

2014/11/27 全領域合同研究交流会(第3回)

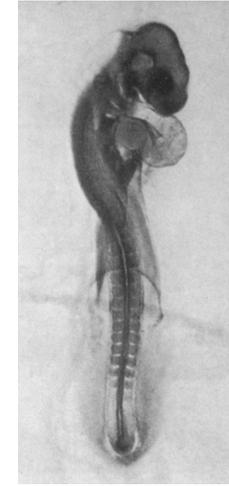
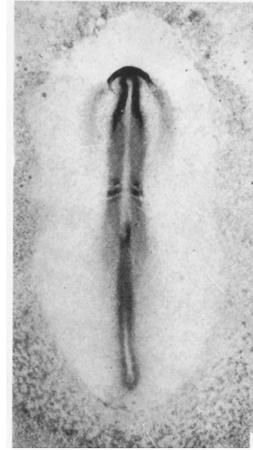
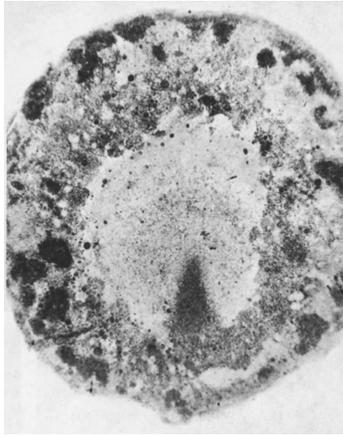
# 転移できる細胞って何が違うの？

～ 研究への興味・社会の要求・本音と建前 ～

齋藤 大介  
東北大学・学際科学フロンティア研究所

- 1. 発生学、その中での生殖細胞の立場**
- 2. 学際的研究展開（細胞転移の研究）**

# “発生学”：生き物の形作りの仕組みを明らかにする学問



**研究蓄積から総合していえることは・・・**

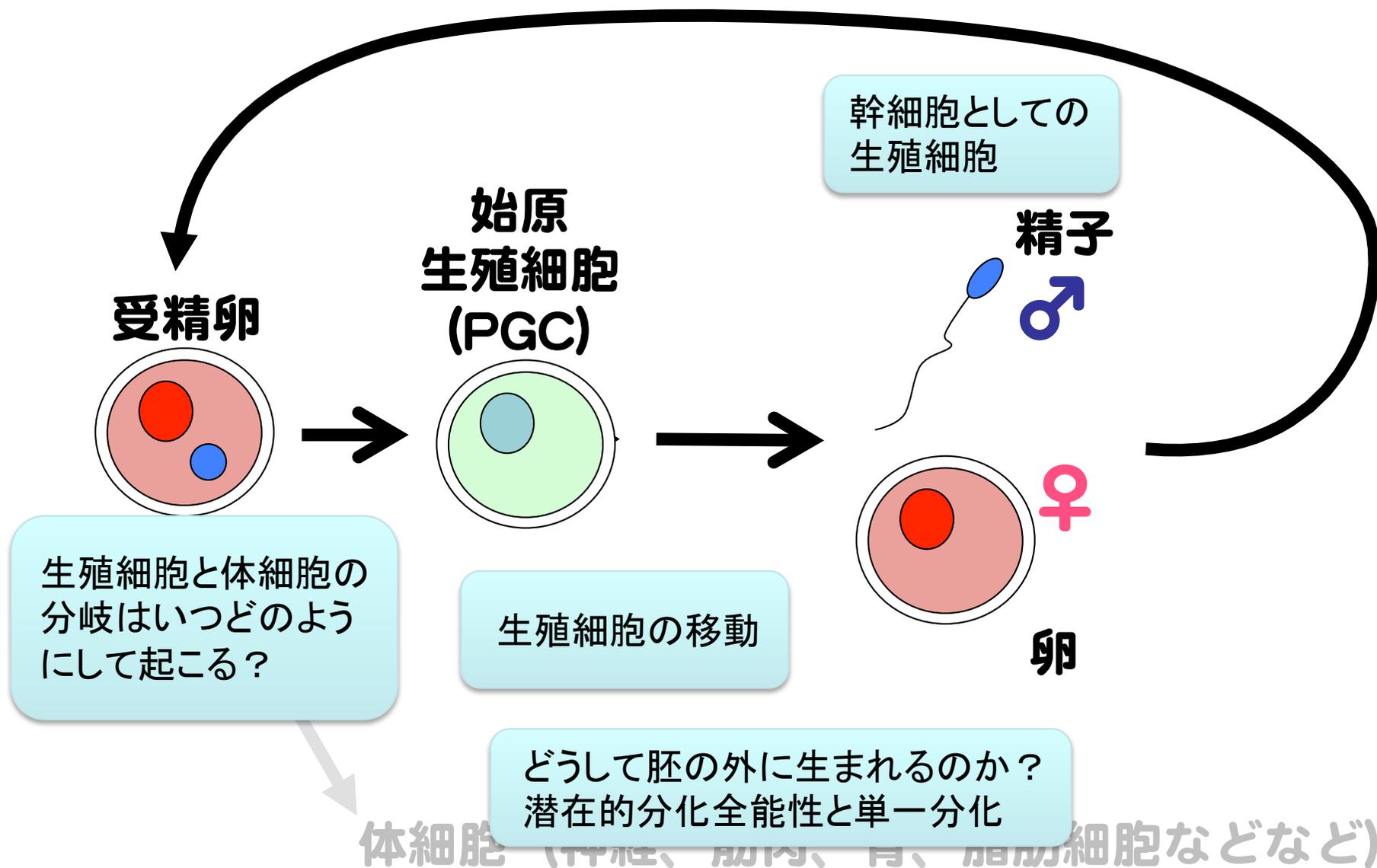
**生き物の形作りには共通したメカニズムが存在する  
(Body Plan)**

**近年は生物の多様性を説明できるメカニズム研究が主流に  
なってきたように感じる**

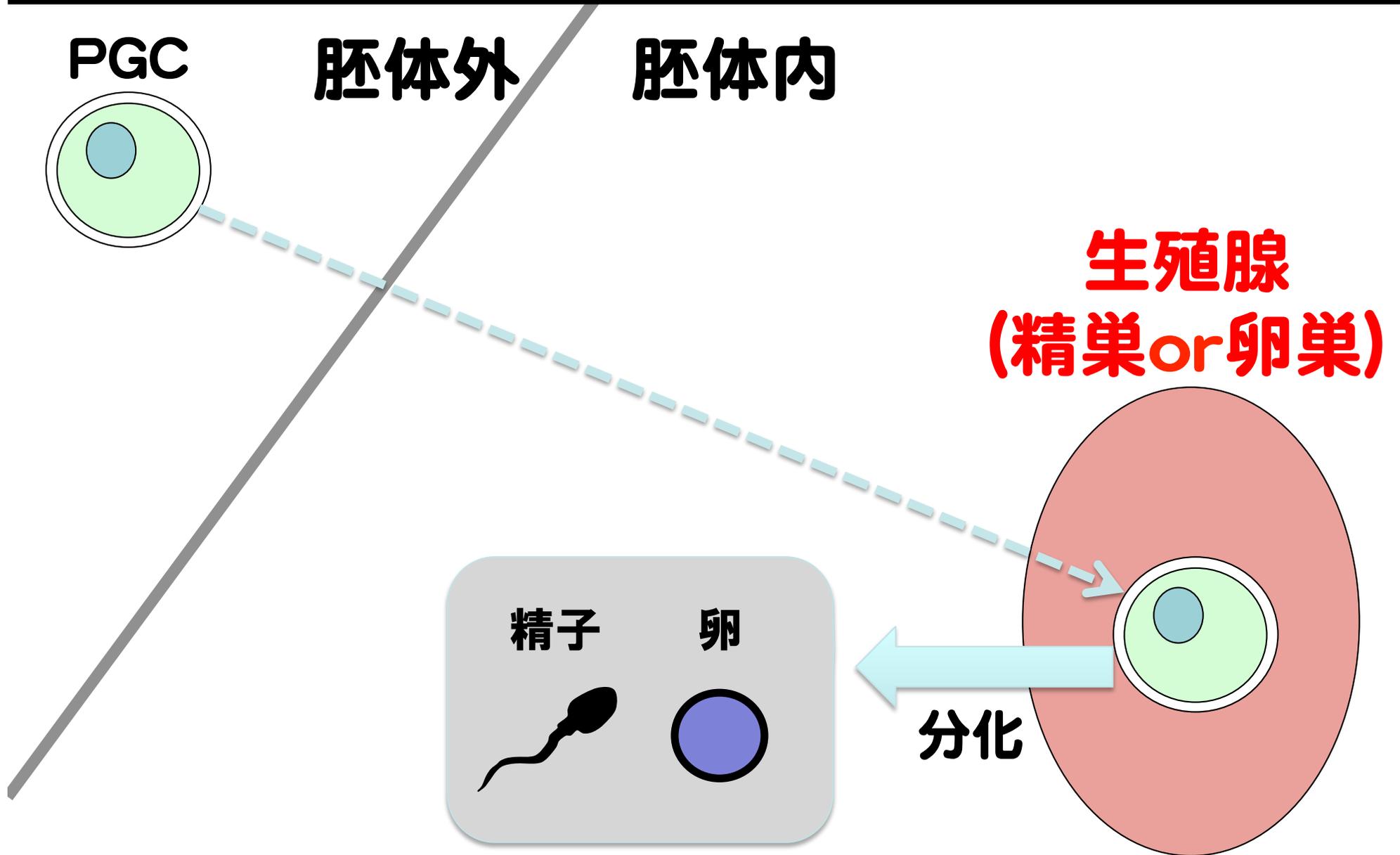
**しかしながら、そのルールに従わないものがある**

**生殖細胞**

# 生殖細胞 • • 遺伝情報を次世代に伝える役割を持つ細胞



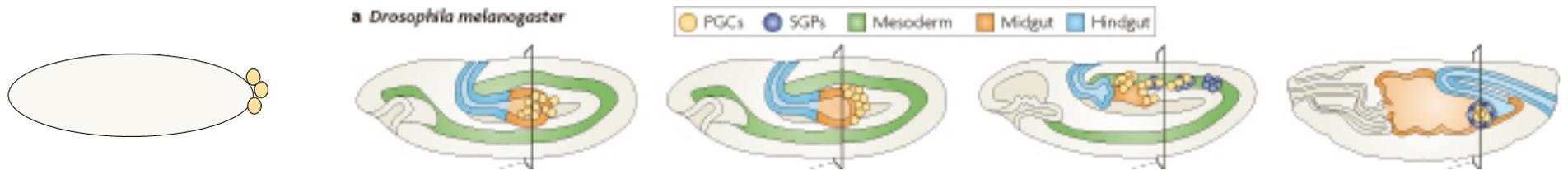
始原生殖細胞 (Primordial germ cell: PGC) は発生中、生殖腺まで長距離移動する



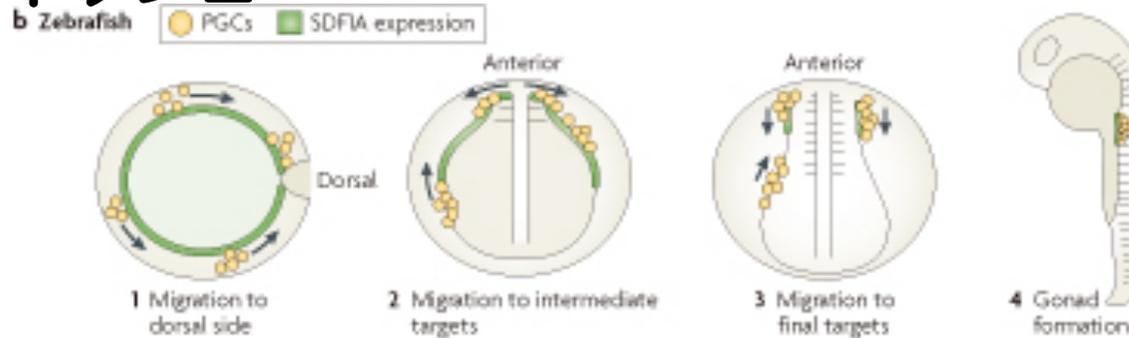
# 動物によってPGCの生まれる場所、移動様式、ルートは大きく異なる

(Richardson and Lehmann, 2010)

