



癌の転移の分子メカニズム解明に貢献

～癌の肺転移に介在し鍵となる RAGE タンパク質と GAG 糖鎖の相互作用を初めて証明

研究成果のポイント

- ・コンドロイチン硫酸固定化カラムに特異的に結合するタンパク質を RAGE と同定した。
- ・RAGE はコンドロイチン硫酸だけでなく、ヘパラン硫酸とも強く結合した。
- ・抗 RAGE 抗体によって、癌細胞の肺転移が強く阻害された。
- ・上述の成果から癌転移抑制剤の開発方針の決定が容易になり、薬剤開発の可能性が現実的になった。

研究成果の概要

癌細胞の肺への転移は、癌細胞表面の硫酸化グリコサミノグリカン (GAG) 多糖鎖が、肺に特に強く発現されている Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) と呼ばれるタンパク質に結合することで引き起こされることが明らかになりました。GAG 多糖鎖や抗 GAG 抗体だけでなく、尾静脈から予め投与した抗 RAGE 抗体によっても、癌の肺転移は強く阻害されました。

今回の研究成果で癌の転移の分子メカニズムの大筋が明らかになったため、転移抑制剤の開発方針の決定が容易になり、開発の可能性がより現実的なものになりました。

なお、本研究成果は「The Journal of Biological Chemistry」に掲載されたほか、「nature.com」の“SciBX (Science-Business exchange)” ホームページ (有料サイト) 内にある“*This week in therapeutics*”でもトピックスとして取り上げられました。

<http://www.nature.com/scibx/journal/v5/n18/pdf/scibx.2012.465.pdf>

論文発表の概要

研究論文名 : Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Functions as a Receptor for Specific Sulfated Glycosaminoglycans, and Anti-RAGE Antibody or The Sulfated Glycosaminoglycans Delivered *in vivo* Inhibit Pulmonary Metastasis of Tumor Cells

(糖化最終産物 (AGE) の受容体 (RAGE) は、特異的な硫酸化グリコサミノグリカンの受容体として機能し、抗 RAGE 抗体あるいは *in vivo* で投与した硫酸化グリコサミノグリカンは癌細胞の肺転移を阻害する)

著者 : 氏名 (所属) Shuji Mizumoto (水本秀二), Jun Takahashi (高橋 潤), Kazuyuki Sugahara (菅原一幸) (北海道大学大学院先端生命科学研究院)

公表雑誌 : The Journal of Biological Chemistry

公表日 : 米国東部時間 2012 年 4 月 9 日

研究成果の概要

(背景)

細胞の癌化や癌の悪性化に伴う硫酸化グリコサミノグリカン (GAG) の構造変化やコンドロイチン硫酸 (CS) などの癌転移への関与は知られていましたが, それらの生物学的意義や分子メカニズムは不明でした。我々は, マウスのしっぽの静脈から投与した Lewis 博士によって樹立されたマウス肺癌細胞の転移を, イカ軟骨から調製した珍しい構造の CS 鎖 (CS-E) や, その CS 鎖にのみ結合する抗体が強く阻害することも見出していました。

(研究手法)

マウス肺を界面活性剤入りの緩衝液中でホモジェナイズ (摩り潰し) して調製した抽出液を CS-E 固相化カラムにかけ, 電気泳動後, CS-E 結合タンパク質を数種見出しました。その2つをトリプシン消化後に MALDI-TOF-MS (マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法) で解析したところ, 共に Recipient for Advanced Glycation End-products (RAGE) というヘパリン結合性の免疫グロブリンスーパーファミリーに属するタンパク質であることがわかりました。

(研究成果)

Recombinant RAGE は CS-E だけでなくヘパラン硫酸 (HS) とも相互作用しました。一方, 抗 RAGE 抗体を予めマウスの尾静脈から投与し, 次に癌細胞を投与すると, 癌細胞の肺への転移が強く阻害されました。これらの結果から, RAGE が癌細胞表面の CS 鎖や HS 鎖と相互作用して, 肺転移のレセプターとして機能していることが初めて明らかになりました。

(今後への期待)

