

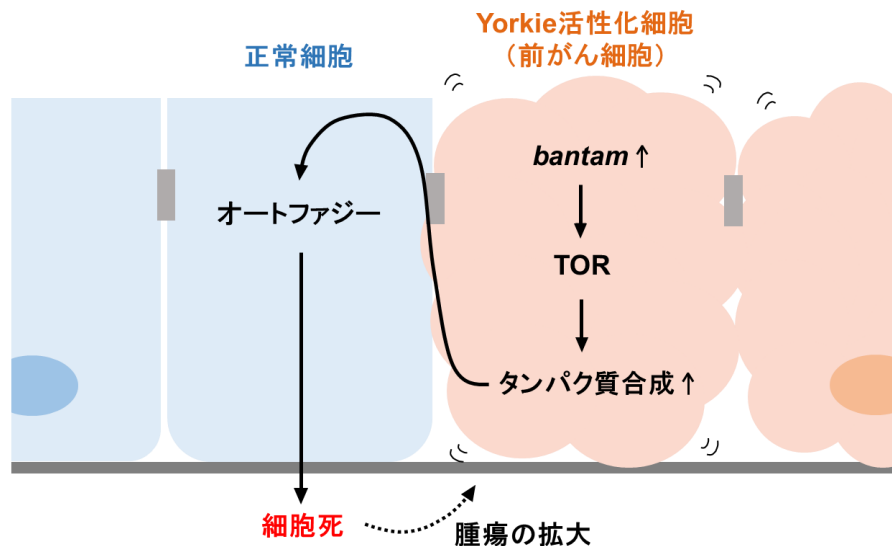
前がん細胞が正常細胞を駆逐する仕組みを説明

— がんの「スーパーコンペティション」に着目した新たな治療法開発へ期待 —

概要

組織中に生じた前がん細胞は、周りの正常細胞に細胞死を誘導して領地を拡大していくことが知られており、この現象は「スーパーコンペティション₁」と呼ばれています。しかし、スーパーコンペティションのメカニズムやそのがん化における役割はよくわかっていませんでした。ショウジョウバエにおいて、がん促進タンパク質 Yorkie₂ (ヒトでは YAP と呼ばれる) が活性化した細胞は前がん細胞となり、スーパーコンペティションによって領地を拡大していくことが知られています。今回、京都大学大学院生命科学研究科 井垣達吏 教授、永田理奈 研究員、名古屋大学 大澤志津江 教授、東京理科大学 近藤周准教授、国立遺伝学研究所 齋藤都暁 教授らの共同研究グループは、このショウジョウバエモデルを用いてスーパーコンペティションのメカニズムを解析しました。その結果、前がん細胞は bantam と呼ばれる マイクロ RNA₃ の発現上昇を介して TOR₄ シグナルを活性化し、これによりタンパク質合成能を高めていることがわかりました。そして、これにより隣接する正常細胞に オートファジー₅ が誘導され、細胞死が起こることがわかりました。正常細胞でオートファジーを阻害すると細胞死が阻害されるだけでなく、前がん細胞の腫瘍化が抑制されたことから、スーパーコンペティションが腫瘍形成に重要な役割を果たしていることがわかりました。今回明らかになったメカニズムに関わる分子群はヒトにも存在しているため、今後スーパーコンペティションに着目した新たながん治療法の開発につながる可能性が期待されます。

本研究成果は、2022年2月7日（現地時刻）に、米科学誌「Current Biology」にオンライン掲載されました。



1. 背景

生体内で近接する細胞同士は常に互いの「質」を比べ合っており、ある程度の質の差が生じると一方の細胞が細胞死を起こして組織から排除されます。このような細胞同士の競合的な排除現象は「細胞競合」と呼ばれています。細胞競合現象の中でも特に、前がん細胞が近隣の正常細胞に細胞死を起こして排除する現象は「スーパーコンペティション」と呼ばれ、がんの発生に密接に関わると考えられてきました。しかし、スーパーコンペティションの分子メカニズムやがん化における役割はよくわかっていませんでした。今回、ヒトやショウジョウバエでスーパーコンペティションを起こすことが知られているがん促進タンパク質 Yorkie（ヒトでは YAP）を活性化した前がん細胞に注目し、スーパーコンペティションのメカニズムとそのがん化における役割を、ショウジョウバエを用いて解析しました。

2. 研究手法・成果

ショウジョウバエ幼虫の上皮組織（複眼原基）に Yorkie を活性化した細胞の集団（Yorkie クローン）を誘導すると、Yorkie クローンは周りの正常細胞に細胞死を起こしながら組織内を拡大していきます（スーパーコンペティション）。その結果、ショウジョウバエが成虫になる頃には頭部に腫瘍が形成されます。この現象を利用して、スーパーコンペティションを引き起こすのに必要な遺伝子を探索しました。具体的には、ショウジョウバエ幼虫の複眼原基で Yorkie クローンの周りの正常細胞の遺伝子を一つ一つ破壊していき、成虫頭部の腫瘍形成が抑制されるものを探索しました。その結果、正常細胞でオートファジー関連遺伝子が破壊されると、頭部の腫瘍が小さくなることがわかりました。また、前がん細胞の周りの正常細胞で実際にオートファジーが活性化していることもわかりました。さらなる解析により、オートファジーの活性化により細胞死遺伝子 *hid* の発現が誘導され、これにより正常細胞が細胞死を起こすことが明らかになりました。また、正常細胞でオートファジーが活性化するために必要な前がん細胞側のイベントを解析した結果、前がん細胞では *bantam* と呼ばれるマイクロ RNA の発現が上昇しており、これにより TOR シグナルが活性化していることがわかりました。この TOR シグナルの活性化により前がん細胞内でタンパク質合成能が高まるのが、隣接する正常細胞のオートファジー誘導につながっていることがわかりました。以上の結果から、前がん細胞は *bantam* マイクロ RNA の発現を上昇させてタンパク質合成能を高めることで周りの正常細胞をスーパーコンペティションにより駆逐し、腫瘍化していくことがわかりました。

