

【目的】近年、乳がん、大腸がん、卵巣がんなど様々ながん細胞において脂質代謝の亢進が認められ、化学療法の標的として期待されている。しかしながら、がん細胞やその低栄養微小環境における脂質代謝やその制御機構は、未だ不明な点が多く残されている。我々は、これまで乳がん幹細胞株 iCSCL-10A を用いて、乳がんの骨転移機構の解析を行ってきた。iCSCL-10A 細胞は、リプログラミング因子 (OCT4、SOX2、Klf4、c-Myc) を乳腺上皮細胞株 MCF-10A に導入することによって樹立された細胞株である。本細胞株は、自己再生能、多分化能、薬剤耐性能、造腫瘍能などのがん幹細胞の性質を保持しているが、その転移能、分子機序については不明であった。そこで、*in vivo* 蛍光イメージングにより iCSCL-10A 細胞の転移の有無およびその分子機序に関わる新規因子を同定し、乳がんの転移の効果的治療法や診断マーカーの開発を目指した基礎的知見を得ることを目的とした。

【方法】近赤外蛍光タンパク質 iRFP713 を iCSCL-10A 細胞に安定発現させ、免疫不全マウスに心腔内投与し、*in vivo* 蛍光イメージングにより転移の有無を調べた。次に、iCSCL-10A 細胞の骨転移に関与する遺伝子を探索するため、骨転移巣から iCSCL-10A 細胞を単離し、網羅的遺伝子発現解析により移入前後での遺伝子発現変化を調べた。さらに、iCSCL-10A 細胞の骨転移に関わる新規候補遺伝子を過剰発現させた iCSCL-10A 細胞を作製し、浸潤能、転移能について検討した。また、乳がん患者における全生存期間、無病生存期間の検討を行った。

【結果】iCSCL-10A 細胞は、移植 4 週間後から高率に骨転移を認めた。また、骨転移巣から単離した iCSCL-10A 細胞において、細胞質型炭酸脱水酵素 (CA) ファミリーの一つである carbonic anhydrase 13 (CA13) の顕著な発現減少が認められた。CA ファミリーは細胞質、膜結合型などに分類され、その機能は局在により異なる。膜結合型 CA は、細胞外 pH 調節を介してがん微小環境を酸性化し、がん細胞の脂質代謝リプログラミングを活性化することにより、がんの進展・転移促進に働くことが知られている。このことから、細胞質型 CA13 は、細胞内 pH 調節を介して脂質代謝を減少させ、細胞内を低栄養状態にすることで、乳がん細胞の浸潤・転移能を抑制するというモデルの提唱に至っている。そこで、CA13 の乳がん細胞における機能を調べるため、CA13 を過剰発現させた iCSCL-10A 細胞 (CA13 細胞) を作製し、検討したところ、CA13 細胞において浸潤能、骨転移能の有意な減少が認められた。次に、細胞外酸性化により発現誘導され、癌の浸潤・転移を亢進する VEGF-A、破骨細胞の分化、溶骨に関与する M-CSF の発現を調べたところ、CA13 細胞において VEGF-A、M-CSF の発現減少が認められた。さらに、CA13 高発現乳がん患者では、全生存期間、無病生存期間の延長を認めた。以上のことから、CA13 は、細胞内酸性化と VEGF-A、M-CSF の発現減少を介して、乳がん細胞の浸潤能、骨転移能の抑制、溶骨に関与する新規分子であることが明らかとなった。さらに、CA13 は、乳がんの新規診断マーカーとなりうることを示唆され、新たな治療法開発にもつながることが期待される。

CA13 による新規骨転移抑制機構

