千葉医学　98：15－25，2022
doi:10.20776/S03035476-98-1-P15

〔千葉医学会奨励賞〕

プロテインキナーゼCの活性化は ヒトL型アミノ酸トランスポーター 2の機能を向上させる

森　尾　花　恵

（2021年10月14日受付，2021年11月 9 日受理，2022年 2 月10日公表）

要　旨

【目的】L型アミノ酸トランスポーター 2（LAT2）は腎臓を主とした多くの組織に発現し，Na^+非依存的にアミノ酸を輸送する。LAT2は薬物や生体内物質の輸送にも関与しており，生体内において重要な役割を担っていると言えるが，その機能制御機構は未だ明らかとなっていない。一方で，プロテインキナーゼC（PKC）は，これまでに数多くのトランスポーターの機能を制御することが報告されている。そこで，本研究はPKCがヒトLAT2（hLAT2）の機能に与える影響の解明を目的とした。
【方法】マウス近位尿細管由来細胞株S2細胞にhLAT2を安定発現させた細胞（S2-LAT2細胞）とそのmock細胞及びhLAT2一過性発現S2細胞を用いた。hLAT2の取り込み活性，mRNA及びタンパク質発現量の解析は，それぞれトランスポートアッセイ，リアルタイムPCR及びウェスタンブロッティングにより行った。
【結果・考察】まず，PKCがhLAT2安定発現系における取り込み活性に与える影響を解析した。その結果，S2-LAT2細胞においてのみPKC活性化剤phorbol12-myristate13-acetate（PMA）の曝露による取り込み活性の上昇が認められた。また，その上昇はPKC阻害剤Go6983の同時曝露により阻害されたことから，PKC活性化依存的なものであることが裏付けられた。次に，同細胞を用いてPKCがhLAT2のmRNA及びタンパク質発現量に与える影響を解析したが，いずれにおいてもPMA曝露による変化は認められなかった。続いて，in silico解析によりhLAT2アミノ酸配列から3箇所のPKC認識予測サイト（Thr-11, Ser-337, Ser-487）が見出されたことから，野生型あるいは上記サイト全てに変異を導入したhLAT2を一過性発現させたS2細胞を用い，上記サイトがhLAT2のPKC活性化に対する反応性に与える影響を解析した。その結果，上記サイトへの変異導入はPMA曝露による取り込み活性の上昇に影響を与えないことが明らかとなった。最後に，PKCがhLAT2の膜移行性に与える影響を解析した。PKCがアラニンのhLAT2に対す

千葉大学大学院医学研究院薬理学
現東京薬科大学薬学部医療薬学科個別化薬物治療薬教室
Hanae Morio. Protein kinase C activation upregulates human LAT2 function.
Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.
Laboratory of Clinical Pharmacy and Experimental Therapeutics, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo 192-0392.
Phone: 042-676-8970. E-mail: morihana@toyaku.ac.jp
Received October 14, 2021, Accepted November 9, 2021, Published February 10, 2022.

るKm，Vmax値に与える影響を解析した結果，PMA曝露によりVmax値のみ有意に上昇することが明らかとなり，hLAT2の膜移行性が向上している可能性が考えられた。しかし，PKCがhLAT2タンパク質の局在及び細胞膜上における発現量に与える影響を解析した結果，PMA曝露はいずれに対しても影響を与えないことが明らかとなった。
【結論】PKC活性化によりhLAT2の機能が向上することが明らかとなった。また，それにはhLAT2のデノボ合成やリン酸化及び膜移行性が関与しないことも明らかとなった。

Key words: アミノ酸トランスポーター，LAT2，腎臓，プロテインキナーゼC

Ⅰ．緒　　言

L型アミノ酸トランスポーター 2（LAT2）はNa^+非依存的に中性アミノ酸を輸送するトランスポーターであり，4F2抗原重鎖とヘテロダイマーを形成してその機能を発揮する[1,2]。LAT2は広い基質特異性を有し，細胞増殖に必要な栄養素やシグナル因子として働くほぼ全ての中性アミノ酸（プロリンを除く）を基質とする。また，アミノ酸様薬物であるL-DOPA[3]や甲状腺ホルモン[4]等のホルモンも基質とすることが知られている。LAT2は小腸や腎臓，胎盤，骨格筋及び脳を含む様々な組織に発現している[2,5,6]。中でもLAT2は主に腎臓の近位尿細管や小腸において，その上皮細胞の基底膜側に発現することが報告されている[1,6,7]。このことから，LAT2はその基質の血中への再吸収において重要な役割を果たす因子として認識されている。LAT2の機能不全がいくつかの病態で報告されていることも，LAT2が恒常性維持において重要な役割を果たしていることを示唆している[8,9]。

また，LAT2は恒常性維持だけでなく，病態にも関与することが報告されている。高血圧自然発症ラットの腎臓においては，通常のラットの腎臓と比較してLAT2タンパク質の発現量とL-DOPAの取り込み量の上昇が認められている[10]。L-DOPAは近位尿細管細胞においてドパミンへと変換され，血圧上昇に関与することが知られていることから，上記報告はLAT2が高血圧の発症に関与する重要な因子となる可能性を示唆するものであると言える。以上のように，LAT2は正常及び異常な生体の双方において重要な役割を担っていることが報告されているものの，その機能制御機構は未だ明らかとなっていない。

これに対し，本研究ではLAT2の機能制御に関与している可能性のある候補の一つとして，プロテインキナーゼC（PKC）に着目した。PKCはセリン/スレオニンキナーゼの一つであり，細胞の増殖や遊走，分化及び生存を含む様々な細胞機能の制御に関与する重要な因子である[11]。これまでに数多くのトランスポーターの機能制御に関与することが報告されている[12]が，PKCがLAT2の機能に与える影響は未だに明らかとなっていない。そこで，本研究はPKCがヒトLAT2（hLAT2）の機能に与える影響の解明を目的とした。

