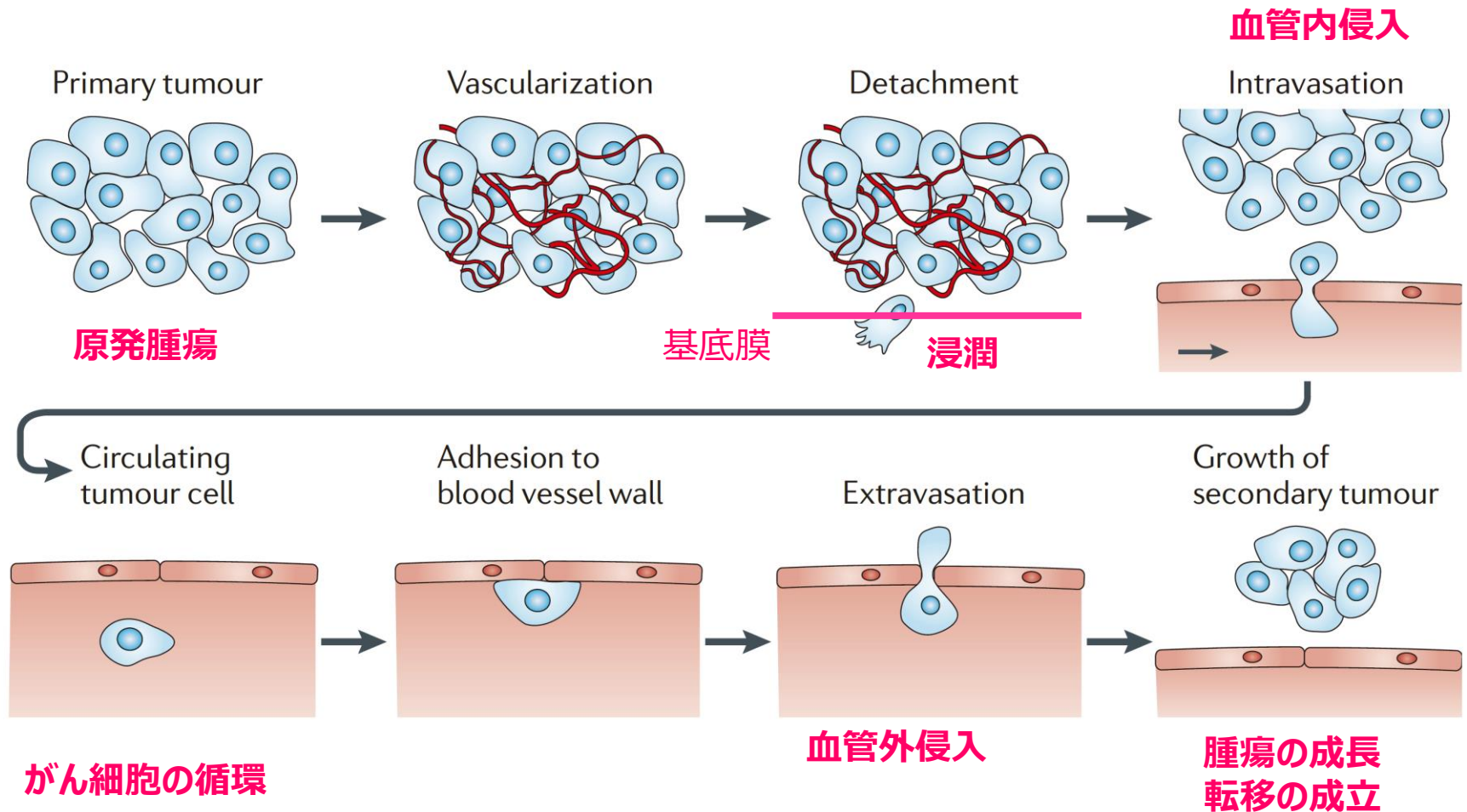


細胞膜のメカニクスを標的とした がん治療法の開発

神戸大学バイオシグナル総合研究センター
准教授 辻田和也

2022年10月27日

研究開発の背景：細胞の物理的性質とがん浸潤・転移



細胞の硬さとがん悪性化

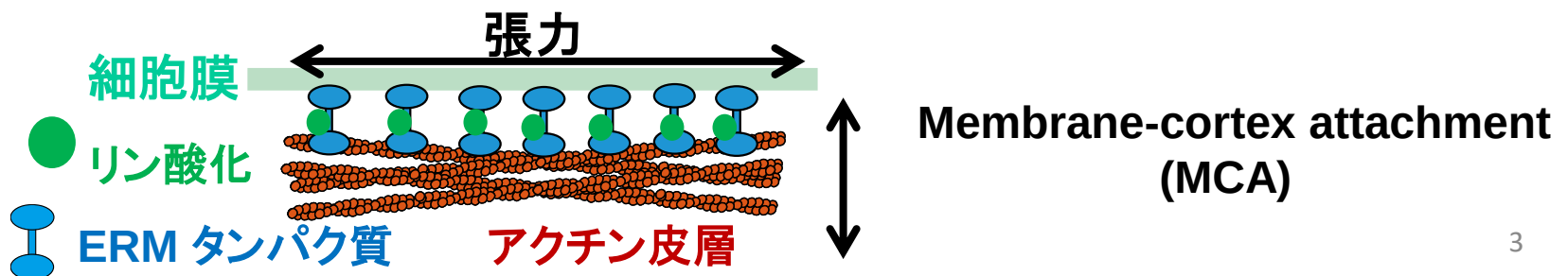
(細胞の物理特性はがんの新しい標的となりうる)



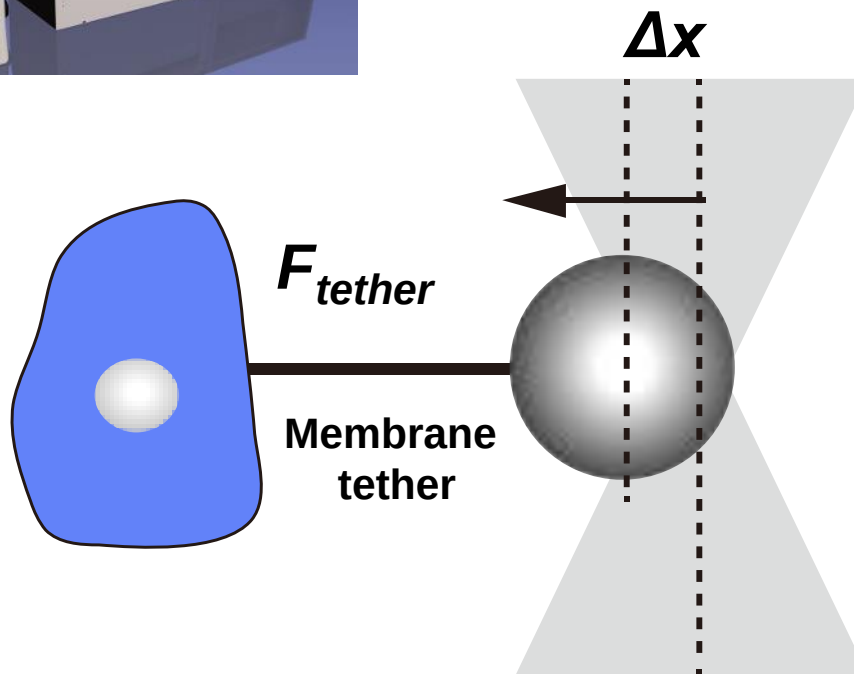
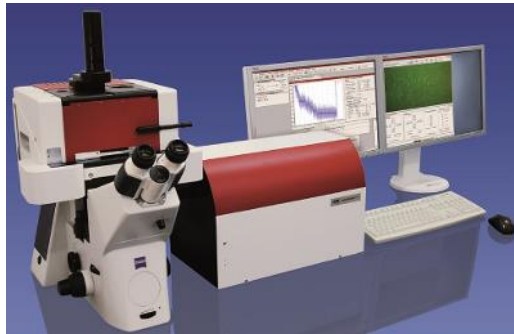
がん細胞メカニクスにおける根本的な問題

細胞の硬さ＝細胞膜＋細胞骨格(アクチン・微小管・中間径フィラメント)

