

2024年度 細胞学 Ia

担当：遺伝学グループ

大澤 志津江・井川 敬介

動物の体や組織のサイズ・形はどう決まる？

不思議の国のアリス (1865年)

Alice's Adventures in Wonderland

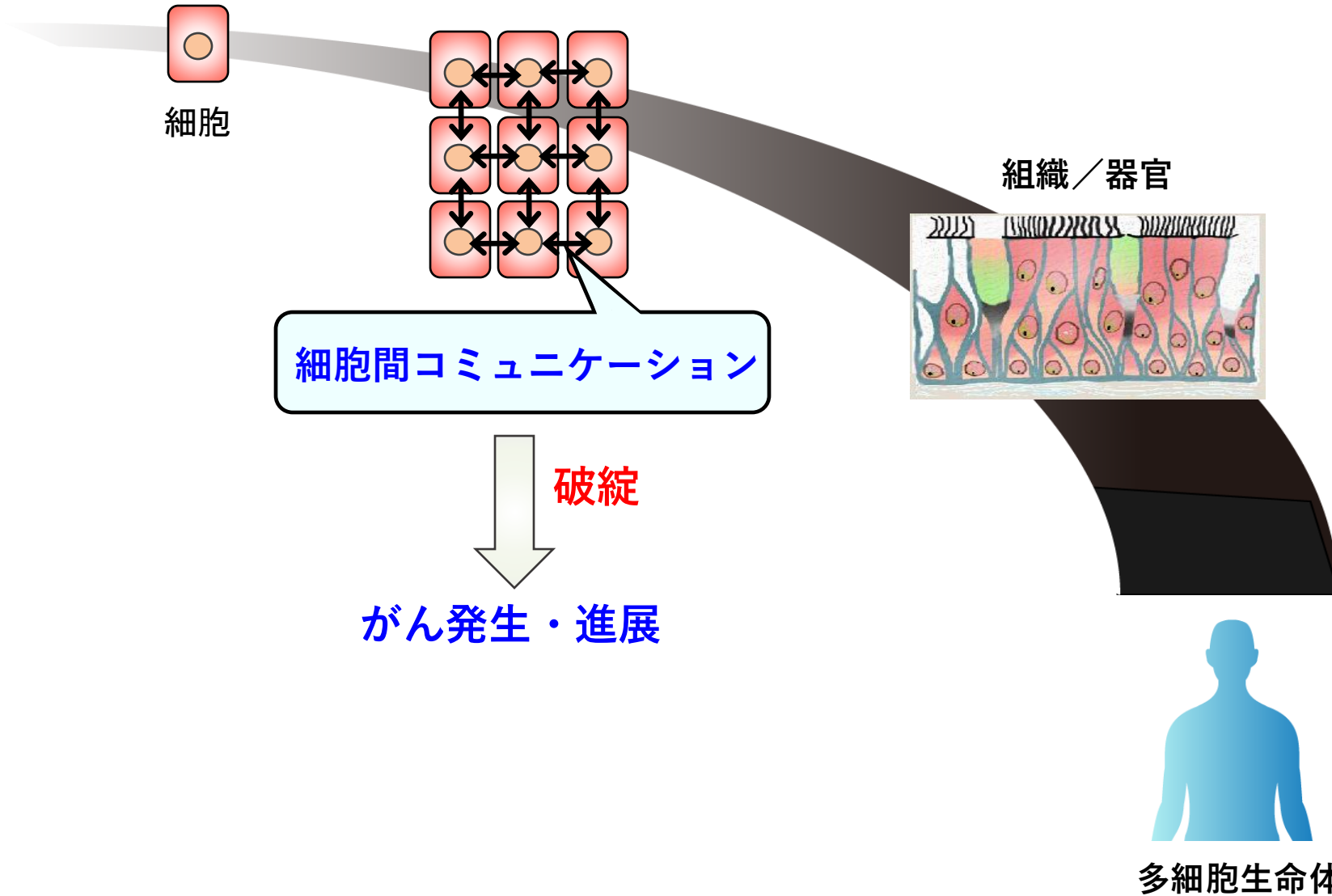
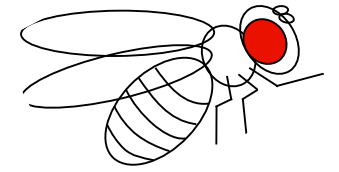
by Lewis Carroll



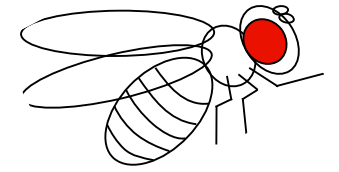
'**The first thing I've got to do,**' said Alice to herself, as she wandered about in the wood, '**is to grow to my right size again...**

私がまずしないといけないことは、正しい大きさに戻ること

細胞間コミュニケーションの原理と恒常性維持／形態形成制御・がん



細胞間コミュニケーションの原理と恒常性維持／形態形成制御・がん



細胞間コミュニケーション

がん発生・進展

組織／器官

恒常性維持
がん制御

形態形成

井川（助教）

赤井・平岡
（特任助教）

博士：1名

博士：1名

修士：2名

修士：4名

学部生：1名

学部生：2名

多細胞生命体

がんと“競合”

がんはなぜ治らないのか？

がん治療の3つの革命

1. 外科手術

2. 化学療法

3. 分子標的治療

→ 第4の革命は…？

生命科学

||

生命の仕組みを理解する学問



生物進化から類推できる

生物進化

||

自然選択（ダーウィン）

- ・ 生物個体に変異が存在（変異）
- ・ 生殖により変異が伝達（遺伝）
- ・ 変異が生存確率に差を与える（選択）



「適者生存」

相対的に適応度 (Fitness) の高い個体が低い個体の犠牲の上に繁栄する

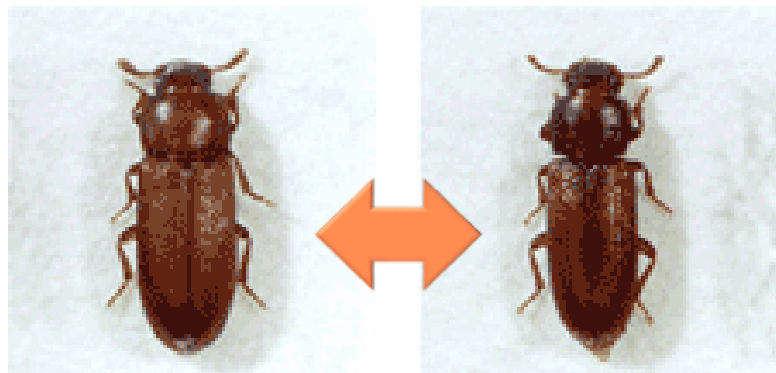
競合 = 生物個体間の競い合い

対象：

- 食料（資源）
- 生息域（ニッチ）
- 配偶相手



<http://cell-competition.com/about/>



コクヌストモドキ

ヒラタコクヌストモドキ

http://www.naro.affrc.go.jp/org/nfri/yakudachi/gaichu/column/column_031.html

競合 = 生物個体間の競い合い

対象：

- 食料（資源）
- 生息域（ニッチ）
- 配偶相手



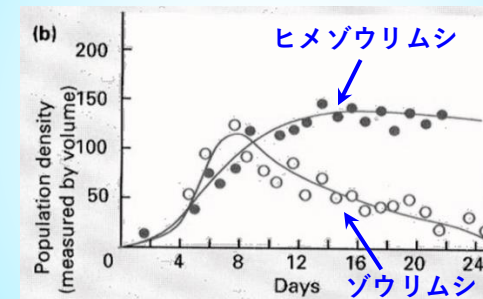
<http://cell-competition.com/about/>

競合の数理モデル (1920年代)
(ロトカ=ヴォルテラの方程式)

$$\frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{K_1}\right) - \frac{\beta_{12}}{K_1} N_1 N_2$$
$$\frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{K_2}\right) - \frac{\beta_{21}}{K_2} N_1 N_2$$

