

【目的】 本研究の最終目的は、がん転移メカニズムの解明に向けて、がんー正常細胞間相互作用における界面の硬さの役割を明らかにすることである。近年、がん細胞は細胞外小胞 (Extracellular vesicle : EV) を細胞外に分泌して、周囲の正常細胞を調教して自分に都合の良い環境を作ることが示唆されてきた。その研究の中心は、EV に含まれる生物学的因子 (遺伝情報やタンパク質) の中から、がん転移を促す要因を網羅的に探索することであった。しかし、そもそもがん細胞から分泌された EV は、正常細胞と“初めて出会う界面”である細胞膜と相互作用しなければ、情報物質の伝達は起こらず、その後の細胞性質の変換も起こり得ない (下図上)。そこでその相互作用を制御する基礎的な物理学的因子として、研究代表者は細胞膜の硬さに着目して研究を進めている。研究代表者はこれまでに抗がん効果を示す緑茶カテキンががん細胞と出会う最初の界面である細胞膜を約 60 枚程度硬化していることを明らかとしている (下図下)。膜の急激な硬化はがん細胞の基礎機能 (細胞接着から転移運動まで) を大きく阻害したことを発見した経験から、EV 膜の硬さががんの悪性を促すより身近な因子として膜の硬さがあると着想した。しかし、現状の界面解析技術では凍結乾燥によって変性した界面しか評価できておらず、膜物性そのものに着目した研究は未開の分野である。そこで、我々の独自の光技術をベースに“生きた”界面を「見て・測って・操る」実験プラットフォームを構築することを第一目標とした。

【方法】 その実験プラットフォームを構築するためには、まず細胞膜を見て・測れる技術が必要となる。そこでまずはその顕微鏡システムの構築を目指した。具体的には、細胞膜の硬さ (ここでは膜の流動性) に応じて硬さが変化する蛍光物質 (Laurdan) を用いた。既存の高価なレーザーソース (多光子レーザー) やスペクトルディテクターを用いずとも、独自のフィルターの組み合わせによって迅速かつ簡便に可視化し、それを定量評価する手法の開発を進めた。

【結果】 構築した顕微鏡システムを用いて、EV が放出する直前の細胞内膜と細胞外膜の硬さの分布の精密な可視化に成功した。さらに初期アポトーシスが起り、1 μm 程度の EV が内部から放出される際に起こる細胞外膜の硬さの変化を追跡することにも成功した。これによって細胞膜表面の硬さがダイナミックに柔らかくなることで、EV が放出される初期的なデータ取得に成功した。これによって、研究代表者が有する細胞膜の硬さ制御技術と組み合わせ、 “生きた”界面を「見て・測って・操る」実験プラットフォームの構築が達成できた。現在では本プラットフォームで、がん細胞から抽出した EV を用いて、より詳細ながんー正常細胞間相互作用における界面の硬さの役割を解析中である。

本研究の概要と着想に至った経緯

