

27H-pm08S

過剰な上皮間葉転換刺激はマウス 4T1 乳がんの腫瘍休眠を誘導する

○野口 沙斗美¹, 梶田 昌裕², 原田 恩¹, 斎藤 克代¹, 村上 孝¹ (¹高崎健康福祉大薬 腫瘍生物, ²高崎健康福祉大薬 分子創剤制御)

上皮間葉転換 (EMT: epithelial-mesenchymal transition) は、がん細胞の浸潤・転移に関与すると考えられている。特に、Transforming growth factor (TGF)- β 2 が転写抑制因子 Snail 等の発現上昇を介して EMT を誘導し、がん進展を促進することが示唆されている。我々は、本研究においてマウス 4T1 乳がん細胞を用いた同所性移植モデルを作製し、EMT とがん進展の関係について検討を行った。Snail 発現によるがん細胞の EMT の役割を検討するため、ヒト Snail をマウス 4T1 乳がん細胞に安定発現する株化細胞の作製を試みた。しかしながら、ヒト Snail cDNA 導入群では細胞集塊を為すコロニー形成が観察されなかった。この結果はヒト乳がん細胞株 MCF7 を用いても同様であった。そこで Snail 発現を誘導するため、マウス TGF- β 2 cDNA を 4T1 細胞に導入し、TGF- β 2 安定発現細胞株を分取した。TGF- β 2 安定発現による EMT 化は RT-PCR 及び Western blotting により解析した。その結果、TGF- β 2 発現に供役した Snail 発現と、Vimentin の上昇に伴った接着分子 E-Cadherin 及び ZO-1 の低下が観察された。TGF- β 2 発現が顕著な 4T1 細胞では、Rb (Ser780) の脱リン酸化による細胞増殖遅延を示した。興味深いことに、運動能についても TGF- β 2 過剰発現の 4T1 細胞で低下を示した。さらに、転移能との相関を調べるため、ホタル由来 luciferase (luc) とともに TGF- β 2 を発現する 4T1-luc 細胞を BALB/c マウスの乳腺脂肪組織に移植し、生体内 luc 発光イメージング評価を行った。その結果、TGF- β 2 の過剰発現は、陰性対照群と比較して、乳腺移植部位における腫瘍形成能及び肺における遠隔転移能の双方を低下させた。これらの結果から、TGF- β 2 を介した過剰な EMT 化刺激はマウス乳がん細胞の増殖遅延を誘導し、腫瘍休眠状態に至らせる可能性があると考えられた。