

令和元年6月21日現在

機関番号：14301

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：26114002

研究課題名（和文）ショウジョウバエを用いた細胞競合機構の遺伝学的解明

研究課題名（英文）Genetic dissection of cell competition in *Drosophila*

研究代表者

井垣 達史（IGAKI, TATSUSHI）

京都大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：00467648

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 132,100,000円

研究成果の概要（和文）：上皮組織中に極性が崩壊したがん原性の変異細胞が生じると、周辺の正常細胞と「細胞競合」を起こし、その敗者となって組織から排除される。この細胞競合の分子メカニズムをショウジョウバエをモデル生物として用いて解析し、正常細胞がどのような分子を介して変異細胞を認識するのか、また変異細胞が正常細胞に近接するとどのような機構で組織から排除されるのかを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、細胞間の適者生存を司る新たな細胞間相互作用と考えられる細胞競合の分子機構の理解が大きく進んだ。また、本研究により明らかになった分子機構を基に、がん細胞と正常細胞の細胞間相互作用に着目したこれまでにない新たながん治療戦略の基盤を構築できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Oncogenic polarity-deficient cells emerged in the epithelial tissue are actively eliminated from the tissue by 'cell competition' when surrounded by wild-type cells. We used fruit fly *Drosophila* as a model organism and identified the molecular mechanisms of how wild-type cells recognize neighboring mutant cells and how mutant cells are eliminated from the tissue by nearby wild-type cells.

研究分野：細胞生物学、遺伝学

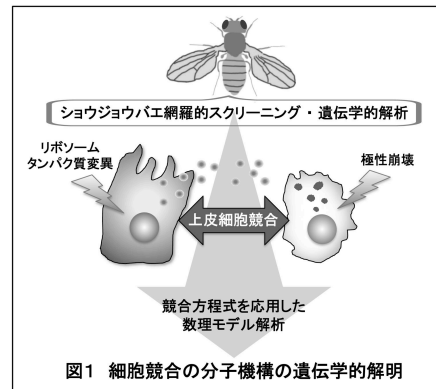
キーワード：細胞競合 がん 細胞間コミュニケーション 細胞死 細胞内シグナル伝達 ショウジョウバエ

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本研究では、ショウジョウバエ遺伝学的スクリーニングによる細胞競合の制御因子の網羅的同定とその遺伝学的解析、さらに細胞競合数理モデル系の構築とその解析を通じて、細胞競合の分子機構の解明を目指す(図1)。

細胞競合とは、生体内で近接する同種の細胞間で相対的に適応度の高い細胞(勝者)が低い細胞(敗者)を排除する現象である。細胞競合の存在は1975年にショウジョウバエ上皮において実証されたが、そのメカニズムの研究は2000年代初頭のショウジョウバエ遺伝的モザイク法の確立によってようやく本格始動し、ここ数年で大きく進展し始めた。計画研究代表者の井垣はこれまで、ショウジョウバエ上皮において apico-basal 極性が崩壊した細胞が正常細胞に近接すると細胞競合の敗者となって組織から排除されることを発見し、その分子メカニズムを明らかにしてきた。具体的には、正常細胞に囲まれた極性崩壊細胞(進化的に保存された極性遺伝子 *scribble (scrib)* や *discs large (dlg)* の変異細胞)は、エンドサイトーシス経路を亢進して細胞膜上の Eiger (ショウジョウバエ TNF ホモログ) をエンドソームに移行し、これにより Eiger-JNK 細胞死経路をエンドソーム上で活性化することで細胞死に至ることを明らかにした (*Curr Biol* 2006; *Dev Cell* 2009)。さらに、この細胞競合の勝者となる正常細胞側の役割について解析を進め、勝者細胞が細胞死を誘導しない程度の JNK 活性化を起こすこと、また、この JNK 活性が細胞骨格系シグナル ELMO-Mbc/DOCK180 を介して貪食能を亢進し、近接する敗者の排除を促進することを見いだした (*Dev Cell* 2011)。本ショウジョウバエ上皮細胞競合モデルは、現在の世界の細胞競合研究の一つの潮流を形成している。しかしながら、(1) 細胞の“適応度”の分子実体は何か、(2) 細胞は適応度の差をどう感知するのか、(3) 勝者はいかにして敗者を排除するのかなど、細胞競合を理解する上での重要課題はまだまだほとんど手つかずの状態であるといつてよく、その分子基盤はほとんど不明である。申請者は、細胞競合の全貌を理解するにはまずその制御因子群を網羅的に単離・同定し、その動作機序を明らかにすることが必須であると考え、本研究の構想に至った。



