

コンドロイチン硫酸 E 構造の発現調節によるルイス肺癌細胞の転移抑制

○渡邊 基夫<sup>1</sup>, 水本 秀二<sup>1</sup>, 山田 修平<sup>1</sup>, 菅原 一幸<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北大院生命)

【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。