3	
ABCG2	MXR, BCRP, ABCP	655	4q22-q23	

PHHI, persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy.

Dr. Michael Dean (National Cancer Institute Frederick, U.S.A.), Dr. Rando Allikimets (Columbia University, U.S.A.), Dr. Christopher Higgins (Imperial College London, U.K.), Dr. Toshihisa Ishikawa (ファイザー製薬, 日本)が参画している.

ヒト ABC 蛋白質遺伝子のサブファミリー分類

現時点で 30 個以上のヒト ABC トランスポーターの完全シーケンスが解明されており, シーケンスの類似性, 膜貫通領域(TM)と ATP 結合領域(ABC)の構成パターンに基づいて A から G の 7 つのサブファミリーに区分されている (Table I). ヒト遺伝子の解析が進んで新規の ABC 蛋白質が発見されるにつれて, 新しいサブファミリーとそのメンバーが随時追加される予定である. Table II に各々のサブファミリーメンバーを一覧表にまとめた. 更に Table III にはこれまでの文献情報に基づいた ABC トランスポーターの基質を示す.

ABCA サブファミリー

最近の目覚ましい研究によって, ABC1(ABCA1)がコレステロールを細胞外に輸送する ABC トランスポーターであり, その遺伝子変異が Tangier 病の原因であることが判明した³⁻⁵⁾. HDL(High density lipoprotein)の生成にはコレステロールの細胞外への輸送が不可欠であり, 正常なヒトでは ABC1 遺伝子の発現がコレステロールによって誘導される⁶⁾. ところが Tangier 病の患者ではコレステロールの輸送能力が欠損しており, 細胞内(特に扁桃腺やリンパ腺にあるマクロファージ)にコレステロールエステルが過剰に蓄積するが, HDL 生成は起きない. また興味あることには, ABC1 は *C. elegans* の *ced-7* と類似しており⁷⁾, アポトーシスを起こした細胞のマクロファージによる除去に関係していることが示唆されている⁸⁾.

ABC2(ABCA2)の過剰発現が estramustine(estradiol

Table III Substrates of human ABC transporters

ABCA1	lipids, cholesterol
ABCA2	estradiol
ABCA4	<i>N</i> -retinylidene-phosphatidyl-ethanolamine
ABCB1	hydrophobic cationic compounds, steroids
ABCB2	peptides
ABCB3	peptides
ABCB4	phosphatidyl choline
ABCB7	iron? (mitochondria)
ABCB11	mono-valent bile salts
ABCC1	anionic conjugates (glutathione, glucuronide, sulfate), GSSG, GSH, LTC ₄ , organic anions, anticancer drugs+GSH
ABCC2	anionic conjugates (glutathione, glucuronide, sulfate), GSSG, GSH, LTC ₄ , organic anions
ABCC3	anionic conjugates
ABCC4	nucleoside-based anti-viral drugs
ABCC5	organic anions
ABCC7	Cl ⁻ , organic anions?
ABCD1	very long chain fatty acid? (peroxisome)
ABCG2	mitoxantrone, doxorubicin, daunorubicin, rhodamine 123

と nitrogen mustard が結合した抗癌剤)に対して耐性を持つ卵巣癌の細胞株で見つかった⁹⁾. その耐性株では estramustine の細胞外への輸送能力が感受性株に比べて高く、かつその抗癌剤の細胞内蓄積は低下していた. そのことより, ABC2 が estramustine の細胞外への排出に関与していることが考えられている.

ABC3(ABCA3)は4年前にクローンされて¹⁰⁾, ABC1 ファミリーの一員としてクラス分けされており, ABC1 と共に ced-7 に類似している⁸⁾. ced-7 は細胞形質膜に局在しており, 胚の発生過程におけるプログラム化された細胞死(programmed cell death)の中で機能し, 細胞の死骸の併呑(engulfment)に関与すると考えられている. ABC3 の機能は現在のところ不明であるが, *C. elegans* の ced-7 と同じ機能を持つか否かという疑問に対して, 解答がマウス ABC3 のノックアウト系等を用いた研究によって出されるであろう. いずれにしても, ABC トランスポーターが胚の発生過程に起きるプログラム化された細胞死に関係していることは非常に興味深く, その機能解明と輸送される内因物質の同定が待たれる.

ABCR(ABCA4)はポジショナルクローニングによって Stargardt macular dystrophy 遺伝子としてマップされたもので¹¹⁾, 眼の網膜にある ABC トランスポーターである¹²⁾. ABCR は網膜の棒状光受容体に局在して発現している¹³⁾. ABCR の生理機能はレチノイドの輸送に関与していると考えられている¹⁴⁾. ABCR を発現させた系で ATPase 活性を指標にして, レチノイドや MDR 基質を含む 43 種類の化合物をスクリーニングし

た結果, all-*trans*, 11-*cis*-, 13-*cis*-レチナールが ATPase 活性を上昇させた. いずれも見かけの Km 値は 10~15 μ M であった¹⁴⁾. 眼の遺伝子疾患は世界中で盲目になる第1の原因であり, レチナールを輸送する ABCR の遺伝子変異は, Stargardt macular dystrophy 以外にも複数の眼の遺伝子疾患(たとえば fundus flavimaculatus, age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa 19, cone dystrophy, cone-rod-retinal dystrophy;)と関連していることが示された¹⁵⁻²⁰⁾. ABCR 遺伝子の変異サイトの異なった組み合わせによって多様な疾患表現型が現われるものと考えられている.

KIAA0822(ABCA8)はヒトの脳の全長 cDNA 大規模シーケンスプロジェクト(かずさ DNA 研究所)で発見された ABC 蛋白である²¹⁾. その遺伝子は 17 番染色体にあることが判っているが, その生理機能は現在不明である.

ABCB サブファミリー

MDR1/Pgp1(ABCB1)はヒト ABC 蛋白質の中で一番最初に発見されたもので²²⁾, これまで最も詳しく研究されている ABC トランスポーターのうちの1つである. MDR1 は, ATP に依存した制癌剤の細胞外への能動的輸送が癌細胞の多剤耐性分子機構として認識された最初の例でもある. MDR1 は広範囲な基質特異性を持ち, ドキソルビシン, タキソール, ビンブラスチン, ビンクリスチン, コルヒチン等多様な分子構造を持つ疎水性化合物を細胞外へ輸送排出する. その働きにより, これら制癌剤の細胞内における蓄積が低下し癌細胞は耐性を獲得する. 一方, MDR1 は正常細胞にも発現していて, 小腸の brush border 膜や, 肝臓の胆管側細胞膜, 腎臓の近位細尿管の内腔膜, 脳の血管内皮細胞(血液脳関門), 網状脈絡層に局在する²³⁻²⁶⁾. その局在パターンから MDR1 は生体にとって有害な物質の侵入を阻止したり, 速やかに体外に排出する生体防御機構の1つであると考えられる. 特に MDR1 ノックアウトマウスを用いた薬物動態の研究は血液脳関門における MDR1 の生理的意義を明確にした^{27,28)}. MDR1 ノックアウトマウスは正常に発生, 生存するが, 毒性を持つ物質に暴露された時には感受性が極めて高くなった. それは, 血液脳関門における MDR1 の欠損による毒性物質の脳への異常な移行と蓄積によるものであると結論づけられた²⁸⁾.

