2026 年 11 月 4 日

報道関係者各位

国立大学法人　奈良先端科学技術大学院大学

浸潤性の高い悪性脳腫瘍（膠芽腫）細胞を力学的に評価する新計測法を開発
～患者膠芽腫細胞の浸潤性や、抗浸潤薬候補の体外評価への応用に期待～

【概要】

奈良先端科学技術大学院大学（学長：塩﨑一裕）先端科学技術研究科 物質創成科学領域/メディルクス研究センター 生体プロセス工学研究室のヤリクン ヤシャイラ（Yalikun Yaxiaer）准教授、岡野和宣研究員と、中国・重慶大学附属重慶総合病院（重慶市医学科学院）脳神経外科の Tang Tao 准教授（本研究室出身）らの国際共同研究グループは、悪性脳腫瘍の一種である膠芽腫由来のがん細胞を流体力で一時的に変形させ、変形時の応答に加えて、その後の形態回復まで一細胞ごとに追跡し、細胞の時間依存的な力学挙動を評価するマイクロ流体計測法（時間遅延変形細胞計測, Time-Delay Deformation Cytometry: TDDC）を開発しました（図 1）。

膠芽腫は、がん細胞が周囲の脳組織に入り込みながら広がるため、浸潤性の高い、治療後も再発しやすい難治性の脳腫瘍です。膠芽腫細胞は、細胞外環境の粘度などの物理的条件に応答して細胞内シグナルが変化し、細胞骨格や接着構造を変化させます。こうした変化は、細胞の硬さや粘弾性的な力学応答、変形後の形態回復に影響し、浸潤性とも関連する可能性があります。その関係を理解するには、細胞が力を受けたときの変形だけでなく、力が弱まった後に形がどのように回復するかを評価することが重要です。

