Nutr Sci J, 2025, Vol. 49, No. 4, pp.132~143
DOI: 10.6691/NSJ.202512_49(4).0001

不同脂肪酸透過白色與米色脂肪細胞介導作用影響三陰性乳癌細胞遷移

陳盈方[1] 江忠霖[1] 賴沛襄[1] 譚淇齡[1] 吳永駿[1] 林甫容[1,2*]

Distinct Fatty Acids Modulate Triple-Negative Breast Cancer Cell Migration Through White and Beige Adipocyte-Mediated Effects

Ying-Fang Chen[1], Chung-Lin Jiang[1], Pei-Hsiang Lai[1], Chi-Ling Tan[1], Yung-Chun Wu[1], Fu-Jung Lin[1,2*]

[1]Department of Biochemical Science and Technology
[2]Research Center for Development Biology and Regenerative Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

（*Received: April 12, 2026. Accepted: August 31, 2026.*）

Abstract Adipocytes are key components of the breast tumor microenvironment and can influence tumor behavior through the secretion of bioactive factors. However, whether distinct fatty acids modulate white and beige adipocytes in a manner that affects breast cancer cell migration remains unclear. In this study, human adipose-derived mesenchymal stem cells (hMSCs) were differentiated into white and beige adipocytes and treated with eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), oleic acid (OA), or arachidonic acid (AA). Conditioned media (CM) were collected and applied to MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells for migration assays. Direct treatment of MDA-MB-231 cells with 100 μM fatty acids for 24 h did not significantly affect cell viability or migration. However, extending the treatment to 48 h revealed that certain fatty acids significantly promoted breast cancer cell migration. In contrast, CM from fatty acid-treated adipocytes significantly altered cancer cell migration. In white adipocytes, only OA-treated CM enhanced migration at 48 h. In beige adipocytes, CM from DHA- and OA-treated cells significantly promoted migration at both 24 and 48 h. Gene expression analysis showed that EPA and DHA increased *UCP1, PPARGC1A*, and *ADIPOQ* expression in white adipocytes, whereas OA increased *UCP1* expression in beige adipocytes, and AA upregulated *IL6* expression in both cell types. These findings suggest that fatty acids differentially regulate breast cancer cell migration through adipocyte-dependent and context-dependent mechanisms.

Key words: breast cancer, fatty acids, white adipocytes, beige adipocytes, cell migration

* Corresponding Author: Fu-Jung Lin
Address: Department of Biochemical Science and Technology, National Taiwan University, No.1, Sec.4, Roosevelt Rd., Taipei, 106319, Taiwan
Tel: 02-3366-1835; Fax: 02-3366-2271
E-mail: fujlin@ntu.edu.tw (F.-J. Lin)

前　言

乳癌爲全球女性最常見之惡性腫瘤之一，且其死亡率仍居高不下[1, 2]。除年齡、遺傳背景及荷爾蒙暴露等已知危險因子外，肥胖亦已被廣泛證實與乳癌之發生、疾病進展、不良預後及死亡風險顯著相關[3, 4]。此關聯性在停經後女性中尤爲明顯，因停經後女性體內雌激素主要仰賴周邊組織經芳香環酶（aromatase）作用生成，而脂肪組織爲其重要來源之一[5, 6]。因此，在肥胖或慢性低度發炎狀態下，脂肪組織可能透過局部分泌性訊號改變，重塑腫瘤微環境（tumor microenvironment, TME），進而促進乳癌細胞生長與惡化[7]。此外，乳腺組織本身富含脂肪細胞，使其成爲乳癌微環境中的主要細胞組成之一，進一步突顯脂肪細胞在乳癌發生與進展中的潛在關鍵角色。因此，釐清不同型態脂肪細胞之功能及其對腫瘤細胞行爲的調控機制，已成爲近年重要的研究課題。

在哺乳動物中，脂肪細胞主要可分爲白色脂肪細胞（white adipocytes）與棕色脂肪細胞（brown adipocytes）兩大類[8]。白色脂肪細胞內含單一大型脂滴，主要功能爲儲存能量，是體內最主要的能量儲存型脂肪細胞。相較之下，棕色脂肪細胞存在於棕色脂肪組織（brown adipose tissue, BAT）中，具有多房性脂滴（multilocular lipid droplet）、豐富粒線體，並高表現解偶聯蛋白 1（uncoupling protein 1, UCP1），可透過粒線體解偶聯呼吸與脂質氧化將能量轉換爲熱能，執行非顫抖性產熱（non-shivering thermogenesis）功能[9]。除典型棕色脂肪細胞外，白色脂肪組織亦可在寒冷刺激或 β-腎上腺素受體活化下誘導產生另一類具產熱能力之脂肪細胞，稱爲米色脂肪細胞（beige adipocytes），此現象稱爲白色脂肪組織棕色化（browning）或米色化（beiging）[10]。米色脂肪細胞亦稱爲 brite adipocytes，其同樣表現 UCP1，並在形態與代謝特性上與棕色脂肪細胞相近。過去普遍認爲乳腺脂肪組織主要由白色脂肪細胞所構成，然而後續研究發現，出生後乳腺脂肪組織中除典型白色脂肪細胞外，亦可觀察到表現 UCP1 之脂肪細胞族群[11]，顯示乳房脂肪組織可能部分具有一定程度的產熱脂肪特性。這些結果顯示，乳腺脂肪細胞可能不僅爲被動的能量儲存細胞，亦可能透過其獨特的代謝表型與分泌功能，參與乳癌腫瘤微環境之調控。

脂肪細胞已知可透過釋放游離脂肪酸、分泌脂肪激素（adipokines）、細胞激素、生長因子及荷爾蒙等多種生物活性分子，影響腫瘤細胞之增殖、代謝重編程、存活、侵襲及轉移[12, 13]。尤其在乳癌中，鄰近腫瘤細胞之脂肪細胞可因腫瘤刺激而發生表型改變，形成所謂癌相關脂肪細胞（cancer-associated adipocytes, CAAs）。CAAs 通常具有脂滴縮小、脂解作用增加、促發炎細胞激素分泌上升，以及細胞外基質（extracellular matrix, ECM）重塑能力增強等特徵，並可藉由提供脂質基質、分泌發炎與促遷移因子，進一步促進乳癌細胞之侵襲與轉移[14, 15]。已有相當多研究指出，白色脂肪細胞可促進乳癌細胞之生長、侵襲與轉移，並在乳癌進展中扮演關鍵角色[16, 17]。然而，相較之下，UCP1 高表現之棕色或產熱型脂肪細胞於乳癌腫瘤微環境中的功能與角色，至今仍未被充分釐清。

脂肪酸除作爲膳食營養素與能量來源外，亦爲多種脂質訊號分子與生物活性脂質媒介物之重要前驅物，可調節脂肪細胞之代謝、發炎反應與分泌功能，進而可能影響腫瘤微環境與乳癌惡性表現[18]。其中，omega-3（n-3）多元不飽和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid, PUFA），如二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid, EPA）與二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid, DHA），因具抗發炎與抗腫瘤潛力而受到廣泛關注[19, 20]。然而，這些脂肪酸是否可藉由改變脂肪細胞之分泌表型，進一步影響乳癌細胞行爲，仍有待釐清。此外，膳食中常見之單元不飽和脂肪酸（monounsaturated fatty acid, MUFA）油酸（oleic acid, OA; 18:1），以及較具促發炎特性的 omega-6（n-6）PUFA 花生四烯酸（arachidonic acid, AA; 20:4），是否亦可透過脂肪細胞調節乳癌細胞之惡性表現，目前相關研究仍相對有限。

