

29-0614 W49-2

PDZ タンパク質と薬物トランスポーターの相互作用の特異性と輸送機能に及ぼす影響

○加藤 将夫¹, 渡辺 千鶴¹, 平田 忠義¹, 杉浦 智子¹, 坂本 慶一¹, 久保 義行¹, 辻 彰¹ (¹金沢大院自然・薬)

【目的】我々は既に、腎および小腸上皮細胞管腔側膜近傍に発現する細胞内タンパク質PDZK1が有機カチオン/カルニチントランスポーターOCTN2やオリゴペプチドトランスポーターPEPT2等のC末端と特異的に結合し、基質輸送能を促進することを見いだしている。PDZK1は4つのPDZ(PSD95, Dlg and Z01)ドメインを有するタンパク質であるが、生理的な条件下で各トランスポーターが主にどのドメインと結合するか、あるいは機能促進にどのドメインが重要であるかの詳細は不明である。本研究では、薬物トランスポーターが相互作用するPDZドメインを示すとともに、輸送機能に及ぼす相互作用の影響について明らかにすることを試みた。

【方法】4つのPDZドメイン単独および複数のドメインをつなげたconstructsと薬物トランスポーターC末端との相互作用をyeast two-hybridと組み替えタンパク質を用いたplate assayにて検討した。HEK293細胞にPDZK1および変異体を安定発現させた細胞株にトランスポーター遺伝子を一過性に発現させ、silicon layer法により基質取り込みを測定した。

【結果および考察】Yeastの系においてOCTN1およびOCTN2はN末端から2および4番目のドメインに、PEPT2は2および3番目のドメインに特異的に結合した。一方で2番目のドメインに変異を入れた場合、特にOCTN1との相互作用や基質輸送に変化が認められた。変異の影響の出方はトランスポーターに依存する可能性が示唆されたため、さらにいくつかのトランスポーターについて検討中である。

【引用】1) Kato Y, Yoshida K, Watanabe C, Sai Y, Tsuji A. *Pharm Res* 21: 1886-1894, 2004. 2) Kato Y, Sai Y, Yoshida K, Watanabe C, Hirata T, Tsuji A. *Mol Pharmacol*, in press.