

私と galectin-3 研究

福島県立医科大学 フログレッシブ研究講座 教授

志村 龍男



私と癌病態治療研究会との出会い
は、平成4年4月に群馬大学大学院へ入学と同時に国内留学で辻公美教授の主宰されていた東海大学移植免疫学教室にお世話になっていたところです。初めての自分の名前が載った英文誌が辻先生のご執筆された Review article である HLA and TNF Studies in Preventive Oncology (Annals of Cancer Research and Therapy Vol. 1, No. 1, 1992) (図1) でした。東海大学では、現在本研究会で顧問をされている生越喬二先生にも大変お世話になり、先生の患者さんから採血させていただいたデータで論文も書かせていただきました。当時、生越先生は故林知己夫先生の理論に基づき HLA をタイピングパターンから4群に分類し、疾患とのかかわりを研究されておられたと記憶しております。私は専ら辻先生のご薫陶を受け、小動物での組織・細胞移植と可溶性 HLA 抗原の研究をしていました。時は移り、平成20年より本研究会理事長である竹之下誠一先生の主宰されていた福島県立医科大学器官制御外科で働かせていただくことになり、再び本研究会とのつながりができました。今回、本誌より投稿のご依頼をいただきましたので、現在私が主に行っている galectin-3 研究の一端をご紹介しますと思います。

平成14年、群馬大学病態総合外科学教授（現群馬大学総合外科学主任教授）の桑野博行先生のご高配により文部科学省在外研究員として米国ミシガン州にある Karmanos Cancer

Institute の Avraham Raz 先生（図2）のもとに留学いたしました。Raz 先生の研究室では、autocrine motility factor (AMF) と galectin-3 が2枚看板ですが、

phosphoglucose isomerase である AMF での研究は芳しい結果を得られず、刻一刻と近づく帰国予定日に焦燥感だけが募る時期を過ごしておりました。ある日、galectin-3 のアミノ酸配列を眺めていると、 β -catenin の glycogen synthetase kinase 3 β (GSK3 β) リン酸化部位と共通配列があることに気づきました（図3）。galectin-3 には casein kinase-1 のリン酸化部位があることはわかっておりましたので、 β -catenin との共通性に鳥肌が立つ思いでした。そこから当時広島大学生化学教室を主宰されていた菊池章先生（現大阪大学分子病態生化学主任教授）に共同研究にご参加いただき、galectin-3 と β -catenin との関連、Wnt 系とのかかわりについて研究を進めることができました。galectin-3 の発現がない BT549 細胞に galectin-3 を強制発現させると β -catenin と co-localize して核内へ移行し cyclin D1、c-myc の発現が誘導されます¹⁾。 β -catenin は、足場である axin の上で GSK3 β とともに binding することでリン酸化され、その結合部位は axin のそれぞれ373-428、468-498番のアミノ酸ですが、galectin-3 はまさにこれらの部位を含む axin の 298-506番と binding し、GSK3 β によりリン酸化されることがわかりました²⁾。

群馬に戻ってから、大学院生とともに消化器癌での galectin-3 の役割を検討しました。

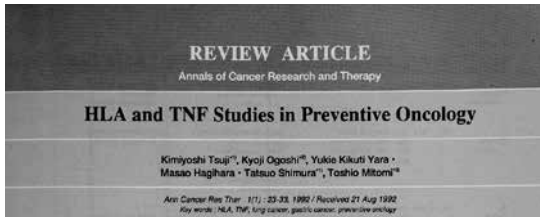


図1
ACRT 発刊号の
辻公美先生論文



図2
Avraham Raz 先生
(Wayne State University
ホームページより)

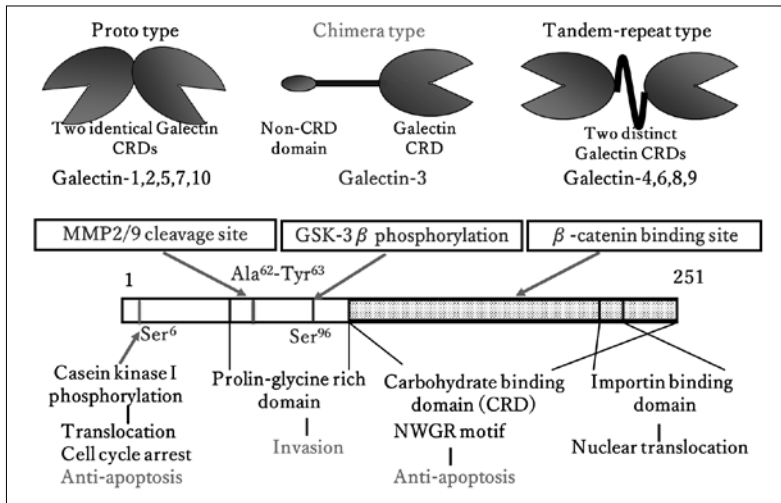


図3 galectin-3の構造

きっと galectin-3にはβ-catenin 同様に mutation があるものと考えておりましたが、胃癌についての検討では exon に mutation は見つかりませんでした。しかし、codon 64と codon 98に SNPs があることがわかりました (図4)。のちに codon 64の SNPs は galectin-3の MMP-2/9での切断抵抗性とかかわりがあることが、また、codon 98の SNPs は可溶性 galectin-3生成量と関係があることが報告されています。galectin-3の組織での発現を検討すると、発現亢進群で予後不良との報告が多いなか、胃癌、大腸癌では発現低下している群で予後不良、肝転移が多いとの結果でした^{3,4)}。一方、膵癌細胞における検討では、galectin-3の発現を siRNA で抑制すると migration や invasiveness が低下し⁵⁾、gemcitabine への薬剤感受性が上がるようになりました⁶⁾。

