

がんの元になる細胞を周囲の正常細胞が認識・排除する機構の解明  
-液性因子を介した細胞間コミュニケーションの発見-

1. 発表者：

小川 基行（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 博士課程3年）

名黒 功（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 准教授）

一條 秀憲（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ がんの元になる形質転換細胞等を正常細胞が認識・排除する細胞競合において、形質転換細胞から分泌された液性因子 FGF21 が細胞競合を誘導することを発見しました。
- ◆ FGF21 による形質転換細胞の排除機構、および、形質転換細胞における FGF21 の発現誘導機構を詳細に明らかにしました。
- ◆ 本研究により発見された細胞競合誘導機構を標的として、新規がん治療戦略の構築に繋がることが期待されます。

3. 発表概要：

近年、がんの元になる形質転換細胞等が周囲の正常細胞によって認識・排除される細胞競合（注1）という現象が注目を集めています。細胞競合は腫瘍形成の初期段階で働く重要ながん抑制機構の一つであると考えられます。そのため細胞競合の分子機構を解明することは、がん生物学の発展に貢献するだけでなく、医療応用の観点からも重要です。しかし、正常細胞による形質転換細胞の認識・排除機構には未だ不明な点が多く残されていました。

今回、東京大学大学院薬学系研究科博士課程3年の小川基行大学院生、名黒功准教授、一條秀憲教授らの研究グループは、形質転換細胞から分泌される FGF21 という液性因子が正常細胞に認識されることで細胞競合が誘導されることを発見しました。FGF21 は周囲の正常細胞を誘引することで、形質転換細胞が正常細胞に物理的に圧迫されて排除されることが分かりました。また、形質転換細胞において ASK1-p38 というシグナル伝達経路が活性化して FGF21 の発現誘導を担うことも明らかにしました。

本研究成果により、正常細胞が形質転換細胞を認識・排除する機構の一端が明らかになりました。今後、発見された細胞競合誘導機構を標的として新規がん治療戦略の構築に繋がることが期待されます。

4. 発表内容：

<研究の背景>

生物の体を覆う上皮組織（注2）は常に外界環境に曝されており、外部からの物理的・化学的ストレスを絶え間なく受けています。こうしたストレスによって上皮細胞に遺伝子変異が生じると、細胞は増殖能や浸潤能を獲得してがんの元になる形質転換細胞になることがあります。そのため上皮組織では組織の恒常性（注3）を維持するため、こうした形質転換細胞を早期に発見・排除するメカニズムが重要です。近年このメカニズムの一つとして細胞競合という機構

が注目を集めています。細胞競合とは、形質転換細胞などが周囲の正常細胞の働きにより組織から選択的に排除される現象です。例えば、細胞極性（注4）を維持するがん抑制遺伝子 **Scribble** を欠損したシヨウジョウバエ上皮組織は過剰に増殖して腫瘍が形成されますが、こうした **Scribble** 欠損細胞が正常細胞に囲まれると細胞競合により排除されます。この細胞競合は哺乳類培養細胞系においても起こります。哺乳類細胞においては、**Scribble** 欠損細胞が周囲からの圧迫に弱くなり、細胞競合では周囲の正常細胞が **Scribble** 欠損細胞を物理的に圧迫することで **Scribble** 欠損細胞が排除されることが示されています。

**Scribble** 欠損細胞のような形質転換細胞を組織から排除する細胞競合は、腫瘍形成の初期段階で働く重要ながん抑制機構の一つであると考えられます。将来細胞競合を活性化する薬剤が開発されれば、正常細胞による抗腫瘍作用を利用した革新的ながん治療薬に繋がる可能性があります。しかし、正常細胞による形質転換細胞の認識・排除機構には未だ不明な点が多く残されており、細胞競合を駆動する分子実体の全貌は明らかになっていませんでした。

#### <研究の詳細>

今回、東京大学大学院薬学系研究科博士課程3年の小川基行大学院生、名黒功准教授、一條秀憲教授らの研究グループは、哺乳類培養細胞を用いてがん抑制遺伝子 **Scribble** が欠損した細胞が細胞競合により排除される分子機構を解析しました。その結果、**Scribble** 欠損細胞から分泌された線維芽細胞増殖因子 **Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)** が細胞競合を誘導することを発見しました。正常細胞の **FGF** 受容体 **FGFR1** がこの細胞競合に必要であることから、**FGF21** が細胞競合における細胞間情報伝達物質として正常細胞に認識されることで細胞競合が誘導されることが明らかになりました。**FGF21** は周囲の正常細胞を誘引することで、**Scribble** 欠損細胞が正常細胞に物理的に圧迫されて排除されることが分かりました。さらに本研究グループは **FGF21** の発現誘導機構についても解析を行い、**Scribble** 欠損細胞の排除に関与する報告があった **p38** が **FGF21** の発現誘導を担うことを発見しました。また、**p38** を活性化することが知られている **ASK1** についても **FGF21** の発現誘導を担うことを見出し、**Scribble** の欠損により活性化する **ASK1-p38** というシグナル伝達経路が **FGF21** を発現誘導することが分かりました。**ASK1** も **p38** と同様に細胞競合に必要であることも明らかにしています。