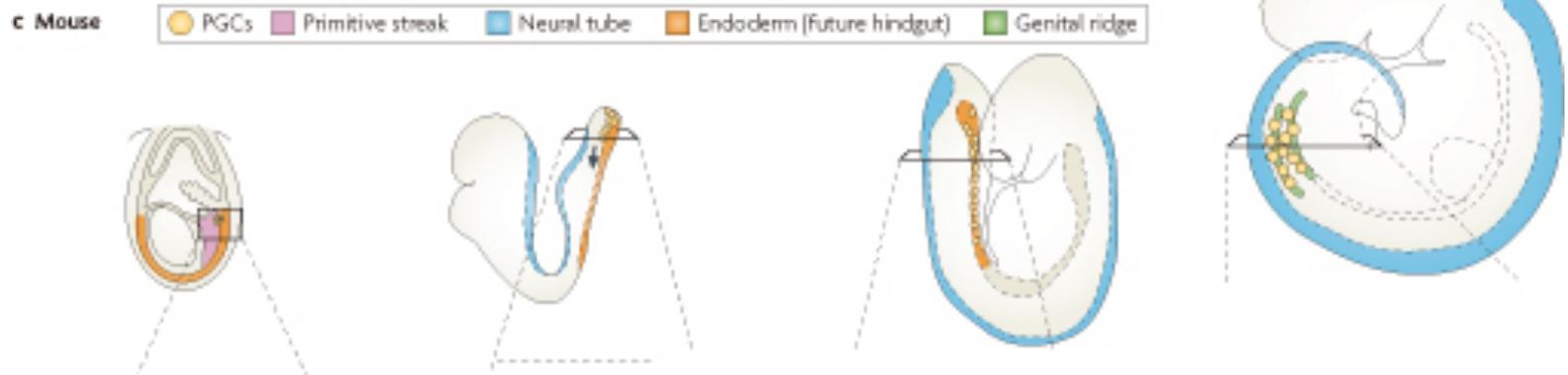
## ショウジョウバエ



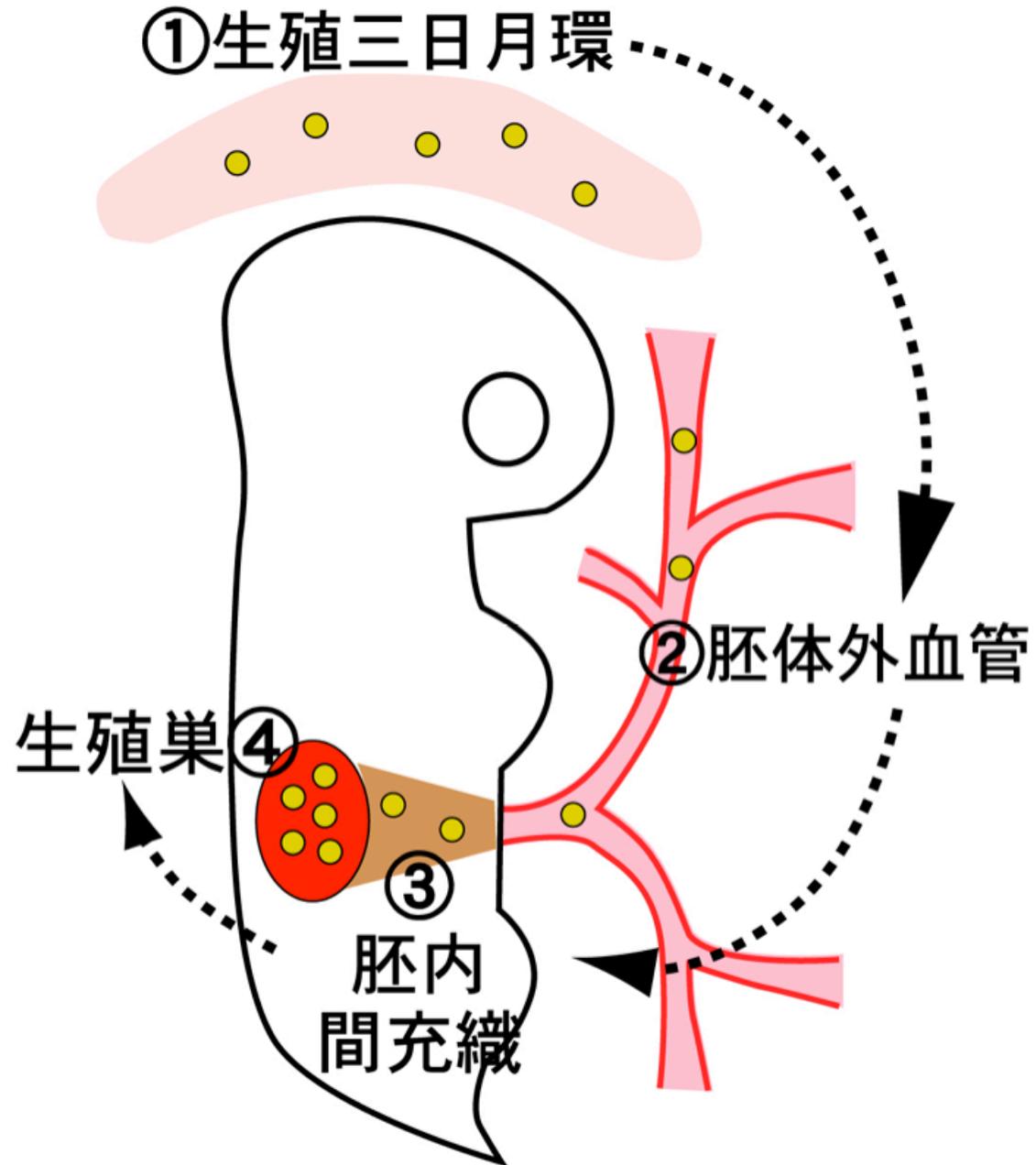
## ゼブラフィッシュ



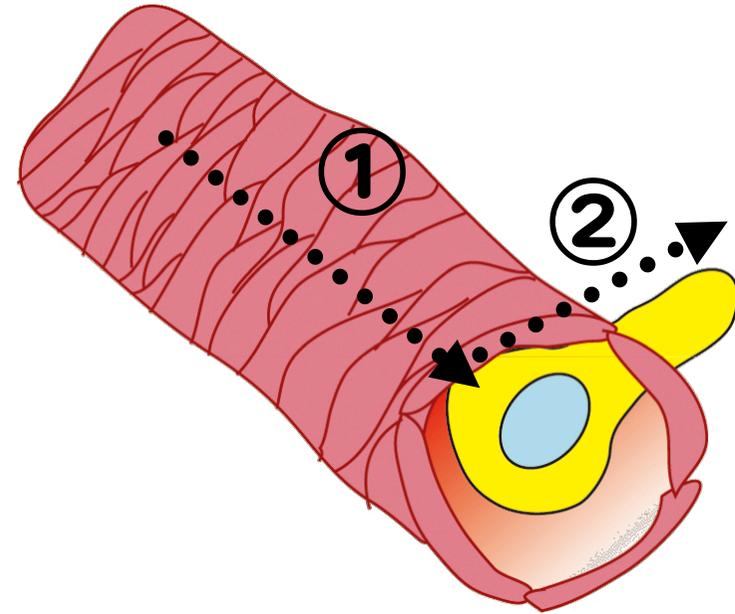
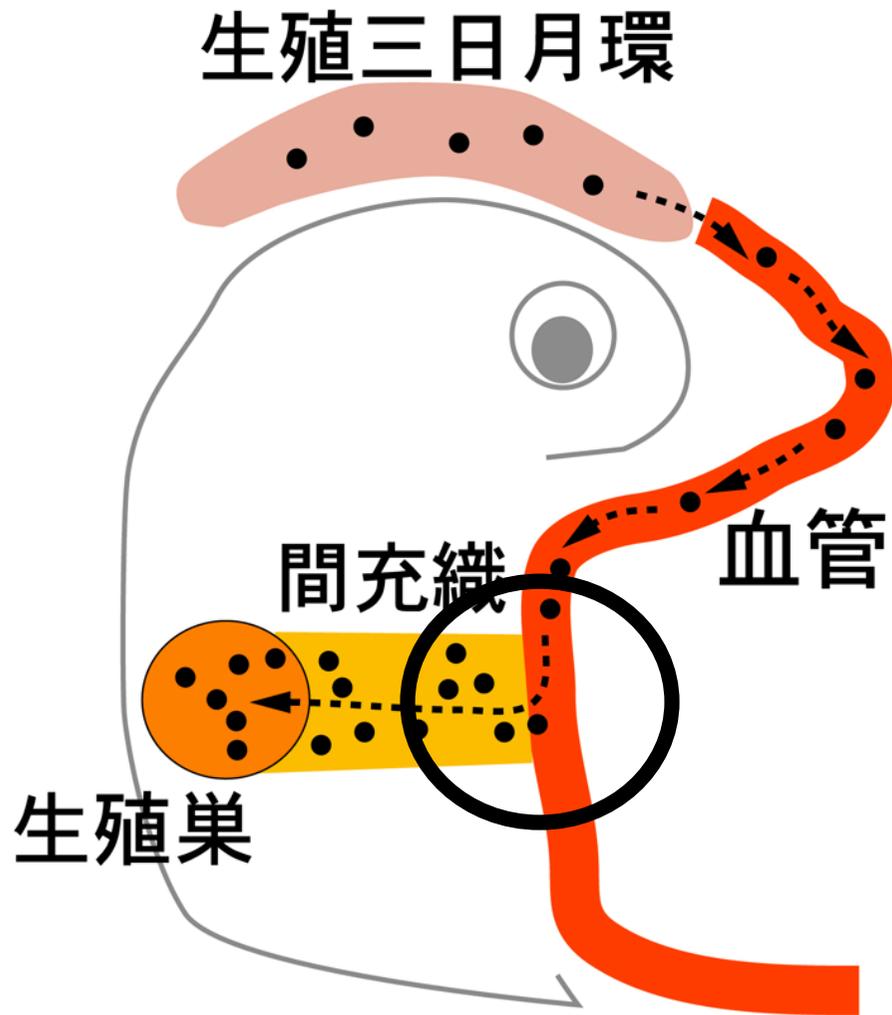
## マウス



