

安定過剰発現株を用いた膵臓癌における lumican の機能解析

○山本 哲志<sup>1</sup>, 松田 陽子<sup>1</sup>, 彭 為霞<sup>1</sup>, 川原 清子<sup>1</sup>, 藤井 雄文<sup>1</sup>, 手塚 潔<sup>1</sup>,  
内藤 善哉<sup>1</sup>, 石渡 俊行<sup>1</sup>(<sup>1</sup>日医大)

【目的】小型ロイシンリッチプロテオグリカンの一種である lumican は、様々な癌組織において過剰に発現していることが知られている。乳癌や大腸癌では、lumican の発現は癌の悪性度と関連があると報告されているが、一方で悪性黒色腫や骨肉腫においては、癌の増殖を抑制するとの報告もある。これまでに我々は、膵臓癌において lumican の発現が十二指腸浸潤や後腹膜浸潤、予後の悪化と関連することを明らかにした。今回、培養膵臓癌細胞を用いて、lumican の機能に検討を加えた。

【方法】ヒト培養膵臓癌細胞(PANC-1, MIA PaCa-2, KLM-1)における lumican の発現及び、lumican に結合している糖鎖について検討した。ヒト培養膵臓癌細胞株の一つである PANC-1 に lumican の遺伝子を導入して安定過剰発現株を作成し、細胞増殖能と細胞の遊走・浸潤能について検討を行った。次に PANC-1 の lumican の発現を抑制した際の細胞増殖能について検討を行った。

【考察】Lumican mRNA 並びにタンパク質は用いた培養膵臓癌細胞全てで発現しており、培地中に分子量 70kDa の特異的な lumican のみを分泌していた。糖鎖解析の結果、分泌された lumican は硫酸化の少ないケラタン硫酸鎖修飾やそれ以外の N 型糖鎖修飾を受けていることが推測された。また、過剰発現株は 70kDa の lumican を培地中に過剰に分泌しており、in vitro と in vivo における細胞増殖能が亢進したが、細胞の遊走・浸潤能には差がみられなかった。siRNA を用いて lumican の産生を抑制すると、in vitro における細胞増殖能が抑制された。

【結論】Lumican のコアタンパクは 37kDa であるが、培養膵臓癌細胞では糖鎖修飾により 70kDa の特異的な lumican を産生・分泌した。この lumican は、細胞増殖を誘導しており、新たな膵臓癌治療薬の標的として有用であると考えられた。