

研究 亜鉛トランスポーターと乳がんの悪性化進展

武庫川女子大学薬学部 中瀬朋夏

要約

亜鉛は、生体の機能が正常に働くために必要不可欠な必須微量元素であり、その動態は亜鉛トランスポーターが担う。近年、亜鉛トランスポーターが制御する亜鉛イオンは、細胞内シグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして機能することが示され、生体の恒常性維持に必要な生理作用の発揮だけでなく、疾患の発症・進行にも深く関与することが明らかにされつつある。特に乳がんにおいて、亜鉛トランスポーターの中でも、細胞質側に亜鉛イオンを輸送するZIP6、ZIP7およびZIP10は、乳がん細胞の機能を巧みに操り、乳がんの悪性化を司るキー分子として、その発現量と機能が注目されている。亜鉛トランスポーターによって支配される亜鉛シグナルを理解することによって、これまで解明できなかった乳がんの悪性化機構を説明できる可能性があり、乳がんの亜鉛トランスポーターを解析することは、乳がんの新たな診断および分子標的治療法開発の重要なアプローチとして期待される。

はじめに

現在、日本では、乳がんは女性にとって最も罹患率が高いがんで、国内に約58万人もの乳がん患者が存在し、その数は急激に増加している^{1,2)}。近年、乳がんの病態は分子生物学的に明らかにされつつあり、乳がんの進行ステージや転移の有無に加え、ホルモン受容体とヒト上皮増殖因子受容体2型の発現状態や細胞周期関連核タンパク質Ki-67の腫瘍細胞における発現量を指標とした細胞増殖能力に基づいて、理論的な治療、分子標的薬を用いた薬物療法の実践が可能になってきている^{3,5)}。そのため、早期に発見し、治療を行うことができれば、生命予後はがんの中でも比較的良好である。しかし、乳がんは、早期の段階から、乳房周囲のリンパ節や骨、肺、肝臓、脳への遠隔臓器への転移を起しやすく、乳がん細胞の性質を巧妙に変化させながら薬剤耐性および高い腫瘍形成能力を獲得して、悪性化進展することや、乳がん幹細胞の残存は根治治療を困難にし、再発に

関与するといった問題が指摘されている^{4,6)}。これは、現在確立されている治療法に限界があることを意味するが、乳がん悪性化機序の詳細は未だに解明されていない部分が多く、新たな乳がん治療戦略を開発するため、現在、乳がん悪性化の本態解明に向けた解析が盛んに行われている^{6,7)}。その中で、ヒト乳がんの病理検体やヒト乳がん細胞を用いた実験モデルにより、亜鉛および亜鉛トランスポーターは、乳がん悪性化に大きく寄与することが新たに示され、これまで隠れていた乳がんプロセスと密接に関連しているとの報告が相次いでいる^{8,20)}。本稿では、乳がん悪性化における亜鉛トランスポーターの病態生理学的役割を概説し、その重要性について、最新の知見を紹介する。

1. 亜鉛トランスポーターとがん

亜鉛は生存する上で必要不可欠な必須微量元素であり、その動態は亜鉛トランスポーターが担う。現在、哺乳類では23種類の亜鉛トランスポーター

が同定されており、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²¹⁾。これらの亜鉛トランスポーターは、亜鉛濃度の制御だけでなく、多様な生理作用をも支配し、生命活動に重要な役割を果たしている^{21,25)}。さらに、亜鉛トランスポーターが制御する亜鉛イオンは、シグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして働き、亜鉛トランスポーターに支配される亜鉛シグナルが標的とする分子を介して、生体の恒常性維持だけではなく、細胞機能の変化や病態形成につながることを報告されている(図1)^{22,27)}。亜鉛および亜鉛トランスポーターと疾患との関連については、近年、亜鉛トランスポーター遺伝子の改変動物や亜鉛トランスポーターノックダウン細胞の表現型の解析が精力的に進められ、亜鉛トランスポーターの異常によって引き起こされる主な疾病が

