

# 마우스의 소화기관에서의 Caveolin-1의 발현

장 식 원<sup>1</sup>, 안 미 정<sup>2</sup>

<sup>1</sup>제주대학교 수의과대학 수의해부학교실, <sup>2</sup>제주대학교 의학전문대학원 해부학교실

## Abstract

### Expression of caveolin-1 in the digestive organs of mouse

Sukwon Jang<sup>1</sup>, Meejung Ahn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Veterinary Anatomy, Jeju National University college of Veterinary Medicine,

<sup>2</sup>Department of Anatomy, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

The expression of caveolin-1 in the digestive organ of mouse. Western blot analysis showed that caveolin-1 was expressed in the digestive organs with varying intensities. Caveolin-1 expression was low in the pancreas and stomach moderate in the liver and esophagus and high in the ileum, cecum and colon. Histologically, caveolin-1 was immunostained blood vessel endothelial cells in all digestive organs. In the liver, caveolin-1 immunoreactivity was found in vascular endothelial cells and bile duct cells, but not in hepatocytes. In the pancreas, caveolin-1 was found in the Islet of Langerhans, but not in exocrine cells. Caveolin-1 was detected in some cells in the lamina propria of the esophagus, stomach, small intestine (ileum), cecum, and large intestine (colon), occasionally in covering epithelial cells weakly. The immunoreactivity of caveolin-1 largely matched the results obtained with Western blot analysis. This is the first report showing the expression of caveolin-1 in the digestive organs of mouse. The present findings suggest that caveolin-1 was expressed in all digestive tissues with varying intensities. Caveolin-1 may play an important role in each digestive organ with the signal transduction pathway. The determination of their precise role in the digestive organs will require further study. (J Med Life Sci 2010;7:143-147)

**Key Words :** Caveolin, Immunohistochemistry, Balb/c mouse, Digestive organ.

## 서 론

Caveolae는 분자운반, 세포유착, 신호전달과 소포운반에 관여하는 미세구조로, 생성된 단백질을 세포막으로 이동시키거나 세포 밖의 다양한 인자를 세포내로 흡수시키는 역할을 한다<sup>1, 2</sup>. 특히 신호전달에 관련된 receptor나 non-receptor tyrosine kinase, G protein, protein kinase C, eNOS 등의 다양한 신호전달의 조절에 관여하는 세포막 구조이다<sup>3-7</sup>.

Caveolin은 caveolae를 구성하고 있는 주요단백질로, 지방세포, 내피세포, 평활근세포<sup>8</sup>, 대식세포<sup>9</sup> 및 성상세포들의<sup>10</sup> 세포 내에 존재하며, caveolin-1, -2, -3 세 종류가 알려져 있다<sup>11, 12</sup>. Caveolin-1과 -2는 대부분의 세포에 존재하고 동시에 발현되는 반면에<sup>13</sup> caveolin-3은 근육세포에서만 발현되며 myotubule 형성을 조절하는 기능을 한다<sup>14</sup>.

Caveolin의 발현은 정상 조직 및 질병에 따른 분포와 역할에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. Caveolin-1은 사람의 정상