N_1, N_2 : 個体数
 r_1, r_2 : 内的増加率
 K_1, K_2 : 環境収容力
 β_1, β_2 : 競争係数

単細胞生物間で競合する！



Gause, *J. Exp., Biol.*, 1932

競合 = 生物個体間の競い合い

対象：

- 食料（資源）
- 生息域（ニッチ）
- 配偶相手



<http://cell-competition.com/about/>



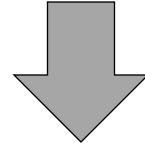
「多細胞生物の細胞同士も競合しているに違いない」

Wilhelm Roux “*The Struggle of Parts in the Organism*” (1881)



- **細胞競合**（1975年）
- **がんのクローン進化**（1976年）

がんはなぜ難治性か？

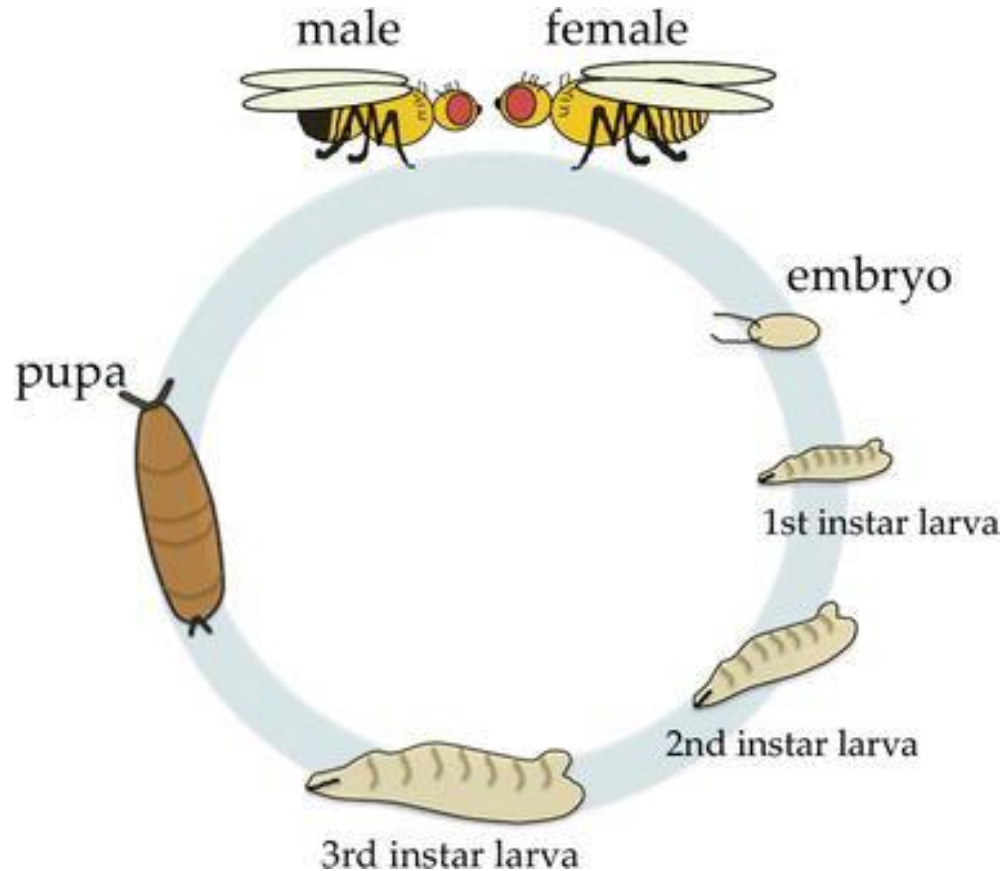


