

## 缺氧抑制細胞附著分子CD151的表現增加癌症轉移的風險

簡郡緯，蔡少正\*

醫學院生理學研究所

seantsai@mail.ncku.edu.tw

Clinical Cancer Research 14:8043-8051, Dec 2008

**在**關於癌症的研究中，「缺氧」一直是一個很重要的課題。腫瘤細胞最大的特色便是非常不容易死亡，而且增生的速度非常快，在這樣的情況之下使得腫瘤細胞生長成一個高度細胞密集的組織，反而讓腫瘤內部發生氧氣擴散不足而「缺氧」。正常的細胞受到「缺氧」時會容易死亡，但是腫瘤細胞遭受到「缺氧」這樣的壓力時反而可以抵抗細胞凋亡、促使腫瘤細胞增生、促進血管新生、葡萄糖代謝與腫瘤轉移等，在在顯示「缺氧」的情況會促使腫瘤更加惡化。



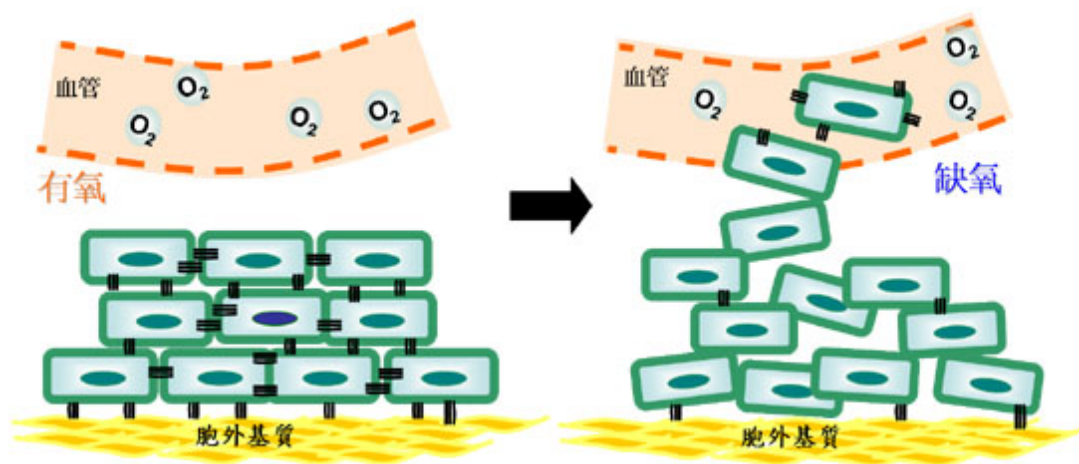
在缺氧的情況下，缺氧誘導因子-1會大量累積在細胞中並且可以引發許多有利於腫瘤生長的基因表現，進而促進腫瘤細胞的轉移能力。然而腫瘤細胞在最初開始時，如何脫離與其緊密連結的細胞與胞外基質這一環，在文獻上卻鮮為人知。我們實驗室發現，在大腸直腸癌中的CD151表現量比起正常大腸組織有顯著的下降，同時缺氧誘導因子-1在大腸直腸癌中的表現則上升。CD151屬於細胞膜蛋白的一種，可以調節細胞的運動能力、附著能力、血管新生，並且可以使細胞與細胞間、細胞與胞外基質間的連結更為緊密，以維持組織的結構。因此在大腸直腸癌組織中CD151表現量的下降可能讓癌細胞的附著能力降低而更容易脫離原來的組織。

我們進一步利用大腸直腸癌細胞株作為研究材料，發現在缺氧處理之下會使得CD151表現量降低。利用生物資訊方法預測出CD151的基因序列上有可能被缺氧誘導因子-1所調節的位置，進一步用實驗證實在缺氧情況下，缺氧誘導因子-1會結合到CD151的啟動子序列上，並且使得CD151的表現量降低，顯示「缺氧」會抑制CD151的轉錄。接著，我們更證明癌細胞經過缺氧處理之後會降低其附著在胞外基質上的能力。同時也發現，經過48小時缺氧處理之後的細胞，其細胞與細胞連結聚集的能力也會下降，顯示缺氧也會造成細胞與細胞之間的連結能力降低。更重要的，將缺氧處理48小時之後的細胞再培養於正常氧分壓12小時之後，細胞的CD151表現量即可回復且細胞的附著能力也可以回復，驗證了缺氧造成細胞附著能力降低主要是由降低CD151的表現。

而在臨床的大腸直腸癌檢體中也發現，雖然腫瘤組織的CD151表現量較正常組織來的低，但是在轉移到肝臟的腫瘤組織其CD151表現量又回升了，顯示腫瘤轉移出去之後，少了缺氧壓力的抑制，CD151的表現就回復了，使得細胞的附著能力回升進而更容易在新的地方附著。此結果也與我們利用癌細胞株所得到的結果一致。

整體而言，我們的研究提供了很重要的資訊解釋了腫瘤細胞如何脫離其鄰近的細胞與胞外基質的牽絆並開始進行轉移前的準備。如下圖所示，細胞在「缺氧」之下會透過降低CD151的表現來調控細胞的附著能力，使得細胞可以從其原本高度連結的組織當中鬆脫，更容易轉移出去。我們利用大腸直腸癌檢體的檢驗與細胞株的研究，結合了臨床與基礎醫學，為腫瘤轉移的分子機制提供一個解答與新的方向，或許在未

來，CD151可以成為一個新的抑制腫瘤轉移的治療標的。



Copyright 2010 National Cheng Kung University