

〈6〉糖の取込み及び代謝の異常による乳腺上皮細胞の癌化メカニズム

Oncogenesis Promoted by Increased Glucose Uptake and Metabolism in Mammary Epithelial Cells

北海道大学大学院医学研究科生化学講座分子生物学分野 小野寺 康仁

目的：これまでの研究により、3次元培養環境下の乳腺上皮細胞において、グルコーストランスポートの過剰発現により糖の取込みおよび代謝が異常に亢進すると、がんシグナルが活性化して悪性形質が誘導されることを明らかにしてきた。本研究では、正常乳腺上皮が糖代謝の状態に応じてグルコーストランスポートの局在を制御し、糖の取込みおよび代謝を自ら制御してがん形質獲得を防止する機構について、分子メカニズムの解析を行った。

方法：異なる糖濃度において培養した乳腺上皮細胞における遺伝子発現について、マイクロアレイを用いて網羅的に解析し、糖濃度に応じて発現量の変化する遺伝子群を同定した。その中から生理的糖濃度における正常乳腺上皮細胞のシグナル活性やグルコーストランスポート局在の制御を説明し得る分子の候補を幾つか選定し、それらの蛋白質発現量の変動や、機能の亢進・阻害による正常上皮細胞の表現型への影響について解析を行った。

結果：これまでの解析から、乳腺のみならず様々な上皮細胞においてがん抑制的に機能することが知られている細胞表面受容体Xの発現が、糖代謝抑制（糖飢餓）時において著しく減弱し、糖代謝（糖濃度）の回復によって亢進することを明らかにした。また、遺伝子Xの糖濃度による発現変化を説明し得る因子として転写因子Yを同定した。さらに、これらの蛋白質発現量の変化は、同一の乳腺上皮由来の癌細胞においては失われていることを見出した。

考察および展望：以上の結果から、癌細胞では、糖の取込みおよび代謝が十分であることを感知する、いわば「細胞の満腹中枢」が欠損しているために、自ら「摂生」しようとする働きが起こらないことが示唆された。より詳細なメカニズムの解析により、これを回復あるいは代替する方法を見出すことができれば、乳癌の悪性形質を抑制あるいは予防するための、新たな手法となるものと期待される。