MDR3(ABCB4)と sPGP/BSEP(ABCB11)は肝臓の胆管側細胞膜において協調的に機能する ABC トランスポーターであり, どちらかが機能なくなると胆汁分泌停止(cholestasis)を引き起こす. 遺伝的に MDR3 または sPGP/BSEP が機能欠損した家系があり, progressive familial intrahepatic cholestasis 3 型または 2 型とよばれる. MDR3 と sPGP/BSEP は, MDR1 に対して

それぞれ75%と50%のアミノ酸の同一性をもつが癌の多剤耐性は示さない。MDR3はリン脂質(phosphatidyl choline)のトランスポーターである²⁹⁾。MDR3をノックアウトしたマウスでは胆管へのリン脂質の分泌が著しく低下している一方、胆汁酸の分泌は正常である³⁰⁾。これはヒトのprogressive familial intrahepatic cholestasis 3型と同様の現象である。ヒトの患者では生後1ヵ月で黄疸の症状が現われ、その後肝硬変が起きる。初期の病理所見では関門脈付近の炎症と胆管細胞の増殖がみられる。Progressive familial intrahepatic cholestasis 3型の患者由来の病理サンプルではMDR3のmRNAレベルおよび免疫染色はネガティブであった。ゲノム解析ではMDR3遺伝子の変異(塩基対の欠落、フレームシフト、ストップコドンの導入)が見られた³¹⁻³³⁾。この病気の遺伝子はヒト染色体7q21.3の上にある事がつきとめられ、そこにヒトMDR3の遺伝子も局在する。一方、progressive familial intrahepatic cholestasis 2型の遺伝子は2q24に存在する³⁴⁾。ヒトsPGPはこの遺伝子のポジショナルクローニングによって発見されたが³⁵⁾、その機能が胆汁酸の輸送であることから胆汁酸排出蛋白bile salt export protein (BSEP)ともよばれる³⁶⁾。その後の研究においてsPGP/BSEP遺伝子の変異がprogressive familial intrahepatic cholestasis 2型の原因であることも判明した³⁷⁾。肝臓から胆管へのリン脂質の分泌において、生理的な界面活性剤である胆汁酸は細胞膜からリン脂質ベジクルを生成するのに必須である。したがってMDR3とsPGP/BSEPの両トランスポーターが肝臓の胆管側細胞膜において協調的に機能する必要がある。

TAPはtransporter associated with antigen processingの略であり、TAP1(ABCB2)とTAP2(ABCB3)はペプチダーゼによって分解されたペプチドを細胞質から小胞体の内腔へ輸送する³⁸⁻⁴⁰⁾。この輸送はMHC class 1糖蛋白にペプチドを結合させて、cytotoxic T細胞に免疫認識させる上で重要である⁴¹⁾。TAP1とTAP2の分子はMDR1のほぼ半分の大きさであり、1分子中に1つのATP結合部位しか持たない。したがって、これらはヘテロダイマーを構成することによってトランスポーターとして機能する。TAP1とTAP2の遺伝子は染色体6p21.3のMHC class II領域にコードされている⁴²⁾。

ABC7(ABCB7)とM-ABC1(ABCB8)はミトコンドリアに局在するABCトランスポーターである⁴³⁻⁴⁵⁾。TAP1, TAP2と同様に1分子に1つのATP結合部位を持つが、ABC7とM-ABC1がヘテロダイマーを構成しているか否かは不明である。ABC7遺伝子はX染色体のq13.1-13.3にマップされており、そこはX-linked sideroblastic anemia and ataxia 遺伝子の部位でもあ

る⁴⁶⁾。このX染色体の異常に由来するシデロプラスト性貧血と運動失調の遺伝病は、赤芽球(erythroblasts)のミトコンドリア中のヘム鉄が欠乏した病気であ⁴⁷⁾。ABC7遺伝子の変異がミトコンドリア内膜を介するヘム鉄の輸送に欠陥を引き起こしていると考えられている⁴⁶⁾。

ABCC サブファミリー

MRP1(ABCC1)はアドリアマイシン耐性のヒト肺癌細胞株で発見されて以来⁴⁸⁾、MDR1に依存しない非P-糖蛋白型の多剤耐性の分子機構を解明する上で重要な突破口を提供した。またMRP1をコードするcDNAを発見させた細胞でグルタチオン抱合体とロイコトリエンC₄(LTC₄)の輸送能が顕著に上昇することから^{49,50)}、かねてより機能面でよく解明されてきたGS-X pump⁵¹⁾がMRP1遺伝子にコードされていることが明らかになった。MRP1ノックアウトマウスでは、好中球等の炎症細胞からLTC₄の輸送が欠損するために、炎症反応が有意に低下する⁵²⁾。このことはLTC₄がMRP1の内因的基質であることを裏付けるものである。また、MRP1はグルタチオン抱合体の他、酸化型グルタチオン(GSSG)、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体も輸送する⁵³⁾。さらに、MRP1は還元型グルタチオンと共に制癌剤(ビンブラスチン、VP-16、アドリアマイシン等)を輸送することが最近になって報告された⁵⁴⁻⁵⁶⁾。この事実、MRP1の過剰発現による癌細胞の多剤耐性が細胞内グルタチオンに依存することを意味し、MDR1(P-糖蛋白)による多剤耐性機構と異なる点である。さらに、MRP1遺伝子とグルタチオン生合成の律速酵素であるγ-グルタミルシステイン合成酵素の活性サブユニット遺伝子の発現が協調的に上昇していることが大腸癌患者のバイオプシーを使った研究で明らかになった⁵⁷⁾。当初MRP1⁴⁸⁾は1分子あたり12個の膜貫通領域があると想定されたが、N-末端にさらに5個の膜貫通領域が存在していることがその後の研究によって判明した^{58,59)}。その構造はMRP1に加えて、MRP2, MRP3, MRP6, SUR1, SUR2にも確認されたが、MRP4, MRP5, CFTRはN-末端の5個の膜貫通領域を持たない。ただし、MRP1のN-末端にある5個の膜貫通領域はGS-X pump活性や形質膜側への蛋白質の細胞内ソーティングとは直接的関係がない⁶⁰⁾。MRP1は多くの臓器で発現しているが、肝臓での発現は極めて低いのが特徴である⁶¹⁾。

一方、MRP2(ABCC2)またはcMOATはその分子構造および機能(有機アニオン輸送)に関してMRP1に非常に類似しているが⁶²⁾、肝臓に比較的特異的に発現するABCトランスポーターである。MRP2は肝細胞の胆管側膜に局在してグルタチオン、グルクロン酸、硫酸抱

合体を細胞から胆管に輸送する Phase III 解毒機構の重要なメンバーである⁵¹⁾。肝臓以外では、MRP2 は腎臓と消化管にも発現している⁶¹⁾。高ビリルビン症である Dubin-Johnson syndrome は MRP2 遺伝子の変異によるもので⁶³⁾、その患者ではビリルビン-グルクロン酸抱合体をはじめとする各種抱合体や有機アニオン化合物(たとえばプロモスルフォフタレイン)の肝細胞から胆管への輸送が著しく低下している。したがって血中のビリルビン濃度が上昇して黄疸症状が現われ肝臓にメラニン様物質が蓄積して黒化する。同様の遺伝子欠陥を持ったラット(TR⁻, GY, EHBR)がかねてより見つかっており、MRP2 遺伝子はその異常ラットから最初にクローニングされた⁶⁴⁻⁶⁶⁾。

