

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	細胞間接着構造に働く力の操作により表皮癌細胞の増殖を抑制する		
研究テーマ (英文)	Suppressing proliferation of epidermoid carcinoma cells by mechanical loading at the cell-cell adhesion		
研究期間	2019 年 ~ 2020 年	研究機関名 名古屋大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	平田 宏聡
		(カタカナ)	ヒラタ ヒロアキ
		(英文)	Hiroaki Hirata
	所属機関・職名	名古屋大学大学院医学系研究科・特任講師	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

細胞増殖の「接触阻害」は生体組織の恒常性に必須であり、その破綻はがん細胞の無限増殖と腫瘍形成を引き起こす。研究代表者はこれまでに、正常表皮細胞において、アクトミオシンの収縮による引張力が細胞間接着構造であるアドヘレンスジャンクション(AJ)に作用することで接触阻害が引き起こされることを発見・報告した。一方で、接触阻害の破綻している表皮癌細胞では、正常表皮細胞に比べてアクトミオシンの収縮活性が大幅に低いことを *in vitro* および *in vivo* において見出した。そこで、AJにかかる引張力の低下が表皮癌細胞での接触阻害の破綻に関与しているとの仮説のもと、本研究では、AJへ人為的に引張力を負荷することで表皮癌細胞の増殖を抑制することができるか調べることにした。

稠密状態の表皮癌細胞において AJ の引張力を増大させるため、1) RhoA の恒常活性化によりアクトミオシンを活性化させる、2) シリコン弾性膜上に表皮癌細胞を培養して伸展する、という2つの方法を試みた。いずれの場合も、引張力応答性分子として知られるビンキュリンの AJ への集積が亢進したことから、AJ に引張力が負荷されていることが確認された。細胞増殖能を S 期染色体 DNA への Edu の取り込みにより評価したところ、上記1) や2) の操作によって表皮癌細胞の増殖が抑制されることが明らかとなった。これらの操作による増殖抑制は、細胞を疎らに培養した場合、細胞外 Ca^{2+} 除去によりカドヘリン結合を阻害した場合、あるいは alpha-カテニンをノックダウンした場合にはみられなかったことから、AJ の形成に依存したものであった。更に、アクトミオシンの活性化は、増殖を抑制するのみならず、AJ 依存的に表皮分化も誘導した。これらの結果から、AJ の引張力を人為的に増大させることで表皮癌細胞の増殖を抑制し悪性形質を減弱させ得ることが示唆された。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

“Contact inhibition” of cell proliferation is essential for tissue homeostasis, and loss of contact inhibition is a typical hallmark of cancer cells. Using epidermal keratinocytes as model cells, we have reported that actomyosin-based tensile force acting at adherens junctions (AJs) is required for inhibiting proliferation of contacting cells. Furthermore, we have found that epidermoid carcinoma cells (ECCs) show much lower actomyosin activity than normal epidermal keratinocytes both in vitro and in vivo. These findings led a hypothesis that the low level of tensile force at AJs might contribute to loss of contact inhibition in ECCs. To test this hypothesis, we examined in this study whether artificial loading of tensile force to AJs could attenuate proliferation of ECCs.

Tensile loads were applied to AJs in confluent ECCs by either 1) upregulating the actomyosin activity upon constitutive activation of RhoA, or 2) stretching of an elastic silicone membrane on which cells were grown. These treatments caused a decrease in proliferation of ECCs. Importantly, when AJ formation was inhibited by culturing ECCs sparsely, depleting extracellular Ca^{2+} to abolish cadherin binding, or knocking-down alpha-catenin expression, the inhibitory effect of the above treatments on ECC proliferation was abrogated. Furthermore, we found that actomyosin activation induced epidermal differentiation of ECCs in an AJ-dependent manner. Our results suggest that malignant proliferation of ECCs can be attenuated by external application of tensile loads to AJs.