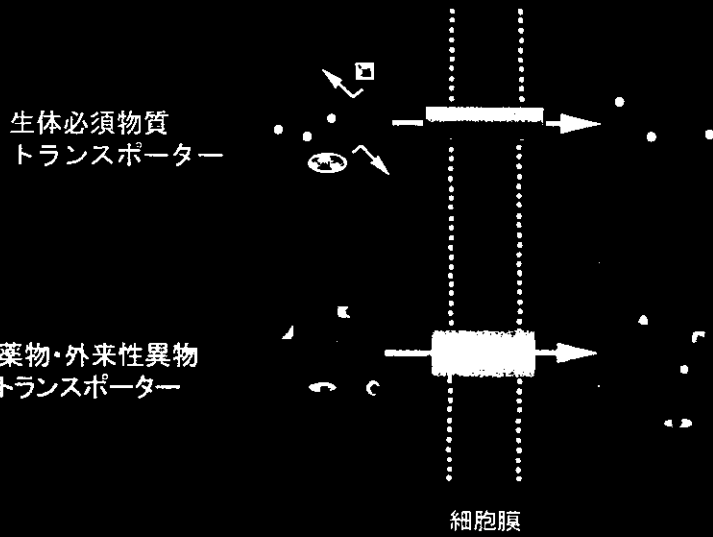


トランスポーターの基質選択性



生体必須物質
トランスポーター

薬物・外来性異物
トランスポーター

狭い基質選択性

広い基質選択性

栄養素、神経伝達物質
などの輸送

生体異物・代謝物
の輸送

トランスポーターとは？

トキシコロジーとトランスポーター

Transporter-mediated Toxicity

- 新規有機アニオントランスポーター
- 悪性腫瘍とアミノ酸トランスポーター
 - 悪性腫瘍における発現
 - LAT1抑制による細胞増殖抑制
 - LAT1抑制による細胞増殖抑制の細胞内機序
 - シグナル系解析からのアプローチ
 - LAT1抑制による細胞増殖抑制の細胞内機序
 - DNAマイクロアレイ解析からのアプローチ

トキシコロジーとトランスポーター

生体必須物質トランスポーターを標的とする毒性(薬効)の発現

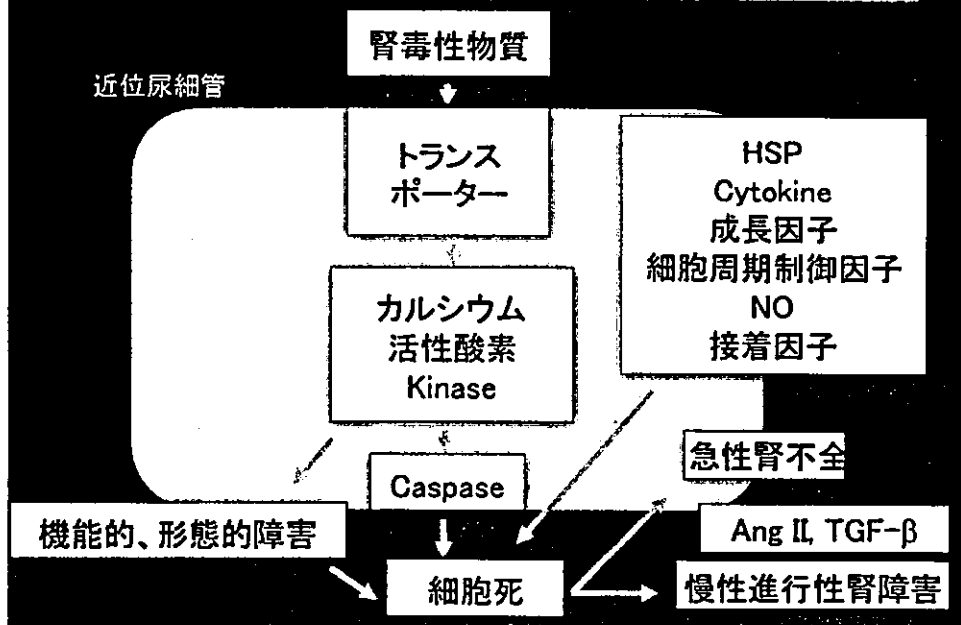
薬物・外来性異物トランスポーターを介する毒性物質(薬物)の細胞内侵入による毒性の発現
Transporter-mediated Toxicity

