

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-90C	12-246	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Ethanol exposure induces the cancer-associated fibroblast phenotype and lethal tumor metabolism: implications for breast cancer prevention. エタノールの曝露はがん関連線維芽細胞形質と致死的ながん代謝を誘導する:乳がん阻止との関連		
執筆者		
Sanchez-Alvarez R, Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Lamb R, Hulit J, Howell A, Sotgia F, Rubin E, Lisanti MP.		
掲載誌		
Cell Cycle. 2013 ;12(2):289-301.		
キーワード		
エタノール、アルコール摂取、乳がん、がん細胞代謝、ケトン体		
要 旨		
<p>目的:アルコール消費は多くのがん、特に乳がん発症の危険因子であることは良く認識されている。さらに、アルコール消費は乳がんの再発率や病気の進行も促進する。しかし、アルコールの消費がどのような機序でヒト乳がんの発症を促進するのか分かっていない。この研究は、エタノールはがん微小環境での代謝的な変化を引き起こし、上皮性腫瘍の成長を促進するという仮説について検討した。</p> <p>方法:仮説の検証のため、エストロゲン受容体陽性(ER(+))ヒト乳がん細胞 MCF7 と不死化ヒト皮膚線維芽細胞 hTERT との共培養系を使用した。エタノールは 100 mM を 72 時間、共培養細胞に処置し、ケトン体代謝、活性酸素種 (ROS)、ミトコンドリア生合成、オートファジーなどについて測定、解析した。</p> <p>結果:エタノール処置は、単独培養の線維芽細胞(hTERT)での場合と比較して、MCF7 と共培養したがん関連線維芽細胞で ROS の産生と酸化ストレスを亢進し、この刺激は hTERT の筋線維芽細胞への分化誘導に十分であった。また、酸化ストレスは hTERT でオートファジーやマイトファジーを生じ、代謝産物としてのケトン体を産生した。エタノールは共培養した MCF7 で、hTERT での変化とは反対の効果を生じ、MCF7 はオートファジー抵抗性を示し、ミトコンドリア生合成は促進され、ケトン体の利用に関連した酵素 (ACAT1、OSCT1) の誘導が生じた。共培養系で、エタノールは MCF7 細胞を ER 陽性から ER 陰性に転換した。このことは、がん細胞の”幹細胞性”と関連して、悪性度がより高くなり予後が不良になることを示している。エタノール処置は、がん関連線維芽細胞でのケトン体産生と上皮性がん細胞におけるケトン体の再利用を生じ、酸化的ミトコンドリア代謝を介してがん細胞成長のための栄養を供給する状態を引き起こす。</p> <p>結論:エタノールは最初にアセトアルデヒドに、次にアセチル CoA に変換される。また、ミトコンドリアの障害ある場合にはケトン体が産生される。この共培養系を用いた研究の結果は、アルコールはがん関連線維芽細胞で代謝的な変換を受け、がん微小環境を通じて乳がん細胞の栄養利用状態を亢進させることで、乳がんを危険性の低い状態から再発やがんの進展の亢進した危険性の高い状態に変化させると考えられる。</p>		