慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	細胞接着現象抑制は癌転移防止につながるか：E-セレクチン, シアリルルイス-Xおよびシアリルルイス-A
Sub Title	
Author	松本, 純夫(Matsumoto, Sumio)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.4 (2006. 12) ,p.215- 219
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20061200-0215

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・83(4)：215～219，2006

綜　説

細胞接着現象抑制は癌転移防止につながるか
—E-セレクチン，シアリルルイス-X およびシアリルルイス-A

独立行政法人国立病院機構　東京医療センター
松本純夫（まつもとすみお）

Key Words：　細胞接着抑制，転移，E-セレクチン，シアリルルイス-X，シアリルルイス-A

緒　言

炎症局所に白血球が集合して，白血球が集合すると炎症が始まる．まるで判じ物のような，鶏と卵の関係のような話題になるが，接着分子にまつわる話題を記述したい．

白血球と腫瘍細胞の接着の相似性

接着分子の一つ E-セレクチンはセレクチンファミリーに属し（表1），インターロイキン-1（IL-1），-6（IL-6）あるいは TNF-α などのサイトカインから刺激されると血管内皮表面に発現し，血流中を流れる白血球や腫瘍細胞の特異的なリガンドと結合する．これらの結合により，E-セレクチンのリガンドとなるシアリルルイス-X および-A を表面に発言している白血球や腫瘍細胞は血管内皮上をローリングするようになる．活性化された白血球表面には IL-8 などの刺激で LFA-1（lymphocyte function-associated antigen, CD11a/CD18）が発現し，血管内皮側にはリガンドとしてインテグリングループの ICAM-1（intercellular adhesion molecule-1）や VCAM-1（vascular cell adhesion molecule-1）が出現し，白血球は強く血管内皮に接着する．ローリングの弱い接着はセレクチンに依存し，強いしっかりとした接着はインテグリンに依存した反応である．その後，膠着した白血球による乱流により，血小板が凝集する．その凝集する血小板からでるサイトカンによってマトリックスプロテアーゼが放出され，基底膜の破壊が起こり，白血球は炎症局所に集合する．腫瘍細胞の場合では血行性転移の最初のステップがセレクチン依存で始まり，血管外に侵入して転移が成立することになる（図1）．

表1　白血球・内皮細胞間での接着反応に関わる分子

分子	細胞	リガンド
Selectins		
L-selectin	PMN, lymphocytes	CD34, Gly-CAM-1[1] Sialyl Lewis-X & others
P-selectin	Endothelial cell Platelets	P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) Sialyl Lewis-X & others
E-selectin	Endothelial cell	Sialyl Lewis-X & others
Integrins		
LFA-1	PMN, lymphocytes	ICAM-1, ICAM-2 (CD11a/CD18)
Mac-1	PMN	ICAM-1 & others (CD11b/CD18)
Immunoglobulin superfamily		
ICAM-1	Lymphocytes, EC	LFA-1, Mac-1
ICAM-2	Lymphocytes, EC	LFA-1
PECAM-1	EC, PMN, Lymphocytes	various platelets

[1]these are ligands for lymphocyte L-selectin；the ligands for neutrophil L-selectin have not been identified.
EC, endothelial cell；PECAM-1, platelet endothelial cell adhesion cell Molecule-1

図1

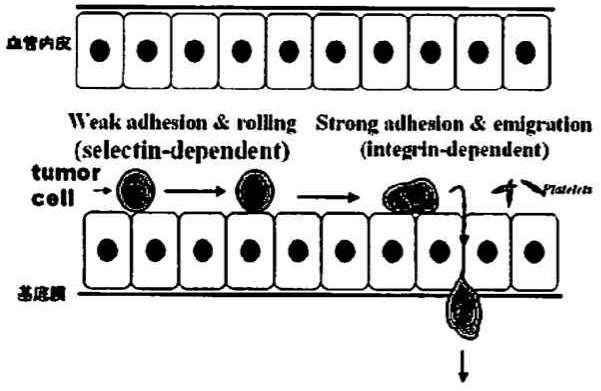
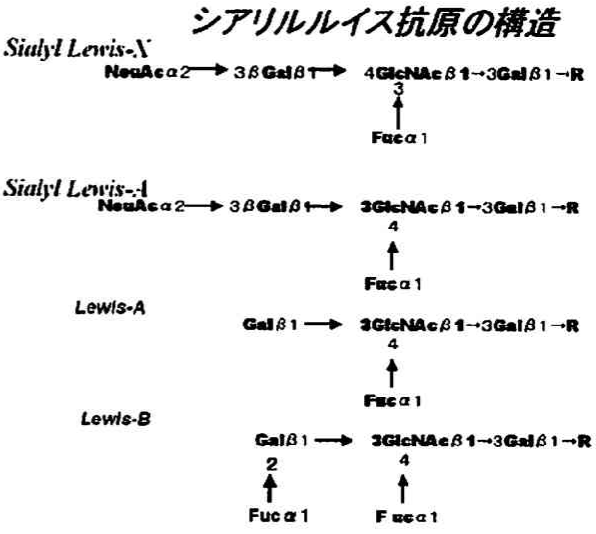