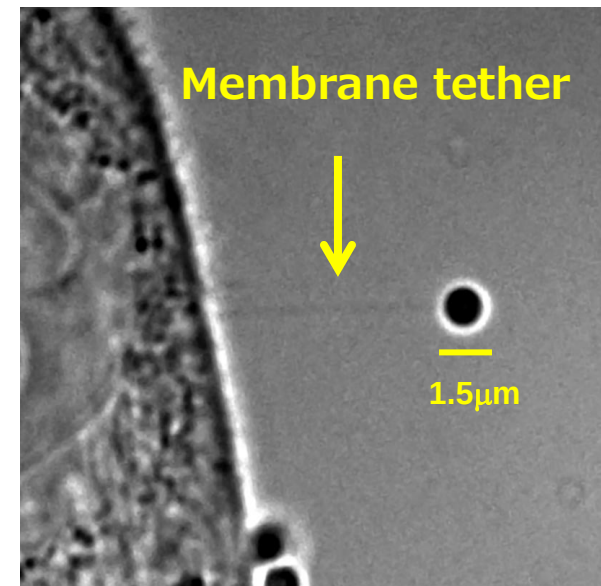
発表者の発見: 細胞膜張力ががん悪性移行に深く関与する物理パラメータである



光ピンセットを活用した細胞膜張力を測定する技術



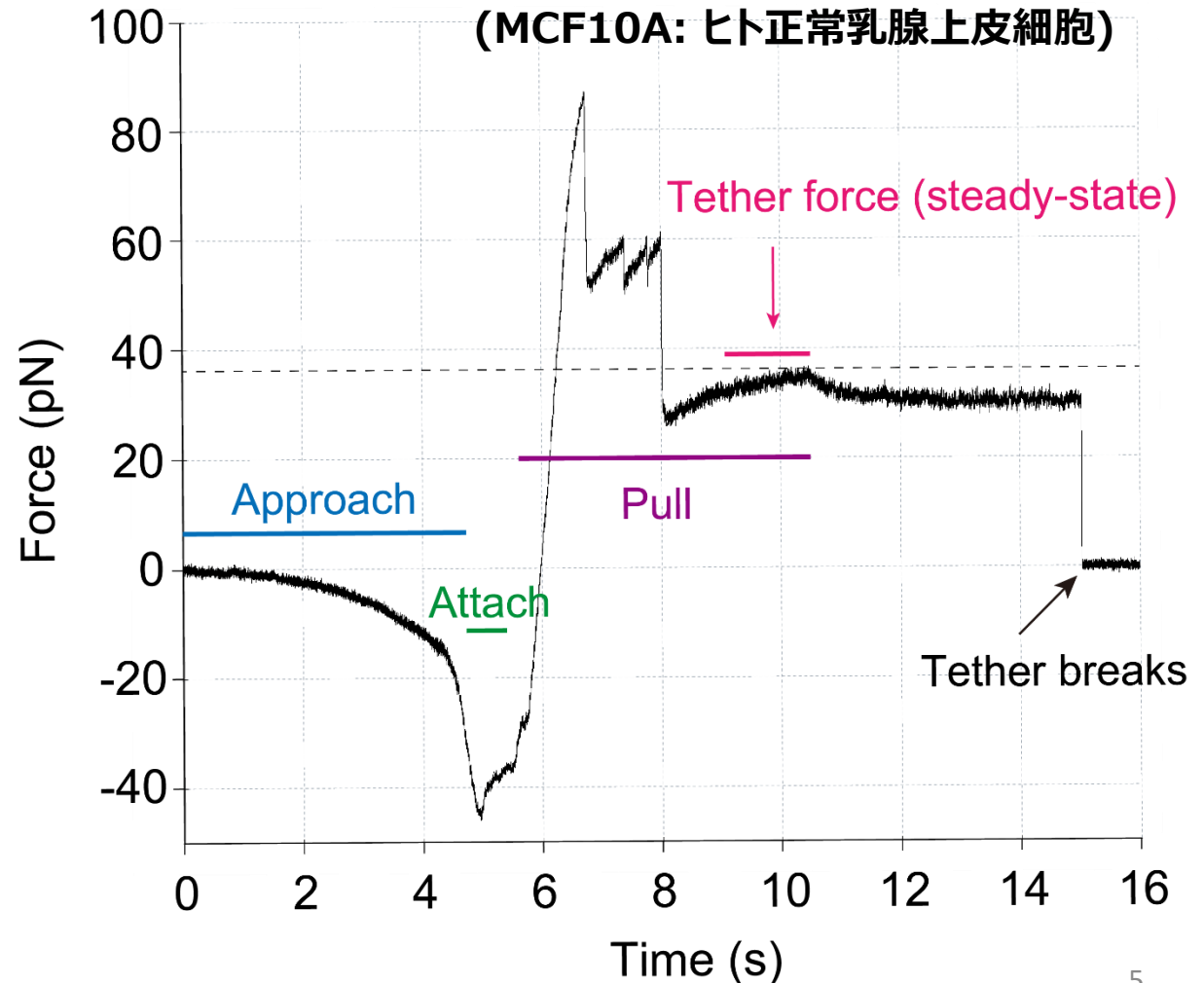
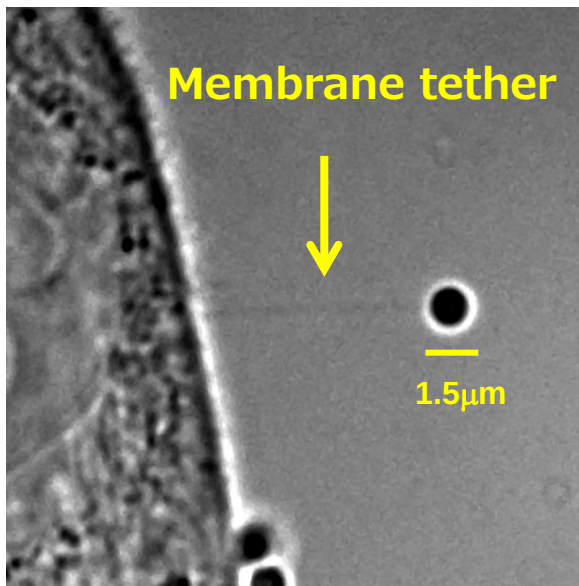
$$F_{tether} = k\Delta x$$