유선 조직의 상피세포, 섬유아세포, 지방세포, 내피세포 및 근육 세포에서 발현하고<sup>15</sup>, 정상 마우스의 태반에서 태반 미로 상피세포와 세 개의 영양막층, 요막의 상피세포 및 근육세포, 중배엽 세포의 발현이 보고되었다<sup>16</sup>. 또한 정상 뇌 조직에서 발현되며<sup>17</sup>, 알츠하이머 환자의 뇌조직과<sup>18</sup> 자가면역성 뇌척수염의 척수 조직에서의 발현이 보고되었으며<sup>19</sup>, 정상 랫트의 각막에서 신경 아세포와 신경세포에서의 발현이 보고되었다<sup>20</sup>. 또한, caveolin-1은 종양, 당뇨병, 알츠하이머병, 근위축 등의 질환에서 발현이 보고되었는데<sup>21</sup>, 종양세포에서의 caveolin-1의 발현은 세포 증식과 관련하여 전립선, 유방, 방광, 신세포 등에서 종양의 예후 및 진행에 연관되어 암의 병기와 전이 여부를 평가하는데 유용한 지표가 된다<sup>21</sup> 또한 caveolin-1은 노화에 따른 조직의 변화 및 질병의 발생 특히, 2형 당뇨병에서 연구가 활발히 이루어지고 있다<sup>22</sup>. 이러한 연구들은 caveolin-1은 정상 조직의 분화 및 증식, 질병의 발병과 기능 변화와 관련 있다는 것이 밝혀지고 있다. 정상 조직에서 분화 및 증식이 활발한 조직 중 하나인 유선에서의 caveolin-1의 발현은 조사되었으나<sup>15</sup>, 장조직에서의 caveolin-1에 대한 발현은 보고된 바가 거의 없다.

본 연구는 정상 마우스의 장기 중에서 영양물질의 소화, 흡수 등을 담당하는 장조직과 소화와 관련된 장기인 간, 췌장에서의 caveolin-1의 발현정도와 양상을 면역조직화학적 방법으로 확인

Address for correspondence : Meejung Ahn  
Department of Anatomy, Jeju National University School of  
Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea  
E-mail : healthy@jejunu.ac.kr

하고자 한다.

**재료 및 방법**

**1. 실험동물**

BALB/c 마우스를 중앙실험동물에서 구입 후, 제주대학교 실험동물 관련 규정에 의거하여 사육하였다. 본 실험에서는 25g, 8주령의 BALB/c 마우스 암컷 5마리를 사용하였다.

**2. 조직표본 준비와 조직검사**

실험동물은 CO<sub>2</sub>로 마취하여 방혈하였고, 간, 췌장, 식도, 위, 회장, 맹장, 결장 조직을 적출하여, 각 조직의 일부는 단백질 발현을 보기위한 웨스턴 샘플로 급속 냉동하여 사용까지 -70℃의 deep freezer에 보관하였다. 면역조직화학염색용 조직은 4% 파라포름알데히드 조직고정액에 고정하고, 에탄올과 자일렌으로 탈수와 투명화 과정을 거쳐 파라핀에 포맷한 후 5 μm의 두께로 조직절편을 만들어 hematoxylin-eosin 염색 및 면역염색을 실시하였다.

**3. Western blotting**

적출한 장기 조직은 leupeptin (0.5ug/ml), PMSF (1mM), aprotinin (5ug/ml)등의 protein inhibitor가 포함된 40mM Tris-HCl, pH7.4, 120mM NaCl, 0.1% Nonidet P-40 (polyoxyethylene [9] p-t-octyl phenol)의 lysis buffer에서 넣은 후, 완전히 파쇄한 후, 14,000 rpm으로 30분간 원심분리하여 상층액을 회수한다. 이들을 단백질 정량하여 변성시킨 후 동량(20ug/20ul)으로 sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel에서 전기영동하고, gel 상의 단백질 밴드를 다시 nitrocellulos membrane에 100V에서 2시간 동안 이동시킨 후, 옮겨진 membrane을 5% skim milk로 blocking하였고, 1차 항체로 mouse anti-caveolin-1(1:200) (BD Biosciences, San jose, CA, U. S. A)을 실온에서 1시간 반응시킨 후, 2차 항체로는 horseradish peroxidase-conjugated horse anti-mouse IgG (Vector Laboratories, Burlingame, CA)로 실온에서 60분간 반응시킨다. 면역반응이 끝난 membrane은 Amersham ECL reagents (Amersham Life Science, Buckinghamshire, UK)로 반응시켜, X-ray 필름에 노출시키고, 그 결과를 densitometer (M GS-700 Imaging Densitometer, Bio-Rad laboratories, Hercules, CA)로 측정하였다.

