

がん細胞が組織から排除される仕組みをハエで解明 —神経同士の反発の原理を使いがん細胞が組織から飛び出す—

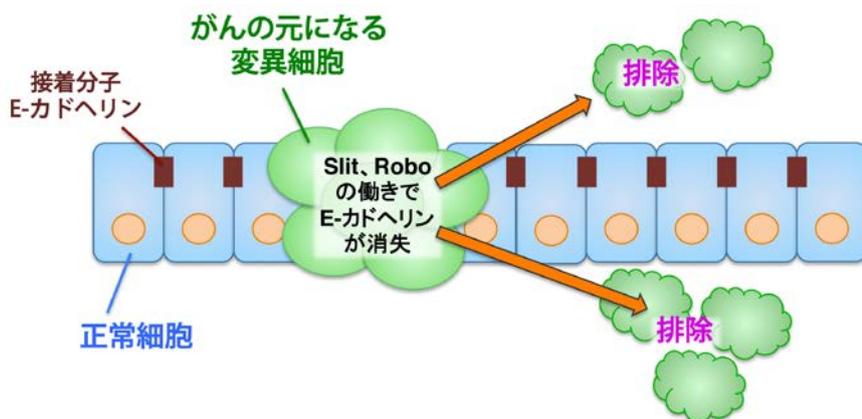
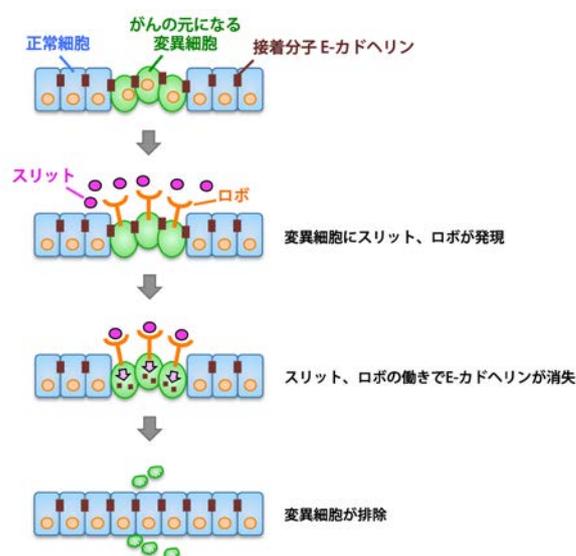
概要

がんは正常な細胞が変異を起こし、徐々にがん化することで発生する疾患です。がん発生の最初期では、のちにがんとなる細胞はごく少数しか存在せず、正常な細胞に囲まれた状態にあります。過去のショウジョウバエの組織やほ乳類の培養細胞を使った研究を通して、正常な細胞に囲まれたがん細胞が組織から排除されることは分かっていますが、その際に重要な働きをする遺伝子は特定されていませんでした。

井垣達吏 京都大学大学院生命科学研究科 教授と John Vaughen 元研究生らの研究グループはハエの眼の組織を用いて、がん細胞が排除される際に「Slit」と「Robo」と呼ばれる2種のタンパク質が必要であることを突き止めました。また、これらのタンパク質の神経系細胞同士を反発させる性質を利用してがん細胞を排除しているというメカニズムも明らかにしました。

人の様々ながんからも、「Slit」と「Robo」を作り出す遺伝子に変異や異常が見つかっています。今回発見したメカニズムを利用することで、がん細胞だけを正常な組織から排除するという新しいコンセプトのがん治療につながることを期待されます。

本研究成果は12月20日午前2時(日本時間)、米国の学術誌 *Developmental Cell* に掲載されました。



1. 背景

がんの元になる細胞が正常細胞に囲まれると組織から排除されるという現象は、今から10年ほど前に井垣教授らを含む複数の研究グループが発見しました。この細胞排除現象は新たながん治療コンセプトの可能性として世界的に注目されています。

がん細胞の排除には JNK と呼ばれるタンパク質リン酸化酵素の活性化を介した細胞内シグナル伝達が重要であることまでは分かっていたのですが、JNK の活性化が具体的にどのようなメカニズムで細胞を排除するのかは明らかになっていませんでした。

2. 研究手法・成果

今回の研究ではショウジョウバエの眼の上皮細胞を使い、正常組織中に生じたがんの元になる細胞を排除するのに必要な遺伝子を探索しました。がんの元になる変異細胞をハエの眼の組織に誘導し、同時に様々な遺伝子の機能を一つ一つノックアウトすることで変異細胞が排除されなくなる遺伝子変異を探しました。その結果、「Slit」や「Robo」といったタンパク質を作り出す遺伝子を破壊すると、変異細胞が排除されなくなることがわかりました。これら2種のタンパク質は、神経系の細胞同士が互いに反発しながら軸索を伸ばすのに使われるタンパク質です。このことから、がんの元になる細胞とその周りの正常細胞とが互いに反発することで、がん細胞が組織から排除されるという仮説を立てました。

今回の研究を通して、「Slit」と「Robo」が JNK により活性化されることで、がん細胞が排除されるプロセスが始まることわかりました。更に、「Slit」と「Robo」が細胞間接着に関わる E-カドヘリンというタンパク質の働きを抑制することで変異細胞と正常細胞との接着性が低下し、変異細胞が組織からすり抜けるように排除されることがわかりました。人の様々ながんで「Slit」や「Robo」を作り出す遺伝子に変異／異常が見つかっているということも、これらのタンパク質ががんの排除に重要な役割を果たしていることを裏付けています。

3. 波及効果、今後の予定

本研究の成果は、異常な細胞や不必要な細胞を積極的に組織から排除する現象に普遍的に関わる可能性があり、基礎生物学だけではなく関連する医学研究にも寄与する、射程の長い成果だと考えられます。例えば、がん細胞を選択的に組織から排除するというがん治療のコンセプトはこれまでになかったコンセプトです。

今後の研究では、様々な細胞排除現象における「Slit」、「Robo」の役割を明らかにするとともに、哺乳類細胞を用いて本現象の普遍性を検証していく予定です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究費補助金・新学術領域研究「細胞競合」および武田科学振興財団のサポートを受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Slit-Robo repulsive signaling extrudes tumorigenic cells from epithelia.

著者 : John Vaughn, Tatsushi Igaki

掲載誌 : Developmental Cell