

ちぎって取り込むペプチド輸送

伊藤 圭祐

現在市販されている第三のビール，経腸栄養剤やスポーツ用途食品の原材料にペプチド素材が使われていることをご存知だろうか。これは，微生物やヒトにおけるペプチドの吸収効率がタンパク質やアミノ酸よりも優れているためであり¹⁾，特にジペプチド，トリペプチドに富んだペプチド素材の生体吸収効率(あるいは発酵効率)が良いことが知られている。

栄養源としてのペプチドは主にプロトン共役型オリゴペプチド輸送体 (proton-dependent oligopeptide transporter : POT) によって生体 (細胞) 内へ取り込まれる²⁾。POTは8400種類ものジペプチド，トリペプチドを基質として認識・輸送できる曖昧な“基質多選択性”をもち，ペプチド類似構造の医薬品も輸送する。たとえば小腸上皮細胞に発現するPepT1はジペプチド，トリペプチドに加えてβラクタム抗生物質，降圧薬，抗ウイルス薬などの吸収を担い，また腎尿細管上皮細胞に発現するPepT2は，それらの原尿中から血中への再吸収を担う。医薬品の吸収・再吸収は腸管吸収性や血中半減期と関わり，またある種のがん細胞ではPOTの発現量が顕著に増加することから，POTは栄養学，発酵学のみならず薬物動態学的にも重要である。

POTの基質認識・輸送に関する知見はここ数年で急速に蓄積されている。代表的な研究は，NewsteadらによるPepTsoの結晶構造の解明である³⁾。この報告によりPOTがペプチド輸送を担う12回膜貫通ドメインを共通してもち，基質結合ポケットを構成するアミノ酸残基の多くが生物種間で保存されていることが明らかとなっ

た。またItoらは出芽酵母Ptr2pのジペプチド親和性を網羅的に解析し，基質多選択性がヒト・出芽酵母POT間で基本的に保存されていることを示した⁴⁾。

このように基質認識の詳細が明らかとなりつつあるが，真核生物POTの膜貫通ドメインの9番目と10番目のヘリックスの間には約200アミノ酸から構成される機能未知の細胞外ドメイン (extracellular domain : ECD) が存在する。2015年，Bealeらによって哺乳類PepT1，PepT2のECDの結晶構造が初めて解明され，その働きに関する新しい知見が報告された⁵⁾。ECDは静電的相互作用によって安定化した二つの免疫グロブリン様構造によって構成されていた。PepT1とPepT2のECDの交換あるいは欠損実験の結果から，少なくともPepT2のECDは基質輸送への決定的な機能は持っていないことが示唆された。原核生物POTにはECDが存在しないことから，ECDはペプチド輸送において補助的な役割を担うと考えられた。そこでBealeらはECDが免疫グロブリン様構造をもつことに着目し，消化管内から結合パートナー分子を探索することでECD表面のdi-acidic motifにトリプシンが特異的に結合することを見いだした(ペプシンやキモトリプシンの結合はみられなかった)。論文では，ECDと結合したトリプシンがタンパク質やペプチドを加水分解すると，塩基性アミノ酸含有ペプチドが局所的に高濃度に生成され，結果としてPOTを介したこれらのペプチドの生体吸収性が改善されるのではないかと述べられている(図1)。検証は必要であるものの，この仮説は生物学的には理にかなっており，効率的なペプチド吸収を説明するモデルとして興味深い。

POTはヒトにおける栄養ペプチド，医薬品の吸収に重要であることはもちろん，微生物や培養細胞における物質輸送，たとえば生合成原料アミノ酸の高効率な供給による物質生産などにも応用可能である。明らかとなってきたPOTの分子基盤を活用する“輸送体工学”の発展を期待したい。

- 1) Matthews, D. M.: *Physiol. Rev.*, **55**, 537 (1975).
- 2) Daniel, H. *et al.*: *Physiology (Bethesda)*, **21**, 93 (2006).
- 3) Newstead, S. *et al.*: *EMBO J.*, **30**, 417 (2011).
- 4) Ito, K. *et al.*: *Nat. Commun.*, **4**, 2502 (2013).
- 5) Beale, J. H. *et al.*: *Structure*, **23**, 1889 (2015).

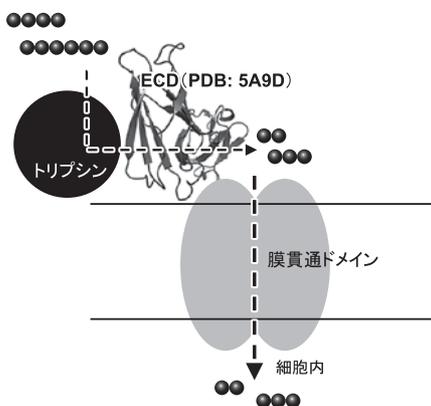


図1. トリプシンと協働するPOTのペプチド輸送モデル