

令和元年8月30日現在

機関番号：10101

研究種目：国際共同研究加速基金（国際活動支援班）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21757

研究課題名（和文）次世代の細胞競合研究者養成のための「細胞競合国際ネットワーク」構築

研究課題名（英文）International networking on cell competition for the next generation

研究代表者

藤田 恭之（Fujita, Yasuyuki）

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号：50580974

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 50,400,000円

研究成果の概要（和文）：第2回（マドリッド）、第3回（札幌）細胞競合国際シンポジウム、細胞競合を冠したUK-Japan symposium（ロンドン）を主催し、領域の細胞競合研究の研究成果を世界に発信するとともに、積極的に国際共同研究のためのネットワーキングを構築した。それに加えて、数多くの若手研究者を海外の様々な研究機関へ派遣、あるいは、世界から著名な細胞競合研究者や若手研究者を招聘し、国際共同研究を活発に行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞競合現象の重要性が明らかになりつつある今、世界初の細胞競合の融合研究体制を構築し、これを組織的・戦略的に推進することで、この新たな研究領域で世界をリードできる絶好の時期にきている。現在、世界的にも発展途上である細胞競合研究をさらに持続的に強く推進し、我が国の細胞競合研究の国際競争力を強化していくには以下の課題を解決する必要があり、国際共同研究加速基金によってそれらに非常にポジティブな効果をもたらすことが大いに期待できた。

研究成果の概要（英文）：We organized 2nd (Madrid) and 3rd (Sapporo) Cell Competition International Symposium, and UK-Japan symposium on cell competition (London) to present our research achievement to foreign scientists and to provoke international collaboration with the attendees. In addition, to facilitate international collaborations on cell competition, a number of young Japanese scientists have sent to several research institutes in foreign countries. Moreover, several outstanding cell competition experts or young scientists have been invited to come over to Japan.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：細胞競合

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞競合現象は Morata らによるショウジョウバエ研究によって初めて見出された。その後、井垣をはじめとするショウジョウバエ研究者によって、細胞競合が関与する現象やそのメカニズムに関する報告がなされてきた。一方、哺乳類細胞においても同様の競合現象が存在するかについては最近まで明らかになっていなかった。2009年に藤田は独自に確立した哺乳類培養細胞系を用いて、正常上皮細胞とがん原性変異細胞間で細胞競合現象が生じることを世界で初めて報告した。また藤田と仁科らは、腸あるいは肝上皮細胞層にがん原性変異をモザイク状に誘導する細胞競合マウスモデルシステムを用いて、正常上皮細胞に隣接する変異細胞が細胞競合によって上皮細胞層から排除されることを示した。さらに2013年、Torresらのグループによって、マウス発生初期の胚盤葉上層における優良細胞の選別に細胞競合が関与していることが報告された。これらの最近の研究によって、細胞競合が哺乳類においても多彩な生命現象に関与していることが明らかになりつつある。

このように、これまで細胞競合はショウジョウバエ研究によって主に発展してきたが、哺乳類の細胞競合研究は世界的にも今まさに黎明期を迎えている。細胞競合現象の重要性が明らかになりつつある今、世界初の細胞競合の融合研究体制を構築し、これを組織的・戦略的に推進することで、この新たな研究領域で世界をリードできる絶好の時期にきている。この新学術領域発足によって、我が国で細胞競合研究の統合的研究スキームが確立したことは、世界の細胞競合研究者にも広く知られており、大きな注目を集めていた。

2. 研究の目的

現在、世界的にも発展途上である細胞競合研究をさらに持続的に強く推進し、我が国の細胞競合研究の国際競争力を強化していくには以下の課題を解決する必要がある。国際共同研究加速基金によってそれらに非常にポジティブな効果をもたらすことが大いに期待できた。

1) 次世代の細胞競合研究を担う若手研究者の養成：海外の研究機関との相互派遣によって、領域の若手研究者の国際性・国際的センスを磨くとともに、若手研究者自身の国際的な人的ネットワークの構築を推進し、将来世界で活躍できる人材の育成を目指した。

2) 海外トップクラスの研究者との共同研究：海外トップクラスの研究者が独自に有する実験技術を共同研究によって共有・習得し、相互派遣を通じて実際にディスカッションを重ねることによって、国境を超えたサイエンスのレベル向上や新たな概念の創出を目指した。

3) 領域で得られた知見を世界的に発信・共有：国際的に評価の高い海外研究者の招聘、相互派遣事業、国際共同研究ネットワークのホストラボへの訪問などを通じて、当領域で得られた新知見を積極的に発信・共有し、我が国で推進する細胞競合研究の国際的認知を深めた。

