

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) 癌細胞の浸潤・転移を司る細胞膜の張力を介したシグナル伝達機構の解明
(英語) Elucidating the mechanism of plasma membrane tension mediated signal transduction in cancer cell invasion and metastasis
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人神戸大学 バイオシグナル総合研究センター
所属 役職 氏名： 講師 辻田 和也
(英語) Biosignal Research Center, Kobe University Lecturer Kazuya Tsujita
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

悪性癌の浸潤・転移は、癌患者の命を奪う大きな要因であるが、その有効な治療法は殆ど無く、浸潤・転移の分子機構の解明は医学的に極めて重要な課題である。近年の原子間力顕微鏡を用いた研究により、浸潤・転移能の高い悪性癌細胞は、正常細胞や悪性度の低い癌細胞と比較して柔らかいことが明らかになってきた。このことは、細胞自身の硬さが、浸潤・転移能を制御していることを示唆しているが、その分子機構は全く不明である。本研究では、細胞の硬さ・柔らかさを決める重要な因子である細胞膜の張力と、膜張力センサーとして働く BAR タンパク質に着目し、浸潤・転移を司る、細胞膜の張力を介したシグナル伝達機構を明らかにすることを旨とする。

光ピンセットを用いた解析により、悪性癌細胞は正常細胞に比べて、細胞膜の張力が優位に減少していることが分かった。さらに正常細胞の膜張力を強制的に下げると、正常細胞の運動・浸潤能が非常に亢進することが明らかとなった。これらの結果から、細胞膜張力の減少が物理シグナルとして働き、細胞の運動・浸潤能を制御していることが示唆された。次に、膜変形活性をもつ BAR タンパク質に対する RNAi スクリーニングを行い、膜張力依存的な運動・浸潤能の亢進に必須な BAR タンパク質を同定した。膜変形活性を持つ BAR タンパク質は膜張力の減少により重合し活性化する。つまり細胞膜の張力の減少による BAR タンパク質を介したシグナル伝達の活性化が、癌細胞の浸潤・転移に重要であると考えられた。

The invasion-metastasis cascade, whereby cancer cells invade and spread to distant organs, is the main cause of cancer related death. Thus, our ability to treat cancer is largely dependent on the elucidation of the molecular mechanisms underlying cancer cell migration and invasion. Recent advanced biophysical techniques like Atomic force microscopy (AFM) found that while cancer tissue is stiffer than normal tissue, malignant cells themselves are much softer than normal cells. However, molecular mechanisms by which cell stiffness controls cancer cell invasion and metastasis are largely unclear.

My optical tweezer analysis revealed that Plasma membrane (PM) tension of metastatic cells is significantly lower than that of normal cells, suggesting PM tension decrease may be favorable to cancer cell to metastasize. Consistent with this, forced decrease of PM tension in normal non-motile cells resulted in the enhancement of their migratory and invasive abilities. These data suggest that PM tension decrease may act as a mechanical signal that regulates cell migration and invasion. Then, I performed systematic RNAi screening against membrane bending BAR proteins and identified some BAR proteins which are implicated in PM tension mediated cancer cell migration and invasion. These data suggest that PM tension dependent regulation of BAR proteins activities is important for cancer invasion and metastasis.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 膜変形タンパク質による細胞膜の張力を介した細胞運動の制御
辻田和也, 伊藤俊樹
第89回日本生化学会フォーラム 2016/9/25, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし