

22PO-am211

線虫の加齢に伴う腸内オルガネラ HEBE 顆粒の形成・消失とオリゴペプチド輸送体 PEPT-1 基質の取り込み

錦織 健児¹, 丹治 貴博¹, 白石 博久¹, ○大橋 綾子¹ (¹岩手医大薬)

線虫 *C. elegans* の腸細胞内には種々の顆粒状オルガネラが存在し、腸の多様な機能を担っている。その一つである HEBE (HAF-4/HAF-9-Enriched Body Evanescent with age) 顆粒は、若い成虫に豊富に存在し、加齢や絶食により消失することから、内外の変化に応答するという特徴を有する。これまでに我々は、feeding RNAi の手法等を用いて、HEBE 顆粒形成には、顆粒膜上に局在するペプチド輸送性 ABC 輸送体 HAF-4/HAF-9 が必要であること、更にこの顆粒の形成には V-ATPase サブユニット、Na⁺/H⁺交換体 NHX-2、オリゴペプチド/H⁺共輸送体 PEPT-1 等も関与することを報告してきた (第 137 回 日本薬学会年会)。

V-ATPase や NHX-2 がプロトン輸送に関与することから、これらの遺伝子発現の抑制により、PEPT-1 の機能が低下するか否かを調べた。PEPT-1 の機能を測定する方法として、線虫に PEPT-1 の基質蛍光ペプチド (β -Ala-Lys-AMCA) を与え、腸細胞内への蓄積を観察した。その結果、V-ATPase や NHX-2 の RNAi 処理により細胞内の AMCA 蛍光が減弱したことから、PEPT-1 の機能が低下していると考えられた。

次に、成長や加齢に伴う PEPT-1 基質の細胞内取り込みの変動を、同じ蛍光ペプチドを用いて解析した。HEBE 顆粒が形成され始める若齢の幼虫では、若い成虫に比べて腸内の AMCA 蛍光は弱まっていた。また、HEBE 顆粒の減少した老齢の成虫でも、若い成虫に比べて AMCA 蛍光は減弱した。このような成長段階に応じた HEBE 顆粒の存在量と細胞内 PEPT-1 基質の相関から、PEPT-1 による基質輸送と HEBE 顆粒の形成・消失は関連していると考えられた。細胞外からペプチド輸送体を介して取り込まれたペプチドの細胞内動態に、HEBE 顆粒がどのように関与するのかが興味深く、ペプチド性分子の体内動態の新たな一面の解明が期待される。