

198 糖代謝調節による上皮細胞の癌化抑制メカニズム

小野寺 康仁

目的：正常乳腺上皮細胞において糖の取込みおよび代謝を強制的に亢進させると様々なシグナル経路が活性化し、上皮極性の喪失や増殖抑制の解除などの悪性形質が誘導される。このとき一部の細胞では正常上皮の形態が保持されるが、このような細胞群では、グルコーストランスポーター（GLUT）の局在が著しく変化しており、糖の取り込みが阻害される。本研究では、正常乳腺上皮が糖代謝の状態を感知して糖の取込みおよび代謝を自ら抑制し、がん形質の獲得を防止するメカニズムの解析を行った。

方法：様々な糖濃度で培養したヒト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、糖濃度によって発現量の変化する遺伝子群を同定した。それらの中から、GLUT 局在変化を直接的あるいは間接的に制御し得る候補を幾つか選定し、生化学的な解析を行った。

結果：正常上皮細胞において糖濃度の上昇に伴い発現亢進する一方、乳癌細胞でこのような制御が失われているものとして、185 個の遺伝子を同定した。そのうちシグナル調節に直接関与し得る細胞表面受容体と、GLUT 局在を制御し得る小胞輸送関連タンパク質について詳細な解析を行い、実際にがん抑制的に機能することを示唆する結果を得た。

正常上皮細胞において糖代謝調節に関与する遺伝子の同定