### 2. 研究の目的

本研究では、ショウジョウバエ上皮細胞競合モデルを用いた遺伝学的スクリーニングおよび *in vivo* RNAi スクリーニングを大規模に展開し、極性崩壊やリボソームタンパク質異常などが誘起する細胞競合を正や負に制御する因子を網羅的に単離・同定する。これらの因子の役割と動作機序を遺伝学的に解明するとともに、細胞競合の数理モデルを構築し、実験結果と数理モデルから得られた結果を相互にフィードバックして最適化していくことで、細胞競合の動作原理とその分子基盤を明らかにする。

本研究では、研究代表者らが世界に先駆けて構築した「細胞非自律的」遺伝学的スクリーニング系(詳細は後述)を用いて、細胞競合の敗者となる極性崩壊細胞ではなく、これに近接する正常細胞(勝者)側に突然変異を導入し、これにより敗者の排除が「細胞非自律的」に抑制あるいは亢進する変異体を探索する。申請者らはすでにパイロットスクリーニングを完了しており、このような変異体を複数単離することに成功している。本スクリーニングを大規模に展開することにより、「細胞非自律的」に細胞競合を制御する新しいクラスの因子群を網羅的に単離・同定することができると期待される。

一方、数理の立場から細胞競合現象のメカニズム解明を目指す。これまでに、適応度の異なる2種類の細胞群が空間または分子を奪い合う競合に加え、境界面における競合を取り入れた数理モデルを構築してきた。研究代表者らが発見した「細胞増殖率が小さい細胞群でも勝者となり得る現象」や、細胞競合に見られる一部の特徴的な現象については、本モデルによって説明できることを既に見いだしている。本モデルを基本に、適応度を決定づける数学的因子を定義する。上記網羅的スクリーニングで同定された分子的因子群の情報と数理モデル系から提案できる情報を相互参照し、細胞競合の基本原則を提案する。本研究で得られた解析結果を領域全体で構築される細胞競合解析系にフィードバックすることで、本領域研究の加速的な推進とその目標達成に貢献する。

### 3. 研究の方法

本研究では、まずショウジョウバエ上皮細胞競合モデルを用いた(1)「細胞非自律的」遺伝学的スクリーニングを大規模に展開し、細胞競合の制御因子を網羅的に単離・同定する。次に、これらの因子群の役割と動作機序を遺伝学的に明らかにするとともに、(2)細胞競合数理モデル系を構築して得られた知見を検証・解析することで、その普遍性と共通原理を明らかにする。以下に具体的な計画・方法を記す。

#### (1)細胞競合制御因子の「細胞非自律的」遺伝学的スクリーニング

ショウジョウバエ上皮に誘導した極性崩壊細胞は、近接する正常細胞との細胞競合により組織から排除される。研究代表者らはそのメカニズムとして、*scrib* ホモ変異細胞（極性崩壊細胞：敗者細胞）が TNF-JNK 細胞死経路を活性化し、一方で野生型細胞（勝者細胞）が JNK 依存的に貪食能を亢進することで、両細胞群の境界上に位置する極性崩壊細胞が順次細胞死を起こして排除されることを明らかにした (*Curr Biol* 2006; *Dev Cell* 2009; *Dev Cell* 2011) (図2)。しかし、この細胞競合プロセスの根幹を司る上流メカニズム、特に本プロセスを駆動する細胞の「適応度」の分子実体やその感知機構については全く不明である。重要なことに、この細胞競合に関与する分子群 (Eiger、JNK など) を遺伝的に欠損させると、敗者となるべき極性崩壊細胞は排除を免れるだけでなく過剰に増殖して腫瘍を形成する (図3)。すなわち、本実験系は組織内での細胞競合効率の僅かな変化が極性崩壊細胞が内包する「腫瘍原性」によって増幅される、きわめて高感度な細胞競合検出系であるといえる。そこで、本モデル系を用いて細胞競合に関わる因子を網羅的に単離すべく、遺伝的モザイク法を応用した「細胞非自律的」遺伝学的スクリーニング系を構築した。具体的には、3 齢幼虫の複眼原基に GFP 標識した *scrib* ホモ変異クローン (極性崩壊細胞クローン: 敗者) を誘導する。通常、*scrib* 変異クローンのほとんどは組織から排除される。この系において、*scrib* 変異クローンに隣接する野生型細胞 (勝者) に突然変異を導入し、細胞競合が抑制あるいは亢進する変異体を探索する。研究代表者らはそのパイロットスクリーニングにおいて、約 2,000 系統の変異体の中から細胞競合の抑制系統を 2 系統、亢進系統を 2 系統単離することに成功しており、本スクリーニングが有効に機能することが実証されている。

