

領域番号	3605	領域略称名	細胞競合
研究領域名	細胞競合：細胞社会を支える適者生存システム		
研究期間	平成26年度～平成30年度		
領域代表者名 (所属等)	藤田 恭之（北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授）		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>生物個体を構成する細胞社会において、異なる性質を持った細胞間で多彩な「競合」現象が生じることが近年の研究によって明らかになってきた。細胞競合(cell competition)と名付けられたこの現象は、適応度の高い細胞と低い細胞が共存した際、異なる細胞間の境界で生じる相互作用によって、適応度の高い細胞が「勝者」として生き残り、適応度の低い細胞が「敗者」となって組織から排除されるという未知の細胞社会制御機構の存在を示唆するものであった。多彩な細胞競合現象の分子機構を包括的に解明し、さまざまな生命現象における機能的関与を明らかにするには、個別研究の集まりではなく、統合的・戦略的な融合研究領域の構築が不可欠である。これを実現するため、本領域では以下の3つの研究体制を構築した。</p> <p>I) 細胞競合を制御する分子メカニズムの解析 哺乳類において細胞競合の普遍性と多様性を実証した培養細胞系と、細胞競合研究を開拓しこれを牽引してきたショウジョウバエ遺伝学系を駆使して、細胞競合を制御する分子を網羅的に同定し、細胞競合現象を司る分子メカニズムを明らかにした。</p> <p>II) 高次個体解析 計画研究代表者らが独自に構築したショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ（およびマウスの <i>in vivo</i> 競合モデルを用いて、組織・器官の構築、維持、破綻における細胞競合の分子機構とその生理的・病理的意義を解明する。</p> <p>III) 数理解析 生化学分子や空間の奪い合い、および性質・性状の異なる細胞集団間の境界上における相互作用などを想定した細胞競合の数理解析モデルを作成し、各計画研究で得られた知見と互いにフィードバックしながら、細胞競合現象の統一的理解を目指した。</p> <p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>研究は順調に進展し、領域内共同研究を推進することによって、計画研究・公募研究ともに大きな成果を上げることができた。それぞれの研究項目における特記すべき研究成果を具体的に記述する。</p> <p>I) 細胞競合を制御する分子メカニズムの解析</p> <p>細胞競合を制御する分子メカニズムについて、多くのことが明らかになり、その本質に迫ることができた。その中でも、特に大きなブレークスルーとなった2つの研究成果を紹介する。</p> <p>【細胞競合の勝者と敗者の境界上で起こる細胞間相互作用のメカニズム】 (Yamamoto <i>et al.</i>, <i>Nature</i>, 2017)</p> <p>ショウジョウバエ遺伝学的スクリーニングを行った結果、<i>scrib</i> 変異細胞の排除に必要な正常細胞側の遺伝子として、細胞表面リガンド分子 <i>Sas</i> を、さらに、<i>Sas</i> に応答する <i>scrib</i> 変異細胞側の分子として受容体型チロシンホスファターゼ <i>PTP10D</i> を同定することに成功した。本研究は、細胞競合の勝者-敗者間で起こる直接的な相互作用を世界で初めて明らかにしたものである。</p>		

	<p>【細胞競合における代謝変化の重要な役割を解明】 (Kon <i>et al.</i>, <i>Nature Cell Biology</i>, 2017)</p> <p>まず哺乳類培養細胞系およびマウス腸管器官培養を用いて、がんの超初期段階において Warburg 効果様の代謝変化が生じ、その代謝変化が細胞競合に重要な役割を果たしていることを示した。これは、細胞非自律的に生じる代謝変化が細胞競合に関与していることを世界で初めて明らかにしたものである。</p> <p>II) 高次個体解析</p> <p>本研究領域では、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスなど様々なモデル動物を用いて、細胞競合現象の <i>in vivo</i> における解析を行ってきた。その結果、細胞競合が胚発生、組織修復、老化など様々な生理的・病理的な現象に関与していることが明らかになった。</p> <p>【細胞競合が初期胚発生に関与】 (Hashimoto & Sasaki, <i>Developmental Cell</i>, in press)</p> <p>マウス胚エピブラストにおいて、多能性因子の発現レベルの差による細胞競合による品質管理機構が存在する事により、胚発生を正確に進めることを明らかにした。</p> <p>【細胞競合が皮膚の老化現象に関与】 (Liu <i>et al.</i>, <i>Nature</i>, 2019)</p> <p>隣接する皮膚基底層幹細胞の隣接する幹細胞の COL17A1 の発現量の差異が細胞競合を引き起こすことを明らかにした。この細胞競合現象が皮膚の老化に関与していることが示された。</p> <p>III) 数理解析</p> <p>本領域では、数理解析モデルの作成、物理的力学の測定など様々な数理解析を行い、細胞競合現象の統一的理解を目指した。その結果、今後の細胞競合研究における数理解析の基盤を築くことができた。以下に、領域内共同研究によって成果を上げることができた数理解析の研究成果を一つ紹介する。</p> <p>(Tsuboi <i>et al.</i> <i>Curr. Biol.</i>, 2018)</p> <p>変異細胞がその面積を拡大する過程を、多細胞力学シミュレーションと細胞競合ライブ観察(ショウジョウバエ上皮)とその定量画像解析を統合することで、明らかにした。</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>科学研究費補助金審査部会における所見</p>	<p>A+ (研究領域の設定目的に照らして、期待以上の成果があった)</p>
	<p>本研究領域は、動物個体における恒常性維持機構である細胞競合の本態解明を目指す独創的な研究領域である。がん細胞の排除、初期発生、恒常性維持、細胞老化ストレス細胞の排除などの各局面において、異常細胞を排除することで恒常性を保つという概念のもと、研究領域の構想を立ち上げ、これまでに論文発表などの多くの業績を上げた。</p> <p>細胞生物学や遺伝学など複数の手法を駆使して、個体発生と維持のメカニズムにおける細胞競合の重要性を示す重要な知見を数多く得た点は評価に値する。特に、異常細胞の排除様式を個体レベルで観察し、そこに細胞表面の受容体に関与することを解明した点などは、世界的に見ても独創性が高い。また、本研究領域が推進する人的ネットワーク構築により、細胞競合という考え方を広めて他分野からの細胞競合研究者が増え、当該分野のすそ野が拡大した点、さらに若手研究者の育成が順調におこなわれた点は高く評価できる。</p> <p>今後は、詳細な分子機構や進化における保存性などの不明な点を明らかにすることが課題である。これらの研究を今後一層推進することで、より確固たる学術領域の確立が期待される。</p>