腫瘤細胞遷移能力爲腫瘤侵襲與遠端轉移形成的重要前驅表徵，因此可作爲評估腫瘤微環境是否促進乳癌惡性表現的重要指標之一。有鑑於此，本研究以人類脂肪組織來源間質幹細胞（human adipose-derived mesenchymal stem cells, hMSCs）分化所得之白色脂肪細胞與 UCP1 高表現之米色脂肪細胞爲體外模式，分別以 EPA、DHA、AA 與

OA 處理後收集其條件培養基（conditioned media, CM），進一步探討其對三陰性乳癌細胞株 MDA-MB-231 遷移能力之影響。MDA-MB-231 爲具高度侵襲性與轉移潛能之三陰性乳癌細胞株，常作爲探討乳癌惡性行爲與腫瘤微環境交互作用之代表性模型。因此，本研究擬藉由脂肪細胞條件培養基對乳癌細胞遷移之影響，初步評估不同脂肪酸在富含脂肪組織之乳癌腫瘤微環境中可能扮演之調節角色，印證不同脂肪酸可能以脂肪細胞型態依賴方式改變 CM 對 MDA-MB-231 細胞遷移表型之影響之假說。

材料與方法

（一）脂肪酸溶液之配製

本研究所使用之脂肪酸先分別與等莫耳之 0.2 M NaOH 混合，並置於棕色血清瓶中反應。其後加入以 pH 7.0 調整之 25 mM HEPES 緩衝液及 0.33 mM bovine serum albumin（BSA；Sigma, Cat# A8806），充分混勻至完全溶解。隨後以氮氣置換瓶內空氣，並以石蠟膜封口，置於水平震盪器中以 120 rpm 震盪約 5 小時。反應完成後，以 19G 針頭搭配 0.22 μm 濾膜過濾，分裝至棕色微量離心管中，並保存於 –20℃ 備用。脂肪酸與 BSA 結合溶液之配製過程由國立臺灣大學生理學研究所蘇慧敏老師實驗室提供技術協助。

（二）細胞培養和處理

MDA-MB-231 人類三陰性乳癌細胞株由國立臺灣大學生理學研究所蘇慧敏老師實驗室提供，原購自食品工業發展研究所。本研究使用之 MDA-MB-231 細胞於取得後之繼代次數皆控制於五代以內，使用期間未再進行細胞鑑定（authentication）及黴漿菌檢測。人類脂肪組織來源間質幹細胞（human adipose-derived mesenchymal stem cells, hMSCs）購自 PromoCell®（Cat# C-12977, Lot# 448Z022），以 MSC Growth Medium 2（PromoCell, Heidelberg, Germany）培養至第四代（P4）後，以每管 2×10^6 個細胞濃度凍存於液態氮中。每次獨立實驗皆使用新解凍之 P4 細胞進行脂肪分化及後續實驗，因此，本研究之 *n* 代表獨立分化批次，所有實驗均使用相同 donor / lot 來源之 hMSCs。

進行脂肪分化時，P4 hMSCs 以每孔 2×10^5 個細胞之密度接種於 6 孔培養盤中。白色與米色脂肪細胞之誘導分化參考 Chen 等人之方法進行[21]。細胞先於完全培養基〔DMEM/F12，含 10% fetal bovine serum（FBS）〕中培養 2 天，之後更換爲脂肪分化誘導培養基（adipogenic induction medium, AIM），其組成包括 0.5 mM isobutyl-1-methylxanthine（IBMX）、1 μM dexamethasone、10 μg/mL insulin、1 nM 3,3',5-triiodo-L-thyronine sodium salt（T3）、125 μM indomethacin、10 μg/mL transferrin 及 1 μM rosiglitazone。上述化學試劑均購自 Sigma、BioVision 或 Cayman Chemical。誘導分化 3 天後，細胞分別更換爲白色脂肪細胞維持培養基（white adipocyte maintenance medium, WAMM）或米色脂肪細胞維持培養基（beige adipocyte maintenance medium, BAMM），持續培養至第 10 天，期間每 2-3 天更換一次培養基。WAMM 組成爲完全培養基補充 10 μg/mL insulin 與 125 μM indomethacin；BAMM 則爲完全培養基補充 10 μg/mL insulin、10 μg/mL transferrin、1 nM T3 及 1 μM rosiglitazone。所有細胞均培養於 37℃、5% CO_2 之恆溫培養箱中。白色及米色脂肪細胞之分化效率參考 Chen 等人[21]所建立之分化特徵進行評估，並以米色脂肪細胞中 *UCP1* mRNA 表現量顯著高於白色脂肪細胞作爲米色脂肪細胞成功誘導之判定依據。

脂肪細胞於脂肪酸處理前，先以不含血清之 DMEM/1% BSA 培養液進行 2 小時飢餓處理，隨後以含脂肪酸 -BSA 複合物之 DMEM 培養液培養 24 小時，未經沖洗即直接收集上清液作爲條件培養基（conditioned media, CM）。各組脂肪細胞均以相同起始細胞數培養於 6 孔培養盤，並以每孔 2 mL 培養液收集 CM，以控制各組之培養面積與收集體積一致。CM 收集後立即以 3,000×g 離心 10 分鐘，取上清液分裝後保存於 −80℃，未進行過濾。所有組別之 CM 均採相同方式處理，並控制凍融次數一致（不超過 3 次），使用前不經稀釋。MDA-MB-231 細胞於接受脂肪酸-BSA 複合物或脂肪細胞來源 CM 處理前，先以 DMEM/1% BSA 培養液進行 24 小時飢餓處理，再進行後續實驗。

（三）細胞存活率分析

MDA-MB-231 細胞以每孔 5×10^3 個細胞之密度接種於 96 孔培養盤中，於 37℃培養過夜以利細胞貼附。隔日分別加入 50、100、200 或 300 μM 之 eicosapentaenoic acid（EPA）、docosahexaenoic acid（DHA）、oleic acid（OA）或 arachidonic acid（AA）處理 24 小時。處理結束後，加入終濃度爲 0.5 mg/mL 之 MTT 試劑（Sigma），於 37℃下反應 4 小時。反應完成後移除培養液，以 PBS 清洗細胞，再以 dimethyl sulfoxide（DMSO）溶解細胞內生成之 formazan 結晶。其後使用 ELISA reader（Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA）測定 570 nm 與 630 nm 吸光值，以評估細胞存活率。細胞活性之計算方式爲 570 nm 吸光值扣除 630 nm 背景吸光值後所得之差值，並以相同濃度 BSA 處理組設定爲 100%，各脂肪酸處理組則以相對應濃度之 BSA 組作爲比較基準。

