

骨髓性白血病細胞の分化誘導に関わる 細胞内シグナル伝達経路に関する研究

松 元 英理子

cyclin D1は細胞周期調整遺伝子の一つで、cyclin依存性キナーゼ4 (cdk4) 及びcdk6と結合してこれらを活性化させ細胞分裂の進行を促進する。一方p21^{Waf1}はcdk阻害剤の一つで、cdk4-cyclin D1複合体などに結合してそのキナーゼ活性を阻害し細胞分裂を抑制する。

発癌プロモーターである12-o-tetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA) はプロテインキナーゼC (PKC) 活性化剤であり多くの細胞で細胞分裂を促進する。しかしHL60を含むいくつかの白血病細胞株に対して、TPAは増殖抑制作用を持つ。HL60はTPAにより分裂を停止し、単球系に分化して接着性を獲得するが、この時cyclin D1及びp21^{Waf1}の発現が亢進するとの報告がある。細胞分裂の停止にも関わらずみられるcyclin D1の発現亢進は、細胞周期を進行させるという本来の機能と矛盾した興味深い現象である。本研究は、PKC経路、mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK) 経路、及びp38 MAPK経路の阻害剤を用い、TPAによる分化誘導時のcyclin D1及びp21^{Waf1}遺伝子の発現亢進のシグナル伝達経路についての知見を得ることを目的とした。

HL60細胞を、PKC阻害剤 (Bisindolylmaleimide I、Go6976)、MAPK/ERKキナーゼ阻害剤 (PD98059)、p38 MAPK阻害剤 (SB202190) で前処理後TPAを添加し、細胞の接着性獲得やp21^{Waf1}およびcyclin D1の発現亢進への影響を調べた。その結果TPAによるHL60の接着性の獲得は、Bisindolylmaleimide I でほぼ完全に阻害され、Go6976、PD98059では大部分阻害され、SB202190ではやや阻害された。TPAによるcyclin D1の発現亢進はBisindolylmaleimide I でほぼ完全な阻害、PD98059で部分的な阻害がみられた。TPAによるp21^{Waf1}の発現亢進は4種のシグナル伝達経路阻害剤でどれも部分的に阻害された。

これらの結果から、HL60でのTPAによるcyclin D1及びp21^{Waf1}の発現亢進には、何れもPKC及びMAPK/ERKシグナル伝達経路が関与していることが示された。更に、p21^{Waf1}の発現亢進にはp38 MAPK経路の関与も示唆された。

HL60ではTPAによる分化誘導時に、細胞分裂を促進する働きを持つcyclin D1と抑制する働きを持つp21^{Waf1}の2つの遺伝子の発現がともに亢進するが、これらの遺伝子は何れもTPA→PKC→MAPK/ERKという共通のシグナル伝達経路を経て発現していると考えられる。この時、発現亢進したp21^{Waf1}の働きによりcyclin D1-cdk4の活性が抑えられ、細胞は分裂を停止し分化に向かうものと考えられる。