1. 自分自身の細胞（細胞競合）
2. 浸潤・転移能（クローン進化）



ショウジョウバエ

ショウジョウバエ



<https://www.intechopen.com/chapters/58694>

がん関連遺伝子群

- がん遺伝子
- がん抑制遺伝子
- 細胞周期制御遺伝子
- 生存遺伝子
- 細胞死遺伝子



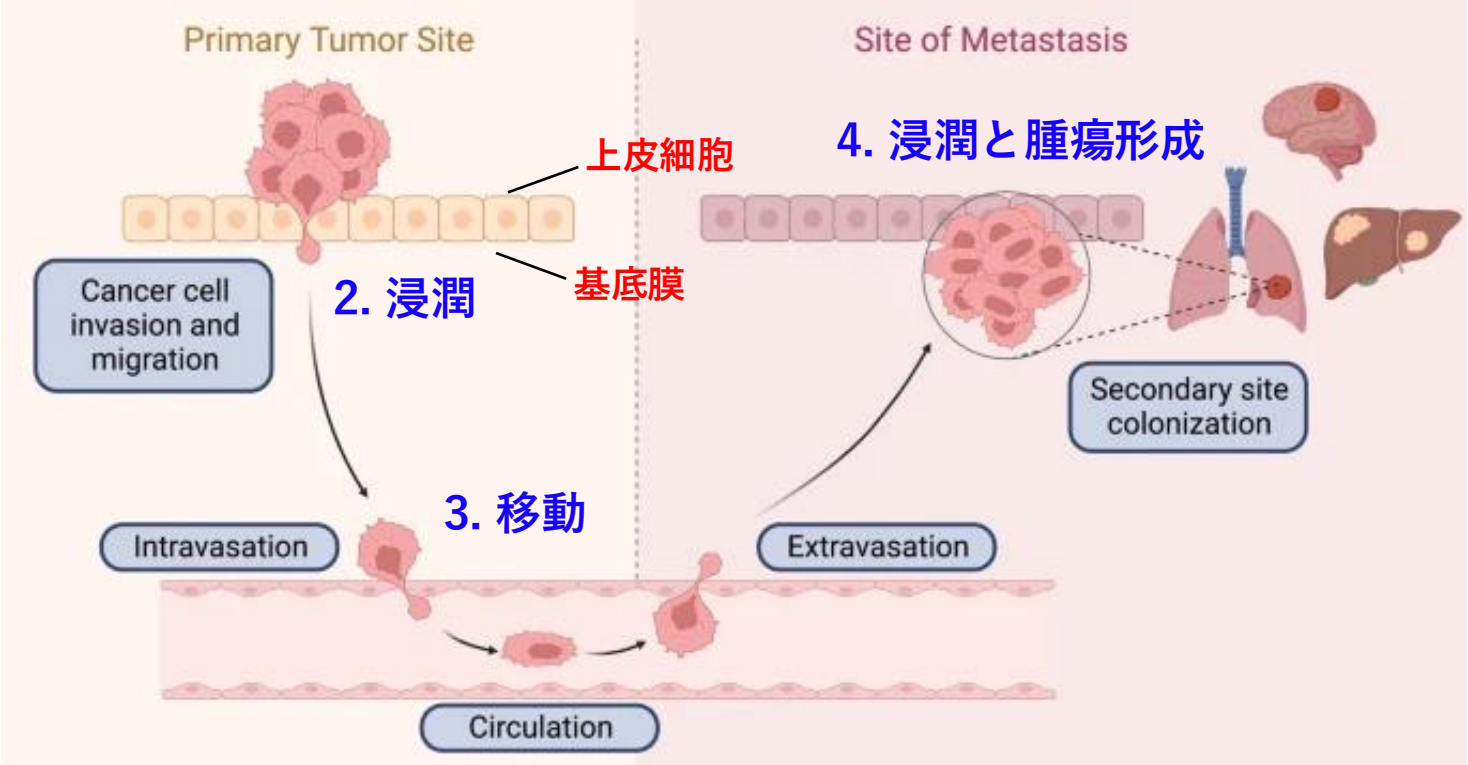
すべてショウジョウバエに保存されている



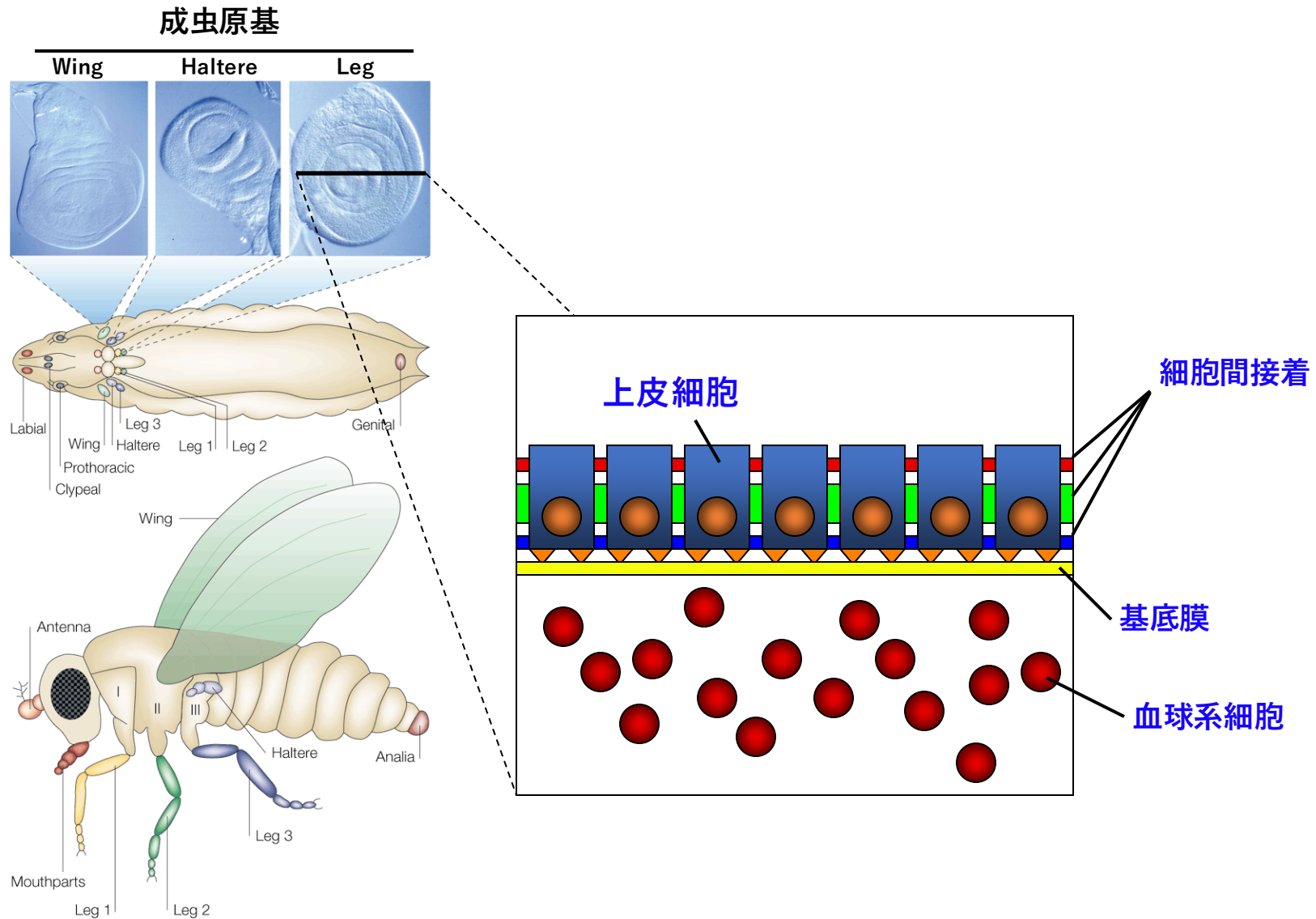
ハエにがんができないわけがない！

がんの浸潤・転移

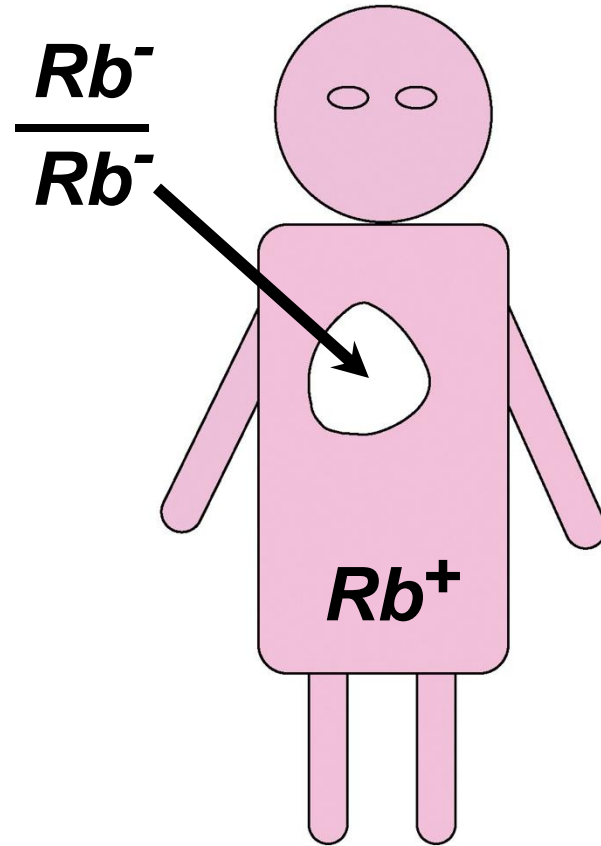
1. 細胞増殖・腫瘍化



ショウジョウバエ成虫原基 = 理想的ながん研究モデル系

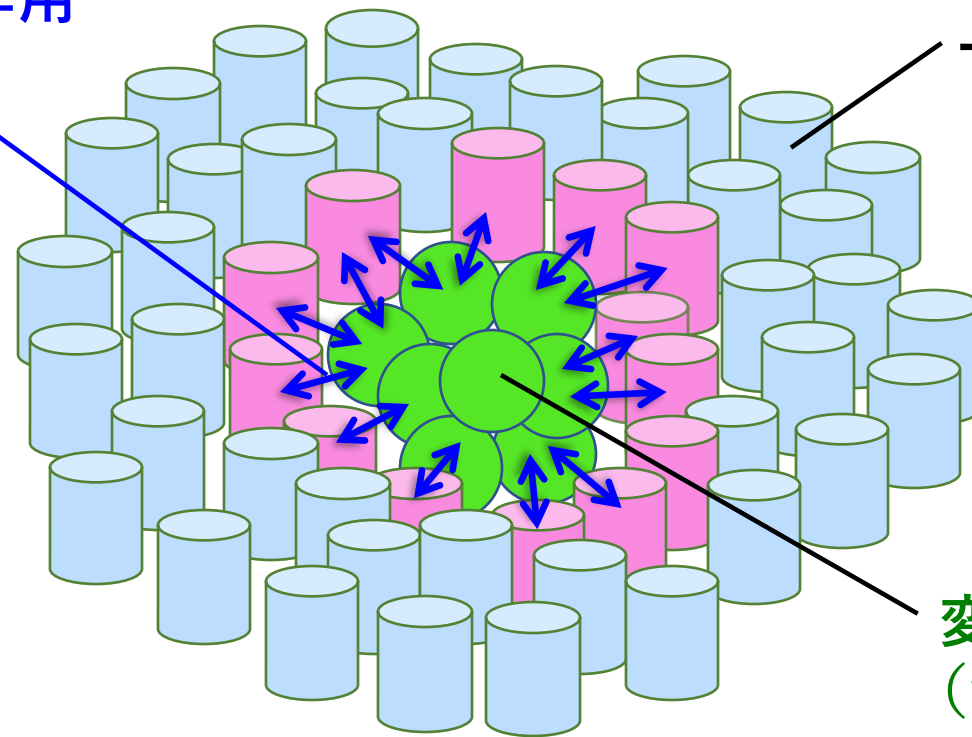