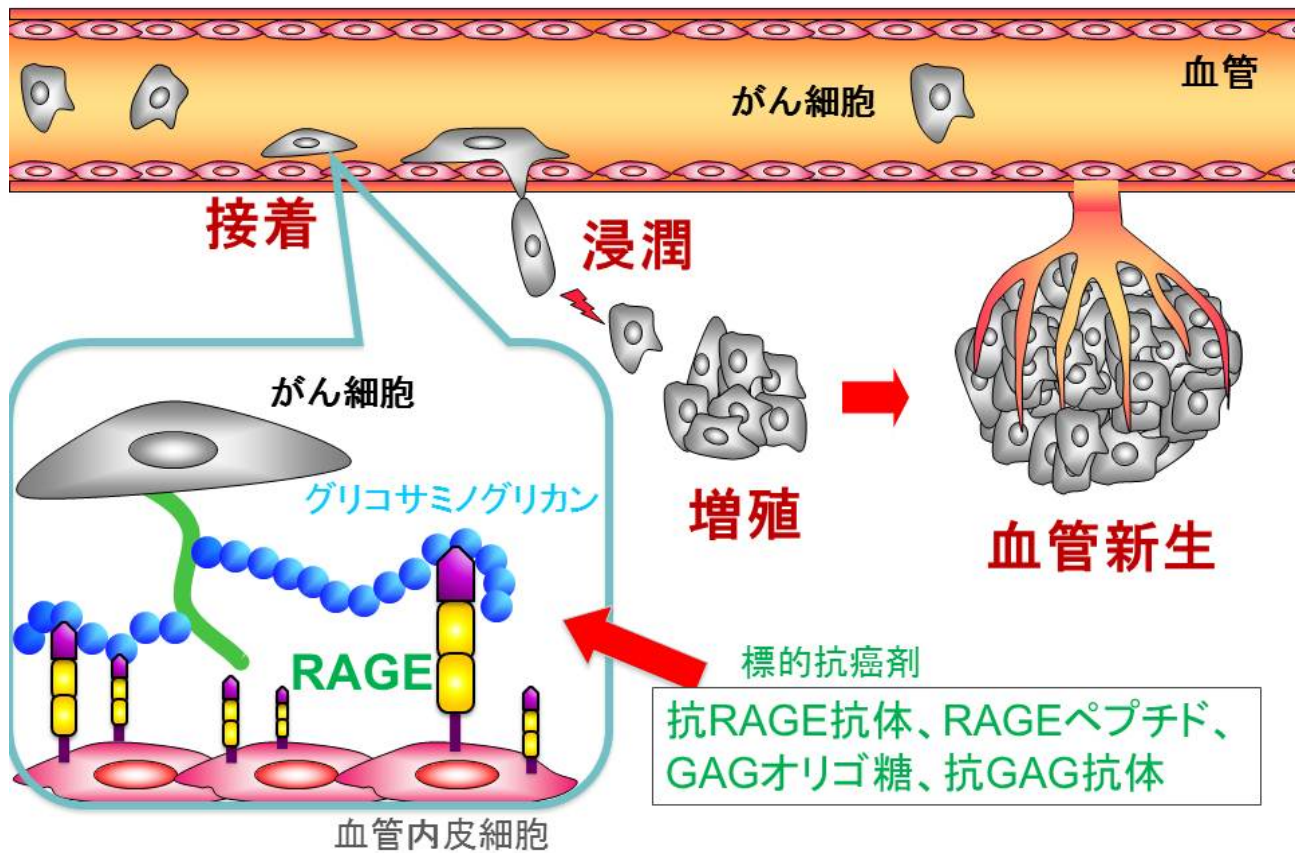
RAGE 分子上の GAG 結合ドメインの構造, および CS や HS 鎖中の RAGE 結合オリゴ糖配列を決定し, また, それらのミメティックス (擬態物質) を computer simulation (コンピュータープログラムによって現実を模す技術) でデザインすることによっても, 癌転移の阻害剤の開発が期待されます。一方, それらのペプチドやオリゴ糖鎖に対する抗体を調製することによっても, 創薬が期待できます。

癌, 糖尿病, 炎症, 動脈硬化, 線維化, 急性呼吸器疾患, アルツハイマー病などに関わっているとされている RAGE のリガンド (親和性低分子) として CS や HS が同定されたので, 今回の発見によって, 長期的には, それらの疾病の発症や病態への RAGE と GAG の相互作用の関与の有無や, その分子メカニズムの解明も期待できるようになりました。

お問い合わせ先

所属・職・氏名: 北海道大学大学院先端生命科学研究院 特任教授 菅原 一幸 (すがはら かずゆき)
TEL: 011-706-9054 FAX: 011-706-9056 E-mail: k-sugar@sci.hokudai.ac.jp
ホームページ: <http://www.lfsci.hokudai.ac.jp/labs/infmem/index.html>

【参考図】



がん細胞の転移には、血管内皮への接着，組織への浸潤，増殖，成長因子の分泌による血管新生の促進などのステップからなります。今回の発見は，最初の，がん細胞表面のグリコサミノグリカン糖鎖が，肺のおそらくは血管内皮に強く発現されているRAGEタンパク質に結合し，最初の接着の段階が始まることを示し，その段階を阻害すれば転移が効率よく阻害出来ることを明らかにしました。候補となる阻害剤として，抗RAGE抗体，抗GAG抗体，RAGEペプチド，GAGオリゴ糖やそれらの人工合成疑似化合物などが考えられます。