

PRESS RELEASE (2026/04/06)

生殖細胞とがん細胞は同じ動きで血管外へ脱出する

～がん転移の理解を深め、転移を抑える新たな治療戦略に期待～

ポイント

- ① がん細胞と鳥類の始原生殖細胞(以降、PGC) (※1)が、膜ブレブ (以降、ブレブ) (※2)と呼ばれる細胞突起を用いて血管外へ移動することを発見。
- ② 同じ細胞運動が見られる一方で、ブレブ形成を制御するカルシウムシグナルの仕組みは細胞種によって異なることを解明。
- ③ がん転移の理解を深めるとともに、転移を抑える新たな治療戦略につながる可能性。

概要

がんによる死亡の大きな原因の一つは、がん細胞が血管を通過して体の別の臓器へ広がる「血行性転移(以降、転移) (※3)」です。がん細胞が血管の外へ抜け出す「血管外遊出(※4)」は転移成立において重要な段階ですが、その細胞レベルの仕組みは十分に解明されていませんでした。

一方、発生過程では血管内を移動する鳥類の PGC も、最終的に血管の外に遊出して生殖腺へ到達します。PGC とがん細胞はいずれも血管外へ遊出する能力を持ちますが、この過程の細胞運動の仕組みがどこまで共通しているのかは明らかではありませんでした。

九州大学大学院理学研究院の齋藤大介教授・森田瑞基(システム生命科学府博士課程5年)、寺本孝行准教授の研究グループは、九州大学大学院医学研究院の池ノ内順一教授、フランス INSERM の Bertrand Pain 教授との共同研究で、鳥類の PGC と複数のヒトがん細胞の血管外遊出の過程を比較解析しました。

その結果、これらの細胞は共通して「ブレブ」と呼ばれる風船状の細胞突起を形成しながら血管壁を通過することを明らかにしました。さらに、このブレブ形成を制御するカルシウムシグナルの仕組みは細胞の種類によって異なり、PGC および HT-1080 細胞では細胞外からカルシウムを取り込むストア作動性カルシウム流入(SOCE) (※5)が関与する一方、PC-3 細胞や MDA-MB-231 細胞では細胞内小胞体からの IP₃ 受容体(※6)依存的カルシウム放出が主要な役割を担うことがわかりました。

本研究は、血管外遊出において共通の細胞運動原理と、その制御機構の多様性を示したものであり、がん転移の理解を深める新たな視点を提供する成果です。また、PGC の移動機構との比較から、がん細胞が獲得する転移能力の進化的起源を考える上でも重要な知見となります。

本研究成果は、英国の学術誌「Nature communications」に2026年3月26日(木)付で掲載されました。

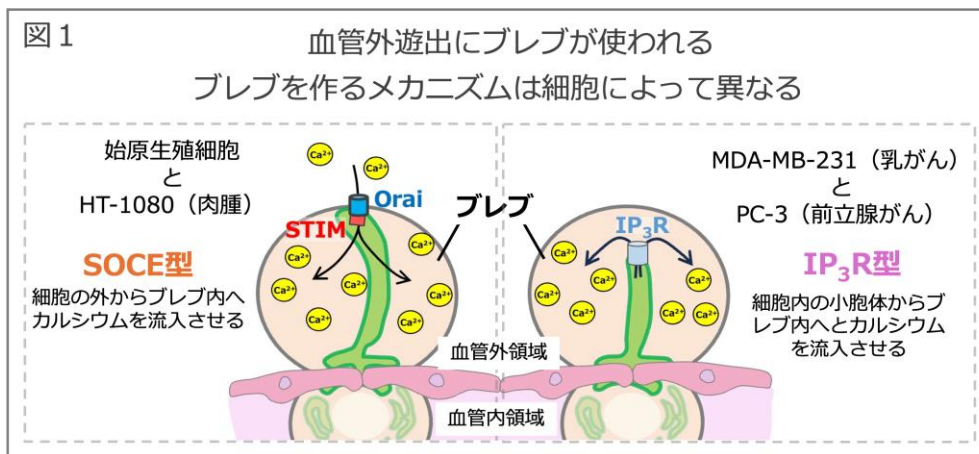


図1 今回の発見の概要

発生過程で移動するPGCと転移能力をもつがん細胞は、いずれもブレブを形成して血管外へ遊出する。本研究は、この細胞運動が両者に共通することを示した。一方で、ブレブ形成を制御するカルシウムシグナルは細胞種によって異なることを明らかにした。