# 鳥類PGCの移動



# トリPGCの移動を支える血管の実体解明

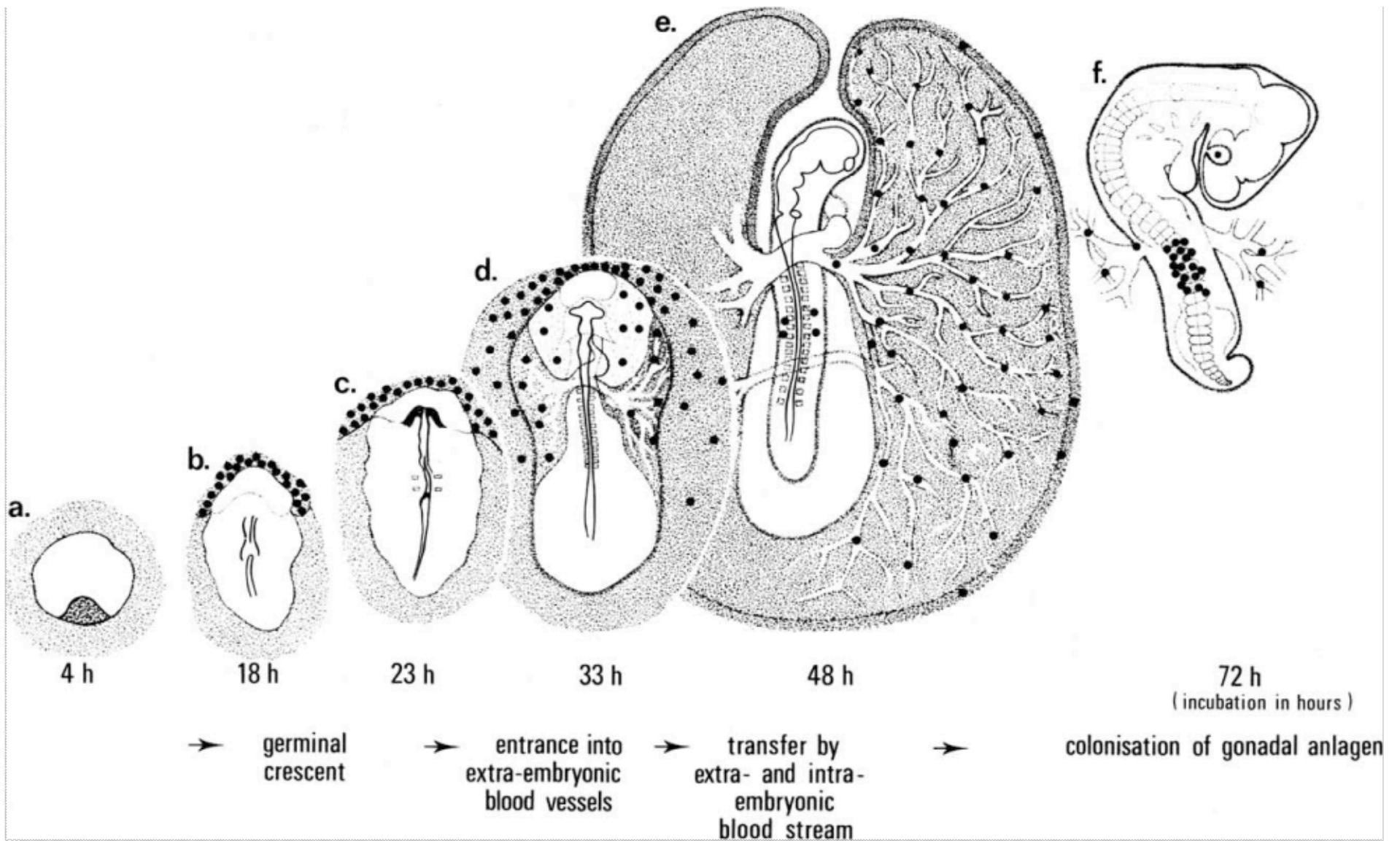


①

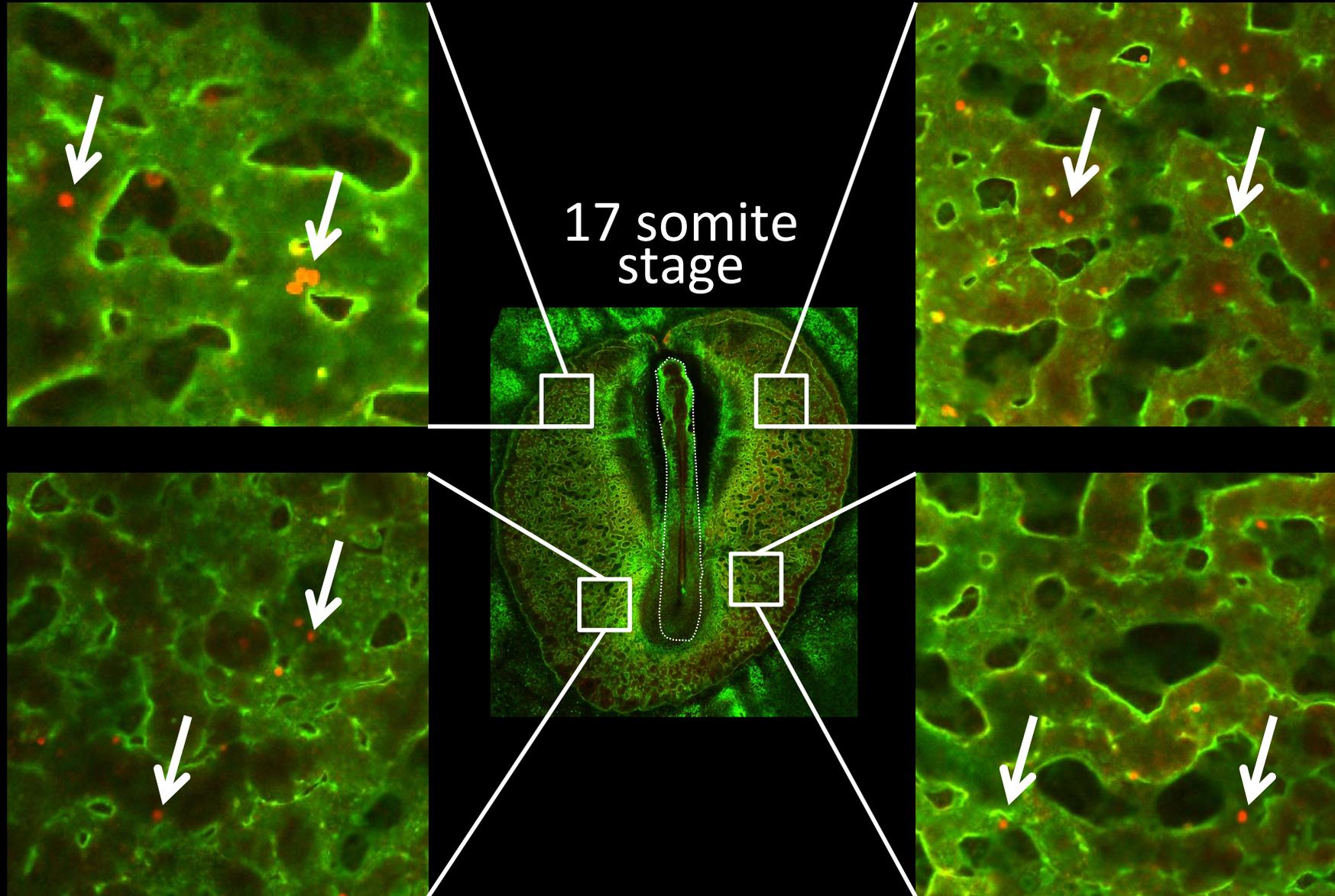
PGCは血流内をどのように動くのか？  
間充織へ侵入するポイントの血管はどこか？  
その際の血管認識機構は？

②

血管壁を通過する際の仕組みは？

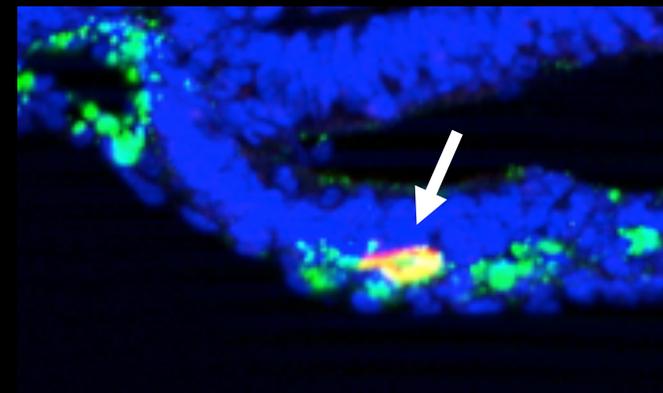
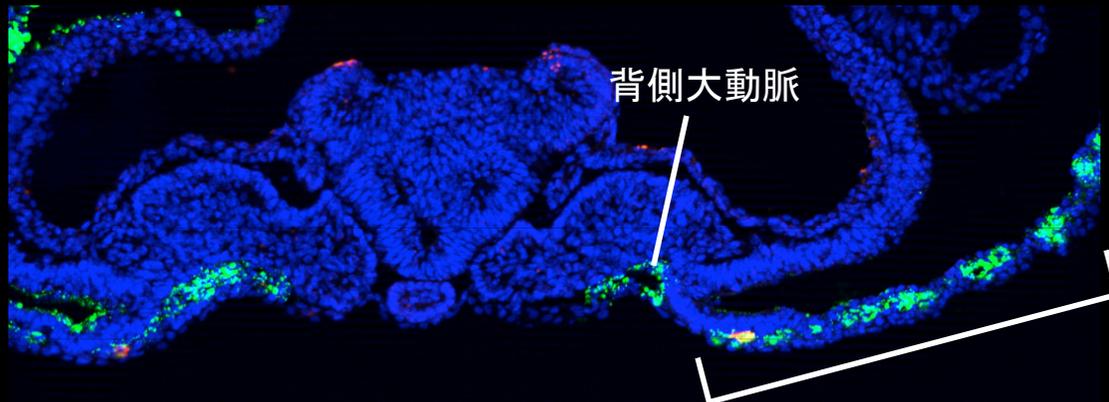
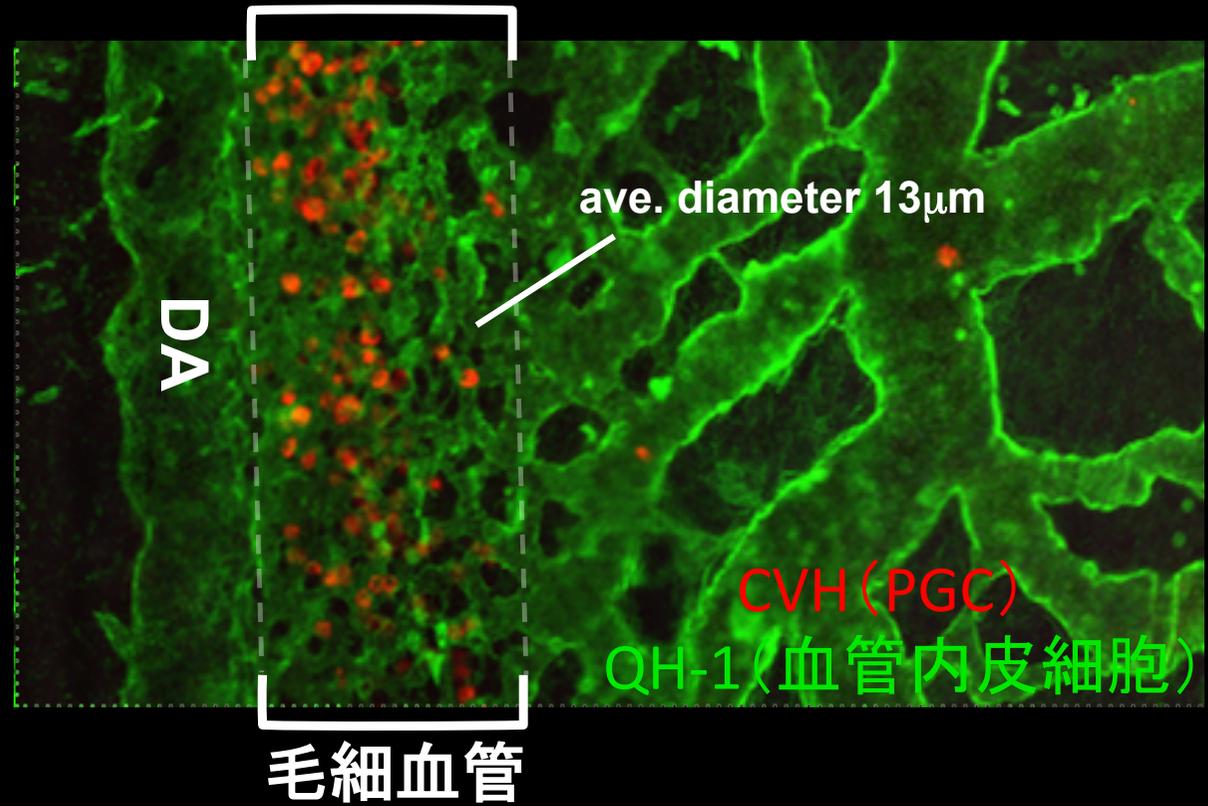
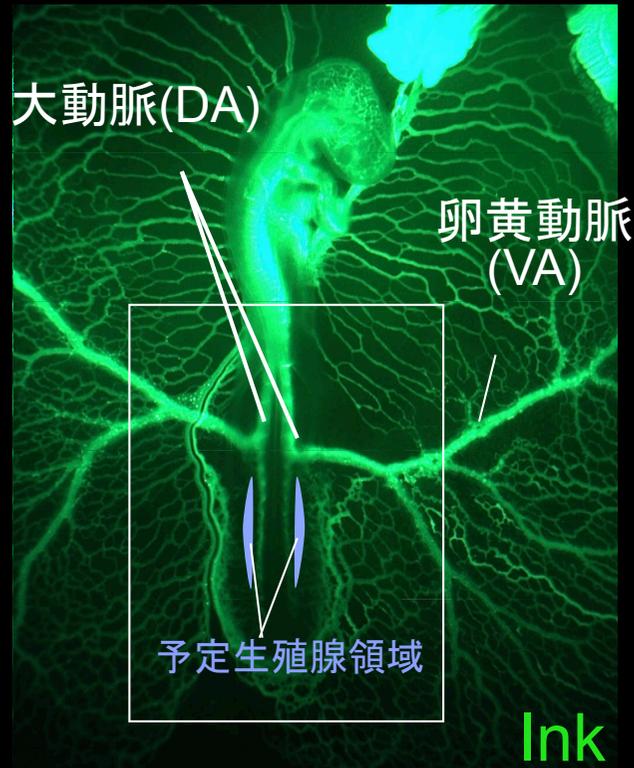