図3



セレクチンファミリーの構造

E-セレクチンは白血球表面に恒常的に発現しているL-セレクチンおよび血小板・白血球に発現しているP-セレクチンとセレクチンファミリーを構成している．頭部にレクチンドメインがあり，その下に上皮増殖因子（EGF）様ドメインがあり，コンプリメント・レギュラトリー・モジュール，膜貫通たんぱくが続いて，細胞内でアンカー・プロテイン，アクチンフィラメントが連なっている構造である（図2）．E-セレクチンはIL-1，IL-6やTNF-αなどサイトカインの刺激でごく短時間で血管内皮表面に顔を出し，およそ4時間で最大になる．その後，白血球表面にインテグリン受容体（LFA-1やVLA4）が活性化され，血管内皮細胞表面にインテグリンファミリーのICAM-1（intercellular adhesion molecule-1）やVCAM-1（vascular cell adhesion molecule-1）が発現し，がっちりとした細胞間の接着が起こり，つづいて血管外へ逸脱する反応が生じる．

図2

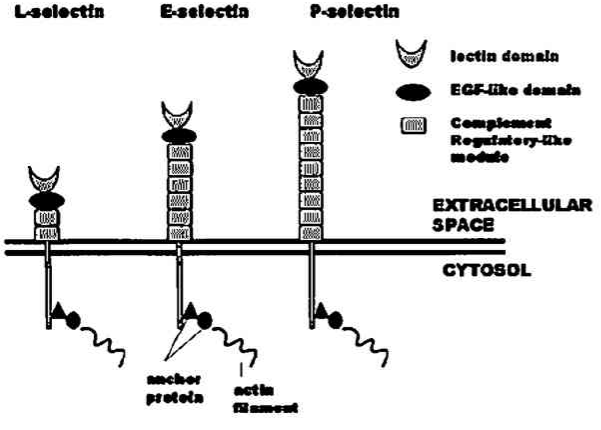
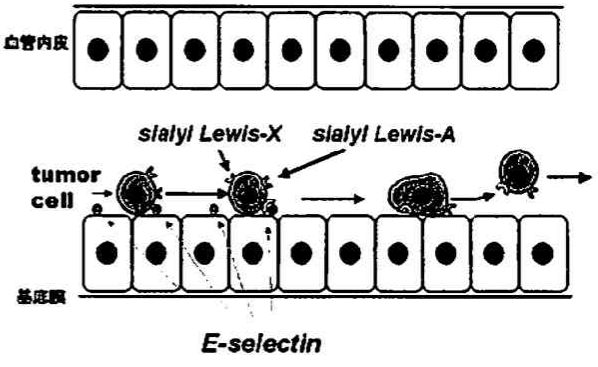


図4



シアリルルイス-Xおよびシアリルルイス-A

癌細胞表面に存在するシアリルルイス-X（sialyl Lewis-X：sLe^x）およびシアリルルイス-A（sialyl Lewis-A：sLe^a）（図3）はセレクチンのリガンドとして血管内皮上のE-セレクチンと結合する．それらの反応が血行性転移の最初のステップとして認識されるようになった（図4）．シアリルルイス抗原はシアル酸（NeuAc：N-アセチルノイラミン酸）と，ガラクトース（Gal）と，N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）と，フコース（Fuc）から構成された糖鎖がたんぱく質に結合している．

シアリルLe^{a}抗原はルイス式血液型抗原のLewis A抗原（Le^a）に，シアル酸（NeuAc）が，2→3結合した構造をしている（図3）．シアリルLe^{x}抗原はLe^{x}に

シアル酸（NeuAc）が，2→3結合した構造をしている．シアリルルイス-X（sLe^x）およびシアリルルイス-A（sLe^a）はルイス式血液型抗原と同様に，基幹領域にGal-GlcNAcを有している．一型糖鎖であるsLe^{a}ではGalとGlcNAcの結合が1→3であるのに対して，二型糖鎖であるsLe^{x}では1→4結合している．

腫瘍マーカーとして知られている中でシアリルルイス-X系に属するものにCSLEXやシアリルLe^x-iを認識するSLX，difucosyl Le^x-1を認識するシアリルSSEA-1，そのほかNCC-ST-439などがある．