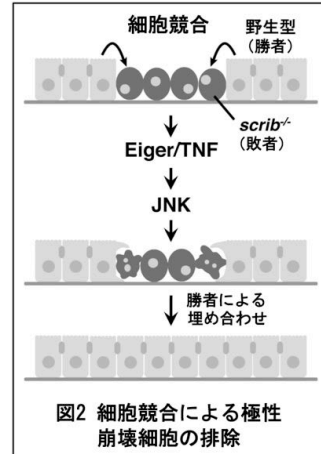


図2 細胞競合による極性崩壊細胞の排除

突然変異 細胞競合 *scrib*<sup>-/-</sup> 野生型 (勝者)

細胞競合の抑制 細胞競合の亢進

腫瘍形成 消滅

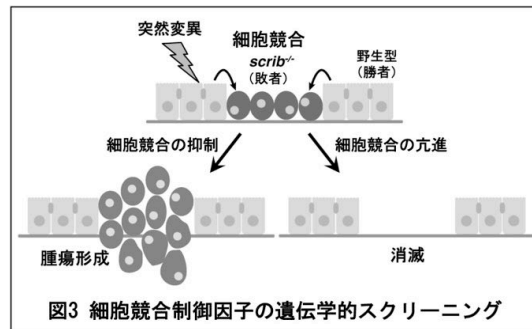


図3 細胞競合制御因子の遺伝学的スクリーニング

(2)細胞競合数理モデル系の構築とこれを用いた細胞競合の共通原理の解析

数理モデルには、生態系のモデルとして広く用いられているロトカ・ボルテラモデルを応用する。細胞競合系では適応度の異なる 2 種の細胞群が空間または化学分子を奪い合うことを想定する。この式に 2 種の細胞群の境界面において敗者に細胞死が誘導されるという細胞競合の空間的特徴を導入し、数学的解析が可能なシンプルなモデルを構築する点が特徴であり、それによって適応度の数学的評価が可能となる。まず本モデルを用いて、適応度を決定する数学的因子を導出する。さらに、化学分子の奪い合い以外の分子メカニズムも導入可能な改良モデルの構築にも着手し、ショウジョウバエ以外の系も含めた個別系への対応準備も行う。

#### 4. 研究成果

##### Slit-Robo2-Ena/VASP シグナルによる極性崩壊細胞の物理的排除

まず研究代表者らは、一連のショウジョウバエ染色体欠失系統ライブラリーを用いた遺伝学的スクリーニングにより、JNK シグナルの下流で *scrib* 変異細胞の細胞競合による排除を駆動する因子を同定した。具体的には、神経軸索ガイダンスに必須のシグナル分子 Slit, Robo2, あるいは Ena のいずれの遺伝子をヘテロに欠損した場合も、*scrib* 変異細胞の細胞競合による排除がドミナントに抑制された。その後の遺伝学的解析により、Slit-Robo2-Ena/VASP シグナルが JNK の下流で活性化し、*scrib* 変異細胞の排除を促すことがわかった。さらにそのメカニズムとして、Slit-Robo2-Ena/VASP シグナルが細胞間接着分子 E-カドヘリンの発現低下を誘導することで、*scrib* 変異細胞が物理的に組織から排除されやすくなることを見いだした (図4)。

