



研究課題名 細胞競合を制御する普遍的な分子メカニズムの解明

京都大学・大学院医学研究科・教授

ふじた やすゆき
藤田 恭之

研究課題番号： 21H05039

研究者番号： 50580974

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 146,900千円

キーワード： 細胞競合、細胞間認識機構

【研究の背景・目的】

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異常な細胞が出現した時、正常細胞と異常細胞の間で互いに生存を争う「細胞競合」と呼ばれる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。本研究代表者の藤田は、独自に上皮培養細胞系とマウスモデルを確立し、哺乳類でも正常上皮細胞と変異細胞間で細胞競合が起こることを世界に先駆けて明らかにしてきた。例えば、がんタンパク質 Ras 変異細胞が正常上皮細胞に囲まれると両者の細胞間に細胞競合が生じ、その結果、変異細胞が正常上皮細胞層からはじき出されるように管腔側（体内への浸潤とは逆方向）へと排出される。このデータは、「異なる性質を持つ細胞」の認識・排除機構を正常上皮細胞が有しているという新たなコンセプトを提示している。しかし、「正常細胞が、隣接する細胞に生じたどのような変化をどのような分子メカニズムで認識しているのか」という最も本質的な問いは、まだ未解明のまま残されている。本研究では、細胞競合における最も重要な2つの課題の解明に取り組み、細胞競合現象の本質的な理解を目指す。

i) 隣接する細胞のどのような違いをどのように認識するのか？

ii) 様々な性質の違いを持った細胞を排除する普遍的な分子メカニズムが存在するのか？

【研究の方法】

本研究では、代表者の藤田が哺乳類培養細胞系を用いて、分担者の井垣がショウジョウバエ実験系を用いて統合的にスクリーニングを行い、細胞競合現象を制御する分子を網羅的に同定する。同定した分子の機能を互いの系で解析し、得られた知見をフィードバックさせることによって、動物種を超えた普遍的な分子メカニズムの解明を目指す。

1) 哺乳類培養細胞系を用いた細胞競合制御タンパク質の同定（藤田）：フェージ抗体ディスプレイスクリーニングにて膜タンパク質の細胞外ドメインを認識する抗体を同定するという細胞外からのアプローチと、Translating Ribosome Affinity Purification (TRAP) 法を用いた分子生物学的手法にて細胞競合制御タンパク質を網羅的に同定する。

2) ショウジョウバエを用いた細胞競合制御タンパク質の同定（井垣）：大規模なショウジョウバエ遺伝学的スクリーニングを行うことで、細胞競合を制御する遺伝子群の網羅的同定を行う。得られた遺伝子群について、その動作機序と細胞競合における役割を2種類のショウジョウバエ細胞競合モデル系を用いて遺伝学的に解析するとともに、それらの哺乳類ホモログの

機能を藤田の実験系で解析し、細胞競合における細胞認識機構を明らかにしていく。一方、藤田のスクリーニングで同定された分子群の機能を2種類のショウジョウバエ細胞競合モデル系で解析することで、細胞競合の普遍的分子機構を解明する。

3) 同定した分子群の *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* における機能解析（藤田・井垣）：スクリーニングにて同定された分子については、ショウジョウバエと哺乳類の *in vitro*, *ex vivo* および *in vivo* における機能解析を行う。哺乳類の *ex vivo* および *in vivo* 解析には藤田が開発した細胞競合マウスモデルを用いる。膀胱、気管支、乳腺、肺などの器官由来のオルガノイド培養と組織解析において検証を進める。

【期待される成果と意義】

細胞競合は日本が世界的に研究をリードしている分野である。本研究分野の最も重要な上記の課題を世界に先駆けて解決することによって、さらに主導的なポジションを獲得することを目指す。動物種を超えて普遍的な細胞競合制御因子の同定を目指す本研究は、世界的にも先進性・新規性が高い。普遍的な細胞競合マーカー分子が同定されれば、組織内で発生する細胞競合現象を容易に捉えることが可能となり、新たな生命現象の解明や関連する様々な研究分野への応用が飛躍的に進むことが期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- 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. Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nature Cell Biology*, 19(5):530-541 (2017).
- Hogan, C., Dupré-Crochet, S., Norman, M., Kajita, M., Zimmermann, C., Pelling, A.E., Piddini, E., Baena-López, L.A., Vincent, J. P., Hosoya, H., Itoh, Y., Pichaud, F. and Fujita, Y. Characterization of the interface between normal and transformed epithelial cells. *Nature Cell Biology*, 11 (4), 460-467 (2009).

【ホームページ等】

<https://molonc.researcherinfo.net>