

機械刺激受容塩化物イオンチャネルの阻害剤によるがん浸潤の抑制

(農工大院工¹・産総研細胞分子工学²) ○長田 あかね¹・山岸 彩奈^{1,2}・中村 史^{1,2}
Inhibition of cancer cell invasion by blocker of mechanosensitive chloride ion channels (¹ *Grad. Sch. Eng., Tokyo Univ. Agric. Technol.*, ² *Cell. Mol. Biotech. Res. Inst., AIST*) ○Akane Nagata¹, Ayana Yamagishi^{1,2}, Chikashi Nakaura^{1,2}

Chloride channels regulate cell volume by efflux of chloride ion (Cl⁻) to decrease osmotic pressure in a cell. In the process of cancer cell invasion, the cell is compressed during passing through gaps between connecting tissues, increasing cell membrane tension. We hypothesized that cancer cell decreases cell volume by efflux of Cl⁻ in this process and promotes cell invasion. Previously, we have found that cancer cells were able to export Cl⁻ when an external force was applied by atomic force microscopy (AFM). Furthermore, in the Clc1 knockout line generated using highly metastatic mouse breast cancer cells, Cl⁻ efflux capacity during application of external force was reduced and invasiveness and migration were decreased. It's suggesting that inhibiting Cl⁻ efflux when it is opened by cell membrane stretching can inhibit cancer invasion and migration.

In this study, we investigated whether inhibitors of Clc1 could inhibit ion efflux by stretching of cell membrane during external force application. Addition of the inhibitors to highly metastatic mouse breast cancer cells inhibited Cl⁻ efflux when an external force was applied using AFM. In addition, the inhibition of Cl⁻ efflux reduced invasion and migration of cancer cells, suggesting that the Clc1 inhibitor can be applicable to novel drugs for inhibition of cancer invasion.

Keywords : Chloride ion, Chloride channel, Cancer cell, Mechanosensing, Invasion

細胞は膨張時に塩化物イオン(Cl⁻)を排出し、それに伴い水分子を排出させることで容積を調節する。がん細胞の浸潤過程では細胞や組織の隙間を通過する際に細胞が圧縮されると考えられるが、この時 Cl⁻を排出することで容積を減少させ、浸潤を促進する機構があると推測した。実際に当研究室では、がん細胞に対して原子間力顕微鏡で外力を印加することで Cl⁻が排出されることを見出した。さらに、高浸潤性マウス乳がん細胞を用いて作成した Clc1 ノックアウト株において、外力印加時の Cl⁻排出能が低下し、浸潤性・遊走性が低下したことから、Clc1 が細胞膜伸展により開口した時の Cl⁻排出を阻害することでがん浸潤・遊走を抑制できると考えた。

そこで本研究では Clc1 の阻害剤を用いて、外力印加時の膜伸展による Cl⁻の排出を阻害可能か調査した。阻害剤を添加した高浸潤性マウス乳がん細胞に対して原子間力顕微鏡を用いて外力を印加した結果、Cl⁻排出能は低下した。また、阻害剤を添加したがん細胞の浸潤性、遊走性が低下したことから、Clc1 の阻害剤は新規がん浸潤抑制医薬の創生に繋がると考えている。