

好中球カテプシンGによる乳がん細胞凝集塊の形成誘導の分子機構 ○鎌田 理代¹, 油井 聡¹(¹帝京大薬)

[目的]がん組織にはがん細胞だけでなく浸潤した白血球などが含まれ、それらは相互に影響している。白血球はがん細胞の増殖や転移を抑制するだけでなく、促進的に作用する場合があることが報告されている。我々はヒト乳がん細胞株 MCF-7 が好中球セリンプロテアーゼであるカテプシンGによりその運動性が亢進し、細胞が凝集した三次元球状塊を形成することを見出した。これは臨床的に転移がんで観察されるがん細胞塊と形態学的に類似しており、転移機構の一つと考えられる。MCF-7にはカテプシンGに対する結合サイトが存在することを認めているが、カテプシンGの細胞凝集誘導の分子機構は未解明である。今回、酵素活性のない変異体であるカテプシンGを作成し、MCF-7細胞凝集誘導が酵素活性に依存するかを検討した。続いて、MCF-7細胞表面への結合にカテプシンGの酵素活性が必要か否かについても検討した。[結果]ラット好塩基球/マスト細胞株 RBL2H3細胞に過剰発現させて調製した野生型カテプシンGはMCF-7細胞の凝集を誘導したが、酵素活性を失わせた S201G カテプシンGでは凝集誘導活性を示さなかった。従って、カテプシンGによるMCF-7細胞の凝集誘導には酵素活性が必須であると考えられる。カテプシンGのMCF-7細胞への結合に関して、免疫染色により野生型とS201GカテプシンGを検出した。すなわちMCF-7細胞表面への結合に酵素活性は関与しないことが明らかになった。[考察]これらの結果からカテプシンGによるMCF-7細胞の凝集誘導は、細胞表面への結合とその近傍に存在すると考えられる標的分子の切断という独立した二段階で反応が進行する可能性が考えられる。