（四）脂肪細胞的基因表現之分析

分化後之脂肪細胞以 QIAzol Lysis Reagent（QIAGEN, Cat# 79306）裂解，並依照標準流程抽取總 RNA。所得 RNA 以 SuperScript IV reverse transcriptase（Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA）進行反轉錄，操作依原廠說明書進行。定量反轉錄聚合酶鏈鎖反應（reverse transcription quantitative PCR, RT-qPCR）使用 QuantiNova SYBR Green（Qiagen, Hilden, Germany）進行，並搭配 QuantStudio 3 Real-Time PCR System（Applied Biosystems, CA, USA）分析。基因表現量以 18S rRNA 作爲內參基因進行標準化，並採比較式 ΔΔCt 方法計算相對表現量。本研究所使用之引子序列採用本實驗室先前建立之序列[21]。

（五）乳癌細胞遷移能力分析

MDA-MB-231 細胞接種於 12 孔培養盤中，培養至約 85% 以上細胞密度後，以含 1% BSA 之 DMEM 培養液進行 24 小時飢餓處理。翌日使用 P200 或 P1000 微量吸管吸頭於細胞單層表面劃出刮痕，並以 PBS 清洗以去除未貼附細胞。刮痕形成後立即以顯微鏡拍攝無細胞區域影像，作爲 0 小時基準時間點。其後更換培養液，分別加入 BSA、脂肪酸-BSA 複合物，或來自白色或米色脂肪細胞之條件培養基，續培養 24 至 48 小時，以觀察刮痕癒合情形做爲細胞遷移能力評估。

刮痕面積之定量分析使用 ImageJ 軟體進行。爲降低對焦差異與漂浮細胞干擾對分析結果之影響，於分析前先適度使用 Process 功能中的“Smooth”與“Sharpen”處理影像，再以“Find Edges”功能勾勒刮痕邊界。接著透過 Image > Adjust > Threshold 將閾值設定爲 0-40，最後以 Analyze > Analyze Particles 功能，設定面積範圍爲 4000-Infinity pixel^2，以量化刮痕區域面積。細胞遷移率（wound healing rate）（%）計算公式如下：〔（0 小時之刮痕面積（W_0）－處理後 X 小時之刮痕面積（Wx））÷W_0〕×100。

（六）統計分析

本研究所有數據皆以平均值 ± 標準誤（mean ± SEM）表示，並使用 GraphPad Prism 軟體進行統計分析。資料之常態性以 Shapiro-Wilk test 檢定。當資料符合常態分布時，兩組間比較採用 Student's *t* 檢定；多組間比較則採用單因子變異數分析（one-way analysis of variance, one-way ANOVA），並以 Dunnett 事後多重比較檢定分析比較各處理組與指定對照組之差異。圖二中涉及脂肪酸處理（fatty acid, FA）與脂肪細胞型態（cell type）兩因子之資料，則採用雙因子變異數分析（two-way ANOVA），以評估各因子之主效應（main effect）及兩因子間之交互作用（interaction effect），並以 Dunnett 事後多重比較檢定分析進一步比較各脂肪酸處理組與相對應之 BSA 對照組。當資料不符合常態分布時，則採用 Kruskal–Wallis 檢定，並以 Dunn 事後多重比較檢定進行分析。所有統計檢定皆以 $p < 0.05$ 爲具有統計顯著差異；圖中以 * 表示 $p < 0.05$、** 表示 $p < 0.01$、*** 表示 $p < 0.001$，ns 表示差異未達統計顯著（not significant）。

結　果

一、脂肪酸直接處理對 MDA-MB-231 乳癌細胞存活率與遷移能力之影響

本研究旨在探討特定脂肪酸是否可藉由調控脂肪細胞分泌因子，進一步影響乳癌細胞之遷移

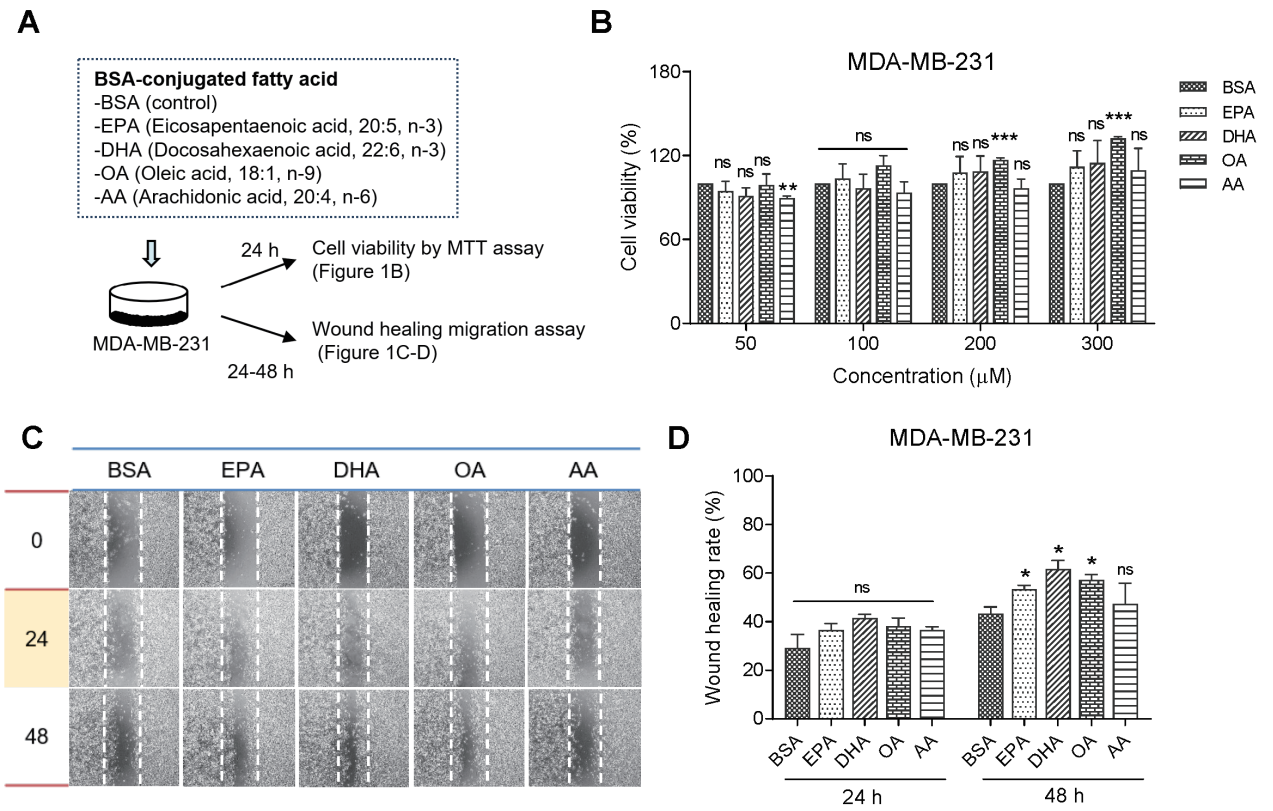
能力。首先，爲排除脂肪酸本身對乳癌細胞造成的直接影響，先評估不同脂肪酸處理對 MDA-MB-231 細胞存活率與遷移能力之影響（圖一 A）。本研究選用二十碳五烯酸（EPA）、二十二碳六烯酸（DHA）、油酸（OA）及花生四烯酸（AA）作爲代表性脂肪酸，分別代表 omega-3（n-3）多元不飽和脂肪酸（PUFA）、單元不飽和脂肪酸（MUFA）及 omega-6（n-6）PUFA 。