がんは「**遺伝的モザイク**」である



がんは「**遺伝的モザイク**」である

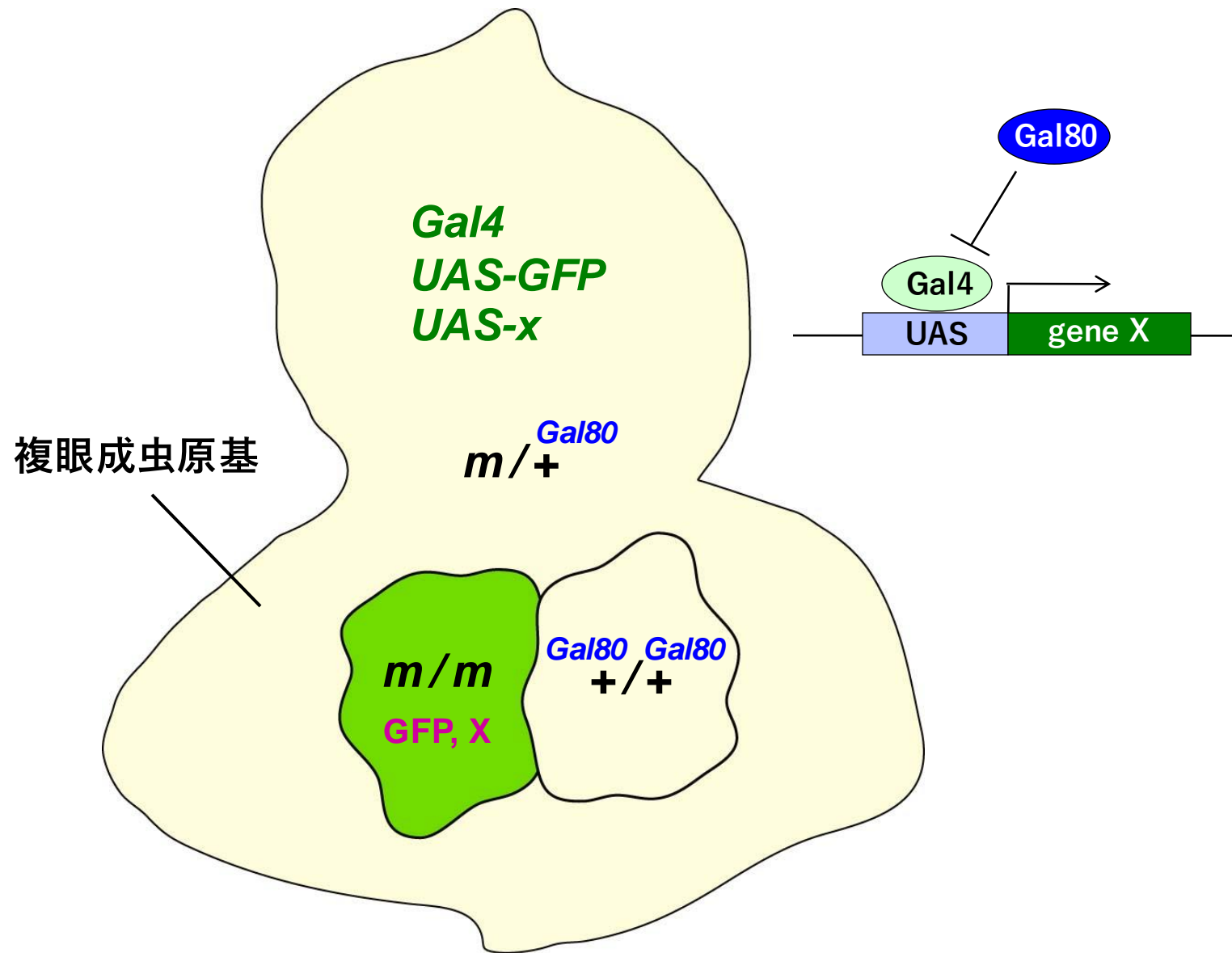
細胞間相互作用



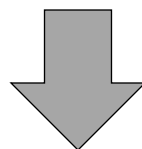
上皮細胞

変異上皮細胞
(がんのもと)

「遺伝的モザイク法」

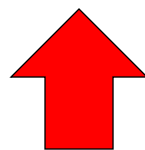


がんはなぜ難治性か？



1. 自分自身の細胞 (細胞競合)

2. 浸潤・転移能 (クローン進化)

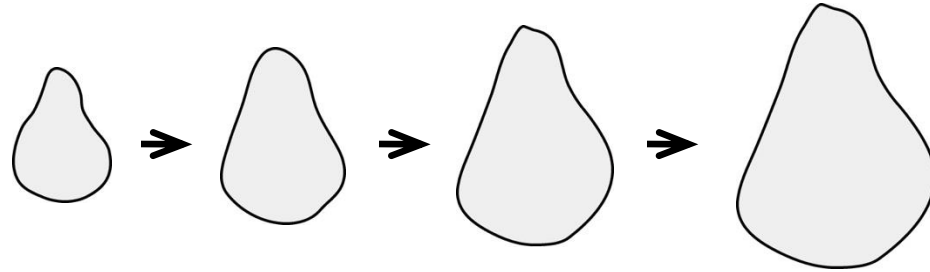


ショウジョウバエ

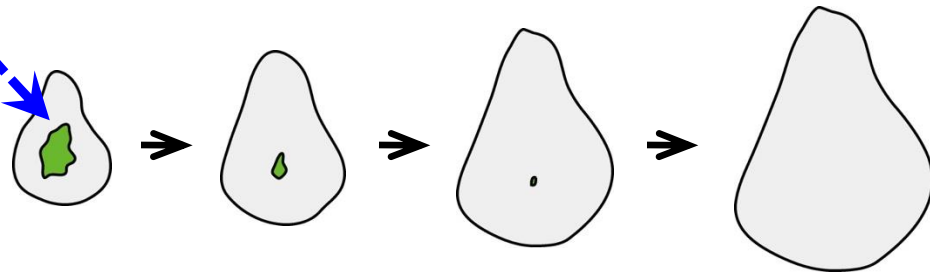
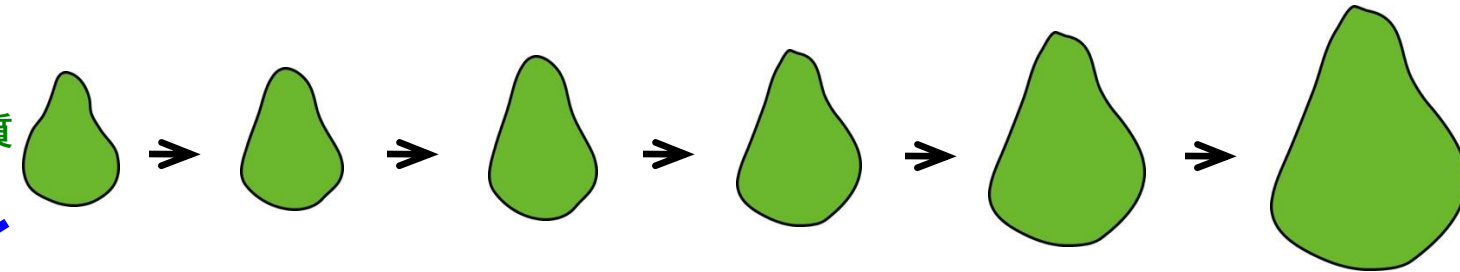
細胞競合