**4. 면역조직화학**

슬라이드 준비된 조직의 파라핀을 제거하고 내재성 peroxidase를 제거하기 위해 0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 포함된 메탄올에 20분간 반응시켰다. 비특이적 반응을 방지하기 위해 10% normal goat serum으로 1시간 반응시켰다. 1차 항체로 mouse anti-caveolin-1(1:200) (BD Biosciences, San jose, CA, U. S. A)을

실온에서 1시간 반응시킨 후, biotinylated goat anti-mouse IgG (1:200)(Vector Laboratories, Burlingame, CA) (Vector Laboratories, Burlingame, CA)로 45분간 반응시켰다. 이어 avidin-biotin peroxidase complex Elite kit (Vector Laboratories, Burlingame, CA)로 실온에서 45분간 반응시켰다. 각 단계가 끝나고 PBS (pH 7.4)로 5분간 3회 충분히 세척했으며, 면역반응이 끝난 조직절편은 3,3-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) (Sigma, St. Louis, MO, USA) 용액으로 발색했다. 그리고 hematoxylin 용액으로 대조염색을 한 후, 에탄올과 자일렌으로 탈수와 투명화 과정을 거쳐 봉입하여 광학현미경으로 관찰하였다.

**5. 면역반응세포의 평가**

Caveolin-1의 면역반응의 결과는 염색의 강도에 따라, 염색이 안된 경우(-), 약함(+), 보통(++), 강함(+++)으로 평가하였다.

**결과**

**1. 소화장기에서의 caveolin-1의 발현**

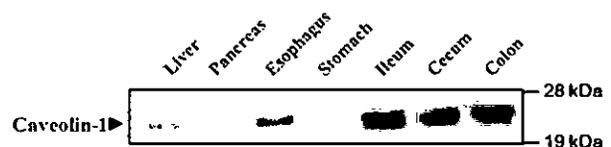
정상 마우스의 소화 장기인 식도, 위, 회장, 맹장, 공장과 소화효소와 관련 기관인 간, 췌장에서 기관에서 caveolin-1의 발현을 웨스턴 블롯을 이용하여 확인한 결과, 위와 췌장에서는 거의 발현되지 않았으며, 간과 식도에서는 위와 췌장에 비해 강하게 발현하였고, 회장, 맹장 및 결장 조직에서는 다른 조직에 비해 아주 강하게 발현되었다(Fig. 1).

**2. Caveolin-1의 각 장기에서의 발현위치**

소화 장기에서의 caveolin-1의 발현을 면역조직화학 염색법을 이용하여 확인하였다. 간에서 caveolin-1의 발현은 상피세포가 풍부한 혈관내피세포 및 동모양모세혈관에서 발현되었고, 혈관과 담관이 집중적으로 존재하는 부분인 간삼조(portal triad)에서 발현이 강하였으며, 동모양모세혈관 벽을 따라서 발현되었으나, 실질 세포에서의 발현은 미비하였다(Fig. 2A).

췌장에서는 웨스턴 결과에는 발현되지 않았으나, 면역조직화학 염색에서는 랑게르한스섬과 혈관상피세포에서 발현되었으며, 랑게르한스섬에서 강하게 발현되었다. 외분비샘 세포의 발현

Figure 1. Western blot analysis of caveolin-1 in the digestive organs of mouse. Protein (20ug) from liver, pancreas, esophagus, stomach, cecum and colon of adult mice were separated by SDS-PAGE (12%), and then immunoblotted with caveolin-1 antibodies. Blots are representative of data from a series of three different animals identical results.



은 관찰되지 않았다(Fig. 2B).

식도, 위, 회장, 맹장, 결장에서 조직학적으로 유사한 구조를 지니고, 각 구조에서 발현 정도를 비교한 결과, 혈관상피세포에서 발현 정도는 유사한 경향으로 보통의 발현 정도를 보였다(Table 1). 그러나 장상피세포의 탈락과 재생을 담당하는 점막고유층(Lamina propria)의 caveolin-1의 면역반응을 살펴본 결과, 발현 정도는 위에서가 가장 약하였고, 소장부분인 회장에서의 발현이 강하였으며, 식도(Fig. 3A), 맹장(Fig. 3D), 결장(Fig. 3E) 부분에서는 위(Fig. 3B)보다는 강하고 회장(Fig. 3C) 보다는 약한 발현 정도를 보였다(Fig. 3).

