

## 28L-am07

有機カチオントランスポータ OCT1 及び OCT2 の基質認識特性におけるグアニジノ基の役割

○木村 尚子<sup>1</sup>, 増田 智先<sup>1</sup>, 桂 敏也<sup>1</sup>, 乾 賢一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>京都大病院薬)

【目的】OCT1(SLC22A1)と OCT2(SLC22A2)は、それぞれ肝臓と腎臓における主要な有機カチオントランスポータであり、類似した基質認識性を有すると考えられてきた。しかし我々は、クレアチニンやメトホルミンが OCT2 に特異的な基質であることを最近明らかにした。また、尿毒症物質グアニジンが OCT2 に選択的な基質であることも知られている。このような背景から、本研究では OCT2 の基質認識特性においてこれら化合物に共通するグアニジノ基が重要因子であるという仮説を立て、OCT1 及び OCT2 の基質認識特性の相違について明らかにすることを目的に、種々グアニジン化合物を用いた比較検討を行った。【方法】ヒト(h)OCT1 及び hOCT2 を安定発現させた HEK293 細胞を用いて、種々グアニジン化合物の基質認識特性について検討した。【結果・考察】有機カチオントランスポータの典型的な基質であるテトラエチルアンモニウム(TEA)をプローブとして用いた輸送実験の結果、検討した 14 化合物中 9 種について、TEA 輸送に対するグアニジン化合物共存の影響に hOCT1 と hOCT2 の差異は認められなかった。また非標識グアニジン化合物を前処理した後に TEA 取り込み活性を調べたところ、10 化合物において TEA 輸送の促進効果が認められ、これらは hOCT1 及び hOCT2 の新しい基質であることが認められた。従って、グアニジノ基が両トランスポータの基質選択性を規定する重要因子とならないことが示された。一方、グアニジン、クレアチニンに加え糖尿病治療薬として研究が進められているアミノグアニジンが hOCT2 に特異的な基質であることが新たに判明した。以上、グアニジノ基は hOCT1 と hOCT2 の基質認識特性を特徴づける化合物側の構造要因でないものの、アミノグアニジンなど一部 hOCT2 特異的な基質の構造的特徴であることが示唆された。