

29L-am08S

抗がん剤 etoposide による小腸 P-glycoprotein の発現変動に関与する ERM タンパク質の同定

○小堀 宅郎¹, 原田 慎一¹, 中本 賀寿夫¹, 徳山 尚吾¹(¹神戸学院大薬・臨床薬学)

【目的】 これまでに我々は、抗がん剤 etoposide (ETP) の反復投与によって、小腸における P-glycoprotein (P-gp) の発現量が増加することを報告している。さらにこの機構には、RhoA/Rho-kinase (ROCK) 経路の活性化を介した phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) の発現増加に加え、これと結合した P-gp の足場タンパク質 ezrin/radixin/moesin (ERM) ファミリーの増加 (活性化) が関与することも明らかにした。しかしながら、ERM ファミリーのいずれが小腸における P-gp の発現・機能を制御するかについてはほとんど報告がない。本研究では、ETP 反復投与による小腸 P-gp の発現増加に関与する ERM の同定を目的として検討を行った。

【方法】 実験には 4 週齢の ddY 系雄性マウスを用い、ETP (10 mg/kg/day, p.o.) を 5 日間投与した。RhoA あるいは ROCK 活性化の阻害薬である rosuvastatin (5 mg/kg/day, p.o.) または fasudil (5 mg/kg/day, p.o.) は、ETP と同時に投与した。小腸における各タンパク質発現量は western blot 法または dot blot 法によって測定し、各タンパク質間相互作用は、免疫沈降法によって解析した。

【結果・考察】 ETP の反復投与が終了した 24 時間後、小腸細胞膜画分における P-gp および PIP₂ 発現量は、対照群と比較して有意に増加した。一方これらの変化は、rosuvastatin または fasudil の併用投与によって有意に抑制された。さらに同画分において、PIP₂ と共沈した P-gp および radixin 量は有意に増加したが、ezrin ならびに moesin には何ら変化が認められなかった。以上の結果から、ETP の反復投与による RhoA/ROCK の活性化を介した PIP₂ の発現増加に加え、これと結合した radixin の増加が、小腸の細胞膜における P-gp の発現増加に関与している可能性が示された。