

27AB-pm008

p-アミノ安息香酸の Caco-2 細胞における N-アセチル抱合代謝と膜輸送連関に関する検討

○大浦 華代子¹, 高木 悠資², 黒川 敬介², 前田 和哉³, 楠原 洋之³, 今井 輝子² (熊本大院先導機構, ²熊本大薬, ³東大院薬)

【目的】生体異物が小腸上皮細胞にて代謝されると、化学構造や物性の変化に伴い、代謝物は親化合物とは異なった膜輸送を示すことがある。N-acetyltransferase 1 (NAT1) はヒト小腸において芳香族アミン類をアセチル抱合代謝することが知られているが、基質と代謝物の小腸粘膜輸送について詳細に検討された例は少ない。このような膜輸送機構はヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞を用いてよく解析されるが、Caco-2 細胞での NAT1 活性は詳細に検討されていない。そこで、本研究では NAT1 基質の *p*-aminobenzoate (PABA) を用いて、Caco-2 細胞の NAT 活性、および細胞単層膜を介した透過過程における代謝と膜輸送について検討した。

【方法】Caco-2 細胞ホモジネート 9000g 上清 (S9) 分画における PABA の代謝速度を測定した。Caco-2 細胞単層膜の apical (AP) 側に PABA を添加し、AP 側および basolateral (BL) 側の PABA と N-acetyl-PABA の濃度を経時的に測定した。

【結果・考察】PABA は Caco-2 細胞 S9 においてアセチル抱合化され、N-acetyl-PABA が生成したことから Caco-2 細胞は NAT1 活性を有することが明らかとなった。PABA (10-150 μM) の Caco-2 細胞単層膜を介した透過においても、PABA は N-acetyl-PABA に速やかに代謝され、BL 側には N-acetyl-PABA が PABA より多く透過した。200-1000 μM の PABA の透過では、PABA の代謝に飽和が見られ、PABA の細胞内蓄積と BL 側への透過が添加濃度に依存して増加した。N-acetyl-PABA は AP 側にも透過されたが、興味深いことに、AP 側より BL 側へ 4 倍の速い速度で透過した。そこで、N-acetyl-PABA の経細胞輸送を評価した結果、BL 側から AP 側の透過に比べ、AP 側から BL 側への透過において高い輸送活性がみられた。現在、BL 膜上の OST α/β や MRP3 などのトランスポーターが N-acetyl-PABA の輸送に寄与するのか検討している。