# はじめPGCは血管網のなかにランダムに分布している

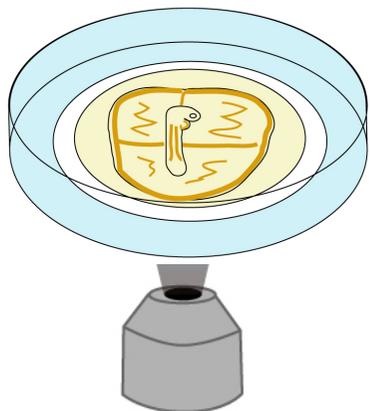


CVH (PGC)    QH-1 (endothelial cell)

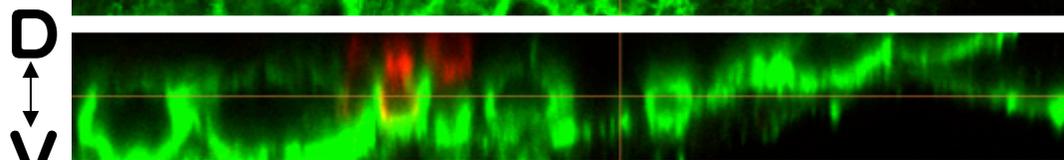
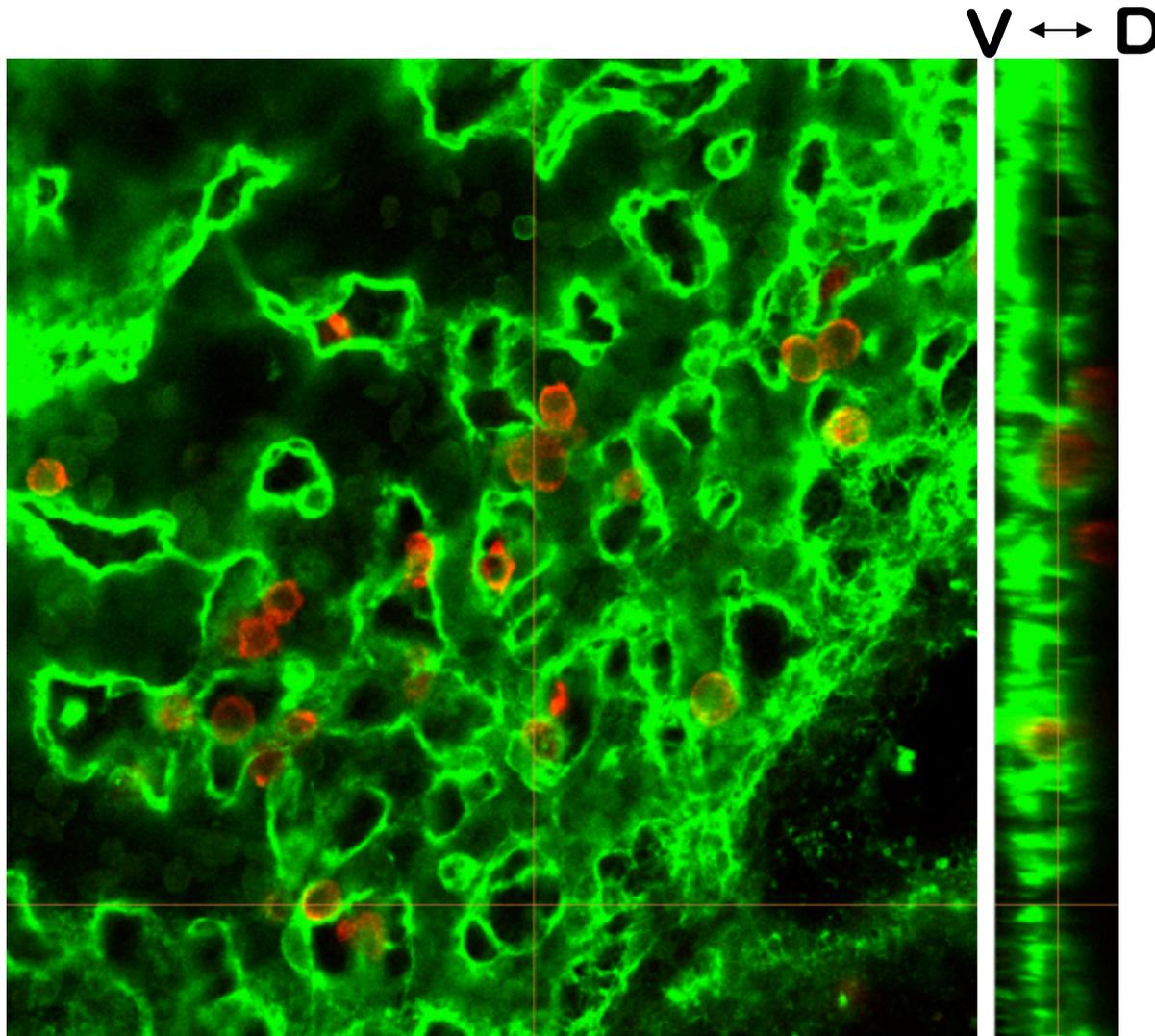
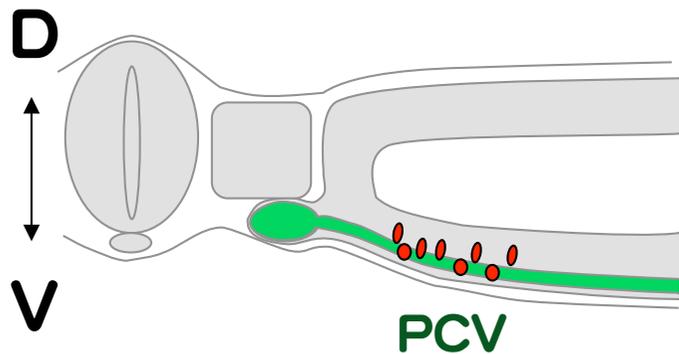
# PGCは特定の毛細血管領域に分布するようになる