福島に移ってからは、血液中に存在する circulating galectin-3の研究に着手しました。galectin-3には糖鎖結合部位 (carbohydrate recognition domain) があり、また、5量体を形成することが知られています。この働きにより細胞膜上に発現している MUC1蛋白の糖鎖を認識してこれに結合し、circulating galectin-3が重合することで MUC1の細胞膜上での配置を偏らせ (polarization)、内皮細胞への結合蛋白が露出されることで内皮への接着を促進していることが報告されました (図5)⁷⁾。胆膵癌などでは血清中の circulating galectin-3増加が独立予後因子であることも報告できました⁸⁾。一方組織での発現では、肝外胆管癌で galectin-3が細胞核内に発現している症例は予後不良であり、このことが独立予後因子であることがわかり⁹⁾、現在その核内移行メカニズムを解析しております。

図4 galectin-3の SNPs

Position	dbSNP	結果
codon 64	rs#4464	His ⁶⁴ が Pro ⁶⁴ ; cleavage に対して resistant
codon 98	rs#4652	CAT homozygote; low galectin-3
		CCC homozygote; low galectin-3
		ACC homozygote; high galectin-3

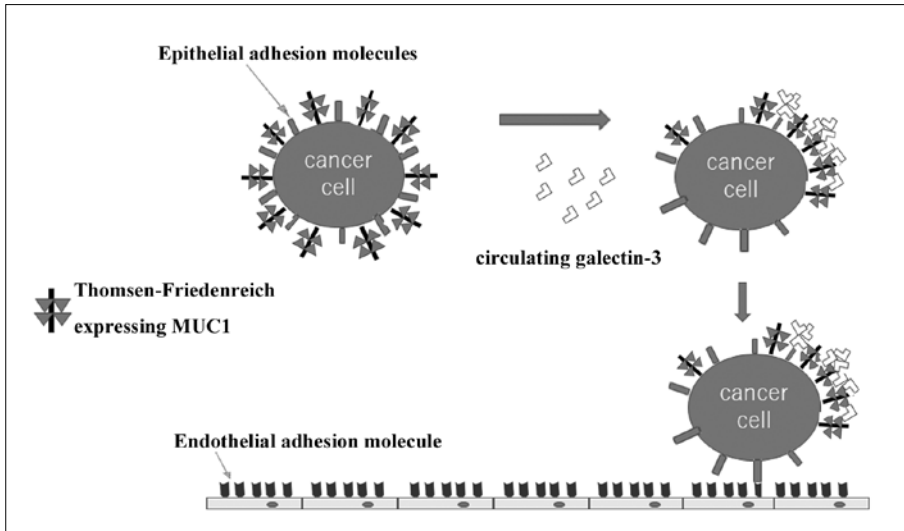


図5 Circulating galectin-3による MUC1の polarization (文献7より改変)

Warburg 効果として知られているように、癌細胞は有酸素下でもミトコンドリアの酸化的リン酸化よりも、解糖系で ATP を産生することで大量のグルコースを消費しています。このことが FDG-PET に応用されているのはご存じの通りです。AMF として知られる phosphoglucose isomerase や GSK3β といった糖代謝に関係する分子が癌の進展に関与していることは大変興味深く、糖鎖を認識する働きを持つ galectin-3 にも未知の役割がありそうです。serendipity の旅はまだまだ続きそうです。

文献

- 1) Galectin-3, a novel binding partner of β-catenin. *Cancer Res* 2004;64:6363-6367.
- 2) Implication of Galectin-3 in Wnt signaling. *Cancer Res* 2005;65:3535-3537.
- 3) Reduced galectin-3 expression is an indicator of

- unfavorable prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res* 2006;26:1369-1376.
- 4) Galectin-3 expression in colorectal cancer: relation to invasion and metastasis. *Anticancer Res* 2007;27:2289-2296.
- 5) Transient gene silencing of galectin-3 suppresses pancreatic cancer cell migration and invasion through degradation of β-catenin. *Int J Cancer* 2011;129:2775-2786.
- 6) Transient silencing of galectin-3 expression promotes both in vitro and in vivo drug-induced apoptosis of human pancreatic carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 2011;28:367-376.
- 7) Galectin-3 interaction with Thomsen-Friedenreich disaccharide on cancer-associated MUC1 causes increased cancer cell endothelial adhesion. *J Biol Chem* 2007;282:773-781.
- 8) Significance of circulating galectin-3 in patients with pancreaticobiliary cancer. *Anticancer Res* 2017;37:4979-4986.
- 9) Presence of intranuclear accumulation of galectin-3 is an independent prognostic factor for patients with distal cholangiocarcinoma. *Oncol Lett* 2017;14:819-829.