

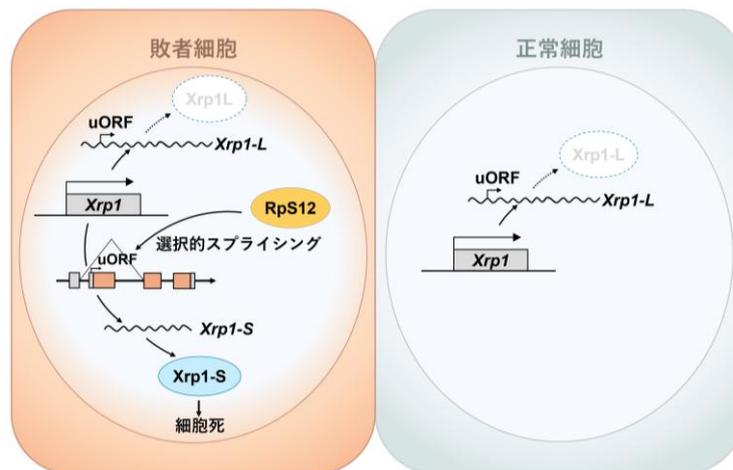
# 生体内の「不良細胞」を見分けて排除する仕組みの一端を解明

## —細胞競合の「敗者細胞」が決まる分子機構—

### 概要

動物の生体内では、遺伝子変異やストレスによって生じた「不良細胞」が周囲の正常細胞によって排除されることが知られており、この現象は「細胞競合 (cell competition<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、どのようにして排除されるべき細胞（「敗者細胞」）が決まるのか、その仕組みは十分に理解されていませんでした。これまでの研究で、細胞競合によって排除される細胞では、細胞内で  $Xrp1_2$  と呼ばれるタンパク質の量が顕著に増え、この  $Xrp1$  の働きによって細胞が死に至ることがわかってきました。しかし、細胞内で  $Xrp1$  の量がどのような仕組みで上昇するのかは長らく不明でした。今回、京都大学大学院生命科学研究科の井垣達吏教授、掛村文吾助教授の研究グループは、ショウジョウバエを用いて細胞内の  $Xrp1$  の発現上昇メカニズムを解析しました。その結果、正常細胞では  $Xrp1$  遺伝子の mRNA は豊富に存在しているにもかかわらずタンパク質に翻訳されておらず、不良細胞でのみ翻訳されて  $Xrp1$  タンパク質が生まれていることを発見しました。さらにそのメカニズムとして、 $Xrp1$  の mRNA には uORF (上流オープンリーディングフレーム)<sub>3</sub> と呼ばれる塩基配列が存在し、これによって正常細胞では  $Xrp1$  とは異なるアミノ酸配列のタンパク質が作られていることがわかりました。ところが不良細胞では、リボソームタンパク質  $RpS12_4$  の働きによって  $Xrp1$  mRNA の選択的スプライシング<sub>5</sub> が起こり、これによって uORF が除去されて  $Xrp1$  タンパク質を作れるようになり、それにより細胞死が起こって不良細胞が消失することが明らかになりました。本研究は、遺伝子の選択的な翻訳制御が細胞競合を引き起こして生体を守るという新しい分子機構を発見したもので、生体の恒常性維持の仕組みやがんなどに対する予防医学・治療法の確立に重要な知見を提供するものです。

本研究成果は、2026年3月25日に、米科学誌 *Cell Reports* に掲載されました。



本研究で明らかとなった不良細胞が決まる仕組みのモデル  
「©京都大学 作成：掛村文吾 京都大学大学院生命科学研究科システム機能学分野」

## 1. 背景

- ・動物の生体内に生まれた「不良細胞」は、周囲の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。この細胞競合現象によって生体組織の恒常性が維持されたり、がんの発生が抑制されていると考えられています。細胞競合によって排除される細胞は「敗者細胞」と呼ばれますが、どのような分子機構によって敗者細胞が決まるのかについては、まだよくわかっていません。