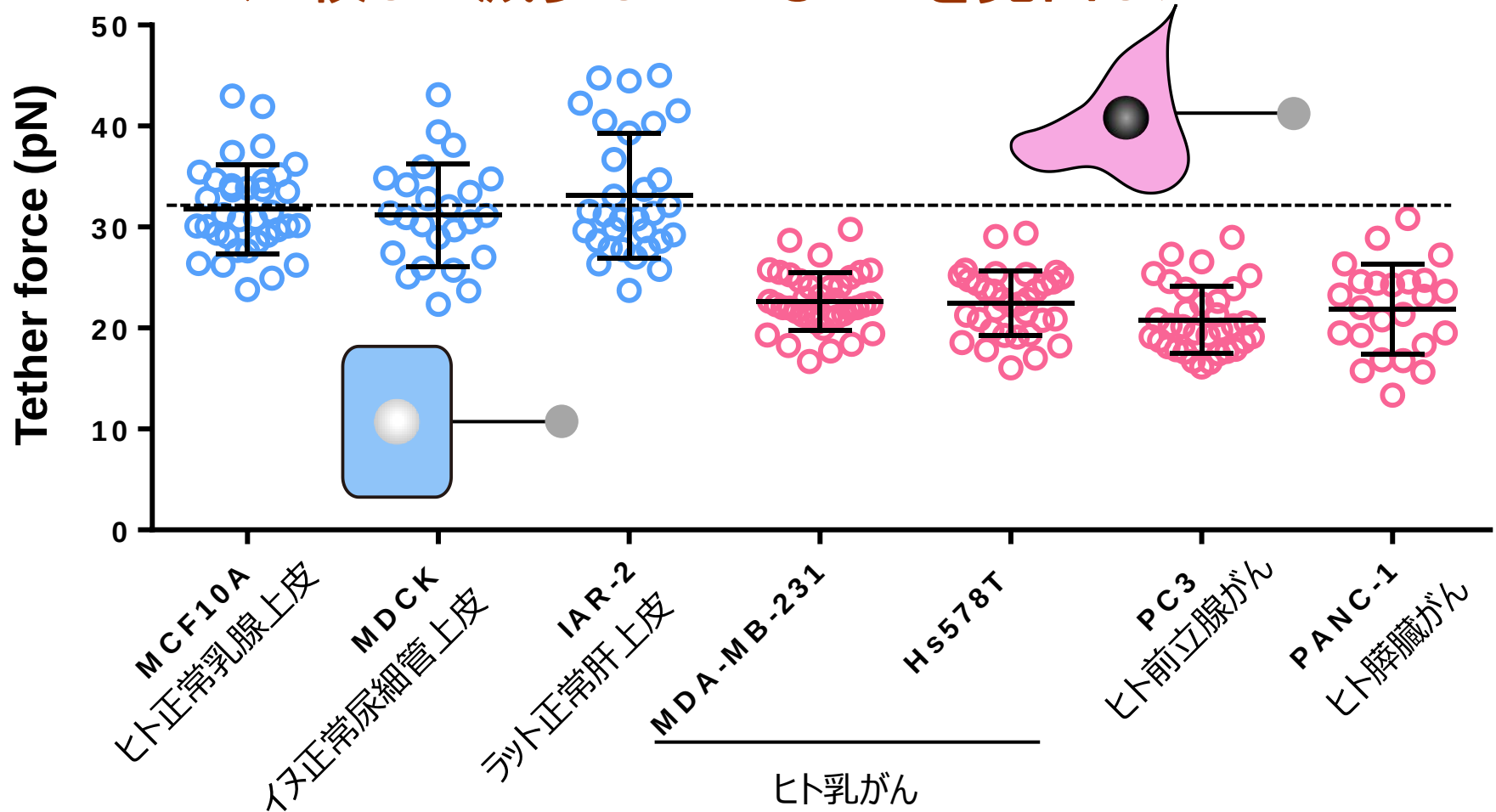
光ピンセットを活用した細胞膜張力を測定する技術

Force curve for MCF10A cell

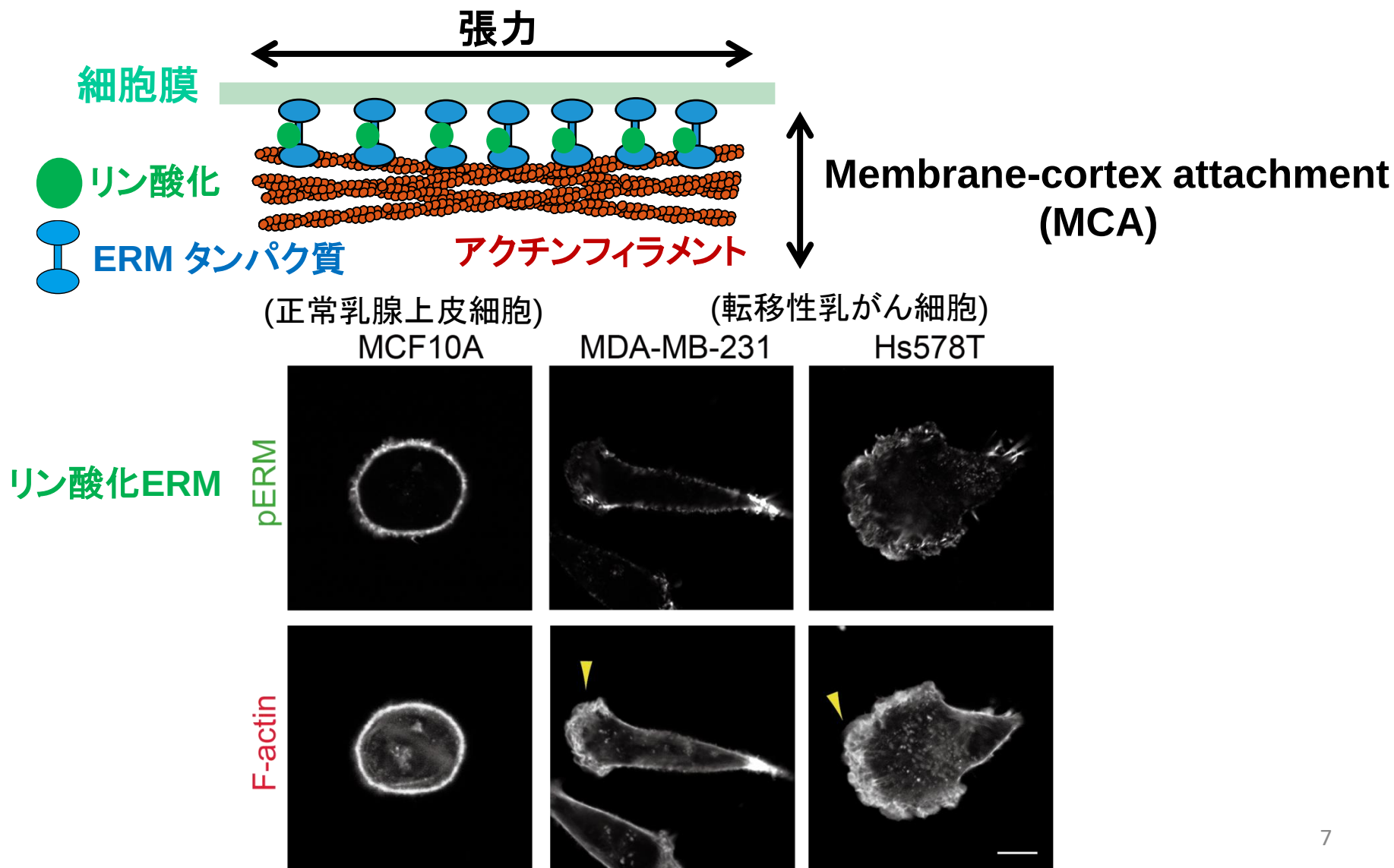
(MCF10A: ヒト正常乳腺上皮細胞)



