

初めて見えた！ 生きている悪性新生物の動き

～がん組織の挙動を体外で再現できる基板を開発，安価な創薬への貢献に期待～

ポイント

- ・培養がん細胞が生体内と同様に，悪性新生物となって動き回る様子を観察できる基板を開発。
- ・悪性度の高い^{すい}膵がん細胞が腫瘍組織を形成，浸潤し，かつ免疫系から逃れる様子を再現。
- ・がんの形成や進行の新メカニズム解明のほか，動物実験に頼らない安価な新薬開発への貢献に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院の宮武由甲子助教，同高等教育推進機構の繁富（栗林）香織特任准教授らの研究グループは，培養がん細胞が自ら微小ながん腫瘍組織を形成，成長しながら動き回る様子を観察できるマイクロナノ基板*¹を開発しました。別名「悪性新生物」とも呼ばれるとおり，がん腫瘍組織は，あたかも一つの飢えた生き物のように餌を求めて這いずり回ることが，本研究によって明らかとなりました。新たに開発した基板を用いることにより，そのがん腫瘍組織の攻撃的かつ戦略的といえる挙動を世界で初めて動画で捉えることに成功しました。

これまで，がんに関する研究では平面の培養皿（ディッシュ）上に培養された細胞を用いることが多く，そこで得られるデータは必ずしも，実験動物や臨床検体を用いた実験結果とは一致しないことが問題とされてきました。これは，ディッシュ上の培養がん「細胞」は，生体に生じるがん「組織」そのものとは形状や性質がかけ離れていることが一因と考えられます。三次元細胞培養技術により得られる模倣的ながん組織でも，がんの浸潤の様子から推測される挙動を再現できていないことから，培養細胞と実験動物の間をつなげる実験系が求められていました。

本研究で開発したマイクロナノ基板上で膵がん細胞を培養したところ，単なるがん細胞の塊ではない，生体に存在するものにより近い膵がん腫瘍組織を再現できることがわかりました。この膵がん腫瘍組織は組織そのものが成熟してダイナミックに動き回り，さらに死んだ細胞の目印を表面にまとうことで，免疫系からの攻撃を逃れていることも明らかになりました。この実験系を用いれば，治療の障壁となっているがんの難治性の仕組みが明らかになるとともに，新しい抗がん剤の開発においても，動物試験を減らしながら，多くの化合物をテストする上で有用なツールとなることが期待されます。

なお，本研究成果は，英国時間 2018 年 9 月 19 日（水）公開の Scientific Reports 誌に掲載されました。また実際の動画は <https://www.youtube.com/watch?v=N3KyhI7ACSQ> からご覧いただけます。

【背景】

超高齢化が進むわが国では，がんの患者数が爆発的に増えていくと予想されています。効果的で安価な次世代の抗がん剤の登場が待たれているものの，有効なものはなかなか現れていないのが現状です。抗がん剤の開発を阻む原因の一つとして，実験に用いられる培養がん「細胞」と，実際に生体に生じるがん「組織」とでは性質が異なることが考えられます。そのため，この隔たりを埋めるような実験系を確立することが喫緊の課題でした。

【研究手法】

北海道大学が独自に開発したマイクロナノ基板の上で膵がん細胞を培養し、どのような挙動を示すか、病態生理学的な観点から解析を行いました。顕微鏡の画像を動画撮影し、細胞の動態を観察しました。その他、重症複合免疫不全症のマウス（SCID マウス）の腹部に同じ膵がん細胞を注射し、形成される膵がん腫瘍組織との比較も行いました。さらに、基板上で形成された膵がん腫瘍組織が、がん細胞を攻撃する免疫細胞の一つである NK 細胞に認識されるかどうかを、両者を同じディッシュ上で培養することで確かめました。

【研究成果】

動画撮影の結果、膵がん細胞はマイクロナノ基板の上で足場を作りながら、細胞が細胞を取り込み、ポリープ状に成長、微小な膵がん腫瘍組織を形作ることがわかりました。さらに免疫細胞である NK 細胞は、基板上で形成された膵がん腫瘍組織を認識できませんでした。基板上に足場を持った膵がん腫瘍組織は、触手をのばして這いずり回り、周辺の死んだ細胞を積極的にむさぼり喰らい、成長しました。さらにまるで食べ残しのよう、死んだ細胞だけが表面に出す分子を自らの体表面にたくさん蓄積させている様子が観察されました。免疫細胞は死んだ細胞を攻撃しないので、この膵がん腫瘍組織は結果的に「死んだ細胞のふり」をすることで、NK 細胞の攻撃から免れていると考えられます。

【今後への期待】

本研究で開発したマイクロナノ基板上でがん細胞を培養すると、実際に生体内で形成される可能性の高いがん腫瘍組織の本来の姿を再現できることがわかりました。マイクロナノ基板はシンプルな技術で大量生産も可能なため、今後、動物実験に頼らない、効率がよく安価な創薬開発に貢献することが期待されます。