# PGCはこの毛細血管から血管外へと侵入する

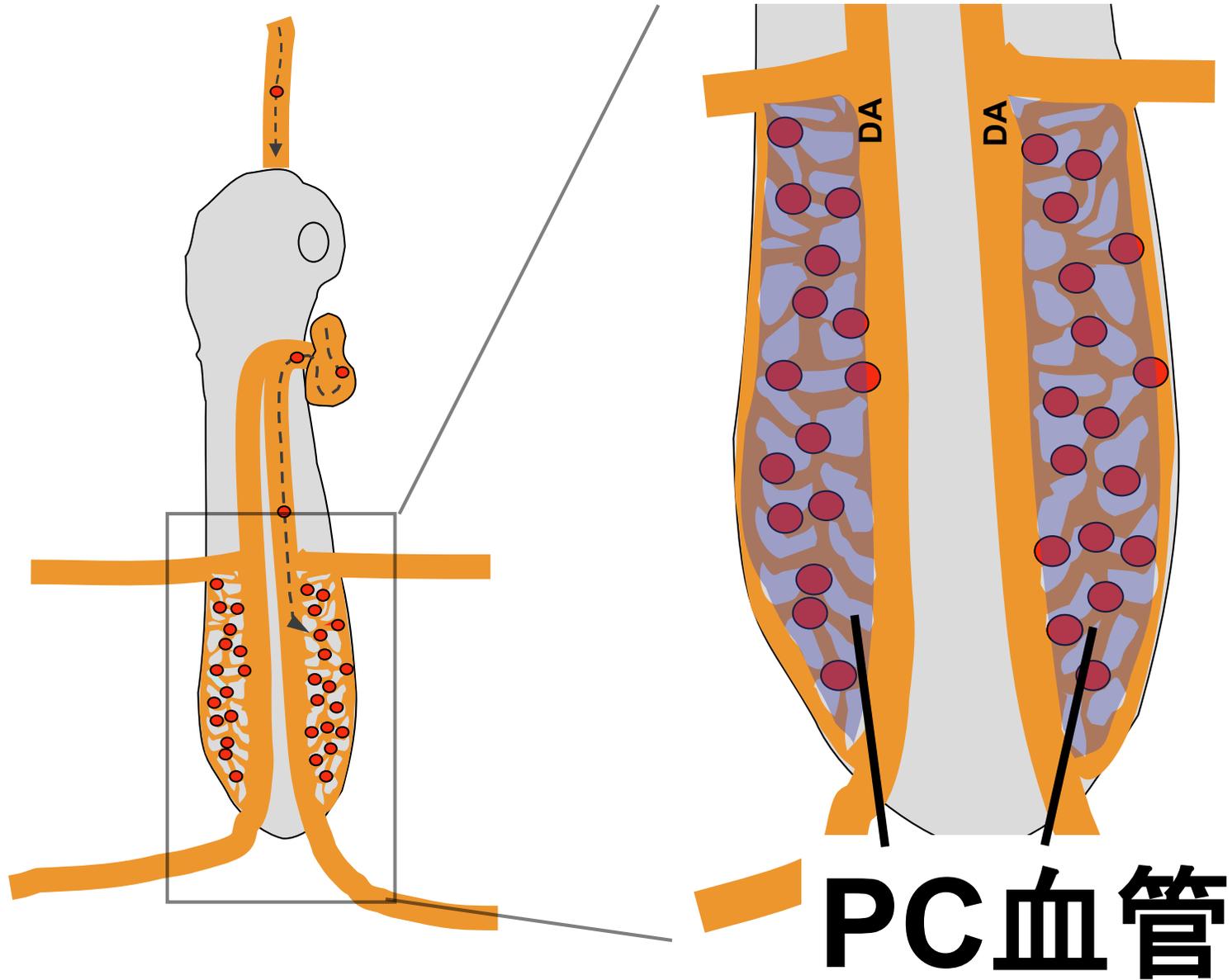


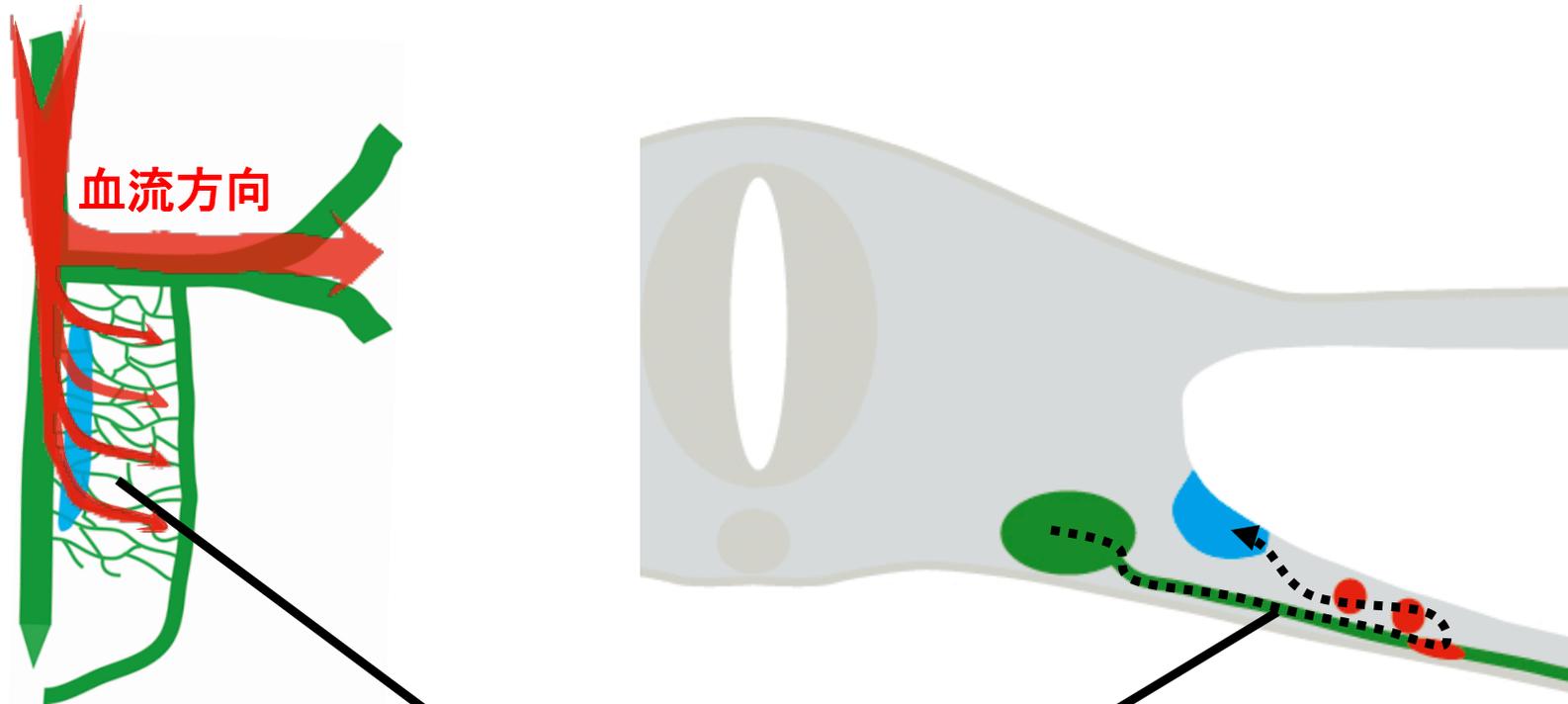
Conforcal microscopy



QH 1(endothelial cell) CVH(PGC)

# PGC-capturing vessels: PC血管





## PGC-capturing vessel: PC血管

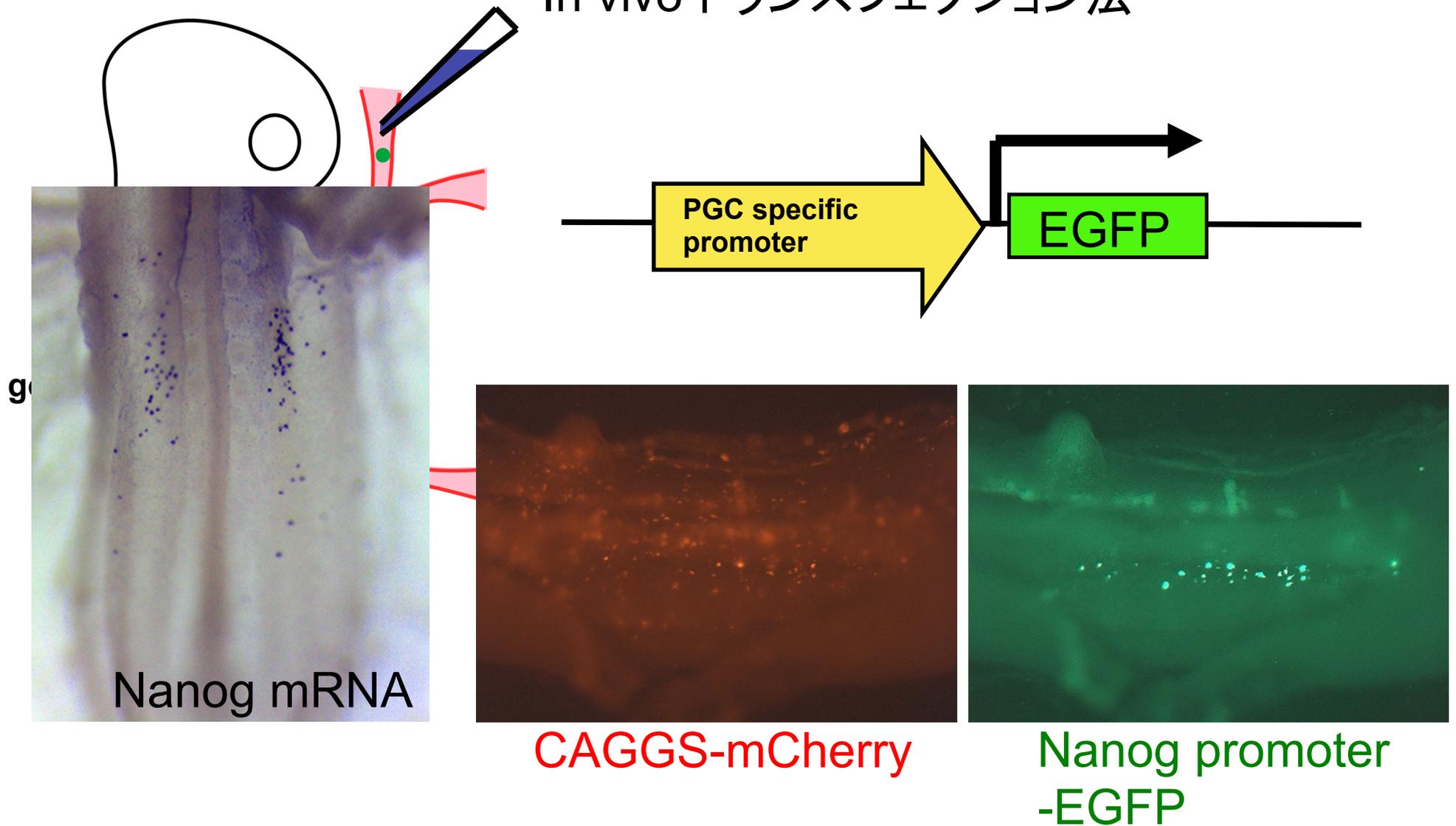
- ①. 内臓を裏打ちする間充織内に毛細血管網(PC血管)が形成される
- ②. PGCがPC血管に集積する
- ③. PGCが間充織内へ侵入し、生殖腺へ向かう

**PGCの血管内移動挙動は？**

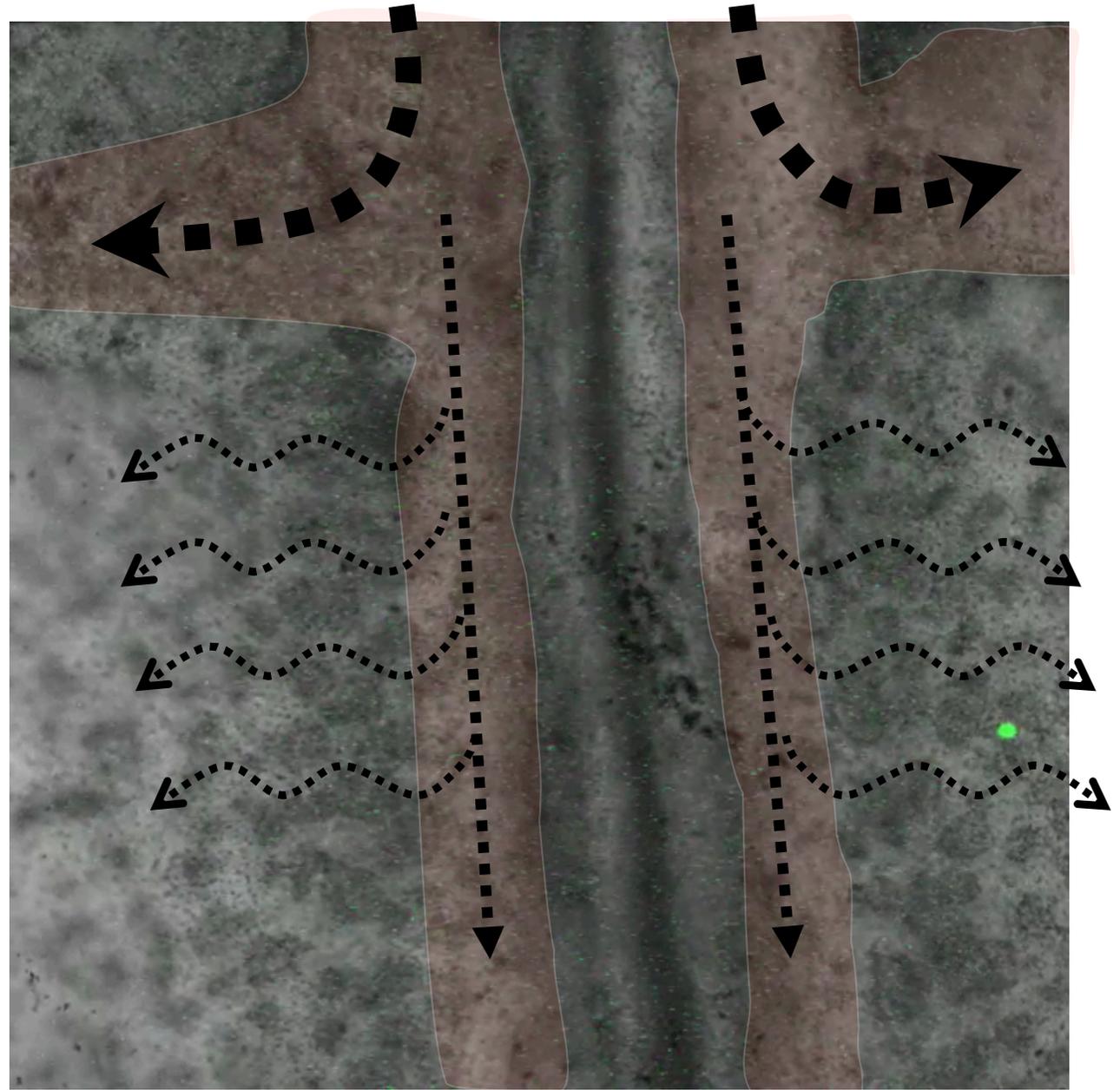
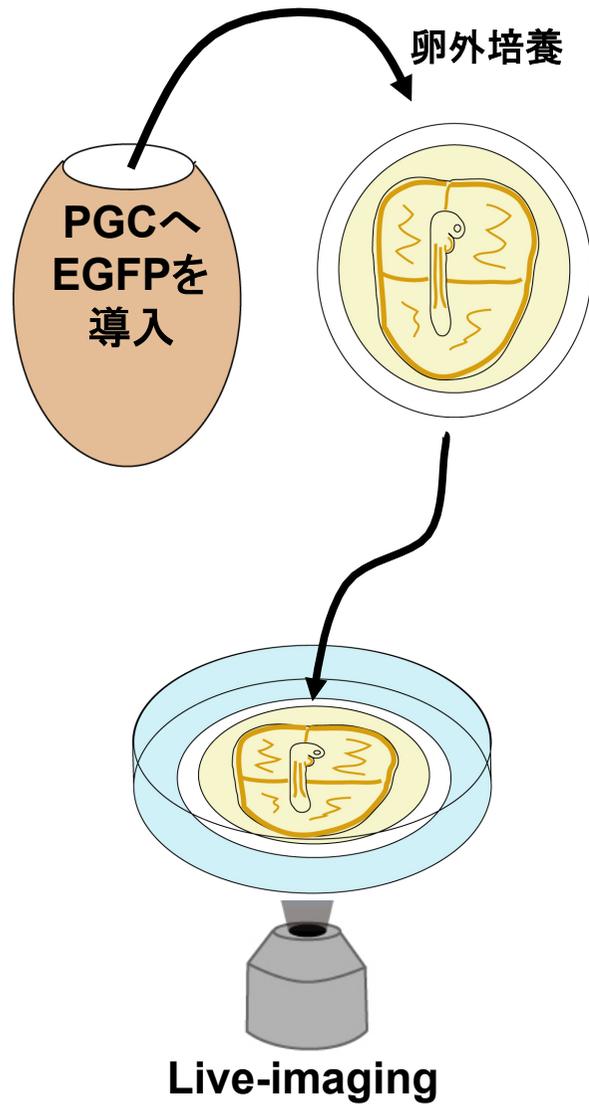