Ⅱ．結　　果

最初に，マウス近位尿細管由来細胞株S2細胞にhLAT2を安定発現させた細胞（S2-LAT2）とそのmock細胞（S2-Mock）を用い，PKCがhLAT2のL-アラニン（1 μM，以降アラニンと記載）取り込み活性に与える影響をトランスポートアッセイにより解析した。S2-LAT2細胞においては，hLAT2 mRNAの高い発現及びLATファミリーに対する阻害剤である2-aminobicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid（BCH，1 mM）感受性の高いアラニン取り込み活性が認められた（図1 A，B）。細胞におけるhLAT2機能の発現を確認した後に，PKC活性化剤であるphorbol 12-myristate13-acetate（PMA）及びPKC阻害剤であるGo6983を用いたトランスポートアッセイによる解析を行った。その結果，S2-LAT2細胞においてのみPMA（0.1/1 μM）の曝露により，PMA濃度依存的な有意な取り込み活性の上昇が認められた。また，その上昇はGo6983（10 μM）の同時曝露により有意に阻害された（図1 C）。

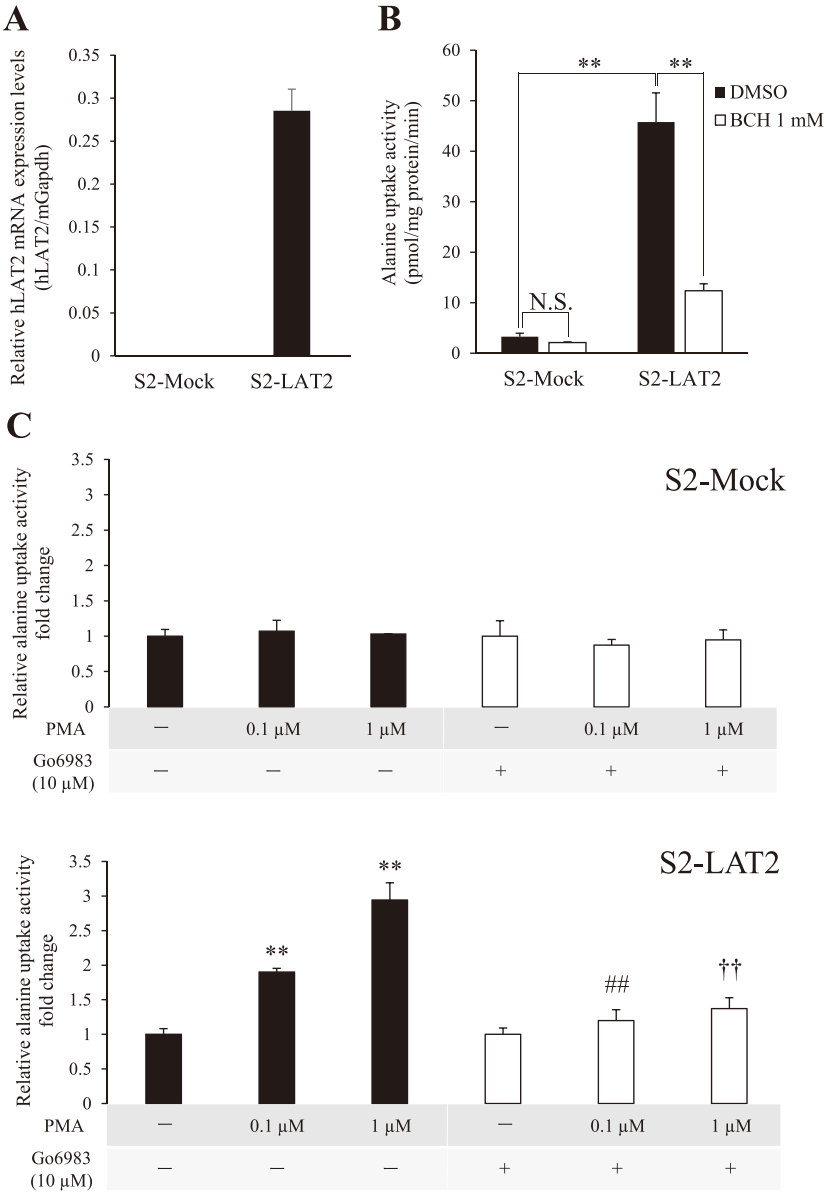

図1　S2-Mock細胞及びS2-LAT2細胞においてPKC活性化がhLAT2の輸送活性に与える影響

A: hLAT2 mRNA発現量解析
B: LATファミリー阻害剤（BCH, 1 mM）を用いたアラニン取り込み活性解析（**, $p<0.01$; N.S., not significant）
C: PKC活性化剤（PMA, 0.1/ 1 μM）及びPKC阻害剤（Go6983, 10 μM）がアラニン取り込み活性に与える影響解析（**, $p<0.01$ vs -/-（PMA/Go6983）; ##, $p<0.01$ vs 0.1 μM/-; ††, $p<0.01$ vs 1 μM/-）
引用元: 'Hanae Morio et al. Protein kinase C activation upregulates human L-type amino acid transporter 2 function. The Journal of Physiological Sciences (2021), Springer Nature'