4) 海外の研究動向の分析と本領域を中心とした国際的研究ネットワークの構築：世界の細胞競合研究者と密に連絡を取り、情報交換とディスカッションを重ねることで、細胞競合研究の世界的な動向を分析するとともに、世界各地で細胞競合に関するシンポジウムやワークショップを定期的実施し、本領域を中心とした世界の細胞競合研究の潮流を創出することを目指した。

3. 研究の方法

まず初めに、国際交流活動全体を統括する国際交流連携本部を北大に設置した。次いで、相互派遣企画委員会と国際共同研究推進委員会を設置・開催し、今後4年間の活動について綿密なディスカッションを行い、それぞれにおける内規と企画案を作成した。それらの企画案を基に、若手研究者の相互派遣と国際共同研究をスタートした。

★国際交流連携本部

領域内で行われている国際交流活動を把握し、それらの成果を共有・還元するため、それぞれの活動の報告書をまとめ、領域ホームページで供覧するシステムを構築した。国際共同研究加速基金で海外PIを招聘する際には領域全体にメールでその情報を伝達した。その際、招聘研究者とディスカッションを希望する領域内研究者のために、日程調整などのサポートを行った。

さらに、計画班・公募班全体の国際交流・共同研究のニーズを掘り起こし、領域全体の国際交流活動を発展的にコーディネートした。

☆相互派遣企画委員会

事業開始早々に委員会を開催し、平成27年度の相互派遣の企画について情報交換とディスカッションを行った。平成27年度は研究代表者と分担研究者の研究室メンバーを中心に海外派遣を行ったが、要請に応じて公募班メンバーからの派遣や招聘についても積極的に検討した。各年度末に、それまでに行われた相互派遣について、適正に行われてきたか、どのような成果を得ることができたかなどを審査し、次年度以降によりよいスキームが構築できるよう態勢を整えた。

4. 研究成果

本研究活動においては、世界的にも発展途上である細胞競合研究をさらに持続的に強く推進し、我が国の細胞競合研究の国際競争力を強化するために、1) 次世代の細胞競合研究を担う若手研究者の養成、2) 海外トップクラスの研究者との共同研究、3) 領域で得られた知見を世界的に発信・共有、4) 海外の研究動向の分析と本領域を中心とした国際的研究ネットワークの構

策などの活動を行う。

平成28年10月25-26日にマドリッドにて新学術領域とスペインの Ramon Areces 財団との共催にて第2回細胞競合国際シンポジウムを開催した。世界中の細胞競合研究者を招聘するとともに、領域班の5名も口頭発表を行い、最新の研究成果を発表し合うとともに、国際共同研究の推進などについてディスカッションを深め、国際交流を推進した。我が国において細胞競合研究が領域班結成によって著しく進展していることを世界に向けて強く発信する貴重な場になった。

さらに平成28年度は、領域班内のグループ間での共同研究を促進し、複数の研究グループを包含した国際共同研究を開始した。海外への派遣としては、神山美樹(特別研究員)が共同研究の打ち合わせで ETH Zurich, Dr. Detmar や dkfz Dr. Augustin を訪問するなど、多くの研究代表者や若手研究者が海外へ赴き、技術取得や共同研究の打ち合わせを行った。さらに、トロント大の Razq Hakem 教授、Hubrecht Institute の Henner F Farin 博士など海外研究者を招聘し、細胞競合についての国際共同研究を推進した。

平成29年8月29日に札幌にて第3回細胞競合国際シンポジウムを開催した。9名の海外細胞競合研究者を招聘するとともに、領域班の5名も口頭発表を行い、最新の研究成果を発表し合うとともに、国際共同研究の推進などについてディスカッションを深め、国際交流を推進した。さらに、平成30年2月14日に英国の研究者と共催で、細胞競合を冠した UK-Japan symposium を開催し、領域班の4名が口頭発表を行った。これらの国際シンポジウムにおいて、我が国において細胞競合研究が領域班結成によって著しく進展していることを世界に向けて強く発信する貴重な場になった。

さらに平成29年度は、領域班内のグループ間での共同研究を促進し、複数の研究グループを包含した国際共同研究を開始した。海外への派遣としては、神山美樹(特別研究員)が共同研究の打ち合わせで ETH Zurich, Dr. Detmar や dkfz Dr. Augustin を訪問、中村麻衣(研究員)、中野吏洋助(D1)が共同研究の打ち合わせで University College London を訪問、加藤稚子(D3)が共同研究のため IMBA に滞在するなど、多くの研究代表者や若手研究者が海外へ赴き、技術取得や共同研究の打ち合わせを行った。さらに、Imperial College London の Tristan Rodriguez 博士、Stowers Institute for Medical Research の Takuya Akiyama 博士、University of Toronto の Tak Mak 博士、IMBA の Josef Martin Penninger 博士など海外研究者を招聘し、細胞競合についての国際共同研究を推進した。

