

研究助成 2019 – がん領域 – 研究成果報告書（最終）＜概要＞

所 属	東京理科大学
氏 名	昆 俊亮
研 究 テーマ	細胞競合の機能不全によるびまん性悪性腫瘍の発症機序の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

近年の研究成果より、上皮細胞層にがん変異細胞が少数産生したとき、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」という現象が生じ、変異細胞は上皮層より排除されることが明らかとなってきた。研究代表者は、マウス腸管で細胞競合を観察できるモデル(Villin-CreERT2/LSL-RasV12 マウス)を独自に開発し、哺乳類生体内においても、細胞競合により活性化 Ras 変異細胞が排除されることを報告した(Kon et al., Nature Cell Biology, 2017)。続いて、多段階発がんにおける細胞競合の役割を検討するため、ヒト家族性大腸腺腫症で好発する APC→Ras の変異蓄積を上述のマウスモデルで再現したところ (APCmin/Villin-CreERT2/LSL-RasV12 マウス)、細胞競合が脱制御した結果、APC/RasV12 変異細胞の一部は管腔側へ排除されず、基底膜を超えて間質内へ浸潤することを見出した。さらに、浸潤細胞は絨毛上部間質内にて包巣を形成した(*de novo* 型発がん)ことから、本マウスはびまん性に発がんすることがこれまでに分かっていた。また、この現象を培養細胞の系にて再現することにも成功しており、本課題では、上記マウスモデルと培養細胞の系を用いて、APC 欠損により細胞競合の機能が変容し、がん細胞の基底膜浸潤を生起する分子論的メカニズムを解明することを目的とした。

まず、培養細胞を用いてトランスクリプトーム解析を行った結果、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の 1 つである MMP21 が浸潤変異細胞内で細胞非自律的に増加することを見出した。そこで、その他の MMP ファミリーの発現量を網羅的に検討したところ、MMP21 のみ特異的に著増することが分かった。マウス腸管オルガノイドもしくは組織切片の結果からも、APC/RasV12 変異細胞内で細胞非自律的に MMP21 の発現が増加することが確認された。さらには、上述のトランスクリプトーム情報を基に GSEA 解析を行った結果、NF-κB 経路が亢進していることを見出し、NF-κB 経路が上流として MMP21 の発現を制御していることを明らかにした。NF-κB-MMP21 経路を阻害すると変異細胞の基底膜への浸潤率が有意に低下したことから、この経路が細胞競合の機能変容に起因する変異細胞のびまん性浸潤を制御する 1 つの分子カスケードであることが明らかとなった(図 1)。また、スキルス性のヒトびまん型胃癌では、乳頭腺型胃癌や管状腺型胃癌に比べて MMP21 の発現量が増加しており、その発現は生存率とも相関することから、MMP21 がびまん性悪性腫瘍に対する新規の分子標的となり得ることが示唆された。

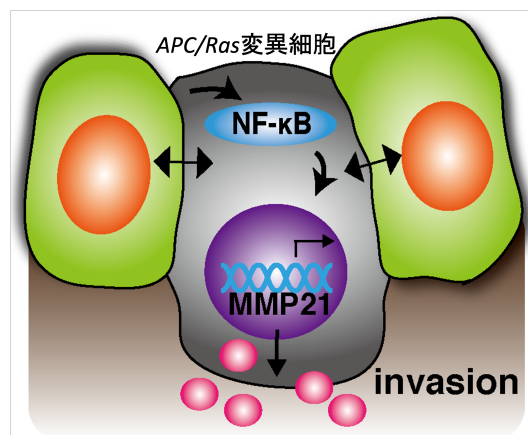


図1. 本研究成果の概要

研究助成 2019－がん領域－

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	東京理科大学
氏	名	昆 俊亮

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Akter, E., Tasaki, Y., Nakai, K., Hachiya, K., Lin, H., Konno, M., Umeda, Y., Yamano, S., Fujita, Y. and <u>Kon, S.</u> Autophagic perturbation caused by reduced lysosomal activity is indispensable for cell competition. Cell Reports in revision, Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3971151 査読有
2	<u>Kon, S.</u> and Fujita, Y. Cell competition-induced apical elimination of transformed cells, EDAC, orchestrates the cellular homeostasis. Developmental Biology 476, 112-116. 2021 査読有
3	Hata, M., Kinoshita, H., Hayakawa, Y., Konishi, M., Tsuboi, M., Oya, Y., Kurokawa, K., Hayata, Y., Nakagawa, H., Tateishi, K., Fujiwara, H., Hirata, Y., Worthley, D.L., Muranishi, Y., Furukawa, T., <u>Kon, S.</u> , Tomita, H., Wang, T.C. and Koike, K. GPR30-Expressing Gastric Chief Cells Do Not Dedifferentiate But Are Eliminated via PDK-Dependent Cell Competition During Development of Metaplasia. Gastroenterology 158, 1650-1666.e1615. 2020 査読有

2. 学会発表実績

- 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 発表学会名、発表者名、演題を記入する。
- 国内外を問わない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年5月11日	フォーラム富山「創薬」第53回研究会、昆 俊亮、がん細胞が誕生したときの生体内反応
2	2020年10月2日	第79回 日本癌学会特別シンポジウム、昆 俊亮、若手融合がもたらすがん研究ブレークスルー
3	2020年9月17日	第58回 日本生物物理学会、昆 俊亮、Singularity at emergence of cancer cells in normal stroma
4	2020年1月23日	新学術領域研究「シンギュラリティ生物学」、「細胞ダイバース」合同会議、昆 俊亮、がん細胞が出現した正常間質組織でのシンギュラリティ現象の解明
	2020年7月4日	大阪大学蛋白研シンポジウム「がん研究の新機軸」、昆 俊亮、細胞競合研究からがん発生研究へ
	2019年3月22日	2 nd Urologist Premium Research Conference、昆 俊亮、細胞競合と固形腫瘍

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		