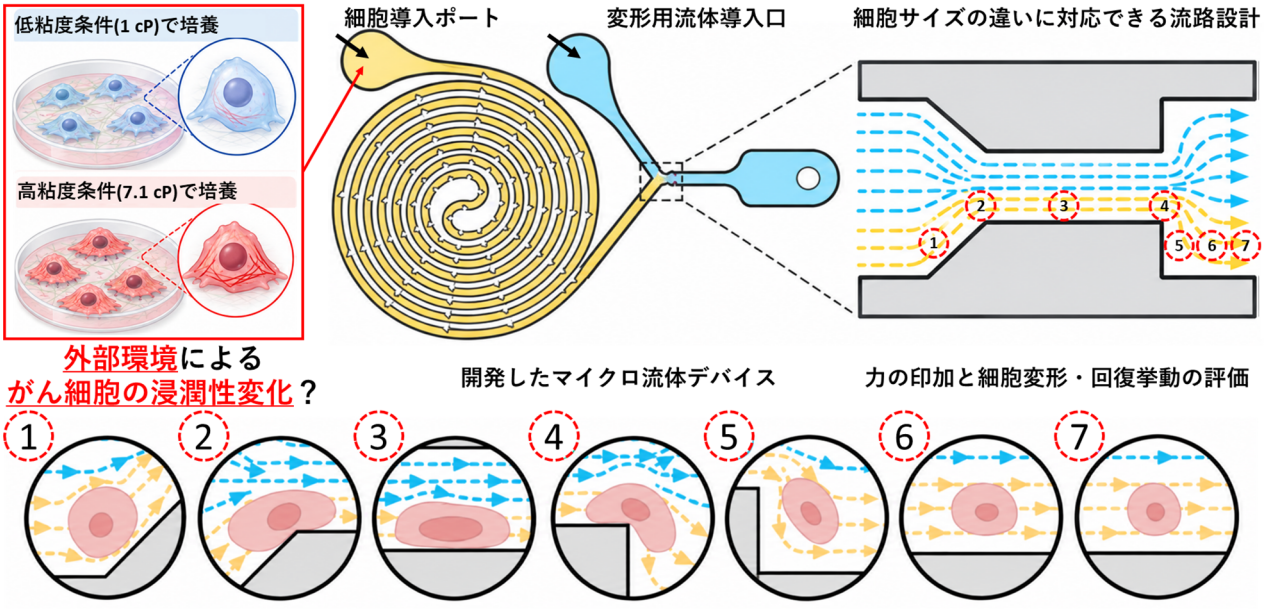


図 1. 異なる粘度条件で培養した膠芽腫細胞の力学挙動を、開発したマイクロ流体デバイス（注 1）で評価する流れを示しています。低粘度対照条件（1 cP:センチポアズ、粘度の単位）または高粘度条件（7.1 cP）で培養した細胞をスパイラル流路に導入して整列させ、別の入口から加える流体力によって測定領域で一時的に変形させます。流路内の 7 箇所で細胞形状を追跡し、負荷前、負荷中の変形に加えて、負荷後の形状回復も一細胞ごとに評価します。この計測結果を浸潤試験などの結果と照らし合わせ、細胞の力学挙動と浸潤性との関連を調べます。

研究グループは、ヒトおよびマウスの膠芽腫細胞株を、低粘度対照条件（1 cP）または高粘度条件（7.1 cP）で 1 か月間培養しました。その後、両条件の細胞を同じ測定条件下で流体力により一時的に変形させ、毎秒 1 万コマの高速撮影で、変形の過程と変形後に元の形へ戻る様子を追跡しました。その結果、高粘度条件で培養した細胞は、低粘度対照条件で培養した細胞に比べて変形に対する抵抗が大きく、浸潤試験でもより高い浸潤性を示しました。さらに、マウスを用いた実験では、脳内でより広範囲に浸潤する様子が観察されました。

これらの結果は、細胞の力学挙動の変化が浸潤性の上昇と関連する可能性を示しています。将来的には、本手法を患者由来の膠芽腫細胞の浸潤性評価や、抗浸潤薬候補の体外評価に活用できる可能性があります。

本研究成果は、2026 年 10 月 26 日（月）に学術誌『Biosensors and Bioelectronics』に掲載されました（2026 Elsevier B.V., DOI: 10.1016/j.bios.2026.119355）。

【背景と目的】

がん細胞を取り巻く細胞外環境は、臓器によって異なります。正常脳の細胞外マトリックスは、ヒアルロン酸やプロテオグリカンを多く含む一方、コラーゲンなどの線維性成分は比較的少なく、水分に富んだ柔らかな環境を形成しています。膠芽腫細胞は周囲の細胞外環境を変化させながら脳実質へ浸潤し、画像検査で確認できる腫瘍の境界を越えて広がることがあります。こうした浸潤は治療後の再発の一因と考えられており、その制御は膠芽腫治療における重要課題です。

さらに、膠芽腫では、腫瘍中心部よりも周辺の浸潤部で細胞外環境の粘度が高いことが報告されています。細胞は、周囲の粘度などの物理的刺激を感知すると、細胞内シグナルを介して細胞骨格や接着構造を再編成することがあります。こうした変化は、細胞内粘度を含む細胞全体の粘弾性などの力学特性に影響し、外部の力を加えたときの変形の程度や、負荷後に形状が回復するまでの時間・変形量など力学挙動で表れます。

特に、膠芽腫細胞が脳組織内を浸潤する際には、周囲の組織構造に合わせて変形しながら移動します。そのため、変形や形状回復の挙動を定量することは、浸潤性に関わる細胞の力学的な状態を捉える手がかりになります。ただし、力学挙動だけで浸潤性そのものを直接測るのではなく、浸潤試験などの結果と照らし合わせて、その関連を評価する必要があります。現状では、高粘度環境への長期曝露によって膠芽腫細胞の力学挙動がどう変化し、それが浸潤性とどのように関わるのかは、十分に明らかになっていません。

