

糖尿病や肥満でがんが発生する仕組みをハエで解明

—新たながん予防法や治療法へ期待—

概要

私たちの体の中に生まれた「がんのもと」になる異常細胞は、「細胞競合₁」と呼ばれる細胞間の相互作用によって周りの正常細胞により除去されます。これによって、がんが未然に防がれていると考えられています。

糖尿病の患者や肥満の人はがんになりやすいことが知られていますが、その仕組みはよくわかっていません。これらの人の多くは、血中のインスリン量が増える「高インスリン血症₂」になっています。

今回、京都大学大学院生命科学研究科 井垣達史 教授、佐奈喜祐哉 同博士課程学生（研究当時、現：フランス キュリー研究所）らの研究グループは、ショウジョウバエを用いて細胞競合のメカニズムを探索する過程で、高インスリン血症のハエでは細胞競合がうまく働かず、がん化が起こることを発見しました。

具体的には、がんのもとになる異常細胞（極性が崩壊した細胞）は、通常は周りの正常細胞と比べてタンパク質合成能力₃が劣っており、これにより細胞競合が起こって正常細胞により除去されます。しかし、高インスリン血症の状態では異常細胞のタンパク質合成能力が正常細胞よりも高くなり、正常細胞によって排除されなくなって腫瘍化することがわかりました。

高インスリン血症により細胞競合が破綻したハエに糖尿病治療薬「メトホルミン₄」を投与すると、細胞競合が復活して異常細胞が排除され、がん化が抑制されることがわかりました。

今回見いだした細胞競合の制御機構を標的とした、新たながん予防や治療法の開発が期待されます。

本研究成果は、2020年5月8日に米科学誌「Developmental Cell」のオンライン版に掲載されました。



1. 背景

私たちの体の中では、がんのもとになる異常細胞や不良細胞が日々生まれていると考えられます。しかし、そのような異常細胞は周りの正常細胞によって認識され、「細胞競合」と呼ばれる細胞間相互作用により生体から除去されることがわかってきました。この細胞競合は、ショウジョウバエからヒトまで多くの生物種に備わっている機構であると考えられています。細胞競合が起こったときの正常細胞と異常細胞の相互作用の仕組みについては研究が進展しつつありますが、生体内でどのような仕組みで「細胞競合が起こるかどうかが決まるのかは不明でした。

2. 研究手法・成果

本研究では、ショウジョウバエをモデル生物として用い、異常細胞が細胞競合によって排除されるために必要な遺伝子を探索しました。

具体的には、がんのもとになる「極性が崩壊した細胞」をハエの眼の組織に生じさせ、同時に様々な遺伝子の機能を一つ一つ破壊して、異常細胞が除去されず腫瘍化する遺伝子変異体を探索しました。その結果、インスリン受容体基質遺伝子（ハエでは chico 遺伝子）の機能が低下したハエでは細胞競合がうまく働かず、異常細胞が除去されずに腫瘍化することがわかりました。

インスリンは血糖値を調節するペプチドホルモンですが、chico 変異体のハエでは血糖値に関係なくインスリン循環量が異常に多くなる「高インスリン血症」になっていることがわかりました。異常細胞は周りの正常細胞と比べてタンパク質合成能力が劣っており、これによって正常細胞により除去されます。しかし、高インスリン血症の状態では異常細胞内のインスリンシグナルが上昇することでタンパク質合成能力が顕著に高くなり、正常細胞によって排除されなくなることがわかりました。

メトホルミンは血糖値を下げるために糖尿病患者に処方される薬で、タンパク質合成能力を抑える働きももっています。興味深いことに、高インスリン血症によって細胞競合が破綻したハエにメトホルミンを投与すると、細胞競合が復活して異常細胞が排除され、がん化が起こらなくなることがわかりました。

3. 波及効果、今後の予定

糖尿病患者は健康な人に比べてがんになるリスクが高いことが知られています。また、糖尿病治療薬メトホルミンを処方されている糖尿病患者では、このがんリスクが下がることも知られています。今回の研究により、メトホルミンが細胞競合を促すことでがんリスクを低下させるという可能性が示されました。

細胞競合は、ヒトのがんにおいて重要な役割を果たしていることが示唆されています。また今回、薬の投与によって生体内の細胞競合を促進できることもわかりました。したがって、今後細胞競合を標的とした新たながん予防や治療法を開発できる可能性が考えられます。

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・新学術領域研究「細胞競合」、AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」、および武田科学振興財団のサポートを受けました。

<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、現フランス キュリー研究所：佐奈喜祐哉)

細胞競合は、正常細胞 vs 異常細胞の戦いという点で現象そのものに面白味があります。また、本研究成果で示されたがん予防の他に、個体発生や老化にも役割を果たしていることが示されてきました。細胞競合を理解することで、これらの疾病や老化などをコントロールできるかもしれません。



<論文タイトルと著者>

タイトル：Hyperinsulinemia drives epithelial tumorigenesis by abrogating cell competition

(高インスリン血症は細胞競合を破綻させ発がんを促す)

著者：Yuya Sanaki, Rina Nagata, Daisuke Kizawa, Pierre Léopold, and Tatsushi Igaki

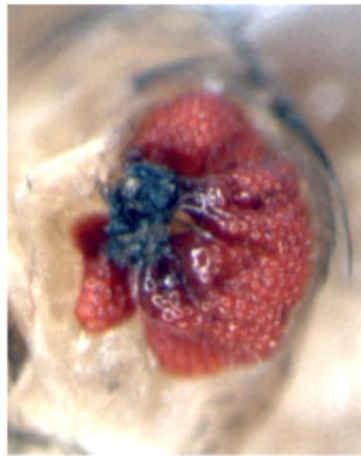
掲載誌：Developmental Cell DOI：

<参考図表>

正常組織



細胞競合の破綻
により生じた腫瘍



<用語解説>

1. **細胞競合**：生体内において適応度（生存能力や増殖能力）の異なる2種類の細胞が近接すると、適応度のより高い細胞が生き残り、低い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. **高インスリン血症**：インスリンは血糖値を調節するホルモン。通常、食後などに高くなった血糖値を元に戻すために血中に分泌される。2型糖尿病や肥満により、血糖値とは無関係にインスリンが分泌され続け、体内のインスリン循環量が異常に増加した状態を高インスリン血症と呼ぶ。
3. **タンパク質合成能力**：細胞は生きていくために必要なタンパク質を常時作り出している。タンパク質を作る能力は個々の細胞で異なり、遺伝子や細胞内シグナルなどにより制御されている。
4. **メトホルミン**：糖尿病治療薬として、血糖値を下げる目的で処方される。詳細な作用機序についてはわからない部分が多い。