MRP2 遺伝子異常を起こした異常ラット EBHR には MRP3 (別名 MLP-2) 遺伝子の高い発現が見つかり⁶⁷⁾、ヒトでもそのホモログがとられた^{68,69)}。ヒト MRP3 (ABCC3) の発現は肝臓、副腎、脾臓、腎臓、腸にみられる⁶¹⁾。肝細胞では MRP3 は胆管側ではなく血管側に局在していて、胆汁分泌停止を起こすと MRP3 の発現が顕著に上昇する⁷⁰⁾。また *in vitro* の系で MRP3 は HepG2 細胞においてフェノバルビタール等によって誘導される⁶⁸⁾。MRP3 もまた有機アニオントランスポーターであり、ビリルビン-グルクロン酸抱合体をはじめグルタチオン抱合体を輸送する能力をもつが、MRP1 や MRP2 と異なり GSH は輸送しない⁷⁰⁾。MRP3 を過剰発現させた細胞はエトポシドに対して若干耐性であり、短時間(4 時間以内)の暴露であればメトトレキセートに対して有意な耐性を示す⁷⁰⁾。

MRP4 (ABCC4)⁷¹⁾ は cMOAT のホモログとして見つかったが、その生理的役割については不明であった。MRP4 は肝臓には発現せず、肺、脾臓、前立腺、精巣、卵巣、ぼうこう等に発現している⁶¹⁾。逆転写酵素の阻害剤を使った治療に対して耐性である HIV 患者が見つかるが、MRP4 の過剰発現に伴うヌクレオシドリン酸を基本にした薬剤[9-(2-phosphorylmethoxy-ethyl) adenine, azidothymidine monophosphate]の細胞外への排出増加と細胞内における薬剤の蓄積低下との関連性が最近報告された⁷²⁾。

MRP5 (ABCC5) は MOAT-C⁶⁹⁾ ともよばれているが、その生理的役割はまだ不明である。最近 MRP5 cDNA を発現した系でローダミンの有機アニオン系類縁化合物の輸送が示された⁷³⁾。また、染色体 16p13.1 には MRP6 (ABCC6) 遺伝子の存在も確認されている⁷⁴⁾。その遺伝子と MRP1 遺伝子は近傍(2 つの遺伝子の 3' 間隔: 9 kb)に、読み取り方向が逆関係で位置している。当初 ARA (anthracycline resistance-associated gene) が多剤耐性の白血病細胞株に見い出された⁷⁵⁾。しかし、ARA は細胞の継代培養の途中で MRP1 と MRP6 遺伝子の部

分的な rearrangement と amplification によってできた産物と考えられており、通常では存在しない。

CFTR (ABCC7) 遺伝子は、嚢胞性繊維症 (cystic fibrosis) という疾病の原因遺伝子としてポジショナルクローニングによって発見された⁷⁶⁾。Cystic fibrosis は 2500 人に 1 人の割合で白人幼児に起きる染色体異常の劣性遺伝子病であり、多くの器官の上皮細胞で異常を引き起こすことが知られている⁷⁷⁾。発現した CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) 蛋白質は cAMP によって活性化される Cl⁻ チャネルである。これまでに 800 以上の CFTR 遺伝子の変異が記録されている⁷⁸⁾。Cystic fibrosis の患者では CFTR 蛋白質が正常に機能しないために、上皮細胞における Cl⁻ のバランスが壊れて重篤な症状が現われるが、この病気の感受性を変化させると考えられる遺伝子が少なくとも 2 つ見つまっている⁷⁹⁾。一方、心臓には CFTR のスプライスバリエントが発現していて、cAMP によって活性化される Cl⁻ チャネルの性質を持つ⁸⁰⁻⁸²⁾。

N-末端に 5 個の膜貫通領域をもつ sulfonylurea 受容体 SUR1 と SUR2 は MRP1, MRP2, MRP3, MRP6 と構造的に類似しているにもかかわらず、その機能は大きく異なっていてトランスポート機能を持たない。脾臓 β 細胞に発現する SUR1 (ABCC8) と SUR2 (ABCC9) は KIR6.2 という K⁺ チャネルと連動して、細胞内 ATP/ADP 比に依存して K⁺ イオンのコンダクタンスを制御する^{83,84)}。この制御は脾臓 β 細胞からのインスリン分泌を促すメカニズムにおいて非常に重要であると考えられている⁸⁵⁾。SUR1 と SUR2 は構造上よく似ているが、ATP に対する感受性と KIR6.2 とのカップリングによる薬理効果に差がある⁸⁴⁾。正常なヒトでは形質膜で sulfonylurea 受容体 4 個と KIR6.2 の 4 個とがオリゴマーを形成していて、脾臓 β 細胞内 ATP/ADP 比に対応して K⁺ イオンのコンダクタンスを制御してインスリン分泌を抑制する。しかし、sulfonylurea 受容体あるいは KIR6.2 のどちらかの遺伝子に変異が起きて正常な機能が損なわれた場合、乳児の持続性高インスリン低血糖症 persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI) になる⁸⁶⁻⁸⁸⁾。この病気の患者においては、血液中グルコース濃度が低下した際脾臓 β 細胞からのインスリン分泌を抑制する機構が欠損しており、過剰のインスリン分泌によって常時低血糖状態になっている。

ABCD サブファミリー

このサブファミリーには ALDP (ABCD1), ALDRP (ABCD2), PMP70 (ABCD3), PMP69 (ABCD4) が属する。これらは全てペルオキシソームに局在する ABC トランスポーターで、TAP1, TAP2 と同様に 1 分子に 1 つの ATP 結合部位を持つ。したがってこれらはホモマ

たはヘテロダイマーとして機能しているものと考えられる。

ALDP (ABCD1) は X 染色体の異常による神経変性疾患の一種である Adrenoleukodystrophy の原因遺伝子として発見され、Xq28 にマップされている^{89,90)}。ALDP は very long chain fatty acids (VLCFA) のペルオキシソームへの輸送に関係しているものと考えられている。この遺伝子の変異により VLCFA がペルオキシソームで代謝分解されず、脳白質、副腎皮質等に蓄積する^{91,92)}。このことによって脳における神経ミエリン形成や副腎におけるステロイド合成が大きく影響されると考えられている。さらに Adrenoleukodystrophy に関連するもう 1 つの遺伝子 ALDRP が見つかり、それがペルオキシソームに局在する別の ABC トランスポーターをコードしていることが解った⁹³⁾。

PMP70 遺伝子の変異は Zellweger syndrome の患者で発見された⁹⁴⁾。ただし、その機能については現在のところ不明である。Zellweger syndrome は大脳、肝臓、腎臓等の多くの臓器における疾患で、ペルオキシソームへのマトリックス蛋白質の輸送が欠損している。またさらに PMP69 遺伝子も発見され、ペルオキシソームの ABC トランスポーターをコードしていることが報告された⁹⁵⁾。

