●特集／トランスポーター

5. 有機カチオン/カルニチントランスポーター, OCT/OCTN

東京理科大学薬学部

玉井郁巳

1. 有機カチオンの体内動態特性とトランスポーター

HUGO Gene Nomenclature Committee によって SLC22A ファミリーに分類されるトランスポーターには、薬物動態に関わる有機カチオントランスポーターと有機アニオントランスポーターとともに生命維持に必須な役割をもつ生理的トランスポーターが含まれており、全体としては多彩な役割をもつトランスポーターファミリーを形成する。その中で OCT ならびに OCTN は共通して有機カチオン性物質輸送活性を有しており、医薬品および内因性の物質を含むカチオン性物質の体内動態に関わることが解明されつつある。カチオン性物質は細胞表面結合が大きい場合が多く解析が容易ではないが、薬効・生理作用とも重要な化合物が含まれており、膜輸送機構を含む体内動態研究が精力的になされている。有機カチオンの膜輸送研究には、テトラエチルアンモニウム (TEA) や N-メチルニコチンアミド (NMN) などがモデル化合物として頻繁に用いられているが、それら膜透過機構の重要性評価においては各化合物の全身的な体内動態との対応づけが必須である。TEA に関して、ラットに瞬間静注あるいは定速静注した放射性標識された TEA の体内動態特性を考察したものがある¹⁾。その主たる特徴は以下である。(1) 全身クリアランスがほぼ尿中排泄クリアランスに一致し、しかもその値は血流速度に匹敵するため尿細管における能動分泌が示唆される。(2) 組織/血漿中濃度比は腎・肝では 20 程度と高いが、筋肉などでは 0.4 以下であるため、一部組織では能動輸送過程が含まれる (Table 1)。(3) 胆汁中排泄が 1% 以下と無視できるのに糞中排泄が観測され

Table 1 ラットにおける TEA の組織移行性 (定常状態組織中/血漿中濃度比: Kp)

腎 臓	19.3
肝 臓	19.0
心 臓	9.67
消化管	3.86
肺	3.39
血 液	0.91
皮 膚	0.84
筋 肉	0.38

[¹⁴C] TEA を静脈内投与し、定常状態血漿中濃度 ($0.200 \pm 0.013 \mu\text{g/mL}$) での各組織中濃度と血漿中濃度との比 (Kp 値) を示す。組織内結合は無視できることと未変化体で回収されることから、Kp 値が 1 を越える場合は濃縮的に TEA が組織内に存在することを示す。0.38 程度の場合は細胞外液に存在し、組織内への移行は少ないものと考えられる。

文献 1) より引用。

ることから、腸管腔内への直接的な分泌が生じている。これらの現象は、いずれも各組織に選択的な膜輸送機構の存在を示すものである。また、TEA を含めカチオン性物質の消失経路は尿中あるいは胆汁中であることから、腎臓ならびに肝臓を中心にしたカチオンの膜輸送の機構論的研究が進展してきた。組織切片、単離細胞あるいは単離細胞膜小胞を用いて駆動力や基質選択性などが解析され、たとえば腎臓では血液に面する側底膜と管腔に面する頂側膜では各々膜電位依存的輸送とプロトンあるいはカチオンとの交換輸送という異なるメカニズムで膜輸送が進行し、肝臓での側底膜では選択性の異なる複数の担体輸送機構が平行して働くことなどが見い出されてきた。現在では、これらの見かけの現象の一部が OCT トランスポーターで説明されるようになってともに、OCTN も一部関与する可能性が示されている。

OCT と OCTN はアミノ酸残基の相同性はおよそ

Key words: carnitine, drug excretion, organic cation, systemic carnitine deficiency, transporter

〒278-8510 野田市山崎 2641

Table 2 OCT/OCTN の発現組織(ヒトでの組織分布を中心に)