続いて，PKCが内因性のhLAT2に与える影響を解析するために，ヒト結腸がん由来細胞株Caco-2細胞を用いた。Caco-2細胞におけるhLAT1，2のmRNA発現量をリアルタイムPCRにより解析した結果，Caco-2細胞においてhLAT2のmRNA発現量はhLAT1のそれと比較して顕著に高く発現することが明らかとなった（図2A）。また，Caco-2細胞におけるアラニン取り込み活性をBCH（1 mM）及び過剰量のアラニン（10 mM）を用いたトランスポートアッセイにより解析した。その結果，Caco-2細胞におけるアラニン取り込み活性は，BCH及び過剰量のアラニンにより同程度まで有意に阻害されたことから，Caco-2細胞におけるアラニン取り込みは主にLATを介したものであることが示唆された（図2B）。これらの結果から，Caco-2細胞は本研究の解析に適した細胞であ

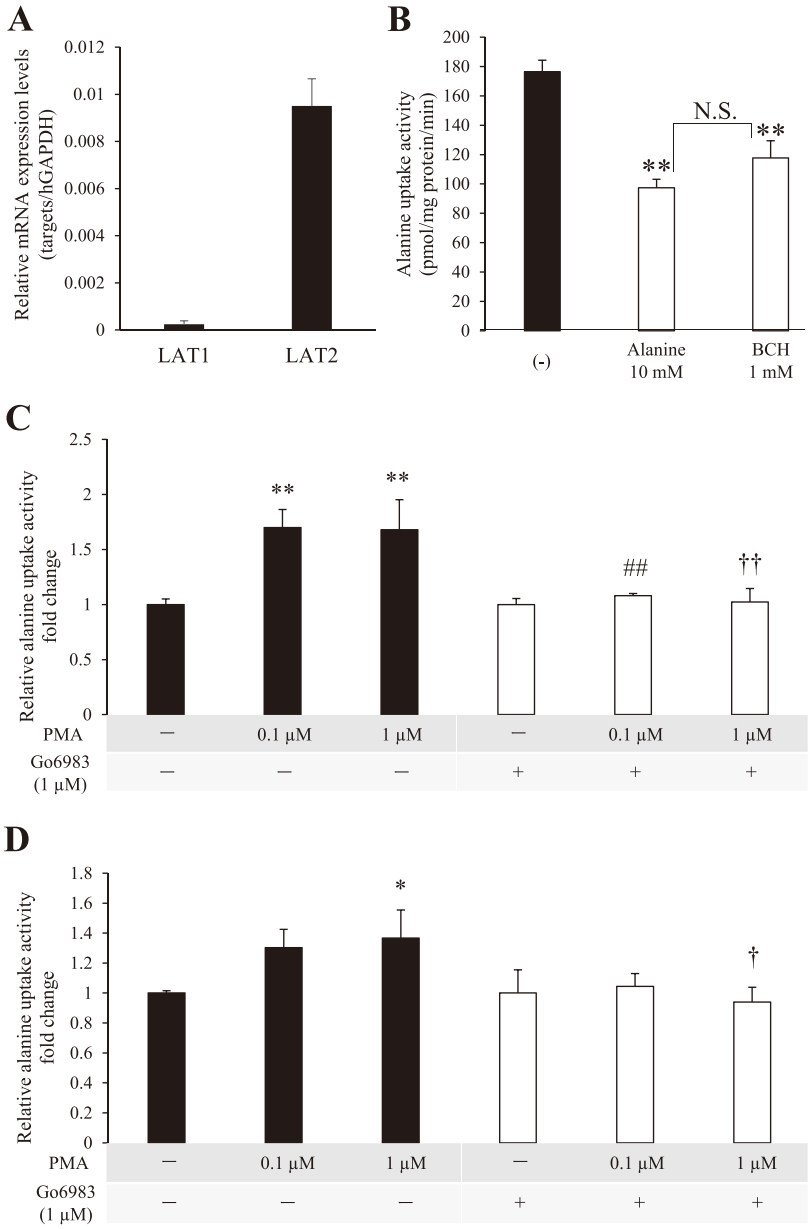

図 2　Caco-2 細胞においてPKC活性化がhLAT2の輸送活性に与える影響

A: hLAT1 及びhLAT2 mRNA発現量解析
B: アラニン過剰量（10 mM）及びLATファミリー阻害剤（BCH, 1 mM）を用いたアラニン取り込み活性解析（**, $p<0.01$ vs (-); N.S., not significant）
C: PKC活性化剤（PMA, 0.1/ 1 μM）及びPKC阻害剤（Go6983, 1 μM）がアラニン取り込み活性に与える影響解析（**, $p<0.01$ vs -/- (PMA/Go6983); ##, $p<0.01$ vs 0.1 μM/-; ††, $p<0.01$ vs 1 μM/-）
D: LAT1 特異的阻害剤（JPH203, 10 μM）存在下においてPKC活性化剤（PMA, 0.1/ 1 μM）及びPKC阻害剤（Go6983, 1 μM）がアラニン取り込み活性に与える影響解析（*, $p<0.05$ vs -/- (PMA/Go6983); †, $p<0.05$ vs 1 μM/-）
引用元: 'Hanae Morio et al. Protein kinase C activation upregulates human L-type amino acid transporter 2 function. The Journal of Physiological Sciences (2021), Springer Nature'

ると考え，続いてPKCがCaco-2細胞におけるアラニン取り込み活性に与える影響をトランスポートアッセイにより解析した。その結果，Caco-2細胞においてもPMA（0.1/ 1 μM）曝露による有意な取り込み活性の上昇が認められ，またその上昇はGo6983（1 μM）の同時曝露により有意に阻害された（図 2 C）。また，PKCのLAT1を介したアラニン取り込み活性への影響を除外するため，LAT1