またシアリルルイス-Aに属するものとしては有名なCA19-9がある．SLe^{a}抗原の合成には基幹領域のGalβ1→3GlcNAcのガラクトースに，まずシアル酸転移酵素であるST酵素によりシアル酸（NeuAc）2→3結合させシアリルLe^{c}抗原（sLec：DUPAN-2）が形成される．それからシアリルLe^{c}抗原のGlcNAcにLe酵素によりフコース（Fuc）を1→4結合させてシアリルLe^{a}抗原（CA19-9）が合成される．

CA19-9はルイス抗原陽性の人では膵管，胆管，胆嚢上皮，胃腸上皮の一部細胞膜に局在している．通常膵管，胆管から消化管に排泄されている．したがって炎症や腫瘍で排泄障害が生じると血中に移行し高値を呈する．シアリルルイス-A抗原の合成にはLe酵素が必要である．その酵素が欠損している人Le（a-b-）が日本人では10人に1人程度いるので，それらの人では癌でもCA19-9が高くならないことを知っている必要がある．しかしLe酵素が欠損している人でも前駆体であるシアリルLe^{c}は上昇しうるのでDUPAN-2の測定が有用である．これらの人でもFUT6酵素によりシアリルLe^{x}糖鎖は合成できるのでSLX値は肺癌などがあると上昇する．

E-セレクチン発現抑制の効果

われわれはH2受容体拮抗薬のシメチジンがEセレクチンの発現を阻害することを見出し[1]，進行大腸癌を対象に術後補助療法の抗癌剤に併用する比較対象試験を1990年から1992年にかけて行った（図5）．癌細胞表面に糖鎖抗原を強く発現している症例にシメチジン投与の効果がでるであろうと予測した．シアリルルイス-X高発現群で予想通りシメチジン投与群の予後が良好で転移を抑制していることが示唆された（図6）．シアリルルイス-A高発現群でも同様であり（図7），糖鎖とE-セレクチンの結合を阻害する治療が成立する可能性を証明した[2]．

実際にはシメチジンの転移予防効果，生存率延長効果が3年生存率の解析時に判明し[3]，その後の研究でE-セレクチン発現抑制作用が予後延長の理由になることを発見した．