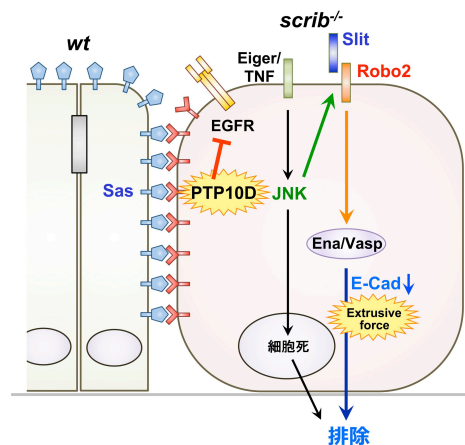


図4 Slit-Robo2 および Sas-PTP10D シグナルによる極性崩壊細胞の排除

##### Sas-PTP10D シグナルによる極性崩壊細胞の排除

さらに研究代表者らは、大規模なショウジョウバエ「細胞非自律的」遺伝学的スクリーニングを実施し、極性崩壊が引き起こす細胞競合の最上流メカニズム、すなわち正常細胞と極性崩壊細胞がどのように直接相互作用して細胞排除現象をトリガーするのかを理解することを目指した。具体的には、*scrib* 変異細胞クローンの周辺の正常細胞にのみ EMS 誘導性の突然変異を

誘導し、それにより *scrib* 変異細胞クローンを排除できなくなる *elimination-defective* 変異体 (*eld* 変異体)、および *scrib* 変異細胞クローンの排除が顕著に亢進する *super-eliminator* 変異体 (*sel* 変異体) を網羅的に探索した。約 9,000 系統のショウジョウバエ変異体を樹立してスクリーニングを行い、多数の *eld* 変異体および *sel* 変異体を単離することに成功した。中でも特に強い *elimination-defective* 表現型を示した 4 系統の *eld* 系統の原因遺伝子がいずれも *stranded at second* (*sas*) と呼ばれる遺伝子であることがわかった。*sas* は細胞表面に存在する 1 回膜貫通型のリガンド様タンパク質をコードしており、これまでにショウジョウバエにおいて神経軸索誘導に関与することが報告されていたが、上皮細胞における役割は不明であった。*Sas* の細胞内局在を解析した結果、正常上皮細胞では細胞のアピカル膜に局在するのに対し、極性崩壊細胞と正常細胞の境界面ではラテラル膜へとその局在を変化させることがわかった。さらなる解析により、この *Sas* のラテラル面への局在変化が起こる原因は、極性崩壊細胞に接する正常細胞のアピカル膜が拡大してラテラル境界面へと落ち込む (ラテラル面のアピカル化が起こる) ためであると考えられた。また、この境界面に集積した *Sas* は極性崩壊細胞に隣接する正常細胞内で起こっていることがわかった。

*Sas* はその細胞外領域に Fibronectin type III (FN3) ドメインと Von Willebrand factor type C (VWC) ドメインというホモフィリックに結合しうる 2 つのタンパク質間相互作用ドメインをもつ。これに着目し、極性崩壊細胞側で *Sas* の受容体として機能する分子を探索した。具体的には、FN3 ドメインあるいは VWC ドメインを持つ膜タンパク質をコードする候補遺伝子について *in vivo* RNAi スクリーニングを行い、極性崩壊細胞の排除が抑制されるものを探索した。その結果、受容体型チロシンフォスファターゼをコードする *Ptp10d* 遺伝子を極性崩壊細胞内でノックダウンすると、顕著な *eld* 表現型を示すことがわかった。*Ptp10d* をノックダウンした極性崩壊細胞は排除を免れるだけでなく、大過剰に増殖して組織に腫瘍を形成した。これらの結果から、上皮組織において *Sas* と PTP10D がリガンド-受容体として相互作用し、細胞競合時の細胞認識・排除に寄与する可能性が強く示唆された。実際に、PTP10D は *Sas* と同様に極性崩壊細胞と正常細胞の境界面のラテラル膜へ局在変化することがわかった。また、境界面に局在した PTP10D は極性崩壊細胞側に由来することもわかった。

