

カルシウム拮抗薬アムロジピンのヒト扁平上皮がん細胞増殖抑制と EGF 受容体チロシンリン酸化抑制、吉田純子、石橋隆治、西尾眞友、第 60 回日本薬理学会北部会、2009 年 9 月、富山、日本薬理学雑誌 135(1): 5P, 2010.

[目的] 我々は、L 型カルシウムチャネルを持たないヒト扁平上皮がん細胞 A431 の増殖がカルシウム拮抗薬アムロジピンによって抑制され、その作用発現に、A431 細胞の容量性カルシウム流入の抑制や、サイクリン依存性キナーゼインヒビターである p21^{Waf1/Cip1} 蛋白質の発現亢進を介する G1 期停止作用が関与していることを報告してきた。今回は、A431 細胞に高発現している上皮増殖因子受容体 (EGFR) の活性化にアムロジピンがどのような影響を及ぼすかについて検討した。

[方法と結果] まず、EGFR の活性化の指標としてのチロシンリン酸化レベルを western blot 法により解析した。アムロジピン (30 μ M) は、血清存在下で増殖中の A431 細胞および血清枯渇後 EGF 刺激によっておこる同細胞の EGFR チロシンリン酸化レベルのいずれをも低下させた。この時、細胞膜の足場蛋白質である caveolin-1 のチロシンリン酸化も低下させた。また、免疫沈降法による解析から、アムロジピンは、caveolin-1 と結合している EGFR のチロシンリン酸化レベルを低下させることがわかった。細胞膜非透過性クロスリンカーを用いた実験では、アムロジピンは EGFR 二量体の EGF 刺激によるチロシンリン酸化を抑制することが示された。これらのアムロジピンによる EGFR リン酸化抑制作用と細胞増殖抑制作用は、膜の構成成分である cholesterol を共存させることによって減弱した。一方、マトリゲルプラグ法による解析の結果、アムロジピンの腹腔内投与 (10 mg/kg/day, 7 日間) でも、マウス皮下移植 A431 細胞の EGFR チロシンリン酸化レベルを低下させることが明らかになった。

[結語] アムロジピンは in vitro および in vivo において EGFR のチロシンリン酸化を抑制することが示された。さらに詳細な解析が必要であるが、同物質は caveolin-1 や cholesterol に富む細胞膜マイクロドメインに作用して EGFR の活性化を阻害することにより増殖抑制効果をあらわすことが示唆される。