

# 琉球大学学術リポジトリ

培養肺胞上皮細胞におけるブラキジキニン B2  
受容体刺激による上皮成長因子受容体の1047番目の  
セリン残基のリン参加反応

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2018-02-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 和泉, 俊輔, イズミ, シュンスケ, Izumi, Shunsuke メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/37849">http://hdl.handle.net/20.500.12000/37849</a>

(別紙様式第 7 号)

## 論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	和泉 俊輔
論文審査委員	審査日	平成 29 年 11 月 6 日	
	主査教授	荻谷 研一	印
	副査教授	筒井 正人	印
	副査教授	松下 正之	印
(論文題目)			
Phosphorylation of epidermal growth factor receptor at serine 1047 in cultured lung alveolar epithelial cells by bradykinin B2 receptor stimulation (培養肺胞上皮細胞におけるブラジキニン B2 受容体刺激による上皮成長因子受容体の 1047 番目のセリン残基のリン酸化反応)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究の背景と目的			
<p>炎症を含む様々な侵襲反応に関与するブラジキニン (BK) の受容体は G 蛋白質共役受容体 (GPCR) であり、うち B2 受容体は肺に高発現するが、肺での機能の詳細は不明である。一方、著者らや他のグループは肺胞上皮細胞株 A549 等を用いて TNF<math>\alpha</math> 受容体刺激や Toll-like receptor 5 刺激が p38MAPK を介して上皮成長因子受容体 (EGFR) シグナルの制御に関わる 1047 番セリン残基 (Ser1047) のリン酸化を引き起こすことを報告しているが、GPCR 刺激についての報告はない。著者らは A549 細胞での B2 受容体 mRNA 発現を見出しており、本研究では B2 受容体刺激による Ser1047 リン酸化について検討した。</p>			
2. 研究内容			
<p>まず A549 細胞が B2 受容体を発現することが免疫プロット法で確認された。次に同法で BK 刺激下に類似の時間依存性で ERK、p38 の両 MAPK 及び PKC の活性化、EGFR Ser1047 リン酸化が認められ、転写レポーター遺伝子法では ERK の活性化も認められた。これらに種々の薬理学的手法を組み合わせた実験の結果、両 MAPK の活性化と Ser1047 リン酸化には B2 受容体と G<math>_{q11}</math> が関与するが、B1 受容体や PKC は関与しないこと、さらには、Ser1047 リン酸化には ERK と p38 の両方の活性化が必須であることも判明した。</p>			
<p>また、DNA マイクロアレイと定量 RT-PCR による解析で、BK 刺激により、ERK を不活化する dual specificity phosphatase 5 の mRNA 発現が ERK 依存性に増加することが見出され、BK 刺激による ERK 活性化についての負のフィードバック機構の存在が示唆された。</p>			
3. 研究成果の意義と学術的水準			
<p>本研究は、GPCR 刺激による EGFR Ser1047 リン酸化を示した初めての研究である。Ser1047 リン酸化は EGFR のチロシンキナーゼ活性に依存せず、細胞膜表面の EGFR をエンドサイトーシスにより減少させて結果的にそのシグナルを抑制するという、新たなシグナル経路クロストーク様式として注目されているものである。同時に本研究は GPCR による Ser1047 リン酸化機構と他の受容体によるものとの相違も明らかにしている。</p>			
<p>また、EGFR は肺胞上皮細胞の侵襲防御に関わるとも考えられており、本研究は肺における BK と EGFR の病態生理学的機能を解明するための新たな端緒ともなると期待される。</p>			
<p>以上、本研究の成果は極めて意義深く、国際的にも高い学術水準にあり、本論文は学位授与に十分値するものと判断した。</p>			

- 備考 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。  
 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。  
 3 \*印は記入しないこと。