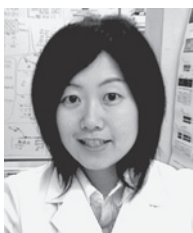


《若手研究者紹介》



亜鉛トランスポーター制御による新規乳がん治療法の開発

中 瀬 朋 夏* Tomoka Takatani-Nakase

武庫川女子大学薬学部薬学科薬剤学研究室

1. はじめに

筆者は現在、武庫川女子大学薬学部薬剤学研究室（高橋幸一教授主宰）に講師として所属し、本稿タイトルである亜鉛トランスポーター制御による新規乳がん治療法の開発を中心に研究を進めている。とりわけ臨床統計から創薬ターゲットを、分子細胞生物学を基盤にしたアプローチで掘り起こすといった手法を用い、薬剤学・治療学で貢献できる基礎的知見の取得や技術開発の発展を目指している。本稿では、現在筆者が取り組んでいる研究内容を主に紹介するが、その前に筆者の現在に至るまでの研究経歴について紹介したい。筆者が研究にはじめて携わったのは、武庫川女子大学薬学部4年生の時、卒業研究で配属した衛生化学研究室（伊藤誉志男教授）で、食品アレルギーに関する研究を行った。ここで、細胞内シグナル伝達と細胞応答に関わる基礎研究の面白さを知り、さらに専門的な研究知識と技術を修得するために、大阪大学大学院薬学研究科の博士前期課程に進学し、毒性学分野の田中慶一教授指導の下、ストレス応答タンパク質であるメタロチオネインの核局在化メカニズムに関する研究に従事した。次のステップとして、分子生物学的な基礎研究と、臨床における薬物治療学が密接した医療薬学関連の研究

を行いたいと考え、同大学院薬学研究科の博士後期課程に進学した。当課程では、臨床薬効解析学分野の東純一教授指導の下、心筋細胞の初代培養技術を修得し、虚血及び心肥大病態 *in vitro* モデルを用いた薬物の心筋保護作用機序に関する研究に従事した。中でも、心不全治療薬として処方され効能が認められているタウリンは、心不全における分子レベルでの作用機序が不明であることから、心筋細胞における細胞内情報伝達系に対する作用メカニズムを解明するという難題に取り組んだ。3年間で、タウリンの心筋アポトーシス抑制とその保護効果との関係を明らかにし、学位論文「心筋アポトーシスに対するタウリンの防御機構に関する分子生物学的研究—虚血性心筋不全の新規治療戦略を目指して—」として、博士（臨床薬学）の学位を取得するとともに、学術論文においても、これらの分子生物学的な知見とその疾患治療への有用性について発表した。学位取得後、医療薬学分野で研究者として貢献するためには、さらに基礎医学研究で知識を深め、技術を修得する必要があると考え、大阪大学大学院医学系研究科のポストゲノム疾患解析学細胞死制御分野において、辻本賀英教授に師事した。博士研究員として、マウスの胚性幹細胞（ES細胞）を利用した、遺伝子機能を網羅的に解析できる Bloom 遺伝子の発現制御による両アレル変異導入法を用い、細胞死関連遺伝子のスクリーニングに関する研究に従事し、遺伝子学の基礎を修得した。その後、さらなる研究能力の向上を目指して渡米し、ワシントン州パシフィックノースウエスト研究所生体膜研究部門の箱守仙一郎教授指導の下で、博士研究員として、生化学的及び細胞・分子生物学的視点から、糖鎖関連分子のノ

*2004年大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。米国パシフィックノースウエスト研究所博士研究員などを経て、2007年武庫川女子大学薬学部講師、現在に至る。次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム最優秀講演賞（2011年）、トランスポーター研究会優秀発表賞（2012年）、日本薬学会近畿支部奨励賞（2013年）受賞。一児の母。連絡先：〒663-8179 西宮市甲子園九番町11-68 E-mail: nakase@mukogawa-u.ac.jp