상피층(Epithelium)에서의 발현은 대장부분인 결장부분에서 가장 강하게 발현하였고, 식도에서 맹장부분의 장조직에서는 유사하게 약한 반응을 보였다(Table 1). 장조직의 근육층(Tunica muscularis)에서는 caveolin-1이 발현되지 않았다.

각 소화 장기에서의 caveolin-1의 발현양상은 Table 1에 요약하여 정리하였다.

Figure 2. Immunohistochemical localization of caveolin-1 in the liver (A) and pancreas (B) of mouse. PT, portal triad; IL, islet of Langerhans. Scale bar = 25µm.

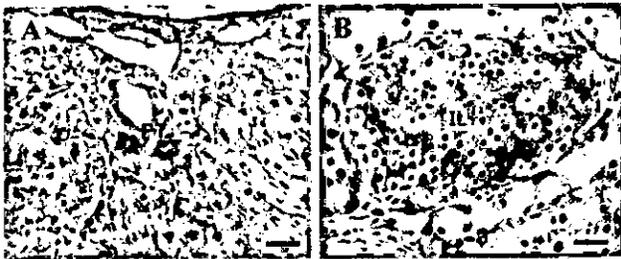
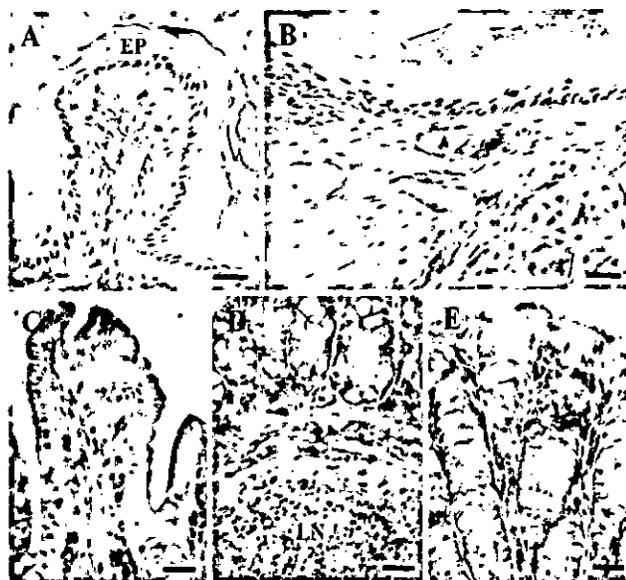


Figure 3. Immunohistochemical localization of caveolin-1 in the esophagus (A), stomach (B), ileum (C), cecum (D), colon (E) of mouse. LN, lymph nodule; EP, epithelium. Scale bar = 25µm.



## 고찰

본 연구에서는 정상마우스의 소화 장기에서 caveolin-1의 발현 정도가 장기별로 다르다는 것과 동일 장기 내에서도 발현 정도가 세포의 종류에 따라 다른 것을 확인하였다.

Caveolin이 종양과<sup>23)</sup> 당뇨병에서의 인슐린과 포도당 대사에 관여하며<sup>24)</sup>, 장에서의 흡수 및 수축기전에 대한 연구는 많이 이루어져 있으나<sup>25, 26)</sup>, 정상 조직에서의 각 장기별 caveolin-1의 발현의 정도 및 양상에 대한 연구는 없다.

랫트의 정상 간에서의 caveolin-1의 발현은 다른 조직에 비해 상대적으로 약하게 발현되었으나<sup>27)</sup>, 특히 stellate cells, kupffer cells과 혈관내피상피세포에서 발현되었고<sup>28, 29)</sup>, 동모양모세혈관을 따라서 발현된다고 보고되었다<sup>29)</sup>. 본 연구에서 확인한 마우스 간에서의 발현은 이미 보고된 랫트의 간에서 caveolin-1의 발현과 유사하다.

