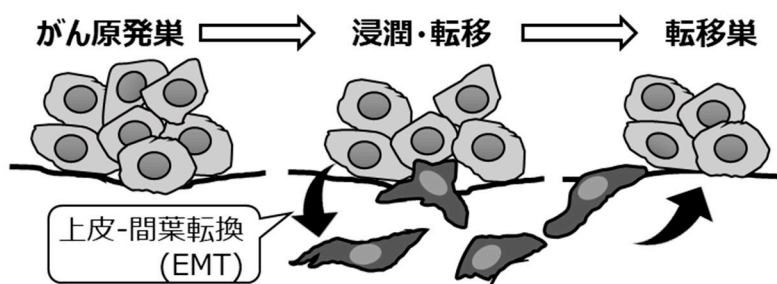


**【目的】** 転移の有無は、がん治療の難易度を左右する重要な要素である。転移には、がん細胞間の接着性が失われ、個々の細胞が可動性を獲得する「上皮-間葉転換 (EMT)」が関わっているとされる。しかし、EMT が起こるきっかけを含め、そのメカニズムの詳細は未だ解明されていない。本研究において着目したのは、生体内におけるがんの周囲環境 (細胞外マトリックス) である。がん周囲の細胞外マトリックスはI型コラーゲンが豊富に存在するため正常部位より硬いことが知られている。そこで本研究では、周囲環境からの力学的な刺激ががんの EMT に関わっているのではないかとの仮説を立て、がん周囲の細胞外マトリックスを模倣できるタンパク質ゲル足場を開発して、仮説を *in vitro* で検証することを目的とした。

**【方法】** 量子ビーム (高度に制御した放射線) 誘起反応を駆使した独自技術によって、タンパク質を架橋・ゲル化してタンパク質ゲル足場を作製した。さらに、架橋密度を調整することによって硬さの異なるゲル足場を作製し、がん細胞を培養して、特に細胞形態と EMT に関わる転写因子として TWIST の局在を解析した。

**【結果】** 医療器具の滅菌処理に用いられるガンマ線を用い、架橋剤等の薬剤を一切用いずにタンパク質水溶液をゲル化させた。I型コラーゲンの分解・精製物であるゼラチンを原料に用いた場合、得られたゲル足場は透明度が高く、水溶液の濃度やガンマ線の照射条件によって、生体軟組織の硬さ範囲のほぼ全域をカバーする圧縮弾性率 (約 3~460 kPa) に自在に調整することができた。硬さの異なるゲル足場にがん細胞を播種して応答を解析したところ、ヒト子宮頸がん由来の HeLa 細胞の場合、軟らかいゲル上では3次元的な細胞塊を形成し、ゲルが硬くなるにつれ徐々に2次元的に伸展して、長細い突起を有する特徴的な形をとることが分かった。また、ゲルよりもはるかに硬いディッシュ上で3日間培養した細胞の場合、TWIST は核内に集積していたが、軟らかいゲル上で培養した場合は細胞質側に集積するなど、周囲環境の硬さががん細胞の EMT に関わることを示唆する結果が得られた。

本研究の目的と、タンパク質ゲルとディッシュ上でのがん細胞の様子



がん周囲環境を模倣したタンパク質ゲル足場で、EMTへの力学刺激の影響を検証