MDA-MB-231 細胞經 50、100、200 及 300 μM 脂肪酸處理 24 小時後，與相對應濃度之 BSA 對照組相比，除 50 μM AA 顯著降低細胞存活率外，200 與 300 μM OA 則顯著提高細胞存活率；其餘 EPA 與 DHA 各濃度組皆未見顯著差異（圖一 B）。此結果顯示，在低至中等濃度範圍內，除個別濃度組出現統計差異外，整體未呈一致性細胞存活率變化。

基於 100 μM 爲常用且具生理相關性之濃度，且於此條件下未觀察到細胞活性顯著改變，後續實驗皆採用 100 μM 作爲脂肪酸處理濃度。進一步分析細胞遷移能力顯示，於 24 小時處理時，各脂肪酸組與 BSA 對照組相比皆未呈現顯著差異；然而於 48 小時處理時，EPA、DHA 及 OA 處理組之細胞遷移能力皆顯著高於對照組（圖一 C-D）。綜合而言，在 100 μM、24 小時條件下，脂肪酸不會直接影響 MDA-MB-231 細胞之存活率與遷移能力，因此可作爲後續探討脂肪細胞媒介效應之實驗條件。

二、脂肪酸處理之白色與米色脂肪細胞條件培養基對乳癌細胞遷移能力之影響

爲探討脂肪細胞經脂肪酸刺激後是否可透過



圖一　不同脂肪酸直接處理對 MDA-MB-231 細胞存活率與遷移能力之影響

Figure 1. Effects of direct fatty acid treatment on MDA-MB-231 cell viability and migration. (A) Experimental design for direct fatty acid treatment of MDA-MB-231 cells. Cells were treated with BSA-conjugated EPA, DHA, OA, or AA for 24 h, followed by cell viability or wound healing assays. (B) Cell viability of MDA-MB-231 cells following treatment with 50-300 μM fatty acids for 24 h, as assessed by MTT assay. (C) Representative images of wound closure at 0, 24, and 48 h after treatment with 100 μM fatty acids. (D) Quantification of wound area relative to baseline (0 h) as an index of cell migration. Data are presented as mean ± SEM from three independent experiments (n = 3). Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparisons test, with the corresponding BSA-treated group at each concentration as the control. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001; ns, not significant.

其分泌因子影響乳癌細胞遷移，本研究收集白色與米色脂肪細胞經不同脂肪酸處理後之條件培養基（conditioned media, CM），並以 MDA-MB-231 細胞進行後續分析（圖二 A）。本研究室先前已建立人類脂肪組織來源間質幹細胞（human adipose-derived mesenchymal stem cells, hMSCs）之白色與米色脂肪細胞分化模式[21]。在誘導分化後，白色與米色脂肪細胞皆呈現明顯的細胞內脂滴累積，且整體分化程度相近（圖二 B）。此外，米色脂肪細胞之 *UCP1* mRNA 表現量顯著高於白色脂肪細胞（圖二 C），進一步確認米色脂肪細胞之分化表型。爲製備脂肪細胞條件培養基，分化至第 10 天之白色與米色脂肪細胞先以含 1% BSA 之 DMEM 培養基進行 2 小時飢餓處理，隨後更換爲含 100 μM 脂肪酸之 DMEM 培養基處理 24 小時。收集培養上清液，分別作爲人類白色脂肪細胞條件培養基（human white adipocyte-conditioned media, hWCM）及人類米色脂肪細胞條件培養基（human beige adipocyte-conditioned media, hBCM）（圖二 A）。

首先評估脂肪細胞條件培養基是否影響 MDA-MB-231 細胞存活與增殖能力。MDA-MB-231 細胞分別以 hWCM 或 hBCM 培養 48 小時後進行 MTT 試驗，並以未經脂肪細胞培養之 DMEM 作爲對照培養基（control culture media, CCM）。結果顯示，hWCM 與 hBCM 處理後之細胞存活率與 CCM 對照組相比皆無顯著差異（圖二 D），顯示脂肪細胞條件培養基本身並未明顯影響 MDA-MB-231 細胞存活與增殖能力。

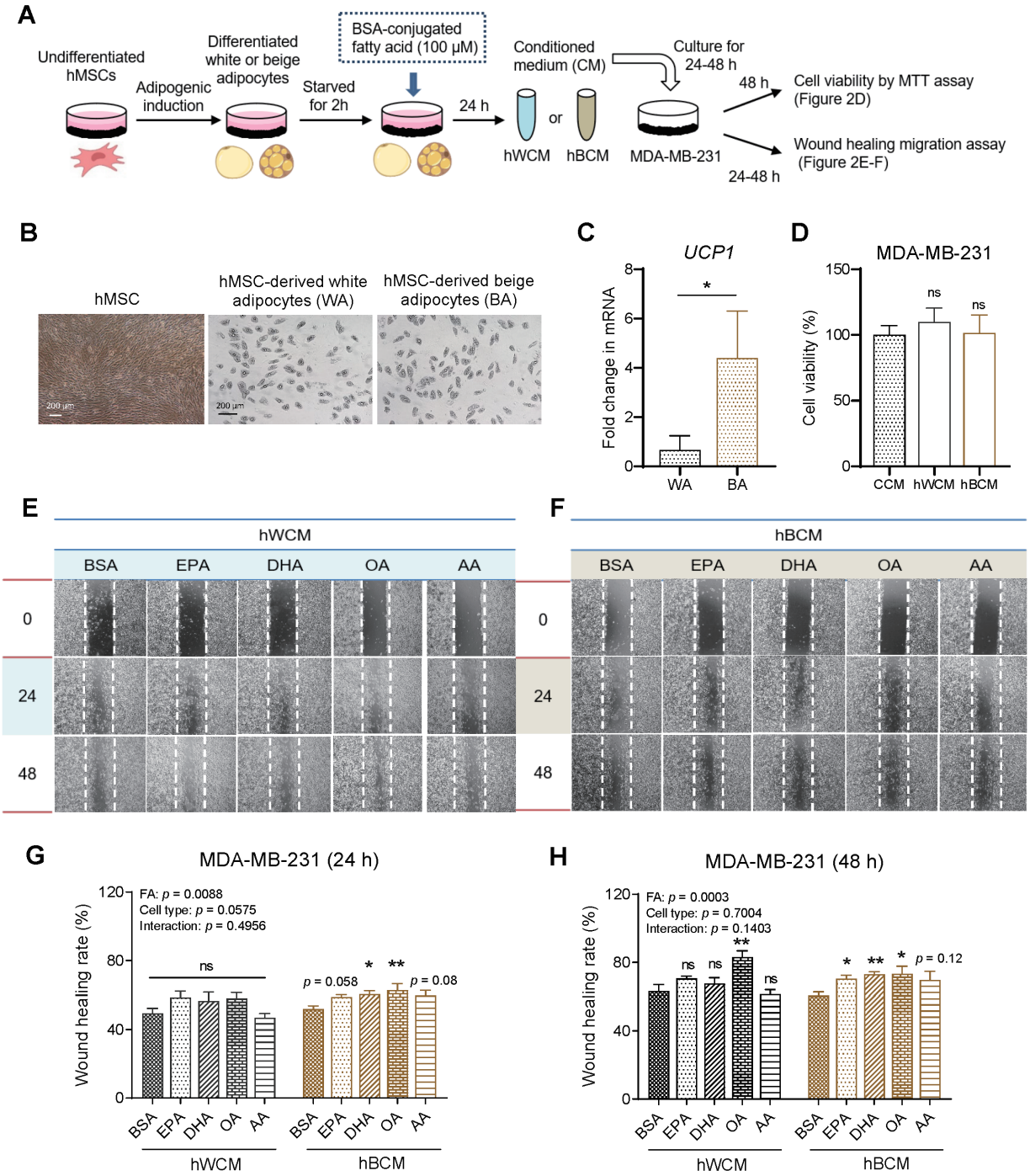
接著以 wound healing 試驗評估不同脂肪酸處理所得 hWCM 與 hBCM 對 MDA-MB-231 細胞遷移能力之影響（圖二 E、F）。以脂肪細胞型態（cell type）與脂肪酸處理（fatty acid, FA）爲兩因子進行 two-way ANOVA。處理 24 小時後，脂肪酸處理具有顯著主效應（FA effect，$p = 0.0088$），而脂肪細胞型態之主效應未達統計顯著，但呈現接近顯著之趨勢（cell type effect，$p = 0.0575$）；脂肪細胞型態與脂肪酸處理間則無顯著交互作用（interaction，$p = 0.4956$）（圖二 G）。處理 48 小時後，脂肪酸處理仍具有顯著主效應（$p = 0.0003$），而脂肪細胞型態之主效應（$p = 0.7004$）及兩因子間之交互作用（$p = 0.1403$）皆未達統計顯著（圖二 H）。上述結果顯示，脂肪酸處理是影響脂肪細胞條件培養基調控 MDA-MB-231 細胞遷移的主要因子，而整體而言，不同脂肪細胞型態對此效應的影響未達統計顯著。

