

薬物取り込み・排出トランスポーターの細胞膜ソーティングの分子機構と薬理的意義

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-06-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kato, Yukio メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060509

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



[◀ Back to previous page](#)

薬物取り込み・排出トランスポーターの細胞膜ソーティングの分子機構と薬理的意義

Research Project

Project/Area Number	16044217
Research Category	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas
Allocation Type	Single-year Grants
Review Section	Biological Sciences
Research Institution	Kanazawa University
Principal Investigator	加藤 将夫 金沢大学, 自然科学研究科, 助教授 (30251440)
Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)	辻 彰 金沢大学, 自然科学研究科, 教授 (10019664)
Project Period (FY)	2004 – 2005
Project Status	Completed (Fiscal Year 2005)
Budget Amount *help	¥5,700,000 (Direct Cost: ¥5,700,000) Fiscal Year 2005: ¥2,700,000 (Direct Cost: ¥2,700,000) Fiscal Year 2004: ¥3,000,000 (Direct Cost: ¥3,000,000)

All

Keywords 細胞内sorting / トランスポーター / アピカル膜 / PDZタンパク質 / タンパク質間相互作用 / 異物排除 / yeast two-hybrid / 薬物輸送

Research Abstract

我々は、昨年度の本特定領域研究において、腎臓や小腸の上皮細胞刷子縁膜や肝臓の血液側膜に発現する薬物トランスポーター群とPDZタンパク質群との特異的な相互作用を見出すとともに、PDZタンパク質の一つであるPDZK1が有機カチオントランスポーターOCTN2やペプチドトランスポーターPEPT2の機能制御因子であることを見出した。本年度は、PDZタンパク質群の薬理的意義をさらに追究するため、ともにPDZタンパク質と結合するペプチドトランスポーターPEPT1とその輸送駆動力であるH⁺/H⁺ exchanger (NHE)3との機能的カップリング、およびPDZK1のホモログであるPDZK2によるトランスポーター機能制御について検討した。NHE3がPEPT1と同時に存在すると、PEPT1による基質輸送能が上昇し、輸送にNa依存性が見られるとともに、より高いpH条件下でも効率的な輸送の見られることを示した。このことは、PDZタンパク質との結合により両者が近接して存在することで、PEPT1によるペプチドや基質薬物輸送がより効率的に行なわれることを示唆する。一方、PDZK2はPDZK1と同様、OCTN2の輸送機能を促進したものの、PDZK1が細胞表面でのOCTN2の発現量に影響を与えないのに対し、PDZK2はOCTN2の発現量を上昇させることが示された。このことはPDZK2がOCTN2の輸送機能よりもむしろソーティングの制御に関与することを示唆する。さらに薬理的意義を強く示唆するため、臨床応用の進められているモデル薬物として尿酸生成成阻害薬Y-700を用い、その肝細胞における輸送メカニズムを明らかにした。以上、本研究ではPDZタンパク質群のいくつかの薬理的意義を示唆し、薬物動態において重要なタンパク質群である可能性を明らかとすることができた。

Report (2 results)

2005 Annual Research Report

2004 Annual Research Report

Research Products (5 results)

All	2006	2005	2004	Other
All	Journal Article			

[Journal Article] Carrier-mediated hepatic uptake of a novel non-renal excretion type uric acid generation inhibitor, Y-700.

2006 ▾

[Journal Article] Na⁺/H⁺ exchanger 3 affects transport property of H⁺/oligopeptide transporter 1.

2005 ▾

[Journal Article] PDZK1 directly regulates the function of organic cation/camitine transporter OCTN2.

2005 ▾

[Journal Article] Screening of the interaction between xenobiotic transporters and PDZ proteins.

2004 ▾

[Journal Article] Regulation of drug transporters by PDZ adaptor proteins and nuclear receptors.

▾

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-16044217/>

Published: 2004-03-31 Modified: 2018-03-28