

肺胞上皮細胞における ポリアミノ酸のインスリン取り込み促進効果

小田啓祐*、湯元良子*、永井純也*、片山博和、高野幹久*

Drug Metab Pharmacokinet., 27 (6), 570-578 (2012)

Enhancement effect of poly(amino acid)s on insulin uptake in alveolar epithelial cells

Oda K*, Yumoto R*, Nagai J*, Katayama H, and Takano M.*

ABSTRACT: In this study, we elucidated the effect of poly(amino acid)s such as poly-L-ornithine (PLO) on FITC-insulin uptake in cultured alveolar type II epithelial cells, RLE-6TN. FITC-insulin uptake by RLE-6TN cells as well as its cell surface binding was markedly increased by PLO without cytotoxicity. The uptake of FITC-insulin in the presence of PLO was shown to be mediated by endocytosis, but in contrast to the uptake in the absence of PLO, the contribution of macropinocytosis emerged. Colocalization of FITC-insulin and LysoTracker Red was observed by confocal laser scanning microscopy both in the absence and presence of PLO, indicating that FITC-insulin was partly targeted to lysosomes in the cells and degraded. The half-life of the intracellular degradation of FITC-insulin was, however, prolonged by the presence of PLO. PLO also stimulated the uptake of other FITC-labeled compounds. Among them, the enhancement effects of PLO on FITC-albumin and FITC-insulin uptake were prominent. The effect of PLO on insulin absorption was also examined in in-vivo pulmonary administration in rats, and co-administration of PLO enhanced the hypoglycemic action of insulin. These findings suggest that co-administration of poly(amino acid)s such as PLO is a useful strategy for enhancing insulin uptake by alveolar epithelial cells and subsequent absorption from the lung.

抄録 本研究では、ポリオルニチン (PLO) のようなポリアミノ酸が FITC-インスリンの培養肺胞上皮細胞 RLE-6TN での取り込みに及ぼす影響について検討した。RLE-6TN 細胞による FITC-インスリンの細胞表面への結合、および取り込みは、PLO により顕著に増大したが、細胞傷害性はみられなかった。PLO 存在下での FITC-インスリン取り込みは、エンドサイトーシスによることが示されたが、PLO 非存在下での場合と比較するとマクロピノサイトーシスの関与が明らかとなった。

PLO の存在下、非存在下いずれにおいても FITC-インスリンと Lyso Tracker Red が細胞内で同じところに局在することが、共焦点レーザー走査型顕微鏡により観察され、FITC-インスリンは一部リソソームに局在し分解されることが示された。FITC-インスリンの細胞内半減期は PLO により延長された。PLO は他の FITC 標識化合物の取り込みを促進した。それらの化合物の中でも FITC-アルブミンと FITC-インスリンに対す

る取り込み促進効果が顕著であった。FITC-インスリンの吸収促進についてラットで *in vivo* 経肺吸収実験を行ったところ、PLO はインスリンの低血糖作用を増大させる事がわかった。以上の結果より、PLO 併用は肺胞細胞へのインスリンの取り込みを増大させ、その結果インスリンの肺からの吸収が増えるので有用であることがわかった。

* Department of Pharmaceutics and Therapeutics, Graduate School of Biomedical Sciences,
Hiroshima University
広島大学薬学部