췌장에서의 발현은 인슐린의 분비에 관여하는 랑게르한스섬에 집중적으로 강하게 발현됨을 확인하였다. Caveolin-1이 인슐린 수용체와 결합하여 그 활성을 매개할 뿐만 아니라, 포도당 흡수

Table 1. Immunohistochemical localization of caveolin-1 in the digestive organs of mouse

Tissue	Cell or layer type	Caveolin-1
Liver	Liver lobules	-
	portal triad	++
	islet of Langerhans	+++
Pancreas	Exocrine cells	-
	Vascular endothelial cell	++
	Epithelium	+
Esophagus	Lamina propria	++
	Tunica muscularis	-
	Vascular endothelial cell	++
	Epithelium	+
Stomach	Lamina propria	+
	Tunica muscularis	-
	Vascular endothelial cell	++
	Epithelium	+
Ileum	Lamina propria	+++
	Tunica muscularis	-
	Vascular endothelial cell	++
Cecum	Epithelium	+
	Lamina propria	++
	Vascular endothelial cell	++
Colon	Epithelium	+++
	Lamina propria	++
	Tunica muscularis	-
	Vascular endothelial cell	++

Stained sections were scored for the density of positive cells per field. -, negative; +, weak; ++, moderate; +++, intense.

에 관여하는 매우 중요한 역할을 하며, 인슐린이 caveolin-1과 eNOS가 혈관내상피세포로의 이동을 조절한다는 보고를 통해<sup>25)</sup> caveolin-1이 인슐린 조절에 중요한 부분인 랑게르한스섬에서 강하게 발현되는 것과 연관이 있는 것으로 사료된다.

간과 췌장에서의 caveolin-1의 발현정도를 비교하였을 때, 췌장에서는 간보다 약하게 반응하였다. C57BL/6 마우스, DBA/2 마우스와 당뇨 모델인 JYD 마우스에서 근육, 지방조직, 췌장, 간에서 caveolin-1의 발현을 비교한 결과 췌장에서의 발현은 간에서 보다 약하게 발현하였고<sup>30)</sup>, 정상 돼지에서의 caveolin-1의 mRNA를 발현량을 비교한 연구에서<sup>31)</sup> 간과 췌장에서의 발현은 등지방과 근육에서 보다는 약하고 폐와 신장보다는 강하게 발현하여 보통정도의 발현 정도를 보였고, 간에서 췌장에서 보다 강한 발현을 보이는 결과와 유사하였다.

조직에 따른 caveolin-1의 발현 정도는 다소 차이를 보이는데, 특히, 짐막고유층에서의 발현은 전반적으로 유사한 경향을 보였으나, 회장에서 짐막고유층에서 가장 높게 발현하였다. 이는 caveolin-1의 knockout 마우스에서 방사선 조사로 장용모의 손상을 주었을 때, wild type인 마우스에 비해 장용모의 과분화를 일으키고, 장 crypt에서의 세포사멸의 증가한다는 보고를<sup>32)</sup> 통해서 caveolin-1이 장에서 각 부분에 주요 기능과 관련이 있으며, 장용모의 생성, 증식과 탈락에 연관이 높을 것으로 여겨진다.

Caveolin은 -1,-2-3 알려져 있고, 그 역할 및 조직에서 발현의 정도가 다르다고 알려져 있듯이, 본 결과에서는 동일조직에서도 세포의 역할에 따라 발현정도가 다르다는 것을 확인하여, 각 세포에서 세포신호전달이 다른것으로 여겨진다. 추가적으로 caveolin의 다른 type과의 반응정도비교, eNOS등 세포신호물질과의 관계 등에 대한 연구가 이루어진다면, 소화기관에서 세포별 신호전달의 차이를 확인할 수 있을 것으로 여겨진다.

