

研究成果報告書

(国立情報学研究所民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		上皮の動的恒常性維持を司る細胞競合機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Dissecting cell competition that governs dynamic epithelial homeostasis			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)イガキ	名)タツシ	研究期間 B	2008 ~ 2010 年
	漢字 CB	井垣	達吏	報告年度 Y	2010
	ローマ字 CZ	IGAKI	TATSUSHI	研究機関名	神戸大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		神戸大学大学院医学研究科・特命准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください)					
<p>多細胞生物の上皮組織に癌原性の異常細胞が生じると、組織はそれを積極的に認識・排除することによりその恒常性を保つと考えられる。このような上皮の異常細胞排除システムは、正常発生のみならず癌の発生メカニズムにも深く関与すると考えられている。しかしながら、その分子機構に関しては不明な点が多い。申請者らはこれまでに、①ショウジョウバエ成虫原基の上皮組織に生じた極性崩壊細胞が c-Jun-N-terminal kinase (JNK) 依存的な細胞死経路により排除されること、また、この細胞排除は ②正常細胞-極性崩壊細胞間で起こる細胞間コミュニケーションに依存しており、極性崩壊細胞がその周囲を正常細胞に取り囲まれたときにのみ起こることを明らかにしてきた。そこで本研究では、このような上皮の異常細胞排除システムを駆動する細胞間コミュニケーション機構を明らかにするために、極性崩壊細胞を取り囲む正常細胞の役割を解析した。その結果、正常な上皮細胞は極性崩壊細胞の出現に反応して non-apoptotic な JNK シグナルを活性化させ、これにより隣接する極性崩壊細胞の排除を促進することが明らかになった。さらに、この正常細胞において活性化した JNK シグナルの下流イベントとその分子機構を解析した結果、正常細胞は JNK 依存的な細胞骨格系シグナルの活性化を介して極性崩壊細胞を積極的に貪食し、アントーシス様の細胞死を誘導することが明らかとなった。以上の結果は、上皮組織に極性崩壊細胞が生じると、これらの細胞およびその周囲の正常細胞の両者において JNK 活性化が起こり、このシグナル活性化が極性崩壊細胞においては細胞死促進、周囲の正常細胞においては貪食促進という異なるアウトプットを引き起こすことで、異常細胞を効率的に組織から排除するシステムが存在することを示している。</p>					
キーワード FA	細胞死	JNK	癌	細胞間相互作用	

(以下は記入しないでください)

助成財団コード TA						研究課題番号 AA							
研究機関番号 AC						シート番号							

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい）									
雑誌	論文標題 GB	「TNF-JNK 経路による上皮の内在性がん抑制システム」							
	著者名GA	井垣達吏	雑誌名GC	生化学					
	ページGF	837~841	発行年GE	2	0	1	0	巻号 GD	82
雑誌	論文標題 GB	「状況依存的細胞死シグナル制御による上皮のがん抑制」							
	著者名GA	大澤志津江、井垣達吏	雑誌名GC	実験医学					
	ページGF	1105~1110	発行年GE	2	0	1	0	巻号 GD	28
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	

欧文概要EZ

Most cancers arise from a single cell of origin in an epithelial sheet. A newly emerged oncogenic cell in the epithelial population has to confront anti-tumor selective pressures in the host tissue. However, the mechanisms by which surrounding normal tissue exerts anti-tumor effects against oncogenically transformed cells are poorly understood. In *Drosophila* imaginal epithelia, clones of cells mutant for evolutionally conserved tumor suppressor genes such as *scribble (scrib)* and *discs large (dlg)* are eliminated from the tissue. This elimination of oncogenic cells requires the presence of surrounding wild-type tissue, suggesting that normal imaginal tissue possesses a tumor-suppressor effect that eliminates oncogenic cells from epithelium. Using this system, we found that normal imaginal cells activate non-apoptotic JNK signaling to eliminate oncogenic cells from the tissue in response to their emergence. Furthermore, we found the mechanism by which normal imaginal cells eliminate oncogenic cells by JNK-mediated engulfment. Our observations suggest that epithelial cells exert a tumor-suppressor effect against oncogenic neighbors by activating JNK-mediated super-competition mechanism.