

がん細胞の転移能と接着力の関係解明に向けた AFM 細胞間接着力計測

Relationship between cancer cell malignancy and cell adhesion force studied

by atomic force microscopy

産総研バイオメディカル研究部門¹, 東京農工大院工学府²

○(M2)石橋 健太^{1,2}, 岡田 知子¹, 中村 史^{1,2}, 金 賢徹^{1,2}

Biomed. Res. Inst., AIST¹, Grad. Sch. Eng., Tokyo Univ. Agric. Technol.²,

○Kenta Ishibashi^{1,2}, Tomoko Okada¹, Chikashi Nakamura^{1,2}, Hyonchol Kim^{1,2}

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

がん細胞の接着力はがん転移の進行に伴ってダイナミックに変化する。がん細胞は原発巣から血管に侵入し血流を循環した後、血管内皮細胞と接着し浸潤することで転移巣を形成するなど、がんの転移と接着には密接した関係があると考えられているが、その詳細な機構については未だ多くが解明されていない。がんの転移と接着の関係を解明するためには細胞間の接着力を定量的に測定可能な技術が必要となる。現在、細胞間接着力の測定には原子間力顕微鏡 (Atomic force microscopy, AFM) を用いた方法がしばしば用いられている。しかし、多くの研究で用いられている方法は AFM カンチレバーへの細胞固定に接着分子等の表面修飾が必要であり、手間と時間がかかることが多い。我々は、直径 10 μm 程度の金属製お椀状粒子、マイクロカップを作製し AFM カンチレバー先端に取り付けることで簡便に細胞をカンチレバー側に捕捉・固定し、細胞間接着力を測定することを可能にした。本研究は、このカップチップを用いた AFM 細胞間接着力測定技術を用いて、がん転移能と接着力の関係について調べることを目的とした。同じ系統の細胞株である低転移性マウス乳がん細胞株 (4T1-LM) と高転移性マウス乳がん細胞株 (FP10SC2) を用意した。また、がん転移時に血中のがん細胞が接着する標的となる内皮細胞のモデルとして、マウス骨髄由来内皮細胞株 (BMEC) を用意した。がん細胞をカップチップで捕捉し他の細胞に対して 0~60 秒間接触させることで細胞間の接着力を測定した。得られたフォースカーブを解析し、最大破断力と破断に要する仕事をパラメータとして求めた。初めに低転移性がん細胞間の接着力と高転移性がん細胞間の接着力をそれぞれ測定した。その結果、転移能の高いがん細胞間の接着力は転移能の低いがん細胞間の接着力と比べて高いことが分かった。次に、低転移性、高転移性の両がん細胞と内皮細胞間の接着力を測定したところ、高転移性がん細胞と内皮細胞間の接着力がより大きいことが分かった。また、高転移性がん細胞と内皮細胞間の接着が完全に破断するまでの細胞伸展距離は、低転移性がん細胞と比較し高転移性がん細胞と内皮細胞間での破断において有意に長かった。これらの結果から、カップチップに捕捉されたがん細胞は浮遊状態のがん細胞、つまり血中循環腫瘍細胞 (Circulating tumor cells, CTCs) に近い性質を模しているのではないかと考えた。転移能の上昇に伴い接着力が上昇するという結果は、がん転移の際に血中での CTC クラスタ形成や CTC の内皮細胞への接着に有利となる可能性を表しているのではないかと考えた。以上のように、転移能の上昇に伴い特定の状態のがん細胞の接着力が上昇することが明らかとなり、本研究の技術ががん転移能とがん細胞接着力の関係解明において有用であることがわかった。