

審査の結果の要旨

氏名 李 智平

本研究は、放射線による ERK1/2 (Thr202/Tyr204) 活性化の機序を明らかにするため、epidermal growth factor receptor (EGFR) の阻害剤である AG1478 や Src 阻害剤である PP2 を用いて、EGFR を過剰発現している培養ヒト乳癌細胞 MDA-MB-468 における放射線照射後の ERK1/2 (Thr202/Thr204) 活性化経路の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. MDA-MB-468 細胞において 0.5-10Gy 放射線照射により EGFR 下流の ERK1/2 (Thr202/Tyr204) のリン酸化は照射 2-5 分後と 6 時間後の 2 相性に亢進することから、放射線による ERK1/2 (Thr202/Tyr204) の活性化が示唆された。また、これらのリン酸化亢進は EGFR 阻害剤である AG1478 により阻害されたことから、ERK1/2 (Thr202/Tyr204) の活性化は EGFR を介した情報伝達経路に基づいたものであることが示唆された。

2. EGFR を活性化する SHP-2 の Tyr542 のリン酸化は 2Gy 照射により照射後 2-5 分後と 4-6 時間後に亢進し、放射線による SHP-2 の活性化が示唆された。このタイムコースは放射線による ERK1/2 (Thr202/Tyr204) 活性化のタイムコースとほぼ一致していることから、SHP-2 の活性化が ERK1/2 (Thr202/Tyr204) の活性化に関与している可能性が考えられる。さらに、SHP-2 と ERK1/2 (Thr202/Tyr204) のリン酸化亢進が Src の阻害剤 PP2 によって阻害されることから、SHP-2 と ERK1/2 (Thr202/Tyr204) の活性化は Src を介したものであることが示唆された。

3. Src は活性化制御に関する 2 つの重要なリン酸化部位を持ち、Tyr416 がリン酸化されると活性化し、Tyr527 がリン酸化されると不活性化する。PTP α は Src (Tyr527) を脱リン酸化し Src を活性化することが報告されている。PTP α

(Tyr789) のリン酸化は照射 1-6 時間後に亢進し、PTP α が放射線により活性化することが示唆された。Src (Tyr416) のリン酸化も照射 1-6 時間後に亢進することから、PTP α により Src が活性化される可能性が考えられた。さらに、SHP-2 は Src をリン酸化することなく Src を活性化するという報告がある。Src (Tyr416) のリン酸化は照射 2-5 分後に変化が認められなかったが、SHP-2 が Src をリン酸化することなく活性化している可能性が考えられた。

以上、培養ヒト乳癌細胞 MDA-MB-468 において、放射線照射により SHP-2 と ERK1/2 (Thr202/Tyr204) が活性化し、Src 阻害剤 PP2 が SHP-2 と ERK1/2 (Thr202/Tyr204) のリン酸化を阻害し、EGFR 阻害剤 AG1478 が ERK1/2 (Thr202/Tyr204) のリン酸化を阻害した。これらのことから、放射線は Src、SHP-2、EGFR を介して ERK1/2 (Thr202/Tyr204) を活性化していると考えられる。本研究は、放射線による ERK1/2 (Thr202/Tyr204) 活性化のメカニズムが Src に依存した EGFR の transactivation を介したものであることを明らかにした。このことは細胞の放射線照射に対する応答の分子機構の解明に大きく貢献するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。