発明者はがん細胞の細胞膜張力は正常上皮細胞と比較して減少していることを見出した

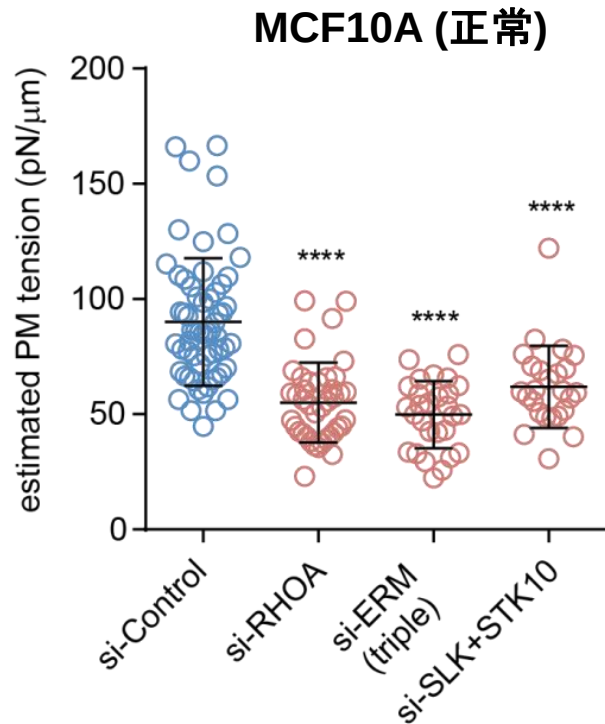


がん細胞における細胞膜張力を司るMCAの減少

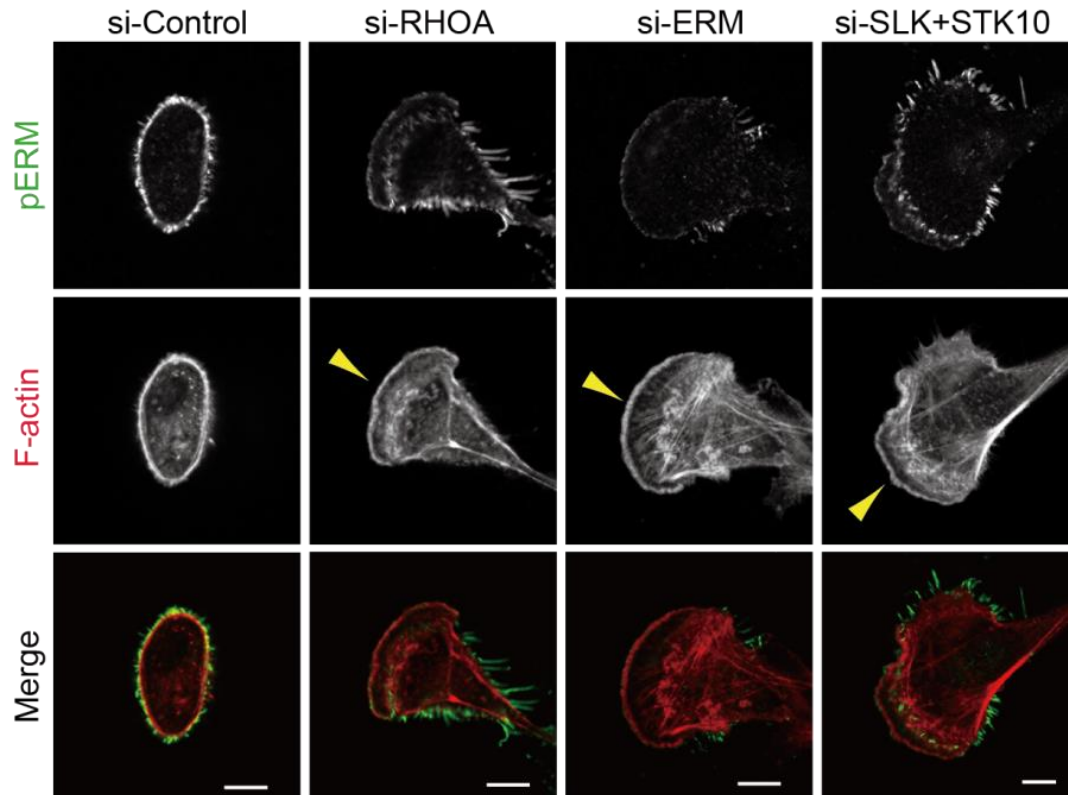


細胞膜張力の減少による上皮細胞の運動・浸潤性の獲得

RhoA $\longrightarrow$ SLK, STK10 $\longrightarrow$ ERM (ezrin, radixin, moesin)
(ERMキナーゼ)



