

148 分裂期スピンドル方向異常が誘導する腫瘍化機構の解明	中嶋 悠一郎
-------------------------------	--------

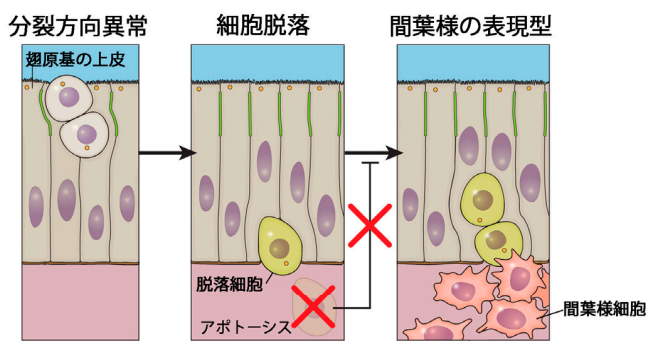
【目的】 ヒトのがんの約9割は上皮組織に由来する。上皮性の腫瘍においては、極性や接着といった上皮細胞が本来備える性質に異常がみられ、上皮構造の破綻が広く観察される。また悪性化した腫瘍は上皮間葉転換（EMT）を経て上皮性を失い、間葉様の表現型を示す。がん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異に注目した研究が精力的に行われてきた一方で、どのような異常細胞の振る舞いによって上皮構造の破綻が誘導され、腫瘍化が進行するのか、腫瘍形成の段階的な発生の仕組みの多くは未だ不明である。上皮細胞は通常、上皮シートに対して平行な細胞分裂を行う。細胞分裂時に形成される分裂期スピンドルの方向は、細胞分裂方向と一致しており、発生や恒常性維持の過程において厳密に制御されており、その異常は腫瘍形成やがんなどの病態への関与が示唆されている。しかしながら、生体内上皮において分裂期スピンドル方向に注目した研究は少なく、上皮と平行な分裂期スピンドル方向の生理的意義は明らかでなかった。本研究では遺伝学的ツールが豊富で、単純な上皮構造をもつショウジョウバエ翅成虫原基をモデルとして、分裂期スピンドル方向の異常が誘導する EMT および腫瘍形成メカニズムの解明を目指す。

【方法】 本研究では分裂期スピンドル方向の異常が誘導する EMT の分子および細胞レベルの特徴を明らかにするために、1. 分裂期スピンドル方向の異常を示す細胞の振る舞いを細胞生物学的に明らかにするアプローチ、そして 2. 上皮から間葉細胞への変化に伴うゲノムワイドな遺伝子発現変化を RNA-seq 解析で明らかにする。また 3. 間葉様細胞で変化がみられる遺伝子発現を遺伝学的に操作し、EMT 形質の獲得および腫瘍化に必要な因子やシグナルを明らかにすることまでを試みた (図)。

【結果】 分裂方向の異常は上皮性の喪失に先行していること、そして間葉系マーカーの発現が基底側に脱落した細胞において観察された。また EMT に伴う遺伝子発現変化を RNA-seq 解析した結果、翅原基の運命を失い、ストレスシグナル経路やサイトカイン、EMT 転写因子の発現といった間葉様細胞に特徴的な分子ダイナミクスが明らかとなった。さらに遺伝学的なアプローチによって JNK 経路や Yki 遺伝子が EMT 表現型の誘導に必要であることが示唆され、EMT 転写因子の発現によっても分裂期スピンドル方向の異常を伴う EMT 効果が観察された。これらの結果は、分裂期スピンドル方向の異常で誘導される EMT において、分裂期スピンドル方向の異常を起点としたメカニカルシグナルやストレスシグナルの関与や転写因子を介したフィードバックの仕組みが EMT 形質の獲得に寄与する可能性を示唆する。EMT は腫瘍の悪性化の様々な段階に関与することを考慮すると、上皮の分裂期スピンドル方向の異常が誘導する腫瘍の発生を体系的に明らかにすることは、ヒトにおける腫瘍発症機序の理解の向上につながると考えられる。

本研究計画が扱う現象の概念図とストラテジー

分裂期スピンドル方向異常が誘導する腫瘍化機構の解明



- (1) 細胞脱落から間葉様細胞化へのプロセス
- (2) 間葉様細胞の単離とRNA-seqによる遺伝子発現解析
- (3) EMT表現型および腫瘍化に関与する因子の同定と機能解析