## 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、上皮細胞に細胞競合を引き起こす遺伝子変異を導入した際、「敗者細胞」において Xrp1 タンパク質の量がどのようなメカニズムで上昇するのかを解析しました。
- ・その結果、敗者細胞において Xrp1 の転写産物 (mRNA) の量が上昇するのではなく、転写後の制御 (mRNA のスプライシング制御や翻訳制御) によってそのタンパク質レベルが上昇することが明らかになりました。具体的には、Xrp1 の mRNA は正常細胞でも豊富に存在しているものの、その翻訳は mRNA 中に存在する uORF (上流オープンリーディングフレーム) によって抑制されていることがわかりました。
- ・一方、細胞競合によって排除される不良細胞 (敗者細胞) では、リボソームタンパク質 RpS12 の働きを介して選択的スプライシングが起こり、uORF を含む mRNA 領域が除去されることがわかりました。
- ・その結果、敗者細胞において Xrp1 タンパク質が作られ、これによって細胞死が起こることで不良細胞が消失することがわかりました。
- ・本研究によって、不良細胞において Xrp1 タンパク質の量が上昇するメカニズムが初めて明らかになり、長年の謎であった「細胞競合の敗者細胞が決まる仕組み」を解明することに成功しました。
- ・本研究は、京都大学 ASHBi (ヒト生物学高等研究拠点)・村川泰裕教授、重井医学研究所・松山誠部長、国立遺伝学研究所・斎藤都暁教授、東京理科大学・近藤周准教授らとの共同研究によって行われました。

## 3. 波及効果、今後の予定

- ・本研究により、スプライシング制御と翻訳制御が連動して生体から不良細胞を排除するという、新しいコンセプトが見いだされました。
- ・細胞競合は、生体が異常細胞を見つけて排除する重要な機構の1つであり、発生過程における組織の品質管理や、がんの初期段階における異常細胞の排除に関与すると考えられています。本研究で発見したメカニズムに着目することで、生体組織の品質向上やがんの予防・治療に貢献する技術開発につながることを期待されます。
- ・今後は、ショウジョウバエで見いだされたメカニズムが哺乳類でどのように保存されているのか、またこの仕組みが生体内のさまざまな組織や病態においてどのような役割を果たしているのかを明らかにしていく予定です。

#### 4. 研究プロジェクトについて

- ・本研究は、文部科学省科研費 学術変革領域研究 (A)「多細胞生命自律性」、AMED-CREST 「腸を起点とした全身性エイジングネットワークの解明と制御」等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・助教・掛村文吾)

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。非常に興味深い現象ですが、そのメカニズムについてはいまだ不明な点が多いです。今回の研究では、意外なことにリボソームタンパク質が転写後制御を介して転写因子 Xrp1 を誘導し、これによって敗者細胞が決まるという興味深いメカニズムを見いだすことができました。今後、これらの上流で機能するイベントをさらに研究することで、細胞競合現象の本質に切り込めると期待されます。

#### <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。ショウジョウバエやゼブラフィッシュ、哺乳類細胞を用いてその分子メカニズムの解析が進められ、進化的に保存された現象であることがわかりつつある。
2. 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、細胞競合を駆動する中心的な分子。
3. uORF (上流オープンリーディングフレーム)：mRNA 内で、本来コードする読み枠の上流に存在する短い翻訳領域。リボソームがこの領域で翻訳を開始することにより、その下流にある本来のタンパク質の翻訳が起こりにくくなる。
4. RpS12：リボソーム (タンパク質を合成する装置) を構成するタンパク質の一つ。本研究では、単なる翻訳装置の構成要素にとどまらず、スプライシングを通じて特定のタンパク質の発現を制御する新たな役割を持つ可能性が示された。
5. スプライシング：成熟 mRNA が作られる過程で、未熟 mRNA からイントロンを取り除き、エクソンをつなぎ合わせる過程。選択的スプライシングによってエクソンの組み合わせ方が変わることによって、同じ遺伝子から部分的に異なるアミノ酸配列を持つタンパク質が作られる場合がある。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Cellular fitness is determined by ribosomal protein S12-mediated release of a truncated Xrp1  
(細胞の適応度はリボソームタンパク質 RpS12 を介した短鎖型 Xrp1 の誘導によって決定される)

著者：Kakemura B, Kanda H, Matsumoto R, Ueda S, Yasuhara S, Nagata R, Taniguchi K, Kondo S, Miyoshi K, Kobayashi T, Takeuchi K, Saito K, Matsuyama M, Murakawa Y and Igaki T

掲載誌：Cell Reports DOI：10.1016/j.celrep.2026.117155