

令和元年5月28日現在

機関番号：10101

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26114001

研究課題名(和文)細胞競合：細胞社会を支える適者生存システム

研究課題名(英文)Cell competition: a mechanism for survival of the fittest in the multi-cellular community

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) 38,500,000円

研究成果の概要(和文)：毎年度、領域会議を開催するとともに、2015年(京都)、2016年(マドリッド)、2017年(札幌)には細胞競合を冠した国際シンポジウムを開催した。また、毎年度、若手研究者対象の「細胞競合コロキウム」を開催し、さらなる細胞競合研究の啓蒙と若手研究者の教育を深化させた。さらに、領域内若手研究者共同研究推進費などによって若手育成・共同研究の推進を深化させた。それに加えて、複数の研究代表者による研究技術支援センターの運営を行い、領域研究のサポート、共同研究の促進を積極的に行った。これらの活動によって、領域研究は予定を超える成果を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本領域では、世界的にも類を見ない細胞競合の統合的融合研究拠点を構築し、多角的かつ包括的に細胞競合研究を強力に推進する。それによって、細胞競合を制御する分子メカニズムの全貌を解明し、それらがどのように多細胞生命体の個体発生や恒常性維持に関わっているのか、またその破綻がどのような疾患や病態を引き起こすのかを明らかにする。

本研究総括班は、上記融合研究の活動を円滑に推進するために、研究の効率化と研究グループ間の有機的な結合を積極的に支援・調整する役割を担った。

研究成果の概要(英文)：We organized 1st, 2nd, 3rd Cell Competition International Symposium in 2015 (Kyoto), 2016 (Madrid) and 2017 (Sapporo), respectively. Also we held general meeting for this research area, and 'Cell Competition colloquium' to boost education for young scientists. In addition, to facilitate research collaboration between young scientists, we set up specific research funding and support 6 pairs of intra-area collaborations. Furthermore, by technical support center organized by 6 main researchers, we support the research and collaborative studies within the area.

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

生態系を構成する多様な生物個体が、限られた生息域内で互いに生存を賭けて争い、その結果「競合による適者生存」が起こることは広く知られている。一方、生物個体を構成する細胞社会においても、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。まずショウジョウバエを用いた Morata らの研究によって、野生型上皮細胞とリボゾームタンパク質が変異した上皮細胞が共存すると、野生型細胞に隣接した変異細胞が細胞死によって組織から排除され、野生型細胞のみからなる個体が形成されることが見いだされた。一方、変異細胞のみからなる組織では細胞死は起こらず、見かけ上の異常を伴わない個体が形成された。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。このように、ショウジョウバエにおいては細胞競合が関与する現象が多数報告されてきたが、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。また、ショウジョウバエ研究において観察されていた細胞死を伴う細胞競合に加え、哺乳類においては細胞死非依存性の組織からの排除、細胞老化、細胞増殖抑制など多彩な細胞プロセスが細胞競合によって誘起されることが明らかになってきた。このように、細胞競合をより多彩なメカニズムを介する、より多様な生命現象を支える機構として捉え直す必要がでてきていた。

2. 研究の目的

本研究領域では、細胞競合を制御する分子メカニズムの全貌を解明し、それらがどのように多細胞生命体の個体発生や恒常性維持に関わっているのか、またその破綻がどのような疾患や病態を引き起こすのかを明らかにする。多彩な細胞競合現象の分子機構を包括的に理解し、様々な生命現象における機能的関与を明らかにするには、多様な生物・手法・解析系を用いて細胞競合現象を研究する様々な分野の専門家による統合的な研究体制を構築する必要がある。各計画研究は、細胞競合の基本原理の解析から組織・器官の構築、維持、破綻における細胞競合の生理的・病理的意義の解析をカバーし、それぞれが相互補完的・協調的に連携することで細胞競合に対する包括的・統合的な理解を深める。これに加え、様々な細胞競合現象に独自の研究方法で取り組む研究者を公募研究として取り込み、総括班による戦略的な支援を加えることで、本領域の目標を達成する。本領域では、「細胞競合制御分子の解析 - 高次個体解析 - 数理解析」という細胞競合の融合研究を確立する。領域全体で得られた未発表の成果を含む全ての知見を共有し、互いにフィードバックさせることで融合研究推進上の相乗効果を図る。これにより、細胞競合の分子機構の解明が加速されるとともに、細胞競合による生体制御機構を多角的・統合的に理解する新たな研究の創成が可能となる。また、これらの解析で得られた情報を統合して高松らが数理モデル化・普遍化することで細胞競合現象の統一的理解を目指す。

