

ガレクチン-4の細胞外放出に Src family kinases が関与する

○井手尾 浩子¹, 山下 克子², 天野 純子¹(¹野口研, ²横浜市大医)

【目的】ガレクチンは β -ガラクトシドを認識する動物レクチンファミリーであり、発生分化、糖蛋白質輸送、腫瘍転移、細胞死等の多くの生命現象に関与する。我々は消化管上皮組織に強く発現しているガレクチン-4の糖結合特異性に注目して研究を行い、ガレクチン-4が硫酸化糖蛋白質や硫酸化糖脂質の硫酸化糖鎖を認識 (*Glycobiology* 12,199; 2002, *J.Biol.Chem.*280,4730,2005) し、その機能的ホモログとして同定した線虫ガレクチンが、感染防御に関与する (*J.Biol.Chem.*,284,26493, 2009) ことを明らかにして来た。これらガレクチン-4結合リガンドは細胞外に存在するが、他のガレクチン同様シグナル配列をもたず細胞質蛋白質としての属性をもつガレクチン-4の細胞外への分泌機構は不明であり、その解明をめざし実験をおこなった。【方法】ガレクチン-4を高発現しているスキルス胃癌細胞株 (NUGC-4)を用い、チロシンホスファターゼの阻害、活性型 Src キナーゼのトランスフェクションにより、細胞内のチロシンリン酸化を亢進させ、ガレクチン-4の細胞内局在、分泌への影響を調べた。【結果・考察】ガレクチン-4は Src Family kinase によってチロシンリン酸されることを見だし、そのリン酸化にC末端ペプチドが重要であることを明らかにした。細胞のチロシンリン酸化亢進状態で、ガレクチン-4の細胞外放出は亢進するが、C末端ペプチドを欠失した変異体ではチロシンリン酸化が抑制されると共に、その細胞外放出も抑制された。病原性細菌やウィルスの感染によって、シグナル伝達系が活性化され、その後の様々な生体反応が引き起こされるのが知られているが、それらの感染の重要な侵入経路となる消化管に多く存在するガレクチン-4の細胞外への放出がシグナル伝達分子により制御されることが明らかになった。