次々と明らかにされてきている^{15,21)}。中でも、亜鉛の動態およびがんにおける亜鉛トランスポーターの発現変動は、がんの種類とタイプにより大きく異なる(図2, 表1)。前立腺がんにおいては、血清中および腫瘍組織内の亜鉛レベルは低く、前立腺がん細胞のZIP1, 2, 3の発現量は減少する^{9,28)}。一方、乳がんでは血清中の亜鉛レベルは低いのに対し、腫瘍組織内の亜鉛レベルは高く、ZIP6, ZIP7, ZIP10のそれぞれが、がんの悪性化進展に積極的に関与していることが、明らかにされてきている^{8,19)}。特にZIP6は1988年、ヒト乳がん細胞MCF-7においてエストロゲン応答遺伝子として同定されて以来²⁹⁾、乳がんとの関連性について、ヒト乳がん病理検体や乳がん細胞を用いたin vitro実験モデルを用いて、詳細に検討されてきた。以下、乳がんの悪性化を司るキー分子として、その発現量と機能が注目されているZIP6、ならびに、ZIPと乳がん細胞周囲の環境や薬剤耐性との関連について、得られている研究成果と課題を概説する。

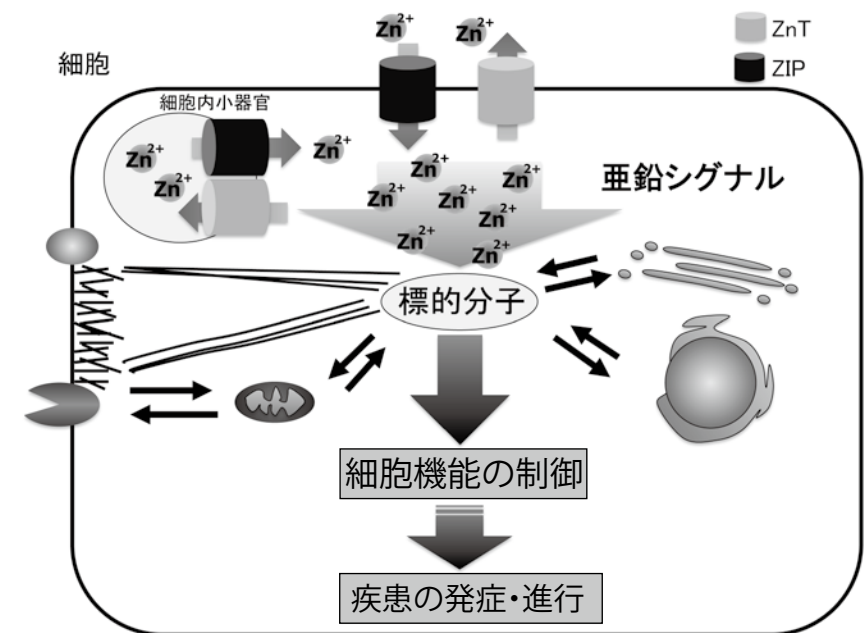


図1 亜鉛および亜鉛トランスポーターを介した細胞機能制御ネットワーク

亜鉛トランスポーターは、細胞内亜鉛濃度を支配する。細胞質において、遊離状態にある亜鉛イオンは、シグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして働き、亜鉛シグナル標的分子を介して、生体の機能調節に関与する。しかし、この一連の亜鉛ネットワークに異常が生じると、細胞の機能は変化し、疾患の発症や進行につながる。

