

# 正常細胞ががん細胞を排除する仕組みをハエで解明

## —正常細胞の表面タンパク質 Sas ががん細胞に結合して排除—

### 概要

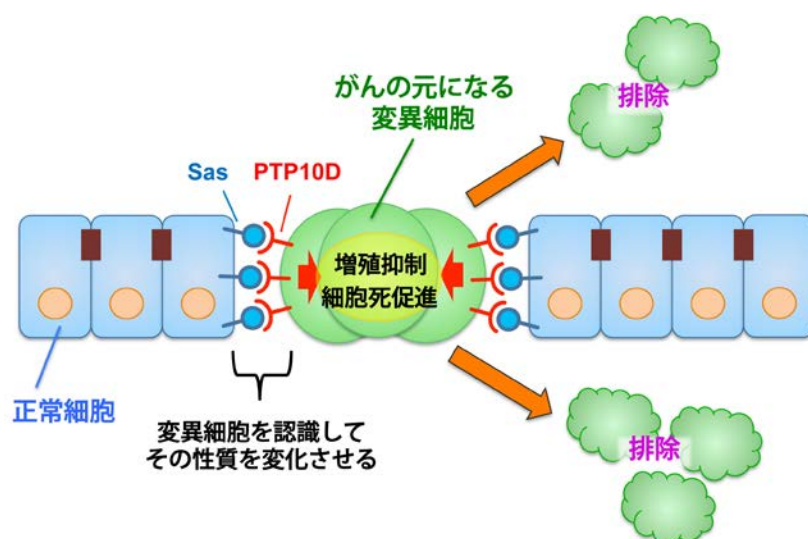
がんは少数の細胞が変異を起こし、徐々にがん化することで発生します。つまり、がんの発生過程初期では、がんの元になる細胞は正常細胞に囲まれた状態にあります。がんの元になる細胞が正常細胞に囲まされると組織から積極的に排除されることが、ショウジョウバエの組織や哺乳類培養細胞で知られています。

京都大学大学院生命科学研究所の井垣達吏教授、山本真寿大学院生、大澤志津江准教授らは、ハエの眼の組織にがんの元になる細胞を誘導し、この細胞を排除するのに必要な正常細胞側の遺伝子を探索しました。その結果、Sas と呼ばれる細胞表面タンパク質ががん細胞の排除に必要であることを発見しました。また、正常細胞ががんの元になる変異細胞に接すると、正常細胞の表面の Sas が変異細胞の表面の PTP10D と呼ばれるタンパク質に結合し、これにより変異細胞の増殖が抑えられると同時に、変異細胞が死にやすくなることもわかりました。

ヒトのがんでも PTP10D に類似したタンパク質ががんに抑制的に働くことが報告されており、今回明らかになったメカニズムが機能している可能性が考えられます。

今回発見した Sas、PTP10D によるがん細胞の認識・排除メカニズムに着目することで、がん細胞のみを組織から排除するという、これまでにない新たながん治療法を開発できる可能性があります。

本研究成果は、2017年1月17日(火)、英科学誌 *Nature* 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年ほど前から知られていました。井垣教授らが2009年、2011年にハエを用いた研究で *Developmental Cell* 誌に発表したほか、哺乳類でもこの現象が観察されたという論文が同時期に発表されました。この正常細胞によるがん細胞の排除現象は「細胞競合」と呼ばれ、現在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、正常細胞がどのようにしてがん細胞を認識し排除するのかについては全く分か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をモデル生物として用い、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正常細胞側の遺伝子を探索しました。具体的には、がんの元になる変異細胞をハエの眼の組織に生じさせ、同時に様々な遺伝子の機能を正常細胞側で一つ一つ破壊し、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、Sas と呼ばれるタンパク質をコードする遺伝子が正常細胞で破壊されると、変異細胞が排除されなくなることがわかりました。Sas は細胞表面に存在し、隣接する細胞の表面タンパク質と結合することで隣接細胞の性質を変化させることができるタンパク質です。

正常細胞の表面の Sas は、隣接するがん細胞の表面にある PTP10D と呼ばれるタンパク質に結合し、変異細胞の性質を変化させることがわかりました。具体的には、がん細胞では EGFR と呼ばれるタンパク質と JNK が同時に活性化することで細胞増殖能と生存能を高めていますが、正常細胞の Sas ががん細胞の PTP10D を活性化するとがん細胞内の EGFR が不活化し、がん細胞の増殖能と生存能が著しく低下することがわかりました。

本研究の成果は、異常な細胞や危険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、基礎生物学及び医学研究に新たな視点をもたらすことが期待されます。

## 3. 波及効果、今後の予定

興味深いことに、PTP10D と類似のタンパク質がヒトのがんに抑制的に働くことが報告されていましたが、そのメカニズムは分かっていませんでした。もし今回発見したメカニズムがヒトでも働いているとすれば、Sas と PTP10D の機能に着目し正常細胞ががん細胞を選択的に組織から排除するという、これまでになかったがん治療法を構築できる可能性があります。

今後様々な細胞排除現象における Sas、PTP10D 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とその人為的操作法を検証・確立していく予定です。

## 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「がん微小環境」、「細胞競合」、「モルフォロジック」、「3D モルフォロジック」、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 : The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumor-suppressive cell competition.

著者 : Masatoshi Yamamoto, Shizue Ohsawa, Kei Kunimasa, Tatsushi Igaki

掲載誌 : *Nature*

<イメージ図>