OCT1: 肝臓, (ラット; 肝臓, 小腸, 腎臓)
OCT2: 腎臓, 脳, 精巣, 胎盤, 脾臓
OCT3: 胎盤, 肝臓, 心臓, 脳, 腎臓, 肺, 小腸, 骨格筋, 胎盤, 副腎, 大動脈
OCT6: (ヒトのみ) 精巣, 胎児肝, 骨髄, 末梢白血球
OCTN1: 腎臓, 肝臓 (ヒトでは胎児肝), 骨髄, 骨格筋, 前立腺, 肺, 脾臓, 胎盤, 心臓, 子宮, 脾臓, 精巣
OCTN2: 腎臓, 骨格筋, 心臓, 胎盤, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 甲状腺, 脾臓, 肝臓, 小腸, 肺, 脳, 子宮, 胸腺, 副腎
OCTN3: (マウスのみ) 精巣, 腎
CT2: (ヒトのみ) 精巣

30%であり, これは有機アニオントランスポーター OAT 群とも同程度である。しかし, OCT と OCTN の大きな違いは後述するように, 側底膜か頂側膜かの細胞内局在性と各分子について推定される生理的役割である。以下に両者の特徴を述べるが, さらに OCT あるいは OCTN と相同性を示す新規分子も同定されつつあり, それらの特徴についても適宜触れる。

2. 有機カチオントランスポーター-OCT

1) OCT の発見とカチオン輸送における位置づけ

多くの生体異物は最終的には腎臓あるいは肝臓を経て体外に排泄されるが, その過程では尿細管上皮細胞あるいは肝実質細胞における有機カチオン選択的な担体介在輸送の存在が考えられていた。いずれも極性細胞であるため, 側底膜と頂側膜では異なるトランスポーター蛋白質が存在しており, 排泄方向への一方向性輸送が推定されていた。その分子の実体として見いだされた有機カチオントランスポーター分子が OCT1 (SLC22A1) であるが, 1994 年にラット腎臓由来ライブラリーを基に発現クローニング手法によって単離され, SLC22A トランスポーターファミリーの最初の分子の発見となった²⁾。その後, OCT2 (SLC22A2) が OCT1 との相同性からラットで最初に単離され³⁾, また OCT3 (SLC22A3) が extraneuronal monoamine transporter (EMT) として同定された⁴⁾。OCT の基質は分子間ならびに種間で多少相違があるが, TEA, 神経毒 MPP⁺, NMN, シメチジン, アグマチン, ドパミン, ノルエピネフリン, コリンなどが含まれる。Table 2 に OCT ならびに OCTN の組織分布性を示す。OCT1 が発現クローニングでラット腎臓から最初に単離されているにもかかわらず, ヒト腎臓でのカチオン輸送には OCT2 が関わっている。

また, ラットではヒトと異なり OCT1 が腎臓に発現するため, 腎動態の解釈には種差について注意する必要がある。OCT1 は肝臓や腸管で, OCT3 はより多様な組織で発現する。

OCT1 と OCT2 蛋白質の腎および肝での発現は, それぞれ近位尿細管上皮細胞の側底膜および肝実質細胞側底膜と, いずれも血液中と組織内の物質交換に働く部位である。腎組織由来材料を用いた実験系では, 側底膜に発現する有機カチオントランスポーターは膜電位依存性を示す。実際に *in vitro* 発現系では, OCT1,2 とも膜電位依存的な活性を有するため, 両者とも側底膜側トランスポーターとして位置づけられている。このように提唱された各分子の全身的な役割は, 以下に述べる各遺伝子欠損動物によって明確になった。Oct1 遺伝子欠損マウスにおける TEA の体内動態変動は, 肝臓蓄積性の低下, 腸管腔内分泌の低下, 尿中排泄速度の増加である⁵⁾。尿中排泄速度の増加は肝移行性ならびに腸管内分泌の低下によるものであり, Oct1 は肝・腸管でのカチオン輸送への寄与が示された。ヒトにおける役割についても, 発現組織から考えるかぎり腎よりもむしろ肝移行過程に働くものと推定される。Oct1 ならびに oct2 両トランスポーター遺伝子の欠損動物においては, TEA の腎クリアランスが糸球体ろ過程度まで減少する⁶⁾。Oct2 遺伝子のみを欠損した場合には TEA の動態は変化しないため, マウスでは oct1 と oct2 ともカチオンの腎動態に関与しており, oct1 は肝・腸管でも働くものと推定される。

