

30P-am04

肺胞上皮細胞の II 型-I 型分化転換に伴うペプチドトランスポーター Pept2 の発現・機能変動

○佐々木 佳寛¹, 堀内 大士², 湯元 良子², 永井 純也², 高野 幹久²(¹広島大薬,
²広島大院医歯薬保)

【目的】肺はペプチド性医薬品等の投与経路として注目を集めているが、肺胞上皮に存在する薬物輸送システムに関しては不明な点が多い。Pept2 は、ジペプチド、トリペプチドおよびこれらに構造の類似した薬物を輸送するプロトン共役型のトランスポーターである。近年、肺において Pept2 の発現が報告されていることから、Pept2 はペプチド様薬物の経肺投与の重要なターゲットとなる可能性がある。しかし、肺胞上皮は II 型および I 型細胞から構成されているにもかかわらず、II 型細胞と I 型細胞、さらには II 型-I 型分化転換過程にわけて Pept2 の発現・機能を比較解析した報告例はない。本研究ではラット肺より単離した初代培養 II 型細胞および II 型から分化転換させた I 型細胞を用いて Pept2 の発現や機能の比較解析を行うとともに、II 型-I 型分化転換と Pept2 の発現・機能変動との関係について精査した。

【方法】mRNA 発現は real-time PCR 法によって解析した。輸送活性は [³H]glycylsarcosine (Gly-Sar) を含む基質溶液を細胞に添加し、一定時間インキュベーション後、細胞内への取り込み量を測定することで評価した。

【結果・考察】Pept2 の mRNA 発現レベルは肺胞上皮 I 型細胞に比較して、II 型細胞で高かった。II 型細胞における [³H]Gly-Sar の取り込みには pH 依存性が認められ、また Pept2 阻害剤である cefadroxil によって阻害された。一方、I 型細胞では明確な Pept2 活性は認められなかった。さらに培養日数の経過とともに II 型から I 型への分化転換が進行し、Pept2 の mRNA 発現および機能が低下した。従って、Pept2 は肺胞上皮 II 型細胞で発現・機能しているが、I 型への分化転換に伴って消失するものと考えられた。