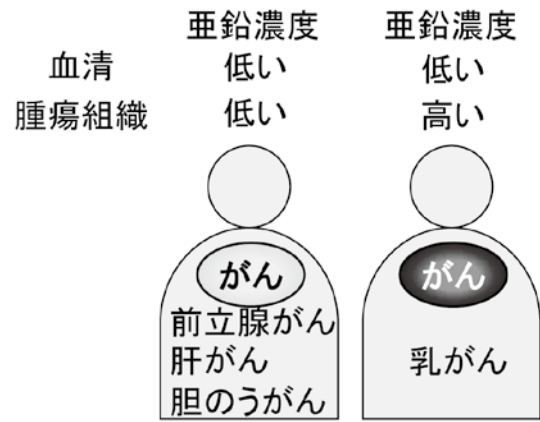


図2 様々ながんにおける血清およびがん組織の亜鉛濃度

生体内の亜鉛動態は、がんの発症により変化し、がんの種類によって異なる。ZIP の発現状況 (表1) も考慮すると、がんの種類だけでなく、がんのタイプや悪性度によっても、亜鉛の代謝や細胞内外の亜鉛ネットワークに違いがあることが予想される。

表1 亜鉛および亜鉛トランスポーターの発現と関連するがん

亜鉛トランスポーター	関連するがん	発現状況
ZIP1	前立腺がん	減少
ZIP2	前立腺がん	減少
ZIP3	前立腺がん	減少
ZIP4	膵臓がん	増加
ZIP6	エストロゲン受容体陽性乳がん	増加・減少
ZIP7	タモキシフェン耐性乳がん	増加
ZIP10	転移性乳がん	増加

がんの種類とタイプにより、生体内での亜鉛動態およびがん組織における亜鉛トランスポーターの発現変動は、大きく異なる。がんの中でも、乳がんと前立腺がんにおいて、ZIP の発現変化とがん発症・進行との解析が進められている。

2. 乳がん と ZIP6

エストロゲン応答遺伝子である ZIP6 は、エストロゲンが重要な役割を果たす乳がん と深く関与していることが明らかにされつつある。ZIP6 は、乳がん患者の腫瘍サンプルにおいて、エストロゲン受容体陽性例やその細胞を原発巣としたリンパ節転移領域、上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) 陰性例で発現が高く、乳がんの進行ステージに伴い ZIP6 の発現は低下することが報告されている¹⁰⁻¹²⁾。さらに、ZIP6 の発現量が低い乳がん患者は、ZIP6 の発現量が高い乳がん患者に比べて、無再発生存率が有意に低く、生命予後が悪いことが明らかにされた¹³⁾。

これらの臨床所見からは、乳がん組織における ZIP6 発現量は、がん悪性度の規定に大きく貢献し、予後因子になる可能性をも窺える。乳がんにおける ZIP6 の役割を解析するため、エストロゲン受容体陽性ヒト乳がん細胞 MCF-7 を用いて、ZIP6 過剰発現細胞とノックダウン細胞を解析した結果、ZIP6 の発現量と接着分子である E-カドヘリンの発現は強く相関することが示された¹⁸⁾。E-カドヘリンは、上皮型乳がん細胞に高発現しているが、がん悪性化に伴って、上皮としての形質を失い、間葉系細胞の形質を獲得する上皮間葉分化転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) が起こると、その発現量は顕著に抑制されることが知られている³⁰⁾。そこで、我々は、上

皮型がん細胞である MCF-7 に、EMT を誘導したところ、E-カドヘリンの発現は有意に抑制され、EMT の亢進に伴い ZIP6 遺伝子の発現量は減少し、がん難治化の要因となる低酸素環境適応性* を獲得することを見出した (図3)。さらに、MCF-7 と同様にエストロゲン受容体陽性であるヒト乳がん細胞 T47D を用いた ZIP6 ノックダウン細胞では、亜鉛含量が著しく低下し、EMT の促進とアポトーシス耐性能を獲得した¹⁹⁾。以上のことから、エストロゲン陽性乳がん細胞においては、ZIP6 の発現低下に伴い、乳がんの悪性化進展が亢進し、その機構に EMT が重要な役割を果たしていると考えられる。EMT における ZIP6 の機能的役割については、ゼブラフィッシュの原腸胚において、STAT3 依存的な ZIP6 の発現が、E-カドヘリンを直接抑制する EMT 誘導転写因子 Snail の核局在を制御することが示されているが、EMT 現象に対する ZIP6 の発現変化が乳がんとは大きく異なる³¹⁾。これは、細胞の種類やタイプによって、ZIP6 を介する亜鉛シグナルの制御機序が異なることを示唆する。乳がんにおいて、ZIP6 発現変動に伴う亜鉛動態や ZIP6 を介した亜鉛シグナルの標的分子や機能的役割をさらに詳細に明らかにすることで、これまで解明できなかった乳がんの悪性化機構を説明できる可能性があ