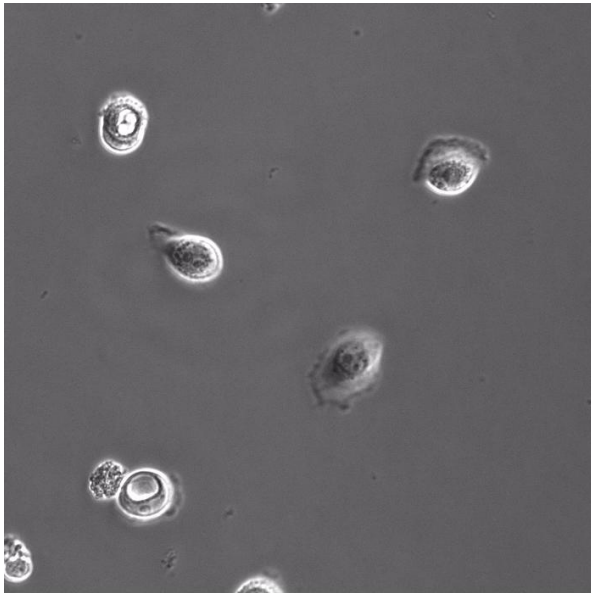
RNA干渉によるノックダウン



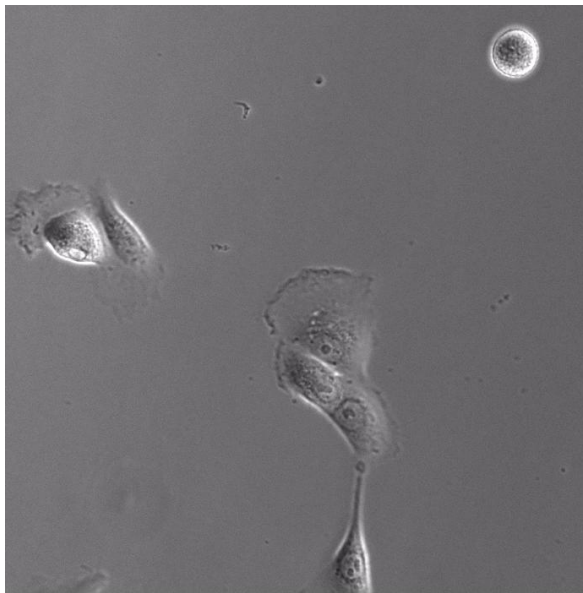
矢頭は運動先端を示す

細胞膜張力の減少による上皮細胞の運動・浸潤性の獲得

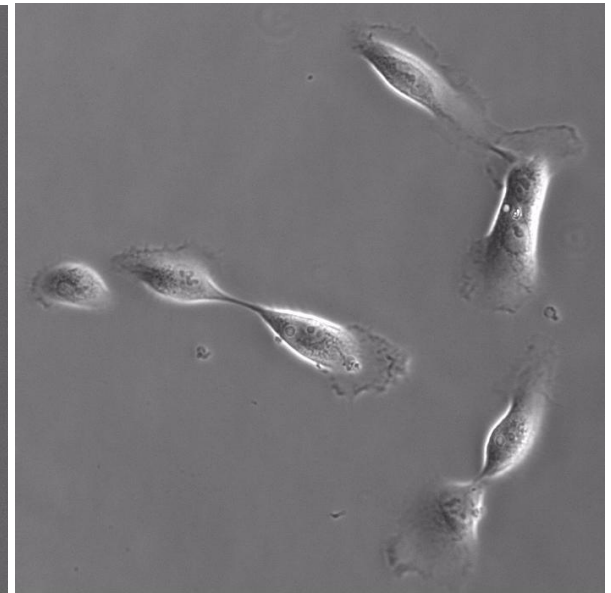
si-Control



si-RhoA

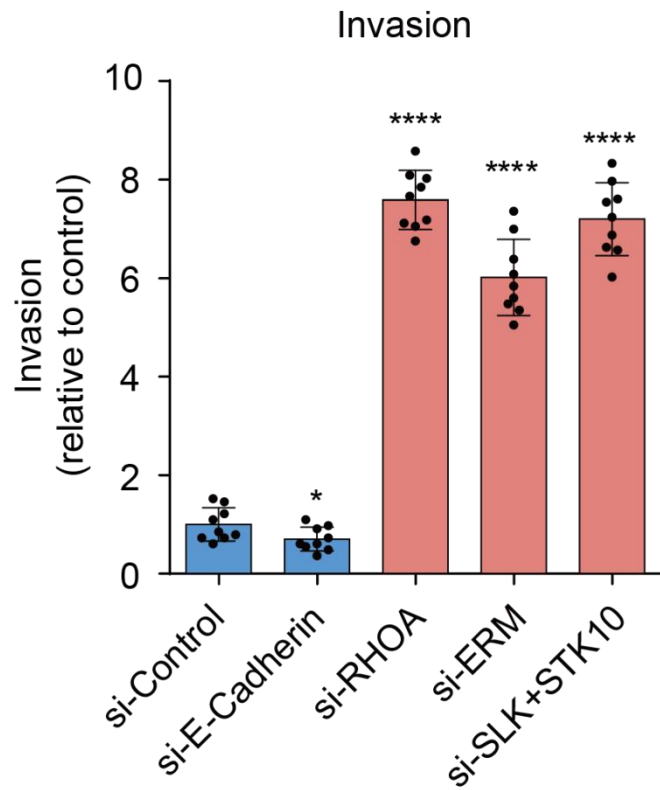


si-ERM

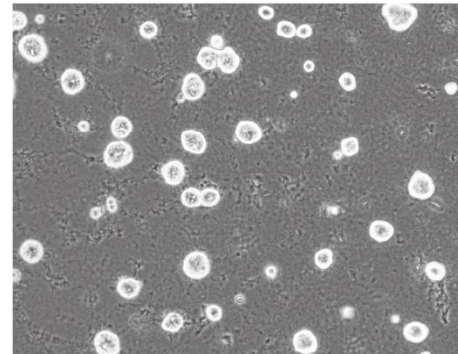


細胞膜張力の減少による上皮細胞の運動・浸潤性の獲得

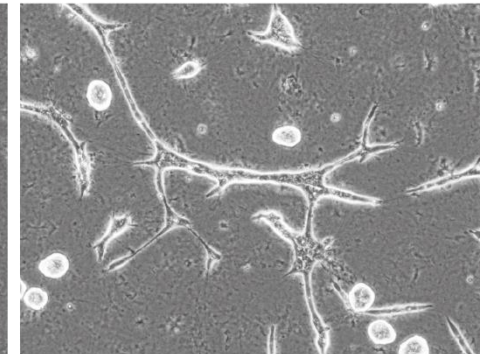
3次元培養



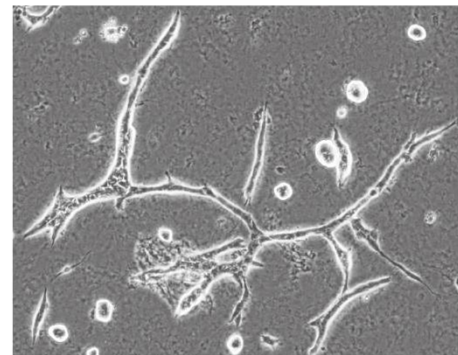
si-Control



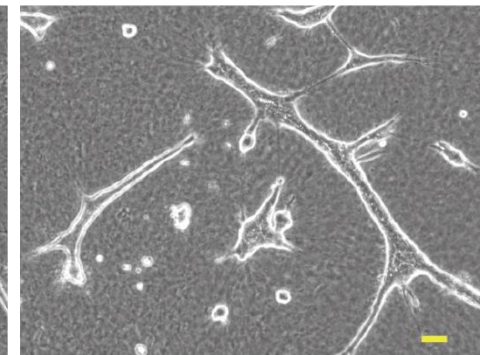
si-ERM



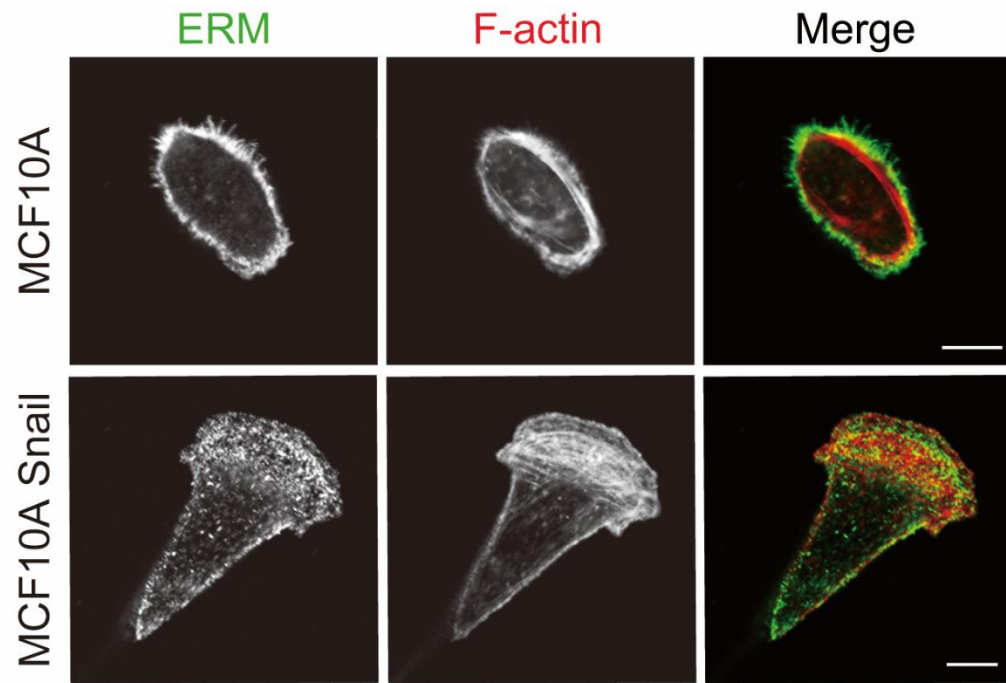
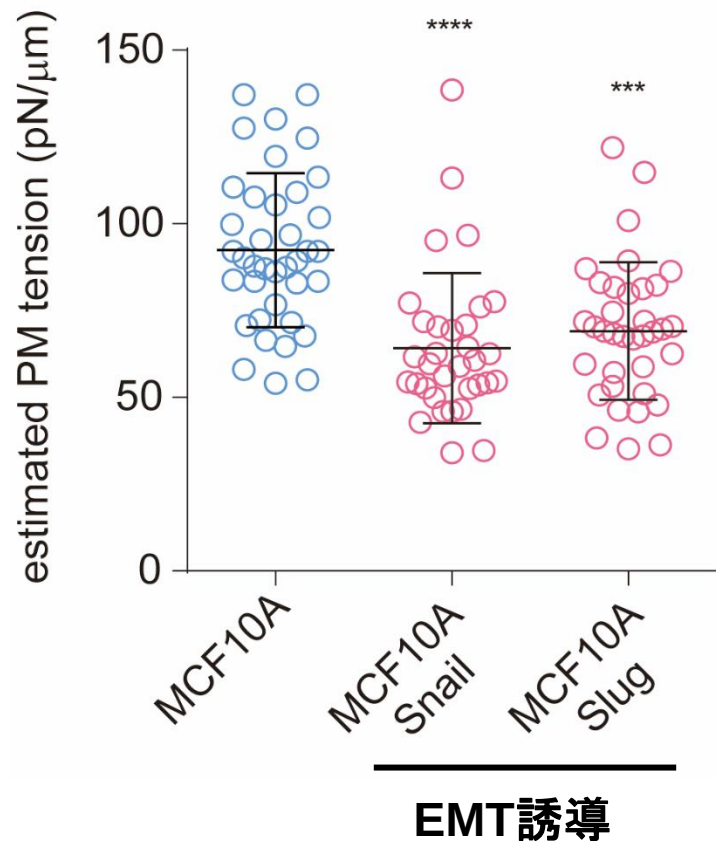
si-RHOA



si-SLK+STK10



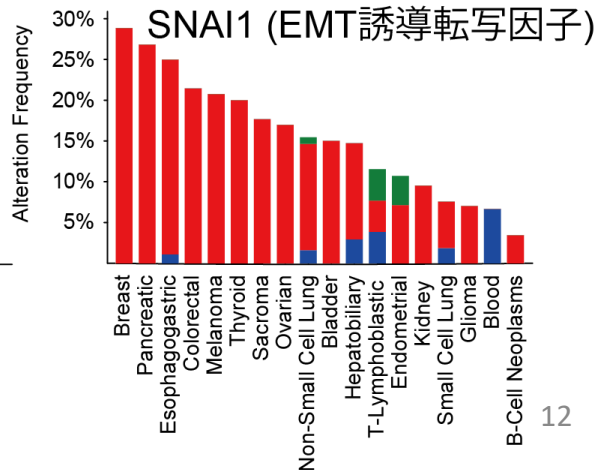
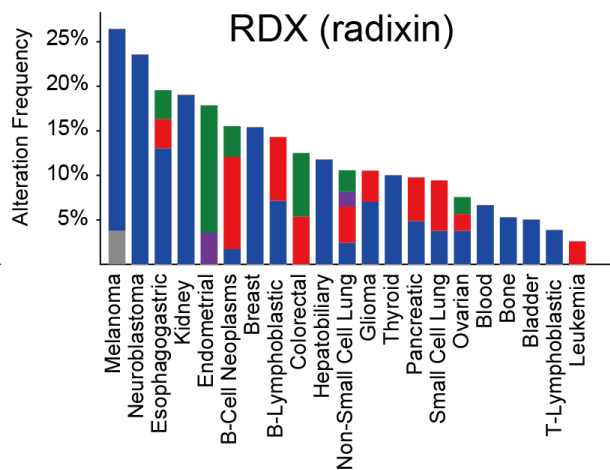
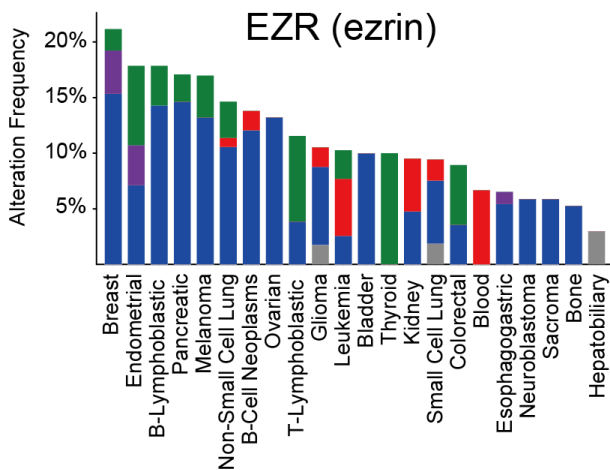
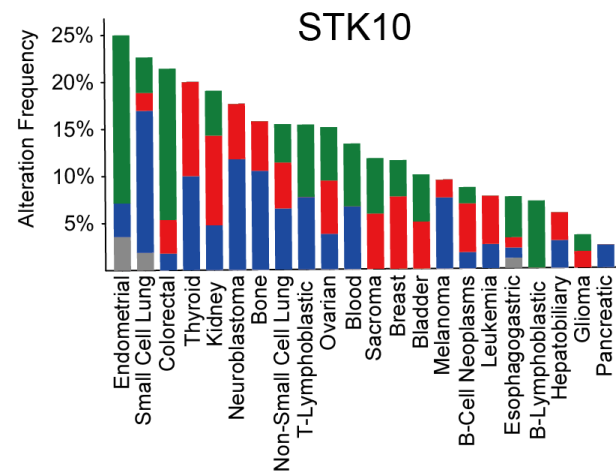
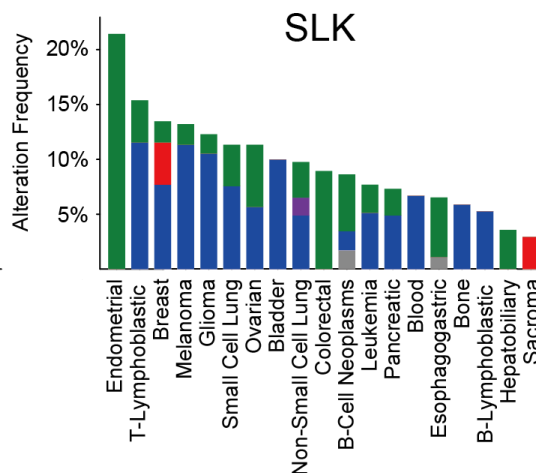
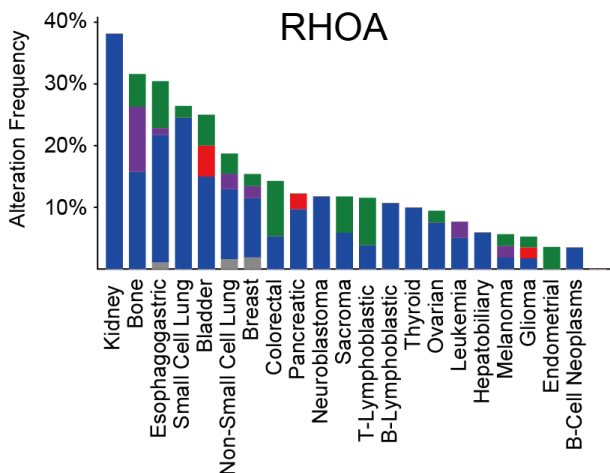
EMT(上皮間葉転換)の誘導により 細胞膜張力が減少する



