

氏名	川寄 達也
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位記授与番号	博乙第 4461 号
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文の題目	薬物トランスポーターヒト MATE1 の機能と分子機構に関する研究
論文審査委員	教授 山下 敦子 (主査) 教授 三好 伸一 准教授 合葉 哲也

### 学位論文内容の要旨

ヒト MATE1 (multidrug and toxin extrusion 1) は、肝臓・腎臓に発現する多剤排出トランスポーターである。このトランスポーターは、作用機序、構造、電荷の異なる多彩な薬物の排泄を担い、薬物動態・薬効に影響を及ぼすため、医学・薬学上重要なトランスポーターとして広く知られている。しかし、薬物トランスポーターの中では比較的遅くに同定されたため、どのような物質を認識し輸送するのか基質認識の検討が不十分なままである。MATE1 は肝臓および腎臓以外にも発現が見られるため薬物排泄以外の機能を持つものと考えられるが、発現部位に対応した内因性の基質は検討されていない。一方、輸送機構は、膜貫通領域の酸性残基が基質特異性に関与することが明らかになっている。しかし、pH と  $\Delta$ pH の影響を区別できる輸送活性測定系、H<sup>+</sup>輸送測定系、および基質結合の測定系がなかったため、酸性残基の詳細な役割は実証されていなかった。また、MATE1 の機能を研究する上で特異的阻害剤のピリメタミンがよく用いられていたが、その阻害機序は明らかにされていなかった。

そこで本研究では第一に、MATE1 の基質認識性を明らかにするために、内因性化合物を含め、より広汎な化合物について基質認識性を検討した。TEA 輸送の阻害と、標識化合物を用いた輸送測定から、MATE1 がセロトニン、スペルミン、スペルミジンを輸送し、これらの物質が内因性の基質となりうることを見出した。また、中性の天然物であるケルセチン誘導体などの新規阻害剤を見出し、その中でもイソラムネチンは薬物相互作用を起こす可能性があることを明らかにした。

第二に、有機カチオン輸送モデルに基づき精製タンパク質を用いて、 $\Delta\text{pH}$  が駆動力となり、 $\text{H}^+$ が対向輸送されることを実証した。さらに、Glu273 残基が基質 TEA およびシメチジンの結合に関与することを明らかにした。その結果、pH が輸送と基質結合に与える影響、および MATE の膜貫通領域に保存された酸性残基の役割を明らかにした。

第三に、MATE の特異的阻害剤であるピリメタミンの阻害機序を解析した。その結果、ピリメタミンは TEA 輸送を非競合的に阻害することと、TEA 結合に影響しないことを示し、ピリメタミンと TEA の結合部位が異なることを明らかにした。また、ピリメタミンの TEA 輸送の阻害機序は、MATE・TEA 複合体の構造変化過程の阻害であることを明らかにした。

本研究では、ヒト MATE1 がポリアミンやセロトニンを輸送することを示し、新しい生理的意義を明らかにする上で重要な知見を得た。また、有機カチオンの輸送モデルを検証する中で、今後の機能解析に有用な  $\text{H}^+$ 輸送測定系、基質の結合測定系を構築した。さらに、MATE 特異的阻害剤であるピリメタミンの阻害機序を明らかにすることでリガンド結合部位などの分子基盤を調べる手がかりを得た。以上の成果は、今後の MATE 型トランスポーターの生理機能および分子機構解明に貢献するものと期待される。

## 論文審査結果の要旨

平成26, 27年度の審査においては、論文内容の質に不足（研究内容の新規性・進歩性が不十分、定量的解析の不足、実験結果に基づく考察が不十分なことなど）が見られることが問題となっていた。今回の審査において、複数回の改訂を経て最終的に提出された論文は、上述した研究成果の追加に加え、研究内容の新規性・進歩性についての十分な位置付けがなされ、実験結果に基づいた適切な考察がなされていると判断された。この学位論文の内容は、トランスporter生化学の進展に貢献するものであり、薬物トランスporterが関わる生理学・薬理学の将来的な進展に資する基礎的知見を提供するものである。また口頭試問においても、申請者自身が十分に研究内容を理解し主体的に研究に取り組んだことが認められ、申請者の学力ならびに提出論文の内容ともに学位授与の基準を満たすものと判断された。したがって審査結果を合とする。