ABCE サブファミリー

現在このサブファミリーには RNASEL (ABCE1) のみが登録されている。この RNase L inhibitor は、他の ABC 蛋白質とは異なり、2 つの ATP 結合部位を持つが膜貫通部位を持たない。RNase L inhibitor はインターフェロンによって誘導される 2-5A 系に関する RNase L の活性化を抑制する制御蛋白質である⁹⁶⁾。

ABCF サブファミリー

完全なシークエンスとして唯一登録されている ABC50 (ABCF1) は TNF- α によって発現が増加する synovocyte 遺伝子群の 1 つとして発見されたものである⁹⁷⁾。RNASEL と同様に 2 つの ATP 結合部位 (ABC) を持つが膜貫通部位 (TM) を持たない。核局在シグナルを 3 ヶ所に持つので、核内で機能する蛋白質であると考えられている。

ABCG サブファミリー

White 遺伝子という名前は *Drosophila* の眼の色素前駆物質を輸送するトランスポーターにつけられたもので、ABC-TM の領域配列の ABC 蛋白質を意味する。ABCG サブファミリーには現在のところ 3 つの登録がある。ABC8 (ABCG1) はヒト網膜の cDNA ライブラリーから *Drosophila* の White 遺伝子 exon 部分のシーク

エンスを持つプローブを使ったクローニング⁹⁸⁾と、White 遺伝子に特有の部分のプライマーを使った PCR で Jurkat T 細胞 cDNA ライブラリー⁹⁹⁾ からそれぞれ独立にクローニングされた。現在のところ ABC8 の生理的機能は不明である。

BCRP/MXR1/ABCP (ABCG2) はアントラサイクリン耐性の乳癌細胞株¹⁰⁰⁾、ミトザントロン (mitoxant-rone) 耐性のヒト大腸癌細胞株¹⁰¹⁾、そしてヒト胎盤 cDNA ライブラリー¹⁰²⁾ からクローニングされた。ミトザントロン耐性の乳癌細胞株 MCF-7/MX では ABCG8 遺伝子の増幅が認められた¹⁰³⁾。ABCG8 cDNA を MCF-7 感受性株に過剰発現させるとミトザントロン、アドリアマイシン、ダウノマイシンに対して耐性を示し、ローダミン 123 の細胞外への排出も顕著に増加した¹⁰⁰⁾。したがって、ABCG8 は MDR1 や MRP1 とは異なる癌細胞の多剤耐性機構を形成する。また、ABCG8 が胎盤に発現していることから、この ABC トランスポーターは元来、胎児を外来の有害物質から保護している可能性がある¹⁰²⁾。

結 語

ヒトゲノムプロジェクトの急速な進展によって、今年中にはヒト遺伝子の塩基配列の Draft sequence が発表され、2003 年までにはヒト遺伝子の全塩基配列の解析結果が公表される予定である。一方 Celera Genomics 社が既にヒト遺伝子の 90% のシークエンス解析を終えたとも報道されている。そのようなゲノム解析をめぐる激動の時代にあって、世界中の多くの研究者の関心は機能ゲノム (Functional genomics) と薬理ゲノム (Pharmacogenomics) 研究に移行しつつある。ABC トランスポーター遺伝子の数とそのシークエンスデータもゲノム解析の進行とともに加速度的に増加するであろう。しかし ABC トランスポーターの生理機能は極めて多様であり、*in silico* の bioinformatics 解析ではその基質特異性といった真の機能を予測することが難しい (Table III)。したがって各々の ABC トランスポーターの完全長 cDNA 発現系を用いた機能解析が重要な研究分野となるであろう。またこのレビューで簡単に解説したように、ABC トランスポーター遺伝子の変異と遺伝子疾病との関係が次第に解明されてきていることも事実である。約 10 万個あるといわれるヒト遺伝子群のうち、疾患関連遺伝子は 5 千個から 1 万個あると推定され、その中のいずれかの遺伝子が欠損して機能しなくなったり、あるいは過剰に発現されて疾病という表現型が現われる。今後、遺伝子疾患情報を積極的に活用することによって ABC トランスポーターの生理機能のある程度予想する事が可能になるであろう。近年薬物の反応性と患者の遺伝的背景との関連性が薬理遺伝学によって突き止められ

ようとしているが、個人の遺伝子情報と薬剤への感受性との相関を研究して、より効果的な医療を確立する基盤ができつつある¹⁰⁴⁾。遺伝子多型に基づいて患者の代謝能や薬物動態の差を明らかにすることは、遺伝的変異性のある患者に対する薬の用量設定試験を計画する際の指針として役立つと考えられる。薬物代謝酵素の遺伝子多型の研究に加えて、薬剤輸送に関係するABCトランスポーターの同定と基質特異性の解析、およびその遺伝子の薬理ゲノム解析は将来の創薬分子デザインと臨床試験等に少なからぬ影響を与えるかもしれない¹⁰⁴⁾。

謝 辞 本レビューを書く機会を与えて下さった栗津荘司先生と須賀哲弥先生(東京薬科大学薬学部)に心よりお礼申し上げます。また、日頃よりMRPおよびMDRトランスポーターの構造と機能相関について有意義な議論を頂いている杉山雄一先生、鈴木洋史先生(東京大学大学院薬学研究科)および植田和光先生(京都大学大学院農学研究科)、Dr. Michael Müller(オランダ Groningen 大学、文献105参照)に感謝いたします。