ショウジョウバエ翅成虫原基

野生型



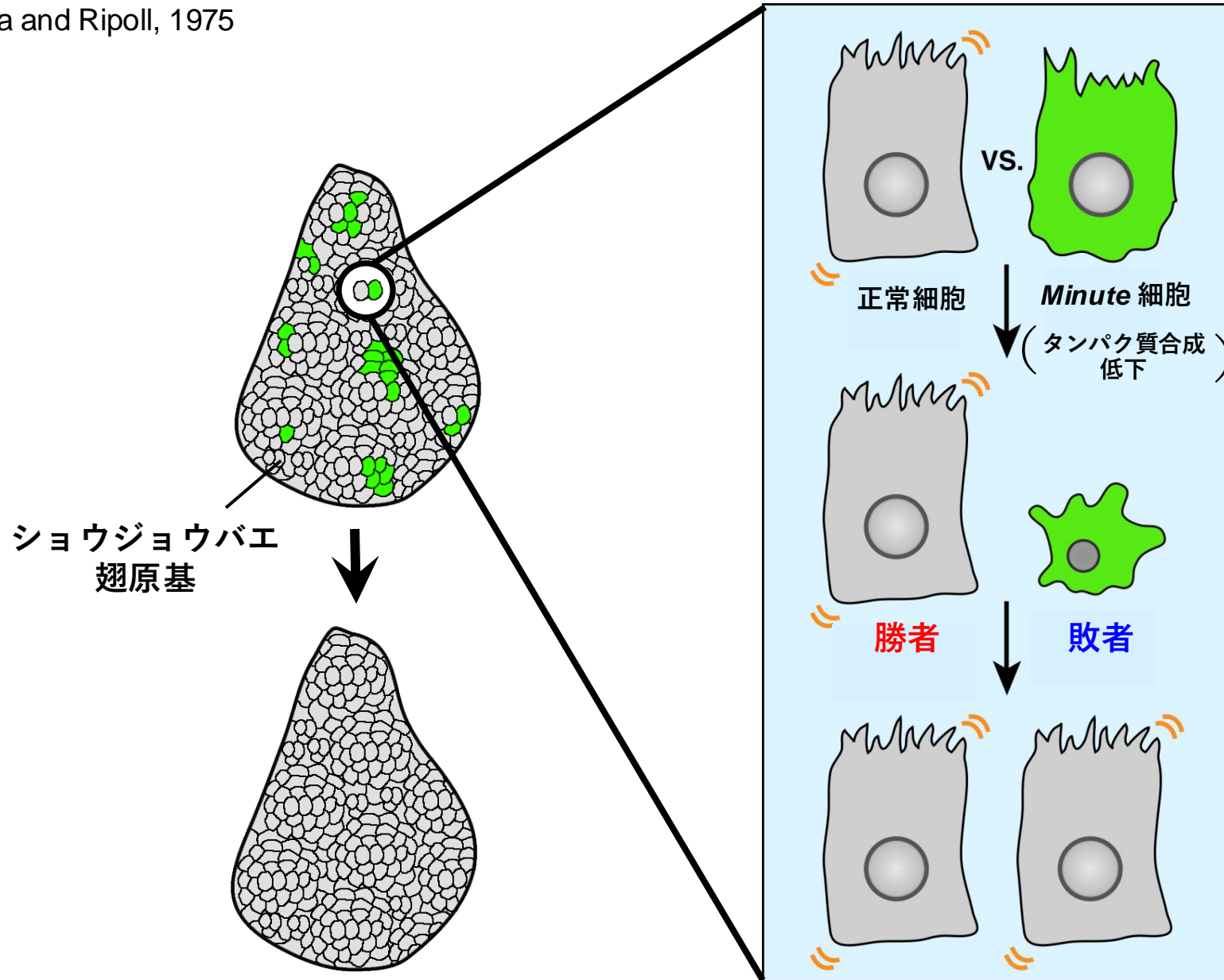
Minute 変異体
リボソームタンパク質
遺伝子変異
タンパク質合成の低下



time →

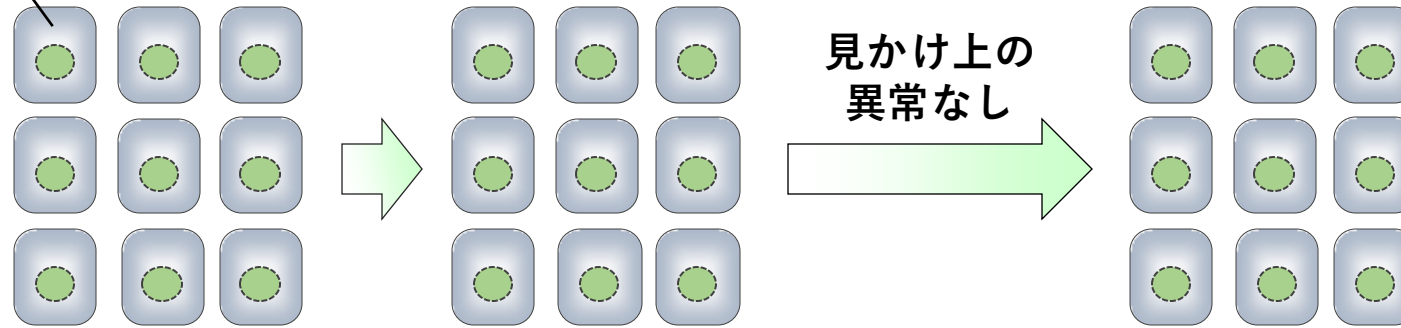
ショウジョウバエ翅原基で観察される細胞競合

Morata and Ripoll, 1975



細胞競合 = 同種の細胞間の「適者生存」

適応度：低



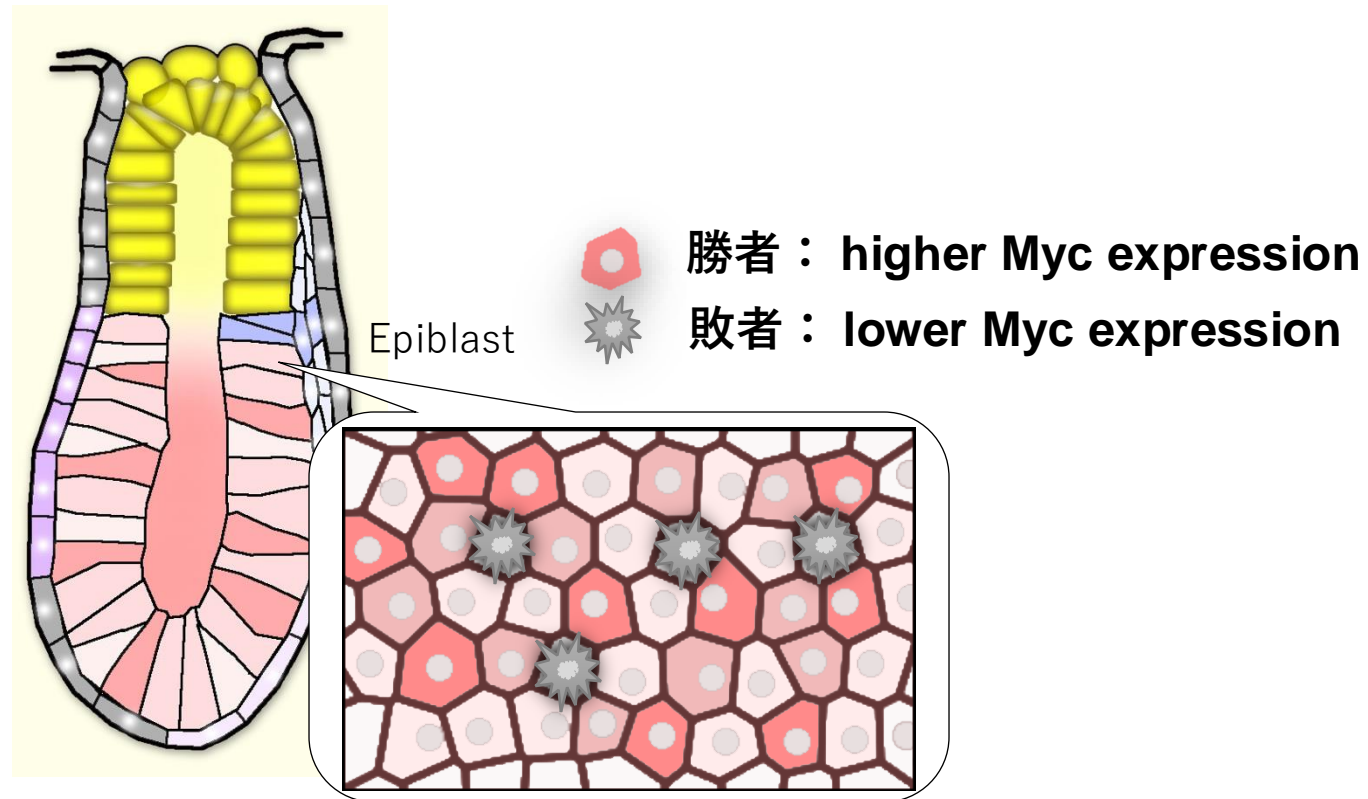
適応度：高



細胞競合は哺乳類の発生過程でも起きる

mouse epiblast (胚盤葉上層)

mouse E6.5



細胞競合を駆動する因子




- Myc の発現

- Wnt/Wgシグナル ↑

- Hippo 経路活性 ↓

“winner”



