

Extl3 ノックアウトマウスにおけるヘパラン硫酸の分析

○金岩 知之<sup>1</sup>, 山田 修平<sup>1</sup>, 菅原 一幸<sup>1</sup>, 高橋 巖<sup>2</sup>, 野口 直哉<sup>2</sup>, 那谷 耕司<sup>3</sup>,  
岡本 宏<sup>2</sup>, 菅原 明<sup>2</sup>(<sup>1</sup>北大院生命, <sup>2</sup>東北大先端再生, <sup>3</sup>岩手医大薬)

【目的】グリコサミノグリカンの一種であるヘパラン硫酸 (HS) は、様々な生理活性因子と結合し、生体内で多様なシグナル伝達に関わっている。EXT1、EXT2 は HS の生合成酵素であり、EXT との相同性により *EXTL1*、2、3 の 3 種類の関連遺伝子が見つかっている。EXTL3 は、再生豚ランゲルハンス島 (ラ島) の  $\beta$  細胞に特異的な Reg タンパク質の受容体としても同定されている (Kobayashi *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1999)。今回、HS の生合成における EXTL3 の役割を解明するために *Extl3* ノックアウト (KO) マウスを、また、豚ラ島における EXTL3 の役割を解明するために  $\beta$  細胞特異的な *Extl3* コンディショナル KO マウスを作製し、それぞれの HS の二糖組成および含量の変化を解析した。

【方法】*Extl3*KO マウスの胎生 8.5~9.5 日胚を単離し、また、 $\beta$  細胞特異的な *Extl3* コンディショナル KO マウスより豚ラ島を単離し、それぞれから HS を精製し、特異的な酵素による消化、HPLC 分析等を行って、その組成および含量を解析した。

【結果および考察】*Extl3*KO マウスは E9.5~10.5 で胎生致死であった。この時期のホモマウスの胚には、HS がほとんど検出されず、*Extl3* も *Ext1*、*Ext2* と同様に HS の生合成過程で重要な役割を果たしていることが示唆された。一方、 $\beta$  細胞特異的な *Extl3* コンディショナル KO マウスの豚ラ島全体について調べた場合、HS の濃度は野生型に近く、組成も変化していなかった。しかし、*Extl3* コンディショナル KO マウスを免疫染色によって解析し、豚ラ島  $\beta$  細胞のみに注目した場合には、HS の存在は確認されなかった。さらに、同マウスのインスリン分泌能について調べると、正常に分泌されていなかった。これらのことより、豚ラ島  $\beta$  細胞の正常な機能発現に *Extl3* が不可欠であることが示唆された。