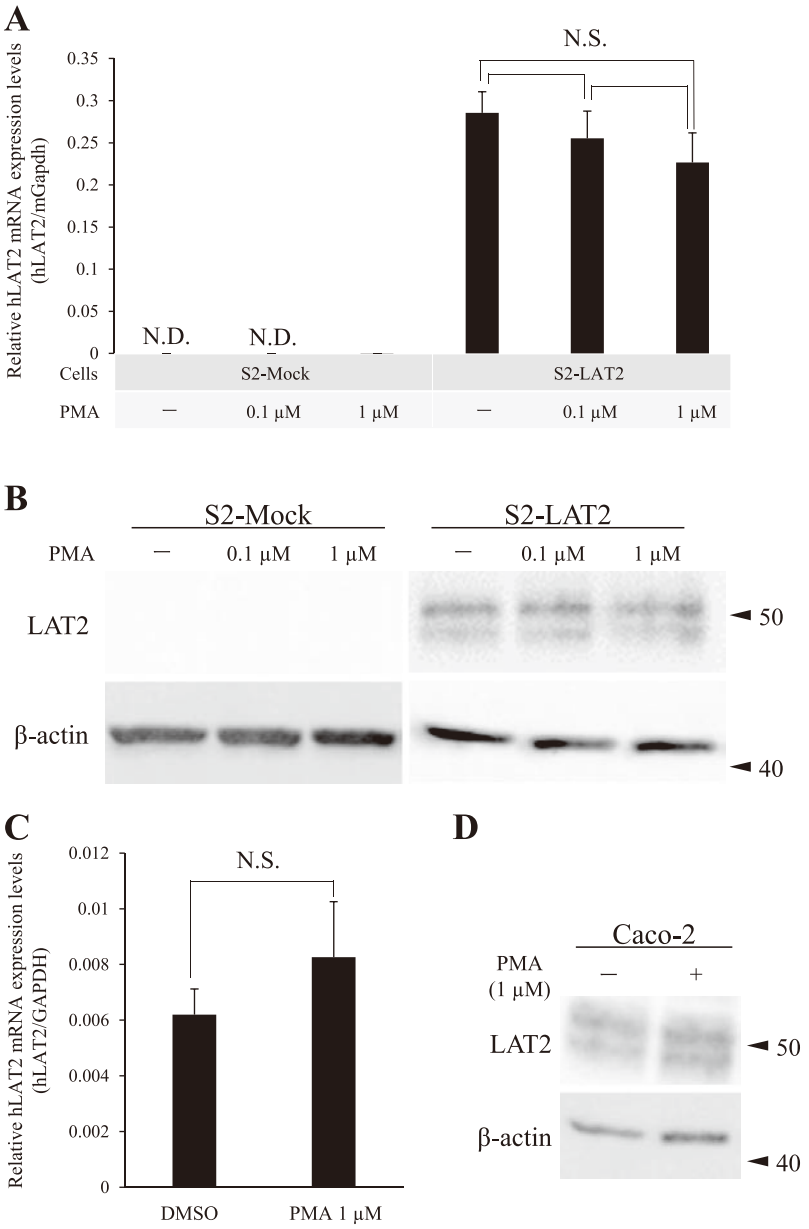

図3　PKC活性化がhLAT2 mRNA及びタンパク質発現量に与える影響

A: S2-Mock細胞及びS2-LAT2細胞においてPKC活性化剤（PMA, 0.1/1 μM）がhLAT2 mRNA発現量に与える影響解析（N.D., not detected; N.S., not significant）

B: S2-Mock細胞及びS2-LAT2細胞においてPKC活性化剤（PMA, 0.1/1 μM）がhLAT2タンパク質発現量に与える影響解析

C: Caco-2細胞においてPKC活性化剤（PMA, 1 μM）がhLAT2 mRNA発現量に与える影響解析（N.S., not significant）

D: Caco-2細胞においてPKC活性化剤（PMA, 1 μM）がhLAT2タンパク質発現量に与える影響解析

引用元: 'Hanae Morio et al. Protein kinase C activation upregulates human L-type amino acid transporter 2 function. The Journal of Physiological Sciences (2021), Springer Nature'

特異的阻害剤であるJPH203（10 μM）の存在下において同様の解析を行ったが，JPH203存在下においてもPMA（0.1/1 μM）曝露による有意な取り込み活性の上昇が認められた（図2D）。

次に，PKCがhLAT2のデノボ合成を介してhLAT2の機能制御を行っている可能性を考え，PKCがhLAT2のmRNA及びタンパク質発現量に与える影響をそれぞれリアルタイムPCR及びウェスタンブロッティングにより解析した。その結果，上記いずれの細胞においてもPMA曝露に