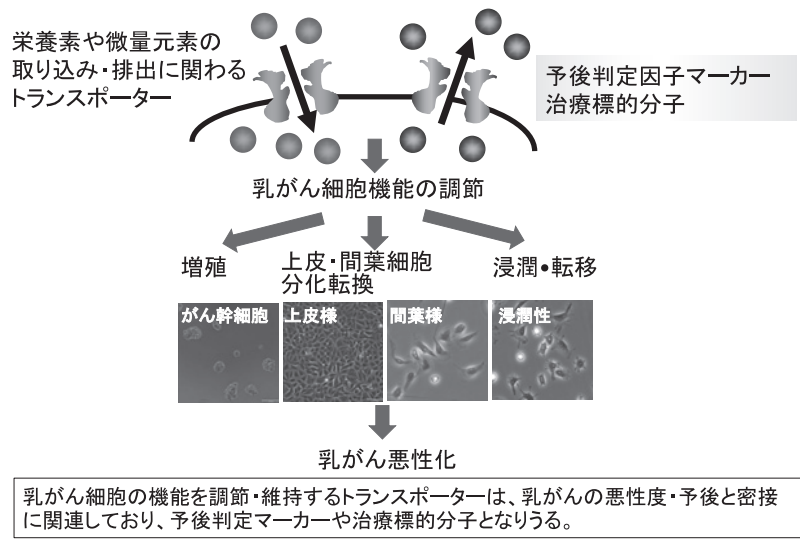


図1 トランスポーター標的乳がん治療

乳がんの細胞機能制御に関わるトランスポーターを同定し、トランスポーターを標的とした新規乳がん治療戦略を開発することを目指す。

ックアウト細胞を作製し、がん細胞膜表層における特異的糖鎖の機能・発現に関する研究に従事した。2006年に帰国後、大阪大谷大学薬学部分子臨床化学講座に助手として着任し、2007年より武庫川女子大学に異動後、現在に至る。上記の通り、筆者は現所属先での研究テーマとして、膜輸送タンパク質であるトランスポーターに着目し、がん細胞の進展への関連性について研究を進めている。トランスポーターは、細胞機能の維持に重要な役割を果たしており、新規薬物治療の開発において薬効標的分子となり得る。中でもがん細胞に発現しているトランスポーターは、がん悪性度の診断と治療の分子標的になると考える。筆者は、近年急激に増加傾向にある女性特有のがんである乳がんや子宮頸がんについて、トランスポーターの役割を解明し、その機能を制御することにより、がんの進展やがん細胞の動態を抑制できる細胞機能制御技術の開発に取り組んでいる(図1)。さらに、性差による発がん機構やがん細胞の挙動の違いを見出し、乳がんや子宮頸がんの新規分子標的薬の探索と開発に関する研究を展開している。今回は、トランスポーターを基盤とした乳がんの新規治療戦略の一つとして、糖尿病併発時の乳がん治療の標的としての亜鉛トランスポーターについて、筆者らの研究内容を紹介させて頂く。

2. 亜鉛トランスポーターと乳がん

近年、必須微量元素であり、生存する上で必要不

可欠な元素である亜鉛は、多様な生理作用に関わるシグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして注目されている。その亜鉛イオン (Zn^{2+}) の膜透過は亜鉛トランスポーターが媒介し、細胞質から細胞外や細胞内小器官内の向きに亜鉛を輸送する9種類の6回膜貫通型タンパク質であるZnT (Zinc transporter, SLC30A family) と、細胞外や細胞内小器官内から細胞質の向きに亜鉛を輸送する14種類の8回膜貫通型タンパク質であるZIP (Zrt-, Irt-like protein, SLC39A family) に大別される。ZnT, ZIPは、セカンドメッセンジャーである亜鉛イオンの制御分子として、亜鉛イオンとともに重要な生理機能を担うだけでなく、ZnT, ZIPによる亜鉛動態制御の破綻が疾患につながる事が報告されている。乳がんにおいては、ZIPファミリーのZIP6, 7, 10について、がんの形成や悪性化に積極的に関与することが報告されている¹⁻³⁾。エストロゲン陽性乳がん細胞におけるZIP6の発現低下は、上皮-間葉細胞分化転換の促進とアポトーシス耐性能の獲得を介して、乳がんの悪性化進展を亢進させる。また、ZIP6と最も近縁のファミリーメンバーであるZIP10は、ヒト乳がん細胞の転移能・浸潤能に関わっていることが臨床所見とノックダウン法を用いた*in vitro*実験系により証明されている。さらに、ZIP7は、タモキシフェン耐性乳がん細胞に高発現し、細胞内の小胞体に局在して、小胞体内の亜鉛イオンを細胞質内へ遊離させ、がんを悪性化へと進展させるチロシンリン酸

