

GS02-5 リガンド刺激下の EGFR 活性化制御の新展開

○田中 智大¹, 櫻井 宏明¹

¹富山大院薬

代表的なチロシンキナーゼ型受容体である EGFR は, 細胞の成長や生存, がんの悪性化に関与している. 臨床的および分子生物学的な観点の双方からその制御機構に高い関心が寄せられているが, 未だ不明な点が多く残されている. 近年, リガンドによるチロシンキナーゼ活性化を介した定型的な EGFR 制御だけでなく, 炎症性サイトカインや細胞ストレスによって, p38 を介したチロシンキナーゼ活性に依存しない非定型的な EGFR の細胞内輸送制御が起こることが報告されている. 本研究で我々は, リガンドによる従来の定型的 EGFR シグナル下で, リガンド結合およびチロシンキナーゼに依存しない, p38 による非定型的な EGFR 輸送制御が並行して起こることを見出した. この p38 を介した非定型的輸送は低濃度のリガンド刺激時に顕著に見られ, 一方で高濃度リガンド刺激においてはチロシンキナーゼ活性依存的な制御の割合が高くなることがわかった. p38 による EGFR のエンドサイトーシスには Ser-1015/Thr-1017/Ser-1018 を含む領域のリン酸化が重要であることも見出した. 二量体形性能のない変異型 EGFR を用いた解析により, p38 による EGFR 輸送制御は単量体で誘導されることを明らかにした. さらには, リガンド刺激時の定型的または非定型的制御の違いが, EGFR のリソソームでの分解, あるいは細胞膜上へのリサイクルの振り分けを制御していることが示唆された. 以上より, 下流シグナルを介した多面的で複雑性に富んだ機構により EGFR の活性化が制御されていると考えられる.