

# 28R-pm19S

高濃度グルコース環境による乳がん細胞の低酸素適応応答の亢進と亜鉛トランスポーター ZIP6 の役割

○松井 千紘<sup>1</sup>, 中瀬 朋夏<sup>1</sup>, 川原 さと実<sup>1</sup>, 高橋 幸一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>武庫川女大薬)

【目的】糖尿病を合併した乳がん患者は、糖尿病非合併患者に比べて、予後が悪く、死亡リスクが有意に高いとの統計結果が疫学的調査により得られている。しかし、糖尿病併発時における乳がんの病態について詳細は未だ不明である。本研究では、乳がんの進展に深く関わる固形腫瘍内部の低酸素環境に着目し、糖尿病における高血糖状態が乳がん細胞の低酸素環境に対する応答性に及ぼす影響とその制御機構について解析した。【方法】ヒト乳がん由来株細胞 MCF-7 を高濃度グルコース含有培地で 2-8 日間培養後、低酸素条件下で 48 時間培養し、細胞生存率を MTT assay により評価した。遺伝子発現変動は RT-PCR 法により、タンパク質の発現変動はウェスタンブロット法により解析した。【結果・考察】高濃度グルコース処置群は、生体レベルのグルコース濃度処置群や浸透圧コントロール群に比べ、低酸素条件下において細胞死が顕著に抑制され、低酸素環境適応能が亢進することを見出した。さらに、低酸素適応能亢進を示す高グルコース処置群では、e-cadherin の発現が著しく減少し、上皮-間葉細胞分化転換 EMT を誘導した。EMT との関連が指摘されている必須微量元素である亜鉛の動態を検討した結果、高濃度グルコース処置群では、低酸素条件下において細胞内亜鉛取込み能が減少し、亜鉛トランスポーター ZIP6 の mRNA の発現が低下した。ZIP6 の発現抑制が、低酸素環境適応能の亢進に必要な否か検討するため、ZIP6 を特異的にノックダウンしたところ、細胞内亜鉛取込み能は減少し、e-cadherin 発現の有意な低下と低酸素環境下での細胞死の抑制を認めた。以上のことから、乳がん細胞の高濃度グルコース負荷による高い低酸素環境適応能の獲得は、細胞死抑制と EMT の誘導が関与し、その制御に ZIP6 が重要な役割を果たしていることを明らかにした。