トランスポーターとトキシコロジー

生体必須物質トランスポーターを標的とする毒性(薬効)の発現

薬物・外来性異物トランスポーターを介する毒性物質(薬物)の細胞内侵入による毒性の発現
Transporter-mediated Toxicity

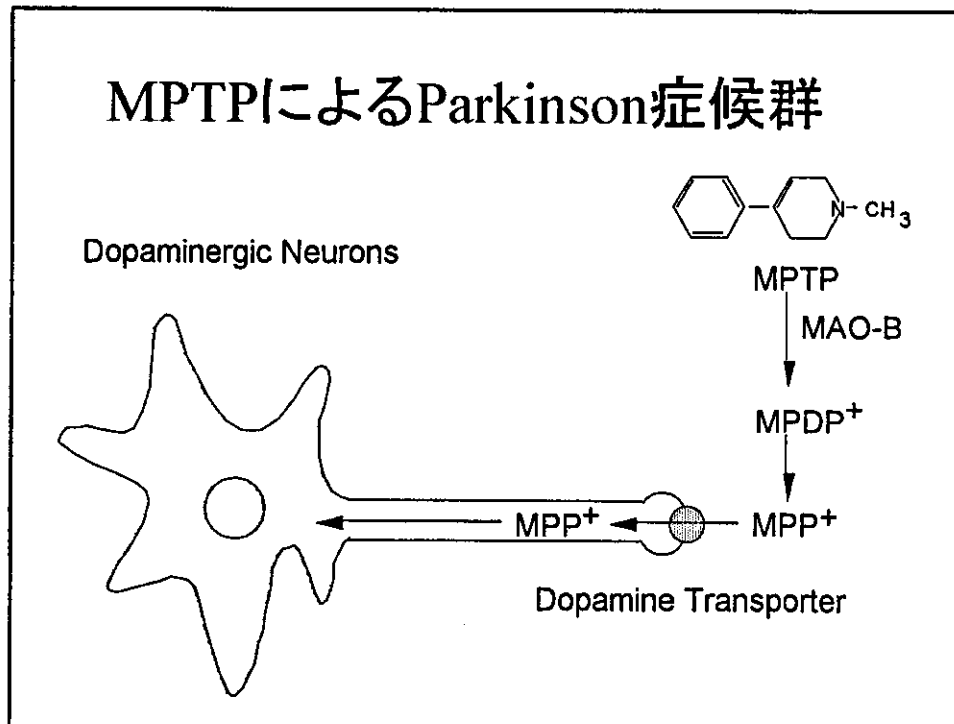
腎毒性(尿細管障害)の分子機構



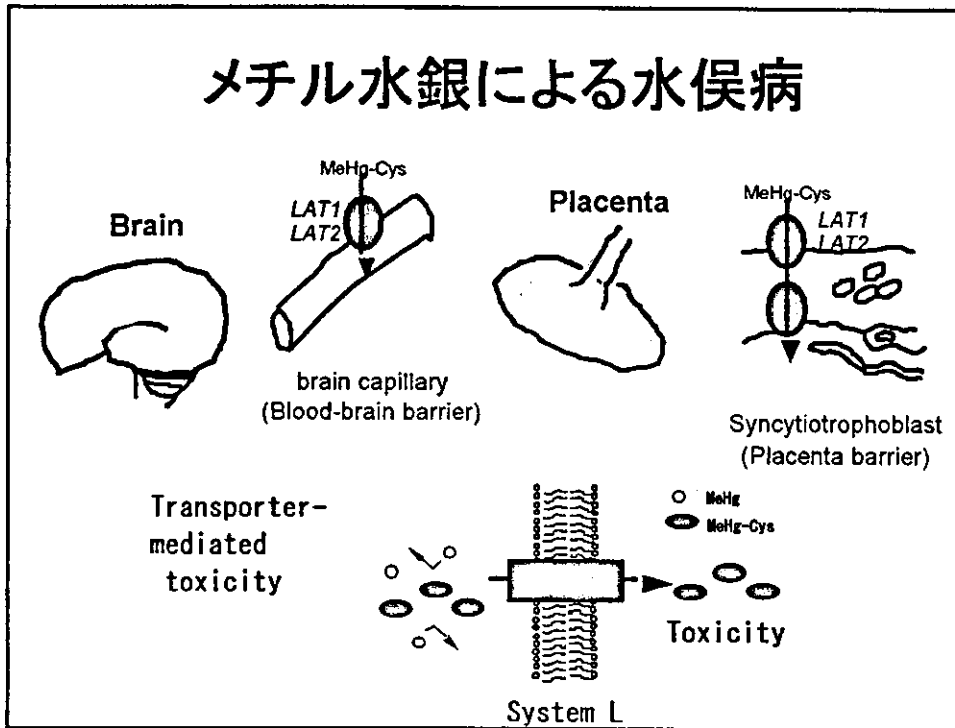
Transporter-mediated toxicity

- MPTPによるParkinson症候群
- メチル水銀による水俣病
- アニオン性薬物による尿細管障害

MPTPによるParkinson症候群



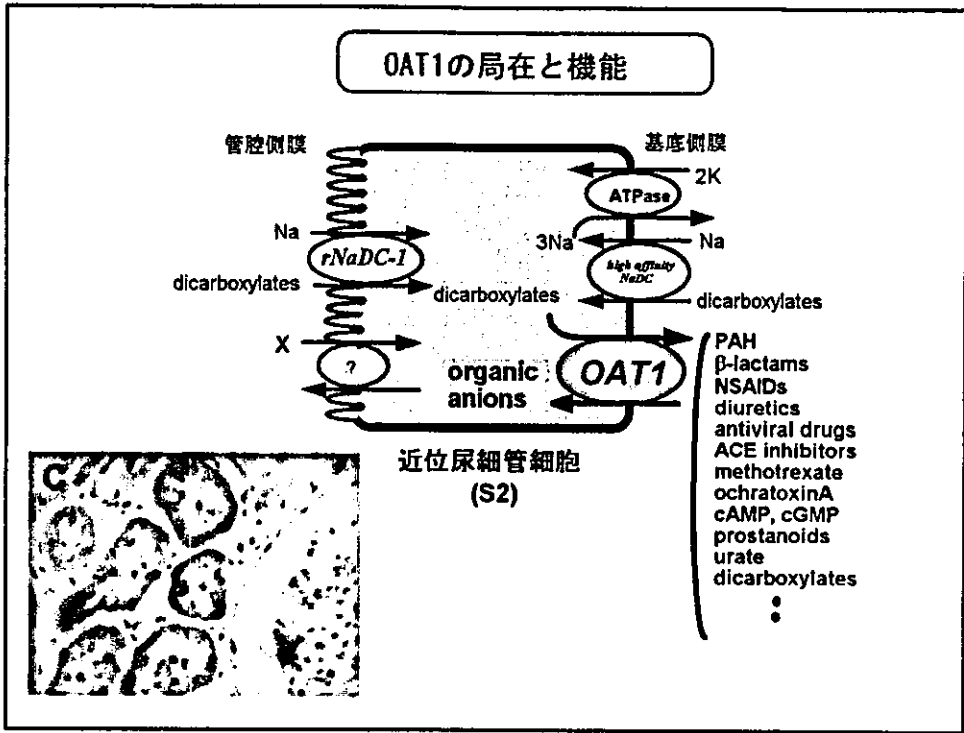
メチル水銀による水俣病



アニオン性薬物による尿細管障害

