

Na⁺/モノカルボン酸共輸送担体(SLC5A8,SMCT1)の 新たな基質認識機構および生理的意義の解明

東邦大学医療センター佐倉病院 薬剤部 杉尾和昭 (H18卒)



SMCT1 (Sodium-coupled monocarboxylate transporter 1)は、大腸の上皮細胞や腎尿細管刷子縁膜といった吸収に関わる組織に発現し、Na⁺との共輸送でピルビン酸や乳酸などのケトン体や短鎖脂肪酸、水溶性ビタミンのニコチン酸など生体の恒常性維持に重要なモノカルボン酸化合物を輸送し、体内に貯留する役割を担う輸送担体である。また、SMCT1は基質認識においてカルボキシル基を必須とするが、母核構造に対する認識についてはある程度の寛容性を有するためブロードな基質認識を行っている。医薬品にもモノカルボン酸化合物は数多く存在し、SMCT1はこれらモノカルボン酸化合物の体内動態の変動を引き起こす、薬物相互作用を考える上で重要な輸送担体の一つと考えられる。従って、生理的にも薬物動態学的にもSMCT1は重要な輸送担体の一つであり、その基質認識機構の解明は重要な意義を持つ。

発表者は、腎毒性を引き起こすモノカルボン酸化合物のフェノキシ酢酸系除草剤の一つである2,4-dichlorophenoxy acetic acid (2,4-D)をモデル化合物として、SMCT1の新たな基質認識機構および生理的意義の解明を目的として研究を行った。

【結果および考察】

1 hSMCT1を介した2,4-Dの基質認識機構の解明およびhSMCT1を介した2,4-D輸送の腎毒性への関与

hSMCT1 アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いた卵母細胞への2,4-Dの取り込みおよび速度論的解析から、これまでの報告にある様々なモノカルボン酸と同様に2,4-DがhSMCT1により輸送されることを証明した。また、ウサギ腎刷子縁膜ベシクルを用いた検討から、腎尿細管刷子縁膜に局在するSmct1を介した2,4-D再吸収による濃縮をもたらす腎毒性メカニズムが示された。

2 hSMCT1の新たな基質認識性の法則

2,4-Dの母核構造のフェノキシ酢酸を基本骨格とする様々な2,4-D誘導体を用いた構造活性相関および表面電荷の検討から、hSMCT1が正電荷を有するモノカルボン酸(双極性化合物、アミノ酸)を認識する能力を有する可能性が示唆された。一方、基質結合ポケットについての詳細は、実際のSMCT1の結晶構造解析に基づいて検討を行う必要があり、今後の研究による進展が望まれる。

3 hSMCT1が有する双極性化合物(アミノ酸)輸送能力

中性アミノ酸輸送系のモデル基質であるcycloleucineや2-amino-isobutyric acidなど様々なアミノ酸誘導体を用いた検討から、hSMCT1がこれら中性アミノ酸だけでなく、嵩高い環状アミノ酸誘導体も輸送する能力を有することが明らかになった。また、hSMCT1がL-CysやL-Met、L-Alaなど中性のL-アミノ酸も認識し輸送することも明らかになった。これより、hSMCT1がアミノ酸を認識し輸送することができる能力を有することを新たに見出した。

以上より、SMCT1の腎臓における新たな生理的意義として、生体内に重要なモノカルボン酸だけでなく、アミノ酸まで幅広く認識するSMCT1を介した再吸収機構が推察された。