2) OCT の生理的役割

OCT1 および OCT2 はおもに有機カチオンの排泄に働いているが, OCT3 は発現組織が多彩であることから, より生理的な EMT としての役割が考えられている。ドパミンやセロトニンについては, Na⁺/Cl⁻依存的なトランスポーターがシナプスでの再取込に働くが, 筋肉などでも異なるタイプのトランスポーターが存在する。OCT3 はセロトニン, ノルエピネフリン, ドパミンなどのモノアミン神経伝達物質, ならびに神経毒 MPP⁺を輸送する。マウス OCT3 は Orct3 とも呼ばれるが, Orct3 遺伝子欠損動物における MPP⁺の体内動態変動の特徴は, MPP⁺の心臓蓄積性の顕著な低下である⁷⁾。また, 妊娠マウスにおいては胎盤や羊水への移行は変化がないが, 胎児への MPP⁺移行性が低下することから, 胎盤から胎児側への移行に OCT3 が関与することが示唆されている。本検討では生体内代謝が無視できるため体内動態

解析が容易な MPP⁺を用いているが, Orct3 遺伝子欠損動物における組織中モノアミン濃度に大きな変化がみられず, OCT3 以外の因子を含めたモノアミン調節機構の複雑さがうかがえる. なお, OCT3 のみならず前述の OCT1 や OCT2 も OCT3 と類似した基質選択性を示すため, OCT 群全体としての生理的役割はモノアミン調節であることも示唆されている.

3) OCT の遺伝子多型

遺伝子欠損動物は, 対象としたトランスポーターの全身的役割を推測するうえで優れた手法であるが, OCT のように種差が懸念される場合にはヒトにおける事象への直接的な外挿が適切でないことも考えられ, ヒトでの情報が望まれる. 一塩基置換 SNP は, ヒトでの役割を推測するうえで有用な情報源となる. OCT1 についても, すでにアミノ酸残基置換を伴う SNP が報告されている. その中で, Pro283Leu ならびに Arg287Gly という変異が, 細胞膜での発現は維持されるが膜輸送活性が低下することが見い出された⁹⁾. 今後, 活性に変化のある遺伝子変異を有するヒトでの薬物動態変動や病態の有無を検証できれば, 各トランスポーターのヒトでの役割の解明に役立つ. なお, SNP によるトランスポーターの活性変動の *in vitro* での解析については, いくつかの注意が必要である. (1) 発現系あるいは変異体間により発現量が異なる, (2) 蛋白質は生成するが細胞膜へのソーティングが異なる, (3) 変異体蛋白質の有する膜輸送活性が変化する, などさまざまな因子により見かけの活性が変わる. したがって, *in vitro* 発現系での変動が *in vivo* でも生じるか, あるいは単に実験系の問題かについての慎重な解析が必要である.

いまだ情報は多くはないが, OCT6 が OCT との相同性を基に EST データベースより同定されている⁹⁾. OCT6 は後述する CT2 のスプライスバリエーションの関係にある. OCT6 は精巣, 骨髄, 胎児肝, 末梢血に発現する特異な組織分布を示すが, 血球系細胞では CD34 陽性の細胞群, すなわち未分化な造血幹細胞に発現する傾向がある. その機能の詳細は不明であるが, 造血幹細胞の表面マーカー, あるいは血液細胞の増殖や分化の調節に必要な物質輸送に働く分子としてなど, 再生医療への応用が可能な分子として興味深い.