り、今後の研究に期待したい。

*低酸素環境適応性

乳がんのような固形腫瘍内部には、血管からの酸素供給が不足して酸素分圧が低下する低酸素領域が存在する。低酸素環境において生存できる乳がん細胞は、化学療法や放射線治療に対する治療抵抗性や浸潤転移能が亢進し、乳がん悪性化に関与する。

3. 乳がん周囲の環境と ZIP6/ZIP10

がん細胞の特徴は、がん細胞自体が持つ特性によってのみ決まるのではなく、がん細胞周囲の環境と密接に関わり、様々な環境に対する適応性を発揮することで順応し、悪性化する仕組みを持つことがわかってきた³²⁾。さらに、乳がん と他の疾患を併発している場合、生体内環境が変化し、がんあるいは併発疾患の治療効果は単独時と比較して異なることが予想される。実際、糖尿病を併発している乳がんでは、死亡リスクが有意に高く、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臨床統計データが得られている³³⁻³⁶⁾。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、糖尿病併発における乳がん治療戦略の開発が必要である。しかし、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く、糖尿病と乳がんの病態生理学的な関係は未だ不明であ

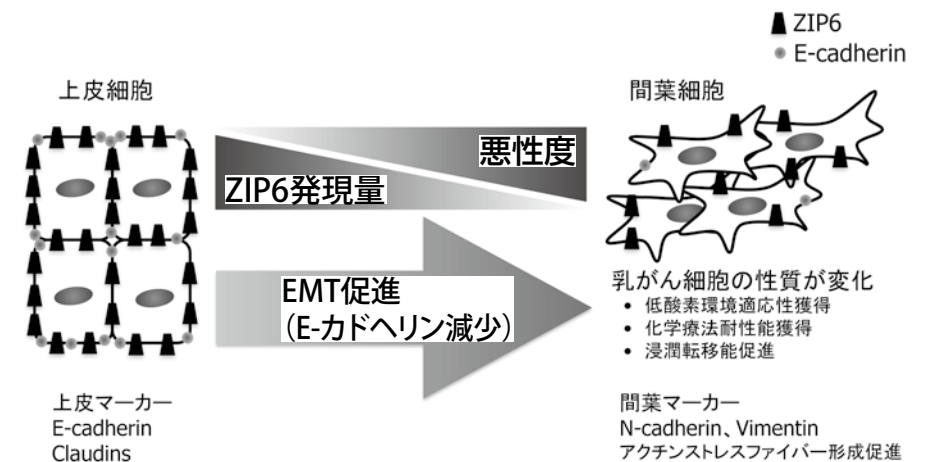


図3 ZIP6 の発現が乳がんの悪性化に与える影響

悪性度が高い乳がんにおいて ZIP6 の遺伝子発現量は低く、ZIP6 の遺伝子発現量が低い乳がんでは生命予後が悪い。その機序に、ZIP6 の発現低下は上皮細胞マーカーである E-カドヘリンの発現量を抑制し、悪性化の鍵を握る EMT の誘導が関与することが分かってきた。