- リボソームタンパク質

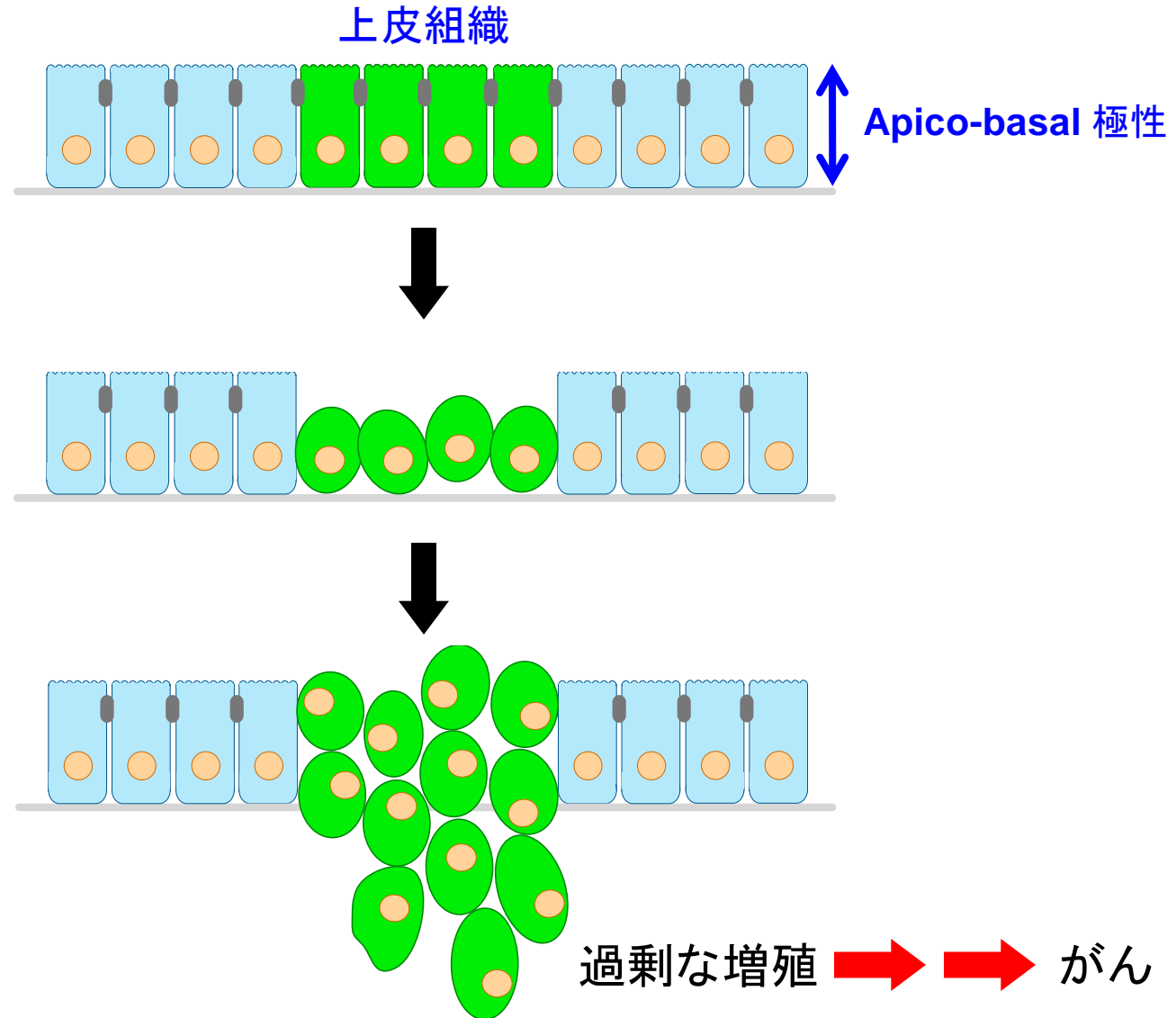
- 細胞極性 ↓

- Src の発現 ↑

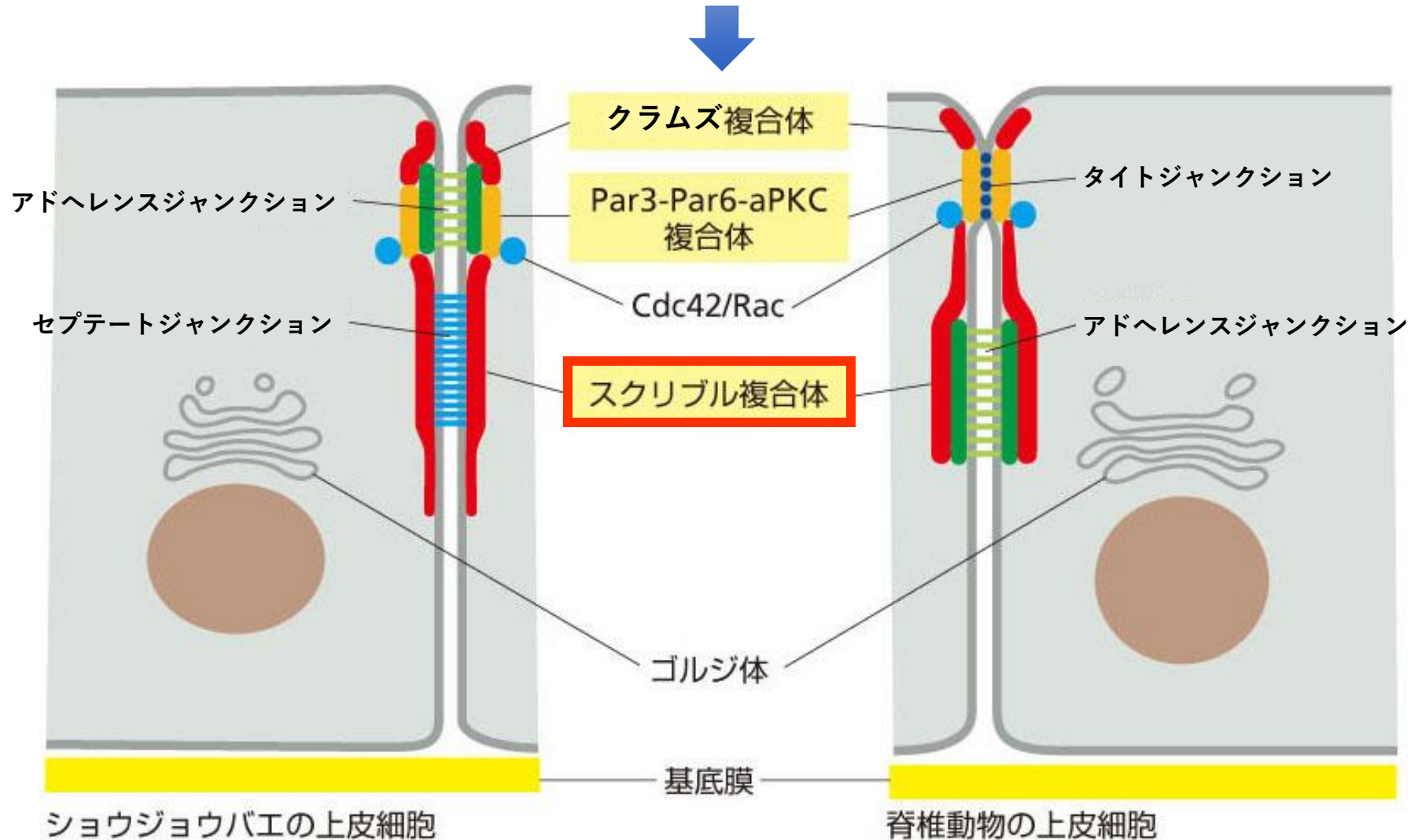
- p53 の発現 ↑

“loser”

Apico-basal 極性の崩壊は異常な細胞増殖を引き起こす