そこで本研究では、**膠芽腫の浸潤部周辺で報告されている細胞外粘度を参考に設定した高粘度条件に着目し、その環境への適応に伴う膠芽腫細胞の力学挙動の変化と浸潤性との関連を明らかにすることを目的としました。**

【従来の課題と本手法の特徴】

膠芽腫細胞の力学挙動を測定する方法として、原子間力顕微鏡（AFM）やマイクロ流体デバイスを用いた手法があります。AFM は、微細な探針で細胞を押し込むことで硬さなどを精密に評価できますが、測定に時間を要するため、一度に評価できる細胞数は限られます。測定条件にもよりますが、1 細胞あたり数分から十数分かかる場合があります。

一方、図 2 左に示すマイクロ流体デバイスを用いた手法では、狭窄部を通過させる、高速の流れを利用する、複数の流れで負荷を加えるなどして細胞を変形させ、多数の細胞を測定できます。ただし、代表的な手法では負荷中の変形を評価するものが多く、負荷を取り除いた後に細胞の形状がどのように回復するかを、同じ細胞で続けて追跡することは容易ではありません。

図 2 右に示す**本研究の時間遅延変形細胞計測（TDDC）では、負荷による変形だけでなく、その後の形状回復まで細胞ごとに追跡します**。このように、細胞への負荷を制御しながら、変形から回復までの力学挙動を連続して評価できる手法が求められていました。

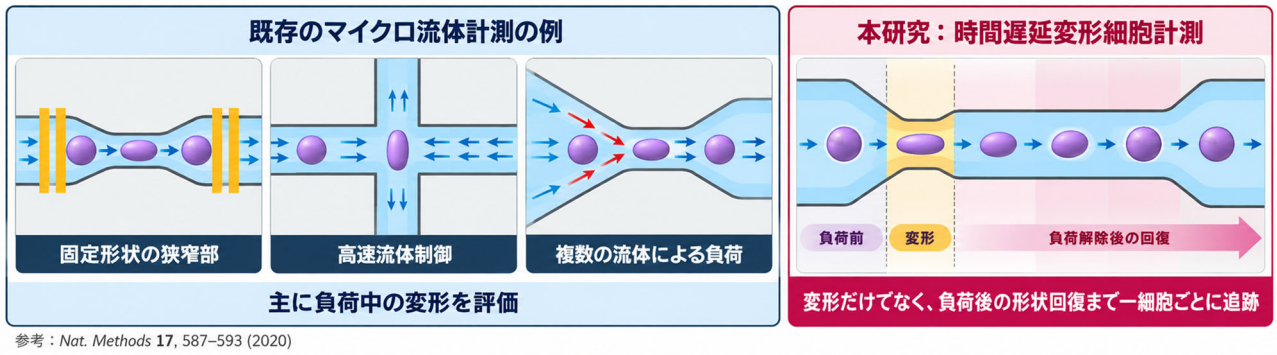


図 2.　細胞の力学挙動を計測する既存手法と本研究の手法の比較。既存手法（左）では、固定形状の狭窄流路や流速制御、せん断流・伸長流・粘弾性流体などを利用して細胞に力学的負荷を加え、主に負荷中の変形を評価します。一方、本研究の時間遅延変形細胞計測（右）では、流路内の複数位置で細胞ごとの形状変化を追跡し、流体力による変形から負荷後の形状回復までの力学挙動を定量評価します。

【本研究の手法と得られた結果】

まず、ヒト膠芽腫細胞株 U-251 および LN-229、ならびにマウス膠芽腫細胞株 GL261 を、低粘度対照条件（1 cP）または高粘度条件（7.1 cP）で 1 か月間培養しました。その後、細胞をマイクロ流体デバイスのスパイラル流路に導入して整列させ、下流の変形領域へ送りました。この領域では（図 3）、別の入口から導入した流体によって細胞に流体力を加え、一時的に変形させた後、形状が回復する過程を観察します。①は流体力の印加開始時、②～④は細胞の変形過程、⑤～⑦は負荷後の形状回復過程を示します。細胞を固定幅の狭窄部に押し込む方式とは異なり、流体力で細胞を変形させるため、流路の詰まりを抑え、サイズの異なる細胞にも適用しやすい構造です。

