

Angiotensin II promotes primary tumor growth and metastasis formation of murine TNBC 4T1 cells through the fibroblasts around cancer cells

瀧口, 知浩

<https://hdl.handle.net/2324/4784496>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (c) 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.



氏 名： 瀧口 知浩

論文名： Angiotensin II promotes primary tumor growth and metastasis formation of murine TNBC 4T1 cells through the fibroblasts around cancer cells
(アンジオテンシンIIは癌周囲の線維芽細胞を介してマウスのトリプルネガティブ乳癌細胞である4T1細胞の原発巣の増殖と転移形成を促進する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

アンジオテンシンIIは原発巣の増大を促進し、様々なマウスの血管注入転移モデルにおいて遠隔血行転移を促進することが報告されてきた。しかしながら、アンジオテンシンIIが癌周囲環境に囲まれた原発巣において生じる転移形成の最初の過程を促進するかどうかはわかっていない。我々はマウスの自然転移モデルを用いて原発巣と肺転移巣へのアンジオテンシンIIの効果を検討した。このモデルでは、トリプルネガティブ乳癌細胞である4T1細胞で恒常的にルシフェラーゼを発現している4T1-Luc細胞をBLAB/cマウスの乳腺下の脂肪パッドに注入した。アンジオテンシンIIの皮下投与は有意に原発巣の増大と肺転移形成を促進した。アンジオテンシンIIは有意にc-Myc、cyclin D1、fibronectin、vimentin、 α SMA、Snailのタンパク発現を増大させ、アンジオテンシンタイプ1受容体拮抗薬のバルサルタンは有意にアンジオテンシンIIによって促進されたfibronectinとVimentinの発現増強を打ち消した。バルサルタンは肺転移形成も有意に抑制した。しかしながら、4T1-Luc細胞にアンジオテンシンIIを投与しても増殖、遊走、浸潤および細胞増殖と上皮間葉移行に関係するタンパク発現に有意な影響を与えなかった。一方で、4T1-Luc細胞を真皮線維芽細胞と共培養した場合に、アンジオテンシンIIは有意に4T1-Luc細胞の遊走を促進し、fibronectin、vimentin、 α SMA、Snailの発現を増大させた。さらにアンジオテンシンIIは4T1-Luc細胞と共培養した真皮線維芽細胞において有意にIL-6のmRNA発現を増大させた。これらの結果からアンジオテンシンIIは癌周囲の線維芽細胞に影響を与えて、上皮間葉移行を促進するIL-6などの液性因子の分泌を促進することで、癌転移の開始に影響を与えることが示唆された。