

# 生理活性制御学

教授：井垣 達吏 准教授：大澤 志津江 助教：榎本 将人  
特定助教：谷口 喜一郎



## 研究概要

近年の分子細胞生物学の発展により、細胞の多様な振る舞いを分子レベルで説明できるようになってきたが、個々の細胞挙動がどのように相互連絡して「細胞集団としての機能」が生み出され、多細胞生命システムが構築されるのか、その仕組みはほとんど分かっていない。当研究室では、細胞同士の「競争」と「協調」という現象に着目してその分子機構を解析することで、器官発生や組織恒常性維持を支える細胞間コミュニケーションの基本原則、老化のメカニズム、さらにはその破綻によって引き起こされるがんの発生・悪性化機構の解明を目指している。

細胞間コミュニケーション機構を生体レベルで解明するために、その解析に最も効果的なショウジョウバエをモデル生物として用いている。ショウジョウバエの大きなアドバンテージである遺伝学的解析、イメージング解析、および分子細胞生物学的解析技術を駆使するとともに、ショウジョウバエで明らかになった基本原理を哺乳動物細胞系に適用して解析することで、その普遍性の解明を目指している。

### 1) 「細胞競争」の分子機構とその生理的役割に関する研究

生態系で見られるような生物個体間の生存競争に類似の現象が、多細胞生物を構成する細胞間のレベルにも存在することが近年明らかとなり、「細胞競争 (cell competition)」と名付けられた。すなわち細胞競争とは、同種の細胞間で相対的に「適応度」の高い細胞 (winner) が低い細胞 (loser) を積極的に集団から排除する現象であるが、その分子メカニズムはいまだ不明な点が多い。細胞競争の役割としては、組織に生じた異常細胞の排除、幹細胞ニッチにおける優良幹細胞の選別、がん細胞による周辺組織の駆逐など様々な生命現象が示唆されているが、その生理的意義についてもいまだ不明な点が多い。私たちの研究室では、様々な細胞競争モデル系を確立し、細胞競争の分子機構とその生理的役割、さらにはがんを始めとする種々の病態における細胞競争の役割と分子機構の解析を進めている。

ヒトのがんのほとんどは上皮由来である。上皮由来がんの発生・進展には、上皮細胞の頂底軸方向の極性 (apico-basal 極性) の崩壊が深く関与すると考えられている。私たちは、極性が崩壊したがん原性細胞がその

周囲を正常細胞に囲まれると細胞競争の「loser」となって上皮組織から積極的に排除されることを見だし、そのメカニズムを解析してきた。このことは、細胞競争が細胞間コミュニケーションを介した「組織内在性のがん抑制機構」を担っていることを意味している。私たちは、極性崩壊以外にも様々な細胞変化や突然変異によって細胞競争が引き起こされることを見だし、その分子機構の解析を進めている。また、実際に細胞競争が生体内で「いつ」「どこで」「どのようなメカニズムで」引き起こされ、発生過程における器官構築や老化、がんをはじめとする種々の病態発現に貢献しているのかを解析するとともに、理論家との共同研究を通じて細胞競争数理モデルを構築し、細胞間コミュニケーションを介した動的な恒常性維持システムの普遍法則の解明を目指している。

### 2) 細胞間コミュニケーションを介したがんの発生・悪性化機構に関する研究

がんの発生・進展過程において、がん細胞を取り巻く微小環境が重要な役割を果たすことが近年分かってきた。しかし、がん微小環境の構築機構やそれによる腫瘍悪性化機構はいまだ不明な点が多い。私たちは、ショウジョウバエ腫瘍形成・悪性化モデルを確立し、細胞間コミュニケーションを介したがんの発生・悪性化機構の生体レベルでの解析を進めてきた。これまでに、がん遺伝子 Ras の活性化とミトコンドリアの機能障害を同時に起こした変異細胞が炎症性サイトカイン Upd (IL-6 ホモログ) を産生・分泌し、その周辺の良性腫瘍を Hippo 経路依存的に悪性化することを明らかにしてきた。また、この変異細胞が細胞老化を起こし、SASP を介してがん悪性化を促進することを見だし、その機構を明らかにした。さらに、がん遺伝子 Src を活性化した変異細胞が Hippo 経路を介して周辺細胞の過剰な増殖を引き起こすことも見出した。これらの解析系を利用して、細胞同士の「協調」による腫瘍悪性化の基本原則を遺伝学的に解析するとともに、異なるがん遺伝子を活性化した細胞同士の相互作用を解析するための新たなショウジョウバエモデルを構築し、その解析を進めている。さらに、ショウジョウバエで得られた知見を哺乳類培養細胞系で解析し、細胞間コミュニケーションを介した腫瘍形成・悪性化機構の普遍法則の解明を目指している。

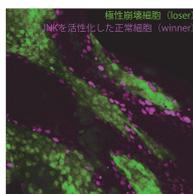


図1 上皮組織で起こる細胞競争



図2 ショウジョウバエ脳に浸潤・転移する腫瘍

## 主要論文

- Yamamoto *et al.*,  
The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumour-suppressive cell competition”  
*Nature*, 542, 246-250 (2017)
- Vaughn and Igaki  
Slit-Robo repulsive signaling extrudes tumorigenic cells from epithelia”  
*Developmental Cell*, 39, 683-695 (2016)
- Nakamura *et al.*,  
Mitochondrial defects trigger proliferation of neighbouring cells via a senescence-associated secretory phenotype in *Drosophila*  
*Nature Communications* 5, 5264 (2014)
- Ohsawa *et al.*,  
Mitochondrial defect drives non-autonomous tumour progression through Hippo signalling in *Drosophila*.  
*Nature*, 490, 547-551 (2012)
- Ohsawa *et al.*,  
Elimination of oncogenic neighbors by JNK-mediated engulfment in *Drosophila*.  
*Developmental Cell* 20, 315-328 (2011)