

27O-pm03S

Spliceosome 阻害剤による pH 感受性 K⁺チャネル TASK2 発現・活性制御

○遠藤 京子¹, 黒川 なつ美¹, 中倉 佐和¹, 石井 瑞紀¹, 鬼頭 宏彰¹, 藤井 正徳¹, 大矢 進¹
(¹京都薬大)

【目的】two-pore 型 K⁺チャネル TASK2 は、細胞内外の塩基性 pH により活性化される電位非依存性の背景カリウムチャネルであり、二量体をとって機能する。TASK2 は、細胞内 Ca²⁺シグナル修飾に重要な役割を果たすため、自己免疫疾患や各種癌の創薬標的として注目されている。しかし、TASK2 の選択的阻害剤は開発されていない。我々は、ヒト及びマウス脾臓から TASK2 選択的スプライシング体 TASK2B を単離した。本研究の目的は、TASK2 のスプライシング機構に着目した新規 TASK2 阻害機構を明らかにすることである。

【方法】CFP 融合 TASK2A (CFP-TASK2A) と YFP 融合 TASK2B (YFP-TASK2B) を HEK293 細胞に強制発現させ、共焦点レーザー顕微鏡により TASK2B による TASK2A の細胞膜移行への影響について検討した。また、ヒト白血病細胞株 K562 における TASK2 活性に対する TASK2B 発現の効果を膜電位感受性蛍光指示薬 DiBAC₄(3) とカルシウム蛍光指示薬 Fura 2-AM を用いてイメージング解析した。

【結果・考察】CFP-TASK2A 及び YFP-TASK2B の共発現 HEK293 細胞において、TASK2B は TASK2A の細胞膜移行を有意に抑制した。また、TASK2B 強制発現 K562 細胞において、アルカリ pH 誘発過分極反応が有意に抑制され、それに伴い細胞内 Ca²⁺流入が阻害された。K562 細胞に spliceosome 阻害剤 pladienolide B を投与したところ、投与後 4 時間以降において TASK2B 転写が有意に亢進し、アルカリ pH 誘発過分極反応が有意に抑制された。本研究では、スプライシング阻害による TASK2B 転写亢進を介して TASK2 活性を阻害することに成功した。Spliceosome 機構を利用したイオンチャネル活性制御がイオンチャネル関連疾患の新規薬物治療に今後活用されるかもしれない。