

がん浸潤関連チャネル Clic1 が開口する外力条件と細胞接着状態の関係

(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}

Relationship between external force conditions that open the cancer invasion-related channel Clic1 and cell adhesion status (¹*Grad. Sch. Eng., Tokyo Univ. Agric. Technol.*, ²*Cell. Mol. Biotech. Res. Inst., AIST*) ○Akane Nagata,¹ Ayana Yamagishi,^{1,2} Chikashi Nakamura^{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 in which a fluorescent indicator of Cl⁻ was introduced were able to export Cl⁻ when an external force was applied by atomic force microscopy. Furthermore, we found that this Cl⁻ efflux ability correlated with cancer invasiveness. In this study, we investigated the threshold force value for Cl⁻ efflux of adherent cell or tethered cell using BAM. As a result, it was found that the external force required to open the chloride ion channel differed depending on the cell adhesion state. In addition, we focus on Clic1, a chloride channel associated with cancer invasion, and evaluate the Cl⁻ efflux ability by using its inhibitor.

Keywords : *chloride ion, chloride channel, cancer cell, invasion, mechanosensing*

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考えた。当研究室ではこれまでに Cl⁻の蛍光インジケータを導入したがん細胞に対して、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、この Cl⁻排出能はがん浸潤性と相関することを明らかにした¹⁾。そこで本研究では、Cl⁻排出を誘起する印加外力の閾値を調査した。接着状態及び細胞膜修飾剤 BAM を用いて基板上に物理的に繫留した状態の高浸潤性マウス・ヒト乳がん細胞株に対して、フラットチップカンチレバーを用いて外力を印加した。その結果、細胞接着状態により Cl⁻チャネルの開口に必要な外力が異なることが明らかとなった。また現在、がん浸潤関連チャネル Clic1 の阻害剤を用いて、外力印加時の Cl⁻排出能を調査しており、その結果についても報告する。

1) Study on Cancer Cell Invasiveness via Application of Mechanical Force to Induce Chloride Ion Efflux, Ayana Yamagishi, Fumie Ito, and Chikashi Nakamura, *Anal. Chem.* **2021**, 93, 9032-9035