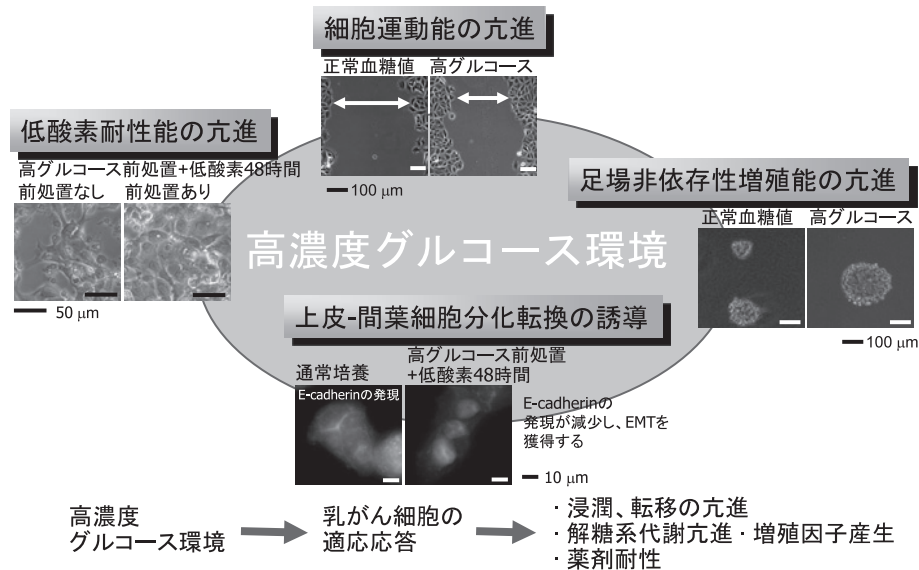


図2 高濃度グルコース環境が乳がん細胞に及ぼす影響
 糖尿病の高血糖が乳がん細胞に及ぼす影響を評価・解析し、高血糖に対する応答性を標的とした乳がんの治療戦略を展開することを目指す。

化酵素及び、生存シグナル経路である Akt 経路と増殖シグナル経路である ERK1/2 経路の活性を上げることから、ZIP7 は抗がん剤開発の標的となる可能性があると考えられている。以上のように、亜鉛トランスポーターは乳がんの形成に重要な役割を果たし、その制御に ZIP が大きく寄与していることが明らかになりつつある。一方で、がん患者が併発している疾病と乳がんとの関係について、亜鉛動態の観点から研究された報告はこれまでに無い。

3. 高濃度グルコース環境が乳がん細胞の動態に与える影響と亜鉛トランスポーターの寄与

糖尿病は、乳がんの死亡リスクを有意に増大させ、糖尿病の有無により乳がん治療法の選択や効果に違いがあるとの疫学的エビデンスが得られている⁴⁾。この統計結果は、糖尿病患者において、現在確立されている乳がん治療法が適さない可能性を示唆し、よって、糖尿病併発における乳がんの治療戦略の構築は極めて重要である。しかし、糖尿病と乳がんの病態生理学的な関連性は未だ不明で、乳がんに対する糖尿病の影響を明らかにした基礎研究はほとんどない。がんの病態は、がん細胞の周囲の環境と深く関わっており、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と予測できる。これまで筆者は、高血糖負荷が乳がん細胞の足場非依存的な増殖能を亢進することや、がん難

治化の要因となる低酸素耐性能を獲得することを分子生物学的、生化学的に見出し、高血糖が乳がんの悪性化の進展に重要な役割を担っていることを明らかにしてきた(図2)。その中で、がん悪性化の重要な因子である浸潤・転移に焦点を当てたところ、高濃度グルコース環境と生体レベルのグルコース濃度の環境とでは、乳がん細胞 MCF-7 の動態が異なり、グルコース濃度に依存して、MCF-7 の運動性は亢進し、細胞運動性制御機構に ZIP6 あるいは ZIP10 が必要であることをノックダウン実験から明らかにした。さらに、亜鉛特異的キレート剤の処置においても、ノックダウン実験の結果と同様に、高濃度グルコース環境における運動性の上昇は顕著に低下し、MCF-7 の運動性亢進に亜鉛が必要であることが示された。これらのことから、乳がん細胞の高濃度グルコース環境による高い運動性の獲得には Zn^{2+} が必要であり、その供給に ZIP6 と ZIP10 が重要な役割を果たしていることを明らかにした(図3)。がん細胞周囲の環境の違いによって、細胞の動態が変わることから、浸潤・転移という細胞応答は同じであっても、それに至るまでの機構を考慮した細胞運動能抑制のための治療法を確立することが必要不可欠となる。また ZIP6 と ZIP10 は、環境要因により、その発現を巧みに変動させ、乳がん細胞の細胞運動能亢進に大きく関与している可能性が考えられる。これまで、臨床所見において、ZIP6 はエストロゲン陽