文 献

- Higgins, C. F.: ABC transporters: From microorganisms to man. *Annu. Rev. Cell Biol.* **8**: 67–113 (1992).
- Walker, J. E., Saraste, M., Runswick, M. J. and Gay, N. J.: Distantly related sequences in the α - and β -subunits of ATP-synthase, myosine, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold. *EMBO J.* **1**: 945–951 (1982).
- Brooks-Wilson, A., Marcil, M., Clee, S. M., Zhang, L.-H., Roomp, K., van Dam, M., Yu, L., Brewer, C., Collins, J. A., Molhuizen, H. O. F., Loubser, O., Ouellette, B. F. F., Fichter, K., Ashbourne-Excoffon, K. J. D., Sensen, C. W., Scherer, S., Mott, S., Denis, M., Martindale, D., Frohlich, J., Morgan, K., Koop, B., Pistone, S., Kastelein, J. J. P., Genest, J. and Hayden, M. R.: Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nature Genet.* **22**: 336–345 (1999).
- Bodzioch, M., Orso, E., Klucken, J., Langmann, T., Böttcher, A., Diederich, W., Drobnik, W., Barlage, S., Büchler, C., Porsch-Özcümetz, M., Kaminski, W. E., Hahmann, H. W., Oette, K., Rothe, G., Aslanidis, C., Lackner, K. J. and Schmitz, G.: The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nature Genet.* **22**: 347–351 (1999).
- Rust, S., Rosier, M., Funke, H., Real, J., Amoura, Z., Piette, J.-C., Deleuze, J.-F., Brewer, H.B., Duverger, N., Deneffe, P. and Assmann, G.: Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nature Genet.* **22**: 352–355 (1999).
- Langmann, T., Klucken, J., Reil, M., Liebisch, G., Luciani, M. F., Chimini, G., Kaminski, W. E. and Schmitz, G.: Molecular cloning of the human ATP-binding cassette transporter 1 (hABC1): Evidence for sterol-dependent regulation in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **257**: 29–33 (1999).
- Wu, Y. C. and Horvitz, H. R.: The *C.elegans* cell corpse engulfment gene *ced-7* encodes a protein similar to ABC transporters. *Cell*, **93**: 951–960 (1998).
- Luciani, M.F. and Chimini, G.: The ATP binding cassette transporter ABC1, is required for the engulfment of corpses generated by apoptotic cell death. *EMBO J.*, **15**: 226–235 (1996).
- Laing, N. M., Belinsky, M. G., Kruh, G. D., Bell, D. W., Boyd, J. T., Barone, L., Testa, J. R. and Tew, K. D.: Amplification of the ATP-binding cassette 2 transporter gene is functionally linked with enhanced efflux of estramustine in ovarian carcinoma cells. *Cancer Res.* **58**: 1332–1337 (1998).
- Klugbauer, N. and Hofmann, F.: Primary structure of a novel ABC transporter with a chromosomal localization on the band encoding the multidrug resistance-associated protein. *FEBS Lett.*, **391**: 61–65 (1996).
- Kaplan, J., Gerber, S., Larget-Piet, D., Rozet, J. M., Dollfus, H., Dufer, J. L., Odent, S., Postel-Vinay, A., Janin, N. and Briard, M. L.: A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nature Genet.*, **5**: 308–311 (1993).
- Allikmets, R., Shroyer, N. F., Singh, N., Seddon, J. M., Lewis, R. A., Bernstein, P. S., Peiffer, A., Zabriskie, N. A., Li, Y., Hutchinson, A., Dean, M., Lupski, J. R. and Leppert, M.: Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular regeneration. *Science*, **277**: 1805–1807 (1997).
- Sun, H. and Nathans, J.: Stargardt's ABCR is localized to the disc membrane of retinal rod outer segments. *Nature Genet.*, **17**: 15–16 (1997).
- Sun, H., Molday, R.S. and Nathans, J.: Retinal stimulates ATP hydrolysis by purified and reconstituted ABCR, the photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter responsible for Stargardt disease. *J. Biol. Chem.*, **274**: 8269–8281 (1999).
- Allikmets, R., Singh, N., Sun, H., Shroyer, N. F., Hutchinson, A., Chidambaram, A., Gerrard, B., Baird, L., Stauffer, D., Peiffer, A., Rattner, A., Smallwood, P., Li, Y., Anderson, K. L., Lewis, R. A., Nathans, J., Leppert, M., Dean, M. and Lupski, J. R.: A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nature Genet.*, **15**: 236–246 (1997).
- Martinez-Mir, A., Paloma, E., Allikmets, R., Ayuso, C., del Rio, T., Dean, M., Vilageliu, L., Gonzalez-Duarte, R. and Balcells, S.: Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt disease gene ABCR. *Nature Genet.*, **18**: 11–12 (1998).
- Cremers, F. P., van de Pol, D. J., van Driel, M., den Hollander, A. I., van Haren, F. J., Knoers, N. V., Tijmes, N., Bergen, A. A., Rohrschneider, K., Blankenagel, A., Pinkers, A. J., Deutman, A. F. and Hoyng, C. B.: Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum. Mol. Genet.*, **7**: 355–362 (1998).
- Gregory-Evans, K. and Bhattacharya, S. S.: Genetic blindness: Current concepts in the pathogenesis of human outer retinal dystrophies. *Trends Genet.*, **14**: 103–108 (1998).
- van Driel, M. A., Maugeri, A., Klevering, B. J., Hoyng, C. B., Cremers, F. P., van de Pol, D. J., van Haren, F. J., Knoers, N. V., Tijmes, N., Bergen, A. A., Rohrschneider, K., Blankenagel, A., Pinkers, A. J., Deutman, A. F. and Hoyng, C. B.: Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum. Mol. Genet.*, **7**: 355–362 (1998).