MCA関連遺伝子はがんで不活性化している

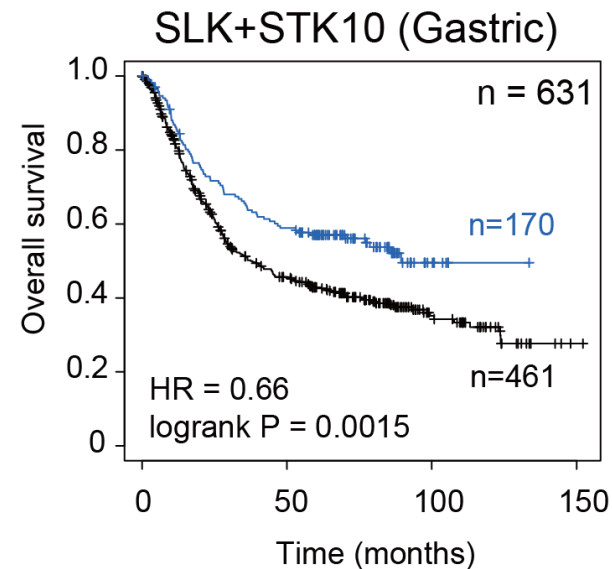
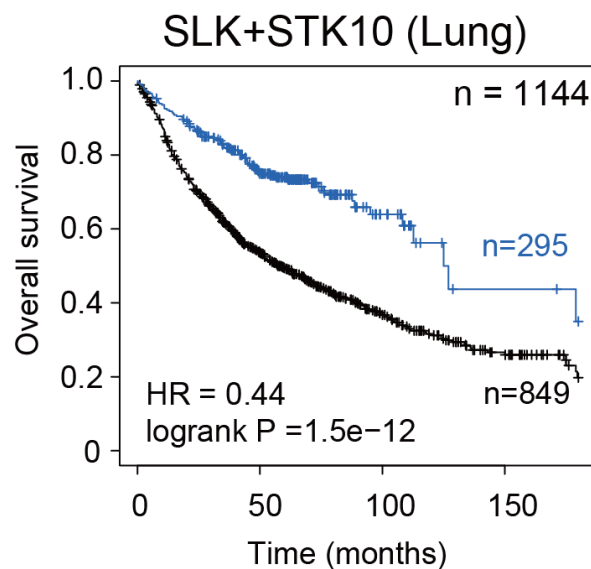
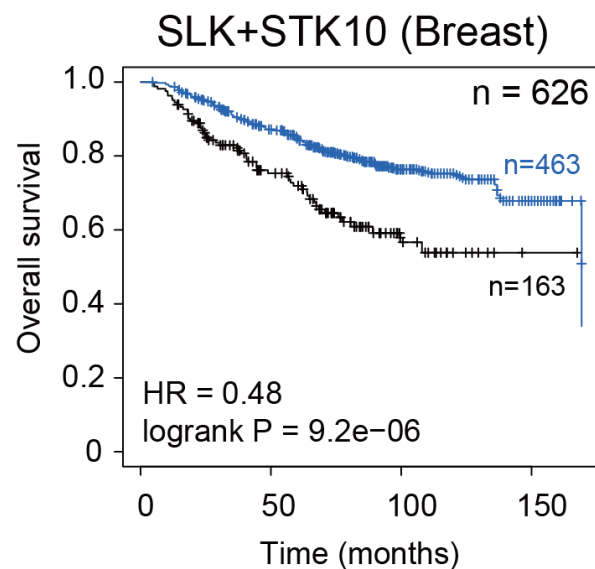
Genetic alterations in CCLE
(961 cancer cells, Nature 2019)