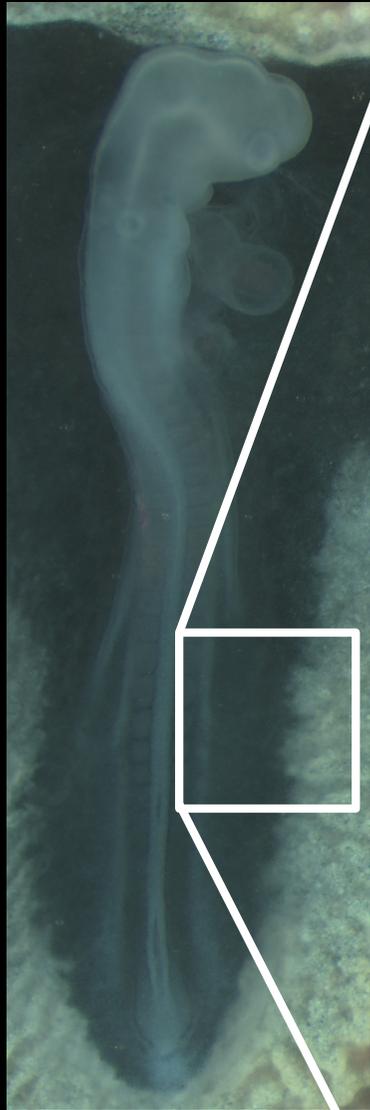
# Gene delivery to avian PGCs

In vivo トランスフェクション法

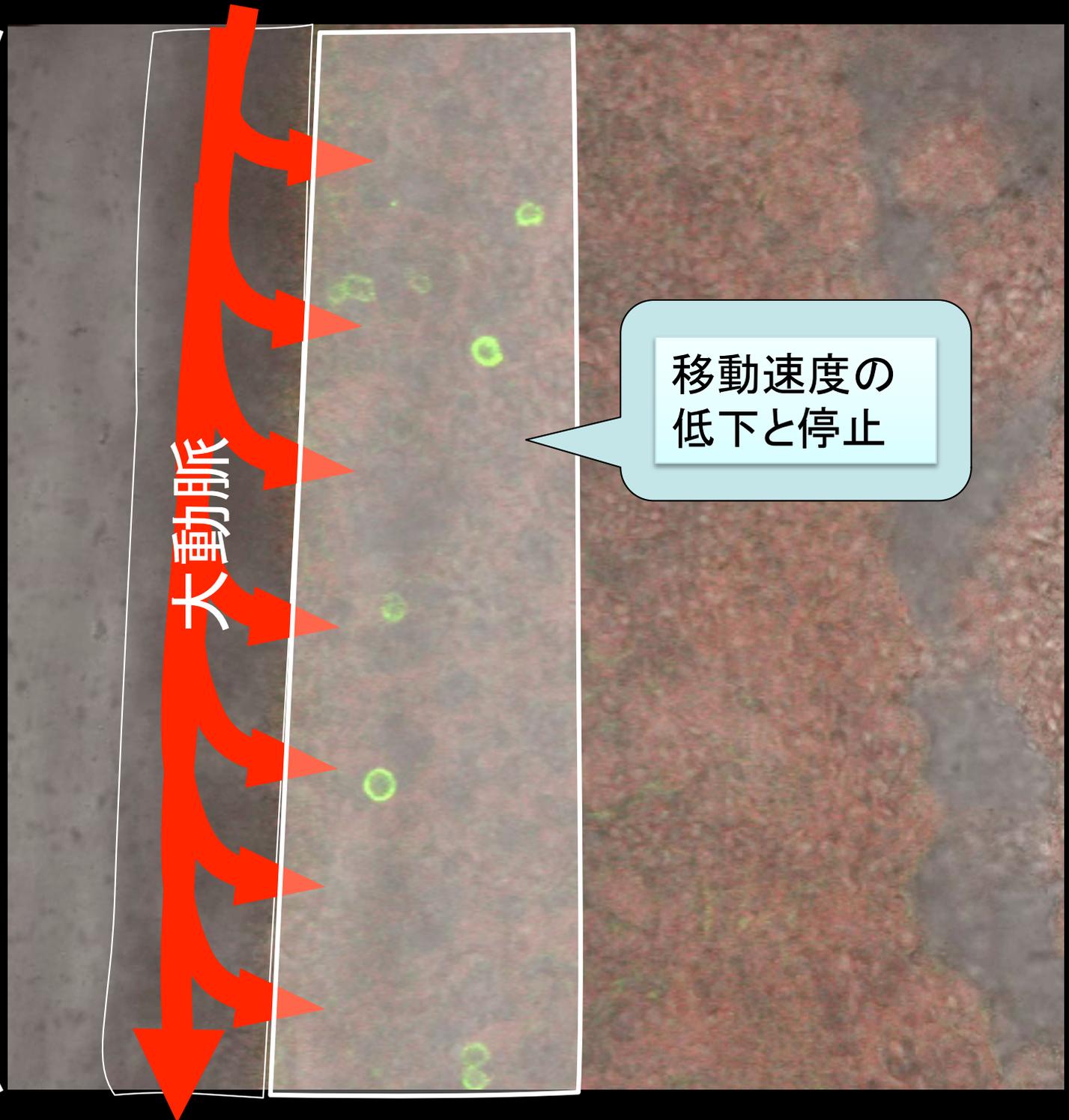


# 循環していたPGCはPC血管領域において移動を停止する





PGC

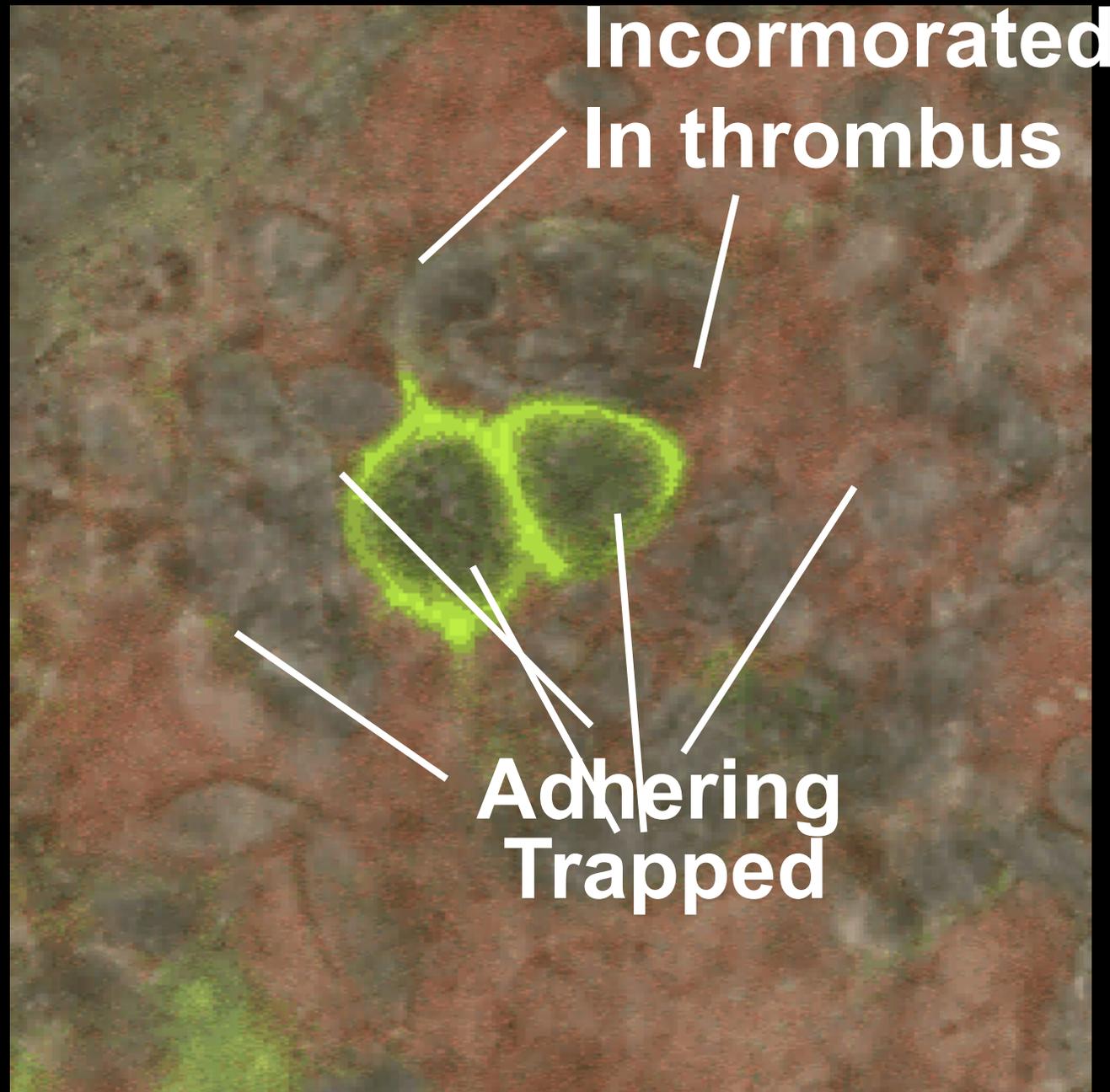


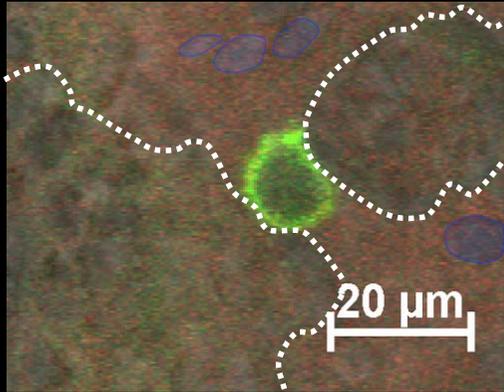
大動脈

移動速度の  
低下と停止

**循環移動停止のメカニズムは？**

# PC血管領域におけるPGCの高解像度観察

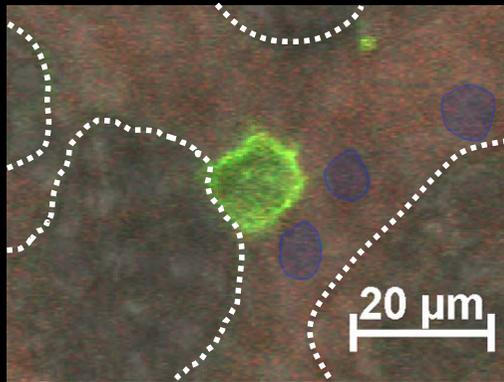




“挟まる”