る。これまで、我々は、がん細胞の周囲の環境との相互作用が深く関与する転移に焦点を当て、糖尿病における高血糖状態が乳がん細胞の運動性に与える影響とその調節機構を検討した。その結果、培地中のグルコース濃度に依存して、ヒト乳がん細胞 MCF-7 の運動性は亢進し、ノックダウン実験の結果から、運動調節機構に ZIP6 あるいは ZIP6 と最も近縁のファミリーメンバーである ZIP10 が必要であることを明らかにした^{37,38)}。さらに、亜鉛特異的キレート剤 *N,N,N,N*-tetrakis (2-pyridylmethyl) ethylenediamine (TPEN) の処置においても、ノックダウンの結果と同様に、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。これまで、ZIP6 は乳がんの浸潤転移に関与するか否か一定の見解が得られていないが、がん細胞の周囲の環境により、適応する亜鉛トランスポーターの分子種や発現量が変化する可能性が示唆された。また、ZIP6 は EMT の制御因子として解明されつつあるが（前述 2. 乳がん ZIP6）、高濃度グルコース環境下における運動能亢進に EMT は関与していないことを確認しており、ZIP6 はグルコースセンサーを介する情報伝達経路や細胞運動経路と関連している可能性が高い。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報告されており¹⁷⁾、本研究においても、高グルコースによる運動能亢進に ZIP10 の関与が明らかとなった。以上より、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た。糖尿病状態では、酸化ストレスや炎症性サイトカインの産生増加が知られており、高血糖に加え、糖尿病関連因子や糖尿病治療薬、インスリンの乳がん細胞の動態に対する影響についても、現在、精力的に研究を進めている。これらの研究成果を基に、亜鉛トランスポーターの観点から高血糖環境下における乳がん悪性化をもたらす制御機構を明らかにすることで、糖尿病併発時の乳がん診断および治療法確立への重要な方向性を示すことが期待される。

4. タモキシフェン耐性乳がん ZIP7

抗エストロゲン製剤であるタモキシフェンは、ホルモン受容体陽性乳がんに適用され、優れた抗がん作用を発揮する。しかし、タモキシフェンの長期投与は、薬剤耐性を示し、治療を困難にすることが臨床で大きな問題となっている。薬剤耐性獲得のメカニズムに関しては、分子遺伝学的な研究の展開により、いくつかの耐性因子が同定されているが、臨床応用には至っておらず、複雑な耐性機構の解明は急務である³⁹⁾。Taylor らは、MCF-7 をモデルとしたタモキシフェン耐性乳がん細胞 (TamR) を亜鉛および亜鉛トランスポーターの観点から解析し、ZIP6 と同じサブファミリーに属する ZIP7 が、TamR に高発現していることを明らかにした¹⁴⁾。ZIP7 は細胞内の小胞体に局在し、その活性は、細胞分裂を促進するカゼインキナーゼ CK2 に依存している¹⁵⁾。ZIP7 が活性化されると、小胞体内の亜鉛イオンが細胞質側へ輸送され、細胞質に遊離した亜鉛イオンは、脱リン酸化酵素を著しく抑制し、乳がん悪性化に重要なチロシンリン酸化酵素および、Akt 生存シグナル伝達経路と ERK1/2 増殖シグナル経路の活性を亢進することが報告されている^{15,16)}。CK2 による ZIP7 の活性化は、タモキシフェン耐性乳がん細胞の増殖能亢進や運動能獲得につながることから、ZIP7 は新たな乳がん治療分子標的となる可能性が高く、注目を集めている^{14,16)}。しかし、タモキシフェン耐性乳がんに限られた現象なのか、ZIP7 の発現量に小胞体内からの亜鉛イオンの遊離は依存するのか、生体内でも同様の現象が起こるのか、他の亜鉛トランスポーターとの関連など、不明な点も多く、さらなる詳細な検討に期待したい。

