

【目的】コンドロイチン硫酸(CS)は、特定のコアタンパク質上のセリン残基に共有結合したプロテオグリカンとして、細胞表面や細胞外マトリックスに普遍的に存在する。CSはグルクロン酸(GlcA)とN-アセチルガラクトサミン(GalNAc)の二糖が交互に繰り返し重合した構造を有し、各糖残基は不均一な硫酸化修飾を受ける。以前我々は、高転移性のルイス肺癌細胞株(LLC)において、CS鎖に含まれるE構造[GlcA-GalNAc(4-, 6-O-ジ硫酸)]の発現が上昇し、さらにCS-E構造を生合成する律速酵素であるN-アセチルガラクトサミン 4-硫酸 6-O-硫酸基転移酵素(GalNAc4S-6ST)遺伝子の発現が亢進することを見出した(Li *et al.*, **J. Biol. Chem.**, 2008)。今回、LLC細胞の転移におけるCS-E構造の作用メカニズムを明らかにするため、LLC細胞のGalNAc4S-6STの発現を制御した。【方法】RNA干渉法でGalNAc4S-6STをノックダウンしたLLC細胞株を樹立し、その細胞株のCSの硫酸化構造の解析やマウスを用いた癌転移実験を行った。【結果と考察】GalNAc4S-6STをノックダウンしたLLC細胞では、コントロールのLLC細胞と比較して、GalNAc4S-6STのmRNAの発現が低下し、CS鎖に含まれるE構造の割合も減少していた。さらに、GalNAc4S-6STをノックダウンしたLLC細胞を尾静脈より注射したマウス肺での癌の形成が、コントロールと比較して有意に減少した。また、*in vitro*で各LLC細胞の増殖・浸潤・接着能を調べたところ、GalNAc4S-6STノックダウンLLC細胞はコントロール細胞に比べ、細胞の増殖速度および浸潤能が低下していた。したがって、CS鎖中のE構造がLLC肺癌細胞の増殖能や接着能に影響し、転移に関与していることが示唆された。肺癌の転移抑制にGalNAc4S-6STのノックダウンが有効である可能性がある。