- C. B. and Cremers, F. P.: ABCR unites what ophthalmologists divide(s). *Ophthalmic Genet.*, **19**: 117–122 (1998).
- 20) Lewis, R. A., Shroyer, N. F., Singh, N., Allikmets, R., Hutchinson, A., Li, Y., Lupski, J. R., Leppert, M. and Dean, M.: Genotype/Phenotype analysis of a photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter gene, ABCR, in Stargardt disease. *Am. J. Hum. Genet.*, **64**: 422–434 (1999).
 - 21) Nagase, T., Ishikawa, K., Suyama, M., Kikuno, R., Hirose, M., Miyajima, N., Tanaka, A., Kotani, H., Nomura, N. and Ohara, O.: Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XII. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins *in vitro*. *DNA Res.*, **5**: 355–364 (1998).
 - 22) Chen, C. J., Chin, J. E., Ueda, K., Clark, D. P., Pastan, I., Gottesman, M. M. and Roninson, I. B.: Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells. *Cell* **47**: 381–389 (1986).
 - 23) Thiebaut, F., Tsuruo, T., Hamada, H., Gottesman, M. M., Pastan, I. and Willingham, M. C.: Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**: 7735–7738 (1986).
 - 24) van Helvoort, A., Smith, A. J., Sprong, H., Fritzsche, I., Schinkel, A. H., Borst, P. and van Meer, G.: MDR1 P-glycoprotein is a lipid translocase of broad specificity, while MDR3 P-glycoprotein specifically translocates phosphatidylcholine. *Cell* **87**: 507–517 (1996).
 - 25) Cordon-Cardo, C., O'Brien, J. P., Casals, D., Rittman-Grauer, L., Biedler, J. L., Melamed, M. R. and Bertino, J. R.: Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**: 695–698 (1989).
 - 26) Rao, V. V., Dahlheimer, J. L., Bardgett, M. E., Snyder, A. Z., Finch, R. A., Sartorelli, A. C. and Pownall, W. J.: Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**: 3900–3905 (1999).
 - 27) Schinkel, A. H., Smit, J. J., van Tellingen, O., Beijnen, J. H., Wagenaar, E., van Deemter, L., Mol, C. A., van der Valk, M. A., Robanus-Maandag, E. C. and Riele, H. P. *et al.*: Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*, **77**: 491–502 (1994).
 - 28) Schinkel, A. H., Mayer, U., Wagenaar, E., Mol, C. A., van Deemter, L., Smit, J. J., van der Valk, M. A., Voorhout, A. C., Spits, H., van Tellingen, O., Zijlmans, J. M., Fibbe, W. E. and Borst, P.: Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking *mdr1*-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**: 4028–4033 (1997).
 - 29) Smith, A. J., Timmermans-Herijgers, J. L., Roelofs, B., Wirtz, K. W. van Blitterswijk, W. J., Smit, J. J., Schinkel, A. H. and Borst, P.: The human MDR3 P-glycoprotein promotes translocation of phosphatidylcholine through the plasma membrane of fibroblasts from transgenic mice. *FEBS Lett.*, **354**: 263–266 (1994).
 - 30) Smit, J. J., Schinkel, A. H., Oude Elferink, R. P., Groen, A. K., Wagenaar, E., van Deemter, L., Mol, C. A., Ottenhoff, R., van der Lugt, N. M. and van Roon, M. A. *et al.*: Homozygous disruption of the murine *mdr2* P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell*, **75**: 451–462 (1993).
 - 31) Deleuze, J. F., Jacquemin, E., Dubuisson, C., Cresteil, D., Dumont, M., Erlinger, S., Bernard, O. and Hadchouel, M.: Defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* **23**: 904–908 (1996).
 - 32) de Vree, J. M., Jacquemin, E., Sturm, E., Cresteil, D., Bosma, P. J., Aten, J., Deleuze, J. F., Desrochers, M., Burdelski, M., Bernard, O., Oude Elferink, R. P. and Hadchouel, M.: Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**: 282–287 (1998).
 - 33) Jacquemin, E., Cresteil, D., Manouvrier, S., Boute, O. and Hadchouel, M.: Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet*, **353**: 210–211 (1999).
 - 34) Strautnieks, S. S., Kagalwalla, A. F., Tanner, M. S., Knisely, A. S., Bull, L., Freimer, N., Kocoshis, S. A., Gardiner, R. M. and Thompson, R. J.: Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am. J. Hum. Genet.*, **61**: 630–633 (1997).
 - 35) Childs, S., Yeh, R. L., Georges, E. and Ling, V.: Identification of a sister gene to P-glycoprotein. *Cancer Res.*, **55**: 2029–2034 (1995).
 - 36) Gerloff, T., Stieger, B., Hagenbuch, B., Madon, J., Landmann, L., Roth, J., Hofmann, A. F. and Meier, P. J.: The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt pump of mammalian liver. *J. Biol. Chem.* **273**: 10046–10050 (1998).
 - 37) Strautnieks, S. S., Bull, L. N., Knisely, A. S., Kocoshis, S. A., Dahl, N., Arnell, H., Sokal, E., Dahan, K., Childs, S., Ling, V., Tanner, M. S., Kagalwalla, A. F., Nemeth, A., Pawlowska, J., Baker, A., Mieli-Vergani, G., Freimer, N. B., Gardiner, R. M. and Thompson, R. J.: A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nature Genet.*, **20**: 233–238 (1998).
 - 38) Kelly, A., Powis, S. H., Kerr, L. A., Mockridge, I., Elliott, T., Bastin, J., Uchanska-Ziegler, B., Ziegler, A., Trowsdale, J. and Townsend, A.: Assembly and function of the two ABC transporter proteins encoded in the human major histocompatibility complex. *Nature*, **355**: 641–644 (1992).
 - 39) Neefjes, J. J., Momburg, F. and Hammerling, G. J.: Selective and ATP-dependent translocation of peptides by the MHC-encoded transporter. *Science*, **261**: 769–771 (1993).
 - 40) Shepherd, J. C., Schumacher, T. N., Ashton-Rickardt, P. G., Imaeda, S., Ploegh, H. L., Janeway Jr., C. A. and Tonegawa, S.: TAP1-dependent peptide translocation *in vitro* is ATP dependent and peptide selective. *Cell*, **74**: 577–584 (1993).
 - 41) Monaco, J. J.: A molecular model of MHC class-I-restricted antigen processing. *Immunol. Today*, **13**: 173–179 (1992).
 - 42) Bahram, S., Arnold, D., Bresnahan, M., Strominger, J. L.

