

がんは、一部の正常細胞に複数の遺伝子変異が蓄積することによって細胞自律的に発生・進展すると考えられている。しかしながら、近年ヒトのがん組織は複数の異なる細胞集団によって構成されていることがわかりつつあり、これらの細胞集団が相互作用することによって細胞非自律的にがん発生・進展を促していると考えられている。しかしながら、細胞間コミュニケーションを介したがん進展の分子機構は依然として不明な点が多い。我々はこれまでに、ショウジョウバエ上皮をモデル系として、がん遺伝子 *Src* を活性化した細胞集団を組織中にモザイク状に誘導すると、*Src* 活性化細胞は JNK シグナルが誘導する細胞死によって組織中から排除されつつも、JNK シグナル依存的に周辺細胞の増殖を促進することを見出した。そこで、JNK シグナルによる腫瘍形成の制御メカニズムについて解析した。その結果、JNK シグナルは Hippo 経路の構成因子である Warts (Wts) の活性化を誘導し、それによって標的因子である Yorkie 活性を抑制することにより *Src* 活性化細胞の過剰な増殖能を抑制していることがわかった。一方で、Ras シグナルが活性化している細胞内において JNK シグナルは Ras シグナルと協調して LIM タンパク質である Ajuba の制御を介してアクチンフィラメントの動態変化を誘導し、それによって Wts を不活性化することで腫瘍形成を促進することがわかった。このように *Src* 活性化細胞は JNK シグナル活性の細胞増殖・細胞死のスイッチによってがん進展を細胞自律的・非自律的に制御していることがわかった。

JNK シグナルの腫瘍形成の促進と抑制のスイッチ機構

