

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の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		細胞競合の破綻による <i>de novo</i> がん細胞産生の分子機構の解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Functional relevance of cell competition in incidence of <i>de novo</i> cancer			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)コン	名)シュンスケ	研究期間 B	2017 ~ 2018年
	漢字 CB	昆	俊亮	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	KON	SHUNSUKE	研究機関名	東京理科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京理科大学生命医科学研究所・講師			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) 上皮細胞層にがん変異細胞が出現した際、周辺の正常上皮細胞とがん変異細胞との間で互いに生存を争う細胞競合現象が生じ、その結果がん変異細胞は管腔へと排除されることが明らかとなってきた。哺乳類生体内で細胞競合が生じるかは長年不明であったが、我々は細胞競合マウスモデルを開発し、小腸絨毛の上皮細胞で産生された活性化 Ras 変異がん細胞が細胞競合によって排除されることを示した。そこで、遺伝子変異の蓄積によって細胞競合の機能がどのように変容するかを検討するため、ヒト家族性大腸がんの初期に変異が好発することが知られている APC 遺伝子の欠損マウスを導入した。その結果、APC 欠損下では基底膜へ浸潤する Ras 変異細胞数が増加し、間質内で <i>de novo</i> 型に発がんすることが分かった。この現象を培養細胞で再現するため、APC 欠損と同様に Wnt シグナルを活性化する β-catenin 変異体を恒常的に発現する細胞株 (β-cat 変異細胞) と β-catenin 変異体を恒常的に発現し、かつテトラサイクリン依存的に活性化 Ras 変異を発現する細胞株を樹立した (β-cat/RasV12 変異細胞)。興味深いことに、β-cat/RasV12 変異細胞の単独培養時にはコラーゲン層への浸潤は認められなかったが、β-cat 変異細胞との混合培養時にコラーゲン層へ浸潤する β-cat/RasV12 変異細胞が著しく増加し、マウスで観察された事象を再現することに成功した。さらには、混合培養時特異的に発現変化を示すマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) を探索した結果、MMP21 が増加することを突き止めた。また、MMP21 の阻害剤である GM6001 存在下では浸潤細胞数が有意に減少したことから、MMP21 が APC/Ras 変異細胞の基底膜浸潤を制御する分子の一つであることが示唆された。					
キーワード FA	細胞競合	家族性大腸がん	<i>de novo</i> 型発がん	MMP21	

(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ください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	該当なし							
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
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}	
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}	該当なし							
	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}

It is becoming increasingly apparent that normal epithelial cells can recognize the newly emerging transformed cells, resulting in apical elimination of unfavorable cells; this biological phenomenon is called cell competition. We have recently showed that elimination of RasV12-transformed cells mediated by cell competition is also substantiated in intestinal epithelial tissues of mice, highlighting functional significance of cell competition in a living body. Given that cancer generally arises through the accumulation of genetic mutations, here we examined how the function of cell competition is altered during the progress of Familial Adenomatous polyposis (FAP) as a model. As a result, the number of RasV12-transformed cells invading into the basement membrane in the APC-null background increased, causing development of *de novo* cancer in stroma of villi. We then established the cell culture system to mimic the phenomenon observed in mice by using both of cells constitutively expressing a β -catenin mutant (β -cat cells) and β -catenin mutant-expressing cells that also express RasV12 in a tetracycline-dependent manner (β -cat/RasV12 cells). Intriguingly, the substantial number of β -cat/RasV12 cells basally invaded when co-cultured with β -cat cells, but not when cultured alone. We screened molecules that were upregulated in β -cat/RasV12 cells non-cell autonomously and identified MMP21 among a matrix metalloproteinase family. Furthermore, treatment of MMP21 inhibitor, GM6001, significantly inhibited the basal invasion of β -cat/RasV12 cells, suggesting that MMP21 plays a crucial regulator of cancer cell invasion.