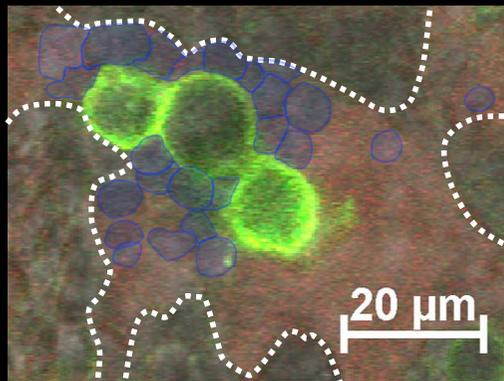
物理的な要因



接着する



特異的接着性

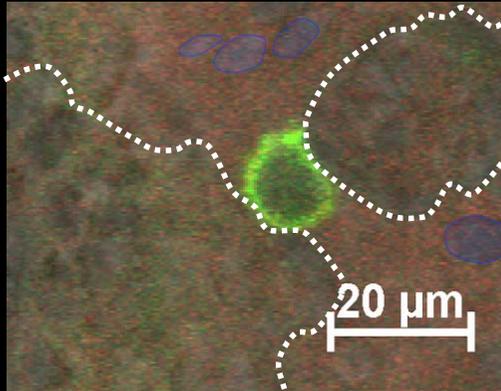


血球細胞塊に参加する



血球細胞との相互作用

PGC 血球細胞



“挟まる”



物理的な要因

PGCは細胞の形態を変えない



この細胞は硬いのではないか？

循環移動の停止に細胞の硬さが重要なのではないか？

# 原子間力顕微鏡を用いて、細胞弾性（硬さ）を計測する

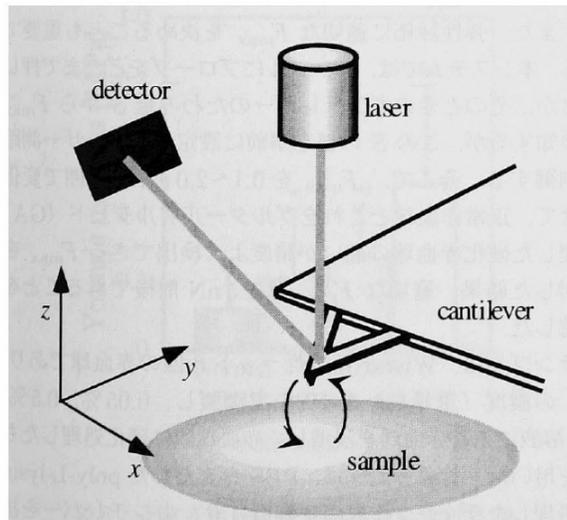
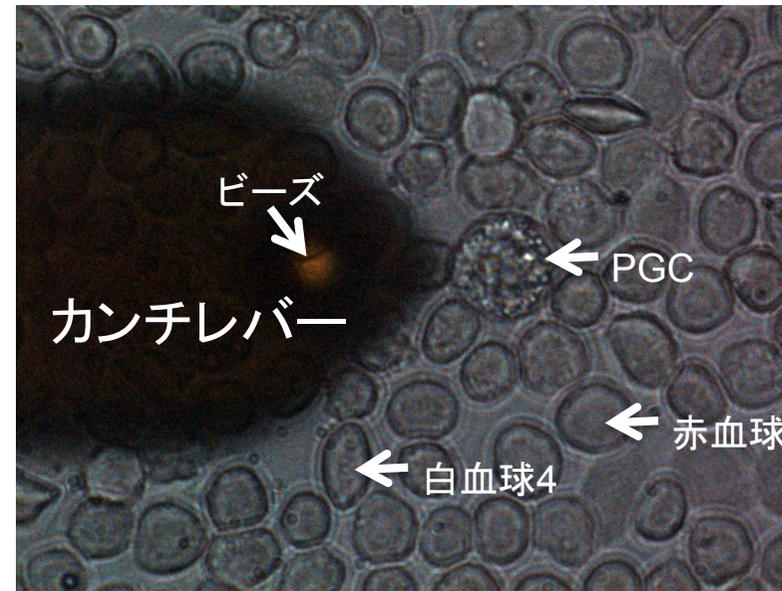
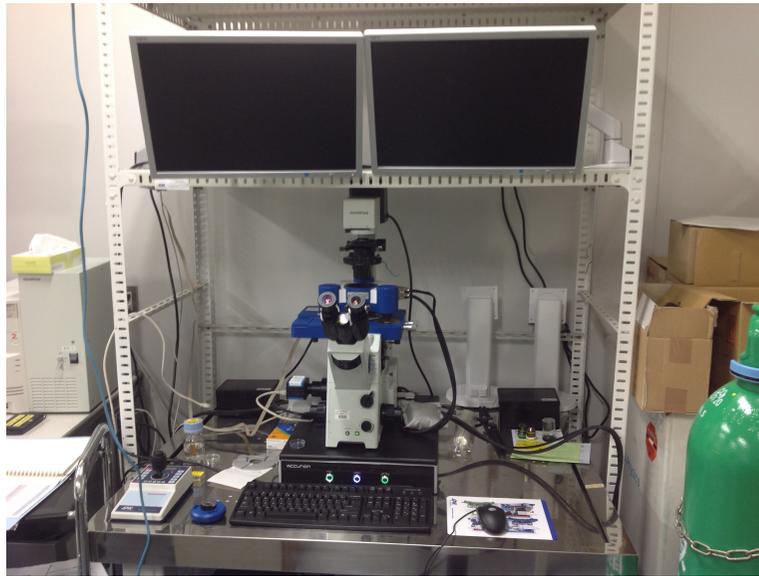
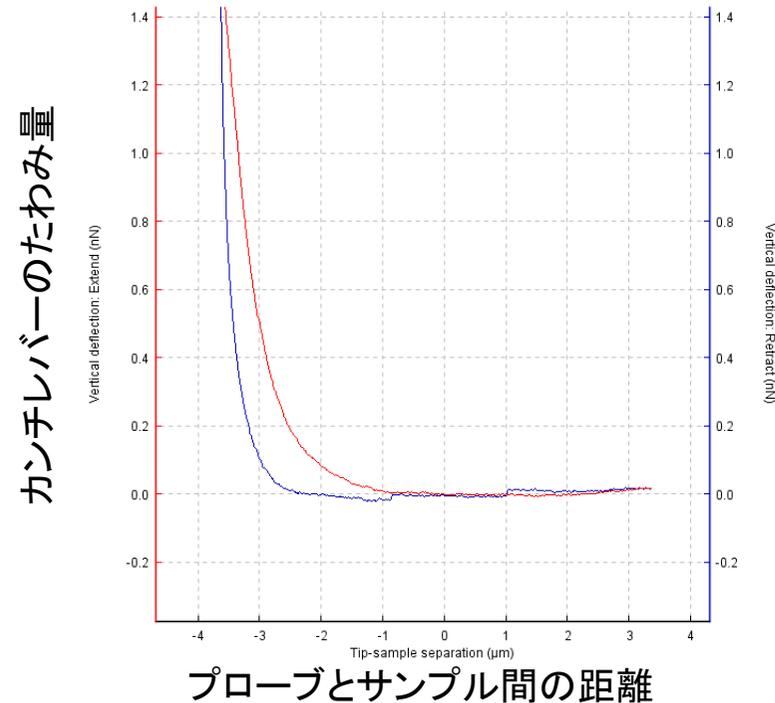
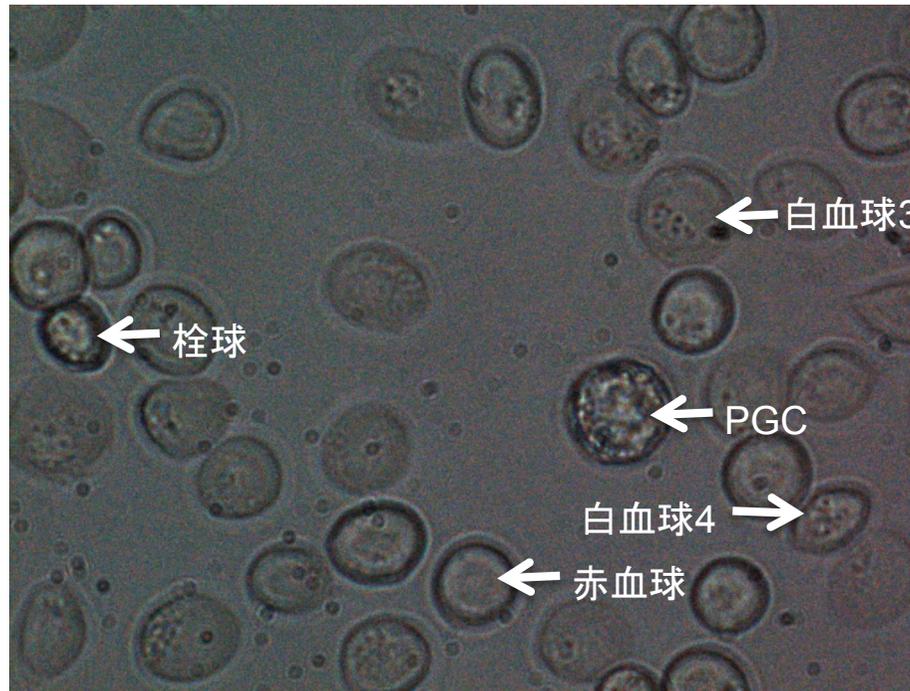
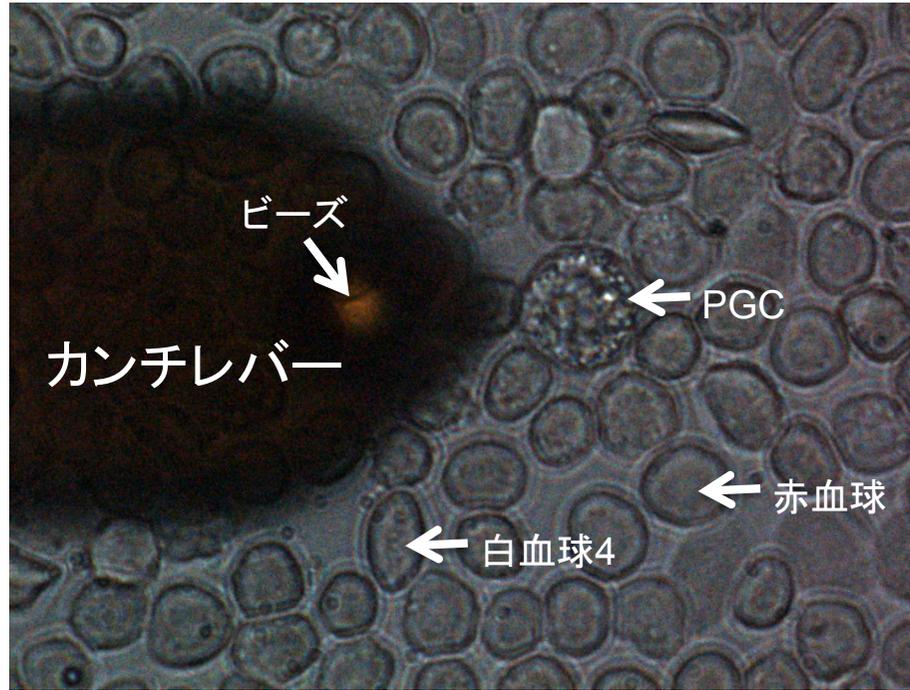


図1 AFM 装置の計測プローブ構造と動作原理  
 Fig.1. Structure of sensing probe of AFM cantilever and principle of the operation in AFM.





