

いがき たつし
○井垣 達吏 (44 歳)

京都大学大学院 生命科学研究科 教授

細胞の競合と協調によるがん制御の機構を解明

地球上の生物は、互いに競合したり協調したりすることで生態系を維持しています。これと同様の現象が、多細胞生物を構成する細胞同士の間にも存在することが分かってきました。井垣氏は、細胞間の相互作用を生体レベルで解析するのに優れたモデル生物であるショウジョウバエを用い、細胞同士の競合と協調のメカニズムとそのがん制御における役割を明らかにしてきました。

ヒトのがんのほとんどは上皮由来です。上皮の細胞は極性（頂端-基底軸の方向性）をもっていますが、この極性が崩

壊するとがんの発生につながると考えられています。井垣氏は、極性が崩壊したがんのもとになる細胞がその周囲を正常細胞に囲まれると「細胞競合」現象を介して上皮から排除されることを見だし、そのメカニズムを明らかにしました（図 1）。細胞競合とは、ある遺伝的な変異をもつ細胞が正常細胞に近接した際にのみ組織から排除される現象として、Morata らにより 1975 年に報告されたものです。以来、細胞競合の生理的意義は長らく不明でしたが、井垣氏らの一連の研究により、細胞競合が上皮組織のがん化を防ぐ安全装置として機能していることが示されました。具体的には、極性が崩壊した上皮細胞は JNK と呼ばれるストレスキナーゼを活性化して排除されやすくなり、一方でこれに隣接する正常細胞は貪食能を亢進して近隣細胞の排除を促すことが分かりました（Developmental Cell 2009, 2011）。

さらに井垣氏は、ヒトのがん組織で高頻度に認められる 2 種類の変異（がん遺伝子 Ras の活性化とミトコンドリア機能障害）を起こした細胞が、その周辺の良性腫瘍（Ras のみの変異細胞）を悪性化する「細胞協調」現象を発見しました（図 2、Nature 2012）。



井垣 達吏 氏

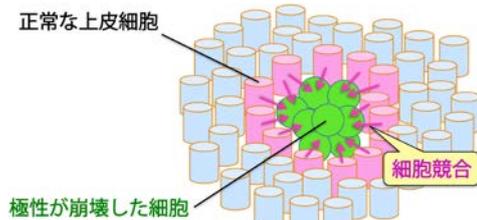


図 1 正常な上皮にがんのもとになる極性崩壊細胞が生じると、極性崩壊細胞とそれに隣接する正常細胞の双方でシグナルが活性化し、細胞競合現象を介して極性崩壊細胞が排除される。

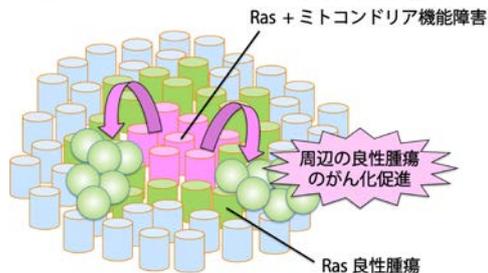


図 2 良性腫瘍の一部の細胞にミトコンドリアの機能低下が起こると、その近隣の良性腫瘍が悪性化（がん化）する。

2種類の変異によって、JNKの活性化が起こってがん抑制経路（Hippo経路）が不活性化し、炎症性サイトカインや細胞増殖因子が産生・分泌されて周辺細胞のがん化が促進されるという仕組みを解明しました。さらに、2種類の変異が「細胞老化」を起こすことを発見しました（Nature Communications 2014）。無脊椎動物での細胞老化現象は世界で初めての発見であり、老化した細胞によるがん化促進機構の普遍性が注目されます。

近年、がんの発生は単に細胞が突然変異を蓄積して起こるのではなく、細胞社会である組織レベルのシステム破綻と捉えられるようになりました。細胞間の競合と協調のメカニズムをショウジョウバエを用いて明らかにしてきた井垣氏の成果は、がんの本質を生体レベルで理解するための新たな道を開くとともに、個体発生や成体の恒常性維持など、細胞の競合と協調に関わる様々な生命現象を理解するための新たな視点を提供すると期待されます。また、ショウジョウバエで明らかになった基本原理を哺乳類の実験系に適用して解析することで、その普遍性の解明と新たな治療法の確立が期待されます。

経歴

略歴

- 1989年 岡山県立 瀬戸高等学校 卒業
- 1993年 岡山大学 薬学部薬学科 卒業
- 1995年 岡山大学大学院 薬学研究科 修士課程修了
- 1995年 キョーリン製薬（株）中央研究所 研究員
- 2000年 日本学術振興会特別研究員 DC1
- 2003年 大阪大学大学院 医学系研究科 博士課程修了
- 2003年 イェール大学医学部 博士研究員
- 2004年 ヒューマンフロンティア・サイエンスプログラム長期フェロー
- 2007年 神戸大学大学院 医学研究科 特命助教
- 2009年 神戸大学大学院 医学研究科 特命准教授
- 2011年 科学技術振興機構さきがけ研究者（兼任）
- 2012年 神戸大学大学院 医学研究科 准教授
- 2013年- 京都大学大学院 生命科学研究科 教授

主な受賞歴

- ・ヒューマンフロンティアサイエンスプログラム・キャリアディベロップメントアワード（2009年）
- ・（財）病態代謝研究会 最優秀理事長賞（2009年）

<個別取材などのお問合せ先>

井垣 達吏

京都大学大学院 生命科学研究科 教授

TEL : 075-753-7684

FAX : 075-753-7686

E-mail : igaki@lif.kyoto-u.ac.jp