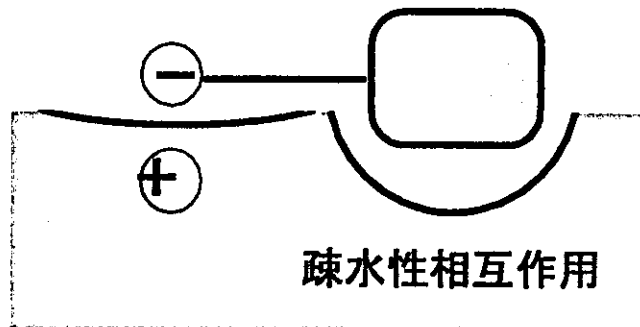
有機アニオントランスポーターにより、薬物が尿細管上皮に取り込まれ、毒性を発揮する。

OAT1の局在と機能



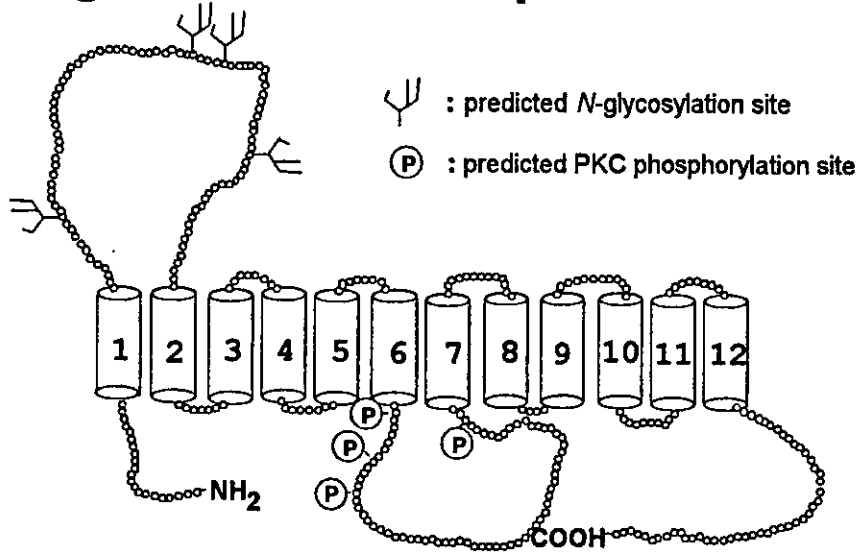
多選択性基質認識の機序

OAT1



- PAH
- β-lactams
- NSAIDs
- diuretics
- antiviral drugs
- ACE inhibitors
- methotrexate
- ochratoxinA
- cAMP, cGMP
- prostanoids
- urate
- dicarboxylates

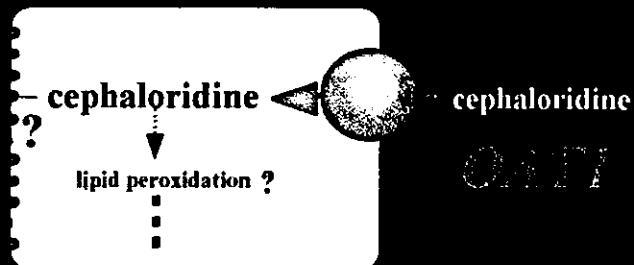
Organic anion transporter OAT1



Sekine et al. J. Biol. Chem. 272: 18526-18529, 1997.

