

研究題目 がん細胞の転移巣形成時における細胞間相互作用の解明

研究組織

研究代表者：戸田 聡（金沢大学ナノ生命科学研究所）

共同研究者：高岡 勝吉（徳島大学先端酵素学研究所）

竹本 龍也（徳島大学先端酵素学研究所）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

本研究は、がん細胞の転移時において、生体組織内でがん細胞と相互作用する細胞を網羅的に同定することを目的とする。最初に転移を引き起こすがん細胞はごく少数であるため、がん細胞が血中に浸潤後、転移先臓器において、どのような細胞と相互作用して転移巣形成に至るのか不明である。そこで、細胞間の接触により任意の標的遺伝子を誘導することができる人工受容体システム *synNotch receptor* (*synNotch*) を発現したマウスを作製し、移入したがん細胞と相互作用した生体内の細胞が蛍光レポーターを誘導する実験系を樹立する。これにより、がん細胞が転移巣形成時に相互作用する細胞種を可視化・同定する。

[1-2]研究の方法・経過

人工受容体 *synNotch* システムを *Rosa26* 領域にノックインした遺伝子改変マウスを作製するにあたり、まず、*in vitro* において細胞株を用いて上記ノックインを検証した。CRISPR システムを利用して、マウス線維芽細胞株の *Rosa26* 領域に *synNotch* システムをノックインしたところ、ノックインに成功した細胞集団の一部の細胞において、*synNotch* の発現および機能を確認した。そこで、同様のコンストラクトを受精卵にインジェクションしたところ、PCR によりノックインを確認できた産仔を 8 匹得た。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

これまで *in vitro* 実験において *synNotch* システムは、レンチウイルスベクターを用いて細胞に導入していたが、本共同研究で *synNotch* シス

テムは *Rosa26* 領域にノックインして機能させることも可能であることが示され、*synNotch* システムを発現したマウスを作製するための重要な予備データを得た。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本研究で作製中の *synNotch* システムを発現するマウスは、生体内で細胞間相互作用を可視化するツールとして様々な生命科学研究への応用が可能であり、がん研究だけでなく、発生生物学や神経科学分野など、細胞間相互作用のダイナミクスが深く関わる分野への波及効果が期待される。

【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表

なし

[3-2]学会発表

戸田聡, 細胞間コミュニケーションを設計して細胞に自律的にパターン形成させる, 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021 年 12 月 3 日, 横浜

Satoshi Toda, Programming Multicellular Pattern Formation with Synthetic Cell-cell Signaling, The SPIRITS International Symposium, 2022 年 3 月 3 日, 京都 (オンライン)

[3-3]成果資料等

なし

【4】今後の課題等

今後、得られたノックインマウスを野生型マ

ウスと交配し、胚から胎児線維芽細胞を作製して、synNotch システムを発現しているかを確認する。必要であれば、synNotch の発現レベルを調節するなどの条件検討を行う。synNotch システムが機能する遺伝子改変マウスが得られれば、このマウスに synNotch に対するリガンドを発現したがん細胞をインジェクションし、生体内での細胞間相互作用を解析する。