3. 有機カチオン/カルニチントランスポーター OCTN

1) OCTN1 の発見と特徴

有機カチオントランスポーターと相同性を有する分子として OCTN1 (SLC22A4) が, 1997 年に筆者らにより最初に同定された¹⁰⁾. OCTN1 は成人肝にはないが, 胎児肝に発現する分子として見い出された. OCT とは 30%前後の相同性を有すること, 11~12 回の膜貫通ドメインの存在からトランスポーター蛋白質であること, さらにヌクレオチド結合部位に相当する部分配列を有することから, OCTN と名付けられた. 相同性が最も近いことから, 有機カチオントランスポーターとしての活性がヒト, ラット, ならびにマウスにおいて見い出され, TEA, verapamil, quinine, mepyramine などが基質となる. 発現組織は多岐にわたり, 腎臓, 肝臓, 骨髄, 筋肉など多彩である (Table 2). なお OCTN 発見当時は, 同じく SLC22A に属する OAT は公表されておらず, もし OAT が既知であれば, 命名や研究の方向性は変わっていたかもしれない. OCTN1 は腎臓では頂側膜に発現しており, 前述の OCT が側底膜であることとは対照的な発現パターンを示す¹¹⁾. 腎臓の側底膜に発現する主要なカチオントランスポーターは膜電位依存性を示し, それは OCT2 (種によっては OCT1 と OCT2) によって説明される. 一方, 頂側膜のカチオントランスポーターはプロトンあるいはカチオンとの交換輸送であるが, OCTN1 を介した TEA の輸送活性は *in vitro* 発現系では pH 依存性を示し, プロトンならびに他の有機カチオンとの交換輸送活性をもつ^{10,11)}. したがって, 見かけ上 OCT2 あるいは OCT1 によって血漿中から尿細管上皮細胞内に蓄積されたカチオンが, OCTN1 のようなトランスポーターを介して細胞内から管腔内に分泌される一方向性輸送が考えられる. しかし, OCTN1 の発現量や発現系でみられる交換輸送活性が腎組織でみられる活性ほど十分に高くないという指摘もあり, いまだに OCTN1 の腎臓での有機カチオン分泌への寄与の程度は不明である. また TEA の体内動態特性として, 心臓や肺などの組織への能動的蓄積機構の関与が推定されている. OCTN1 はカチオン交換輸送体として働くため, プロトン勾配が存在しないような排泄処理組織以外の組織へのカチオン性薬物の移行に OCTN1 が関わっている可能性もある. なお, 後述の OCTN2 も OCTN1 同様にカチオンの頂側膜輸送に関与する可能性がある.

Fig. OCTN トランスポーターを介するカルニチンの細胞膜透過と生理的役割

OCTN 群には OCTN1 および OCTN2 に加えてマウスのみであるが OCTN3 が、さらに以下に述べるように同じような生理的役割を担うと推定される CT2 が本ファミリーとして同定されている。

2) OCTN2 とカルニチン欠乏症

OCTN2 (SLC22A5) は OCTN1 との相同性から有機カチオントランスポーターとして見い出された¹²⁾。OCTN2 は有機カチオンを基質とするが、その活性は OCTN1 に比べても低く、他の基質の可能性も考えられた。筆者らは OCTN2 の組織分布性が、腎臓、骨格筋、胎盤、心臓で高いことなどを基盤に探索した結果、OCTN2 はカルニチントランスポーターであることを見い出した¹³⁾。

カルニチンについて以下説明する。カルニチンは長鎖脂肪酸のミトコンドリアにおける β 酸化に必須な水溶性低分子化合物である (Fig.)。カルニチン欠乏状態では脂肪酸代謝が低下するため、心臓や骨格筋異常を伴う疾患であるカルニチン欠乏症を生じる。とくに先天性にカルニチンの体内濃度が低い症状は、全身性カルニチン欠乏症 (primary systemic carnitine deficiency: SCD) という遺伝病として知られている。なお、カルニチンはリジンとメチオニンから生合成もされるが、大部分を栄養として食事から摂取している。したがって、食事の内容や以下に述べるような尿細管再吸収が投与医薬品などにより影響を受ける場合には、二次性カルニチン欠乏症として一過性の症状を呈する。カルニチンは水溶性が高いため単純拡散では細胞膜を通過できず、吸収や組織移行など細胞膜透過にはトランスポーターの介在が必要である (Fig.)。そのため以前から、消化管、肝臓、心臓、骨