両条件で培養した細胞に同じ測定条件で流体力を加え、毎秒 1 万コマの高速撮影により、流路内の複数位置（①～⑦）で形状変化を追跡しました（図 3 には U-251 細胞のデータを示します）。撮影画像から、細胞が画像上で占める投影面積と、形状の細長さを表す偏心率を算出しました。偏心率は、値が大きいほど細胞が細長い形状であることを示します。これら二つの指標の位置ごとの変化から、細胞の変形の程度と、約 1.3 ミリ秒の観察区間における負荷後の形状回復を一細胞ごとに評価しました。なお、投影面積は撮影画像上で測定した面積であり、細胞の体積そのものを示すものではありま

せん。また、本手法による計測を別の観点から補完するため、細胞の硬さを表す指標の一つであるヤング率を、原子間力顕微鏡（AFM）で別途測定しました。

その結果、高粘度条件で培養した細胞では、対照細胞に比べて変形への抵抗が大きいことが示されました。また、細胞の力感知に関するPIEZO1（注2）を介したカルシウム応答と、その下流で形や動きの制御を行うROCK（注3）に関連する細胞骨格の変化が、細胞の力学挙動および浸潤性に関与することが示されました。

別途実施した細胞浸潤試験では、高粘度条件で培養した細胞の浸潤性が高まっていました。さらに、マウス脳の組織切片でも（図4）、高粘度条件で培養した細胞を移植した群（図4(b)）では、低粘度対照群（図4(a)）に比べて、より広範な浸潤が観察されました。これらの結果は、高粘度環境への適応に伴う細胞の力学挙動の変化が、膠芽腫細胞の浸潤性の上昇と関連する可能性を示しています。

