

【目的】本研究では、がん細胞が圧縮されることにより受けるストレス（圧縮ストレス）が、がんという病態を悪化させることを示し、その機序を明らかにすることを目指した。腫瘍中ではがん細胞は圧縮ストレスを受けている（図上）。がんが進行しがん細胞が増殖するにつれて腫瘍の体積が増加する。これにより周囲の組織が押されて、同時にその反作用で腫瘍中のがん細胞が圧縮ストレスを受ける。がん細胞は種々のストレスに応答して浸潤能を変化させることが知られている。しかし、圧縮ストレスががん細胞の浸潤能を変化させるかは未解明である。本研究では圧縮ストレスががん細胞の浸潤能を上昇させると仮説を立て、それを検証した。がん細胞が周囲の組織を破壊する能力を得ると、浸潤能は上昇する。それに大きく寄与するのが組織を分解する酵素である Matrix metalloproteinase (MMP) である。そこで圧縮ストレスにより MMP の発現増加が起こるかを検証した。また MMP が圧縮ストレスにより発現増加する分子メカニズムの解明を目指した。

【方法】我々は、がん細胞が浸潤することができるゲル（コラーゲンゲル）中に細胞を埋め込んだのちに細胞を圧縮する実験系を確立した（図中）。この方法では、コラーゲンゲル中で細胞を培養したのちにアガロースゲルプレート載せ、その上からリング状のおもりを載せることにより細胞を圧縮することを可能とした。実際に細胞は体積比で 30% ほど圧縮されていた。リング状のおもりを用いることにより、その穴を通して細胞を観察することが可能である。

【結果】上記の実験系を用いて、圧縮後に膀胱がん細胞株 KP4 細胞がコラーゲンゲルを押しのけて広がっていく様子、すなわち浸潤の様子を観察することに成功した（図下）。さらに、圧縮された膀胱がん細胞株 AsPC1 細胞はコラーゲン分解能をもつ分子である MMP1 の発現を増加させることを発見した。加えて、圧縮ストレスによる MMP1 の高発現は、亜鉛依存的に活性化する ERK によって誘導されることを見出した。以上より、圧縮ストレスにさらされた膀胱がん細胞は MMP1 依存的に浸潤能を獲得することが示唆された。

圧縮ストレスを受けたがん細胞の浸潤を観察する新規実験系