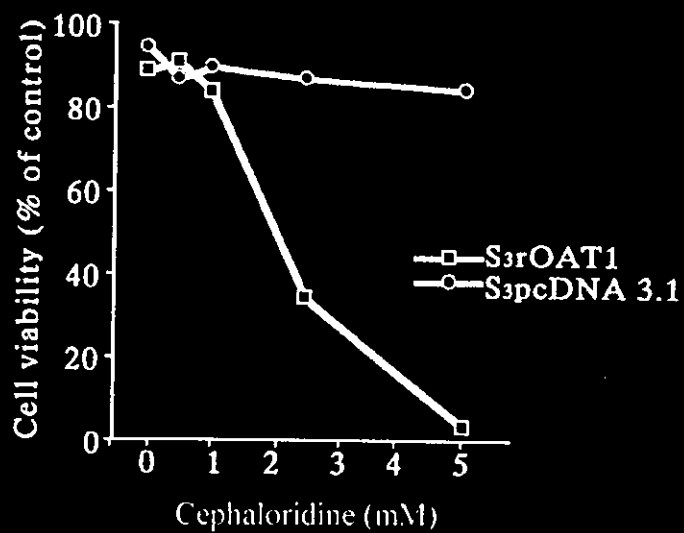
尿細管細胞へのセファロリジンの蓄積

probenecid

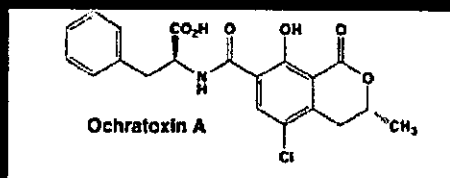


proximal tubule S2

CephaloridineのS3rOAT1および
S3pcDNA3.1の細胞生存率に対する影響

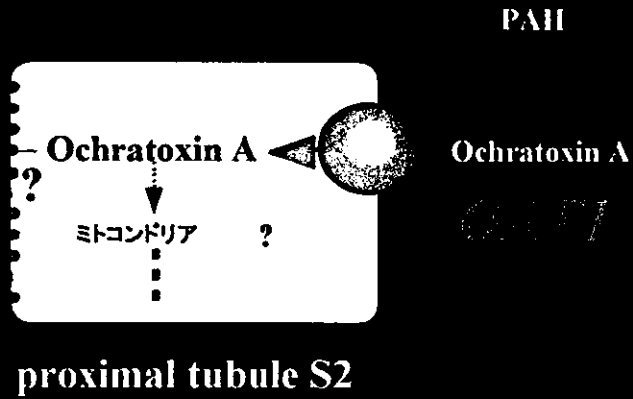


オクラトキシンA



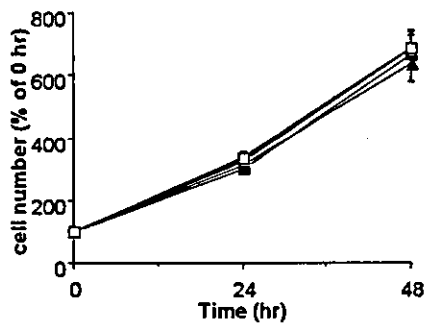
- Aspergillus, Penicilliumの産生するマイコトキシン
- 腎毒性、癌原性を持つ
- バルカン腎症(BEN)類似の慢性間質性腎症(CIN)

尿管細胞へのオクラトキシンAの蓄積

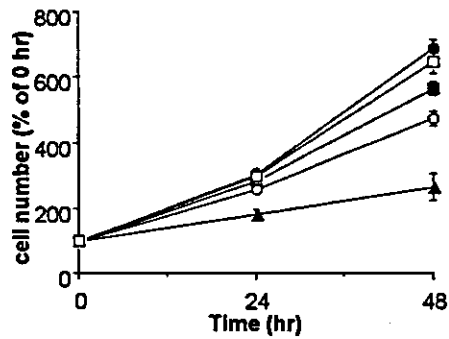


Effect of ochratoxin A on cell proliferation

A) S3 cells



B) OAT1-expressing S3 cells



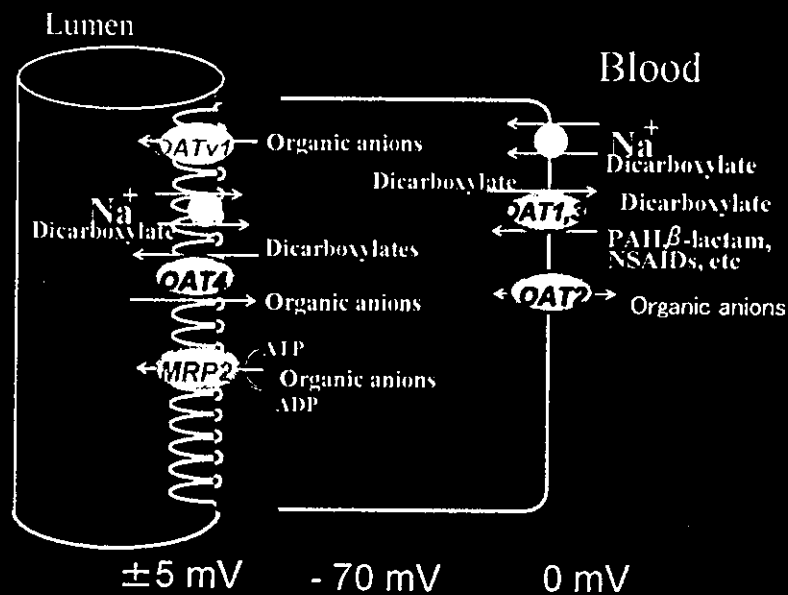
- Control
- 2 μ M ochratoxin A
- ▲ 10 μ M ochratoxin A
- 10 μ M ochratoxin A + 1 mM PAH
- 1 mM PAH