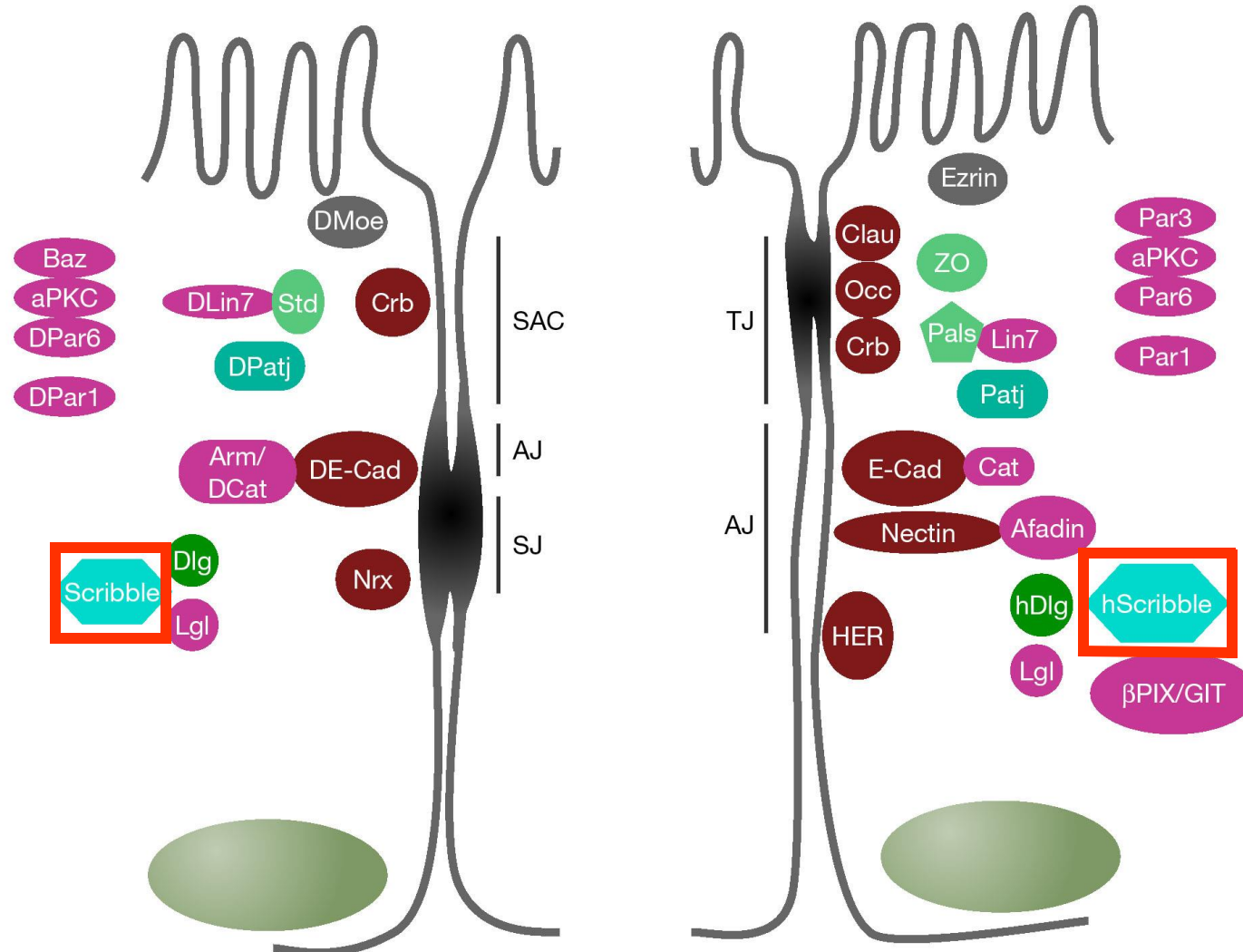
頂端-基底極性に重要な3つの膜結合タンパク複合体



細胞極性タンパク質

ショウジョウバエ

脊椎動物



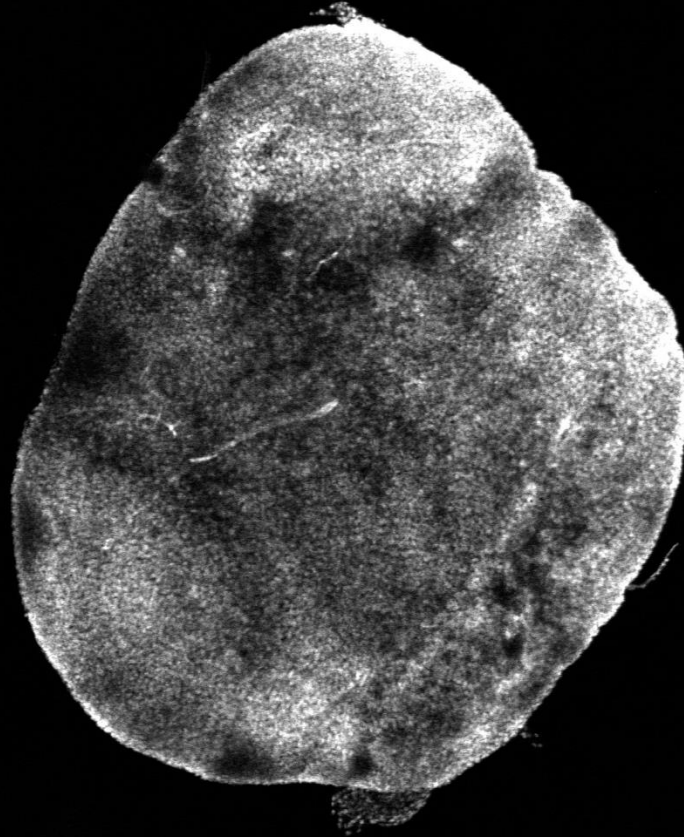
極性を失った上皮は過剰に増殖する

ショウジョウバエ 翅成虫原基
(DAPI 染色)