爲進一步釐清個別脂肪酸的作用，以 Dunnett's 檢定分別比較各脂肪酸處理組與其相對應之 BSA 對照組。MDA-MB-231 細胞接受 hWCM 處理 24 小時後，各脂肪酸處理組之細胞遷移能力與 BSA 對照組相比皆無顯著差異；相較之下，在 hBCM 處理組中，DHA-CM 與 OA-CM 均顯著促進 MDA-MB-231 細胞遷移，EPA-CM 亦呈現促進趨勢（$p = 0.058$）（圖二 G）。由於直接以相同濃度脂肪酸處理 MDA-MB-231 細胞 24 小時並未顯著促進其遷移（圖一 C、D），上述結果顯示，脂肪酸可能藉由改變脂肪細胞所產生之分泌因子，間接調控乳癌細胞遷移。當處理時間延長至 48 小時，hWCM 中僅 OA-CM 顯著促進 MDA-MB-231 細胞遷移，其餘脂肪酸處理組與 BSA 對照組相比皆無顯著差異（圖二 H）。相較之下，hBCM 中 EPA-CM、DHA-CM 及 OA-CM 均顯著促進 MDA-MB-231 細胞遷移，而 AA-CM 則呈現增加趨勢，但未達統計顯著（$p = 0.12$）（圖二 H）。綜合上述結果，脂肪酸可透過調控脂肪細胞所形成的分泌微環境，進而影響 MDA-MB-231 乳癌細胞之遷移能力。其中，OA 處理白色脂肪細胞後所得之條件培養基可於較長處理時間下促進乳癌細胞遷移；另一方面，米色脂肪細胞經 EPA、DHA 或 OA 處理後所得之條件培養基則呈現較廣泛的促遷移作用。這些結果支持不同脂肪酸可透過脂肪細胞依賴性的間接作用調控乳癌細胞遷移，且其作用模式可能隨脂肪細胞表型及脂肪酸種類而有所不同。

三、脂肪酸調控白色與米色脂肪細胞之基因表現特徵

由於不同脂肪酸處理後之白色與米色脂肪細胞條件培養基，對乳癌細胞遷移能力呈現不同程度與型態之影響，本研究進一步分析脂肪細胞之基因表現變化，以探討其可能與乳癌細胞遷移相關之分子特徵（圖三 A）。

在人類來源白色脂肪細胞中，EPA 與 DHA 處理顯著提高產熱相關基因 *UCP1*、褐化相關基因 *PPARGC1A* 與脂聯素 *ADIPOQ* 表現（圖三 B-D）。相對地，OA 與 AA 處理則呈現降低 *PPARGC1A* 與



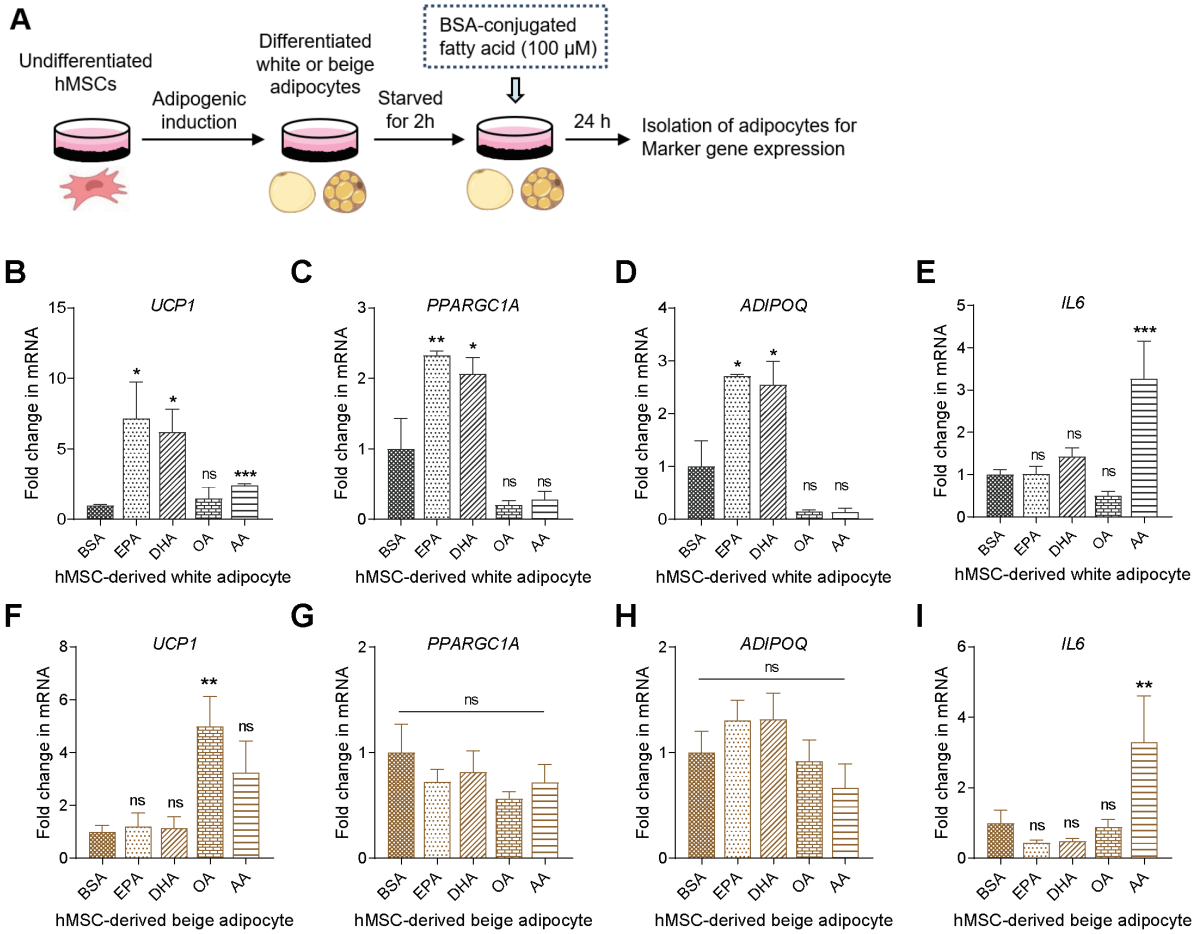
圖二　不同脂肪酸處理後白色與米色脂肪細胞條件培養基對 MDA-MB-231 細胞遷移能力之影響

