

## 細胞に圧縮刺激を加える三次元培養系の開発と 膵臓がん細胞の遺伝子発現変化

二瓶 達也<sup>1</sup>、石原 誠一郎<sup>2</sup>、榎本 篤<sup>3</sup>、芳賀 永<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北海道大学 大学院生命科学院、<sup>2</sup>北海道大学 大学院先端生命科学研究院、

<sup>3</sup>名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学

近年、様々な生命現象や病態の進行に「硬さ」や「力」といった物理的な刺激が関与していることが明らかにされつつある。細胞が物理的な刺激を感じ、応答する仕組みを調べる学問は「メカノバイオロジー」と呼ばれ、近年盛んに研究が行われている。我々はこの「メカノバイオロジー」の観点からがんを理解し、新たな視点から難治性がんに対する治療法を提案することを目的に研究を行っている。腫瘍の内外で発生する様々な物理的な「力」が、がんの進行に寄与することは示唆されているが、そのメカニズムに関しては未だ不明な点が多い。その原因としては、細胞に物理刺激を加える *in vitro* 実験系の欠如や *in vivo* 環境との解離、特定のがん種に対して適切な物理刺激を選択できていないことなどが挙げられる。本研究においては、がんの進行に関わる物理刺激として「圧縮刺激」に、また圧縮刺激が関与するがんとして「膵臓がん」に着目し、物理刺激を受けた細胞の遺伝子発現変化の観点から実験を行っている。

膵臓腫瘍では、腫瘍微小環境においてコラーゲン繊維等の細胞外基質成分が蓄積し、またその限られた狭い環境下でがん細胞が無秩序に増殖することで、圧縮刺激が生じることが知られている。その一方、圧縮刺激が膵臓がん細胞に与える影響についての知見は少ない。そこで我々は、三次元環境下でがん細胞に圧縮刺激を加えることが可能な実験系を開発した。本実験系では、生体材料であるコラーゲンで作られたゲルの中で細胞を三次元的に培養し、これに重りを乗せることで細胞に圧縮刺激を加える。本系は簡便かつ、ライブイメージングや細胞の回収を容易に行うことが可能である。我々は本実験系を用いて、圧縮刺激を受けた膵臓がん細胞ではアクアポリンを介した水の排出による細胞体積の減少と細胞質 pH の低下が生じ、それに伴い細胞内遊離亜鉛イオン濃度が上昇することを発見した。さらにこの細胞内遊離亜鉛イオンの増加が MEK/ERK 経路の活性化を引き起こし、コラーゲン分解タンパク質の一種である MMP1 の発現が亢進されることを見出した。

本研究は、圧縮刺激が膵臓がん細胞の遺伝子発現を変化させることで膵臓がんを進行させることを示唆している。将来的には、圧縮刺激を取り除くことで膵臓がんの進行を抑える治療法の開発や、圧縮刺激が加えられているがん細胞に対する創薬スクリーニングから、新たな分子標的治療薬の開発へとつながることが期待される。