- and Spies, T.: Two putative subunits of a peptide pump encoded in the human major histocompatibility complex class II region. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**: 10094–10098 (1991).
- 43) Csere, P., Lill, R. and Kispal, G.: Identification of a human mitochondrial ABC transporter, the functional orthologue of yeast Atm1p. *FEBS Lett.*, **441**: 266–270 (1998).
 - 44) Hogue, D. L., Liu, L. and Ling, V.: Identification and characterization of a mammalian mitochondrial ATP-binding cassette membrane protein. *J. Mol. Biol.*, **285**: 379–389 (1999).
 - 45) Shimada, Y., Okuno, S., Kawai, A., Shinomiya, H., Saito, A., Suzuki, M., Omori, Y., Nishino, N., Kanemoto, N., Fujiwara, T., Horie, M. and Takahashi, E.: Cloning and chromosomal mapping of a novel ABC transporter gene (hABC7), a candidate for X-linked sideroblastic anemia with spinocerebellar ataxia. *J. Hum. Genet.*, **43**: 115–122 (1998).
 - 46) Allikmets, R., Raskind, W. H., Hutchinson, A., Schueck, N. D., Dean, M. and Koeller, D. M.: Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum. Mol. Genet.*, **8**: 743–749 (1999).
 - 47) Koc, S. and Harris, J. W.: Sideroblastic anemias: Variations on imprecision in diagnostic criteria, proposal for an extended classification of sideroblastic anemias. *Am. J. Hematol.*, (Abstract) **57**: 1–6 (1998).
 - 48) Cole, S. P., Bhardwaj, G., Gerlach, J. H., Mackie, J. E., Grant, C. E., Almquist, K. C., Stewart, A. J., Kurz, E. U., Duncan, A. M., and Deeley, R. G.: Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science*, **258**: 1650–1654 (1992).
 - 49) Jedlitschky, G., Leier, I., Buchholz, U., Center, M. and Keppler, D.: ATP-dependent transport of glutathione S-conjugates by the multidrug resistance-associated protein. *Cancer Res.*, **54**: 4833–4836 (1994).
 - 50) Müller, M., Meijer, C., Zaman, G. J., Borst, P., Scheper, R. J., Mulder, N. H., de Vries, E. G. E. and Jansen, P. L. M.: Overexpression of the gene encoding the multidrug resistance-associated protein results in increased ATP-dependent glutathione S-conjugate transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**: 13033–13037 (1994).
 - 51) Ishikawa, T.: ATP-dependent glutathione S-conjugate export pump. *Trends Biochem. Sci.* **17**: 463–468 (1992).
 - 52) Wijnholds, J., Evers, R., van Leusden, M. R., Mol, C. A., Zaman, G. J., Mayer, U., Beijnen, J. H., van der Valk, M., Krimpenfort, P. and Borst, P.: Increased sensitivity to anticancer drugs and decreased inflammatory response in mice lacking the multidrug resistance-associated protein. *Nature Med.*, **3**: 1275–1279 (1997).
 - 53) Jedlitschky, G., Leier, I., Buchholz, U., Barnouin, K., Kurz, G. and Keppler, D.: Transport of glutathione, glucuronate and sulphate conjugates by the MRP gene-encoded conjugate export pump. *Cancer Res.* **56**: 988–994 (1996).
 - 54) Zaman, G.J.R., Lankelma, J., van Tellingen, O., Beijnen, J., Dekker, H., Paulusma, C., Oude Elferink, R.P.J., Baas, F. and Borst, P.: Role of glutathione in the export of compounds from cells by the multidrug-resistance-associated protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**: 7690–7694 (1995).
 - 55) Loe, D. W., Almquist, K. C., Deeley, R. G. and Cole, S. P. C.: Multidrug resistance protein (MRP)-mediated transport of leukotriene C₄ and chemotherapeutic agents in membrane vesicles. *J. Biol. Chem.* **271**: 9675–9682 (1996).
 - 56) Rappa, G., Lorico, A., Flavell, R. A. and Sartorelli, A. C.: Evidence that the multidrug resistance protein (MRP) function as a co-transporter of glutathione and natural product toxins. *Cancer Res.* **57**: 5232–5237 (1997).
 - 57) Kuo, M. T., Bao, J.-J., Curley, S. A., Ikeguchi, M., Johnston, D. A. and Ishikawa, T.: Frequent coordinated overexpression of the MRP/GS-X pump and γ -glutamyl-cysteine synthetase genes in human colorectal cancers. *Cancer Res.* **56**: 3642–3644 (1996).
 - 58) Hipfner, D. R., Almquist, K. C., Leslie, E. M., Gerlach, J. H., Grant, C. E., Deeley, R. G. and Cole, S. P.: Membrane topology of the multidrug resistance protein (MRP). *J. Biol. Chem.*, **272**: 23623–23630 (1997).
 - 59) Kast, C. and Gros, P.: Epitope insertion favors a six transmembrane domain model for the carboxy-terminal portion of the multidrug resistance-associated protein. *Biochemistry*, **37**: 2305–2313 (1998).
 - 60) Bakos, E., Evers, R., Szakacs, G., Tusnady, G. E., Welker, E., Szabo, K., de Haas, M., van Deemter, L., Borst, P., Varadi, A. and Sarkadi, B.: Functional multidrug resistance protein (MRP1) lacking the N-terminal transmembrane domain. *J. Biol. Chem.*, **273**: 32167–32175 (1998).
 - 61) Kool, M., de Haas, M., Scheffer, G. L., Schepper, R. J., van Eijk, M.J.T., Juijn, J. A., Baas, F. and Borst, P.: Analysis of expression of cMOAT (MRP2), MRP3, MRP4, and MRP5, homologues of the multidrug resistance-associated protein gene (MRP1), in human cancer cell lines. *Cancer Res.* **57**: 3537–3547 (1997).
 - 62) Evers, R., Kool, M., van Deemter, L., Janssen, H., Calafat, J., Oomen, L. C., Paulusma, C. C., Oude Elferink, R. P., Baas, F., Schinkel, A. H. and Borst, P.: Drug export activity of the human canalicular multispecific organic anion transporter in polarized kidney MDCK cells expressing cMOAT (MRP2) cDNA. *J. Clin. Invest.*, **101**: 1310–1319 (1998).
 - 63) Wada, M., Toh, S., Taniguchi, K., Nakamura, T., Uchiyama, T., Kohno, K., Yoshida, I., Kimura, A., Sakisaka, S., Adachi, Y. and Kuwano, M.: Mutations in the canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene, a novel ABC transporter, in patients with hyperbilirubinemia II/Dubin-Johnson syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, **7**: 203–207 (1998).
 - 64) Paulusma, C. C., Bosma, P. J., Zaman, G. J., Bakker, C. T., Otter, M., Scheffer, G. L., Scheper, R. J., Borst, P. and Oude Elferink, R. P.: Congenital jaundice in rats with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene. *Science*, **271**: 1126–1128 (1996).
 - 65) Buchler, M., König, J., Brom, M., Kartenbeck, J., Spring, H., Horie, T. and Keppler, D.: cDNA cloning of the hepatocyte canalicular isoform of the multidrug resistance protein, cMrp, reveals a novel conjugate export pump deficient in hyperbilirubinemic mutant rats. *J. Biol. Chem.*, **271**: 15091–15098 (1996).
 - 66) Ito, K., Suzuki, H., Hirohashi, T., Kume, K., Shimizu, T., and Sugiyama, Y.: Functional analysis of a canalicular multispecific organic anion transporter cloned from rat liver. *J. Biol. Chem.*, **273**: 1684–1688 (1998).

