

# ゼノバイオティックス取り込み・排出輸送と化学変換がシンクロナイズした生体防御機構

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-10-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Tsuji, Akira メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00060748">https://doi.org/10.24517/00060748</a>

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



# ゼノバイオティクス取り込み・排出輸送と化学変換がシンクロナイズした生体防御機構

Research Project

All

## Project/Area Number

11167237

## Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas (A)

## Allocation Type

Single-year Grants

## Review Section

Science and Engineering

## Research Institution

Kanazawa University

## Principal Investigator

辻 彰 金沢大学, 薬学部, 教授 (10019664)

## Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

玉井 郁巳 (玉井 郁己) 金沢大学, 大学院・自然科学研究科, 助教授 (20155237)

## Project Period (FY)

1999 - 2000

## Project Status

Completed (Fiscal Year 2000)

## Budget Amount \*help

**¥4,400,000 (Direct Cost: ¥4,400,000)**

Fiscal Year 2000: ¥2,400,000 (Direct Cost: ¥2,400,000)

Fiscal Year 1999: ¥2,000,000 (Direct Cost: ¥2,000,000)

## Keywords

カルニチン / トランスポーター / ゼノバイオティクス / テトラエチルアンモニウム / 尿細管再吸収 / 尿細管分泌 / 生体防御 / シンクロナイゼーション / 有機カチオン / 有機アニオン / ペプチド / 遺伝子クローニン /  $\beta$ -ラクタム抗生物質 / ニューキノロン抗菌薬

## Research Abstract

研究代表者等がこれまでにクローニングしたOCTN2は、全身性カルニチン欠損症の原因遺伝子である。本年度我々はマウスよりOCTN2のホモログとして、OCTN1およびOCTN3のクローニングを行い、生理的物質の維持とゼノバイオティクスの排除への関与について検討を行った。

OCTN1、OCTN2、OCTN3はいずれも腎臓に共通して発現が認められたが、OCTN3は精巣でもっとも高い発現を示した。各遺伝子産物について、カルニチンおよび有機カチオン性ゼノバイオティクス(TEA)の取り込み活性を測定した結果、OCTN1およびOCTN2はNa<sup>+</sup>依存的に、OCTN3はNa<sup>+</sup>非依存的にカルニチンを輸送された。またOCTN1およびOCTN2はTEAを輸送したのに対し、OCTN3は輸送しなかった。よって遺伝子の存在がマウスのみを確認されているOCTN3は、カルニチンに対して特異性が高い特徴的なトランスポーターであることが明らかとなった。OCTN3のカルニチン輸送はNa<sup>+</sup>非依存的でその発現が精巣に特に強く認められることから、生理的には精巣での役割が主であると考えられた。OCTN1のカルニチン輸送活性はOCTN2、OCTN3と比べ非常に低いことから、OCTN1が有機カチオントランスポーターとして重要な役割を持つと考えられた。OCTN2はカルニチンおよびTEAのいずれも効率的に輸送するが、腎尿管における輸送の方向性は、カルニチンがNa<sup>+</sup>依存的に再吸収方向に輸送されるのに対して、TEAは分泌方向の輸送となる。すなわち、OCTN2は生体に必要なカルニチンの再吸収と生体異物である有機カチオンの分泌に働く多機能性トランスポーターであることが示された。これらの結果は、OCTN2によるカルニチンのinfluxとTEAのeffluxがシンクロナイズしていることを示すものであり、OCTN2が生理的物質の維持とゼノバイオティクスの排除とがシンクロナイズした生体防御機構の一部として機能している可能性が考えられた。

## Report (2 results)

2000 Annual Research Report

1999 Annual Research Report

## Research Products (23 results)

All	Other
All	Publications

[Publications] Nakanishi,T.: "Cancer cell-targeted drug delivery utilizing oligopeptide transport activity"Int.J.Cancer. 88 · 2. 274-280 (2000) ▼

[Publications] Hirohashi,T.: "Function and expression of multidrug resistance-associated protein family in human colon adenocarcinoma cells (Caco-2)"J.Pharmacol.Exp.Ther.. 292 · 1. 265-270 (2000) ▼

[Publications] Tamai,I.: "Transporter-mediated permeation of drugs across the blood-brain barrier"J.Pharm.Sci.. 89. 1371-1388 (2000) ▼

