

糖鎖型および脱糖鎖型 BCRP タンパク質の Derlin-1 による負の翻訳後発現調節  
○首藤 剛<sup>1,2</sup>, 杉山 崇<sup>1,2</sup>, 鈴木 伸悟<sup>1,2</sup>, 佐藤 卓史<sup>1,2</sup>, 古賀 友紹<sup>1,2</sup>,  
Mary Ann SUICO<sup>1,2</sup>, 楠原 洋之<sup>3</sup>, 杉山 雄一<sup>3</sup>, 甲斐 広文<sup>1,2</sup> (熊本大院薬,<sup>2</sup>熊本大  
グローバルCOE「細胞系譜」,<sup>3</sup>東大院薬)

【目的】BCRP は、種々の細胞において、内因性および外因性有害物質の排泄を担う ABC transporter であり、その適切な発現制御は、生体の恒常性維持の観点から重要である。これまで、BCRP は、小胞体内で N 型糖鎖修飾を受け、ホモダイマーを形成し、形質膜上で機能することは明らかであったが、これらのステップを制御する分子は不明である。本研究では、小胞体の品質管理関連分子の screening の結果得られた Derlin-1 による BCRP の翻訳後発現制御機構の解明を行った。

【方法】HEK293 細胞に野生型および脱 N 型糖鎖変異型である N596Q のヒト BCRP を導入し、Derlin-1 の過剰発現または knockdown による BCRP タンパク質の発現量、糖鎖付加パターン、局在およびタンパク質安定性の変化について検討した。また、野生型 BCRP 発現細胞に N 型糖鎖修飾阻害剤である tunicamycin を処理し、BCRP タンパク質の発現量、糖鎖付加パターンおよびタンパク質安定性の変化を確認し、その変化に対する Derlin-1 の過剰発現または knockdown の影響について検討した。

【結果・考察】Derlin-1 の過剰発現は、野生型 BCRP との相互作用を介して、野生型 BCRP の小胞体からゴルジ体への輸送経路を抑制することが明らかになった。一方、Derlin-1 は、N596Q BCRP に対しては、その小胞体関連分解を促進し、BCRP タンパク質の安定性を低下させることが明らかになった。また、Derlin-1 の knockdown は、tunicamycin により生じた脱 N 型糖鎖型の野生型 BCRP の分解も抑制したことから、Derlin-1 は、脱 N 型糖鎖型の BCRP を分解させる因子であることが明らかになった。以上、本研究は、BCRP の翻訳後発現制御において Derlin-1 が重要な役割を担うことを明らかにした報告である。