

# 30E16-am08S

定量的標的プロテオミクスを用いた小腸上皮細胞の細胞膜におけるトランスポーターのタンパク質発現量の種差及び部位差の解明

○赤澤 貴憲<sup>1</sup>, 内田 康雄<sup>1</sup>, 立川 正憲<sup>1</sup>, 大槻 純男<sup>1</sup>, 寺崎 哲也<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東北大院薬)

【目的】経口薬の消化管吸収速度の動物種差及び部位差の原因を解明することは重要である。本研究では、吸収速度に影響を与える小腸上皮細胞の transporter のタンパク質発現量のマウス-サル間の種差及び部位差を解明することを目的とした。

【方法】ddy マウス及びカニクイザルの十二指腸、空腸及び回腸を 2 mM EDTA-PBS 溶液中にて 4°C で攪拌し、上皮細胞を単離し、ショ糖密度勾配遠心法を用いて細胞膜画分を調製した。細胞膜画分を変性後、トリプシン消化を行い、マウスでは 51 分子、サルでは 40 分子対象に、LC-MS/MS を用いてタンパク質発現量を測定した。

【結果・考察】タンパク質発現が認められたマウス 13 分子、サル 11 分子のうち、薬物 transporter (MDR1/mdr1a, MRP2, BCRP, PEPT1, OSTβ)、内因性物質の transporter (ABCG5, ABCG8, SGLT1, MCT1) 及び membrane marker (Villin-1, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase) について、部位差及び種差を比較した。マウスにおいて、十二指腸に対する空腸及び回腸の発現量比は、各々、mdr1a で 2.4 倍及び 2.6 倍、bcrp で 2.3 倍及び 2.4 倍、pept1 で 1.8 倍及び 2.0 倍、ostβ で 2.6 倍及び 21 倍であった。一方、サルでは、MDR1 で 0.9 倍及び 1.4 倍、BCRP で 0.9 倍及び 1.5 倍、MRP2 で 0.8 倍及び 0.5 倍、PEPT1 で 1.8 倍及び 2.0 倍、OSTβ で 1.2 倍及び 1.7 倍であった。種差については、マウスと比べてサルでは、空腸及び回腸の MDR1/mdr1a で 2.8 倍及び 1.9 倍、十二指腸の BCRP で 2.0 倍、回腸の OSTβ で 2.3 倍高かった。対照的に、十二指腸、空腸、回腸の MRP2 は、少なくとも 16 倍、11 倍、7.4 倍、十二指腸、空腸の OSTβ は、5.5 倍、2.5 倍低かった。以上から、部位差については、マウスと比べてサルでは小さいことが示された。また、発現量の種差から、マウスと比べてサルでは、MDR1 の輸送活性は小さく、MRP2 の輸送活性は大きいことが示唆される。