平成30年度は、11月29日に分子生物学会にて細胞競合をトピックとしたシンポジウムを開催し、Imperial College London の Tristan Rodriguez 博士と University College London の Guillaume Charras 博士を招聘した。さらに、2月24日から3月1日まで行われた細胞競合を冠した Keystone Symposia においても多くの班員が参加し、口頭、ポスター発表を行い、研究成果を世界に発信するとともに、国際共同研究についても積極的にディスカッションを行った。さらに平成30年度は、複数の研究グループを包含した国際共同研究を開始した。例えば、井垣班は香港科技大学の Dr. Yan Yan との共同研究を推進し、共著者として論文を発表した(Katsukawa M, Ohsawa S, Zhang L, Yan Y, Igaki T, *Current Biology*, 2018)。海外への派遣としては、宮地洋佑(D2)がオンタリオ癌研究所(トロント)、加藤稚子(D4)が IMBA(ウィーン)、梅津大輝(助教)がドレスデン工科大学、上地浩之が Max Plank Institute (ドイツ)に滞在するなど、多くの研究代表者や若手研究者が海外へ赴き、技術取得や共同研究の打ち合わせを行った。さらに、トロント大学の Razqallah Hakem 博士、Tak Wah Mak 博士、IMBA(ウィーン)の Josef Martin Penninger 博士、シンガポール国立大学の Yusuke Toyama 博士、Institut Pasteur(パリ)の Romain Levayer 博士など海外研究者を招聘し、細胞競合についての国際共同研究を推進した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Watanabe, H., Ishibashi, K., Mano, H., Kitamoto, S., Sato, N., Hoshiba, K., Kato, M., Matsuzawa, F., Takeuchi, Y., Shirai, T., Ishikawa, S., Morioka, Y., Imagawa, T., Sakaguchi, K., Yonezawa, S., Kon, S., and **Fujita, Y.** (2018) Mutant p53-Expressing Cells Undergo Necroptosis via Cell Competition with the Neighboring Normal Epithelial Cells. *Cell Reports*, 2018 Jun 26;23(13):3721-3729. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.081.

Bove, A., Gradeci, D., **Fujita, Y.**, Banerjee, S. Charras, G. and Lowe, A.R. (2017) Local cellular neighbourhood controls proliferation in cell competition. *Molecular Biology of the Cell*, 7;28(23):3215-3228. doi: 10.1091/mbc.E17-06-0368.

Kon, S., Ishibashi, K., Katoh, H., Kitamoto, S., Shirai, T., Tanaka, S., Kajita, M., Ishikawa, S., Yamauchi, H., Yako, Y., Kamasaki, T., Matsumoto, T., Watanabe, H., Egami, R., Sasaki, A., Nishikawa, A., Kameda, I., Maruyama, T., Narumi, R., Morita, T., Sasaki, Y., Enoki, R., Honma, S., Imamura, H., Oshima, M., Soga, T., Miyazaki, J., Duchon, M. R., Nam, J.-M., Onodera, Y., Yoshioka, S., Kikuta, J., Ishii, M., Imajo, M., Nishida, E., Fujioka, Y., Ohba, Y.,

Sato, T., and **Fujita, Y.** (2017) Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nature Cell Biology*, 19(5):530-541. DOI: 10.1038/ncb3509

Porazinski, S., Navascues, J., Yako, Y., Hill, W., Jones, M.R., Maddison, R., **Fujita, Y.**, and Hogan, C. (2016) EphA2 drives the segregation of Ras-transformed epithelial cells from normal neighbors. *Current Biology*, 5;26(23):3220-3229.

Chiba, T., Ishihara, E., Miyamura, N., Narumi, R., Kajita, M., **Fujita, Y.**, Suzuki, A., Ogawa, Y. and *Nishina, H. (2016) MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status. *Scientific Reports*, 6:28383. doi: 10.1038/srep28383.

Yamauchi, H., Matsumaru, T., Morita, T., Ishikawa, S., Maenaka, K., Takigawa, I., Semba, K., Kon, S. & **Fujita, Y.** (2015) The cell competition-based high-throughput screening identifies small compounds that promote the elimination of RasV12-transformed cells from epithelia. *Scientific Reports*, 5:15336. doi: 10.1038/srep15336.