* : $p < 0.01$ vs Control
 † : $p < 0.01$ vs 10 μ M ochratoxin A

Transporter-mediated toxicity

- MPTPによるParkinson症候群
- メチル水銀による水俣病
- アニオン性薬物による尿細管障害
 - セファロリジン腎障害
 - マイコトキシンによる腎障害

近位尿細管における有機アニオン輸送メカニズム



トランスポーターとは?

トキソロジーとトランスポーター

Transporter-mediated Toxicity

-新規有機アニオントランスポーター

悪性腫瘍とアミノ酸トランスポーター

-悪性腫瘍における発現

-LAT1抑制による細胞増殖抑制

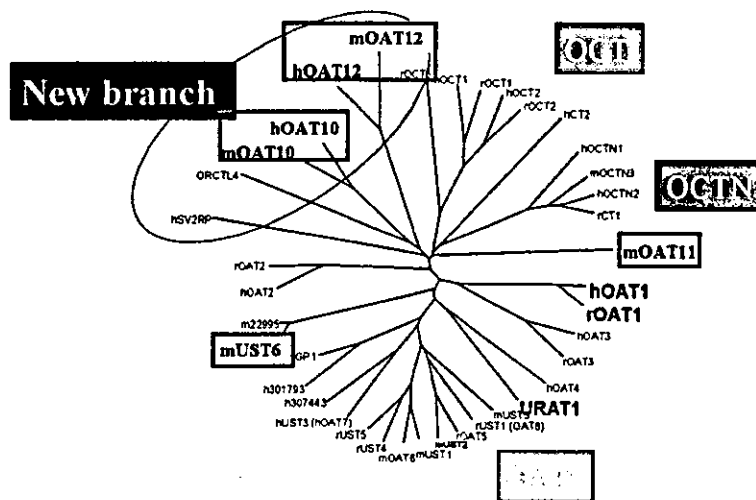
-LAT1抑制による細胞増殖抑制の細胞内機序

シグナル系解析からのアプローチ

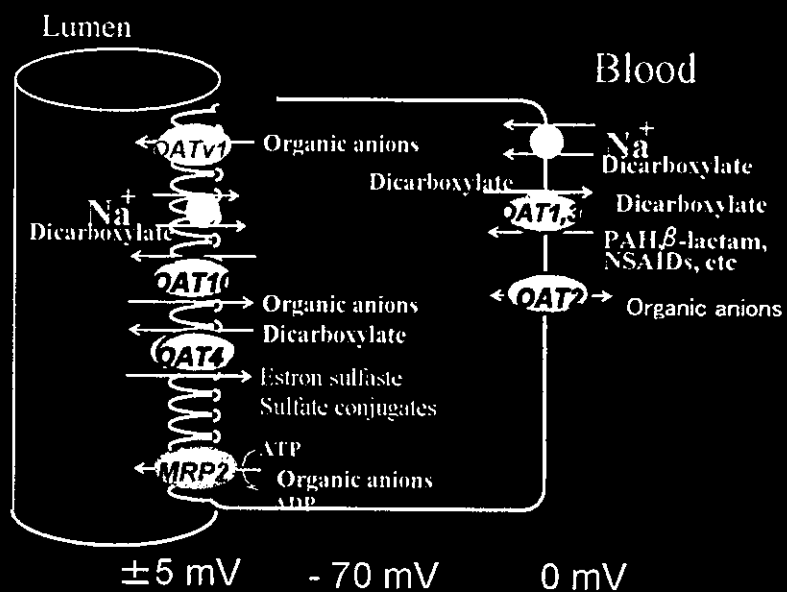
-LAT1抑制による細胞増殖抑制の細胞内機序

DNAマイクロアレイ解析からのアプローチ

SLC22 family orphan transporters



近位尿細管における有機アニオン輸送メカニズム



トランスポーターとトキシコロジー

生体必須物質トランスポーターを標的とする毒性(薬効)の発現

薬物・外来性異物トランスポーターを介する毒性物質(薬物)の細胞内侵入による毒性の発現

Transporter-mediated Toxicity

生体必須物質トランスポーターと病態

1. トランスポーター分子の機能不全
(低下)により生じる疾患。

遺伝子病(腎性低尿酸血症、シスチン尿症等)

2. 腫瘍細胞、炎症細胞の増殖維持、機能維持等に必須なトランスポーター:

病態形成の促進因子。

悪性腫瘍のアミノ酸トランスポーター

トランスポーターとは?

