

研究助成 2020 – がん領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	名古屋大学大学院理学研究科
氏 名	大澤 志津江
研 究 テーマ	競合的がん制御とその遺伝的基盤の解明

- 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）

【研究目的】

がんの発生や進展において、細胞間相互作用により構築されるがん微小環境が重要な役割を果たすことが分かってきた。そして、このようながん制御の“場”の性質を規定する因子として、細胞同士の適者生存競争「細胞競合」が注目されつつある。しかしながら、その分子実体はまだまだ不明な点が多い。本研究では、ショウジョウバエ上皮をモデルとした生体レベルでの解析を展開し、細胞競合が「がん微小環境」の性質を規定・制御する遺伝的基盤を明らかにするため、その根幹となるスーパーコンペティション機構の解析を行った。

【研究方法】

スーパーコンペティションの分子機構を明らかにするため、進化的に保存されたがん抑制性経路である Hippo 経路のシグナル強度差に依存して引き起こされる細胞競合をモデルとした 2 種類の遺伝学的スクリーニング、すなわち、「がん細胞に対する周辺細胞の“細胞非自律的”作用をターゲットとした“細胞非自律的”遺伝学的スクリーニング」および「スーパーコンペティションを成立させる“場（がん微小環境）”をターゲットとした遺伝学的スクリーニング」を実施した。

【研究結果】

これまでに、CRISPR-Cas9 技術により変異を導入した約 850 遺伝子の突然変異系統についてスクリーニングを行い、*fat* 変異細胞によるスーパーコンペティションを抑制する系統を 9 系統、促進する系統を 2 系統単離することに成功した。興味深いことに、スーパーコンペティションを抑制した系統のうち、4 系統 (*Atg18b*^{#352}, *Atg4a*^{#2086}, *Vha68-3*^{#35}, *Vha100-5*^{#725}) の責任遺伝子がオートファジー制御遺伝子であることが分かった。遺伝学的解析を行った結果、① *fat* 変異細胞において、転写共役因子 Yokie のターゲットである microRNA *bantam* が誘導され、TOR シグナルを介したタンパク合成能の上昇が引き起こされること、および、②これが、隣接した正常細胞に対してオートファジーを誘導して *Cactus* の発現低下を引き起こし、それにより活性化した NF- κ B シグナルが細胞死遺伝子 *Hid* の発現を誘導して細胞死を引き起こすことが明らかとなった (Nagata *et al.*, **Curr. Biol.**, 2022)。並行して、スーパーコンペティションを抑制する残りの系統についても解析を行い、1 系統の責任遺伝子として、遺伝子 X を同定することに成功した。興味深いことに、*fat* 変異細胞群に隣接した野生型細胞群において、その発現を抑制すると、*fat* 変異細胞群が通常よりも過剰に増殖して、組織の過形成を引き起こすことが分かった。現在、遺伝子 X が *fat* 変異細胞によるスーパーコンペティションを細胞非自律的に制御する仕組みを、ドミナントモディファイヤースクリーニングおよびライブイメージング解析しているところである。

研究助成 2020 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	名古屋大学大学院理学研究科
氏	名	大澤 志津江

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	Rina Nagata, Nanami Akai, Shu Kondo, Kuniaki Saito, <u>Shizuze Ohsawa</u> , *Tatsushi Igaki; Yorkie drives supercompetition by non-autonomous induction of autophagy via <i>bantam</i> microRNA in <i>Drosophila</i> . Curr. Biol. , 32, 1064-1076, 2022 (査読あり)
---	--

2	Cong Bojie, Mai Nakamura, Yukari Sando, Takefumi Kondo, Shizue Ohsawa, Tatsushi Igaki; JNK and Yorkie drive tumor malignancy by inducing L-amino acid transporter 1 in <i>Drosophila</i> . PLoS Genetics , 17, e1009893 (2021) (査読あり)
---	--

3	# Nanami Akai, <u>#* Shizue Ohsawa (# Equal Contribution, *Co-Corresponding Author)</u> , Yukari Sando, *Tatsushi Igaki; Epithelial cell-turnover ensures robust coordination of tissue growth in <i>Drosophila</i> ribosomal protein mutants. PLoS Genetics , 17, e1009300 (2021) (査読あり)
---	--

4	Yayoi Wada, <u>Shizue Ohsawa</u> , *Tatsushi Igaki; Yorkie ensures robust tissue growth in <i>Drosophila</i> ribosomal protein mutants. Development , 148, dev198705 (2021) (査読あり)
---	---

--	--

--	--

--	--

--	--

--	--

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	2022年9月	JDR15（第15回日本ショウジョウバエ研究会） Eri Hirooka, Shizue Ohsawa “Non-autonomous epithelial tumor growth by macrophages in <i>Drosophila</i> ”
2	2022年6月	第74回日本細胞生物学会大会 廣岡 依里、大澤 志津江 “Genetic dissection of epithelial tumor growth regulation by macrophages in <i>Drosophila</i> ”
3	2022年6月	第74回日本細胞生物学会大会 赤井菜々美 近藤武史, 井垣達吏, 大澤志津江「細胞競合の“敗者”運命を決定する共通機構の遺伝学的解析」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		