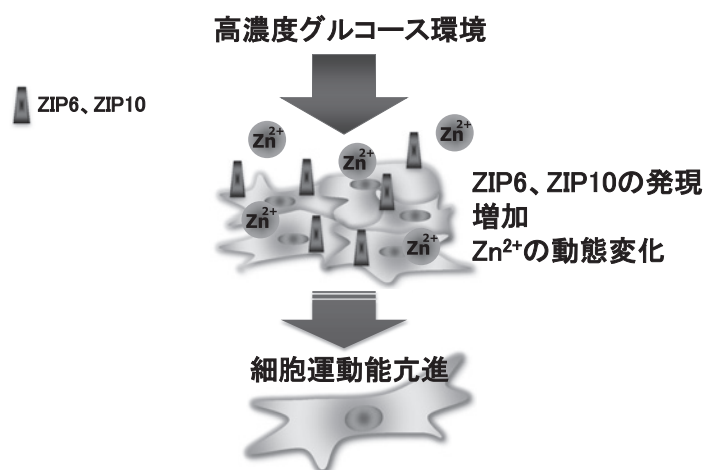


図3 高濃度グルコース環境における乳がん細胞運動能亢進に亜鉛トランスポーター ZIP6, ZIP10 が必要
乳がん細胞の高濃度グルコース環境による高い運動能の獲得には Zn^{2+} が必要であり, その供給に ZIP6 と ZIP10 が重要な役割を果たしている。

性乳がん細胞やそれを原発巣とする細胞の転移領域において, 高い発現が認められており⁵⁾, 本研究においても, 高濃度グルコースによる運動能亢進に ZIP6 の関与が明らかとなった。ZIP10 については, 乳がんの患者において, ZIP10 mRNA 発現がリンパ節転移陽性例において陰性例より有意に高いことが確認されており²⁾, 本研究においても, 高グルコースによる運動能亢進に ZIP10 の関与が示された。これら筆者らの研究によって, これまでほとんど考慮されていなかった糖尿病併発時の乳がん治療の標的として亜鉛トランスポーターを見出し, トランスポーターを標的とした糖尿病併発時の乳がん転移診断への応用や, 新たな乳がん治療戦略への展開における重要な知見として, これらの研究成果が大きく貢献できると強く考えられる。

4. おわりに

筆者がトランスポーターに関する研究に着手してからまだ3年であるが, 細胞機能の調節を担うトランスポーターの未知の機能をさらに詳細に解明し, 細胞機能制御技術の開発に繋げることで研究を進展させたい。また研究は一人の力ではなし得ないのは当然であり, これまでの研究成果は, 御指導賜った多くの恩師, 先輩方, そして研究をともに遂行し, 多大な御協力を頂いた同僚, 後輩, 学生をはじめ,

理解を示してくれた家族の支援で得られたものであり, この場をかりて感謝申し上げたい。今後も, 基礎研究から新たな創薬戦略を構築し, 治療への応用を目指した基礎と臨床をつなぐ研究を展開できるよう, 日夜努力する所存である。最後に, 本稿で研究紹介させて頂く大変貴重な機会を得ましたこと, 心より御礼申し上げます。

引用文献

- 1) V. Lopez, S. L. Kelleher, Zip6-attenuation promotes epithelial-to-mesenchymal transition in ductal breast tumor (T47D) cells, *Exp. Cell Res.*, **316**, 366–375 (2010).
- 2) N. Kagara, N. Tanaka, S. Noguchi, T. Hirano, Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells, *Cancer Sci.*, **98**, 692–697 (2007).
- 3) K. M. Taylor, S. Hiscox, R. I. Nicholson, C. Hogstrand, P. Kille, Protein kinase CK2 triggers cytosolic zinc signaling pathways by phosphorylation of zinc channel ZIP7, *Sci. Signal.*, **5**, ra11 (2012).
- 4) K. S. Peairs, B. B. Barone, C. F. Snyder, H. C. Yeh, K. B. Stein, R. L. Derr, F. L. Brancati, A. C. Wolff, Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis, *J. Clin. Oncol.*, **29**, 40–46 (2011).
- 5) K. M. Taylor, H. E. Morgan, K. Smart, N. M. Zahari, S. Pumford, I. O. Ellis, J. F. Robertson, R. I. Nicholson, The emerging role of the LIV-1 subfamily of zinc transporters in breast cancer, *Mol. Med.*, **13**, 396–406 (2007).