Figure 2. Effects of conditioned media from fatty acid-treated white and beige adipocytes on MDA-MB-231 cell migration. (A) Experimental design for conditioned media (CM) treatment. White or beige adipocytes differentiated from human adipose-derived mesenchymal stem cells (hMSCs) were serum-starved in DMEM containing 1% BSA for 2 h on day 10 of differentiation, followed by treatment with BSA-conjugated EPA, DHA, OA, or AA (100 μM) for 24 h. Conditioned media from white and beige adipocytes (hWCM and hBCM, respectively) were collected and applied to MDA-MB-231 cells for MTT and wound-healing migration assays. Prior to treatment, MDA-MB-231 cells were serum-starved in the same medium for 24 h. (B) Representative images of undifferentiated hMSCs and hMSC-derived white (WA) and beige adipocytes (BA) on day 10 of differentiation. Scale bar, 200 μm. (C) Relative *UCP1* mRNA expression in hMSC-derived white and beige adipocytes. (D) Cell viability of MDA-MB-231 cells following treatment with control culture medium (CCM), hWCM, or hBCM for 48 h, as determined by MTT assay. (E, F) Representative images of wound closure in MDA-MB-231 cells treated with conditioned media derived from BSA- or fatty acid-treated white adipocytes (hWCM; E) or beige adipocytes (hBCM; F) for 0, 24, and 48 h. (G, H) Quantification of wound-healing rates at 24 h (G) and 48 h (H). Data are presented as mean ± SEM from at least three independent experiments (hWCM, n = 8 for BSA, EPA, DHA; 3 for OA, AA; hBCM, n = 11 for BSA, EPA, DHA; 6 for OA, AA). Statistical analysis was performed using Student's t-test (C), one-way ANOVA (D) or two-way ANOVA (G, H). Dunnett's multiple comparisons test was used to compare each fatty acid-treated CM group with the corresponding BSA-treated CM group. *p < 0.05, **p < 0.01; ns, not significant.

ADIPOQ 表現之趨勢。此外，AA 顯著增加發炎基因 *IL6* 表現（圖三 E）。在米色脂肪細胞中，僅 OA 顯著增加 *UCP1* 表現，AA 顯著提高 *IL6* 表現，而 *PPARGC1A* 與 *ADIPOQ* 則未見顯著變化（圖三 F-I）。綜合上述結果，脂肪酸對脂肪細胞之調控具有細胞型態特異性。EPA 與 DHA 傾向促進白色脂肪細胞之產熱相關表型；OA 則選擇性提升米色脂肪細胞之 *UCP1* 表現；而 AA 則在兩類脂肪細胞中皆促進發炎相關基因 *IL6* 表現。值得注意的是，儘管米色脂肪細胞在基因表現上未呈現明顯一致變化，其條件培養基卻可顯著促進乳癌細胞遷移，顯示其可能透過其他未被檢測之分泌因子或代謝訊號發揮作用。

討　論

本研究利用體外條件培養基模式，系統性比較多種代表性膳食脂肪酸（包括 n-3 PUFA、n-6 PUFA 與 MUFA）對白色與米色脂肪細胞及其與乳癌細胞交互作用之影響。結果顯示，不同脂肪酸處理白色與米色脂肪細胞後，其條件培養基對乳癌細胞遷移相關表型呈現不同影響。白色脂肪細胞僅在油酸



圖三　不同脂肪酸處理後白色與米色脂肪細胞之產熱、脂肪生成與發炎相關基因表現變化

Figure 3. Effects of fatty acid treatment on thermogenic, adipogenic, and inflammatory gene expression in white and beige adipocytes. (A) Experimental design for gene expression analysis. White or beige adipocytes differentiated from hMSCs were treated with BSA-conjugated EPA, DHA, OA, or AA (100 μM) for 24 h on day 10 of differentiation. (B-E) Relative mRNA expression of *UCP1*, *PPARGC1A*, *ADIPOQ*, and *IL6* in white adipocytes following fatty acid treatment. (F-I) Relative mRNA expression of *UCP1*, *PPARGC1A*, *ADIPOQ*, and *IL6* in beige adipocytes following fatty acid treatment. Gene expression was analyzed by RT-qPCR and normalized to *18S rRNA*. Data are presented as mean ± SEM from at least three independent experiments (WA, n = 4 for BSA, EPA, DHA; 3 for OA, AA; BA, n = 6 for BSA, EPA, DHA; 4 for OA, AA). Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparisons test, with the BSA-treated group as the control. For data that did not meet normality assumptions, the Kruskal-Wallis test followed by Dunn's multiple comparisons test was applied. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001; ns, not significant.

（OA）刺激下，其條件培養基呈現促進乳癌細胞遷移之效果，且此效應看似與脂肪細胞的產熱基因調節無明顯對應；相對地，米色脂肪細胞在多種脂肪酸刺激下，其條件培養基皆可顯著促進 MDA-MB-231 細胞之遷移，顯示脂肪細胞之代謝型態與分化狀態，可能決定其對脂肪酸刺激後之分泌反應與對乳癌細胞行爲之調控能力。

本研究未定量脂肪細胞條件培養基（CM）中的脂肪酸含量，因此仍須考量殘留脂肪酸對乳癌細胞遷移的直接影響。然而，在相同濃度與處理時間下，脂肪酸直接處理 MDA-MB-231 細胞 24 小時並未顯著影響其遷移能力；相較之下，部分脂肪酸處理之米色脂肪細胞 CM 於 24 小時即顯著促進細胞遷移。此結果顯示，CM 的早期促遷移效應可能無法單純以殘留脂肪酸解釋，而可能涉及脂肪細胞受脂肪酸刺激後所產生的中介作用。然而，CM 中分泌因子、脂肪酸代謝產物及殘留脂肪酸之相對貢獻，仍有待進一步實驗釐清。