図5

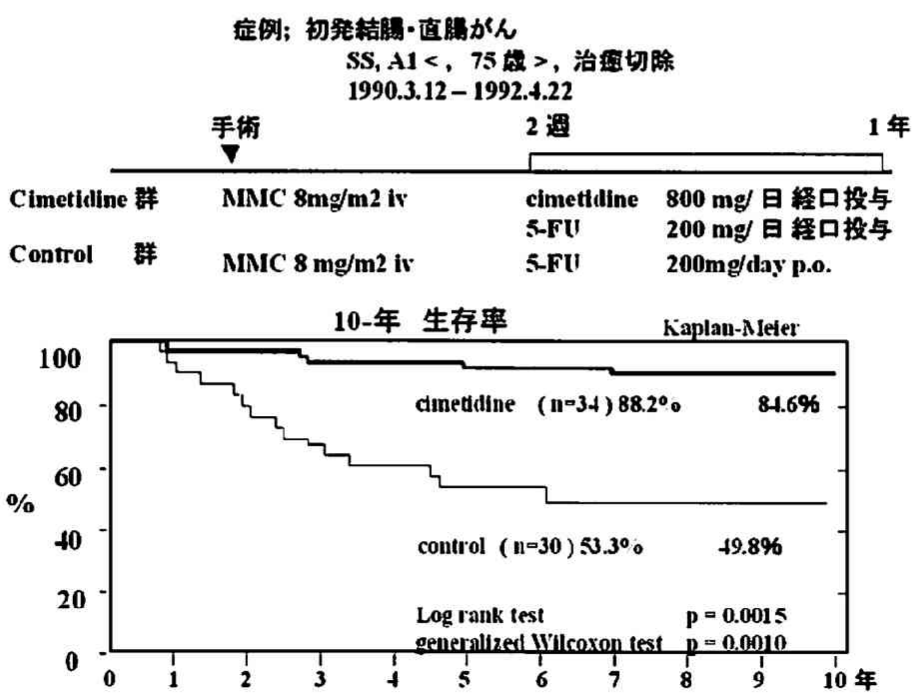


図6

シメチジンの生存率に与える影響
CSLEX 抗体の高発現あるいは低発現程度群別にみた生存率

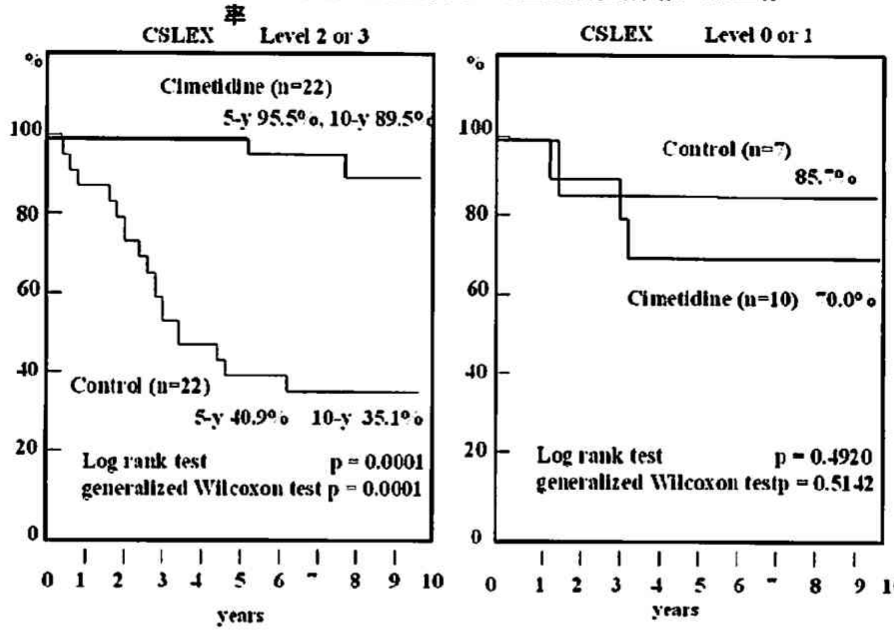
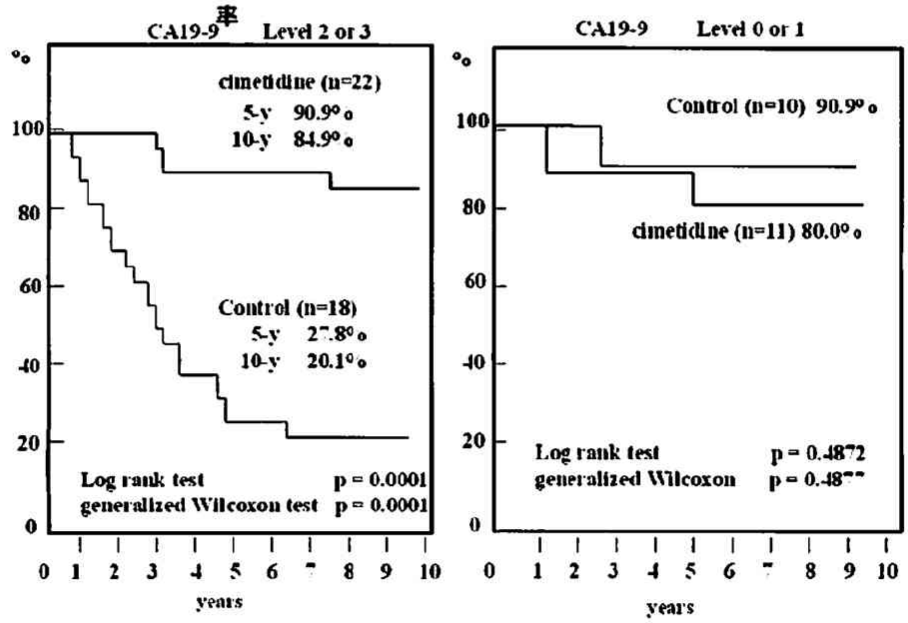


図7

シメチジンの生存率に与える影響
CA-19-9 抗体の高発現あるいは低発現程度群別にみた生存率



結　語

それまで接着抑制が治療につながるとすればE-セレクチンによる弱い接着ローリングよりもインテグリンによる強い接着を抑える必要があると考えられていた．E-セレクチンの発現を少なくすることで癌細胞の血管内皮への弱い接着を抑えることが転移抑制につながり，予後の延長まで認められることが始めて証明されたことになる．名古屋市立大学分子遺伝岡本尚教授や藤田保健衛生大学における小林健一講師，梅本俊治助教授，病理の今枝義博研究員ら共同研究者に感謝したい．

文　献

1) K Kobayashi, S Matsumoto, T Okamoto, et al：Cimetidine inhibits cancer cell adhesion to endothelial cells and prevents metastasis by blocking E-selectin expression. *Cancer Res* 60：3978-3984, 2000
2) S Matsumoto, Y Imaeda, S Umemoto, et al：Cimetidine increases survival of colorectal cancer patients with high levels of sialyl Lewis-X and sialyl Lewis-A epitope expression on tumour cells. *Br J Cancer* 86：161-167, 2002
3) S Matsumoto, Cimetidine and survival with colorectal cancer. *Lancet* 346：115, 1995