

研究助成 2019 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	早稲田大学 高等研究所
氏 名	丸山 剛
研究テーマ	抗原提示による上皮細胞間異常センシングとがん変異細胞除去

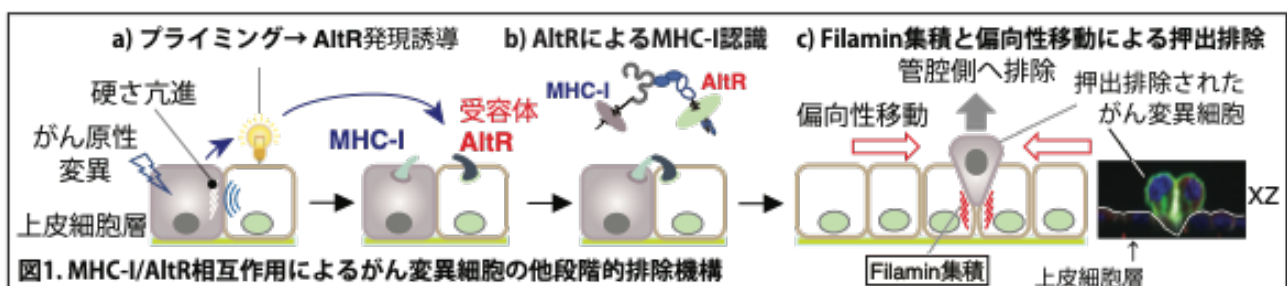
- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 （図表、写真などの貼付を含む）

細胞は自身の細胞内の微小な変化を、抗原というかたちで細胞外へ提示する。この内在性抗原の提示はクラス I-MHC (MHC-I) に依存しており、傷害性 T 細胞などの活性化によるがん細胞を含む異常細胞の認識および排除に極めて重要な役割を担う。一方、原がん遺伝子 Ras に変異を生じたがん化初期段階にある上皮細胞は、周辺正常細胞によって管腔側(体外へ排出される方向)へと押し出される。しかし、どのようにして正常細胞ががん変異細胞を認識しているかは不明であった。最近、我々が独自に同定した正常細胞のタンパク質受容体 AltR (Suboptimal alteration recognizing protein) が、変異細胞において発現亢進する MHC-I を認識することで、上皮細胞の抗腫瘍能を惹起することを見出した。このことは、細胞競合現象において長らく不明であった細胞間相互作用シグナルの実体の一つを示すのみならず、非免疫細胞である上皮細胞が、異常細胞の MHC-I を認識するという免疫細胞様のサーベイランス機構を有する、という新たな生体防御機構の発見である。

異常発生時を起点として正常上皮細胞は (図 1a-c)、

- がん変異細胞の物性を感知し、プライミングされる (AltR の発現誘導)
- 誘導された AltR による変異細胞の MHC-I の認識を経て、
- 変異細胞に対する排除能を惹起する

という多段階機構であることを示してきた。例えば、正常細胞はがん変異細胞の硬さを感知することで Runx2 を介して、AltR の発現が促進された状態へとプライミングされる (図 1a)。次に、RasV12 の発現依存的に細胞表面での発現が促進された MHC-I を AltR が認識する (図 1b)。これにより AltR は SHP2/ROCK2 経路を介して細胞骨格形成因子を集積させることで変異細胞を上皮細胞層から排除する (図 1c、Filamin 集積)。加えて、AltR は Ca²⁺シグナルを介して、周辺正常細胞群の偏向性移動を誘導することで、変異細胞の排除を促進する (図 1c、偏向性移動)。このことから、MHC-I/AltR の相互作用はがん変異細胞に対する排除能を促進することで、がん変異細胞の発がんおよび腫瘍化を抑制していることを明らかにした。このように、がん変異細胞表面での MHC-I の発現亢進がリガンドシグナルとして働き、正常細胞はこれを受容体 AltR によって認識することで、がん変異細胞に対する排除能を惹起する。



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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4月	AAAS Science Japan 2021, Takeshi Maruyama, Epithelial cell eliminates transformed cells via MHC-I and AltR
2	2020年12月2日	第43回日本分子生物学会年会 鮎川志優, 寺本龍平, 鴨下渚, 丸山剛 MHC-I 認識による上皮細胞間コミュニケーション制御
3	2020年12月2日	第43回日本分子生物学会年会 寺本龍平, 鮎川志優, 鴨下渚, 丸山剛 がん変異細胞排除のための MHC-I/AltR 相互作用を介した上皮細胞の偏向性移動
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		