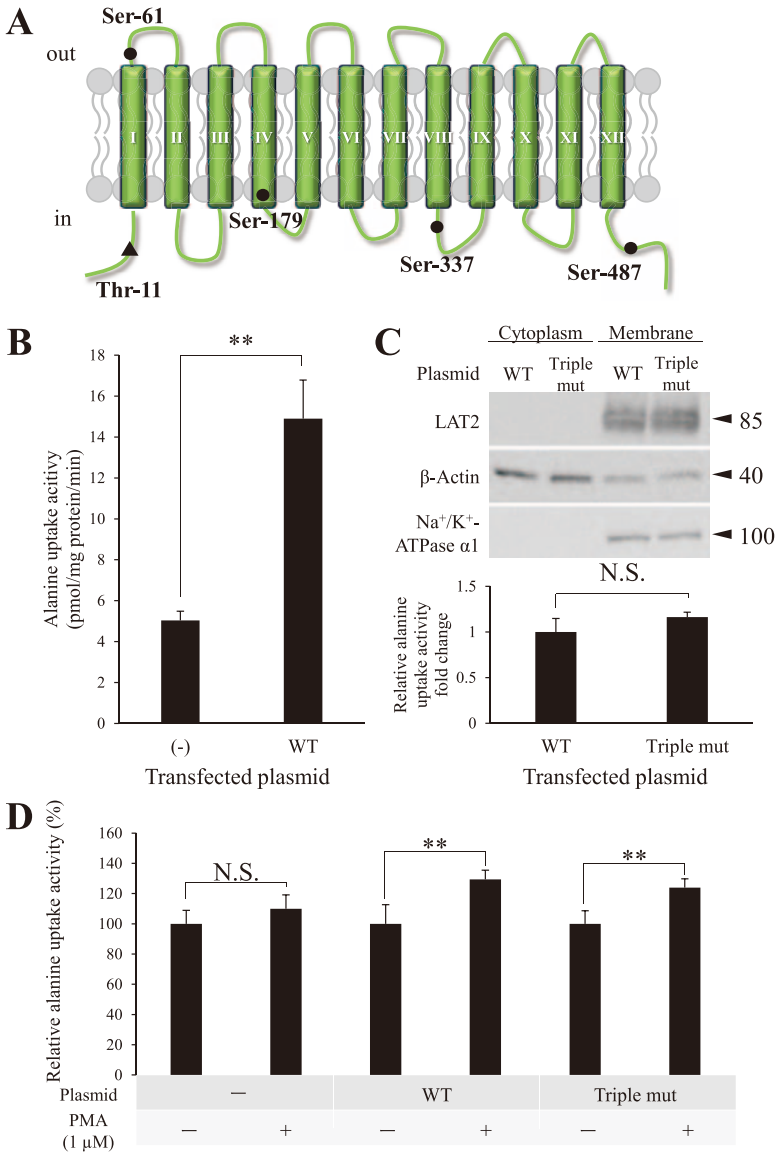

図４　PKC認識予測サイトがhLAT2の輸送活性に与える影響

A：hLAT2タンパク質において予測されたPKC認識サイトの存在箇所の模式図（in silico解析）
B：野生型（WT）hLAT2一過性発現S2細胞におけるWT hLAT2のアラニン取り込み活性解析（**, $p<0.01$ vs (-)）
C：PKC認識予測サイトへの変異導入（Triple mut）がhLAT2のタンパク質発現量及びアラニン取り込み活性に与える影響解析（N.S., not significant）
D：PKC認識予測サイトへの変異導入（Triple mut）がhLAT2のPKC活性化剤（PMA，1 μM）への応答性に与える影響解析（**, $p<0.01$; N.S., not significant）
引用元：'Hanae Morio et al. Protein kinase C activation upregulates human L-type amino acid transporter 2 function. The Journal of Physiological Sciences (2021), Springer Nature'

よるhLAT2のmRNA及びタンパク質発現量の変化は認められなかった（図３）。

続いて，PKCがhLAT2のリン酸化を介してその機能制御を行っている可能性を考え，hLAT2アミノ酸配列に存在するPKC認識予測サイトをin silico解析により探索した。その結果，細胞内領域に存在する３箇所のPKC認識予測サイト（Thr-11，Ser-337，Ser-487）が見出された（図４A）ことから，野生型（WT）あるいは上記サイト全てに変異を導入したhLAT2（Triple mut）を一過性発現させたS2細胞を用いた解析を行った。WT hLAT2の一過性発現系が機能していること（図４B），また変異導入によりhLAT2のタンパク質発現量及びアラニン取り込み活性に変化が認められないことを明らかとした（図４C）後に，上記サイトがhLAT2のPKC活性化に対する