以上より、**Scribble** 欠損細胞から **ASK1-p38** 経路を介して液性因子 **FGF21** が分泌され、**FGF21** が周囲の正常細胞を誘引することで、**Scribble** 欠損細胞が物理的に圧迫されて細胞死が誘導されることが明らかになりました（図1）。

#### <社会的意義・今後の期待>

これまでに正常細胞による形質転換細胞の認識・排除機構の詳細は十分に明らかにされておらず、細胞競合を標的としたがん治療薬の開発のためにもその分子機構の解明が待ち望まれていました。本研究成果は、新規細胞競合制御因子 **FGF21** を同定し、その排除機構の一端を明らかにしたものであり、がん生物学のみならず医療応用の観点からも重要な発見です。**FGF21** 欠損マウスでは高脂肪食による肝細胞がんの形成が促進していることから、**FGF21** による細胞競合が生体内でがん抑制機構として働いている可能性があります。本研究により明らかにされた細胞競合誘導機構を標的とすることで、新規がん治療戦略の構築に繋がることが期待されます。

なお、本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の基礎研究事業（JP20gm5010001）や日本学術振興会の科学研究費助成事業（JP26114009、JP17H06419、JP18H03995、JP18K19469、JP18H02569、JP15K14445）、公益財団法人薬学振興会などの助成を受けて行われました。

#### 5. 発表雑誌：

雑誌名：*Current Biology* (12月22日オンライン版)

論文タイトル：FGF21 induced by ASK1-p38 pathway promotes mechanical cell competition by attracting cells

著者：Motoyuki Ogawa, Yosuke Kawarazaki, Yasuyuki Fujita, Isao Naguro\*, and Hidenori Ichijo\*

#### 6. 問い合わせ先：

東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 細胞情報学教室

教授 一條 秀憲 (いちじょう ひでのり)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel : 03-5841-4859

E-mail: ichijo@mol.f.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 細胞情報学教室

准教授 名黒 功 (なぐろ いさお)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel : 03-5841-4858

E-mail: nagurois@mol.f.u-tokyo.ac.jp

#### 7. 用語解説：

(注1) 細胞競合：生体内で適応度の高い細胞が勝者、低い細胞が敗者となり、勝者が敗者を組織から選択的に排除する現象です。

(注2) 上皮組織：生物の体の表面や体腔などを覆う組織です。例えば、皮膚や消化管の表面などが含まれます。

(注3) 恒常性：外部の環境変化から生体を一定の状態に保つことです。ホメオスタシスとも呼びます。

(注4) 細胞極性：細胞を構成するタンパク質が非対称に存在することで生じる極性のことです。

#### 8. 添付資料：

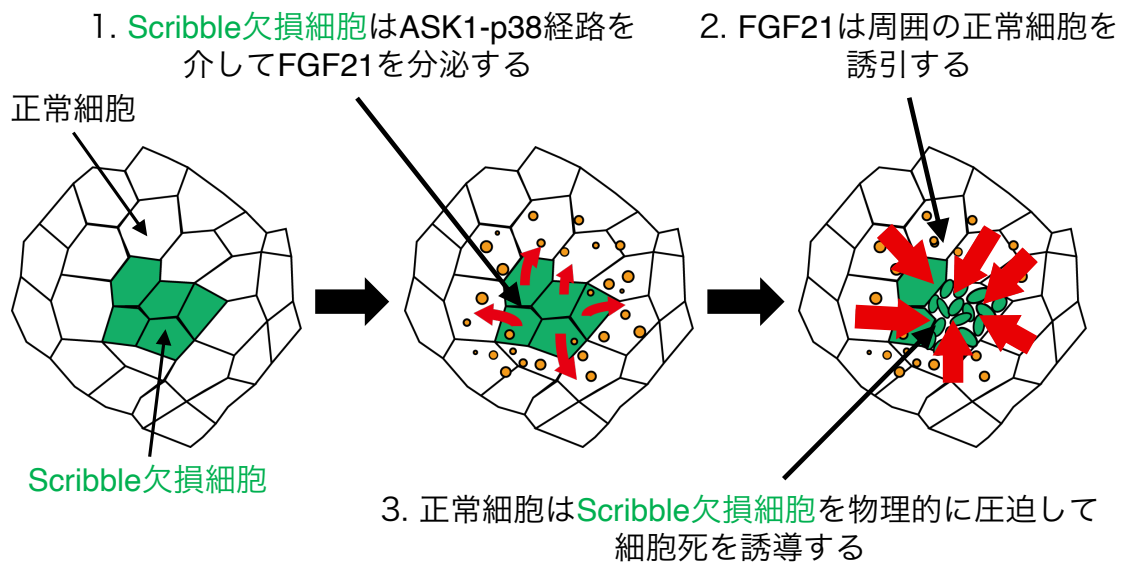


図1：形質転換細胞である **Scribble** 欠損細胞が細胞競合により排除されるモデル図