



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

E G F 刺激によるヒト口腔癌細胞の運動シグナル伝達の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柴田, 敏之 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/632">http://hdl.handle.net/20.500.12099/632</a>

口腔癌の治療成績は診断技術や治療法の進歩に伴い近年著しい向上を遂げてきている。しかしながら、癌細胞のもつ浸潤・転移能に起因する転移により制御不能となる場合も多く存在し、治療成績向上の大きな障害の一つとなっている。一般に癌の転移は、癌細胞の原発巣からの遊離にはじまり、最終的には標的臓器での増殖という過程を経て成り立つと考えられており、血管内皮細胞や細胞外マトリックスに対する接着能、細胞運動能、細胞外マトリックス分解酵素産生能、血管新生誘導能ならびに免疫担当細胞からの逃避能などが、転移成立に重要な癌細胞側因子と考えられている。このうち癌細胞の持つ運動能は浸潤、転移の過程において重要な働きをしていることが知られている。一方、このような癌細胞の転移形質は発癌当初から備わっているわけではなく、癌細胞周囲の実質・間質細胞をはじめとする宿主正常細胞などの微小環境において、様々な増殖因子、サイトカインなどの修飾により徐々にその性格を備えていくと考えられている。

我々は、これまで、ヒト口腔扁平上皮癌細胞が EGF 受容体を過剰に発現し、周囲に EGF を多く含む唾液が存在する環境下にあることに注目し、EGF が癌細胞の浸潤・転移に及ぼす影響を検討してきた。その結果、EGF がヒト口腔癌細胞の運動能、細胞間通過能などを増強し、癌の浸潤・転移に促進的に作用する現象を見い出して来たが、この現象に関わる機序は不明のままとなっていた。そこで、本研究では、EGF 刺激により生じる細胞運動にかかわる細胞内シグナル伝達の解析を行い、機序を明らかとすると共に、その抑止策を検討した。

本研究の結果、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株より EGF 刺激に対し高感受性のクローンと低感受性のクローン樹立し、その浸潤シグナル(運動能亢進シグナル)が EGF 高感受性クローンでは、

[ EGF 受容体リン酸化(erbB ホモ二量体) ⇒ PLC $\gamma$  活性化 ⇒ PKC 活性化 ]

又は

[ EGF 受容体リン酸化(erbB, erbB3 ヘテロ二量体) ⇒ PI3K 活性化 ⇒ PKC の活性化 ]

の2つの経路により伝達されること。また、各々のシグナルは各々nPKC $\delta$ , aPKC $\xi$ の2つのPKC分子種に伝達され、この二つのPKC分子種が重要な働きをなしていることが明らかとなった。また、逆に、EGF刺激によるerbBホモ二量体およびerbB, erbB3ヘテロ二量体形成から始まる2つの経路のいずれか一方を抑制することにより、細胞運動の亢進は抑制されることが示された。この結果は、近年開発されて来たEGF受容体ならびに受容体シグナル伝達分子を分子標的とする薬剤の作用機序の検討を行いその特性を位置づけるために有用な細胞モデルを樹立したことを意味すると考えられ、今後、新たな口腔がん治療戦略ならびにEGF受容体等を標的とする分子標的治療に於ける効果とその限界・改善点を明らかとする可能性があると考えられた。