본 연구는 소화기관에서의 caveolin-1의 발현정도를 면역조직화학 기법을 통해 확인하였으며, caveolin-1은 소화기관에서의 신호전달경로에 중요한 역할을 하고, 소화기관 마다 신호전달경로의 정도가 다를 것이라고 여겨지나, 구체적인 신호전달 경로의 차이를 규명하기 위해서 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Shin JS, Gao Z, Abraham SN. Involvement of cellular caveolae in bacterial entry into mast cell. *Science* 2000;289:785-88.
- 2) Gatfield J, Pieters J. Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages. *Science* 2000;288:1647-50.
- 3) Li S, Okamoto T, Chun M, Sargiacomo M, Casanova JE, Hansen SH, et al. Evidence for a regulated interaction between hetero-trimeric G proteins and caveolin. *J Biol Chem* 1995;270:15693-701.
- 4) Li S, Couet J, Lisanti MP. Src tyrosine kinases. G alpha subunits and H-Ras share a common membrane-

- anchored scaffolding protein, caveolin. Caveolin binding negatively regulates the autoactivation of Src tyrosine kinases. *J Biol Chem* 1996;271:29182-190.
- 5) Song KS, Li S, Okamoto T, Quilliam LA, Sargiacomo M, Lisanti MP. Copurification and direct interaction of Ras with caveolin, an integral membrane protein of caveolae microdomains. Detergent free purification of caveolae membranes. *J Biol Chem* 1996;271:9690-97.
- 6) Carman CV, Lisanti MP, Benovic JL. Regulation of G protein-coupled receptor kinases by caveolin. *J Biol Chem* 1999;274:8858-64.
- 7) Couet J, Sargiacomo M, Lisanti MP. Interaction of a receptor tyrosine kinase, EGF-R, with caveolins: caveolin-binding negatively regulates tyrosine and serine/threonine kinase activities. *J Biol Chem* 1997;272:30429-38.
- 8) Okamoto T, Schlegel A, Scherer PE, Lisanti MP. Caveolins, a family of scaffolding proteins for organizing preassembled signaling complexes at the plasma membrane. *J Biol Chem* 1998;273:5419-22.
- 9) Kiss AL, Turi A, Muller N, Kantor O, Botos E. Caveolae and caveolin isoforms in rat peritoneal macrophages. *ReviewMicron* 2002;33:75?93.
- 10) Shin T, Kim H, Jin JK, Moon C, Ahn M, Tanuma N, et al. Expression of caveolin-1, -2, and -3 in the spinal cords of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2005;165:11-20.
- 11) Sargiacomo M, Scherer PE, Tang Z, Kubler E, Song KS, Sanders MC, et al. Oligomeric structure of caveolin: implications for caveolae membrane organization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9407-11.
- 12) Das K, Lewis RY, Scherer PE, Lisanti MP. The membrane spanning domains of caveolins 1 and 2 mediate the formation of caveolin hetero-oligomers. Implications for the assembly of caveolae membranes in vivo. *J Biol Chem* 1999;274:18721-26.
- 13) Schlegel A, Lisanti MP. A molecular dissection of caveolin-1 membrane attachment and oligomerization. Two separate regions of the caveolin-1 C-terminal domain mediate membrane binding and oligomer/oligomer interactions in vivo. *J Biol Chem* 2000;275:21605-17.
- 14) Song KS, Scherer PE, Tang Z, Okamoto T, Li S, Chafel M, et al. Expression of caveolin-3 in skeletal, cardiac, and smooth muscle cells. Caveolin-3 is a component of the sarcolemma and co-fractionates with dystrophin and dystrophin-associated glycoproteins. *J Biol Chem* 1996;271:15160-5.

