

## CD82/KAI1による癌転移抑制機構の解析：シリアル ルイス A, X 生合成抑制による転移抑制

吉濱, 直哉

<https://hdl.handle.net/2324/1441160>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（歯学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

## 論文審査の結果の要旨

### CD82/KAI1 による癌転移抑制機構の解析 -シリアルルイス A,X 生合成抑制による転移抑制-

テトラスパニン・スーパーファミリーに属する癌転移抑制因子 CD82/KAI1 は、増殖因子受容体やインテグリン等の細胞接着因子と複合体を形成して、その機能を制御することが知られている。申請者の研究グループでは CD82/KAI1 が E-cadherin/ $\beta$ -catenin 複合体を安定化させ、癌細胞間接着を強固にし、原発巣からの離脱を抑制することを明らかにしてきた。しかしながら、遠隔転移巣形成に関わる癌細胞と脈管内皮との接着における機能については検討されていなかった。本研究では転移巣形成の最初のステップとなる癌細胞と血管内皮細胞との接着における CD82/KAI1 の機能について検討している。CD82 低発現ヒト非小細胞性肺癌細胞株 h1299 に遺伝子導入して樹立したコントロール細胞株 h1299/zeo、CD82 強制発現細胞株 h1299/CD82、short hairpin RNA(shRNA)ベクター導入による CD82 ノックダウンコントロール細胞株 h1299/CD82-sh.control、CD82 ノックダウン細胞株 h1299/CD82-shCD82 を用いて検討した。

マウスの尾静脈より h1299 細胞を接種した実験的肺転移モデルにおいて、CD82 強制発現により約 70%の転移抑制効果を認めた。血管内皮細胞との接着実験において CD82 強制発現により、血管内皮細胞への接着が約 10%まで抑制された。また、コントロール細胞株の血管内皮細胞への接着が、抗シアリルルイス A,X 中和抗体により抑制された。脈管中の癌細胞は、癌細胞が発現するシアリルルイス抗原(シアリルルイス A, X)と血管内皮細胞表面の selectin との結合により脈管に接着することから、CD82 がシアリルルイス抗原を介した接着を抑制すると考えられた。そこで、シアリルルイス抗原の生合成に及ぼす影響についてウエスタンブロット法で検討したところ、CD82 強制発現によりシアリルルイス A,X の生合成は蛋白レベルで抑制されていた。血管内皮細胞との接着実験の結果とあわせて、CD82 の強制発現によりシアリルルイス A,X の生合成が抑制され、血管内皮細胞との接着が抑制されることが示唆された。マイクロアレイ解析の結果から、CD82 強制発現によりシアリルルイス抗原生合成酵素の一つである ST3  $\beta$ -galactoside  $\alpha$ -2,3-sialyltransferase 4 (ST3GAL4) の抑制が認められ、mRNA レベル、蛋白レベルともに著明に抑制されていた。更に、shRNA ベクター導入による ST3GAL4 ノックダウンコントロール株 h1299/zeo-sh.control、ST3GAL4 ノックダウン細胞株 h1299/zeo-sh.ST3GAL4 を樹立し、検討を行った。血管内皮細胞との接着実験において、ST3GAL4 ノックダウンによる接着抑制を認めた。また、ST3GAL4 ノックダウンによるシアリルルイス X の生合成の著明な抑制を認めた。本研究により、CD82 は ST3GAL4 の発現抑制を介してシアリルルイス抗原の生合成を阻害し、血管内皮細胞への癌細胞の接着を抑制することにより転移抑制効果を示すものと考えられた。本論文は新知見を含んでおり、学位論文として十分に値するものと判断された。

### 博士学位論文審査結果の要旨及びその担当者

(ふりがな) 氏 名	よしはま なおや 吉濱 直哉			
論文調査委員	主 査	九州大学	久木田 敏夫	教 授
	副 査	九州大学	中村 誠司	教 授
	副 査	九州大学	樋口 勝規	教 授