

# 広橋細胞形象プロジェクト



総括責任者 広橋 説雄

(国立がんセンター 研究所副所長)

研究期間 1993年10月～1998年9月

細胞のとり形態には細胞の増殖と分化を制御し、その構成する多細胞社会である組織の構築と維持に関わる豊富な情報が凝縮されています。本プロジェクトは、細胞のとり形態を細胞の機能と多細胞社会の秩序を総合的に表現するものと捉え、これに関わる遺伝子や機能分子の探索および機能の解明を進め、さらに研究を効率よく進めるために新しい実験技術や細胞の三次元観察法の探索と開発を行いました。

研究では、CT技術を光学顕微鏡に応用した生きた細胞の三次元観察法の開発、細胞の形態情報に基づいて形態に関わる遺伝子探索が効率よくできる実験技術の開発、組織構築に重要な細胞間接着分子の新規遺伝子の同定や動態の解析、癌の転移性に深く関わる培養系での癌組織の再構築モデルの確立や遺伝子の単離などの成果が得られました。これらの成果は分子病理学と呼べる新たな学問分野の発展に大いに貢献するものと期待されます。

## 成果

### 細胞・組織の新しい三次元観察法の開発

---

細乱や組織を生きた状態で三次元観察するための新しい方法として、X線CT（コンピュータ・トモグラフィ）法と類似の原理による走査型光CT顕微鏡鏡を考案しシステムを試作して、生きた細胞の明瞭な三次元像を得た。

### 新しいカドヘリン分子の同定とカドヘリンの動態解析

---

重要な細胞間接着分子群であるヒト・カドヘリン分子を、新たに3種類同定し一次構造や種々の特性を明らかにし、また、細胞接着状態の強弱とカドヘリン分子の2量体形成能との間に相関関係があることが明らかになった。

## 形態情報に基づく遺伝子探索のための新手法の開発

---

組織を構成している種々の細胞の形態とそこでの遺伝子の発現のパターンに基づき、未知遺伝子の探索が効率良くできる多検体の迅速処理が可能な *in situ hybridization* 法を開発し、幾つかの新規遺伝子を単離した。

## 培養系での癌組織再構築と再構築癌組織の形態的差異の解析

---

株化大腸癌細胞を用いて三次元培養系での癌組織の再構築を行い、再構築された癌組織は形態的差異から三群に分類でき、転移能などの臨床的知見による分類と良く一致することを示し、この分類の基となる遺伝子を複数単離した。

## GFP 融合蛋白質を用いた細胞内局在蛋白質の解析

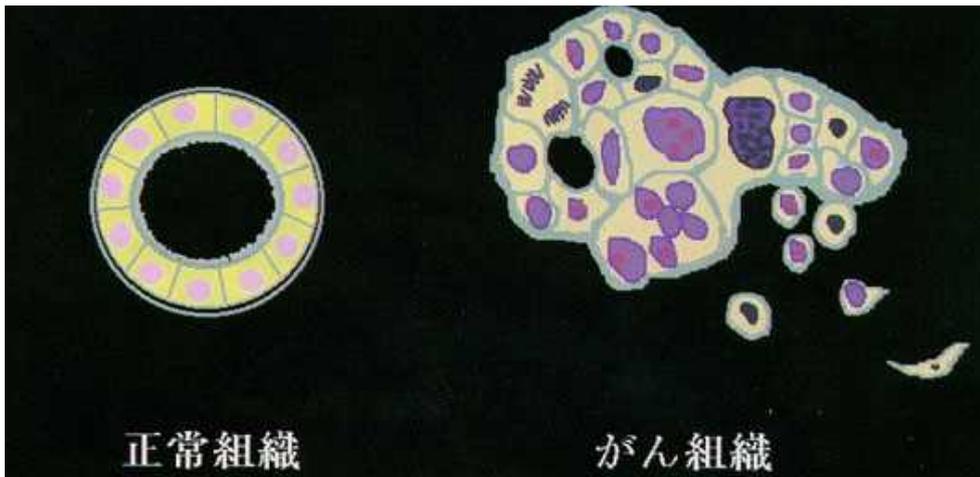
---

細胞内での蛋白質の局在に基づき細胞極性の成立に関わる遺伝子を効率よく探索するため、自家発光性の蛋白質 GFP を分子細胞生物学的タグに用いて未知遺伝子を探索する手法を開発し、新規核移行シグナルの存在等を明らかにした。

## 器官形成における組織間相互作用に関わる遺伝子の探索

---

器官形成における組織間相互作用の解析をニワトリをモデルとした実験系で進め、砂嚢間充織に特異的に発現している消化管の平滑筋分化に関わると考えられる遺伝子を単離し、その一次構造や特性を明らかにした。



▲正常上皮細胞とがん細胞には細胞接着、極性そして核形態に顕著な差が認められる

## 研究成果

- [研究成果ビデオ](https://www.jst.go.jp/erato/research/old.html)  
<https://www.jst.go.jp/erato/research/old.html>
- [研究成果集](https://www.jst.go.jp/erato/research_area/completed/hisk_pj/results_1993-98_hirohashi.pdf)  
[https://www.jst.go.jp/erato/research\\_area/completed/hisk\\_pj/results\\_1993-98\\_hirohashi.pdf](https://www.jst.go.jp/erato/research_area/completed/hisk_pj/results_1993-98_hirohashi.pdf)