

# 生体から不良細胞を除去する「細胞競合」の仕組みの一端を解明

～不良細胞は小胞体ストレス応答機構を使ってタンパク質合成量を低下させ除去される～

## 概要

生体内に生まれた不良細胞は近接する正常細胞によって除去されることが知られており、この現象は「細胞競合<sub>1</sub>」と呼ばれています。細胞競合は異常細胞やがん細胞を生体から除去するための重要な機構と考えられていますが、そのメカニズムはまだよくわかっていません。

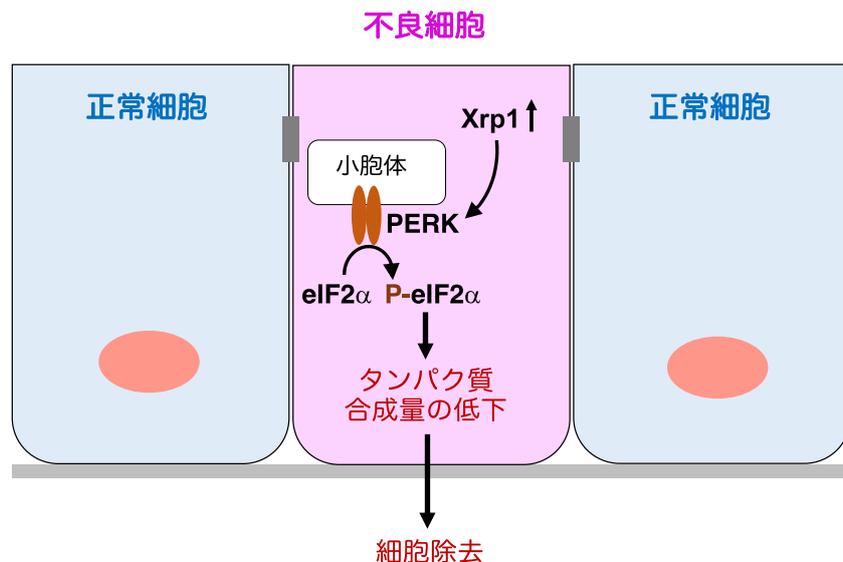
細胞競合によって除去される不良細胞では、なぜか共通してタンパク質の合成量が低下していることが知られていました。この「タンパク質合成量の低下」の仕組みを明らかにすることができれば、細胞競合のメカニズムの解明に大きく近づくことができると考えられてきました。

今回、京都大学大学院生命科学研究科の越智直孝 博士課程学生、井垣達吏 同教授らは、ショウジョウバエを用いて細胞競合を引き起こす遺伝子変異を探索した結果、小胞体ストレス<sub>2</sub>を起こした細胞が細胞競合によって排除されることを見つけました。小胞体ストレスを起こした細胞では、小胞体ストレス応答<sub>3</sub>の1つである PERK-eIF2 $\alpha$ 経路が活性化することでタンパク質合成量が低下することが知られています。

興味深いことに、小胞体ストレスを起こしていなくても、転写因子 Xrp1<sub>4</sub>の発現量が増大した不良細胞では PERK-eIF2 $\alpha$ 経路が活性化してタンパク質合成量が低下することがわかりました。

本研究により、生体内に生まれた不良細胞は Xrp1 タンパク質の発現量を増大することで PERK-eIF2 $\alpha$ 経路を介してタンパク質合成量を低下させ、これが目印となって近接する正常細胞によって排除されることが示唆されました。今後、タンパク質合成量の低下が細胞除去に至るメカニズムを解明することで、細胞競合現象の全貌が解明されると期待されます。

本研究成果は、2021年12月7日に、米科学誌 PLOS Genetics に掲載されました。



## 1. 背景

動物の生体内に生まれた不良細胞は、正常細胞との相互作用によって積極的に除去されることが知られており、この現象は「細胞競合」と呼ばれています。

細胞競合は、組織の恒常性維持やがんの抑制に重要な役割を果たすと考えられていますが、そのメカニズムはまだよくわかっていません。

細胞競合によって除去される不良細胞に見られる共通の特徴として、タンパク質合成量の低下が知られています。しかし、不良細胞でどのようにしてタンパク質合成量が低下するのかわかっていませんでした。これが明らかになれば、細胞競合のメカニズムの解明に大きく近づけると考えられていました。