3. 波及効果、今後の予定

今回発見したスーパーコンペティションのメカニズムに関わる分子群はヒトにも存在しています。したがって、本研究で見いだしたメカニズムを人為的に制御する方法論を確立することで、これまでになかったがん治療法の開発につながることを期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究費補助金（学術変革領域研究「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」の支援のもとで行われました。

<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・研究員：永田理奈)

スーパーコンペティションの現象自体は以前から知られていましたが、腫瘍形成における役割やそのメカニズムはわかっていませんでした。今回、ショウジョウバエモデルを用いてこれらを明らかにすることができました。オートファジーや TOR シグナルの活性、またマイクロ RNA の発現は人為的に制御可能なので、その方法論を確立できれば新たながん治療の開発へ応用できる可能性があります。

<用語解説>

1. **スーパーコンペティション**：細胞競合現象の一つ。前がん細胞が近接する正常細胞に細胞死を誘導して組織から排除する現象。
2. **Yorkie**：がんを促進する転写共役因子。ヒトでは YAP と呼ばれる。Yorkie が活性化すると細胞増殖の促進と細胞死の抑制が起こり、その結果過剰な細胞増殖が起こる。
3. **マイクロ RNA**：短鎖のノンコーディング RNA。標的遺伝子に結合してその mRNA を分解する。
4. **TOR**：細胞内シグナル伝達にかかわるキナーゼ。細胞のサイズや成長を正に制御する。
5. **オートファジー**：細胞内のタンパク質や細胞小器官を分解する現象。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Yorkie drives supercompetition by non-autonomous induction of autophagy via *bantam* microRNA in *Drosophila*.

(ショウジョウバエにおいて Yorkie はマイクロ RNA *bantam* を介した細胞非自律的オートファジー誘導によりスーパーコンペティションを引き起こす)

著者：Rina Nagata, Nanami Akai, Shu Kondo, Kuniaki Saito, Shizue Ohsawa, Tatsushi Igaki

掲載誌：Current Biology DOI：doi.org/10.1016/j.cub.2022.01.016

<参考図表>

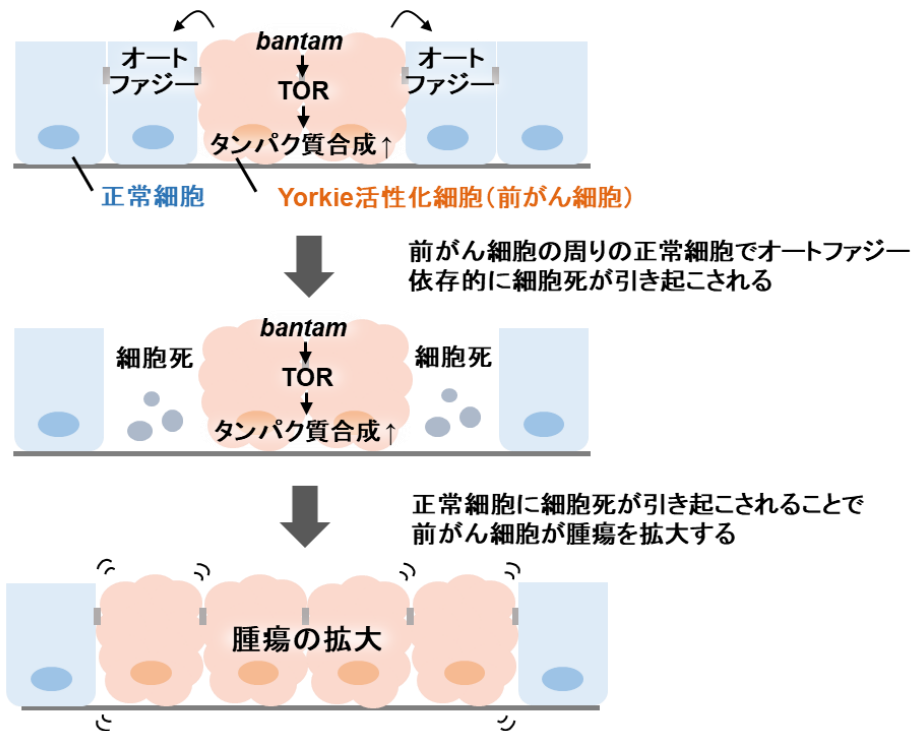


図1 Yorkie活性化細胞が腫瘍を拡大するメカニズム



図2 Yorkie活性化細胞の周りでオートファジーを阻害するとショウジョウバエ成虫頭部の腫瘍が小さくなる