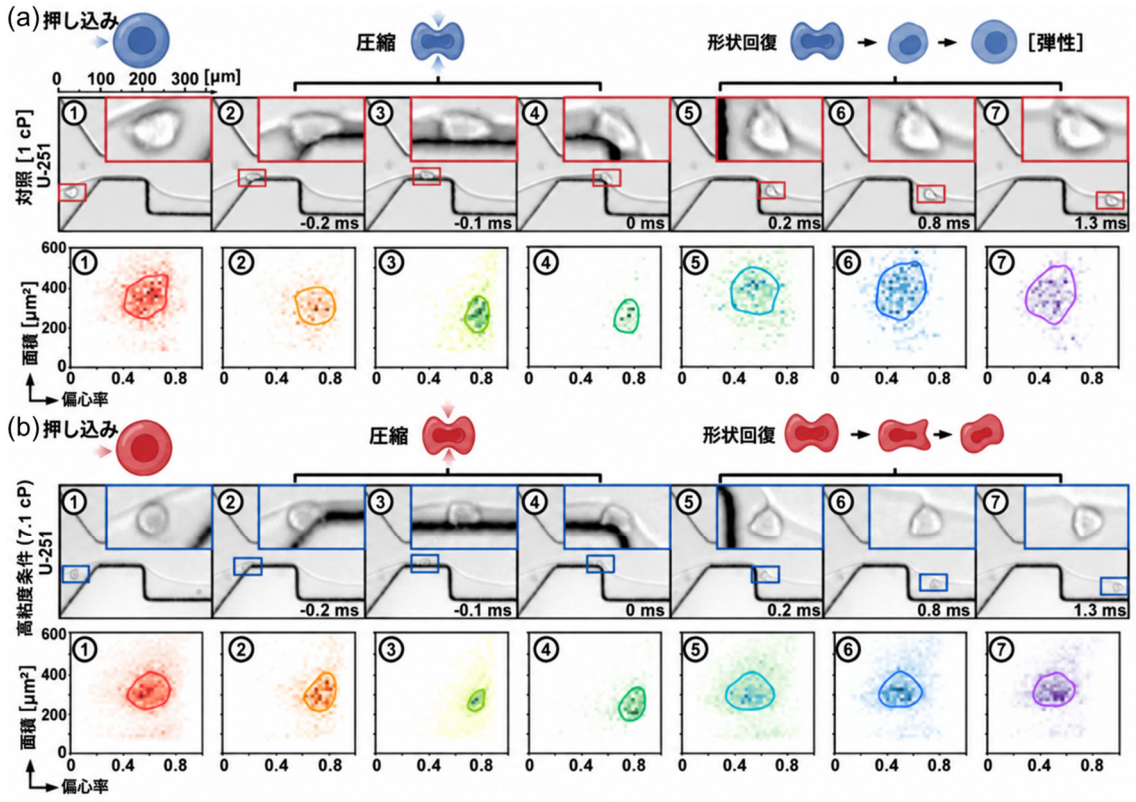


図3. 細胞変形・回復ダイナミクス計測法による膠芽腫細胞の力学挙動の評価。（a、b）低粘度対照条件（1 cP、a）および高粘度条件（7.1 cP、b）で培養したU-251細胞の代表画像。流体力による細胞の変形と、その後の形状回復を、流路内の7箇所（①～⑦）で追跡した。①は流体力の印加開始時、②～④は細胞の圧縮・変形過程、⑤～⑦は流体力の作用後の形状回復過程を示す。各位置の画像下には、細胞投影面積および偏心率の分布を示す。

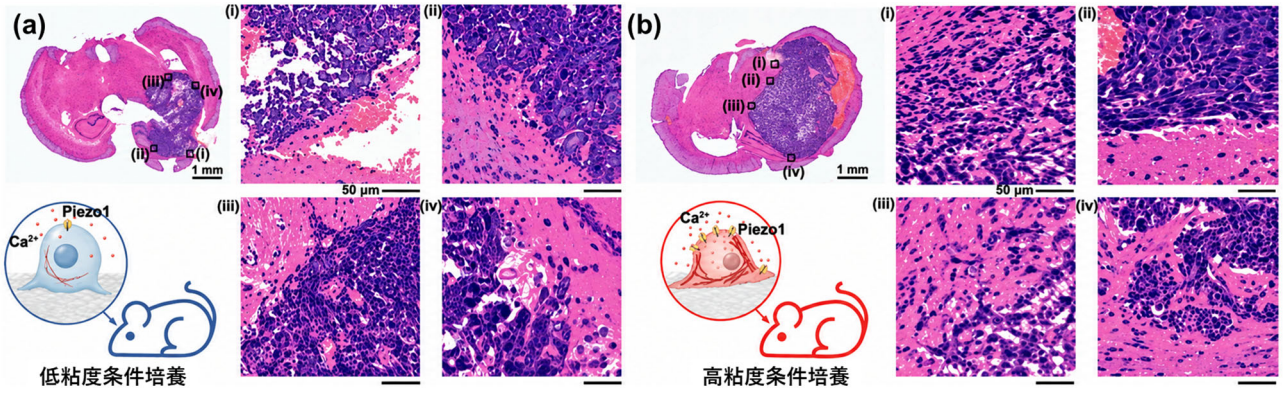


図 4.　低粘度条件で培養した対照 GL261 細胞移植群（a）および高粘度条件で培養した GL261 細胞移植群（b）のマウスから得た代表的なヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色法（注 4）を施した脳切片。腫瘍辺縁部と浸潤パターンを示す。高粘度条件群（b）では、低粘度条件対照群（a）に比べ、腫瘍辺縁から離れた脳実質内にも腫瘍細胞が散在し、より広範な浸潤が認められた。

