

27H-am04

カテプシン G による乳がん細胞 MCF-7 凝集は insulin-like growth factor-1 receptor の活性化を介する

○鎌田 (森本) 理代¹, 油井 聡¹ (帝京大薬)

[背景]がん組織には高頻度には好中球が浸潤しているが、がん細胞の増殖や転移といった病態に対する役割は不明である。好中球プロテアーゼであるカテプシン G (CG) は体内に侵入した外来異物の消化を担っている。我々は CG がヒト乳がん細胞株 MCF-7 に対して運動性の亢進と E-カドヘリンを介した細胞間接着を誘導することにより細胞凝集塊を形成することを見出している。がん細胞凝集塊は血管内での腫瘍塞栓とそれに引き続く転移巣の形成につながる。従って、がん細胞の凝集反応はがん促進因子と考えられている。しかし、CG による MCF-7 細胞凝集反応の分子機構は未解明である。本研究では CG によって活性化される細胞内シグナルの同定を試みた。[方法]文部科学省新学術領域研究「化学療法基盤支援活動」から供与された標準阻害剤キット 4 を用いて CG による MCF-7 細胞凝集反応を阻害剤する化合物をスクリーニングした。CG によって活性化される受容体チロシンキナーゼを抗体アレイにより同定した。[結果]Multikinase inhibitor である axitinib および sunitinib、そして insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor (IGF-1R) 特異的阻害剤である OSI-906 が CG による細胞凝集反応に対して阻害作用を示した。CG 刺激により MCF-7 細胞の IGF-1R のチロシンリン酸化が惹起された。siRNA により IGF-1R 発現を抑制した MCF-7 細胞では CG による細胞凝集が有意に低下した。CG 刺激によって conditioned medium 中の IGF-1 濃度が上昇した。[考察] CG による細胞凝集反応は IGF-1R の活性化を介していることが証明された。この IGF-1R の活性化は CG によって MCF-7 細胞から遊離される IGF-1 によって引き起こされている可能性が高い。