

GS01-1 炎症性 T 細胞における two-pore 型カリウムチャンネル K_{2p}5.1 の役割と pre-mRNA スプライシング阻害剤によるその発現・活性制御

○遠藤 京子¹, 鬼頭 宏彰^{1,2}, 藤井 正徳¹, 大矢 進^{1,2}

¹京都薬大, ²名古屋市大院医

T 細胞などの免疫細胞において、two-pore 型カリウムチャンネル K_{2p}5.1 は、静止膜電位の維持や細胞内カルシウム濃度の調節を介して、細胞増殖、分化、サイトカイン産生などに寄与している。これまでに我々は、炎症性腸疾患 (IBD) モデルマウス由来 CD4 陽性 T 細胞において、K_{2p}5.1 発現・活性が亢進すること、K_{2p}5.1 ノックアウトマウスを用いて IBD モデルマウスを作製すると、IBD 症状の進行が抑制されることを報告した。

我々はヒト及びマウス脾臓より K_{2p}5.1 選択的スプライシング変異体 (K_{2p}5.1B) を単離した。K_{2p}5.1B は完全長 K_{2p}5.1A の N 末端領域を欠損しており、K_{2p}5.1A の細胞膜移行を阻害することで K_{2p}5.1 活性を抑制した。ヒト白血病細胞株 K562 細胞に pre-mRNA スプライシング阻害剤 Pladienolide B (PB) を処置すると、K_{2p}5.1B 発現が亢進し、K_{2p}5.1 活性が抑制された。一方、concanavalin A 刺激下で培養したマウス脾臓由来活性化 T 細胞では、PB 処置により K_{2p}5.1B 発現の亢進に加えて K_{2p}5.1A 転写が減弱し、K_{2p}5.1 活性の有意な抑制と炎症性サイトカイン産生の減少が観察された。

以上より、pre-mRNA スプライシング阻害による K_{2p}5.1 活性阻害効果が IBD などの K_{2p}5.1 関連疾患の薬物治療に活用できる可能性が示された。