- 15) Savage K, Lambros MB, Robertson D, Jones RL, Jones C, Mackay A, et al. Caveolin 1 is overexpressed and amplified in a subset of basal-like and metaplastic breast carcinomas: a morphologic, ultrastructural, immunohistochemical, and in situ hybridization analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13:90-101.
- 16) Mohanty S, Anderson CL, Robinson JM. The expression of caveolin-1 and the distribution of caveolae in the murine placenta and yolk sac: parallels to the human placenta. *Placenta* 2010;31:144-50.
- 17) Kachi S, Yamazaki A, Usukura J. Localization of caveolin-1 in photoreceptor synaptic ribbons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42: 850-52.
- 18) Gaudreault SB, Blain JF, Gratton JP, Poirier J. A role for caveolin-1 in post-injury reactive neuronal plasticity. *J Neurochem* 2005;92:831-39.
- 19) Shin T, Kim H, Jin JK, Moon C, Ahn M, Tanuma N, et al. Expression of caveolin-1, -2, and -3 in the spinal cords of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2005;165:11-20.
- 20) Kim H, Lee T, Lee J, Ahn M, Moon C, Wie MB, et al. Immunohistochemical study of caveolin-1 and -2 in the rat retina. *J Vet Sci* 2006;7:101-104.
- 21) Kim BH, Kim CI, Park CH. Caveolin-1 and Ki-67 Expression as Prognostic Factors in Clear Cell Carcinoma of the Kidney. *Korean J Urol* 2008;49:99-106.
- 22) Cohen AW, Razani B, Wang XB, Combs TP, Williams TM, Scherer PE et al. Caveolin-1-deficient mice show insulin resistance and defective insulin receptor protein expression in adipose tissue. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;285:C222-35.
- 23) Cokakli M, Erdal E, Nart D, Yilmaz F, Sagol O, Kilic M et al. Differential expression of Caveolin-1 in hepatocellular carcinoma: correlation with differentiation state, motility and invasion. *BMC Cancer*. 2009;24:9:65-77.
- 24) Cho WJ, Daniel EE. Proteins of interstitial cells of Cajal and intestinal smooth muscle, colocalized with caveolin-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288(3):G571-85.
- 25) Wang H, Wang AX, Liu Z, Chai W, Barrett EJ. The trafficking/interaction of eNOS and caveolin-1 induced by insulin modulates endothelial nitric oxide production. *Mol Endocrinol*. 2009 ;23:1613-23.
- 26) Daniel EE, Bodie G, Mannarino M, Boddy G, Cho WJ. Changes in membrane cholesterol affect caveolin-1 localization and ICC-pacing in mouse jejunum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287:G202-10.
- 27) Pol A, Calvo M, Lu A, Enrich C. The "early-sorting" endocytic compartment of rat hepatocytes is involved in the intracellular pathway of caveolin-1 (VIP-21). *Hepatology* 1999;29:1848-57.
- 28) Mayoral R, Fernandez-Martinez A, Roy R, Bosca L, Martin-Sanz P. Dispensability and dynamics of caveolin-1 during liver regeneration and in isolated hepatic cells. *Hepatology* 2007;46:813-22.
- 29) Ismail MG, Häusler S, Stuermer CA, Guyot C, Meier PJ, Roth J, et al. ABC-transporters are localized in caveolin-1-positive and reggie-1-negative and reggie-2-negative microdomains of the canalicular membrane in rat hepatocytes. *Hepatology*. 2009;49:1673-82.
- 30) Oh YS, Khil LY, Cho KA, Ryu SJ, Ha MK, Cheon GJ, et al. A potential role for skeletal muscle caveolin-1 as an insulin sensitivity modulator in ageing-dependent non-obese type 2 diabetes: studies in a new mouse model. *Diabetologia* 2008;51:1025-34.
- 31) Wang C, Mei Y, Li L, Mo D, Li J, Zhang H, et al. Molecular characterization and expression analysis of caveolin-1 in pig tissues. *Sci China C Life Sci*. 2008;51:655-61.
- 32) Li J, Hassan GS, Williams TM, Minetti C, Pestell RG, Tanowitz HB, et al. Loss of caveolin-1 causes the hyper-proliferation of intestinal crypt stem cells, with increased sensitivity to whole body gamma-radiation. *Cell Cycle*. 2005;4:1817-25.