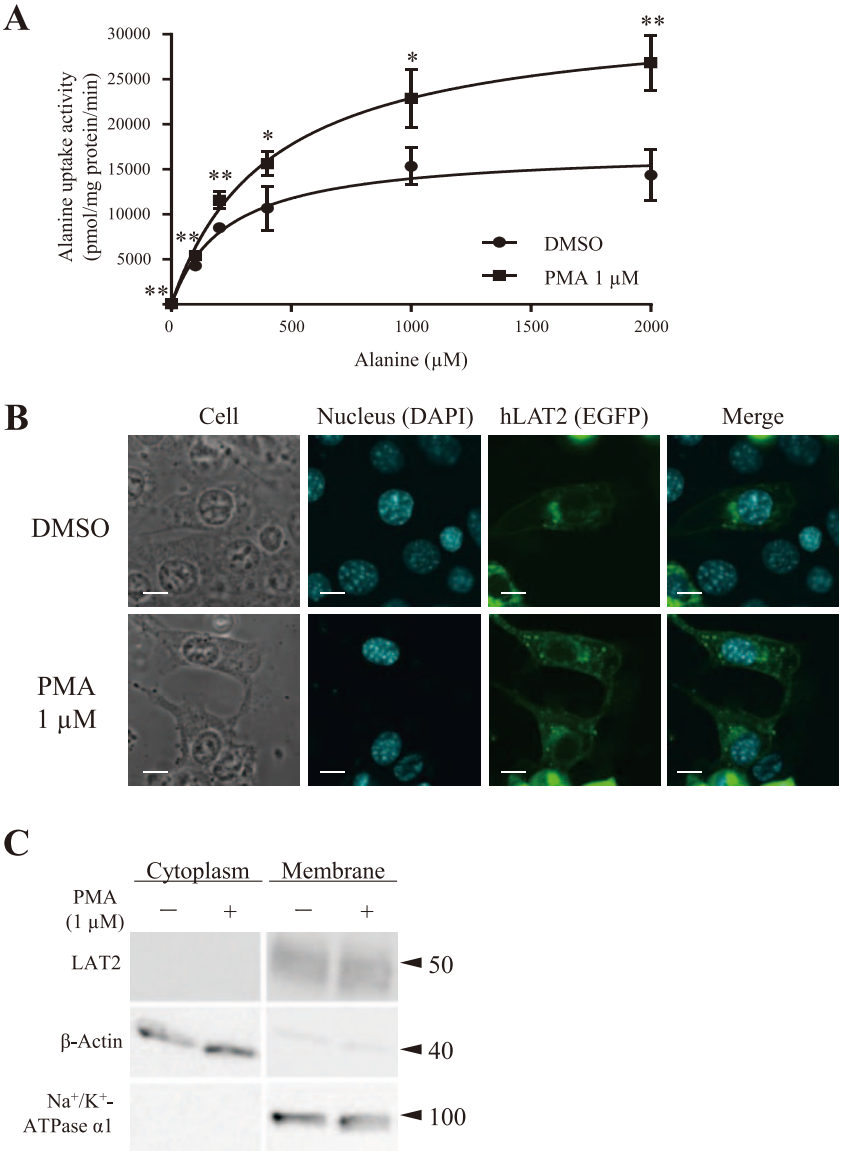

図5　PKC活性化がhLAT2の膜移行性に与える影響

A: S2-Mock細胞及びS2-LAT2細胞においてPKC活性化剤（PMA，1 μM）がアラニンのhLAT2に対するKm, Vmax値に与える影響解析（*, $p<0.05$; **, $p<0.01$ vs DMSO）

B: EGFPタグをつけたhLAT2の一過性発現S2細胞においてPKC活性化剤（PMA，1 μM）がhLAT2タンパク質の細胞内局在に与える影響解析

C: S2-LAT2細胞においてPKC活性化剤（PMA，1 μM）が細胞膜上のhLAT2タンパク質発現量に与える影響解析

引用元: 'Hanae Morio et al. Protein kinase C activation upregulates human L-type amino acid transporter 2 function. The Journal of Physiological Sciences (2021), Springer Nature'

反応性に与える影響をトランスポートアッセイにより解析した。その結果，いずれのhLAT2においてもPMA曝露（1 μM）による有意な取り込み活性の上昇が認められ，変異導入による変化は認められなかった（図4 D）。

最後に，PKCがhLAT2の膜移行性の制御を介してその機能制御を行っている可能性を考え，まずPKCがアラニンのhLAT2に対するKm, Vmax値に与える影響を，6つの異なるアラニン濃度（1，100，200，400，1000，2000 μM）を用いたトランスポートアッセイにより解析した。取り込み活性値はS2-LAT2細胞における取り込み活性値からS2-Mock細胞におけるそれを引いて算出した。その結果，PMA曝露によりVmax値のみ有意に上昇（DMSO: 17187±1222，PMA: 32309±1678（pmol/mg protein/min））すること

が明らかとなった（図５A）。この結果は，PKCを介してhLAT2タンパク質の細胞膜上における発現量が上昇したことを示唆するものであると考えられた。そこで，続いてPKCがhLAT2タンパク質の局在及び細胞膜上における発現量に与える影響を解析した。それぞれ，EGFPでタグ付けしたWT hLAT2を一過性発現させたS2細胞の共焦点顕微鏡を用いた観察及びS2-LAT2細胞を用いたウェスタンブロッティングにより解析を行った。その結果，PMA曝露は予想に反してhLAT2タンパク質の局在及び細胞膜上における発現量のいずれに対しても影響を与えないことが明らかとなった（図５B，C）。

Ⅲ．考　　察

以上，本研究ではPKC活性化によりhLAT2の機能が向上することが明らかとなった。

これまで，ヒトの細胞においてPKC活性化によりLATファミリーを介した基質の輸送活性が上昇することが報告されている[13-15]。LATファミリーの一員として，その単独の機能がPKCによる制御を受けることが報告されているのはLAT1が唯一[14,16]であり，本研究はPKCがLAT2の機能に与える影響について明らかとした最初の報告となる。また，これまでには腎臓の近位尿細管の初代培養細胞を用いてPKCがNa^+依存性のアラニン取り込み活性に対して与える影響について解析がなされ，結果としてPKCによる影響を受けないことが報告されている[17]。これに対し，本研究はPKCがNa^+非依存性のアラニン取り込み活性に与える影響について明らかとした初めての報告でもあり，結果としてPKC活性化によりhLAT2のNa^+非依存性のアラニン取り込み活性が上昇することを明らかとした。

Caco-2細胞を用いた解析では，LATを介したアラニン取り込み活性だとみなすことができる，Na^+非依存性及びBCH感受性のアラニン取り込み活性が認められ，更にその活性がPKC活性化により上昇することが明らかとなった。Caco-2細胞に発現するhLAT2に対してPKCが与える影響についてはさらに詳細な解析を行う必要がある。しかし，LAT2はLATファミリーの中でも特にアラニンに対して高い親和性を示すこと[18-20]，またLAT1阻害条件下においてもPKC活性化によるアラニン取り込み活性の上昇傾向が保持されたことから，PKCがhLAT2の機能に何等かの影響を及ぼしている可能性は高いと考えられる。

これまで，PKCがトランスポーターの機能を制御する方法として１）デノボ合成，２）リン酸化による輸送活性の向上及び３）細胞質から細胞膜上への移行性の向上の主に３つが報告されてきた[12]。しかし，本研究ではいずれについてもPKCがhLAT2機能を制御する機構として関与している可能性が低いことを示す結果が得られた。他に考えられるPKCによるhLAT2の機能制御機構として，PKCが基質を取り込む際に生じるhLAT2タンパク質の構造転換の制御に関与している可能性が考えられる。現在，残念ながらhLAT2タンパク質が基質を取り込むために構造を変化させる頻度あるいは速度について解析するための実験手法は存在しない。また，hLAT2の結晶構造についての情報がほとんどなく，輸送に関わる分子機構の解明が難しいこともこの可能性についての追究をより困難なものにしている。一方で，微生物においてhLATファミリーのホモログにあたる数種の遺伝子の結晶構造情報から，その分子機構が徐々に明らかとなってきているのも事実であり，将来hLAT2の構造転換に関する解析が可能となることが期待される[21,22]。また，これまでにアラニンのLAT2に対するVmax値の決定要因として複数のLAT2アミノ酸残基の存在が予測されていることから，PKCとそのアミノ酸残基との関連についても今後解析していく価値があると考えられる。

