

上皮/間葉系細胞変換シグナルとしての活性酸素

Involvement of reactive oxygen species in epithelial/mesenchymal transition.

○柴沼 質子¹, 森 一憲¹, 石川 文博¹, 石島 孝弘¹, 野瀬 清¹(¹昭和大薬)

組織炎症部位では、集積した白血球やサイトカイン刺激を受けた組織細胞によって活性酸素種（ROS）が産生、放出され、炎症メディエーターの一つとして炎症病変（組織繊維化）に重要な役割を担うと考えられるが、その作用機序の理解は殆ど進んでいない。我々は、マウス乳腺上皮細胞（NMG）を慢性的に H₂O₂ に暴露すると 2～3 日で細胞間接着が弱まり、細胞の形態が繊維芽細胞様に変化することを見出した。その際、インテグリン類の発現、Matrix metalloproteinase（MMP）の発現と活性が上昇しており、また、シグナルとして ERK1/2 と p38MAP キナーゼが活性化されて MMP の発現上昇に関与していた。さらに、このような細胞内では Rac1 が特異的に活性化しており、浸潤能の有意な上昇も認められた。従って、慢性炎症下では ROS が上皮細胞に繊維芽細胞様変化と組織浸潤能を誘導する可能性が示唆された。一方、組織繊維化に中心的役割を果たすサイトカイン TGF- β 1 は、上皮-間充織転換を誘導することが知られている。NMG 細胞は TGF- β 1 により ROS 同様に繊維芽細胞様に形態を変化させるが、我々は、TGF- β 1 刺激により細胞内に産生された ROS がこの形態変化に関与する可能性を見出した。以上のことから、炎症時には外来性および内在性 ROS が、上皮細胞の繊維芽細胞様への形質変化に重要なシグナルとして機能し、慢性炎症による組織繊維化に寄与している可能性が考えられた。