

「細胞競合：細胞社会を支える適者生存システム」
に関する総合的研究

領域番号：3605

平成26年度～平成30年度

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）

（新学術領域研究（研究領域提案型））

研究成果報告書

令和元年5月

領域代表者 藤田 恭之

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

はしがき

本領域研究を発展させるためには、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きわめて重要となる。そのために本総括班は、領域研究全体を統括して以下の活動を行った。

- (1) 研究方針の策定（研究の企画調整、研究方針および運営方針の策定）
- (2) 公募研究の選定（独創的かつ挑戦的な研究提案の選定）
- (3) 研究技術支援（4つの支援センターの設置とサービスの提供；(i) プロテオミクス・マイクロアレイ解析支援センター、(ii) ショウジョウバエ RNAi スクリーニング・*in vivo* 遺伝子導入支援センター、(iii) 遺伝子改変動物作製・*in vivo* イメージング支援センター、(iv) 哺乳類ゲノムワイド RNAi スクリーニング支援センター）
- (4) 領域全体会議（情報交換、若手シンポジウムや公開国際シンポジウム）
- (5) 若手育成（研究技術支援や共有可能な研究リソースの提供、若手研究者どうしの共同研究の推進・支援、他の計画班への国内短期留学支援、若手を中心とした会議や技術講習会）
- (6) 広報支援（ホームページ等での情報公開、国民へ向けたサイエンスカフェ）
- (7) 研究・運営評価（領域全体会議と運営会議の場を中心に、関連領域に精通する外部評価委員（国内4名＋海外1名）からの評価・助言）

研究組織

計画研究

領域代表者 藤田 恭之（北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授）

（総括班）

研究代表者 藤田 恭之（北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授）

研究分担者 一條 秀憲（東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授）

研究分担者 井垣 達吏（京都大学・生命科学研究科・教授）

研究分担者 鈴木 聡（神戸大学・医学研究科・教授）

研究分担者 石谷 太（大阪大学・微生物学研究所・教授）

研究分担者 高井 義美（神戸大学・医学研究科・特命教授）

研究分担者 倉永 英里奈（東北大学・生命科学研究科・教授）

（国際活動支援班）

研究代表者 藤田 恭之（北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授）

研究分担者 井垣 達吏（京都大学・生命科学研究科・教授）

研究分担者 倉永 英里奈（東北大学・生命科学研究科・教授）

研究分担者 鈴木 聡 (神戸大学・医学研究科・教授)
研究分担者 一條 秀憲 (東京大学・大学院薬学系研究科 (薬学部) ・教授)
研究分担者 石谷 太 (大阪大学・微生物学研究所・教授)

計画研究

研究代表者 藤田 恭之 (北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授)
研究分担者 伊藤 俊樹 (神戸大学・バイオシグナル研究センター・教授)

研究代表者 井垣 達吏 (京都大学・生命科学研究科・教授)
研究分担者 高松 敦子 (早稲田大学・理工学術院・教授)

研究代表者 一條 秀憲 (東京大学・大学院薬学系研究科 (薬学部) ・教授)

研究代表者 鈴木 聡 (神戸大学・医学研究科・教授)
研究分担者 仁科 博史 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授)

研究代表者 石谷 太 (大阪大学・微生物学研究所・教授)
研究分担者 岡田 雅人 (大阪大学・微生物病研究所・教授)

研究代表者 倉永 英里奈 (東北大学・生命科学研究科・教授)
研究代表者 高井 義美 (神戸大学・医学研究科・特命教授)
研究代表者 西田 栄介 (国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・センター長)

公募研究

研究代表者 黒川 峰夫 (東京大学・医学部附属病院・教授)
研究代表者 高祖 秀登 (東京大学・医科学研究所・特任講師)
研究代表者 榎本 和生 (東京大学・大学院理学系研究科 (理学部) , ・教授)
研究代表者 田中 真二 (東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授)
研究代表者 樗木 俊聡 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授)
研究代表者 森 雅樹 (滋賀医科大学・神経難病研究センター・特任准教授)
研究代表者 高橋 智聡 (金沢大学・がん進展制御研究所・教授)
研究代表者 今吉 格 (京都大学・生命科学研究科・特定准教授)
研究代表者 藤本 仰一 (大阪大学・理学研究科・准教授)
研究代表者 菊田 順一 (大阪大学・医学系研究科・助教)
研究代表者 松井 貴輝 (奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授)

