The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	EGF family ligand-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells through EGF receptor
Author(s)	山中, ゆか
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42573
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【20】

氏　　名	山　中　ゆ　か（やま なか ゆ か）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16027　号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生理系専攻
学　位　論　文　名	EGF family ligand-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells through EGFreceptor. （EGF family ligand による平滑筋細胞形質転換の分子機構に関する研究）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　祖父江憲治 （副査） 教　授　荻原　俊男　　教　授　宮坂　昌之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

平滑筋細胞の形質転換（分化→脱分化）は動脈硬化症、高血圧症、平滑筋腫瘍や前立腺肥大等の発症及び進展に深く関わっている。申請者の研究室では分化型形質を維持した平滑筋細胞の初代培養系を確立し、これを用いて平滑筋細胞の形質転換のメカニズムの解析を進めてきた。この研究過程でIGF－Ⅰ／IGF－Ⅰ受容体の下流に位置するphosphatidylinositol 3－kinase（PI 3－K）／proteinkinaseB（PKB（Akt））を介したシグナル伝達系が分化型形質維持に必須であることとMAPK（ERK及びp38MAPK）の協調的な活性化が脱分化誘導の惹起することを明らかにした。つまり、血管及び内臓平滑筋細胞形質は、PI 3－K／PKB（Akt）を介するシグナル伝達系とERK及びp38MAPKを介するシグナル伝達系の強さのバランスにより決定されることを見い出した。これまでの研究で、平滑筋細胞はEGF刺激により形質転換を来すことを既に明らかにしているが、その細胞内機構は不明であった。本研究は種々のEGF family ligandが平滑筋細胞の形質に及ぼす影響とレセプターをはじめとした細胞内シグナル機構の解明を目的とした。

【方法ならびに結果】

分化型培養平滑筋細胞を種々のEGF family ligands［EGF、heparin binding－EGF（HB－EGF）、TGFα、heregulin（HRG）、epiregulin（ER）、betacellulin（BTC）］で刺激し、平滑筋細胞の形質に及ぼす影響を細胞形態、収縮能、及び分化型平滑筋細胞の分子マーカー遺伝子（caldesmonとcalponin）の発現を指標として調べた。さらに、各EGF family ligandsの下流のシグナル伝達系を生化学的手法を用いて解析した。この結果、平滑筋細胞には4種類のEGF受容体ファミリー［EGFR（ErbB－1）、ErbB－2、ErbB－3、ErbB－4］が発現しているが、EGFRに結合しないHRG以外のEGF family ligandは著明な形質転換能を示した。この形質転換はAG1478に完全に阻害されたが、ErbB－2阻害剤であるAG825では全く影響を受けなかった。さらに、形質転換を来すEGF family ligandはいずれもERK及びp38MAPKを介するシグナル伝達系を活性化し、MEK 1、p38MAPKの特異的阻害剤であるPD98059及びSB203580で両MAPKシグナル伝達系を阻害することで形質転換が抑制された。

【総括】

平滑筋細胞にはEGF受容体であるEGFR（ErbB－1）、ErbB－2、ErbB－3、ErbB－4の4種類が発現している。これらの中で、EGFRに直接結合するEGF、HB－EGF、TGFα、ER、及びBTCが強い平滑筋細胞形質転換能

を有すること、これらのEGF family ligandによる形質転換がEGFR特異的阻害剤AG1478によって完全に抑制されるのに対し、ErbB－2阻害剤AG825では影響されないこと、及びErbB－3とErbB－4に結合するHRGでは形質転換を来さないことから、EGF family ligandによる形質転換はEGFRのみを介することが明らかになった。さらに、この形質転換はEGFRを介したERK及びp38MAPK両シグナル伝達系の活性化に依存することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

申請者は、分化型形質を維持した平滑筋細胞の培養系を用いて、動脈硬化症や高血圧症、平滑筋腫瘍及び前立腺肥大などの平滑筋増殖病変との関与が示唆されるEGF family ligandによる形質転換の機構をシグナル伝達系の面から解析を行った。この結果、EGF familyの6種類のligand（EGF, HB－EGF, TGFα, HRG, ER, BTC）の中で、EGF receptor（EGFR）に直接結合するEGF family ligandが強い平滑筋細胞脱分化誘導能を示すことと、EGFRを介して活性化を受けるERKとp38MAPKがこの脱分化誘導の引き金となることを明らかにした。従来の培養平滑筋細胞（脱分化平滑筋細胞）を用いた解析では、既に形質転換を起こしたあとの現象を観察しているために医学的には平滑筋増殖性病変が成立したあとの現象の観察であるのに対し、申請者の研究はその初期段階での現象（増悪）を捉えて解析を行ったものであり、従って、本研究はこれらの病変の発症及び進展（増悪）の分子機構の解明に役立つもので、医学博士の学位授与に値する。