トキシコロジーとトランスポーター

Transporter-mediated Toxicity

新規有機アミノ酸トランスポーター

悪性腫瘍とアミノ酸トランスポーター

悪性腫瘍における発現

ILAT1抑制による細胞増殖抑制

ILAT1抑制による細胞増殖抑制の細胞内機序

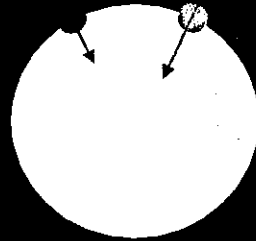
シグナル系解析からのアプローチ

ILAT1抑制による細胞増殖抑制の細胞内機序

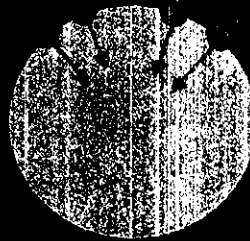
DNAマイクロアレイ解析からのアプローチ

Amino acid transporters in cancer: A target for anti-cancer therapy

glucose Amino acids glucose Amino acids



Normal cells



Transformed cells

Kyorin Univ. Sch. of Med. Yoshikatsu Kanai & Hitoshi Endou

Mammalian Amino Acid Transport systems

Neutral amino acids

Na⁺-dependent

A	Ala, Pro, <i>N</i> -methyl amino acids
G	Gly, Sar
B	Broad substrate selectivity
AS C	Ala, Ser, Thy, Cyst, (Gln)
N	Gln, Asn, His
β-system	β-Ala, Tau
y⁺ L	Neutral and basic amino acids

Na⁺-independent

L	Large neutral amino acid
asc	Ala, Ser, Thr, Cys
T	Aromatic amino acids
b^{0,+}	Neutral and basic amino acids

Basic amino acids

Na⁺-dependent

b^{0,+}	Neutral and basic amino acids
Na ⁺ -independent	
y⁺	Basic amino acids
b^{0,+}	Neutral and basic amino acids
y⁺ L	Neutral and basic amino acids

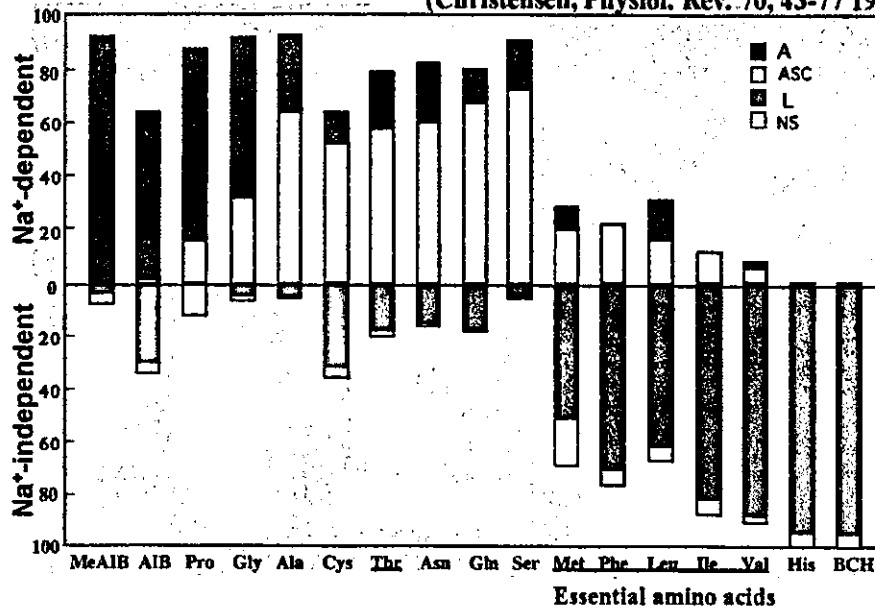
Acidic amino acids

Na⁺-dependent

X⁻AG	L-Glu, L/D-Asp
Na ⁺ -independent	
x⁻c	Cystine/Glu exchange

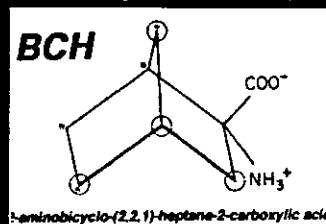
Amino acid transport systems in the plasma membrane

(Christensen, *Physiol. Rev.* 70, 43-77 1990)

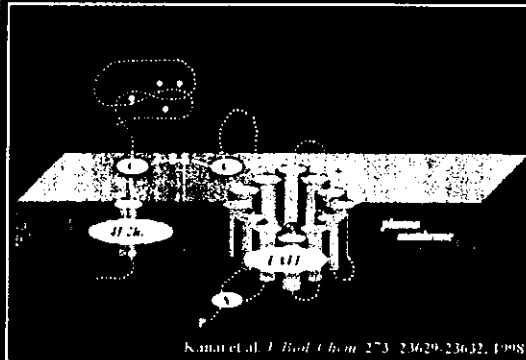


System L

- A Na⁺-independent transport system
- Transports neutral amino acids with bulky side chains
- Selective inhibitor: BCH (2-amino-bicyclo-(2,2,1)-heptane-2-carboxylic acid)



