

論文要旨

氏名	山形 真有香
タイトル (日英併記)	Enhanced degradation of epidermal growth factor receptor by metformin メトホルミンによる上皮成長因子受容体の分解促進
論文の要旨 <p>上皮成長因子受容体 (EGFR) の過剰発現や遺伝子変異は、口腔扁平上皮癌を含む様々な癌の増悪因子とされる。そのため、EGFR を標的とする様々な抗腫瘍薬が開発されているが、治療や予防方法のさらなる改善のため、EGFR の詳細な制御機構解明が必要である。糖尿病も癌の増悪因子であると示唆されているが、糖尿病の主要治療薬の一つメトホルミンは、他の糖尿病治療薬と比較して高い抗腫瘍効果を示すことことから、血糖コントロール改善以外の抗腫瘍効果を持つことが期待されている。最近、免疫組織学的研究からメトホルミンと EGFR の関連を示唆する報告がなされたため、本研究では、メトホルミンが EGFR の発現に及ぼす影響を細胞レベルで検討した。</p> <p>メトホルミンの癌細胞増殖への影響をヒト口腔癌由来細胞株 Ca9-22、HSC-2、SAS 細胞を用いて直接計数法および WST-8 法により検討した。5 mM メトホルミン添加培地で 24 時間培養後の細胞数はメトホルミン無添加培地培養細胞と比較して 10~20% 少なかった。ウェスタンブロット法および qPCR 法により EGFR のタンパク質および mRNA レベルで発現量を測定したところ、5 mM メトホルミンで 24 時間処理した細胞ではメトホルミン無添加培地で培養した細胞と比較して EGFR のタンパク質量は減少したが mRNA 発現量に変化はなかった。このときメトホルミン処理により AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) のリン酸化 (Thr172) も増加していた。また細胞表面ビオチン化アッセイを行ったところ、EGF 刺激により誘導される EGFR の細胞内への取り込みが促進されていた。さらに EGF 刺激依存性の EGFR 分解も 5 mM メトホルミン処理により促進しており、この EGFR 分解はリソソーム経路およびプロテアソーム経路それぞれの阻害剤である bafilomycin A1 および MG132 のいずれによっても抑制された。</p> <p>以上の結果は、メトホルミンが AMPK の活性化を介して、EGFR の合成阻害ではなく、リガンド刺激依存的な EGFR のエンドサイトーシスと分解を促進することで EGFR 発現量をタンパク質レベルで低下させることを示唆している。本研究成果を発展させることにより、EGFR を標的とする薬物へのメトホルミン併用の影響解明や、メトホルミンを利用した癌の新たな治療・予防戦略の開発に資することが期待される。</p>	