- 67) Hirohashi, T., Suzuki, H., Sugiyama, Y.: Characterization of the transport properties of cloned rat multidrug resistance-associated protein 3 (MRP3). *J. Biol. Chem.* **274**: 15181–15185 (1999).
- 68) Kiuchi, Y., Suzuki, H., Hirohashi, T., Tyson, C. A. and Sugiyama, Y.: cDNA cloning and inducible expression of human multidrug resistance associated protein 3 (MRP3). *FEBS Lett.*, **433**: 149–152 (1998).
- 69) Belinsky, M. G., Bain, L. J., Balsara, B. B., Testa, J. R. and Kruh, G.D.: Characterization of MOAT-C and MOAT-D, new members of the MRP/cMOAT subfamily of transporter proteins. *J. Natl. Cancer Inst.*, **90**: 1735–1741 (1998).
- 70) Kool, M., van der Linden, M., de Haas, M., Scheffer, G., Sw Vree, J.M., Smith, A.J., Jansen, G., Peters, G.J., Ponne, N., Scheper, R.J., Oude Elferink, R.P.J., Baas, F. and Borst, P.: MRP3, and organic anion transporter able to transport anti-cancer drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**: 69–14–6919 (1999).
- 71) Lee, K., Belinsky, M. G., Bell, D. W., Testa, J. R. and Kruh, G. D.: Isolation of MOAT-B, a widely expressed multidrug resistance-associated protein/canicular multispecific organic anion transporter-related transporter. *Cancer Res.*, **58**: 2741–2747 (1998).
- 72) Schuetz, J., Connelly, M. C., Sun, D., Paibir, S., Flynn, P. M., Srinivas, R. V., Kumar, A. and Fridland, A.: MRP4, a previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nature Med.* **5**: 1048–1051 (1999).
- 73) McAleer, M. A., Breen, M. A., White, N. L. and Matthews, N.: pABC11 (also known as MOAT-C and MRP5), a member of the ABC family of proteins, has anion transporter activity but does not confer multidrug resistance when overexpressed in human embryonic kidney 293 cells. *J. Biol. Chem.* **274**: 23541–23548 (1999).
- 74) Kool, M., van der Linden, M., de Haas, M., Baas, F. and Borst, P.: Expression of human MRP6, a homologue of the multidrug resistance protein gene MRP1, in tissues and cancer cells. *Cancer Res.*, **59**: 175–182 (1999).
- 75) Longhurst, T. J., O'Neill, G. M., Harvie, R. M. and Davey, R. A.: The anthracycline resistance-associated (ara) gene, a novel gene associated with multidrug resistance in a human leukemia cell line. *Br. J. Cancer*, **74**: 1331–1335 (1996).
- 76) Rommens, J. M., Iannuzzi, M. C., Kerem, B., Drumm, M. L., Melmer, G., Dean, M., Rozmahel, R., Cole, J. L., Kennedy, D. and Hidaka, N., *et al.*: Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, **245**: 1059–1065 (1989).
- 77) Zielenski, J. and Tsui, L. C.: Cystic fibrosis: Genotypic and phenotypic variations. *Annu. Rev. Genet.*, **29**: 777–807 (1995).
- 78) <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>
- 79) Zielenski, J., Corey, M., Rozmahel, R., Markiewicz, D., Aznarez, I., Casals, T., Larriba, S., Mercier, B., Cutting, G. R., Krebsova, A., Macek, M., Langfelder-Schwind, E., Marshall, B. C., DeCelle-Germana, J., Claustres, M., Palacio, A., Bal, J., Nowakowska, A., Ferec, C., Estivill, X., Durie, P. and Tsui, L. C.: Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Nature Genet.*, **22**: 128–129 (1999).
- 80) Levesque, P. C., Hart, P. J., Hume, J. R., Kenyon, J. L. and Horowitz, B.: Expression of cystic fibrosis transmembrane regulator Cl-channels in heart. *Circ. Res.*, **71**: 1002–1007 (1992).
- 81) Horowitz, B., Tsung, S. S., Hart, P., Levesque, P. C. and Hume, J. R.: Alternative splicing of CFTR Cl-channels in heart. *Am. J. Physiol.*, **264**: H2214–H2220 (1993).
- 82) Hart, P., Warth, J. D., Levesque, P. C., Collier, M. L., Geary, Y., Horowitz, B. and Hume, J. R.: Cystic fibrosis gene encodes a cAMP-dependent chloride channel in heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**: 6343–6348 (1996).
- 83) Aguilar-Bryan, L., Nichols, C. G., Wechsler, S. W., Clement, J. P., Boyd, A. E., Gonzalez, G., Herrera-Sosa, H., Nguy, K., Bryan, J. and Nelson, D. A.: Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor. *Science*, **268**: 423–426 (1995).
- 84) Inagaki, N., Gonoi, T., Clement, J. P., Namba, N., Inazawa, J., Gonzalez, G., Aguilar-Bryan, L., Seino, S., and Bryan, J.: Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science*, **270**: 1166–1170 (1995).
- 85) Bryan, J. and Aguilar-Bryan, L.: The ABCs of ATP-sensitive potassium channels: More pieces of the puzzle. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **9**: 553–559 (1997).
- 86) Glaser, B., Chiu, K. C., Anker, R., Nestorowicz, A., Landau, H., Ben-Bassat, H., Shlomai, Z., Kaiser, N., Thornton, P. S. and Stanley, C. A., *et al.*: Familial hyperinsulinism maps to chromosome 11p14–15.1, 30 cM centromeric to the insulin gene. *Nature Genet.*, **7**: 185–188 (1994).
- 87) Thomas, P. M., Cote, G. J., Wohlkk, N., Haddad, B., Mathew, P. M., Rabl, W., Aguilar-Bryan, L., Gagel, R. F. and Bryan, J.: Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science*, **268**: 426–429 (1995).
- 88) Thomas, P. M., Wohlkk, N., Huang, E., Kuhnle, U., Rabl, W., Gagel, R. F. and Cote, G. J.: Inactivation of the first nucleotide-binding fold of the sulfonylurea receptor, and familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Am. J. Hum. Genet.*, **59**: 510–518 (1996).
- 89) Mosser, J., Douar, A. M., Sarde, C. O., Kioschis, P., Feil, R., Moser, H., Poustka, A. M., Mandel, J. L. and Aubourg, P.: Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature*, **361**: 726–730 (1993).
- 90) Mosser, J., Lutz, Y., Stoeckel, M. E., Sarde, C. O., Kretz, C., Douar, A. M., Lopez, J., Aubourg, P. and Mandel, J. L.: The gene responsible for adrenoleukodystrophy encodes a peroxisomal membrane protein. *Hum. Mol. Genet.*, **3**: 265–271 (1994).
- 91) Dodd, A., Rowland, S. A., Hawkes, S. L., Kennedy, M. A., and Love, D. R.: Mutations in the adrenoleukodystrophy gene. *Hum. Mutat.*, **9**: 500–511 (1997).
- 92) Eichler, E. E., Budarf, M. L., Rocchi, M., Deaven, L. L., Doggett, N. A., Baldini, A., Nelson, D. L. and Mohrenweiser, H. W.: Interchromosomal duplications of the adrenoleukodystrophy locus. *Hum. Mol. Genet.*, **6**: 991–1002 (1997).
- 93) Lombard-Platet, G., Savary, S., Sarde, C. O., Mandel, J. L. and Chimini, G.: A close relative of the adrenoleukodystrophy (ALD) gene codes for a peroxisomal protein with a specific expression pattern. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**: 1265–1269 (1996).

- 94) Gartner, J., Moser, H. and Valle, D.: Mutations in the 70K peroxisomal membrane protein gene in Zellweger syndrome. *Nature Genet.*, **1**: 16–23 (1992).
- 95) Holzinger, A., Kammerer, S. and Roscher, A. A.: Primary structure of human PMP69, a putative peroxisomal ABC-transporter. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **237**: 152–157 (1997).
- 96) Bisbal, C., Martinand, C., Silhol, M., Lebleu, B. and Salehzada, T.: Cloning and characterization of a RNase L inhibitor. A new component of the interferon-regulated 2–5A pathway. *J. Biol. Chem.*, **270**: 13308–13317 (1995).
- 97) Richard, M., Drouin, R., Beaulieu, A. D.: ABC50, a novel human ATP-binding cassette protein found in tumor necrosis factor- α -stimulated synoviocytes. *Genomics*, **53**: 137–145 (1998).
- 98) Chen, H., Rossier, C., Lalioti, M. D., Lynn, A., Chakravarti, A., Perrin, G. and Antonarakis, S. E.: Cloning of the cDNA for a human homologue of the *Drosophila* white gene and mapping to chromosome 21q22.3. *Am. J. Hum. Genet.*, **59**: 66–75 (1996).
- 99) Croop, J. M., Tiller, G. E., Fletcher, J. A., Lux, M. L., Raab, E., Goldenson, D., Son, D., Arciniegas, S. and Wu, R. L.: Isolation and characterization of a mammalian homolog of the *Drosophila* white gene. *Gene* **185**: 77–85 (1997).
- 100) Doyle, L. A., Yang, W., Abruzzo, L. V., Krogmann, T., Gao, Y., Rishi, A. K. and Ross, D. D.: A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**: 15665–15670 (1998).
- 101) Miyake, K., Mickley, L., Litman, T., Zhan, Z., Robey, R., Cristensen, B., Brangi, M., Greenberger, L., Dean, M., Fojo, T. and Bates, S. E.: Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: Demonstration of homology to ABC transporter genes. *Cancer Res.*, **59**: 8–13 (1999).
- 102) Allikmets, R., Schriml, L. M., Hutchinson, A., Romano-Spica, V. and Dean, M.: A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. *Cancer Res.*, **58**: 5337–5339 (1998).
- 103) Ross, D. D., Yang, W., Abruzzo, L. V., Dalton, W. S., Schneider, E., Lage, H., Dietel, M., Greenberger, L., Cole, S. P. and Doyle, L. A.: Atypical multidrug resistance: Breast cancer resistance protein messenger RNA expression in mitoxantrone-selected cell lines. *J. Natl. Cancer Inst.*, **91**: 429–433 (1999).
- 104) Evans, W. E. and Relling, M. V.: Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, **286**: 487–491 (1999).
- 105) <http://www.med.rug.nl/mdl/humanabc.htm>