PKC活性化によるLAT2機能の向上の背景にある分子機構とともに，この現象がどのような生体環境下において生じているのかについても興味深いところである。LAT2が最も多く存在している腎臓においては，PKCがパラトルモンからのシグナルを受け取り，リン酸輸送の制御を介して血中リン酸濃度の恒常性維持や骨代謝制御に関与していることが報告されている[23]。この現象と同様に，腎臓に存在する何らかのアミノ酸感知機構が血中アミノ酸濃度の低下を感知し，PKCの

活性化によるLAT2機能の向上を介して血中アミノ酸濃度の制御を行っている可能性も考えられる。また，アミノ酸の役割から，この現象は細胞の成長や増殖及び発達時に誘発されている可能性も考えられる。これはジヒドロテストステロンのような細胞成長の制御に関与するホルモンが，LAT2機能の制御に関与する[24,25]ことやPKC活性化を介してトランスポーター機能に影響を与える[26]ことが報告されていることからも示唆されるものである。LAT2はその生理学的及び病理学的役割についての研究がこれまでにほとんど行われてこなかったことから，現時点においてLAT2の機能がどのような生体環境下において制御されるのかについて議論を行うことは難しい。しかし，今後LAT2の上記役割についての知見が増えていくことで，PKCとLAT2との関連についてより理解を深めていくことができるだろう。

Ⅳ．結　論

以上，本研究ではPKC活性化によりhLAT2機能が向上することを明らかとした。また，それはデノボ合成やhLAT2のリン酸化及び膜移行性に起因しないことも明らかとした。LAT2は人体において重要な役割を果たす種々のアミノ酸及び数種のホルモンを輸送することが知られていることから，本研究を含めLAT2の機能制御機構を明らかとする研究は，人体におけるLAT2の生理学的及び病態学的役割について理解を深める上で重要なものとなると確信している。

また，LAT2は血圧の上昇[27]や神経変性疾患[28-30]に関与するL-DOPAを基質とすることから，本研究の成果は新規治療標的の同定につながる可能性もある。PKCは腎臓においてこれまでにアンギオテンシンⅡやパラトルモンからのシグナルを仲介し，血圧や骨代謝の制御に関与することが報告されている[23,31]。このことから，PKCによりその機能が制御されることが明らかとなったLAT2は高血圧や骨疾患の治療において有用な薬物治療標的となる可能性もあると考えている。

財源支援

該当なし。

利益相反

著者は，この論文の内容において財源的および非財源的な利益相反を有しない。

倫理的承認

該当なし。

データの可用性

該当なし。

謝　辞

本研究においてご指導頂きました千葉大学大学院医学研究院薬理学教室　安西尚彦教授に心より御礼申し上げます。また，安西尚彦教授には本稿の厳格な校閲を賜り，重ねて深謝申し上げます。

内容と図表のオリジナルはSpringer Natureを出版元とする Morio H, Reien Y, Hirayama Y, Hashimoto H, Anzai N（2021）Protein kinase C activation upregulates human L-type amino acid transporter 2 function. J Physiol Sci, 71: 11である。

文　献

1）Segawa H, Fukasawa Y, Miyamoto K, Takeda E, Endou H, Kanai Y.（1999）Identification and functional characterization of a Na^+-independent neutral amino acid transporter with broad substrate selectivity. J Biol Chem 274, 19745-51.

2）Pineda M, Fernández E, Torrents D, Estévez R, López C, Camps M, Lloberas J, Zorzano A, Palacín M.（1999）Identification of a membrane protein, LAT-2, that Co-expresses with 4F2 heavy chain, an L-type amino acid transport activity with broad specificity for small and large zwitterionic amino acids. J Biol Chem 274, 19738-44.

3）Quiñones H, Collazo R, Moe OW.（2004）The dopamine precursor L-dihydroxyphenylalanine

