



細胞のメカトランスダクション機構を解明する

研究者所属・職名 : 大学院工学研究院・教授

ふりがな おおはし としろう

氏名 : 大橋 俊朗

主な採択課題 :

- [国際共同研究加速基金\(国際共同研究強化\(B\)\) 「マイクロ力学操作技術を用いた内皮細胞メカトランスダクション機構の解明」\(2019-2021\)](#)
- [基盤研究\(B\) 「内皮細胞Primary ciliumの力学特性計測とメカセンシング機構の解明」\(2018-2020\)](#)
- [基盤研究\(B\) 「ハイスループット細胞培養実験のためのマイクロウェル基盤MEMSデバイスの開発」\(2012-2014\)](#)

分野 : バイオメカニクス、バイオMEMS

キーワード : 細胞、力学特性、メカノバイオロジー、細胞遊走、一次繊毛

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

細胞は周囲の力学環境に適応して自らの形態および機能を変化させる。これは細胞が力学刺激を感知・伝達し生化学信号に変換しているためであり、この力学応答機構はメカトランスダクションと呼ばれている。例えば、血管の内側に単層で存在する内皮細胞(図1)はアテローム性動脈硬化症の発生に深く関与していることが示唆されており、実際に血流にตอบสนองして形態・機能が変化することが知られている。細胞のメカトランスダクションは生体の生理・病理に深く関わることからそのメカニズムを知ることは非常に重要であるが今なお未解明の部分が多い。そこで本研究では、マイクロバイオメカニクス技術を駆使して、細胞の力学刺激感知・応答ダイナミクスを解明することを目的としている。

●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

細胞の力学環境の研究には高度なマイクロバイオメカニクス技術を必要とする。本研究では、バイオMEMS技術を用いてマイクロフルイディクス(微小流路)を作製し、創傷治癒やガン細胞に見られる細胞遊走において細胞が基質に対して発生する力(細胞牽引力)を詳細に計測した。また、細胞表面に出現し、力学受容体として知られている一次繊毛(直径200 μ m、長さ数 μ m程度)を単離し、顕微鏡下のマイクロ引張試験によりその力学特性をはじめて直接計測した。このように、細胞の力学環境を詳細に計測することで、力学感知・伝達経路を探求するものである。

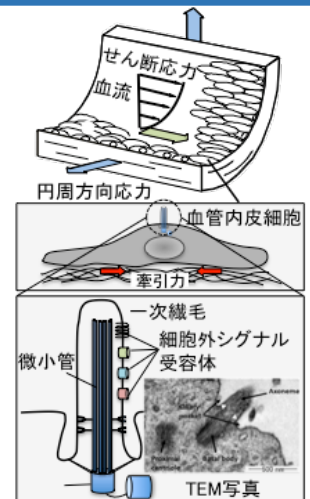


図1 内皮細胞と力学刺激



細胞のメカトランスダクション機構を解明する

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

MEMS技術を用いて、マイクロピラー（直径3 μ m、高さ8 μ m程度の微小柱）アレイを実装するPDMS製マイクロチャンネルデバイスを作製した(図2上図)。マイクロチャンネル内を遊走する細胞が牽引力を発生するとマイクロピラーはたわむため、このたわみを観察することで細胞牽引力を推定することができる。細胞遊走実験を行った結果、細胞牽引力は経時的に変化し、大きな牽引力を発生するリーダー細胞の存在が示唆された。また、マイクロピラーの直径を変えることでマイクロピラーの剛性を変えた実験により、細胞は基質の力学特性をモニターしながら遊走することが確認された。続いて、一次繊毛を細胞より単離し、顕微鏡下におけるマイクロ引張試験を行った(図2下図)。一次繊毛のヤング率は数十~200kPa程度であり、単離一次繊毛の力学特性を直接計測として初めて得ることに成功した。また、引張速度を変えることで一次繊毛の粘弾性特性も併せて計測した。さらに、引張刺激を負荷することで単離一次繊毛内においてカルシウム濃度が上昇することを確認した。これは、一次繊毛表面に存在するカルシウムチャンネルからカルシウムが流入したと考えられ、一次繊毛の力学応答機能を示す重要な成果である。

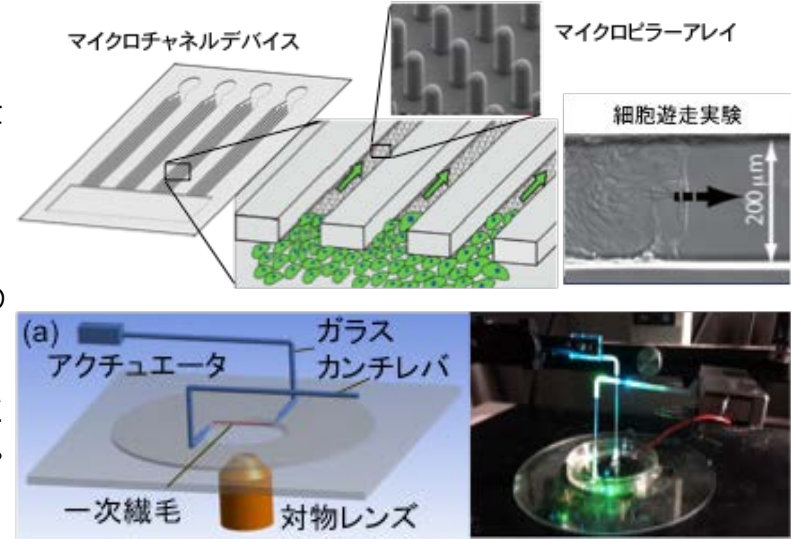


図2 細胞遊走実験(上図)と一次繊毛のマイクロ引張試験(下図)

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

今後は、細胞一次繊毛の力学感知と細胞内応力や細胞牽引力を統合した細胞メカトランスダクション機構の具体的な力学経路について研究を進める予定である。一次繊毛において感知された力学刺激が細胞内にどのように伝播され、細胞牽引力にどのような影響を与えるのかについて検討を行う予定である。特に、本研究を推進する中で、一次繊毛は力学刺激によりその長さを変化させることに気付いた。そこで、流れ刺激により一次繊毛の長さを積極的に変化させた実験を行うことにより、細胞メカトランスダクション機構の解明に新たな切り口を与えることが期待される。

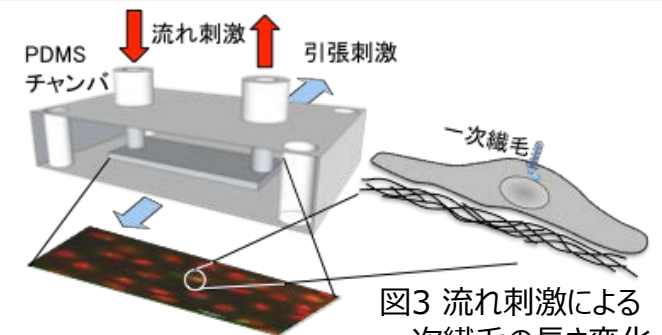


図3 流れ刺激による一次繊毛の長さ変化