

ペプチドトランスポータの機能と発現制御に関する研究

Function and Regulation of Peptide Transporters

寺田智祐

京都大学医学部附属病院薬剤部

Tomohiro TERADA, Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital

ペプチドトランスポータは、食事摂取されたタンパク質の消化産物であるジペプチドやトリペプチドの消化管吸収を媒介するトランスポータであるが、経口用 β -ラクタム抗生物質などペプチド類似薬物を輸送することから薬物トランスポータとしても機能している。演者は、刷子縁膜に局在する H^+ /ペプチドトランスポータ (PEPT1 及び PEPT2) や、側底膜に発現する側底膜型ペプチドトランスポータの生理・薬物動態学的意義を、多面的アプローチに基づく系統的な解析によって究明してきた。以下に、主な研究成果について概説する。

1. PEPT1 及び PEPT2 の遺伝子クローニングと構造・機能解析

ラット PEPT1 及び PEPT2 の cDNA を単離し、両トランスポータの構造、発現、機能的異同を明らかにした。PEPT1 は、難吸収性薬物のアミノ酸エステル誘導体 (特に L-バリンの誘導体) やペプチド誘導体などを輸送することを実証し、薬物送達における有用性を示した。さらに、遺伝子工学やアミノ酸修飾試薬などを活用し、PEPT1 の第 2 及び第 4 番目の膜貫通領域に存在するヒスチジン残基が、 H^+ 及び基質の結合部位として機能していることを明らかにした。

2. PEPT1 並びに側底膜型ペプチドトランスポータを介した経上皮輸送機構とシミュレーション

小腸や腎尿細管上皮細胞の側底膜には、PEPT と機能的に異なる促進拡散型のペプチドトランスポータが発現していることを見いだした。また速度論的解析やシミュレーションなどの手法を経上皮輸送解析に取り入れ、側底膜型ペプチドトランスポータの排出特性を解明した。さらに、1 で同定した 2 つのヒスチジン残基の役割に基づき、PEPT1 を介した基質輸送の数理的モデル (14 状態モデル) を構築し、荷電状態の異なる多様な基質の輸送特性を精度良く再現できることを明らかにした。

3. ペプチドトランスポータの発現並びに転写調節機構

ヒト消化管 (食道 ~ 直腸) における、PEPT1 を含む 20 種類の薬物トランスポータの発現プロファイルを作成した。また絶食や日周リズムによって小腸 PEPT1 の発現が調節を受け、基質薬物の体内動態が変動することを明らかにした。さらに PEPT1 の転写調節機構に関する研究に取り組み、本トランスポータの基礎転写、小腸特異的な発現並びに絶食における発現誘導のメカニズムを解明した。

【謝辞】本研究を遂行するにあたり、トランスポータ研究の面白さと奥深さをご教授頂いた、京都大学医学部附属病院教授・薬剤部長 乾 賢一先生に心より感謝致します。本研究は、京都大学医学部附属病院薬剤部で行われたものであり、多大なご協力を賜りました共同研究者の皆様に御礼申し上げます。