is transported by the amino acid transporters rBAT and LAT2 in renal cortex. Am J Physiol Renal Physiol 287, F74-80.
4) Zevenbergen C, Meima ME, Lima de Souza EC, Peeters RP, Kinne A, Krause G, Visser WE, Visser TJ. (2015) Transport of iodothyronines by human L-type amino acid transporters. Endocrinology 156, 4345-55.
5) del Amo EM, Urtti A, Yliperttula M. (2008) Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2. Eur J Pharm Sci 35, 161-74.
6) Park SY, Kim JK, Kim IJ, Choi BK, Jung KY, Lee S, Park KJ, Chairoungdua A, Kanai Y, Endou H, Kim DK. (2005) Reabsorption of neutral amino acids mediated by amino acid transporter LAT2 and TAT1 in the basolateral membrane of proximal tubule. Arch Pharm Res 28, 421-32.
7) Rossier G, Meier C, Bauch C, Summa V, Sordat B, Verrey F, Kühn LC. (1999) LAT2, a new basolateral 4F2hc/CD98-associated amino acid transporter of kidney and intestine. J Biol Chem 274, 34948-54.
8) Knöpfel EB, Vilches C, Camargo SMR, Errasti-Murugarren E, Stäubli A, Mayayo C, Munier FL, Miroshnikova N, Poncet N, Junza A, Bhattacharya SS, Prat E, Berry V, Berger W, Heon E, Moore AT, Yanes Ó, Nunes V, Palacín M, Verrey F, Kloeckener-Gruissem B. (2019) Dysfunctional LAT2 amino acid transporter is associated with cataract in mouse and humans. Front Physiol 10, 688.
9) Espino Guarch M, Font-Llitjós M, Murillo-Cuesta S, Errasti-Murugarren E, Celaya AM, Girotto G, Vuckovic D, Mezzavilla M, Vilches C, Bodoy S, Sahún I, González L, Prat E, Zorzano A, Dierssen M, Varela-Nieto I, Gasparini P, Palacín M, Nunes V. (2018) Mutations in L-type amino acid transporter-2 support SLC7A8 as a novel gene involved in age-related hearing loss. Elife 7, e31511.
10) Pinho MJ, Serrão MP, Gomes P, Hopfer U, Jose PA, Soares-da-Silva P. (2004) Over-expression of renal LAT1 and LAT2 and enhanced L-DOPA uptake in SHR immortalized renal proximal tubular cells. Kidney Int 66, 216-26.
11) Mochly-Rosen D, Das K, Grimes KV. (2012) Protein kinase C, an elusive therapeutic target? Nat Rev Drug Discov 11, 937-57.
12) Mayati A, Moreau A, Le Vée M, Stieger B, Denizot C, Parmentier Y, Fardel O. (2017) Protein kinases C-mediated regulations of drug transporter activity, localization and expression. Int J Mol Sci 18, 764.
13) Ramamoorthy S, Leibach FH, Mahesh VB, Ganapathy V. (1992) Modulation of the activity of amino acid transport system L by phorbol esters and calmodulin antagonists in a human placental choriocarcinoma cell line. Biochim Biophys Acta 1136, 181-8.
14) Nii T, Segawa H, Taketani Y, Tani Y, Ohkido M, Kishida S, Ito M, Endou H, Kanai Y, Takeda E, Ki M. (2001) Molecular events involved in up-regulating human Na^+-independent neutral amino acid transporter LAT1 during T-cell activation. Biochem J 358, 693-704.
15) Mitsumoto Y, Mohri T. (1987) Stimulation of leucine transport by a phorbol ester through activation of protein kinase C and Na^+/H^+ exchanger. Biochem Biophys Res Commun 144, 900-6.
16) Barthelemy C, André B. (2019) Ubiquitylation and endocytosis of the human LAT1/SLC7A5 amino acid transporter. Sci Rep 9, 16760.
17) Friedlander G, Amiel C. (1989) Protein kinase C activation has dissimilar effects on sodium-coupled uptakes in renal proximal tubular cells in primary culture. J Biol Chem 264, 3935-41.
18) Kanai Y, Segawa H, Miyamoto K, Uchino H, Takeda E, Endou H. (1998) Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). J Biol Chem 273, 23629-32.
19) Babu E, Kanai Y, Chairoungdua A, Kim DK, Iribe Y, Tangtrongsup S, Jutabha P, Li Y, Ahmed N, Sakamoto S, Anzai N, Nagamori S, Endou H. (2003) Identification of a novel system L amino acid transporter structurally distinct from heterodimeric amino acid transporters. J Biol Chem 278, 43838-45.
20) Bodoy S, Martín L, Zorzano A, Palacín M, Estévez R, Bertran J. (2005) Identification of LAT4, a novel amino acid transporter with system L activity. J Biol Chem 280, 12002-11.
21) Errasti ME, Fort J, Bartoccioni P, Díaz L, Pardon E, Carpena X, Espino GM, Zorzano A, Ziegler C, Steyaert J, Fernández-RJ, Fita I, Palacín M. (2019) L amino acid transporter structure and molecular bases for the asymmetry of substrate interaction. Nat Commun 10, 1807.
22) Palacín M, Errasti ME, Rosell A. (2016) Heteromeric amino acid transporters. In search of the molecular bases of transport cycle mechanisms. Biochem Soc Trans 44, 745-52.
23) Tamura T, Sakamoto H, Filburn CR. (1989) Parathyroid hormone 1-34, but not 3-34 or 7-34, transiently translocates protein kinase C in cultured renal (OK) cells. Biochem Biophys Res Commun 159, 1352-8.
24) Hamdi MM, Mutungi G. (2011) Dihydrotestosterone stimulates amino acid uptake and the expression of LAT2 in mouse skeletal muscle fibres through an ERK1/2-dependent mechanism. J Physiol 589, 3623-40.

25) Luo X, Yin P, Reierstad S, Ishikawa H, Lin Z, Pavone ME, Zhao H, Marsh EE, Bulun SE. (2009) Progesterone and mifepristone regulate L-type amino acid transporter 2 and 4F2 heavy chain expression in uterine leiomyoma cells. J Clin Endocrinol Metab 94, 4533-9.
26) Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Ajisaka R. (2009) DHEA improves impaired activation of Akt and PKC zeta/lambda-GLUT4 pathway in skeletal muscle and improves hyperglycaemia in streptozotocin-induced diabetes rats. Acta Physiol (Oxf) 197, 217-25.
27) Pinto V, Pinho MJ, Soares-da-Silva P. (2013) Renal amino acid transport systems and essential hypertension. FASEB J 27, 2927-38.
28) LeWitt PA. (2015) Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. Mov Disord 30, 64-72.
29) Li J, Zhu M, Manning-Bog AB, Di Monte DA, Fink AL. (2004) Dopamine and L-dopa disaggregate amyloid fibrils: implications for Parkinson's and Alzheimer's disease. FASEB J 18, 962-4.
30) Pal PK, Netravathi M. (2005) Management of neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Alzheimer's disease. J Indian Med Assoc 103, 168-70, 172, 174-6.
31) Nagahama T, Hayashi K, Ozawa Y, Takenaka T, Saruta T. (2000) Role of protein kinase C in angiotensin II-induced constriction of renal microvessels. Kidney Int 57, 215-23.