

研究助成 2023 – がん領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

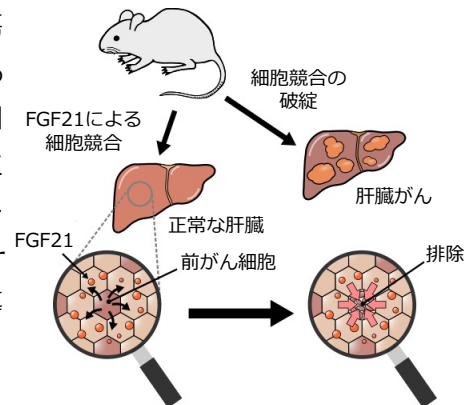
現 所 属	東京科学大学 総合研究院高等研究府 細胞情報学研究室
氏 名	小川基行
研究テーマ	競合的細胞間相互作用に着目した内在性がん抑制機構の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

【研究目的】

近年、発がん初期段階において前がん細胞が周囲の正常細胞の働きで組織から積極的に排除される現象が発見され、(がん抑制型)細胞競合と呼ばれる。これまでに研究代表者らは、哺乳類細胞を用いてがん抑制因子 Scrib を欠損した前がん細胞が排除される細胞競合モデルを解析し、前がん細胞から分泌される線維芽細胞増殖因子 FGF21 が細胞競合を誘導することを示した[Ogawa et al., *Curr. Biol.*, 2021]。さらに最近、マウスの肝臓に細胞競合を誘導可能な新たな *in vivo* 解析系を構築した。この系を用いて、マウスの肝臓の一部に Scrib 欠損肝細胞を出現させ細胞競合を誘導すると、Scrib 欠損細胞が FGF21 依存的に組織から排除されることを見出した。さらに、Scrib 欠損肝細胞で FGF21 を発現抑制すると腫瘍形成が亢進したことから、FGF21 が細胞競合を介して腫瘍形成を抑制する可能性を見出した [Ogawa et al., *under review*] (図)。

上記の通り FGF21 による細胞競合が発がん初期段階において腫瘍形成の抑制に働くことを示したが、その分子機構の全貌は未解明である。特に、細胞競合を惹起する FGF21 の発現誘導機構はほとんど未知であった。最近培養細胞を用いた解析から、一酸化窒素 (NO) 産生酵素 NOS3 が産生する NO が FGF21 の発現誘導に働く ASK1 を S-ニトロシル化修飾して活性化することを見出した[Ogawa et al., *under review*]。本研究では、ASK1 の S-ニトロシル化が FGF21 の発現誘導を介して細胞競合を誘導するか検討した。


【研究方法】

ASK1 の S-ニトロシル化残基を同定するため、ASK1 を過剰発現した Scrib 欠損細胞を新たに作製して質量分析を実施した。同定した残基が実際に S-ニトロシル化修飾を受けるか Biotin-switch assay を用いて検証した。S-ニトロシル化を受けることが確認された残基に関して、S-ニトロシル化修飾を受けない変異体 (システインをセリンに置換した変異体) を作製し、培養細胞や構築した *in vivo* 細胞競合解析系を用いて ASK1 の S-ニトロシル化が FGF21 の発現誘導や細胞競合に与える影響を評価した。

【研究成果】

質量分析を用いて、Scrib 欠損により S-ニトロシル化が起こる ASK1 のセリン残基を 2 カ所同定した。Biotin-switch assay を用いた解析からこれらのシステイン残基が S-ニトロシル化修飾されることが確認された。この S-ニトロシル化が ASK1 下流のシグナル経路や FGF21 の発現誘導に影響を与えるか検討するため、ASK1 欠損細胞に野生型または変異体を過剰発現して影響を調べた。その結果、1 カ所の S-ニトロシル化が入らない場合、下流のシグナル経路の活性化や FGF21 の発現誘導が減弱されることを見出した。さらに、*in vivo* 細胞競合解析系において同様の戻し実験を実施したところ、この特定した残基が FGF21 の発現誘導や細胞競合に重要であることが確認された。以上より、細胞競合を惹起する FGF21 の発現誘導機構を解明するとともに、ASK1 の SNO 化が FGF21 による細胞競合を介してがん変異細胞の排除に働くという S-ニトロシル化の新たな生理学的意義を見出した。

研究助成 2023 – がん領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	東京科学大学 総合研究院高等研究府 細胞情報学研究室
氏 名	小川基行
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めないこと。 	
1	Hiroki Ryuno, Yusuke Hanafusa, Takao Fujisawa, <u>Motoyuki Ogawa</u> , Hiroki Adachi, Isao Naguro, Hidenori Ichijo. HES1 potentiates high salt stress response as an enhancer of NFAT5-DNA binding. <i>Communications Biology</i> 7:1290 (2024) 査読あり
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

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、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025年3月	第12回細胞競合コロキウム（小川基行、名黒功、一條秀憲） 「がん抑制型細胞競合において正常細胞側で働く制御因子の探索」
2	2024年11月	第97回日本生化学会大会（小川基行、名黒功、一條秀憲） 「肝臓がんを抑制する競合的細胞間コミュニケーション：FGF21により駆動されるがん抑制型細胞競合」
3	2024年11月	第18回日本臨床ストレス応答学会大会（小川基行、名黒功、一條秀憲） 「"Kick-me-out" シグナル、FGF21により駆動されるがん抑制型細胞競合」
4	2024年10月	ムーンショット目標 2 生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦 若手育成プログラム A 第3回 若手ワークショップ（小川基行） 「肝臓がんを抑制する競合的細胞間コミュニケーション：FGF21により駆動されるがん抑制型細胞競合」
5	2024年10月	第14回シグナルネットワーク研究会（Motoyuki Ogawa, Isao Naguro, Hidenori Ichijo） "Elucidation of the molecular mechanism of tumor-suppressive cell competition driven by FGF21"
6	2024年9月	4th International Symposium on Cell competition (Motoyuki Ogawa, Isao Naguro, Hidenori Ichijo) "Competitive cell-cell communication that suppresses hepatocellular carcinoma: tumor-suppressive cell competition driven by FGF21"
7	2024年7月	第31回肝細胞研究会（小川基行、名黒功、一條秀憲） 「肝臓がんを抑制する細胞間の競合的コミュニケーション：FGF21により駆動されるがん抑制型細胞競合」
8	2024年7月	第76回日本細胞生物学会大会（小川基行、名黒功、一條秀憲） 「"Kick-me-out"シグナル、FGF21により駆動されるがん抑制型細胞競合」
9	2024年5月	第77回日本酸化ストレス学会・第23回日本 NO 学会合同学術集会（小川基行、名黒功、一條秀憲） 「S-ニトロシル化を介した細胞間の競合的コミュニケーション："Kick-me-out"シグナル、FGF21誘導で駆動されるがん抑制型細胞競合」
10	2024年3月	第11回細胞競合コロキウム（小川基行、矢野未菜、名黒功、一條秀憲） 「Kick-me-out"シグナル、FGF21を介したがん抑制型細胞競合の分子機構の解明」



11	2024年2月	第8回日本メカバイオロジー学会学術総会（小川基行、矢野未菜、名黒功、一條秀憲） 「FGF21 によるがん抑制型細胞競合の分子機構の解明」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	Accepted in principle	Pathophysiological Significance of Impaired KAT7-Dependent Histone H3K14 Acetylation During Zinc Deficiency. (著者 12 人中 4 番目) Nature Communications
2	論文査読中	細胞競合に関する論文
3		
4		
5		
6		
7		