

マクロファージとがん細胞間相互作用による がん細胞の機械的特性変化の計測

Measurements of mechanical property changes of cancer cells induced
by intercellular interaction between macrophage and cancer cell

○(M1)石橋 健太¹, 岡田 知子², 中村 史^{1,2}, 金 賢徹^{1,2}

Grad. Sch. Eng., Tokyo Univ. Agric. Technol.¹, Biomed. Res. Inst., AIST²

○Kenta Ishibashi¹, Tomoko Okada², Chikashi Nakamura^{1,2}, Hyonchol Kim^{1,2}

E-mail: kim-hc@aist.go.jp

生体内においてがん細胞は、線維芽細胞や血管細胞、マクロファージ（以下 MΦ）、細胞外基質などと共に腫瘍微小環境を形成している。腫瘍微小環境に存在する MΦ は腫瘍随伴 MΦ（Tumor-associated macrophage, TAM）と呼ばれ、がん細胞の増殖や転移を助ける働きをされると考えられている。我々は、TAM ががん細胞の転移を促進するという点から、TAM との相互作用によりがん細胞の浸潤能や弾性率、接着力といった機械的特性もまた変化するのではないかと考え、計測を行った。TAM 様マウス MΦ を 1 日培養することで、MΦ からの分泌物を含んだ培地（conditioned medium, CM）を回収し、がん細胞を培養している培地に添加してさらに 1 日培養することで、MΦ からの分泌物によりがん細胞に刺激を与えるモデルとした。がん細胞については、同系統で悪性度の異なるマウス乳がん細胞株である 4T1E（相対的に低悪性度）と FP10SC2（相対的に高悪性度）の 2 種類を実験に使用した。細胞外基質をコートしたチャンバーを通過するがん細胞の数から浸潤能を評価する細胞浸潤アッセイ、原子間力顕微鏡（atomic force microscopy, AFM）を用いたがん細胞のヤング率測定、がん細胞間接着力測定を、CM 刺激前後のがん細胞に対して行い比較することで、TAM 様 MΦ 分泌物の刺激を受けたがん細胞の機械的特性の変化について評価した。はじめに、細胞浸潤アッセイとヤング率測定の結果、CM を添加したがん細胞は CM 未添加のがん細胞と比較して浸潤能が上昇しヤング率が低下していた。ヤング率が低下、すなわち、がん細胞が柔らかくなることで他の細胞間や組織間をすり抜けやすくなることが考えられ、浸潤能の上昇と合わせて TAM 様 MΦ の CM 添加ががん細胞の転移能上昇に寄与していると考えられる。次に、CM を添加した 4T1E と FP10SC2 それぞれのがん細胞間接着力を測定したところ、4T1E、FP10SC2 共に CM を添加したがん細胞間の接着力が CM 未添加のがん細胞間接着力に比べて上昇していた。また、CM 未添加の 4T1E と FP10SC2 それぞれのがん細胞間接着力を測定したところ、FP10SC2（高悪性度）細胞間の接着力は 4T1E（低悪性度）細胞間の接着力よりも高かった。悪性度の高いがん細胞間の接着力がより高く、かつ CM 刺激によりがん細胞間接着力がより上昇したことから、MΦ からの分泌物刺激を受けたがん細胞は悪性度が上昇すると共に細胞間接着力が強固になり、血中において循環するがん細胞（circulating tumor cell, CTC）がクラスターを形成しやすくなるというモデルを考えた。これらの結果は、TAM 様 MΦ からの刺激ががん細胞の機械的特性を変化させることで転移能を上昇させる可能性を示すと共に、この刺激が CTC クラスター形成を促進する可能性を示しているものである。