【研究の背景と経緯】

がん細胞が体内の別の臓器へ広がる「転移」は、がんによる死亡の主要な原因の一つです。転移は、がん細胞が腫瘍から離れ、血管内へ侵入し、血流に乗って体内を移動した後、血管壁を通り抜けて血管の外へと移動することで成立します(図2)。この最後のステップは「血管外遊出(extravasation)」と呼ばれ、がん細胞が新しい臓器に定着するための重要な過程です。

これまでの研究では、がん細胞が血管内へ侵入するまでの過程については比較的よく調べられてきました。しかし、血管外遊出の仕組みは十分に解明されていません。その理由の一つは、この現象が体内の深部でランダムかつ短時間に起こるため、生きた状態で細胞レベルの挙動を観察することが難しいためです。これまでもマウスなどを用いて転移組織を解析する研究が行われてきましたが、多くの場合、観察できるのは固定した組織の一時的な状態に限られており、細胞がどのような動態を経て血管外へ移動したのかをリアルタイムで追跡することは困難でした。

そこで本研究グループは、生きた状態のまま細胞の挙動を観察できるモデルとして、発生中のニワトリ胚の血管を利用した「ニワトリ胚血管モデル」を開発してきました。このモデルでは、体内に近い環境を保ったまま、移植した細胞が血管の中から外へ移動する過程を高解像度でリアルタイムに観察することができます(図3)。

さらに、発生中のニワトリ胚では、PGCも血管内を移動し、最終的に血管外へ遊出して生殖腺へ到達することが知られています。

ニワトリのPGCは体外で培養や遺伝子改変を行うことが可能であり、その後胚に戻して挙動を観察することができます。この特徴を利用することで、PGCとがん細胞の血管外遊出を同一条件で比較解析す

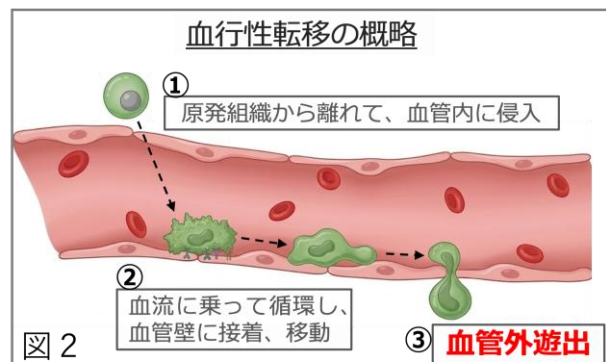


図2

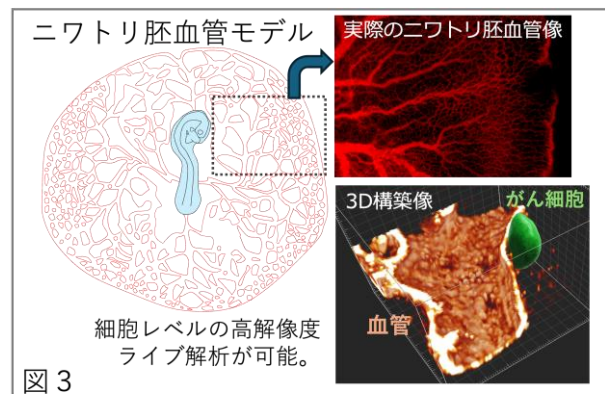


図3

ることが可能になります。

本研究では、このニワトリ胚血管モデルを用いて、がん細胞が血管外へ移動する仕組みを詳細に解析しました。さらに、その仕組みを複数のヒトがん細胞と鳥類の PGC で比較することで、血管外遊出という現象の共通原理と、その制御機構の多様性を明らかにすることを目指しました。この比較解析により、がん細胞が獲得する転移能力の進化的背景についても新たな視点を提供することが期待されます。