- Deletion
- Mutation
- Amplification
- Multiple Alterations
- Fusion



ERMキナーゼの発現はがん患者の予後と関連する

Expression — high — low



細胞膜張力の操作をがん治療法へ応用する

上皮細胞は細胞膜張力を恒常的に高く維持しており
この張力恒常性は、上皮細胞を非運動性状態に維持する
「機械的がん抑制因子」として働く可能性が示唆される

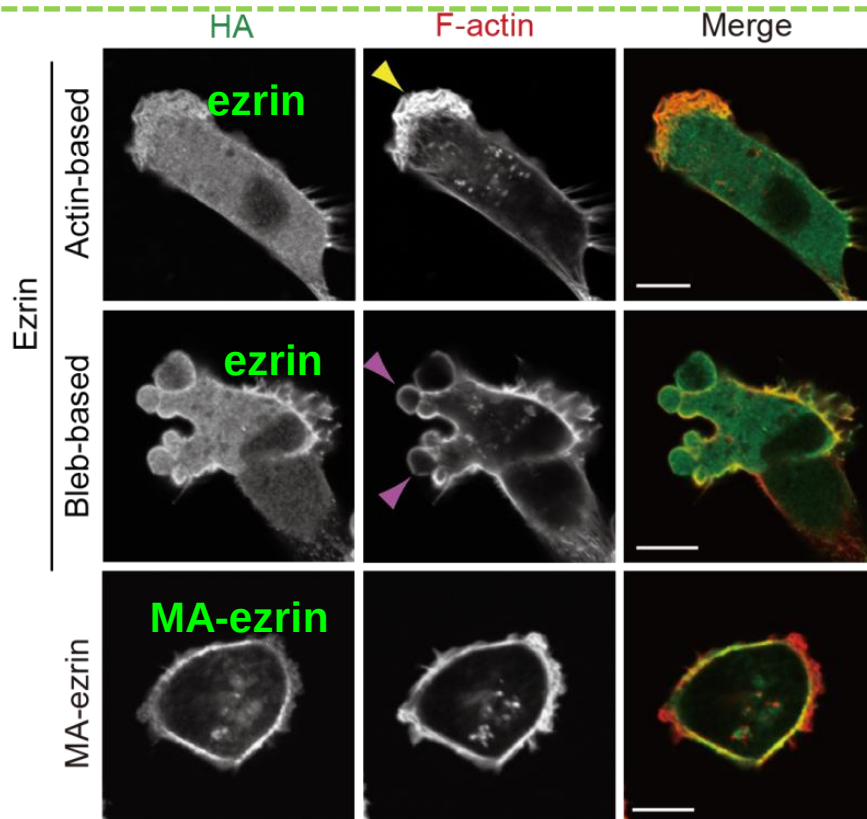
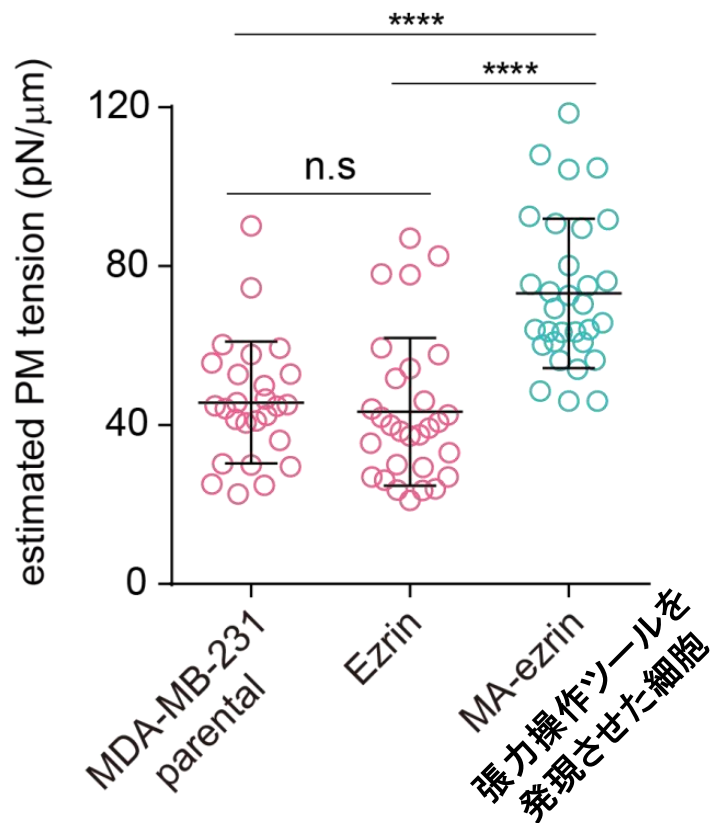
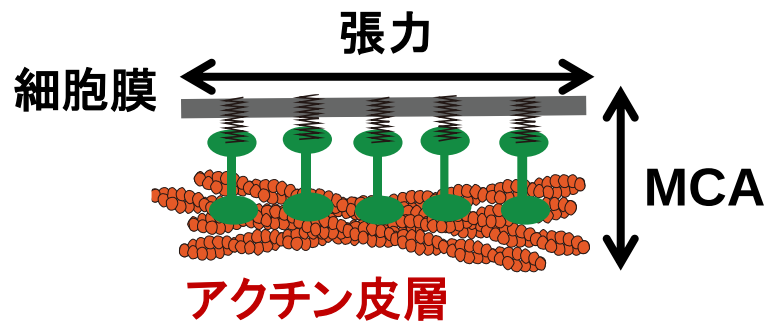
悪性がん細胞の細胞膜張力を回復させることで
浸潤・転移を抑えることができるのか？

細胞膜張力の操作法の実施例

細胞膜張力を上げるツール

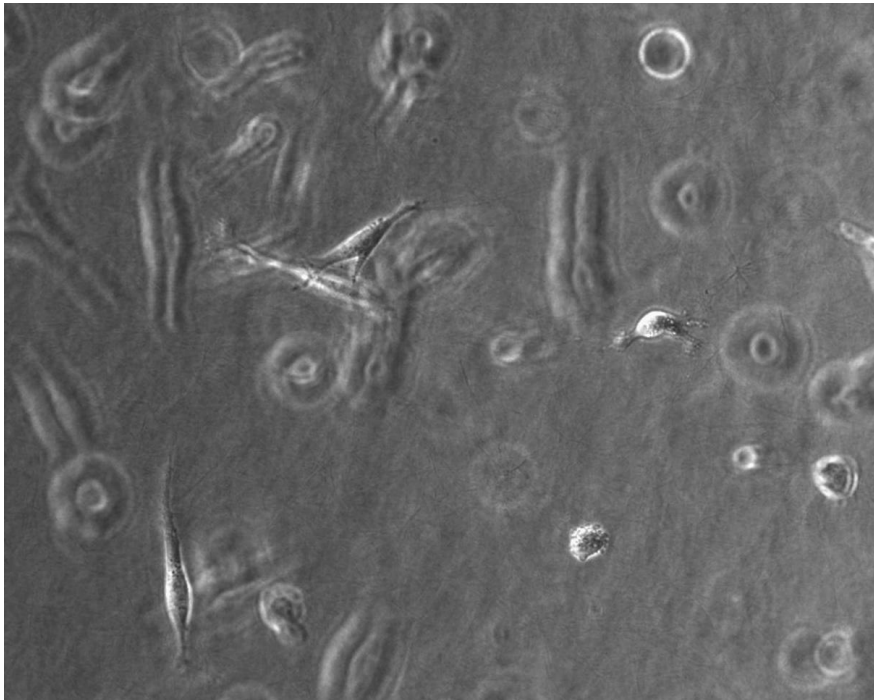


Membrane-targeted active ezrin; MA-ezrin

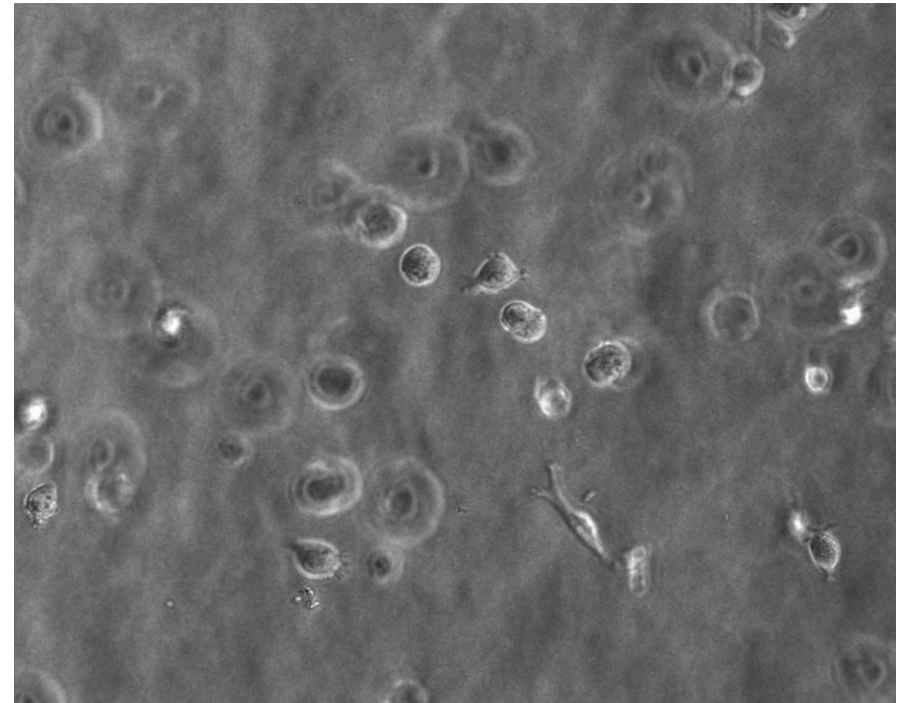


細胞膜張力の増加によるがん細胞運動の抑制

MDA-MB-231 (ezrin)

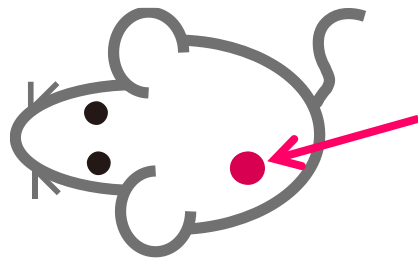


MDA-MB-231 (MA-ezrin、張力増加)



3次元基質(コラーゲンゲル)

