

27PB-am079

HMGB1によるEGFR活性化とEMT誘導

○柿木 優里¹, 正田 千晶¹, 坂本 光¹ (¹北里大薬)

【背景・目的】クロマチンに結合する核タンパク質の high mobility group box 1 (HMGB1) は様々ながん細胞で高く発現しており、一部は炎症刺激や細胞死により細胞外へ放出され、細胞分化や遊走に関与している。上皮成長因子受容体 (EGFR) を介したシグナル伝達系も、がんの増殖、浸潤、転移に深く関与している。本研究では、がん悪性化機構の一つである上皮間葉転換 (EMT) に着目し、HMGB1によるEGFRシグナル系の活性化とEMT誘導の相関性について検討した。

【方法】A431ヒト類上皮細胞株を用いて検討した。EGFRのリン酸化部位はメンブレン抗体アレイを用いて検出した。細胞遊走能は Wound healing migration assay により測定し、EGFR、MAPKリン酸化とEMTマーカーの発現変動はWestern blot法により評価した。

【結果・考察】EGF処置により Tyr 1173、Tyr 845 等いくつかのリン酸化部位のリン酸化が検出され、EGFR活性化が示された。また、EGF処理細胞では細胞遊走能の亢進、上皮系マーカー (E-cadherin) の発現減少、間葉系マーカー (N-cadherin) の発現増加が見られた。これらの現象は、EGFR阻害剤の前処置により抑制された。これらのことから、EGFRの活性化によりEMTが誘導されると考えられた。また、A431細胞において、HMGB1の受容体であるToll様受容体2と糖化タンパク質受容体 (RAGE) のmRNAの発現が検出され、HMGB1処置により、EGFR、Akt、ERK1/2の活性化、E-cadherinの発現減少およびVimentinの発現増加が検出された。以上の結果から、HMGB1はEGFRの活性化とEMTの誘導を惹起することが示唆された。