【研究の内容と成果】

本研究では、ニワトリ胚の血管を利用した独自の観察モデルを用いて、血管の中から外へ細胞が移動する「血管外遊出」の過程を、生きた状態で高解像度に観察しました。その結果、生殖細胞とがん細胞のいずれも、血管外へ移動する際にブレブと呼ばれる細胞膜の膨らみを形成しながら血管壁を通過することを明らかにしました(図 4)。

一方で、がん細胞では細長い細胞突起(糸状突起)を用いる場合や、ブレブと併用する様子も観察されました。

ブレブとは、細胞膜の内側にある細胞骨格が一時的に弱くなった部分に細胞内の圧力がかかることで、細胞膜が風船のように膨らむ構造です。この構造は非常に短時間で形成されるため、細胞は素早く形を変えながら移動することができます。血管内では血流や血圧などの強い力が細胞に作用するため、このような動的な細胞形態変化は血管壁を通り抜ける際に有利に働くと考えられます。

さらに本研究では、鳥類の PGC と間葉系がん細胞である HT-1080 細胞が、同じ仕組みによってブレブを形成していることを明らかにしました(図 1)。ブレブ形成には細胞内カルシウムの局所的な上昇が重要であり、これらの細胞ではストア作動性カルシウム流入(SOCE: store-operated Ca^{2+} entry)によって細胞外からカルシウムが取り込まれていました。SOCE を阻害すると

ブレブ形成が抑制され、血管外へ移動する能力も大きく低下しました(図 5)。つまり、発生過程で移動する PGC と、転移能力を持つ一部のがん細胞は、共通のカルシウムシグナル機構を利用して血管外遊出を行っていることが示されました。

一方で、別の種類のがん細胞である PC-3 (前立腺がん) や MDA-MB-231 (乳がん) では、ブレブ自体は同様に形成されるものの、その制御方法は異なっていました。これらの細胞では、細胞外からカルシウム流入ではなく、小胞体からの IP_3 受容体依存的カルシウム放出によってブレブ形成が制御されていることがわかりました。

これらの結果は、血管外遊出において細胞運動の様式(ブレブ形成)は共通である一方、その制御シグナルは細胞種によって異なることを示しています。また本研究は、発生過程で移動する PGC とがん細胞の間に共通する細胞運動の原理が存在する可能性を示しており、がん転移の理解に発生学的視点を提供する成果でもあります。

図 4 PGCとがん細胞は血管外遊出にブレブを用いる

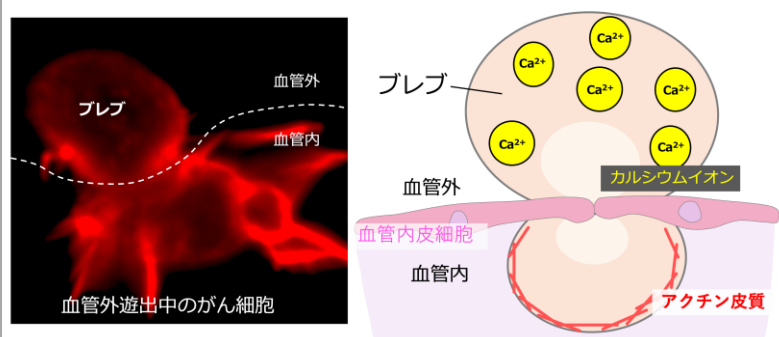
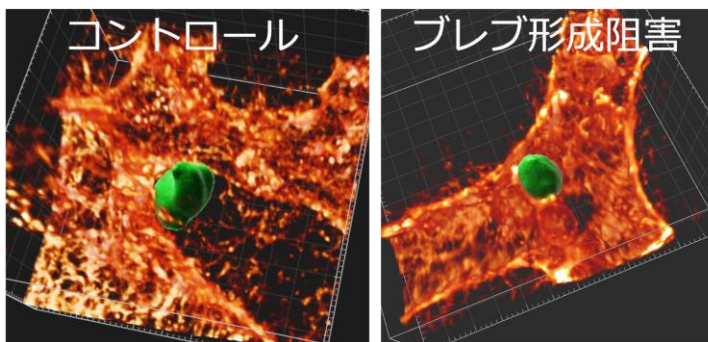