傳統觀點多認爲具產熱能力之棕色或米色脂肪細胞與較佳之代謝健康相關[22, 23]，甚至可能具有抗腫瘤潛力[24]。然而，本研究結果顯示，在乳癌微環境中，米色脂肪細胞在脂肪酸刺激後反而較一致性地促進乳癌細胞遷移，呈現與其全身代謝保護角色不同之生物效應。此現象可能與米色脂肪細胞較高之代謝活性及分泌能力有關，使其在接受脂肪酸刺激後，更容易產生促進腫瘤細胞遷移之脂質代謝物、細胞激素或其他分泌訊號，亦可能反映其作用具有微環境依賴性（context-dependent）。此外，本研究亦觀察到脂肪細胞基因表現變化與其對乳癌細胞遷移之影響並不完全一致，顯示脂肪細胞對腫瘤細胞之調控，可能不僅依賴典型脂肪功能基因（如 *UCP1* 或 *ADIPOQ*），而可能涉及其他尚未鑑定之分泌因子、脂質代謝物或代謝重新編程。上述發現強調，在探討脂肪組織與腫瘤交互作用時，需同時考量脂肪細胞型態、脂肪酸種類及其誘導之分泌表型。

從營養與臨床意義來看，本研究進一步支持「膳食脂肪酸—脂肪細胞—腫瘤微環境」之間可能存在重要交互作用。脂肪酸不僅作爲營養素與能量來源，更可能透過改變脂肪細胞之功能表型與分泌能力，間接影響乳癌細胞之遷移相關表型。本研究所使用之 100 μM 脂肪酸濃度爲白蛋白結合之設定濃度（albumin-bound nominal concentration），雖與體內游離脂肪酸或組織局部濃度不完全等同，但仍具有一定之生理相關性。根據一項針對 826 位不同族裔健康加拿大年輕男性與女性之血漿脂肪酸分析研究，OA、AA、EPA 與 DHA 的濃度範圍分別爲 178.7-3210.5 μM、42.7-882.8 μM、4.4-215.4 μM 與 7.2-237.5 μM[25]，皆可涵蓋本研究所使用之劑量，顯示本研究所採用之實驗條件仍落於生理可能出現之範圍內，因此具有一定之生物學意義。值得注意的是，omega-3 脂肪酸 EPA 與 DHA 普遍被認爲具有抗發炎及潛在抗腫瘤作用[19, 20]，然而本研究未觀察到其透過白色脂肪細胞抑制乳癌細胞遷移；相反地，EPA 與 DHA 處理米色脂肪細胞後之條件培養基反而促進乳癌細胞遷移。此結果顯示，脂肪酸對腫瘤細胞行爲的影響可能受到脂肪細胞型態及微環境調控，未必能單純依據脂肪酸本身的生理特性加以推論。另一方面，OA 處理白色脂肪細胞後之條件培養基亦可促進乳癌細胞遷移。考量 OA 爲日常膳食中主要的單元不飽和脂肪酸之一[26-28]，膳食脂肪對腫瘤微環境的影響可能不僅取決於脂肪酸種類，亦受到攝取量及代謝狀態等因素影響。因此，未來仍有必要進一步探討膳食脂肪酸組成與乳癌脂肪微環境之交互作用。

目前針對脂肪酸調控脂肪細胞與乳癌細胞交互作用之研究仍相當有限，尤其缺乏以人類脂肪細胞爲模型之研究。據目前所知，僅有少數研究使用小鼠 3T3-L1 脂肪細胞探討 EPA 處理後之條件培養基對 MDA-MB-231 細胞行爲之影響[29, 30]。相較之下，本研究進一步使用人類來源之白色與米色脂肪細胞，比較不同脂肪酸刺激後之效應，顯示脂肪細胞型態可能顯著影響其對脂肪酸刺激之分泌反應與對乳癌細胞遷移之調控作用。此結果亦與近年研究逐漸強調脂肪組織區位與脂肪細胞型態異質性之觀點相符。既有研究指出，肩胛下棕色脂肪組織（interscapular BAT）可能因其高度耗能特性與腫瘤競爭能量而具有抑制腫瘤生長之潛力[24]；然而，皮下米色脂肪細胞則可能透過分泌特定因子（如 bone morphogenetic protein 4, BMP4）促進乳癌細胞遷移與惡性表現[21]。本研究結果進一步顯示，米色脂肪細胞在脂肪酸刺激下亦可能形成有利於乳癌細胞遷移之分泌環境，突顯不同脂肪細胞亞型在腫瘤微環境中可能具有截然不同之功能，亦支持未來

研究應更細緻地區分脂肪細胞型態、組織區位及其營養反應特性。

本研究亦提供後續研究的重要基礎。未來若能進一步擴展至不同乳癌細胞株與分子亞型、不同 donor 來源之人類脂肪細胞，並加入 cell-free/mock CM 對照及 CM 中殘留脂肪酸之定量，將有助於進一步確認本研究所觀察到之細胞類型依賴性效應。此外，結合脂質體學（lipidomics）、分泌體學（secretomics）、蛋白質體學（proteomics）及脂肪激素分析，可進一步篩選可能參與調控乳癌細胞遷移之候選分泌因子或代謝物；再透過中和性抗體、基因抑制或其他功能阻斷實驗，以及共培養系統與動物模式進行驗證，將有助於建立其因果關係與作用機制，並進一步釐清不同脂肪酸、脂肪細胞類型與乳癌細胞之間的交互作用。

結　論

本研究顯示，不同脂肪酸可透過脂肪細胞介導的作用，差異性地影響乳癌細胞遷移能力，顯示脂肪細胞在乳癌腫瘤微環境中不僅爲能量儲存細胞，更可能作爲營養訊號與腫瘤進展之重要介面。上述結果有助於深化對脂肪組織—乳癌交互作用之理解，並爲未來營養介入與腫瘤微環境調控策略提供基礎。

致　謝

本研究承蒙國立臺灣大學生理學研究所蘇慧敏老師實驗室提供 MDA-MB-231 細胞株及相關技術協助，特此致謝。

資　金

本研究承蒙國家科學及技術委員會（National Science and Technology Council, NSTC）計畫補助支持（NSTC 107-2320-B-002-004-MY3；NSTC 111-2320-B-002-037-MY3）。

作者的貢獻

陳盈方、賴沛襄、譚淇齡：實驗執行、數據處理、圖表製作；江忠霖：數據判讀、初稿撰寫；吳永駿：圖表製作；林甫容：計畫撰寫、數據判讀、試驗監督、稿件撰寫、修訂及投稿。投稿內容爲所有作者閱讀並認可的完稿。

