

高血糖負荷による乳がん細胞の低酸素環境に対する応答性の変化とその制御に関わるトランスポーター

○松井 千紘¹, 中瀬 朋夏¹, 川原 さと実¹, 高橋 幸一¹(¹武庫川女子大薬)

【目的】糖尿病患者では、乳がん発症率ならびに死亡リスクが有意に高いとの疫学的知見が報告されているものの、糖尿病と乳がんとの病態生理学的な関係は未だ不明である。がんの病態はがん細胞の周囲の環境との相互関係が深く関わっており、糖尿病における高血糖状態ががん細胞の生育や挙動に影響を及ぼす可能性があるかと予測できる。本研究では、がん難治化の一因となっているがんの低酸素環境に着目し、高血糖負荷によって、乳がん細胞の低酸素環境に対する応答が変化するか否か検討した。さらに、その応答性に関与するトランスポーターについて解析した。【方法】ヒト乳がん由来株細胞 MCF-7 をグルコース濃度について生体レベル(5.5mM D-glucose)、高グルコース(25mM D-glucose)、浸透圧コントロール(19.5mM D-mannitol)の各条件下で8日間培養後、24~72時間低酸素条件下で培養し、生存率をMTT assayにより評価した。遺伝子発現変動は、RT-PCR法により解析した。【結果・考察】高グルコースを処置した群では、生体レベルのグルコース処置群やD-glucoseの代わりにD-mannitolを添加した浸透圧コントロール群に比べ、低酸素条件下での生存率は有意に高く、低酸素に対する耐性が亢進することを見出した。さらに、その機序として、アポトーシスに対する強い抵抗性が関与していることを明らかとした。がん悪性度に依存して発現が低下することが報告されている亜鉛トランスポーターZIP6について検討したところ、高グルコースを処置した群では、低酸素条件下において急激にZIP6 mRNAの発現が低下した。以上のことから、乳がん細胞の高グルコース負荷による高い低酸素耐性能の獲得は、アポトーシスに対する抵抗性の誘導が関与し、亜鉛トランスポーターの発現変動を伴うことを見出した。