System L amino acid transporter

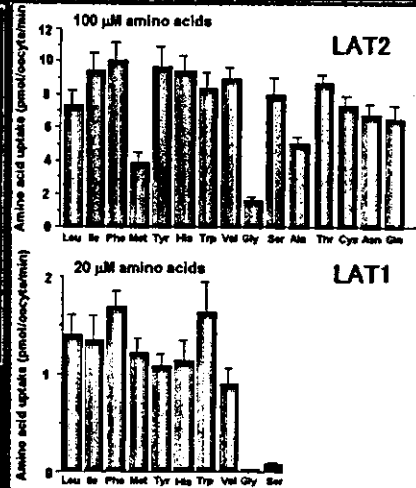


Heavy chain Light chain

4F2hc

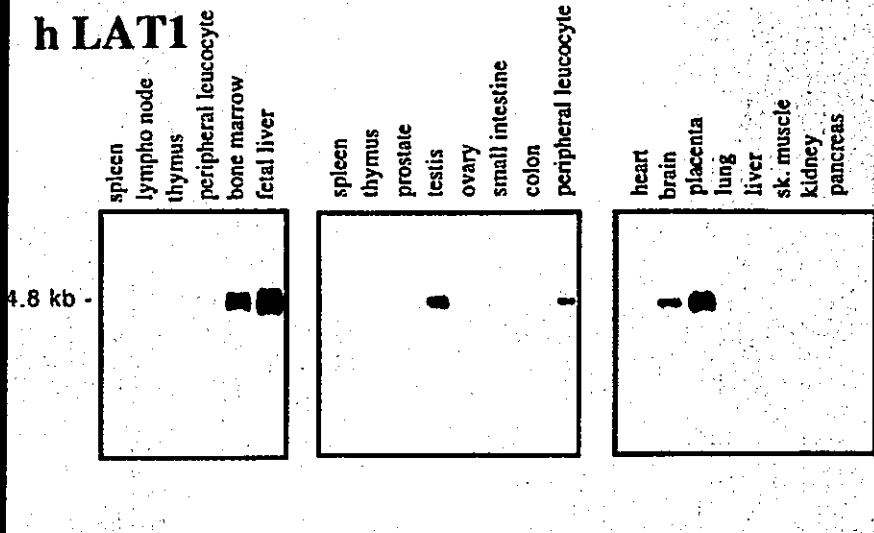
LAT1
LAT2

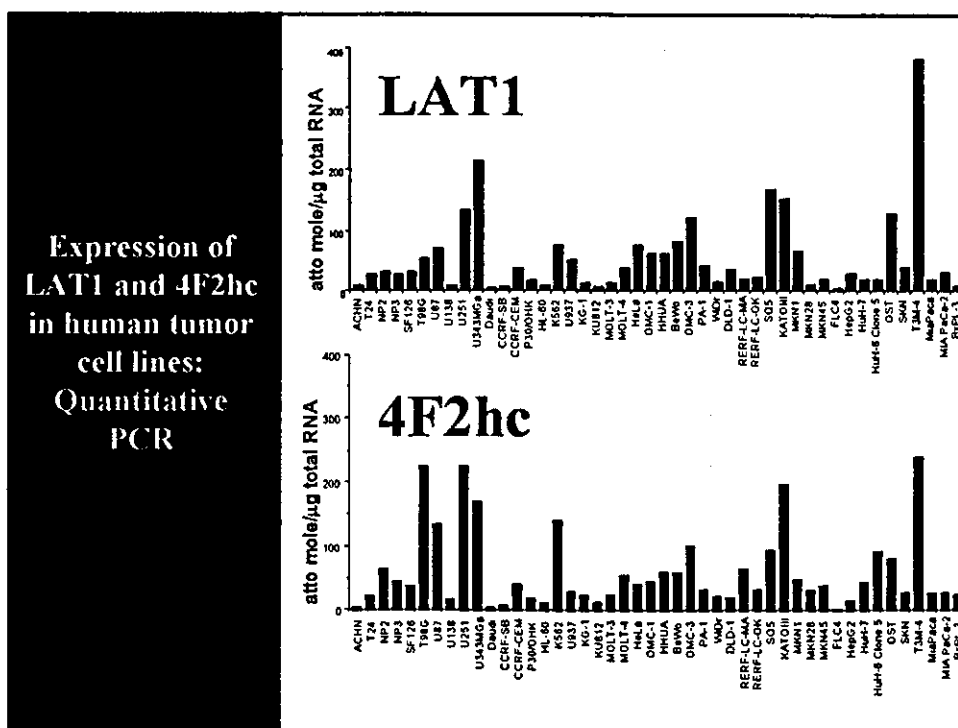
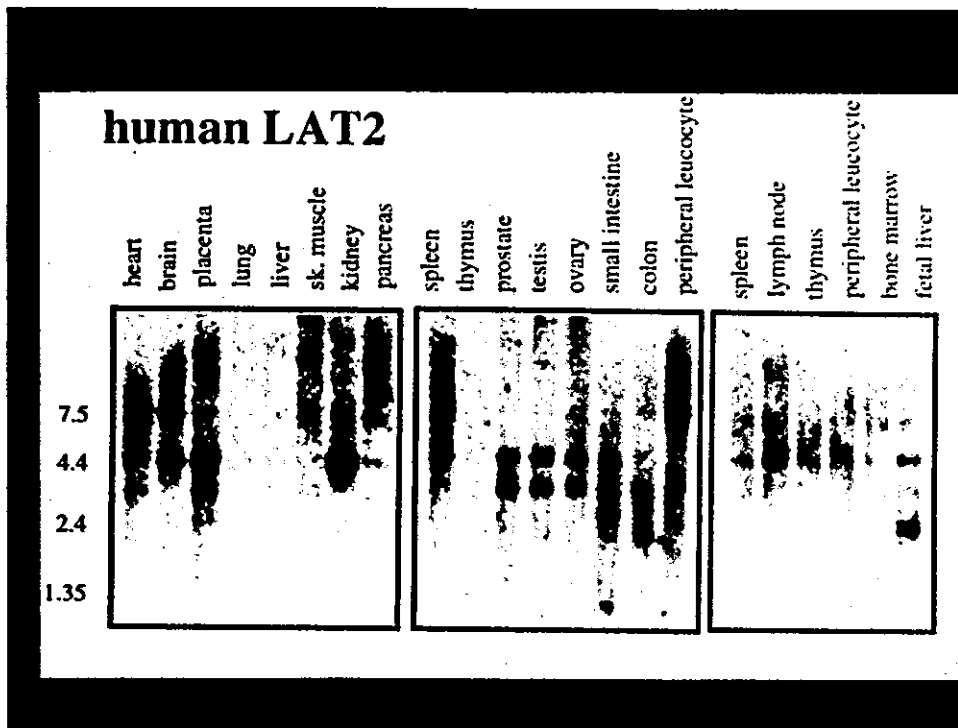
LAT1: Cancer cell type
LAT2: Normal cell type