研究代表者 水野 大介（九州大学・理学研究院・准教授）
 研究代表者 佐々木 洋（大阪大学・生命機能研究科・教授）
 研究代表者 西中村 隆一（熊本大学・発生医学研究所・教授）
 研究代表者 松田 七美（早稲田大学・地域・地域間研究機構・客員主任研究員(研究院客員准教授)）
 研究代表者 田守 洋一郎（北海道大学・遺伝子病制御研究所・講師）
 研究代表者 林 茂生（国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー）
 研究代表者 森下 喜弘（国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・ユニットリーダー）
 研究代表者 大場 雄介（北海道大学・医学研究院・教授）
 研究代表者 大橋 一正（東北大学・生命科学研究所・教授）
 研究代表者 堀居 拓郎（群馬大学・生体調節研究所・准教授）
 研究代表者 松村 寛行（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教）
 研究代表者 大島 正伸（金沢大学・がん進展制御研究所・教授）
 研究代表者 杉村 薫（京都大学・高等研究院・特定拠点准教授）
 研究代表者 鈴木 淳史（九州大学・生体防御医学研究所・教授）
 研究代表者 大谷 哲久（生理学研究所・生体機能調節研究領域・助教）
 研究代表者 高橋 暁子（公益財団法人がん研究会・がん研究所 細胞老化プロジェクト・プロジェクトリーダー）

交付決定額（配分額）

	合計	直接経費	間接経費
平成26年度	13,390,000円	10,300,000円	3,090,000円
平成27年度	8,450,000円	6,500,000円	1,950,000円
平成28年度	8,970,000円	6,900,000円	2,070,000円
平成29年度	8,970,000円	6,900,000円	2,070,000円
平成30年度	8,970,000円	6,900,000円	2,070,000円
総計	48,750,000円	37,500,000円	11,250,000円

主な研究発表

雑誌論文（全て査読有り）

1. Kon, S., Ishibashi, K., and Fujita, Y.(他 36 名) (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
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Kajita M., Sugimura, K., Ohoka, A., Burden, J., Sukanuma, 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
7. 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

Cell Competition in Development and Disease Yasuyuki Fujita 「Sequential Oncogene Mutations Profoundly Influence the Outcome of Cell Competition」 Tahoe, USA 2019 など多数

図書

特記すべきものなし

産業財産権

特記すべきものなし

研究成果

本領域は、「細胞競合」という新しい研究分野の我が国における興隆および統合的発展を目指したものであり、領域の立ち上げにあたって新たに細胞競合研究に取り組む研究者が多いという特徴を有している。そのため、初年度、および次年度に参入した公募班の研究者に対して、細胞競合研究をすでに進展させていた藤田と井垣が中心になって細胞競合研究に必要な技術（e. g. 正常上皮細胞と変異細胞をコラーゲン上で混合培養するための実験手技）を習得するための国内短期留学を頻回に行っ

た。さらに、領域会議、領域若手の会、インターネットを介した討論などを通じて、領域内における実験技術の共有や異研究分野間の融合研究など、様々な領域内共同研究を進展させてきた。その結果、これまで合計39の領域内共同研究を遂行あるいは進展中であり、共著の論文を複数発表・投稿中であるなど、領域内の研究を有機的に融合・連携することによって成果も着実に挙げることに成功した。

平成27年度に開催した細胞競合国際シンポジウムは、世界で初めての細胞競合を冠した国際シンポジウムとなった。招待した5名の著名な海外細胞競合研究者に領域の細胞競合研究の研究成果を発表することができたことは、我が国において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たことを海外に強くアピールする絶好の機会になった。実際にこの国際シンポジウムが引き金となり、平成28年10月にはスペインの研究財団 (Fundación Ramón Areces) と当領域班との共催でマドリッドにおいて第2回細胞競合国際シンポジウムを行った。さらに、同じく平成28年度の The Allied Genetics Conference (Orland, USA) においても当領域の井垣と藤田が演者として招待され、細胞競合のワークショップが開催された。加えて、平成29年度に国際シンポジウムを札幌にて開催し、世界の細胞競合研究を inspire しながら牽引することができた。このように当細胞競合班の活動は世界の細胞競合研究者の周知するところとなり、大きな注目を集めている。また、国内においても平成26～30年度の分子生物学会、癌学会、細胞生物学会のシンポジウムあるいはワークショップで、藤田、井垣、倉永がオーガナイザーとなって「細胞競合」のセッションを開き、研究成果を発表してきた。その結果、我が国における細胞競合研究の認知度は大きく高まり、細胞競合の研究人口が飛躍的に増えてきたことを実感している。今後も積極的に、国内外の学会で細胞競合研究を強く発信し、そのさらなる普及を推進していく。

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。

I) 細胞競合を制御する分子メカニズムの解析

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。

【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 *et al.*, *Nature*, 2017)

シヨウジョウバエ遺伝学的スクリーニングを行った結果、scrib 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 Sas を、さらに、Sas に応答する scrib 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 PTP10D 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。

【細胞競合における代謝変化の重要な役割を解明】

(Kon *et al.*, *Nature Cell Biology*, 2017)

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。

II) 高次個体解析

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 *in vivo* 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。

【細胞競合が初期胚発生に関与】

(Hashimoto & Sasaki, *Developmental Cell*, in press)

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。

【細胞競合が皮膚の老化現象に関与】

(Liu *et al.*, *Nature*, 2019)

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。

III) 数理解析

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。

(Tsuboi *et al. Curr. Biol.*, 2018)

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。

その他

特記すべきものなし