以上の結果から、正常細胞の *Sas* と極性崩壊細胞の PTP10D の境界面における相互作用が、極性崩壊細胞の排除を担っていると考えられた。そこで次に、*Sas* と PTP10D のトランス活性化を介して極性崩壊細胞が排除されるメカニズムの解析を進めた。先述したように、極性崩壊細胞内における Eiger/TNF-JNK 経路の活性化がその排除に必須であることから、まず *Sas*-PTP10D と JNK 活性化の関係について調べた。その結果、PTP10D をノックダウンすることによって排除が抑制された極性崩壊細胞においても JNK 経路は強く活性化したままであることがわかった。つまり、*Sas*-PTP10D は直接 JNK 依存的な細胞死を制御して極性崩壊細胞の排除に寄与しているのではないことがわかった。一方、PTP10D は EGFR の細胞内ドメインを直接脱リン酸化することによって EGFR-Ras シグナルを抑制することが報告されており、実際に PTP10D をノックダウンすることによって排除が抑制された極性崩壊細胞内では EGFR-Ras シグナル活性の顕著な上昇が起こっていることがわかった。すなわち、正常細胞と極性崩壊細胞の境界面で活性化された *Sas*-PTP10D シグナルが極性崩壊細胞内の EGFR を抑制している可能性が考えられた。ここで、正常細胞において細胞死促進的に働く JNK シグナルが、高い Ras 活性の存在下では F-アクチンの集積を介してがん抑制経路 Hippo 経路を不活化することで過剰増殖・腫瘍形成を引き起こすシグナルに変換されることを我々は以前に見いだしていた。つまり、*Sas*-PTP10D シグナルを欠損することで排除が抑制された極性崩壊細胞においては、細胞内で上昇した EGFR-Ras 活性が JNK シグナルを細胞死促進型から細胞増殖誘導型へと変換しているのではないかと予想された。実際に、*Sas*-PTP10D シグナルを欠損した極性崩壊細胞においては、細胞内 F-アクチンの異常な集積と Hippo 経路の不活化が観察された。また、EGFR のノックダウンや Ras ドミナントネガティブ変異体による EGFR-Ras シグナルの抑制によって、*Sas*-PTP10D 不全による極性崩壊細胞の過剰増殖は顕著に抑制された。

以上の結果から、以下のようなモデルが考えられた。すなわち、上皮細胞極性の崩壊は Eiger/TNF-JNK 及び EGFR-Ras の活性化を引き起こし、細胞に高いがん原性を付与する。しかし、そのような極性崩壊細胞が出現すると隣接する正常細胞が *Sas* を境界面に局在変化させ、それに呼応するかのように極性崩壊細胞の PTP10D が境界面に局在変化することで、細胞境界面において *Sas*-PTP10D シグナルのトランス活性化が起こる。これにより、極性崩壊細胞内で EGFR-Ras シグナルが抑制され、JNK シグナルが細胞死促進的に働くことによって、極性崩壊細胞が組織から排除されると考えられる (前ページ; 図 4)。

#### Toll シグナルによる極性崩壊細胞排除の制御

さらに我々は、同様の遺伝学的スクリーニングにより、正常細胞側で *serpin5* 遺伝子の発現が低下すると極性崩壊細胞の排除が顕著に抑制されることを見いだした。*serpin5* は分泌型のセリンプロテアーゼ阻害タンパク質をコードしており、その変異により自然免疫シグナルである Toll シグナルのリガンド Spz の活性化が起こることが知られている。興味深いことに、周辺の正常細胞において *serpin5* 遺伝子が欠損すると、極性崩壊細胞クローン内で特異的に Toll シグナルが強く活性化することがわかった。さらに、極性崩壊細胞内で強制的に Toll シグナルを活性化させると、極性崩壊細胞の排除が抑制されるだけでなく大過剰に増殖して腫瘍を形成することがわかった。そのメカニズムとして、極性崩壊細胞内で Toll シグナルが活性化すると JNK

の活性化と F-アクチンの集積が起こり、これにより Hippo 経路が抑制されることで細胞の過剰増殖が起こることがわかった。これらの結果から、Serpin5 は通常上皮組織内で発現・分泌されることで Toll シグナルを負に制御し、組織内のがん原性の極性崩壊細胞が出現した際に細胞競合によって速やかにがん原性細胞を排除するのに寄与していると考えられた。

