

GS02-1 Abl 及び Src kinases による血液脳関門 P-glycoprotein の細胞内トラフィッキング制御機構の解明

○星 裕太郎¹, 内田 康雄¹, 立川 正憲¹, 大槻 純男², 寺崎 哲也¹

¹東北大院薬, ²熊大院薬

血液脳関門における薬物排出輸送担体である P-glycoprotein (P-gp)の輸送機能の翻訳後制御は、修飾やタンパク質間相互作用、細胞内局在の変化によって調節され得る。P-gp 輸送活性の阻害は基質薬物の中枢移行性の改善に繋がるが、P-gp の翻訳後制御の分子機構は十分に解明されていない。我々はこれまでに、ストレス病態モデルとして H₂O₂ を曝露したヒト脳毛細血管内皮不死化細胞株(hCMEC/D3)を用いて、リン酸化プロテオミクス解析により、Src kinase (Src)-caveolin-1 (Cav1) Tyr14 のリン酸化シグナルを介した P-gp 輸送活性の制御機構を同定した。一方、過去の報告では、H₂O₂ 存在下の Cav1 リン酸化は Abl kinase (Abl)が担うことが報告されており¹、検出下限以下で Abl が P-gp の制御に関与している可能性は否定できない。そこで、本研究では、P-gp 輸送機能変動について Abl と Src の関与の有無及びその制御機構を解明することを目的とした。H₂O₂ 曝露時には Cav1 Tyr14 リン酸化は増加し、P-gp の輸送活性及び細胞膜局在は低下した。一方、Abl または Src の阻害条件下では、どちらの kinase についても、これらの変動は抑制された。よって、Abl 及び Src が P-gp の輸送活性を低下することが示された。この制御機構に関して、dynamin GTPase の阻害条件下では、H₂O₂ による P-gp 輸送活性の低下及び P-gp と Cav1 の内在化は抑制された。従って、P-gp の内在化によって輸送活性が低下したことが示された。以上の結果から、Abl 及び Src は Cav1 リン酸化を介して P-gp を内在化した結果、輸送活性を低下させたことが示唆された。本研究は、Abl 及び dynamin を介した P-gp の輸送機能調節を初めて明らかにした。

¹Sanguinetti AR et al., *Cell Signal*. 2003, **15**, 289-298