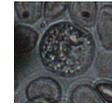
# PGCは血球に比べて2~8倍ほど弾性率が高い

## 条件

サンプル: E2.5ニワトリ胚血液  
測定温度: 37°C  
カンチレバー弾性率: 0.23N/m  
押し込み速度: 650nm/s  
最大押し込み荷重: 1nN  
培地: DMEM-F12(無血清)

細胞は0.01%のpoly-L-Lysinにて  
デッシュに固定

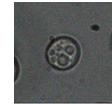
PGC  
n=25



栓球  
n=14



白血球1  
n=9



白血球2  
n=7



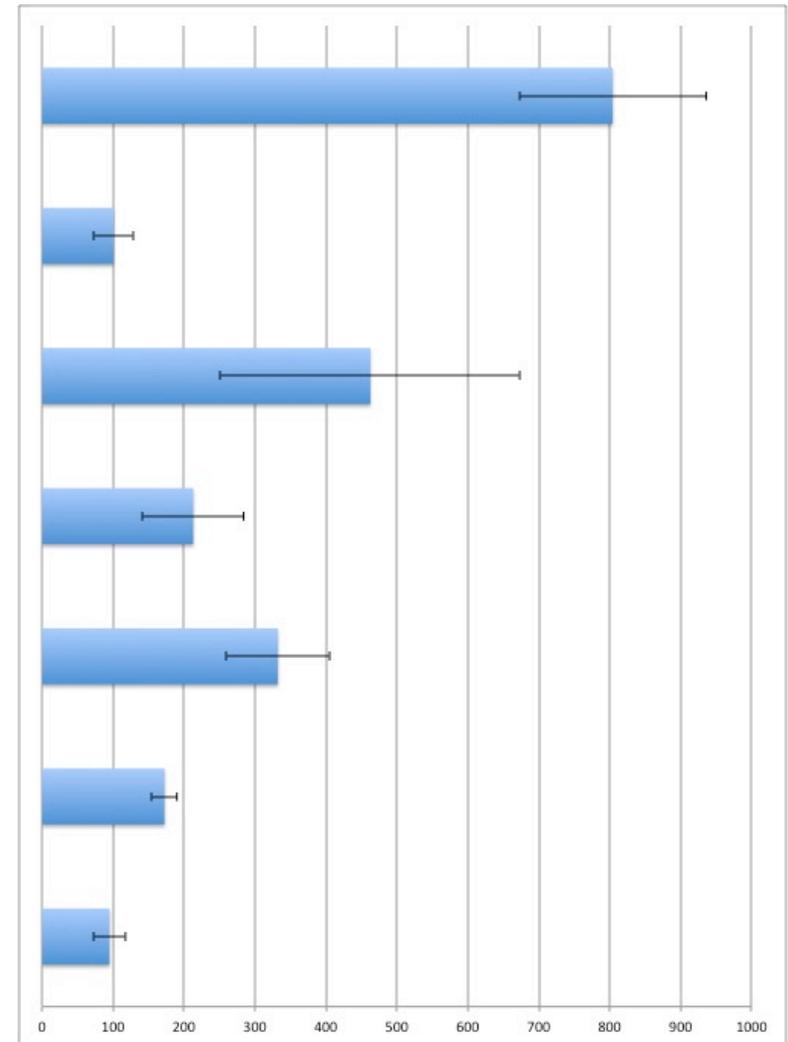
白血球3  
n=6



白血球4  
n=6



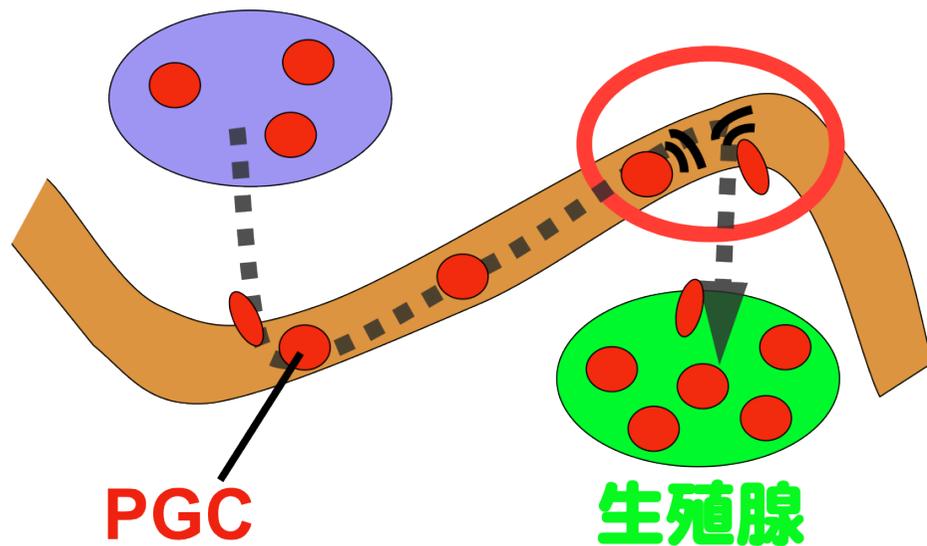
赤血球  
n=11



[Pa]

# **生殖細胞研究と社会的要求との接点**

# 血行性転移機構を鳥類モデルをつかって解明する



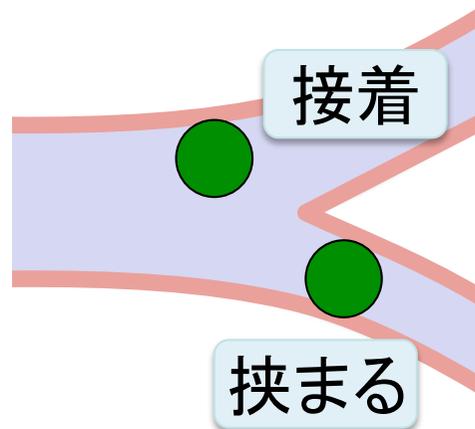
血管内のガン細胞のイメージ図



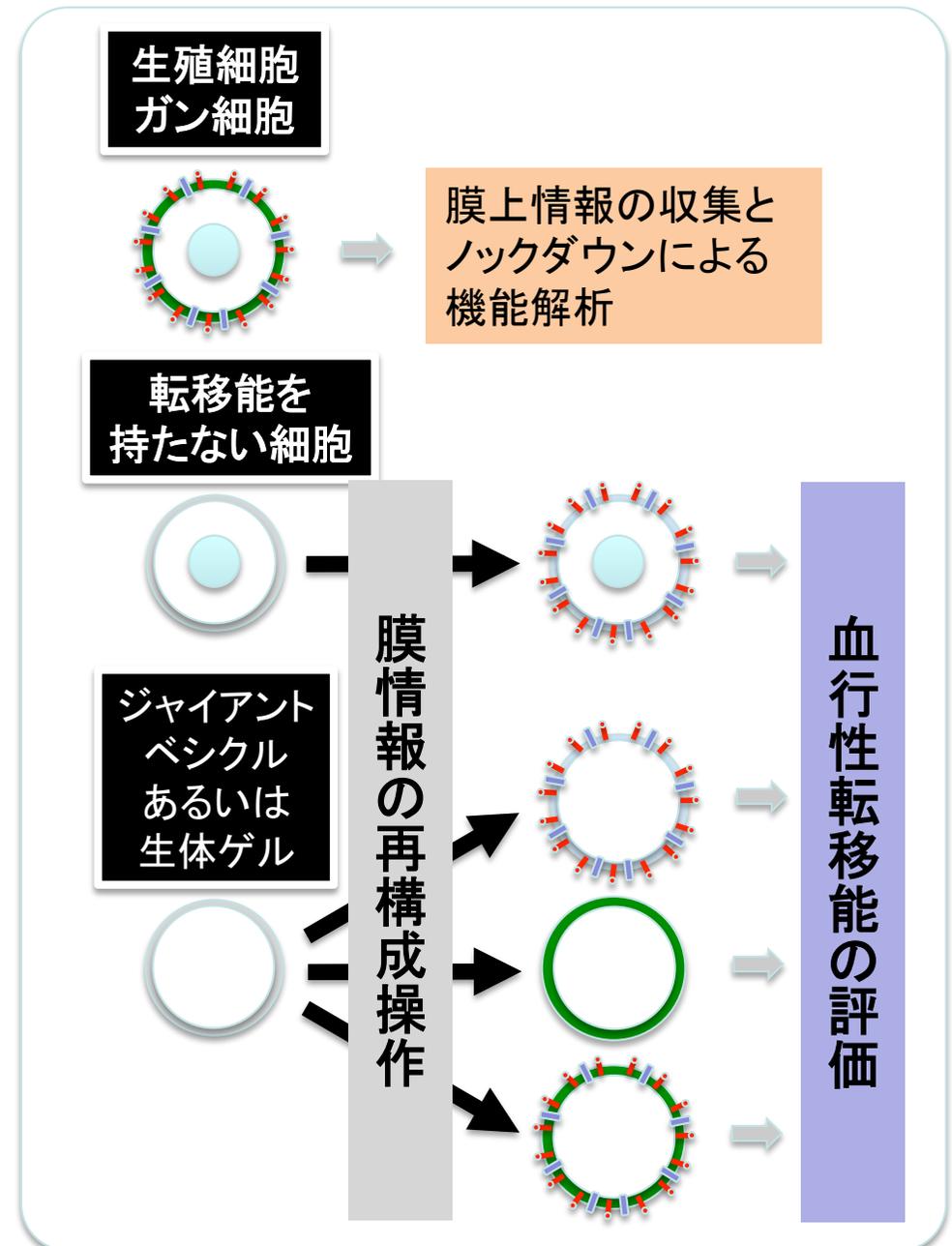
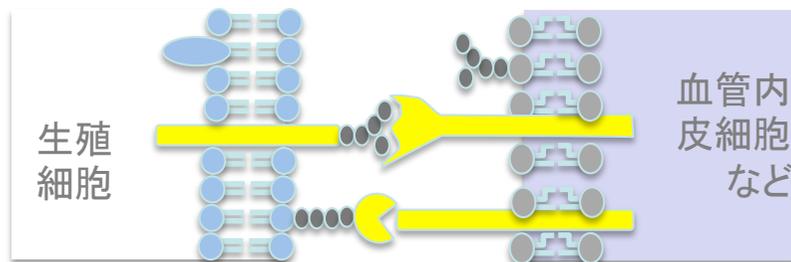
- PGCは血管内をどのように移動する？
- 通過すべき血管をどのように認識しているのか？
- 血管壁をどのように通過しているのか？

# 血行性転移の決定要因を、工学的アプローチから明らかにする

生殖細胞の大きさ、硬さ、  
接着性が重要



生殖細胞と環境とのインターフェース  
“細胞膜上情報”の理解が必須  
(リン脂質、膜タンパク質、糖鎖)

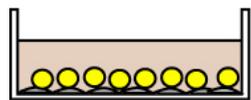


# 鳥類トランスジェニック技術を基盤とした 学際的研究展開

# ニワトリ(鶏卵)をバイオリアクターとして活用する

## 従来の有用タンパク質大量生産

大腸菌、酵母、  
培養細胞など



大規模プラント  
での培養・精製

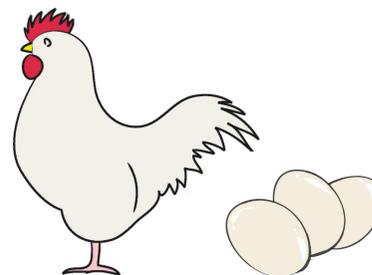


問題点:

製造コストが高い  
投資対効果の見極めが難しい

## 提案する新規法

トランスジェニック・  
ニワトリ



小～大規模鶏舎  
での飼育



鶏卵の圧倒的なタンパク質生産能力  
小規模～大規模選択が可能

卵管でタンパク質を発現させるためのプロモーターの単離と  
ベクターの構築は完了している

# 研究の異分野融合性・学際性

独自の鳥類トランスジェニック技術

理(生物、物理、数学)

工(マテリアル系)

生殖細胞の発生・  
移動研究

自律神経系の形成  
と生理機能の研究

医療応用

ガン転移抑止

新たなドラッグデリバリー  
システム

自律神経疾患の  
治療

農工応用

鶏卵の新規バイオリクター利用

環境問題  
の解決

トリインフル感染・拡大の阻止

希少鳥類の保護

**自身の知的好奇心を満たしてくれる研究に従事しつつ、**

**広く周りを見渡して自身の研究の意義付けを行い、**

**研究成果の社会還元を目指し、実現させる**

生命科学研究科・田村宏治 教授

研究活動一般の支援

加齢医学研究所・松居靖久 教授

生殖細胞研究におけるメンター

工学研究科・森本展行 准教授

マテリアル供与

名古屋大学医・宮田卓樹 教授

AFMを用いた弾性解析

名古屋大学農・吉村崇 教授

トリTG研究