5. ZIP が非アポトーシス型細胞死機構に関与する可能性

これまで、乳がんをはじめとするがんの発症・進行に関わる細胞死にはアポトーシスが重要な役割を担うことが明らかにされ、アポトーシス関連

分子を標的とした治療戦略の構築が重視されてきた。しかし、近年、アポトーシスのみならず細胞質における特徴的なオートファゴソームの形成を伴うオートファジー性細胞死および、Caspase 非依存的な非アポトーシス型細胞死が、がんの病態形成や抗がん剤の機序に深く関与することが新たに見出され、非アポトーシス型細胞死の存在は無視できない⁴⁰⁾。そのため、非アポトーシス型細胞死に対する亜鉛および亜鉛トランスポーターの役割を解析することは、新たな亜鉛の機能の解明のみならず、細胞死制御を基盤とした乳がん分子標的治療薬の開発に貢献できる可能性がある。Hwang らは、MCF-7 にタモキシフェンを処置すると、オートファジー機構を介する非アポトーシス型細胞死が誘導され、その制御に細胞内の亜鉛イオンが重要な役割を果たしていることを見出した⁴¹⁾。我々はまた、MCF-7 の細胞内に過剰量の亜鉛イオンを導入あるいは欠乏することにより、アポトーシスではなくネクローシス様細胞死を示し、ZIP6 の発現量がネクローシス様細胞死の誘導に関与していることを明らかにしている（投稿中）。これらの結果は、細胞内亜鉛レベルおよびその調節を担う ZIP6 が非アポトーシス型細胞死機構と密接に関連していることを示唆しており、どのような機序で制御しているのか、さらなる今後の進展が期待される。

6. 亜鉛の乳がんバイオマーカーとしての可能性

これまで、乳がん組織では高濃度に亜鉛が蓄積し、正常組織と比較して亜鉛の代謝や細胞内外の亜鉛ネットワークに違いあることが報告され^{9,42,44)}、亜鉛をバイオマーカーとして用いる試みも進められている。Lamer らは、健常人と乳がん患者 (n=7-10) から血液や正常乳腺および乳がん組織を採取し、高感度な無機元素分析装置（誘導結合高周波プラズマ発光分光分析 Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry : ICP-AES/ 誘導結合高周波プラズマ質量分析 ICP-MS : Inductively Coupled

Plasma-Mass Spectrometry) を用いて、亜鉛の同位体比 $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ を測定した。その結果、亜鉛の同位体比は、正常組織と乳がん組織では異なり、これに伴い銅の同位体比にも変化が生じていることを明らかにした⁴⁵⁾。本研究で用いられた測定機器システムは極めて高感度ではあるが非常に高価な分析装置であり、研究対象にした例数も少ないため、今すぐに医療で汎用するというわけにはいかない。今後、高い精度が保証できる試料調製方法・測定方法の改良やこの研究成果を支持する亜鉛トランスポーターを含めた亜鉛機構の解析が進むことで、遠からず、亜鉛を乳がん診断用バイオマーカーとして臨床応用できることを期待したい。

おわりに

近年、乳がんは均一な細胞集団ではなく、固形がんの部位によって環境も性質も様々な細胞の集合体であり、乳がん組織全体の一部を解析するだけでは、有効な治療法を選択するのに限界があることがわかってきた⁴⁶⁾。上述の通り、ZIP の中でも特に臨床データも多く得られている ZIP6 は、乳がん周囲の環境に応じて、その発現を精巧に変動させ、乳がん細胞が様々な性質を獲得する鍵を握る分子であることが明らかになりつつある。以後、さらに、ZIP 制御による亜鉛シグナルならびに、ZIP の遺伝子発現制御機構、亜鉛感知機構、ZnT との関係、細胞内に存在するメタロチオネインやグルタチオンなどの亜鉛リザーバーとの関係、他の金属イオンとの関係など細胞内外の亜鉛ネットワークの全貌を理解することで、未だ大部分が不明な乳がんの悪性化機構を説明できる可能性が高く、乳がんにおける亜鉛研究は極めて重要である。今後、基礎から臨床に至る様々な分野が融合して、乳がんにおける亜鉛ならびに ZIP の役割についての知識を集積し、近い将来、乳がんの予防、診断、治療法の開発に貢献できることが強く望まれる。

(謝 辞)