倫理審查並同意參與

不適用。

利益衝突

所有作者皆無利益衝突。

參考文獻

1. Zhang L, Zhang J. Cancer statistics, 2026: divergent trends and the implementation gap. Nat Rev Clin Oncol. 2026;23(4):237-8.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Wagle NS, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2026. CA Cancer J Clin. 2026;76(1):e70043.
3. Naaman SC, Shen S, Zeytinoglu M, Iyengar NM. Obesity and Breast Cancer Risk: The Oncogenic Implications of Metabolic Dysregulation. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(8):2154-66.
4. Devericks EN, Carson MS, McCullough LE, Coleman MF, Hursting SD. The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. Cancer Metastasis Rev. 2022;41(3):607-25.
5. Mohanty SS, Mohanty PK. Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. Genes Dis. 2021;8(2):117-23.
6. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and inflammation: new insights into breast cancer development and progression. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013;33:46-51.
7. Hillers-Ziemer LE, Kuziel G, Williams AE, Moore BN, Arendt LM. Breast cancer microenvironment and obesity: challenges for therapy. Cancer Metastasis Rev. 2022;41(3):627-47.
8. Corvera S, Rajan A, Townsend KL, Shamsi F, Wu J, Svensson KJ, et al. Advances in Adipose Tissue Biology. Endocr Rev. 2026;47(1):75-92.
9. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev. 2004;84(1):277-359.
10. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat

cell in mouse and human. Cell. 2012;150(2):366-76.
11. Gouon-Evans V, Pollard JW. Unexpected deposition of brown fat in mammary gland during postnatal development. Mol Endocrinol. 2002;16(11):2618-27.
12. Brown KA, Scherer PE. Update on Adipose Tissue and Cancer. Endocr Rev. 2023;44(6):961-74.
13. Mukherjee A, Bilecz AJ, Lengyel E. The adipocyte microenvironment and cancer. Cancer Metastasis Rev. 2022;41(3):575-87.
14. Yang Z, Zeng H, Li J, Zeng N, Zhang Q, Hou K, et al. Dissecting the emerging role of cancer-associated adipocyte-derived cytokines in remodeling breast cancer progression. Heliyon. 2024;10(15):e35200.
15. Wu Q, Li B, Li Z, Li J, Sun S, Sun S. Cancer-associated adipocytes: key players in breast cancer progression. J Hematol Oncol. 2019;12(1):95.
16. Solsona-Vilarrasa E, Vousden KH. Obesity, white adipose tissue and cancer. FEBS J. 2025;292(9):2189-207.
17. Iyengar NM, Zhou XK, Gucalp A, Morris PG, Howe LR, Giri DD, et al. Systemic Correlates of White Adipose Tissue Inflammation in Early-Stage Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2016;22(9):2283-9.
18. Balaban S, Shearer RF, Lee LS, van Geldermalsen M, Schreuder M, Shtein HC, et al. Adipocyte lipolysis links obesity to breast cancer growth: adipocyte-derived fatty acids drive breast cancer cell proliferation and migration. Cancer Metab. 2017;5:1.
19. Fabian CJ, Kimler BF, Hursting SD. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. Breast Cancer Res. 2015;17(1):62.
20. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? Br J Clin Pharmacol. 2013;75(3):645-62.
21. Chen YF, Jiang CL, Tan CL, Lai PH, Lin FJ. Beige Adipocytes Promote Triple-Negative Breast Cancer Cell Migration and Malignancy Through BMP4 Signaling. FASEB J. 2025;39(9):e70557.
22. Brown Z, Yoneshiro T. Brown Fat and Metabolic Health: The Diverse Functions of Dietary Components. Endocrinol Metab (Seoul). 2024;39(6):839-46.
23. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, Eljalby M, Marx SJ, Wibmer AG, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. Nat Med. 2021;27(1):58-65.
24. Seki T, Yang Y, Sun X, Lim S, Xie S, Guo Z, et al. Brown-fat-mediated tumour suppression by cold-altered global metabolism. Nature. 2022;608(7922):421-8.
25. Abdelmagid SA, Clarke SE, Nielsen DE, Badawi A, El-Sohemy A, Mutch DM, et al. Comprehensive profiling of plasma fatty acid concentrations in young healthy Canadian adults. PLoS One. 2015;10(2):e0116195.
26. Plotz T, Krummel B, Laporte A, Pingitore A, Persaud SJ, Jorns A, et al. The monounsaturated fatty acid oleate is the major physiological toxic free fatty acid for human beta cells. Nutr Diabetes. 2017;7(12):305.
27. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Lipids Health Dis. 2014;13:154.
28. Wing A, Jeffery E, Church CD, Goodell J, Saavedra-Pena RDM, Saha M, et al. Dietary oleic acid drives obesogenic adipogenesis via modulation of LXRalpha signaling. Cell Rep. 2025;44(4):115527.
29. Al-Jawadi A, Rasha F, Ramalingam L, Alhaj S, Moussa H, Gollahon L, et al. Protective effects of eicosapentaenoic acid in adipocyte-breast cancer cell cross talk. J Nutr Biochem. 2020;75:108244.
30. Rasha F, Kahathuduwa C, Ramalingam L, Hernandez A, Moussa H, Moustaid-Moussa N. Combined Effects of Eicosapentaenoic Acid and Adipocyte Renin-Angiotensin System Inhibition on Breast Cancer Cell Inflammation and Migration. Cancers (Basel). 2020;12(1):220.

不同脂肪酸透過白色與米色脂肪細胞介導作用影響三陰性乳癌細胞遷移

陳盈方[1] 江忠霖[1] 賴沛襄[1] 譚淇齡[1] 吳永駿[1] 林甫容[1,2*]

[1] 國立臺灣大學生化科技學系
[2] 國立臺灣大學發育生物學與再生醫學研究中心

（收稿日期：115 年 4 月 12 日。接受日期：115 年 8 月 31 日）

摘要 脂肪細胞為乳癌腫瘤微環境中的重要組成，可藉由分泌多種生物活性分子影響腫瘤細胞行為。然而，不同脂肪酸是否可透過調控白色與米色脂肪細胞功能，進一步影響乳癌細胞遷移能力仍未明確。本研究以人類脂肪組織來源間質幹細胞（human adipose-derived mesenchymal stem cells, hMSCs）分化為白色與米色脂肪細胞，分別以二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid, EPA）、二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid, DHA）、油酸（oleic acid, OA）及花生四烯酸（arachidonic acid, AA）處理後，收集其條件培養基（conditioned media, CM），並用於三陰性乳癌細胞株 MDA-MB-231 之遷移試驗。結果顯示，在 100 μM、24 小時處理條件下，各脂肪酸直接處理 MDA-MB-231 細胞皆未明顯影響其存活率與遷移能力；然而，延長處理至 48 小時後，部分脂肪酸可促進乳癌細胞遷移。相較之下，脂肪酸處理後之脂肪細胞條件培養基可顯著改變乳癌細胞遷移能力。白色脂肪細胞中，僅 OA 處理後之條件培養基於 48 小時顯著促進 MDA-MB-231 細胞遷移；而米色脂肪細胞中，DHA 與 OA 處理後之條件培養基皆於 24 與 48 小時顯著促進乳癌細胞遷移。基因表現分析顯示，EPA 與 DHA 可提升白色脂肪細胞之 *UCP1*、*PPARGC1A* 及 *ADIPOQ* mRNA 表現，OA 可增加米色脂肪細胞之 *UCP1* 表現，而 AA 則於兩種脂肪細胞中皆促進 *IL6* 表現。綜合而言，本研究顯示，不同脂肪酸可透過脂肪細胞依賴性且具微環境依賴性的機制，差異性調控乳癌細胞遷移能力。

關鍵詞：乳癌、脂肪酸、白色脂肪細胞、米色脂肪細胞、細胞遷移

* 通訊作者：林甫容
通訊地址：臺北市大安區羅斯福路四段一號 (106)
國立臺灣大學生化科技學系
電話：02-3366-1835；傳真：02-3366-2271
電子郵件：fujlin@ntu.edu.tw (F.-J. Lin)