## 2. 研究手法・成果

ショウジョウバエをモデル生物として用い、様々な遺伝子変異を誘導して、細胞競合によって排除される不良細胞を生み出す遺伝子変異（細胞競合を引き起こす細胞内現象）を探索しました。

その結果、小胞体ストレスを引き起こす遺伝子変異を誘導した細胞が、周囲の正常細胞との相互作用（細胞競合）によって除去されることがわかりました。

小胞体ストレスを起こした細胞では、小胞体膜タンパク質 PERK によってタンパク質翻訳開始因子 eIF2 $\alpha$  がリン酸化されます（小胞体ストレス応答）。eIF2 $\alpha$  がリン酸化されると、細胞内のタンパク質合成量が低下することが知られています。

興味深いことに、小胞体ストレスを起こしていなくても、細胞競合によって排除される不良細胞では共通して PERK-eIF2 $\alpha$  経路を介してタンパク質合成量が低下していることがわかりました。

これらの不良細胞では、細胞競合の制御因子として知られる転写因子 Xrp1 の発現量が上昇しており、これにより PERK-eIF2 $\alpha$  経路が活性化してタンパク質合成量が低下することがわかりました。

これら Xrp1 や PERK の発現を不良細胞内で阻害すると、細胞競合が起こらなくなることがわかりました。

本研究により、生体内に生まれた不良細胞は Xrp1 の発現量を増大することで PERK-eIF2 $\alpha$  経路を介してタンパク質合成量を低下させ、これにより細胞競合によって排除されることがわかりました。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究により、細胞競合で除去される不良細胞内でタンパク質合成量が低下する仕組みが明らかになりました。今後、タンパク質合成量の低下が細胞除去に至るメカニズムを解明することで、細胞競合現象の全貌が明らかになるものと期待されます。

細胞競合は、がん細胞の排除や寿命の延長など、生体にとって重要な役割を果たすことが示唆されつつあります。今後、本研究で明らかになった小胞体ストレス応答のメカニズムに着目することで、細胞競合を生体内で捉え、それを制御する方法論を確立できる可能性が見えてきました。それにより、細胞競合の新たな役割の発見や医学への応用が期待されます。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、学術変革領域研究 (A)「多細胞生命自律性」、新学術領域研究「マルチモードオートファジー」、および AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」のサポートを受けて実施されました。

## <研究者のコメント>

(京都大学大学院生命科学研究科システム機能学分野・博士課程3年・越智直孝)

細胞競合は生体内に生じた不良細胞が周囲の正常細胞によって排除される現象です。不良細胞に見られる特徴として、タンパク質合成量の低下が知られていましたが、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。本研究から、このタンパク質合成量の低下が小胞体ストレス応答を介した経路で誘導されることが明らかになりました。今後、小胞体ストレス応答に着目することで、生体内における細胞競合を検出できるようになるかも知れません。

## <用語解説>

1. 細胞競合：生体内において性質の異なる2種類の細胞が近接した際、一方の細胞が生き残り他方の細胞が排除される現象。ショウジョウバエを用いた研究が進んでおり、哺乳類においても同様の現象が確認されている。
2. 小胞体ストレス：小胞体内に異常タンパク質（折り畳みの異常により凝集したタンパク質など）が蓄積した状態。この状態が解消されなければ細胞毒性を引き起こす。
3. 小胞体ストレス応答：小胞体ストレスによって引き起こされ、小胞体内の異常タンパク質蓄積を解消する応答機構。小胞体ストレス応答の1つである進化的に保存された PERK-eIF2 $\alpha$  経路は、細胞内のタンパク質合成量を一時的に低下させることで小胞体内での異常タンパク質の折り畳みを促進する
4. Xrp1：ショウジョウバエがもつストレス応答性の転写因子で、細胞競合に必要であることが報告されている。現在までに哺乳類のホモログ分子は見つかっていない。

## <論文タイトルと著者>

タイトル：Cell competition is driven by Xrp1-mediated phosphorylation of eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$   
(細胞競合は Xrp1 を介した eIF2 $\alpha$  のリン酸化によって駆動される)

著者：Naotaka Ochi, Mai Nakamura, Rina Nagata, Naoki Wakasa, Ryosuke Nakano, and Tatsushi Igaki

掲載誌：PLOS Genetics DOI：https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009958