

論文名：がん細胞の増殖・浸潤・転移におけるシスチン/グルタミン酸 (x_c系)の重要性

(Importance of cystine/glutamate transporter (system x_c) in growth, invasion and metastasis of cancer cells.)

新潟大学大学院保健学研究科（論文博士は氏名のみでも可）

氏名 佐藤 菜美

シスチン/グルタミン酸輸送体 (x_c系)は、シスチンとグルタミン酸とを 1:1 で交換輸送するアミノ酸輸送系であり、輸送本体の xCT と、膜上での発現にシャペロンの役割を果たす 4F2hc により構成されるヘテロ二量体として細胞膜上に発現する。この輸送系により細胞内に輸送されたシスチンは速やかに還元されてシステインとなり、細胞内抗酸化物質であるグルタチオンの合成や、中性アミノ酸輸送系と共働して細胞外のシスチン/システイン比で表される酸化還元 (レドックス) バランスの維持に寄与する。近年、xCT ががんの病態と関連することが基礎および臨床研究において多数報告されるようになった。しかし、生体におけるがんの病態に即して xCT の役割を詳細に考察した研究は殆ど行われていない。また、xCT 遺伝子欠損マウスは見かけ上健康で、繁殖も可能であることから、xCT を標的分子としたがん治療は、副作用が少ないことが期待される。近年、低分子化合物 erastin が xCT を強力に阻害することが報告されたが、xCT に対する詳細な阻害特性については殆ど明らかになっていない。

そこで、本研究では、まず xCT ががんの病態に果たす役割の詳細を明らかにするため、高い転移能を持つマウス由来のメラノーマ細胞株 B16F10 の xCT 遺伝子欠損細胞株 (mxCT-KO) を作製し、同系宿主 (C57BL/6 マウス) を用い種々の転移モデル実験、*in vivo* 腫瘍増殖実験を行い、増殖能、転移能に与える影響を調べた。また、遊走及び浸潤、腫瘍形成、血管内皮細胞への接着能力を *in vitro* の実験系で評価した。その結果、mxCT-KO は、実験的転移および自然転移の両転移モデルにおいて、その野生型細胞 (WT) と比較し、顕著に転移能、腫瘍増殖能が低下していた。一方、mxCT-KO に mxCT 遺伝子を安定発現させた細胞は、WT と同様の転移能を示した。*in vitro* におけるがんの遊走、浸潤、腫瘍形成、血管内皮細胞接着能においても、mxCT-KO は WT に対しこれらの能力が減少していた。これらの実験から、xCT は、がん細胞の増殖、遊走及び浸潤、血管内皮細胞への接着能を通じて、B16F10 の高転移性維持に必須の役割を果たすことが明らかになった。培養系においては、殆どの細胞が xCT によるシスチン輸送無しには生存・増殖が不可能であることは知られているが、本研究は、個体レベルにおいてもがん細胞の増殖や浸潤、転移に xCT が重要であることを明確に示した。

がん細胞の増殖、浸潤及び転移における xCT の重要性が示されたことから、xCT の特異的阻害剤はがん治療の面からも重要となる。そこで、xCT の特異的阻害剤の一つとして知られている erastin の阻害特性について解析を行った。まず、マウス胚性線維芽細胞 (MEF) を用いて、erastin 処理がシスチン取り込み活性や、細胞内グルタチオン濃度に与える影響を

【別紙 2】

調べた。その結果、erastin は他の xCT 阻害剤よりも低濃度で効果的に xCT を阻害し、他のアミノ酸輸送系の輸送活性には影響を与えず、シスチン取り込みのみを阻害した。加えて、洗浄によって培地中より erastin を除いてから 24 時間後においてもそのシスチン輸送阻害効果が持続していたことから、erastin の xCT に対する阻害効果は不可逆的であることが示唆された。更に、A2780DDP におけるシスプラチンの単独処理では 75% 程度の細胞が生存するのに対し、erastin を短時間曝露した後、シスプラチンを添加することによって、80~90% の細胞が死滅した。このことから、がん治療において、erastin のような化合物の短期間曝露の後に他の化学療法を行うことが有効であることが期待できる。

以上、本研究を通じ、転移の抑制や、抗がん剤への抵抗性をもつがん細胞における新たな標的分子としての xCT の有用性が示された。