[学会発表](計 20 件)

RISK-IR MEETING「Integration and Conceptual Framework Meeting」 Yasuyuki Fujita 「Cell to Cell competition: survival of the fittest as a system of a cellular society」 2015.4 Paris

第 67 回日本細胞生物学会 藤田恭之 「EDAC(Epithelial Defence Against Cancer)」東京都 2015.6

第 1 回国際シンポジウム Cell Competition in Development and Cancer 藤田恭之 「Cell Competition and Warburg effect」京都市 2015.9

第 74 回日本癌学会学術総会 藤田恭之 「EDAC(Epithelial Defence Against Cancer)」名古屋市 2015.10

第 46 回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム 藤田恭之 「Cell Competition and Warburg effect」東京都 2015.11

第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 藤田恭之 「Competitive interactions between normal and transformed epithelial cells」神戸市 2015.12

CELL COMPETITION IN FLIES AND MICE in The Allied Genetics Conference 2016 Yasuyuki Fujita 「Cell competition in mammalian carcinogenesis」Orlando, America 2016.7

第 75 回日本癌学会学術総会 藤田恭之 「細胞競合がもたらすワーブルグ効果様の代謝変化」横浜市 2016.10

Cell Competition, Apoptosis and Cancer Yasuyuki Fujita 「Cell competition and Warburg effect」Madrid, Spain 2016.10

第 39 回日本分子生物学会年会 藤田恭之 「Cell competition and Warburg effect」横浜市 2016.11

24th Asia Pacific Cancer Conference (APCC2017) Yasuyuki Fujita 「Cell competition between Normal and Transformed Epithelial Cells」Seoul, Korea 2017.6

3rd Cell Competition International Symposium Yasuyuki Fujita 「Calcium wave triggers cell extrusion」札幌市 2017.8

第 76 回日本癌学会学術総会 藤田恭之 「Cell competition: Cancer-host network in carcinogenesis 細胞競合：発がんにおけるがん-宿主ネットワーク」横浜市 2017.9

CHAMPALIMAUD RESEARCH SYMPOSIUM 2017 Yasuyuki Fujita 「Cell competition between normal and transformed epithelial cells in mammals」Lisbon, Portugal 2017.10

2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 藤田恭之 「細胞競合の分子機構と生理的意義：ど

こまでわかって何がわからないのか」神戸市 2017.12

Gordon Research Conferences, Cell Polarity Signaling Yasuyuki Fujita 「Calcium wave triggers cell extrusion」Tahoe, USA 2018.6

第 91 回日本生化学会 藤田恭之 「細胞間コミュニケーションの究極の理解を目指して～Cell Competition and Beyond」京都市 2018.9

第 77 回日本癌学会学術総会 藤田恭之 「正常上皮細胞と変異細胞に生じる細胞競合」 大阪市 2018.9

第 41 回日本分子生物学会年会 藤田恭之 座長 横浜市 2018.11

Cell Competition in Development and Disease Yasuyuki Fujita 「Sequential Oncogene Mutations Profoundly Influence the Outcome of Cell Competition」Tahoe, USA 2019.2

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

新学術領域細胞競合班ホームページ <http://cell-competition.com>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：井垣達吏

ローマ字氏名：Tatsushi Igaki

所属研究機関名：京都大学

部局名：生命科学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：00467648

研究分担者氏名：一條秀憲

ローマ字氏名：Hidenori Ichijo

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院薬学系研究科

職名：教授
研究者番号（8桁）：00242206

研究分担者氏名：鈴木聡
ローマ字氏名：Akira Suzuki
所属研究機関名：神戸大学
部局名：医学研究科

職名：教授
研究者番号（8桁）：10311565

研究分担者氏名：倉永英里奈
ローマ字氏名：Erina Kuranaga
所属研究機関名：東北大学
部局名：生命科学研究科

職名：教授
研究者番号（8桁）：90376591

研究分担者氏名：石谷太
ローマ字氏名：Tohru Ishitani
所属研究機関名：大阪大学
部局名：微生物研究所
職名：教授
研究者番号（8桁）：40448428

(2)研究協力者

研究協力者氏名：タダ マサズミ
ローマ字氏名：Masazumi Tada

研究協力者氏名：ロメイン レバイヤー（Institut Pasteur）
ローマ字氏名：Romain Levayer
研究協力者氏名：クリスチャン ダーマン（ドレスデン工科大学）
ローマ字氏名：Christian Dahmann
研究協力者氏名：トウヤマ ユウスケ（National University of Singapore）
ローマ字氏名：Yusuke Toyama
研究協力者氏名：アンソニー ハイマン（Max Plank Institute）
ローマ字氏名：Anthony Hyman
研究協力者氏名：ヤン ヤン（香港科技大学）
ローマ字氏名：Yan Yan
研究協力者氏名：エリカ バッハ（ニューヨーク大学）
ローマ字氏名：Erika Bach
研究協力者氏名：エリザ ビッテロ（グルノーブル大学）
ローマ字氏名：Elisa Vittelo
研究協力者氏名：バリ エレニ（EPFL）
ローマ字氏名：Bali Elleni

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。