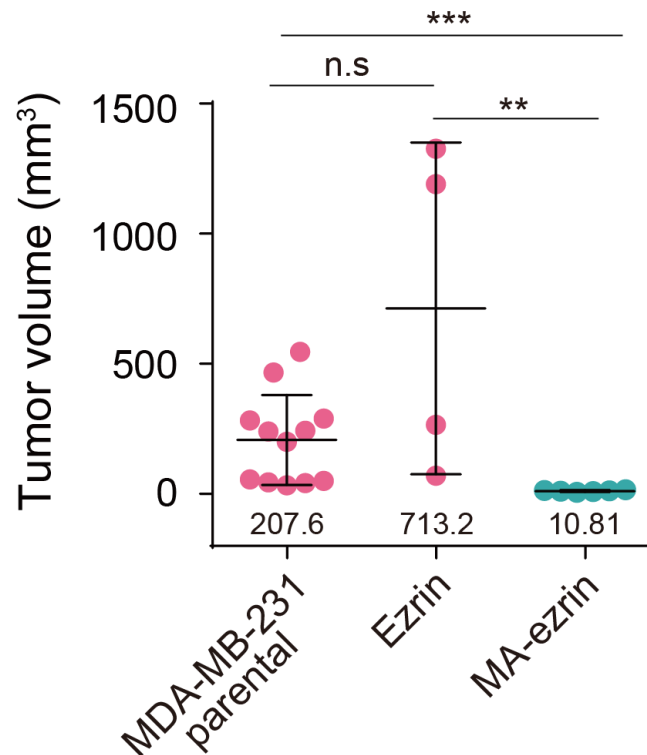
細胞膜張力の増加による腫瘍形成・成長の抑制



転移性ヒト乳がん細胞の移植
(MDA-MB-231)

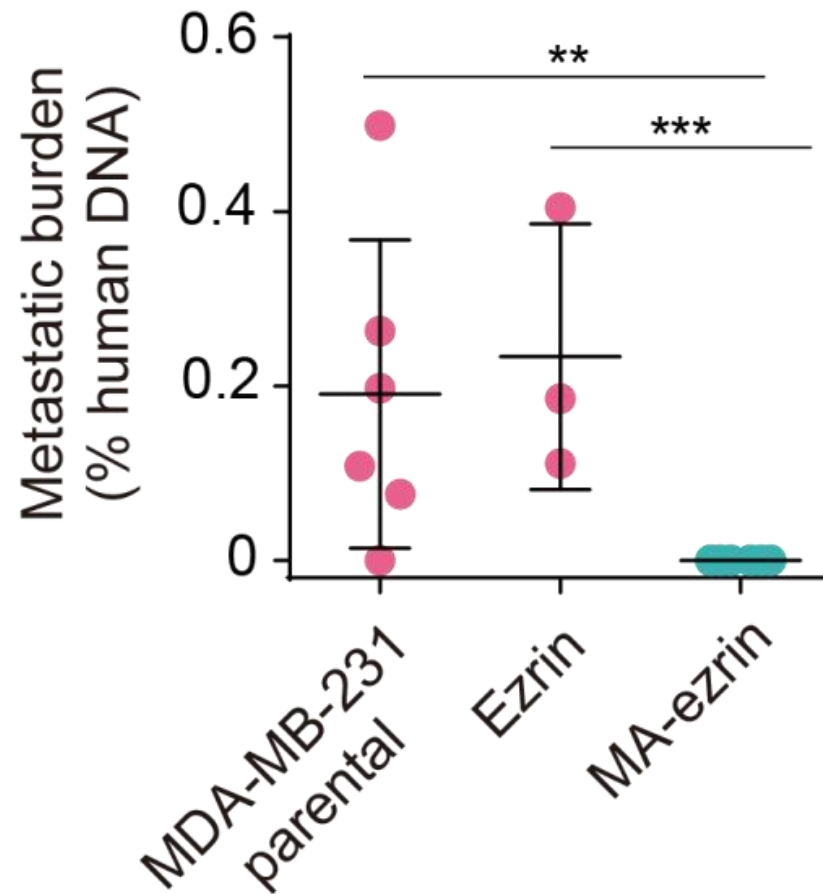
腫瘍形成
局所浸潤
転移
を評価

Cell	Tumor formation
Parental	12/12
Ezrin	4/4
MA-ezrin	6/13



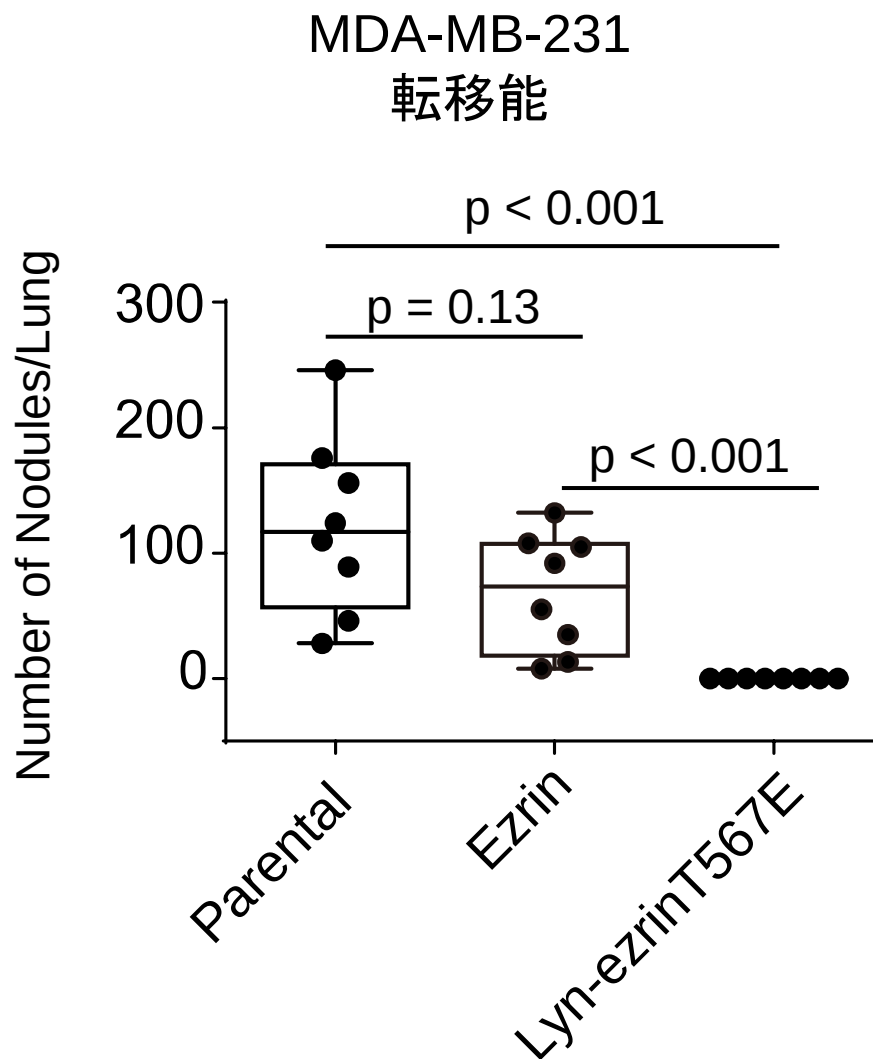
細胞膜張力と
がん幹細胞性？

細胞膜張力の増加による局所浸潤・転移の抑制



A photograph of a resected lung specimen, likely a right lung, showing multiple nodules of varying sizes. The nodules are light brown to tan in color and are distributed throughout the lung tissue. The lung is placed on a white background.

A photograph of two lungs, likely from a rodent, showing numerous white, nodular lesions of varying sizes scattered across the reddish-brown lung tissue, indicative of metastatic disease.



想定される用途

細胞膜張力の操作をがん治療法へ応用する

具体的方法

1. ウイルスベクターを用いた腫瘍におけるMA-ezrinの発現
2. 独自に開発した細胞膜張力を可視化するシステムを用いた細胞膜張力を上げる作用をもつ化合物の同定

実用化に向けた課題

- 本研究は、確立されたヒト乳がん培養細胞をモデルとしたものである。実際に、患者由来のがん細胞を用いて、細胞膜張力によるがん進展抑制効果を検証する必要がある。
- 今後、患者腫瘍組織移植 (PDX) モデルを用いて、細胞膜張力によるがん進展抑制効果について実験データを取得し、臨床応用の可能性を検証する。

企業への期待

- PDXモデルを用いた、細胞膜張力によるがん進展抑制効果の実証に関する共同研究
- 細胞膜張力を上げる作用をもつ化合物スクリーニング・治療薬開発の共同研究

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : CANCER THERAPY
- 出願番号 : PCT/IB2022/052457
- 出願人 : 国立大学法人神戸大学
- 発明者 : 辻田和也、伊藤俊樹

お問い合わせ先

神戸大学

産官学連携本部 産学連携・知財部門

TEL 078 - 803 - 5945

FAX 078 - 803 - 5389

e-mail: oacis-sodan@office.kobe-u.ac.jp