

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 ～p38 MAPK経路について～

松元 英理子

骨髓性白血病細胞株HL-60を分化誘導剤TPA (12-o-tetradecanoylphorbol 13-acetate) 処理すると、細胞は増殖停止し単球/マクロファージ系へ分化する。この時、細胞分裂促進の働きを持つcyclin D1と、分裂抑制の働きを持つp21^{Waf1}のmRNAが共に発現亢進するという興味深い現象がみられる。この実験系を用いてこれまでに、①種々の骨髓性白血病細胞 (HL-60、THP-1、U937、KG-1) で、p21^{Waf1}遺伝子がTPAによる単球系への分化誘導や細胞分裂停止に大きな役割を果たしていること ②HL-60細胞を用い、TPAによるcyclin D1, p21^{Waf1}の発現亢進の細胞内シグナル伝達経路について阻害剤を用いた実験を行い、両遺伝子発現へのPKC (protein kinase C) ・古典的MAPK (classical mitogen-activated protein kinase) 経路の関与や、p21発現へのp38 MAPK経路の関与の可能性などを明らかにしてきた。

p38はMAPKファミリーの一員で、MAPKキナーゼによりリン酸化されて活性化状態となり、さまざまな標的タンパクをリン酸化してシグナルを伝達する。前述の古典的MAPK経路が多く増殖刺激やTPAなどにより活性化され細胞の増殖や分化に関与すると考えられているのに対し、p38 MAPK経路は炎症性サイトカインやストレスにより活性化されアポトーシスや細胞分化に関与するとされる。p38はまた、ラット副腎髄質褐色細胞種由来のPC12細胞の分化に古典的MAPKと協調的に作用することも報告されている。

今年度のテーマ別研究では、TPAによるHL60の分化誘導へのp38 MAPK経路の関与の有無を確認するため、Western Blot法によりp38タンパクの活性化状態を測定した。TPA処理前後のHL60細胞について、リン酸化p38及びtotal p38に対する特異的抗体を用いてWestern Blot法を実施した。その結果、TPA処理されたHL60ではtotal p38がやや減少したにもかかわらずリン酸化p38が大きく増加しており、TPAによりp38 MAPKが活性化されたことが確認された。このことから、TPAによるHL60の分化誘導には古典的MAPK経路とともにp38 MAPK経路が何らかの役割を果たしていると考えられる。