Table 3 OCT/OCTN トランスポーターの推定される生理的・薬物動態的役割

OCT1: 有機カチオンの肝臓移行, 消化管腔内分泌, (種により尿細管分泌)
OCT2: 有機カチオンの尿細管分泌
OCT3: モノアミンの調節
OCT6: 骨髄細胞の分化/増殖?, 白血病との関連?
OCTN1: 有機カチオンの尿細管分泌?, 組織移行, 関節リウマチ関連因子, 骨髄細胞の分化/増殖?
OCTN2: カルニチンの再吸収と組織移行, 有機カチオンの尿細管分泌?
OCTN3(CT2): 精子細胞の運動能獲得

格筋、腎臓などの組織においてカルニチンの担体介在輸送が報告されている。種々組織でのカルニチン輸送機構は、高親和性 (Km が μM オーダー) か低親和性 (Km が mM オーダー) か、さらに Na⁺ 要求性の有無で区別され、それぞれに対応する複数のトランスポーター分子の存在が考えられてきた。なお、OCTN2 はこの中で Na⁺ 依存性の高親和性のカルニチントランスポーターに位置づけられる¹³⁾。カルニチンは血漿中蛋白結合が低いため、糸球体濾過によって容易に尿中に排泄されてしまう。したがって、カルニチンの体内濃度維持のためには、ヘキソースやアミノ酸などの栄養物と同様に、再吸収過程においてトランスポーターの果たす生理的役割は極めて重要である。OCTN2 は Table 2 のようにさまざまな組織に発現するが、腎臓においては近位尿細管上皮細胞の管腔側膜に発現する¹⁴⁾。したがって、OCTN2 はカルニチンの尿細管再吸収に働くことによって体内のカルニチン維持に必須であると考えられている。なお、OCTN2 を介したカルニチン再吸収の重要性は、SCD のモデル動物 JVS マウス (juvenile visceral steatosis mouse) で実証されている¹⁵⁾。すなわち、先天性に SCD 様症状を示す JVS マウスの octn2 遺伝子にはアミノ酸置換を伴う一塩基変異があり、その変異体はカルニチン輸送活性を消失してしまう。さらに、ヒト SCD 患者ならびにその血縁者において機能変動を伴う OCTN2 遺伝子変異が多種類見い出されており、現在では OCTN2 はカルニチントランスポーターとしての生理的役割をもち、SCD の原因遺伝子となることが明らかになっている。

なお、OCTN2 は OCTN1 同様に有機カチオン輸送活性を有しており、カチオン性薬物の体内動態に関連することも報告されているが、ヒトでの薬物動態に

おける寄与の程度は明確ではない¹⁶⁾。

3) OCTN3 と CT2

マウスにおいては OCTN3 が同定され、カルニチン選択性が高い活性を示すとともに精巣に選択的に発現する¹⁷⁾。前述の JVS マウスは雄性不妊であること、ならびに精巣や精巣上体あるいは精子細胞では血漿中の数十倍から千倍程度と極めて高濃度にカルニチンが蓄積していることから、精巣を含む雄性生殖組織におけるカルニチンの重要性は推定される。カルニチンは、精子細胞中ではアシルカルニチンとして高濃度に存在しており、精子運動能とカルニチンを必須因子とする脂肪酸経路のエネルギー供給が密接に関係していると考えられる。CT2 (SLC22A16) も OCTN と 30% 程度の相同性を有するが、ヒトの精巣特異的に発現し OCTN3 と類似した機能特性を示す¹⁸⁾。OCTN3 および CT2 によるカルニチン輸送は、いずれも高親和性であるが Na⁺ 要求性ではないという点で OCTN2 とは極めて異なる特徴を示す。CT2 は精巣上体上皮細胞管腔側膜に発現し¹⁸⁾、ラット OCTN2 は側底膜に発現する¹⁹⁾。筆者らも、精巣、精巣上体ならびに精子細胞には OCTN1, 2, 3 とも発現しており、各々発現部位が異なることを見い出している。すなわち、OCTN トランスポーターが精子運動能獲得に必要なエネルギー供給に関わるカルニチンの供給・調節に密接に関わることを示している。なお、CT2 と前述の OCT6 はスプライスバリエーションの関係にあるが、発現組織が一部異なり、スプライスバリエーションの組織選択的発現という観点から興味深い。