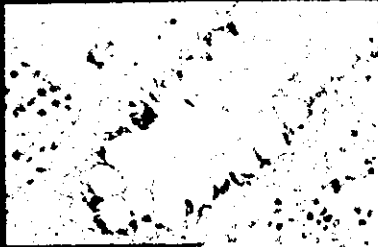
4F2hc: 4F2 heavy chain
LAT1: L-type amino acid transporter 1
LAT2: L-type amino acid transporter 2

h LAT1



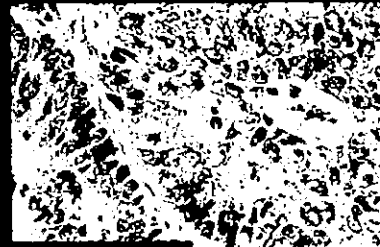


LAT1 expression in Colon Cancer



normal

Nodular type

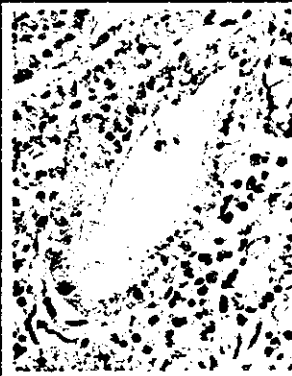


tumor

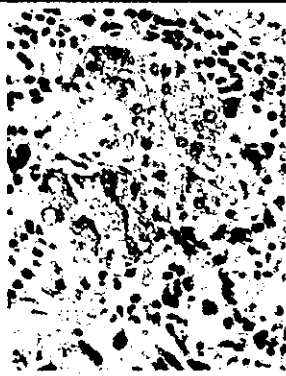
Diffuse type

Gastric cancer: LAT1

Normal tissue



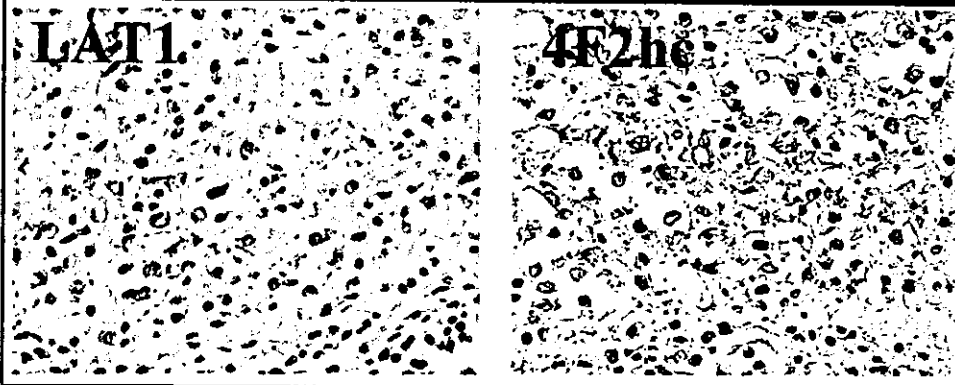
Cancer



Cancer



Submucosal invasion of gastric cancer



LAT1 expression in Pancreas Cancer

Pancreas cancer (well differentiated adenocarcinoma) LAT1 (×400)

