

上皮組織に生じる悪性癌は、組織の統合性を維持できなくなった変異細胞の制御のきかない過増殖による。これまでに、癌の進行に関する多くの遺伝学的背景が報告されてきたが、正常な上皮組織に出現した前癌細胞が上皮組織の協調的統合性から逸脱して過増殖を始める腫瘍形成の第一段階はよく分かっていない。本研究では、ショウジョウバエの翅原基上皮組織をモデルにして、進化的に保存された新生癌抑制遺伝子（neoplastic tumor suppressor genes, nTSG）の変異細胞の解析を通し、腫瘍形成は上皮組織に局所的に内在する特異的な細胞構造を持った部域から始まることを示す。この、我々が腫瘍形成ホットスポットと呼ぶ部域では、上皮層基底側に微小管の局在を伴う特異的な細胞構造が観察されるとともに、JAK/STAT 経路の内在性の活性化が見られる。このホットスポット以外の部域（コールドスポット）では、正常細胞に囲まれた nTSG 変異細胞は通常、上皮層基底側から押し出されて細胞死を起こすが、ホットスポットに出現した nTSG 変異細胞は、上皮層頂端側から押し出されて内在性 JAK/STAT 経路の活性を利用して腫瘍形成を開始する。上皮細胞の構造が進化的によく保存されていることから、腫瘍形成は一般的に同様のメカニズムにより、組織内在性の腫瘍形成ホットスポットから始まると考えることができるだろう。

## 腫瘍形成ホットスポット