#### 細胞競合数理モデル系の構築とこれを用いた細胞競合の共通原理の解析

2 種集団間の競争モデルとして知られるロトカ・ボルテラモデルを基に、境界でのみ生じる捕食者-被食者型の相互作用を導入することで、細胞競合の数理モデルを世界に先駆けて構築した。本モデルは、Minute 細胞競合だけでなく、極性崩壊やエンドサイトーシス破綻によって引き起こされる細胞競合についても定性的に説明できるものであった。特に後者では、勝敗の結果が変異細胞の初期状態(誘導時期、強度)に依存することが理論的に予想された。そこで、極性崩壊細胞の競合初期の集団サイズが最終的な競合の勝敗に及ぼす影響をショウジョウバエ遺伝学を用いて実験的に解析するとともに、そのデータをフィードバックすることで、この現象を記述する数理モデルの構築に成功した(投稿準備中)。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 35 件)

1 Nagata R, Igaki T, Cell competition: Emerging mechanisms to eliminate neighbors, *Dev Growth Differ*, 査読有, 60 巻, 2018, 522-530 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dgd.12575> /DOI: 10.1111/dgd.12575

2 Enomoto M, Siow C and Igaki T, Drosophila As a Cancer Model, *Adv Exp Med Biol*, 査読有, 1076 巻, 2018, 173-194 [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-13-0529-0\\_10](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-13-0529-0_10) /DOI:10.1007/978-981-13-0529-0\_10

3 Tsuboi A, Ohsawa S, Umetsu D, Sando Y, Kuranaga E, Igaki T, Fujimoto K, Competition for Space Is Controlled by Apoptosis-Induced Change of Local Epithelial Topology, *Current Biology*, 査読有, 28 巻, 2018, 2115-2128

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982218306316?via%3Dihub> /DOI: 10.1016/j.cub.2018.05.029

4 Katsukawa M, Ohsawa S, Zhang L, Yan Y, Igaki T, Serpin Facilitates Tumor-Suppressive Cell Competition by Blocking Toll-Mediated Yki Activation in Drosophila, *Current Biology*, 査読有, 28 巻, 2018, 1756-1767 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982218304500?via%3Dihub> /DOI: 10.1016/j.cub.2018.04.022

5 Cong B, Ohsawa S, Igaki T, JNK and Yorkie drive tumor progression by generating polyploid giant cells in Drosophila, *Oncogene*, 査読有, 37 巻, 2018, 3088-3097

<https://www.nature.com/articles/s41388-018-0201-8> /DOI: 10.1038/s41388-018-0201-8

6 Akai N, Igaki T, Ohsawa S, Wingless signaling regulates winner/loser status in Minute cell competition, *Genes to Cells*, 査読有, 23 巻, 2018, 234-240

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/gtc.12568> /DOI: 10.1111/gtc.12568

7 Ohsawa S, Vaughn J, Igaki T, Cell Extrusion: A Stress-Responsive Force for Good or Evil in Epithelial Homeostasis, *Developmental Cell*, 査読有, 44 巻, 2018, 284-296

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534580718300091?via%3Dihub> /DOI: 10.1016/j.devcel.2018.01.009

1 1 Vaughn J, Igaki T, Breaking Down Neighbors to Fuel Tumorigenesis, *Developmental Cell* 査読有, 40 巻, 2017, 219-220

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534580717300382?via%3Dihub> /DOI: 10.1016/j.devcel

1 2 Yamamoto M, Ohsawa S, Kunimasa K, Igaki T, The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumor-suppressive cell competition, *Nature*, 査読有, 542 巻, 2017, 246-250

<https://www.nature.com/articles/nature21033> /DOI: 10.1038/nature21033

1 7 Vaughn J, Igaki T, Slit-Robo Repulsive Signaling Extrudes Tumorigenic Cells from Epithelia, *Developmental Cell*, 査読有, 39 巻, 2016, 683-695

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534580716308279?via%3Dihub> /DOI: 10.1016/j.devcel

1 8 Ito T, Igaki T, Dissecting cellular senescence and SASP in Drosophila, *Inflammation and Regeneration*, 査読有, 36 巻, 2016,

<https://inflammregen.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41232-016-0031-4> /DOI: 10.1186/s41232-016-0031-4

1 9 Nakamura M, Igaki T, Induction and Detection of Oncogene-Induced Cellular Senescence in Drosophila, *Methods in Molecular Biology*, 査読無, 1534 巻, 2017, 211-218

[https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-6670-7\\_20](https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-6670-7_20) /DOI: 10.1007/978-1-4939-6670-7\_20

