

22P-am07S

ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1A2 の pH 依存的輸送特性

○森田 時生¹, 秋好 健志¹, 片岡 寛樹¹, 矢島 広大¹, 今岡 鮎子¹, 片山 和浩¹, 杉本 芳一¹, 大谷 壽一¹ (¹慶應義塾大学薬学部)

【目的】有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1A2 は小腸や腎臓、血液脳関門などに発現している。我々はこれまでに、OATP1A2 を介した代表的基質 estrone 3-sulfate (E3S) の輸送活性が酸性下で上昇することを示した。そこで本研究では、この特性をより詳細に解析するために、OATP1A2 を介した輸送のキネティクスならびに阻害剤感受性の pH 依存性について検討した。

【方法】OATP1A2 安定発現 HEK293 細胞株を用いて、pH 6.3 と 7.4 における 0.3 μM ~3 mM [³H]E3S の初期取り込み速度をシリコンレイヤー法により測定し、輸送の濃度依存性を評価した。また、0.3 μM E3S 輸送活性に対する gefitinib (10 μM), verapamil (100 μM), sulfobromophthalein (BSP; 100 μM), naringin (300 μM), levofloxacin (300 μM), methotrexate (300 μM) の影響を両 pH で比較した。

【結果・考察】Eadie-Hofstee plot 解析から、OATP1A2 による E3S 輸送はどちらの pH においても 2 相性を示し、特に pH 6.3 においてより明瞭であった。さらに高親和性輸送のミカエリス定数 (K_m) は、pH の低下に伴い有意に低下した。すなわち、pH の低下に伴う輸送活性の上昇は、高親和性コンポーネントの基質親和性の亢進による輸送活性の上昇が寄与している可能性がある。また、pH 6.3 では検討したすべての阻害剤で有意な阻害が認められたのに対して、pH 7.4 では、gefitinib や levofloxacin の阻害活性は減弱し、methotrexate による阻害は消失した。すなわち、阻害剤の種類により pH の影響は異なると考えられる。以上より、小腸粘膜や腎遠位尿細管等の低 pH 環境下では OATP1A2 の輸送活性は亢進しており、さらに阻害剤の影響も他の組織とは異なる可能性がある。