論文情報

論文名	Visualising the dynamics of live pancreatic microtumours self-organised through cell-in-cell invasion (細胞内細胞浸潤を介して自己組織化する生きている膵がん微小腫瘍のダイナミクスの可視化)
著者名	宮武由甲子 ^{1*} 、繁富（栗林）香織 ^{2,3*} 、太田悠介 ¹ 、池下隼司 ¹ 、アグス・スバギョ ^{3,4} 、末岡和久 ³ 、角五 彰 ⁵ 、天野麻穂 ⁶ 、高橋利幸 ⁷ 、岡嶋孝治 ³ 、笠原正典 ¹ （ ¹ 北海道大学大学院医学研究院、 ² 北海道大学高等教育推進機構、 ³ 北海道大学大学院情報科学研究科、 ⁴ 北海道大学創成研究機構、 ⁵ 北海道大学大学院理学研究院、 ⁶ 北海道大学大学力強化推進本部、 ⁷ 北海道消化器科病院、*は共同筆頭著者）
雑誌名	Scientific Reports (科学一般を扱う Nature グループの一般オープン誌)
DOI	10.1038/s41598-018-32122-w
公表日	英国時間 2018 年 9 月 19 日 (水) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学病院 臨床研究開発センター URA 天野麻穂（あまのまほ）

T E L 011-706-6898 F A X 011-706-6052 メール mahoamano@cris.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【参考図】

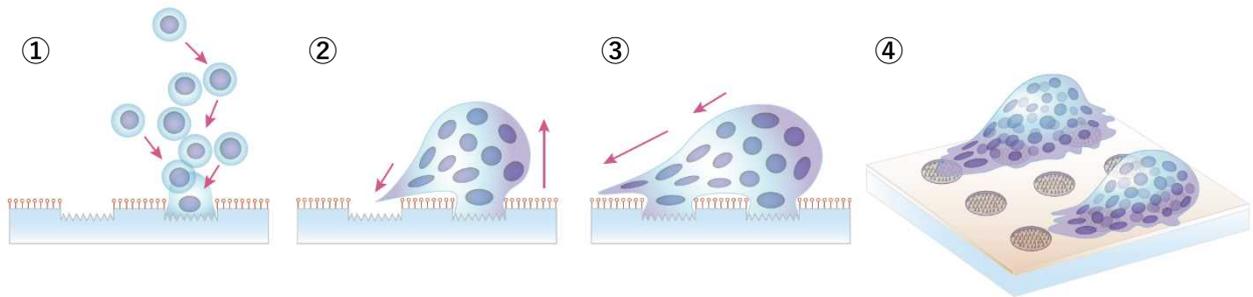


図1. マイクロナノ基板上的膵がん腫瘍組織 ①細胞接着できるマイクロスケール領域（接着面）に膵がん細胞が接着して足場を作る。②膵がん細胞はどこかに接着していないと生きていけないため、増殖して足場を確保できなくなった細胞は、足場をもつ細胞の内部へ入り込んでいき、ポリープ状の形態となる。③成長した膵がん腫瘍組織は、さらなる接着面を求めて細胞が接着できない領域をまたいで伸長する。④成熟した膵がん腫瘍組織は活発な運動性を獲得、あたかも飢えた生き物のように、餌を探して這いずり回るようになる。

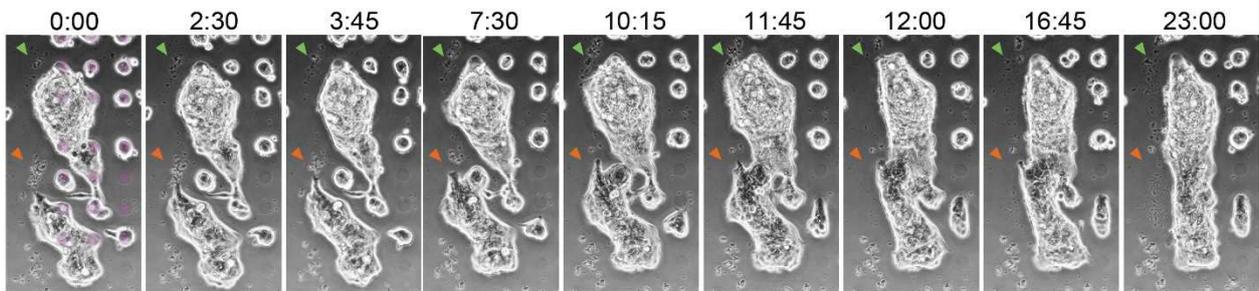


図2. マイクロナノ基板上で、膵がん腫瘍組織が餌を取り込むために這いずり、伸長していく様子。上部の数字は経過時間（時：分）、矢頭は餌（死んだ細胞のかす）。

【用語解説】

*1 マイクロナノ基板 … 本研究では下図の細胞培養ディッシュの底に見えているガラス基板を用いている。微細加工技術により北海道大学が独自に開発したもの（特許申請中）。マイクロサイズの微小領域（1マイクロメートルは、1ミリメートルの1000分の1の長さ）と、ナノスケールの凹凸（1ナノメートルは、1マイクロメートルの1000分の1の長さ）を持ったパターンニング基板となっている。