図5. ブレブ形成は血管外遊出に必要



【今後の展開】

本研究では、血管外遊出の際に細胞がブレブを形成して移動すること、さらにそのブレブ形成が細胞の種類によって異なるカルシウム制御機構によって支えられていることを明らかにしました。しかし、血管外遊出は細胞単独で起こる現象ではなく、血管を構成する内皮細胞との相互作用によって成立する過程です。今後は、血管外へ移動しようとする細胞に対して、血管内皮細胞がどのように応答するのかを明らかにすることが重要です。例えば、細胞がブレブを形成して血管壁に力を加えた際に、内皮細胞同士の接着構造がどのように変化するのか、また内皮細胞自身のカルシウムシグナルや細胞骨格がどのように再編成されるのかを解析することで、血管外遊出の全体像の理解が進むと期待されます。

また、本研究ではブレブ形成にカルシウムシグナルが重要であることが示されましたが、血管内という環境の中でどのような刺激がカルシウムシグナルを引き起こしているのかは十分に解明されていません。血流による機械的刺激や周囲の細胞から分泌されるシグナル分子など、複数の要因が関与している可能性が考えられます。これらの上流シグナルを解明することで、血管外遊出がどのように開始されるのかという基本原理に迫ることが期待されます。

さらに、本研究で明らかになったカルシウム制御機構の違いは、がん転移を抑制する新たな治療戦略につながる可能性があります。がん細胞が利用するカルシウム供給経路を特異的に阻害することで、転移の重要なステップである血管外遊出を抑制できる可能性があります。今後は、さまざまながん細胞で利用されるカルシウム制御機構を明らかにし、転移制御を標的とした新しい治療法の開発につなげていくことが期待されます。

【用語解説】

(※1) 始原生殖細胞 (PGC)・・・発生初期の生殖細胞の呼称。始原生殖細胞は胚の外で生まれ、発生の間に体内に作られる生殖腺まで移動する。鳥類の場合、その移動路として胚の血管も利用している。

(※2) 膜ブレブ・・・細胞膜の内側にある細胞骨格が一時的に弱くなった部分に細胞内圧がかかることで、細胞膜が風船のように膨らんでできる突起構造。細胞がすばやく形を変えながら移動する際に利用される。

(※3) 血行性転移・・・がん細胞などが血管へ侵入し、血流循環に乗って遠隔まで移動し、血管の外に遊出するプロセスを含む細胞移動

(※4) 血管外遊出・・・血管内を流れてきた細胞が血管壁を通りぬけ、血管の外の組織へ移動する現象。がん転移や免疫細胞の移動、発生過程における PGC の移動などで重要な過程。

(※5) ストア作動性カルシウム流入 (SOCE (Store-Operated Ca^{2+} Entry))・・・細胞内のカルシウム貯蔵庫 (主に小胞体) のカルシウム濃度が低下したときに、細胞外からカルシウムを取り込む仕組み。細胞内カルシウム濃度を維持し、細胞運動やシグナル伝達を調節する。

(※6) IP_3 受容体・・・小胞体上に存在するカルシウム放出チャンネルで、細胞内シグナル分子である IP_3 (イノシトール三リン酸) が結合すると開口し、小胞体に蓄えられたカルシウムイオンを細胞質へ放出する。細胞内カルシウムシグナルの制御に重要な役割を果たす。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (22H02634、19H04775、JP25KJ1935)、高松宮妃癌研究基金、新日本先進医療研究財団、テルモ生命科学振興財団の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Nature Communications

タイトル：Bleb-based extravasation uses conserved morphodynamics but divergent calcium control

著者名： Mizuki Morita, Manami Morimoto, Junichi Ikenouchi, Bertrand Pain, Yuji Atsuta, Yoshiki Hayashi, Takayuki Teramoto, Daisuke Saito
DOI：10.1038/s41467-026-71052-4

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院理学研究院生物科学部門 教授 齋藤 大介（サイトウ ダイスケ）

TEL：092-802-4270 FAX：092-802-4270

Mail：saito.daisuke.036@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

Kyushu University **VISION 2030**
総合知で社会変革を牽引する大学へ