4) OCTN の生理的・薬物動態的役割

OCTN2 ならびに OCTN3 (CT2) はカルニチン輸送活性を有する。なかでも OCTN3 (CT2) にカチオン性薬物認識性はなく、その役割はカルニチン輸送に限定される。一方、OCTN2 はカルニチン輸送活性が高いが、有機カチオン性化合物も輸送するためカルニチン調節以外の役割を有している可能性がある。一方、OCTN1 のカルニチン輸送活性は低く、さまざまな有機カチオン性薬物が基質となる。しかし、腎尿管における能動分泌など薬物動態的役割は不明であり、多彩な組織発現を考慮した場合に他の生理的役割が考えられる。筆者らは現在、OCTN1 の組織分布特性は OCT6 との類似性があり、造血幹細胞を含む血液細胞系での働きを考慮中である²⁰⁾。一方、最近では関節リウマチ患者に高い頻度で観測される SNP が、OCTN1 遺伝子ならびに OCTN1 の転写調節に関わると推定される RUNX1 遺伝子上にあることが報告

された。すなわち、OCTN1 の発現量が関節リウマチに関係する滑膜細胞の増殖と密接に関わることが示唆されている。生理的基質が未知なだけに、OCTN1 と関節リウマチという治療方法の待たれる疾患との関わりに興味をもたれる²¹⁾。

4. おわりに

SLC22A ファミリーは薬物ならびに生理的物質輸送ともに関わる可能性があるため興味深いトランスポーター分子が含まれており、その役割は推定も含め Table 3 のようにまとめられる。薬物輸送との関連については最初に述べた TEA の例のように、全身レベルでの特徴と各分子の特徴との比較を行いながら考察する必要がある。すなわち、*in vitro* トランスポーター発現系での結果から、特定の薬物輸送に関わるトランスポーター分子を同定したと解釈されるような報告もある。しかし、薬物の膜輸送は複数のメカニズムによって進行することは十分考えられるため、結果の解釈には注意が必要であり、また薬物分子ごとに寄与率は異なるため重要性を明確にすることは容易ではない。一方、生理的物質輸送については OCTN2 のように機能的欠損が病態と連動すれば、そのトランスポーターのもつ重要性が明らかになる。しかし、その同定にもさらに詳細な解析が必須である。SLC22A トランスポーターは本来の役割が不明な分子を含んでいるが、既知情報でも重要な生理的役割を果たしているため、新規機能の同定による疾患のメカニズムの解明など、今後の医療への貢献が期待できる楽しいトランスポーター群として位置づけられる。

文 献

- 1) Mintun M, Himmelstein KJ, Schroder RL, Gibaldi M, Shen DD. Tissue distribution kinetics of tetraethylammonium ion in the rat. *J Pharmacokinet Biopharm* 1980 ; 8 : 373-409.
- 2) Grundemann D, Gorboulev V, Gambaryan S, Veyhl M, Koepsell H. Drug excretion mediated by a new prototype of polyspecific transporter. *Nature* 1994 ; 372 : 549-52.
- 3) Okuda M, Saito H, Urakami Y, Takano M, Inui K. cDNA cloning and functional expression of a novel rat kidney organic cation transporter, OCT2. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 ; 224 : 500-7.
- 4) Grundemann D, Schechinger B, Rappold GA, Schomig E. Molecular identification of the corticosterone-sensitive extraneuronal catecholamine transporter. *Nat Neurosci* 1998 ; 1 : 349-51.
- 5) Jonker JW, Wagenaar E, Mol CAAM, Buitelaar M, Koepsell H, Smit JW, Schinkel AH. Reduced hepatic uptake and intestinal excretion of organic cations in mice with a targeted disruption of the organic cation transporter 1 (Oct1 [slc22a1]) gene. *Mol Cell Biol* 2001 ; 21 : 5471-7.

