

M20220630_02_ UC San Diego

乳ガンと糖尿病の結合リスクを確認

UC San Diego の研究は、乳ガンがインスリン産生を抑制し、血糖調整を害し、糖尿病を起こし、それが今度は腫瘍の成長を促進するメカニズムを説明している。

乳ガンとタイプ2糖尿病は、その性質のみに特徴がある全く異なる病気であるかに見える。乳ガンは、ある種の皮膚ガンに次いで二番目に多い診断悪性腫瘍で、米国の女性のほぼ8人1人が、生涯に浸潤性乳ガンを発生させる。米国人の10%以上が糖尿病であり、推定では5人に2人が生涯に慢性病を発生させる。

しかし、過去の研究が、その2つの病気の間に関連性を明らかにした。たとえば、糖尿病の女性は、20~27%が乳ガンを発生させるリスクが増えた。インスリン耐性、糖尿病の重要な特徴が、乳ガン発生に関連しており、生存率が低い。集団調査の示唆するところでは、糖尿病リスクは、乳ガン診断後、2年で増加し始める。また、診断後10年で、そのリスクは乳ガンではない同年の女性と比較すると乳ガン生存者ではそのリスクは20%高い。

とは言え、これら疫学的関連性は、明確ではなく、決定的でもない。研究によっては、関連性を全く見出せないものもあった。Nature Cell Biology に発表された新しい論文で、UC San Diego 医学部の研究者主導の研究チームは、2つの病気を結びつける可能性のある生物学的メカニズムを説明している。つまり、乳ガンが、インスリン産生を抑制し、結果的に糖尿病になる。また、血糖値コントロール障害が腫瘍の成長を促進する。

UC San Diego 医学部の病理学教授 Shizhen Emily Wang, PhD、論文の責任著者は、「細胞は単独で生きているわけではないので、どんな病気も島ではない」と指摘している。「この研究では、乳ガン細胞が膵臓ランゲルハンス島の機能をどのように悪化させて、インスリン産生が必要なよりも少なくなるかを説明している。これにより、乳ガン患者では、ガンのない女性と比べて、血糖値レベルが高くなる」。

Wang によると、その研究は、Jerrold Olefsky, MD、の初期の研究に触発されたものである。同氏は、UC San Diego 医学部内分泌学と代謝(Endocrinology and

Metabolism)学部の科学研究副学部長、医学教授。Olefsky は、Wang 研究の共同シニアオーサ。

Wang と Olefsky によると、犯人は、細胞外小胞(EV)。これは、中空球で、細胞間で DNA、RNA、タンパク質、脂肪、他の物質を輸送する細胞によって分泌、放出される。一種のカーゴ通信システムである。

この場合、ガン細胞が microRNA-122 を小嚢に分泌しているのが確認された。Wang によると、小嚢が膵臓に達すると、インスリン産生に関わる膵島細胞に入り、miR122 カーゴを分配し、正常な血糖値レベルを維持するという膵島の重要な機能に害を与える。

「ガン細胞は甘党である」と Wang。「腫瘍の成長を促進するために、健康な細胞よりも多くのグルコースを利用する。また、これはガン検出で、PET スキャンの基盤である。ガン細胞が簡単に利用できる血糖が増加することで乳ガンは自分の好きな食べ物を作り、一方で、正常な細胞からこの重要な栄養素を奪う」。

研究は、マウスモデルを使って行われた。これにより、SGLT2 抑制剤として知られたインスリンペレットの持続放出、つまり血糖下降剤が、乳ガンの存在でグルコースの正常な制御を取り戻し、それが今度は腫瘍の成長を抑制することが分かった。

「これらの成果は、乳ガン患者や生存者の間で糖尿病スクリーニングや予防の必要性の大きさをサポートしている」(Wang)。さらに、同氏によると、サンディエゴの Regulus Therapeutics Inc.が開発した miR-122 抑制剤は、C型慢性肝炎の可能性のある治療として現在、臨床試験中である。それが、乳ガンのマウスモデルで、正常なインスリン産生と腫瘍の成長抑制に効果があることが確認された。

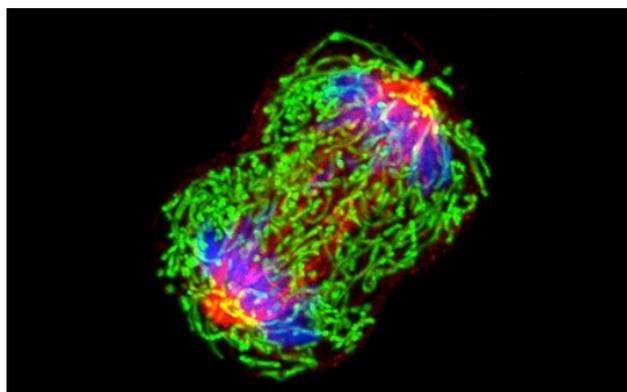


図 1 分割プロセスで捉えた乳ガン細胞。チューブリン(構造タンパク質)が赤、ミトコンドリアが緑、染色体が青。

Photo credit: Wei Qian¥National Cancer Institute