

薬物トランスポーター群の分子認識・輸送の多様性の解明とその創薬への応用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-06-24 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	https://doi.org/10.24517/00066499

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



薬物トランスポーター群の分子認識・輸送の多様性の解明とその創薬への応用

Research Project

All

Project/Area Number

11877393

Research Category

Grant-in-Aid for Exploratory Research

Allocation Type

Single-year Grants

Research Field

医薬分子機能学

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

辻 彰 金沢大学, 薬学部, 教授 (10019664)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

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

Project Period (FY)

1999

Project Status

Completed (Fiscal Year 1999)

Keywords

トランスポーター / 有機カチオン / クローニング / カルニチン / 突然変異 / 遺伝子欠損動物 / P-糖タンパク質 / 組織分布

Research Abstract

本研究の実施により以下の成果を得た。

1. 抗MCT1抗体を調製し、MCT1タンパク質の小腸における局在性を明らかにした。2. pH依存的有機カチオントランスポーターであるOCTN1は[⁺TEAの

みならず、 $[^3\text{H}]$ pyrilamine, $[^3\text{H}]$ quinidine, $[^3\text{H}]$ verapamilや $[^3\text{H}]$ carnitineをも認識し輸送する有機カチオンアンチポーターであることを明らかにした。3.OCTN1のホモログであるOCTN2のクローニングに成功した。組織分布性をノーザンブロットによって解析したところ、ヒトOCTN1と同様に生体内に広く分布し、特に腎臓、胎盤、心臓、筋肉などに強い発現が見られた。また、胎児組織や腫瘍細胞株にも広く分布していることがわかった。OCTN2の輸送機能について検討したところ、 Na^+ 依存性の高親和性カルニチントランスポーターであることが明らかとなった。4.カルニチン欠損患者におけるOCTN2遺伝子を測定したところ、コード領域における113bpの遺伝子欠失、1塩基挿入によるフレームシフト、1遺伝子置換による停止コドンの出現、ならびにイントロン部位における1塩基置換が見いだされた。これらのヒトOCTN2遺伝子変異はいずれも正常なヒトOCTN2タンパクの生成を妨げる変異であることが推定された。5.遺伝的にカルニチン欠乏症を示すマウス(jvs)を用いて、OCTN2遺伝子の変異とカルニチン輸送活性の変動との関連について検討したところ、OCTN2遺伝子の点突然変異により、主要臓器におけるカルニチン輸送能が低下し、そのためカルニチンの組織分布が減少したことを見出した。これらの発見によってヒトにおいてもOCTN2遺伝子がカルニチン欠損症の原因遺伝子であることを証明することができた。6.mdr1a遺伝子欠損マウスを用いてin vivoおよびin vitro実験を行いtacrolimusおよびdigoxinの体内動態を薬物速度論的に解析した結果、これら薬物の脳からの排出にP-糖蛋白質が機能していることを明らかにした。

Report (1 results)


1999 Annual Research Report


Research Products (15 results)


All Other

All Publications (15 results)

- [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^+ /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 multispecific, 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 mdr1a knockout mice."Pharm.Res.. 16(8). 1213-1218 (1999) ▼
- [Publications] K.Yokogawa: "Characteristics of L-carnitine transport in cultured hepatoma HLF cells from man."J.Pharm.Pharmacol.. 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(1). 1217-1221 (1999) ▼

[Publications] R. Ohashi: "Na⁺-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 pedigrees with primary" *Hum. Mol. Genet.* 8(12), 2247-2254 (1999) 

[Publications] M. Kawahara: "Physiologically based pharmacokinetics of digoxin in mdr1a knockout mice." *J. Pharm. Sci.* 88(12), 1281-1287 (1999) 

URL:

Published: 2001-10-22 Modified: 2016-04-21