本稿で紹介した研究の一部は、武庫川女子大学薬学部薬剤学研究室で行われたものであり、高橋幸一教授に心から感謝致します。また、本研究を

ともに実施し、多大なご支援を頂きました、同研究室乳がんプロジェクトチームの川原さと実助手、松井千紘修士、波多野有紀氏、細谷麻衣子氏に感謝致します。

◆文 献

- 1) がん研究振興財団: がんの統計¹⁴
- 2) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター: <http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/pub/statistics06.html>
- 3) Holliday D, Speirs V: Choosing the right cell line for breast cancer research. *Breast Cancer Res* 13: 215, 2011
- 4) Goldhirsch A, et al: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 22: 1736, 2011
- 5) Foulkes WD, et al: Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 363: 1938, 2010
- 6) Brooks MD, et al: Therapeutic implications of cellular heterogeneity and plasticity in breast cancer. *Cell Stem Cell* 17: 260, 2015
- 7) Hutchinson L: Breast cancer: challenges, controversies, breakthroughs. *Nat Rev Clin Oncol* 7: 669, 2010
- 8) 中瀬朋夏, 高橋幸一: 医学のあゆみ 245: 64, 2013
- 9) Gumulec J, et al: Insight to physiology and pathology of Zinc(II) ions and their actions in breast and prostate carcinoma. *Curr Med Chem* 18: 5041, 2011
- 10) Taylor KM, et al: The emerging role of the LIV-1 subfamily of zinc transporters in breast cancer. *Mol Med* 13: 396, 2007
- 11) Taylor KM, Nicholson RI: The LZT proteins: the LIV-1 subfamily of zinc transporters. *Biochim Biophys Acta* 1611: 16, 2003
- 12) Manning DL, et al: Oestrogen-regulated genes in breast cancer: association of pLIV1 with lymph node involvement. *Eur J Cancer* 30: 675, 1994
- 13) Kasper G, et al: Expression levels of the putative zinc transporter LIV-1 are associated with a better outcome of breast cancer patients. *Int J Cancer* 117: 961, 2005
- 14) Taylor KM, et al: ZIP7-mediated intracellular zinc transport contributes to aberrant growth factor signaling in antihormone-resistant breast cancer cells. *Endocrinology* 149: 4912, 2008
- 15) Taylor KM, et al: Protein kinase CK2 triggers cytosolic zinc signaling pathways by phosphorylation of zinc channel ZIP7. *Sci Signal* 5: ra11, 2012
- 16) Hogstrand C, et al: Zinc transporters and cancer: a potential role for ZIP7 as a hub for tyrosine kinase activation. *Trends Mol Med* 15: 101, 2009
- 17) Kagara N, et al: Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Sci* 98: 692, 2007
- 18) Shen H, et al: Concordant correlation of LIV-1 and E-cadherin expression in human breast cancer cell MCF-7. *Mol Biol Rep* 36: 653, 2009
- 19) Lopez V, Kelleher SL: Zip6-attenuation promotes epithelial-to-mesenchymal transition in ductal breast tumor (T47D) cells. *Exp Cell Res* 316: 366, 2010
- 20) Ma X, et al: Identification of LIV1, a putative zinc transporter gene responsible for HDACi-induced apoptosis, using a functional gene screen approach. *Mol Cancer Ther* 8: 3108, 2009
- 21) Kambe T, et al: Overview of mammalian zinc transporters. *Cell Mol Life Sci* 61: 49, 2004
- 22) Murakami M, Hirano T: Intracellular zinc homeostasis and zinc signaling. *Cancer Sci* 99: 1515, 2008
- 23) Fukada T, et al: Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: zinc signaling. *J Biol Inorg Chem* 16: 1123, 2011
- 24) Fukada T, Kambe T: Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis. *Metallomics* 3: 662, 2011
- 25) 神戸大朋: 亜鉛栄養治療 1: 54, 2011
- 26) Yamazaki S, et al: Zinc is a novel intracellular second messenger. *J Cell Biol* 177: 637, 2007
- 27) 深田俊幸: 亜鉛栄養治療 2: 37, 2012
- 28) Desouki MM, et al: hZip2 and hZip3 zinc transporters are down regulated in human prostate adenocarcinomatous glands. *Mol Cancer* 6: 37, 2007
- 29) Taylor KM: LIV-1 breast cancer protein belongs to new family of histidine-rich membrane proteins with potential to control intracellular Zn²⁺ homeostasis. *IUBMB Life* 49: 249, 2000
- 30) Lamouille S, et al: Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15: 178, 2014
- 31) Yamashita S, et al: Zinc transporter LIV1 controls epithelial-mesenchymal transition in zebrafish gastrula organizer. *Nature* 429: 298, 2004
- 32) Daniela F, et al: Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 19: 1423, 2013
- 33) Peairs KS, et al: Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 29: 40, 2011
- 34) Srokowski TP, et al: Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 2170, 2009
- 35) Fleming ST, et al: Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Med Care* 43: 132, 2005
- 36) Van de Poll-Franse LV, et al: Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis. *Int J Cancer* 120: 1986, 2007
- 37) Takatani-Nakase T: Migration behavior of breast cancer cells in the environment of high glucose level and the role of zinc and its transporter. *Yakugaku Zasshi* 133: 1195, 2013
- 38) Takatani-Nakase T, et al: High glucose level promotes migration behavior of breast cancer cells through zinc and its transporters. *PLoS One* 9: e90136, 2014
- 39) Ma CX, et al: Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer* 15: 261, 2015
- 40) Tsujimoto Y: Multiple ways to die: non-apoptotic forms of cell death. *Acta Oncol* 51: 293, 2012
- 41) Hwang JJ, et al: Zinc(II) ion mediates tamoxifen-induced autophagy and cell death in MCF-7 breast cancer cell line. *Biometals* 23: 997, 2010
- 42) Margalioth EJ, et al: Copper and zinc levels in normal and malignant tissues. *Cancer* 52: 868, 1983
- 43) Alam S, Kelleher SL: Cellular mechanisms of zinc dysregulation: a perspective on zinc homeostasis as an etiological factor in the development and progression of breast cancer. *Nutrients* 4: 875, 2012.
- 44) Chasapis CT, et al: Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol* 86: 521, 2012
- 45) Lamer F, et al: Zinc isotopic compositions of breast cancer tissue. *Metallomics* 7: 112, 2015
- 46) Alizadeh AA, et al: Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity. *Nat Med* 21: 846, 2015

