

マウス乳癌 FM3A 細胞におけるエンドセリン - 1 による DNA 合成の促進 —エンドセリン B 受容体の関与—

西川由里子、虻川内（藤田）理恵、森田哲生

医学と生物学, 156 (6), 369-373 (2012)

Stimulation of DNA Synthesis in Mouse Mammary Tumor FM3A Cells Caused by Endothelin B Receptor-specific Endothelin-1 Analog

Yuriko Nishikawa, Rie Kerakawati-Fujita, and Tetsuo Morita

ABSTRACT: Endothelin (ET)-1 in a vasoconstricting peptide and plays an important role in vascular homeostasis. Recently it has been reported that ET-1 is involved in the stimulation of tumor growth and proliferation; however, details of its effects in regard to breast cancer remain under investigation. In this study, we investigated the incorporation of [³H] thymidine into DNA, and changes of thymidine kinase activity in mouse mammary tumor FM3A cells treated with the endothelin B receptor-specific ET-1 analog; that is, Succinyl-[Glu⁹,Ala^{11,15}]-ET-1(8-21); ET-1_B. The stimulatory incorporation into DNA caused by ET-1_B was recognized. This stimulatory effect of ET-1_B was suppressed by a protein kinase (PK) C inhibitor, H-7. Moreover, thymidine kinase activity in the tumor cells treated with ET-1_B increased in a dose-dependent manner. The effect of ET-1_B on thymidine kinase activity was suppressed by H-7. These results suggest that ET-1 stimulates increases in DNA synthesis in the mammary tumor cell by activating the PKC- thymidine kinase signaling pathway through the endothelin B receptor.

抄録 エンドセリン - 1 (ET-1) は血管収縮ペプチドとして見いだされたが、二種の受容体 (ET_A, ET_B) が存在し、各々を介する種々の生理作用が認められている。そこで本研究では、マウス乳癌 FM3A 細胞を用い、ET-1 による ET_B 受容体を介する DNA 合成の変化と、DNA 合成に大きく寄与するチミジンキナーゼの挙動について検討した。本癌細胞を [³H] チミジン存在下、ET_B 受容体に特異的な ET-1_B (Succinyl-[Glu⁹,Ala^{11,15}]-ET-1(8-21)) との培養により、ET-1_B の濃度の増加とともに、DNA への [³H] チミジンの取り込みが促進された。この ET-1_B の作用は、プロテインキナーゼ (PK) C 阻害剤共存下で抑制された。一方、ET-1_B 存在下培養した本癌細胞中のチミジンキナーゼ活性は、ET-1_B の濃度の増加とともに活性の上昇が認められた。このチミジンキナーゼ活性の上昇は、PKC 阻害剤共存下で抑制された。すなわち、ET-1 は ET_B 受容体を介して PKC 活性を上昇し、さらにチミジンキナーゼの活性化を伴う経路に依って、乳癌細胞の増殖に寄与する可能性を示唆した。