【本研究の意義】

本手法を患者由来の膠芽腫細胞に適用し、一細胞ごとの変形・形状回復挙動と浸潤性との関係を明らかにすることが期待されます。浸潤試験などの機能評価と組み合わせれば、腫瘍細胞集団に含まれる力学挙動の多様性を捉え、浸潤性の高い細胞集団を評価する指標になります。特に、細胞集団の平均値だけでは見えにくい細胞間の違いを捉えることで、膠芽腫の浸潤性をより詳しく理解する手がかりとなる可能性があります。

また、薬剤処理の前後で力学挙動を比較し、浸潤試験の結果と照合することで、抗浸潤薬候補が細胞の力学的な状態や浸潤性に及ぼす影響を体外で評価する方法への発展が期待されます。患者由来細胞での評価と薬剤応答の検証が進めば、将来的には患者ごとの腫瘍細胞の性質に応じて、抗浸潤薬候補を検討するための研究基盤となる可能性が期待できます。

さらに、本手法の計測原理は、膠芽腫以外のがん種にも応用できる可能性があります。その際は、がん種や臓器によって異なる細胞外環境や浸潤様式を考慮し、粘度、組織の硬さなどを反映した条件を設定する必要があります。各がん種で力学挙動と浸潤性との関係を検証することで、細胞の力学挙動を手がかりに、がん細胞の環境適応や浸潤性を評価する幅広い研究への展開が期待されます。

－－－

【補足説明】

注 1　マイクロ流体デバイス：半導体の製造などに用いられる微細加工技術を利用して作製する、髪の毛ほどの幅の微細な流路を備えた装置。少量の液体や細胞を精密に扱うことができる。本研究では、流路内の流れによって細胞を整列させ、流体の力で変形させることで、変形から形状回復までの過程を撮影・解析するために用いている。

注 2　PIEZO1：piezo-type mechanosensitive ion channel component 1（ピエゾ型機械刺激受容性イオンチャネル構成因子 1）：細胞膜にある、力学刺激で開くイオンチャネル。膜に力が加わると開き、カルシウムイオン（Ca^{2+}）などが細胞内に流入してシグナルを生じる。膠芽腫細胞でも、機械刺激に応じた PIEZO1 の働きが報告されている。

注 3　ROCK（ロック）：Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase（Rho 関連コイルドコイル含有タンパク質キナーゼ）：細胞内で働く酵素（Rho キナーゼ）。アクチンやミオシンからなる細胞骨格の張力・収縮を調節し、細胞の形や移動に関わる。

注4　ヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色法：組織を染めて顕微鏡で観察しやすくする方法で、一般に細胞核は青紫色、細胞質や組織成分はピンク色に見える。脳切片では、腫瘍の境界や、腫瘍細胞が周囲の脳組織へどのように広がっているかを観察するために使われる。

【掲載論文】

タイトル：*Time-delay deformation cytometry reveals a Piezo1-dependent viscomechanical transition driving glioblastoma invasion*
著者：Cheng Zeng, Chao Xu, Chuan Shao, Gang Zhang, Yi Jian, Pei Qin, Lan Deng, Haotian Jiang, Yigang Shen, Xinghua Pan, Ming Li, Kazunori Okano, Yaxiaer Yalikun*, Nan Wu*, Tao Tang*.
*は責任著者

掲載誌：Biosensors and Bioelectronics（2026 Elsevier B.V.）Volume 316, 2027,119355,
DOI:10.1016/j.bios.2026.119355

【お問い合わせ先】

＜研究に関すること＞
奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 物質創成科学領域 生体プロセス工学研究室
准教授　ヤリクン ヤシャイラ　（日本語対応可）
TEL：0743-72-6096　FAX：0743-72-6133　E-mail：yaxiaer@ms.naist.jp

＜報道に関すること＞
奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 渉外企画係
TEL：0743-72-5112　FAX：0743-72-5011　E-mail：s-kikaku@ad.naist.jp