

スキルス胃癌の腹膜転移を制御する γ -グルタミルトランスフェラーゼ2の役割

○加藤冨弥、丸山奈緒美、渡慶次星、原 敏文、森田あや美、武井佳史

愛知学院大学薬学部 生体機能化学講座

【概要】

2020年3月25～28日に、国立京都国際会館にて開催される予定であった「日本薬学会第140年会」に、以下の研究内容にて、ポスター発表申し込みを行った。本年会は、新型コロナウイルス感染症の拡大防止のため中止となり、Web要旨公開にての発表となった。

【目的】

スキルス胃癌は、患者の腹膜転移の頻度が高く、予後が悪い。しかし、その腹膜転移の分子機序については、十分な解明がなされていない。当研究室では、スキルス胃癌患者から独自に樹立した細胞株を基に、腹膜転移を好発する腹膜転移株を樹立し、腹膜転移にcriticalな標的分子を網羅的に探索している。本発表はその網羅的探索によって見出した γ -グルタミルトランスフェラーゼ2（以下TGM2）に関する検討結果を報告する。

【方法】

スキルス胃癌患者から樹立した親株・HSC-58をヌードマウス胃に同所性に移植を繰返して、100%の頻度で腹膜に転移する腹膜転移株・58As9を樹立した。これらの細胞株を材料に、網羅的にタンパク質発現量を比較した（プロテオミクス解析）。プロテオミクス解

析の検証実験に、特異抗体を用いたウエスタンブロット解析や定量PCR法（qPCR）を用いた。

【結果と考察】

TGM2の発現が腹膜転移能の獲得に伴って増加することを見出した。TGM2は、タンパク質の翻訳後修飾を触媒するトランスグルタミナーゼファミリーに属する酵素として知られる。ウエスタンブロット解析とqPCRにより、TGM2の発現が腹膜転移株で亢進することを証明した。TGM2には5個のsplicing variantがあり、検討したスキルス胃癌株では、そのうちV2, V4, V5が発現していた。そこで、各variantを特異発現するベクターを作製し、TGM2の発現がほとんどない親株HSC-58に導入し、それぞれの安定強発現株（ネオマイシンで選択）の樹立に成功した。各安定強発現株は、親株HSC-58に対し、細胞増殖能が有意に亢進していた。年会では、安定強発現株の増殖能、遊走・浸潤能について、報告する予定である。

TGM2はスキルス胃癌の腹膜転移において、重要な因子の一つと成り得ると考えられるが、癌転移における役割が全く不明であり、今後さらに検討を重ねる必要がある。