3. 研究の方法

本研究領域では、細胞競合を制御する分子メカニズムの全貌を解明し、それらがどのように多細胞生命体の個体発生や恒常性維持に関わっているのか、またその破綻がどのような疾患や病態を引き起こすのかを明らかにすることを目指す。この目標を達成するには、公募研究を含めた領域内の個々の研究が円滑かつ効率的に遂行され、また領域全体の有機的共同研究や融合研究が推進されるように、総括班が調整と支援を行うことが重要となる。そのために総括班は、領域研究全体を統括して(1)研究方針の策定、(2)公募研究の選定、(3)研究技術支援、(4)領域全体会議・領域運営会議の開催、(5)若手育成、(6)広報支援、(7)研究・運営評価などの活動を行う。外部評価委員として、細胞競合研究のパイオニアである Gines Morata 教授、ショウジョウバエ遺伝学を用いた細胞死研究の第一人者である三浦正幸教授、シグナル伝達とがんの基礎研究をリードする宮園浩平教授、幹細胞からの組織形成研究で顕著な実績のある宮島篤教授、細胞間接着因子の世界的権威である竹市雅俊 理研 CDB センター長を招聘する。

4. 研究成果

平成26年度は、今後5年間の細胞競合領域での研究進展に先立ち、8月に第1回領域会議を神戸で開催し、計画研究を形成する研究代表者と分担者が一同に介し、「細胞競合」の概念を領域で共有するとともに、それぞれの研究計画について発表した。さらに、平成27年1月に北九州で第2回領域会議を開催し、研究代表者と分担者が、研究の進展について発表した。この二つの領域会議において、領域内における情報の共有と共同研究の促進に努めた。また、領域の立ち上げとともに、領域ホームページの開設、ニュースレター発行オーガナイズなど領域活動に必要な体制作りを整備した。さらに、複数の研究代表者による研究技術支援センターを開設し、領域内共同研究を活発に行うシステム作りを行った。平成27年度から、研究計画班に加えて18の公募班が加わり、本格的に細胞競合研究を推進する体制ができた。

平成27年9月には細胞競合研究の世界的権威である海外演者5名を招聘し、第1回細胞競合国際シンポジウムを京都で開催した。平成28年10月にはスペインのRamon Areces財団と共催で第2回細胞競合国際シンポジウムをマドリッドで開催した。さらに、平成29年8月には札幌で第3回細胞競合国際シンポジウムを開催し、平成30年2月にはロンドンの細胞競合研究者と共催で、UK-Japan ジョイントシンポジウムを開催した。このように我が国における細胞競合研究を強く発信できたが、それ以上に、世界の細胞競合研究そのものに大きなインパクトを与える非常に重要な機会となった。また各年度ごとに領域会議を開催し、研究計画班、公募班の研究代表者がそれぞれの研究の進展について報告をし、情報を共有することによって、領域内の共同研究のさらなる促進に努めた。さらに毎年3月に細胞競合コロキウムを札幌で開催し、若手研究者を中心にそれぞれの研究内容を発表した。質疑応答もかなり熱く活発なものであり、次世代の細胞競合を担う若手の育成のいい機会になっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件) 全て査読有り

- (1) 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
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) Ivers, L.P., Cummings, B., Owolabi, F., Welzel, K., Klinger, R., Saitoh, S., O'Connor, D., **Fujita, Y.**, Scholz, D., and Itasaki, N. (2014) Dynamic and influential interaction of cancer cells with normal epithelial cells in 3D culture. *Cancer Cell International*, 14(1):108. doi: 10.1186/s12935-014-0108-6.
- (5) Kajita M., Sugimura, K., Ohoka, A., Burden, J., Suganuma, H., Ikegawa, M., Shimada, T., Kitamura, T., Shindoh, M., Ishikawa, S., Yamamoto, S., Saitoh, S., Yako, Y., Takahashi, R., Okajima, T., Kikuta, J., Maijima, Y., Ishii, M., Tada, M., and **Fujita, Y.** (2014) Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells. *Nature Communications*, 5:4428
- (6) Anton, K. A., Sinclair, J., Ohoka, A., Kajita, M., Ishikawa, S., Benz, P. M., Renne, T., Balda, M., Jorgensen, C., Matter, K., and **Fujita, Y.** (2014) PKA-regulated VASP phosphorylation promotes extrusion of transformed cells from the epithelium. *Journal of Cell Science*, 127(16): 3425-33.

〔学会発表〕(計3件)

- (1) 3rd Cell Competition International Symposium Yasuyuki Fujita 「Calcium wave triggers cell extrusion」札幌市 2017.8
- (2) Cell Competition, Apoptosis and Cancer Yasuyuki Fujita 「Cell competition and Warburg effect」Madrid, Spain 2016.10
- (3) 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

〔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

<http://cell-competition.com>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：一條 秀憲
ローマ字氏名：Ichijyo Hidenori
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

(2)研究分担者

研究分担者氏名：井垣 達吏
ローマ字氏名：Igaki Tatsushi
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

(3)研究分担者

研究分担者氏名：鈴木 聡
ローマ字氏名：Suzuki Akira
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

(4)研究分担者

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

(5)研究分担者

研究分担者氏名：高井 義美
ローマ字氏名：Takai Yoshimi
所属研究機関名：神戸大学
部局名：医学研究科
職名：特命教授
研究者番号 (8桁)：60093514

(6)研究分担者

研究分担者氏名：倉永 英里奈
ローマ字氏名：Kuranaga Erina
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

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。