Zinc transporters and human breast cancer

Tomoka TAKATANI-NAKASE

Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University, 11-68, Koshien Kyuban-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8179, Japan

Zinc is essential trace metal for numerous biological processes in mammary. The behaviors of zinc in and out of cell across membranes are maintained through two families including ZRT IRT-like protein (ZIP) family and zinc transporter (ZnT) family. ZIPs and ZnTs maintain homeostasis of intracellular zinc and regulate various cellular biochemical pathways involved in zinc signaling. Recent researches have highlighted the function of zinc transporters and zinc on disease progression. In human breast cancer, ZIP6, 7 and 10 are correlated with aggressive breast cancer progression. ZIP6 has been reported to contribute significantly to the process of epithelial mesenchymal transition and migration, suggesting a potent driving force towards breast malignancy. Moreover, it is demonstrated that ZIP7 plays an important role in tamoxifen-resistant breast cancer and ZIP10 are involved in invasion and metastasis of breast cancer cells. Thus, Zinc transporters are key molecules in malignant progression, and it is proposed to provide novel strategies for diagnosis and therapy of breast cancer. In this review, I discuss a novel mechanism underlying human breast cancer by zinc and zinc transporters.

◆中瀬朋夏略歴

2004年	大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了 博士（臨床薬学） 大阪大学大学院医学系研究科SORST研究員
2005年	米国ワシントン州パシフィックノースウエスト研究所博士研究員
2006年	大阪大谷大学薬学部助手
2006～07年	パシフィックノースウエスト研究所協力研究員（兼任）
2007年	武庫川女子大学薬学部講師
2015年	武庫川女子大学薬学部准教授 現在に至る