[Publications] Tamai,I.: "Molecular and functional characterization of organic cation/carnitine transporter family in mice"J.Biol.Chem.. 275 · 51. 40064-40072 (2000) ▼

[Publications] Mayatepek,E.: "Two novel missense mutations of the OCTN2 gene (W283R and V446F) in a patient with primary systemic carnitine deficiency"Hum.Mutat.. 15 · 1. 118 (2000) ▼

[Publications] Tamai,I.: "Limited distribution of new quinolone antibacterial agents into brain caused by multiple efflux transporters at the blood-brain barrier"J.Pharmacol.Exp.Ther.. 295 · 1. 146-152 (2000) ▼

[Publications] Tamai,I.: "Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family"Biochem.Biophys.Res.Commun.. 273 · 1. 251-260 (2000) ▼

[Publications] Uchino,H.: "Faropenem transport across the renal epithelial luminal membrane via inorganic phosphate transporter Npt1"Antimicrob.Agents Chemother.. 44 · 3. 574-577 (2000) ▼

[Publications] J. Nezu: "Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter"Nature Genet.. 21(1). 91-94 (1999) ▼

[Publications] T. Shiraga: "Cellular and molecular mechanisms of dietary regulation on rat intestinal H<sup>+</sup>/peptide transporter PepT1"Gastroenterology. 116(2). 354-362 (1999) ▼

[Publications] K. Yokogawa: "Decreased tissue distribution of L-carnitine in juvenile visceral steatosis mice"J. Pharmacol. Exp. Ther.. 289(1). 224-230 (1999) ▼

[Publications] M. Murata: "Carrier-mediated lung distribution of HSR-903, a new quinolone antibacterial agent"J. Pharmacol. Exp. Ther.. 289(1). 79-84 (1999) ▼

[Publications] H. Sasabe: "Differences in the hepatobiliary transport of two quinolone antibiotics, grepafloxacin and lomefloxacin, in the rat"Baiopharm. Drug Dispos.. 20(3). 151-158 (1999) ▼

[Publications] H. Yabuuchi: "Novel membrane transporter OCTN1 mediates Yabutspecific, bidirectional and pH-dependent transport of organic cations"J. Pharmacol. Exp. Ther.. 289(2). 768-773 (1999) ▼

[Publications] M. Murata: "Efflux transport of a new quinolone antibacterial agent, HSR-903, across the blood-brain barrier"J. Pharmacol. Exp. Ther.. 290(1). 51-57 (1999) ▼

[Publications] K. Yokogawa: "P-Glycoprotein-dependent disposition kinetics of tacrolimus : Studies in mdr 1a knockout mice"Pharm. Res.. 16(8). 1213-1218 (1999) ▼

[Publications] K. Yokogawa: "Characteristics of L-carnitine transport in cultured hepatoma HLF cells from man"Pharm. Res.. 51(8). 935-940 (1999) ▼

[Publications] K. Yokogawa: "Loss of wild-type carrier-mediated L-carnitine transport activity in hepatocytes of juvenile visceral steatosis mice"Hepatology. 30(4). 997-1001 (1999) ▼

[Publications] I. Tamai: "Immunohistochemical and functional characterization of pH-dependent intestinal absorption of weak organic acids by monocarboxylic acid transporter MCT1"J. Pharm. Pharmacol.. 51(10). 1113-1121 (1999) ▼

[Publications] T. Ogihara: "Structural characterization of substrates for the anion exchange transporter in Caco-2 cells"J. Pharm. Sci.. 88(11). 1217-1221 (1999) ▼

[Publications] R. Ohashi: "Na<sup>+</sup>-dependent carnitine transport by OCTN2 and its pharmacological and toxicological relevance"J. Pharmacol. Exp. Ther.. 291(2). 778-784 (1999) ▼

[Publications] A. Koizumi: "Genetic epidemiology on carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotype characterizations in Japanese pedigree with primary"Hum. Mol. Genet.. 8(12). 2247-2254 (1999) ▼

[Publications] M. Kawahara: "Physiologically based pharmacokinetics of digoxin in mdr 1a knockout mice"J. Pharm. Sci.. 88(12). 1281-1287 (1999) ▼

URL:

Published: 1999-03-31 Modified: 2018-03-28