2 0 Ohsawa S, Igaki T, Non-autonomous Tumor Progression by Oncogenic Inflammation, *Chronic Inflammation*, 査読有, 2016, 211-222

<https://www.springer.com/jp/book/9784431560661>

2 1 Nishikawa S, Takamatsu A, Ohsawa S, Igaki T, Mathematical model for cell competition: predator-prey interactions at the interface between two groups of cells in monolayer tissue, *J. Theoretical Biology*, 査読有, 7 巻, 2016, 40-50

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519316301217?via%3Dihub>

/DOI: 10.1016/j.jtbi.2016.05.031

2 5 Enomoto M, Vaughen J, Igaki T, Non-autonomous overgrowth by oncogenic niche cells: cellular cooperation and competition in tumorigenesis, *Cancer Science*, 査読有, 106 巻, 2015, 1651-8

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4714670/> DOI: 10.1111/cas.12816

2 6 Enomoto M, Kizawa D, Ohsawa S, Igaki T, JNK signaling is converted from anti- to pro-tumor pathway by Ras-mediated switch of Warts activity, *Developmental Biology*, 査読有, 403 巻, 2015, 162-71 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160615002493?via%3Dihub>

/DOI: 10.1016/j.ydbio.2015.05.001

2 9 Nakamura M, Ohsawa S, Igaki T, Mitochondrial defects trigger proliferation of neighbouring cells via a senescence-associated secretory phenotype in *Drosophila*, *Nature Communications*, 査読有, 5 巻, 2014, 5264 <https://www.nature.com/articles/ncomms6264> DOI: 10.1038/ncomms6264

3 0 Takino K, Ohsawa S, Igaki T, Loss of Rab5 drives non-autonomous cell proliferation through TNF and Ras signaling in *Drosophila*, *Developmental Biology*, 査読有, 395 巻, 2014, 19-28

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160614004461?via%3Dihub>

/DOI: 10.1016/j.ydbio.2014.09.003

3 1 Ohsawa S, Takemoto D, Igaki T, Dissecting tumor heterogeneity in flies: genetic basis of interclonal oncogenic cooperation, *J. Biochem*, 査読有, 156 巻, 2014, 129-36

<https://academic.oup.com/jb/article/156/3/129/2962291> DOI: 10.1093/jb/mvu045

3 2 Igaki T, Miura M, The *Drosophila* TNF ortholog Eiger: Emerging physiological roles and evolution of the TNF system, *Semin. Immunol*, 査読有, 26 巻, 2014, 267-74

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532314000566?via%3Dihub>

/DOI: 10.1016/j.smim.2014.05.003

他、計 3 5 件

[学会発表] (計 1 5 8 件)

① Igaki T: Mechanism of tumor-suppressive cell competition, Keystone Symposia Cell Competition in Development and Disease, 2019/02/24-28, California (U.S.A)

② Igaki, T: Tumor Suppression and Epithelial Maintenance by Polarity-Mediated Cell Competition, Gordon Research Conference on Cell Polarity Signaling, 2018/06/03-08, West Dover (U.S.A)

③ Igaki T: Epithelial cell-turnover in Minute animals: a possible role of cell competition in morphogenetic robustness, Cell competition meeting 2016, 2016-10/25-26, Madrid(Spain)

④ Igaki T: Identification of the ligand-receptor system that governs tumor-suppressive cell competition, Barcelona BioMed Conference "Drosophila as a model in cancer", 2015/6/15-20, Barcelona(Spain)

⑤ Igaki T: Identification of the ligand-receptor system that governs tumor-suppressive cell competition, 3rd Asia-Pacific Drosophila Research Conference, Beijing, 2015/5/11-14, Beijing(China)

⑥ Igaki T: Identification of the ligand-receptor system that governs tumor-suppressive cell competition, 56th Drosophila Research Conference, 2015/3/4-8, Chicago(America)

他、計 1 5 8 件

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等: <http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/genetics/> (京都大学 井垣研究室)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 高松 敦子

ローマ字氏名: TAKAMATSU, Atsuko

所属研究機関名: 早稲田大学

部局名: 理工学術院

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 20322670

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名: 大澤 志津江

ローマ字氏名: OHSAWA, Shizue

※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。