- 6) Jonker JW, Wagenaar E, Eijl S, Schinkel AH. Deficiency in the organic cation transporters 1 and 2 (Oct1/Oct2[Slc22a1/Slc22a2]) in mice abolishes renal secretion of organic cations. *Mol Cell Biol* 2003 ; **23** : 7902-8.
- 7) Zwart R, Verhaagh S, Buitelaar M, Popp-Snijders C, Barlow DP. Impaired activity of the extraneuronal monoamine transporter system known as uptake-2 in Orct3/Slc22a3-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2001 ; **21** : 4188-96.
- 8) Takeuchi A, Motohashi H, Okuda M, Inui K. Decreased function of genetic variants, Pro283Leu and Arg287Gly, in human organic cation transporter hOCT1. *Drug Metab Pharmacol* 2003 ; **18** : 409-12.
- 9) Gong S, Lu X, Xu Y, Swiderski CF, Jordan CT, Moscow JA. Identification of OCT6 as a novel organic cation transporter preferentially expressed in hematopoietic cells and leukemias. *Exp Hematol* 2002 ; **30** : 1162-9.
- 10) Tamai I, Yabuuchi H, Nezu J, Sai Y, Oku A, Shimane M, Tsuji A. Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1. *FEBS Lett* 1997 ; **419** : 107-11.
- 11) Tamai I, Nakanishi T, China K, Kosugi Y, Kobayashi D, Nezu J, Sai Y, Tsuji A. Involvement of OCTN1 (SLC22A4) in pH-dependent transport of organic cations. *Mol Pharmacol* 2004 ; **1** : 57-66.
- 12) Wu X, Prasad PD, Leibach FH, Ganapathy V. cDNA sequence, transport function, and genomic organization of human OCTN2, a new member of the organic cation transporter family. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; **46** : 589-95.
- 13) Tamai I, Ohashi R, Nezu J, Yabuuchi H, Oku A, Shimane M, Sai Y, Tsuji A. Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2. *J Biol Chem* 1998 ; **273** : 20378-82.
- 14) Tamai I, China K, Sai Y, Kobayashi D, Nezu J, Kawahara E, Tsuji A. Na⁺-coupled transport of L-carnitine via high-affinity carnitine transporter OCTN2 and its subcellular localization in kidney. *Biochim Biophys Acta* 2001 ; **1512** : 273-84.
- 15) Nezu J, Tamai I, Oku A, et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat Genet* 1999 ; **21** : 91-4.
- 16) Ohashi R, Tamai I, Nezu J, Nikaido H, Hashimoto N, Oku A, Sai Y, Shimane M, Tsuji A. Molecular and physiological evidence for multifunctionality of carnitine/organic cation transporter OCTN2. *Mol Pharmacol* 2001 ; **59** : 358-66.
- 17) Tamai I, Ohashi R, Nezu J, Sai Y, Kobayashi D, Oku A, Shimane M, Tsuji A. Molecular and functional characterization of organic cation/carnitine transporter family in mice. *J Biol Chem* 2000 ; **275** : 40064-72.
- 18) Enomoto A, Wempe MF, Tsuchida H, et al. Molecular identification of a novel carnitine transporter specific to human testis. Insights into the mechanism of carnitine recognition. *J Biol Chem* 2002 ; **277** : 36262-71.
- 19) Rodriguez CM, Labus JC, Hinton BT. Organic cation/carnitine transporter, OCTN2, is differentially expressed in the adult rat epididymis. *Biol Reprod* 2002 ; **67** : 314-9.
- 20) Kobayashi D, Yabuuchi H, Maeda T, Tsuboi I, Nezu J, Tsuji A, Aizawa S, Tamai I. Expression of OCTN1 in hematopoietic cells during erythroid differentiation (submitted).
- 21) Tokuhito S, Yamada R, Chang X, et al. An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003 ; **35** : 341-8.