

# 琉球大学学術リポジトリ

## Regulation of Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Morphology of Lung Epithelial Cells by Interleukin-1 $\beta$

メタデータ	言語: 出版者: University of the Ryukyus 公開日: 2021-04-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Nakayama, Izumi, 中山, 泉 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/48281">http://hdl.handle.net/20.500.12000/48281</a>


(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

論 文 題 目

Regulation of Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Morphology of Lung  
Epithelial Cells by Interleukin-1 $\beta$

(肺胞上皮細胞における IL-1 $\beta$  による上皮成長因子受容体と細胞形態の制御)

氏名 中山 泉 

【背景】肺胞上皮細胞に多量に発現している上皮成長因子受容体（EGFR）は、細胞の増殖、分化、組織修復に関与している。EGFRの過剰な活性化は成人呼吸窮迫症候群や肺線維症、呼吸器悪性腫瘍に関わっていることが報告されている。生体内でのEGFRの機能制御の一つに、受容体のエンドサイトーシスによる脱感作が挙げられる。EGFRは1047番目のセリン残基（Ser1047）がリン酸化されることで、活性化されることなく、エンドサイトーシスを起こすことが報告されている。我々は、ヒトII型肺胞上皮細胞の培養細胞株（A549細胞）を用いて、Toll-like receptor 5（TLR5）の刺激により、p38 mitogen-activated protein kinase（p38 MAPキナーゼ）からMAP kinase-activated protein kinase-2（MAPKAPK2）の活性化を経て、EGFRのSer1047がリン酸化され、エンドサイトーシスが起こることを報告した。Interleukin-1（IL-1）受容体はTLRとスーパーファミリーを形成しており、そのリガンドのIL-1 $\beta$ は感染症や炎症性疾患における重要

なサイトカインの一つである。今回、A549細胞でのIL-1 $\beta$ 刺激によるEGFRのエンドサイトーシスと長時間刺激による細胞形態変化について検討した。

【方法・結果】 p38 MAPキナーゼとMAPKAPK2の活性化、及びEGFRのリン酸化は、免疫ブロット法により検討した。IL-1 $\beta$  (1 nM) 刺激により、p38 MAPキナーゼとMAPKAPK2は約15倍に活性化された。この活性化は15分から30分間持続した。EGFRのSer1047のリン酸化は、刺激前には検出されず、IL-1 $\beta$ 刺激により15分から30分の間著明に検出された。EGFRのTyr1173のリン酸化は検出されず、受容体の活性化は起こらなかった。EGFRのリン酸化は、IL-1受容体の阻害薬 (rhIL-1 $\beta$ )、p38 MAPキナーゼの阻害薬 (SB203580)、MAPKAPK2活性化阻害薬 (MK2ai) により抑制された。細胞膜貫通蛋白質のビオチン化実験では、IL-1 $\beta$ 刺激 (30分) によりビオチン化EGFRは $51 \pm 12\%$ に減少し、非ビオチン化EGFRは $331 \pm 30\%$ に増加した。さらに、IL-1 $\beta$ と

TGF- $\beta$ 1 の 30 時間の刺激により、間葉系細胞様の形態変化が認められた。

【結論】 A549 細胞において、IL-1 $\beta$  の短時間刺激により Ser1047 のリン酸化を介して EGFR のエンドサイトーシスが認められた。また、長時間の刺激により、間葉系細胞様の形態変化が認められた。これらの結果から、IL-1 $\beta$  が肺胞上皮細胞において EGFR の機能と肺の線維化に大きな影響を有することが示唆された。