100 μm

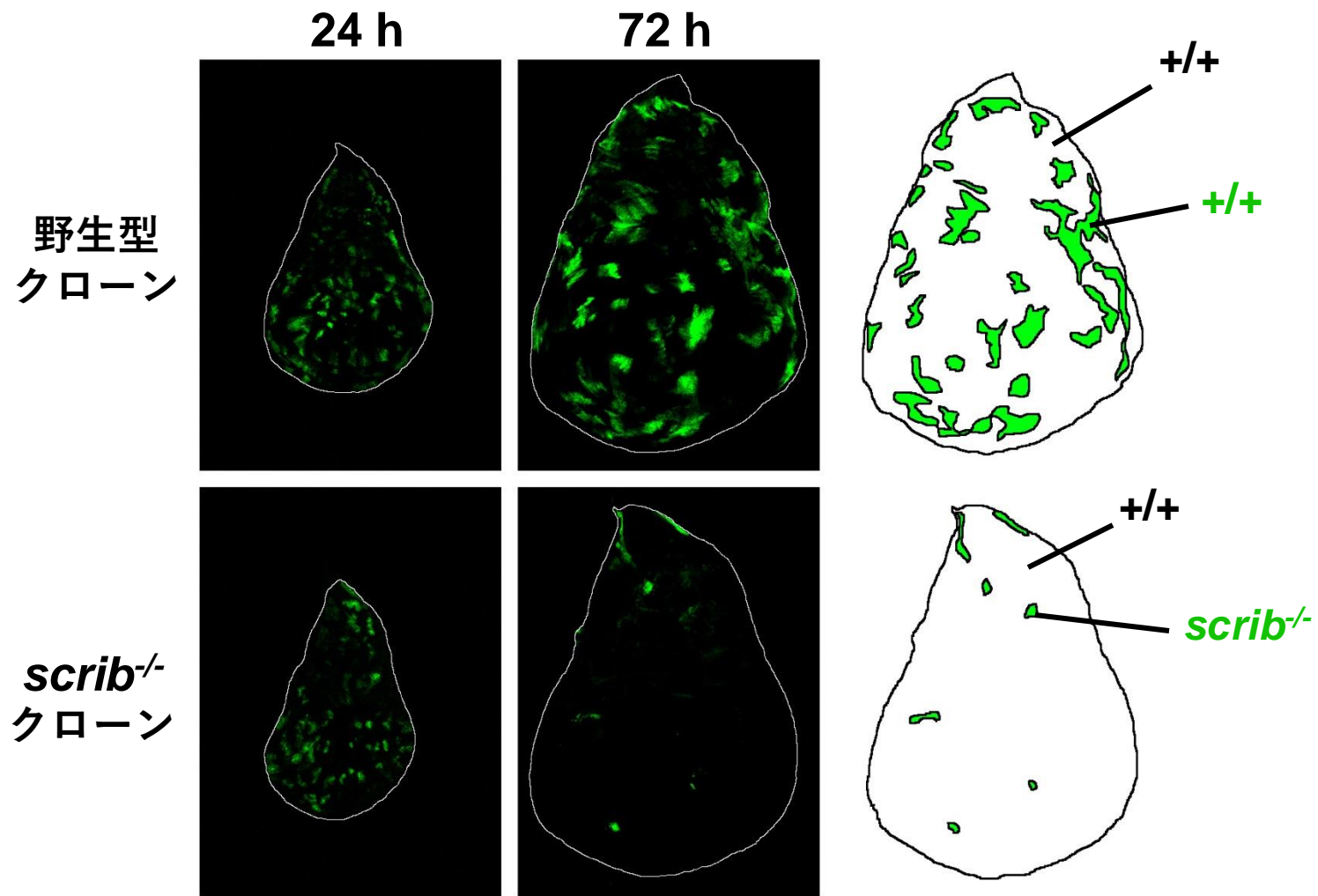


野生型



scribble^{-/-}
(極性崩壊)

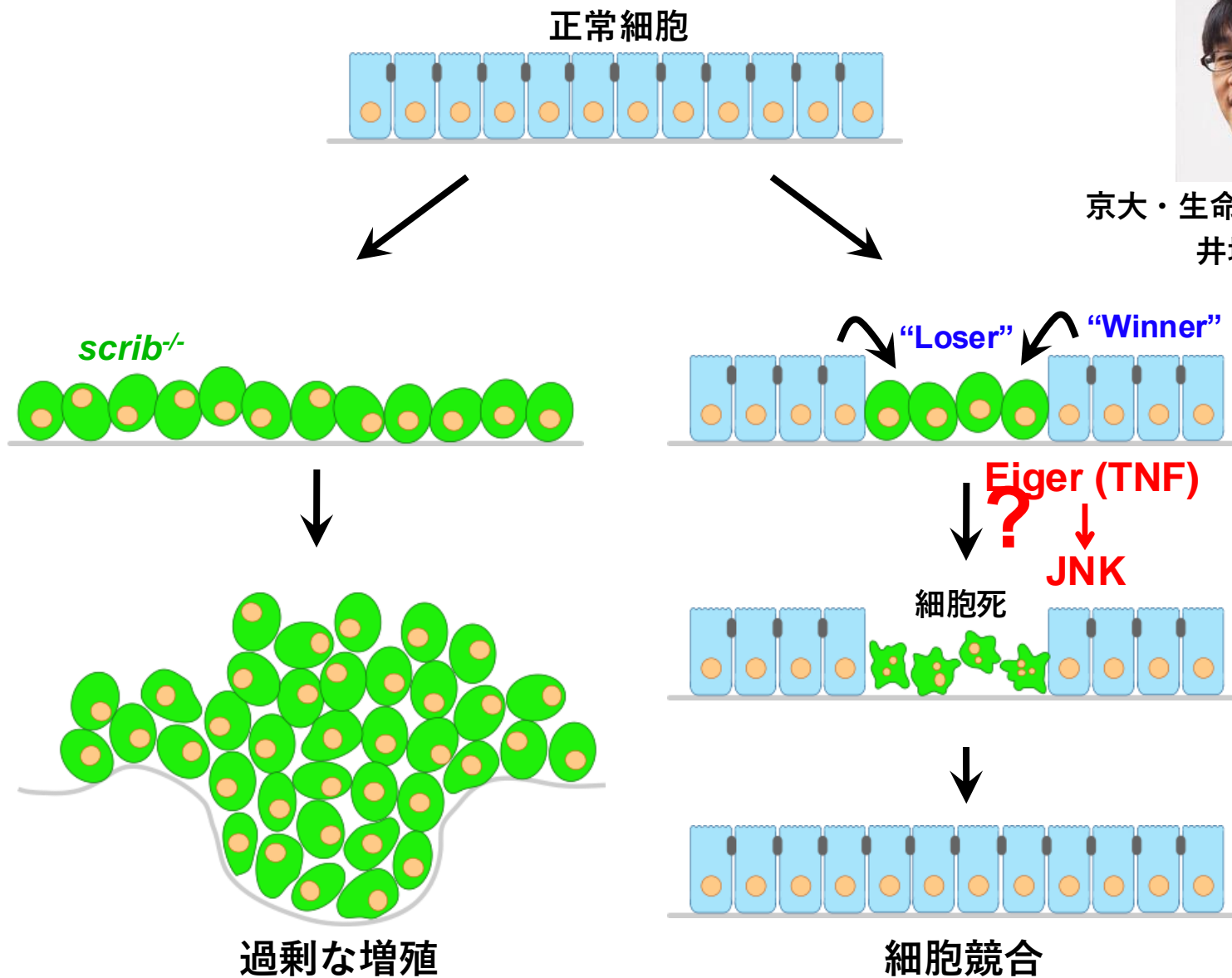
極性崩壊細胞は細胞競合により排除される



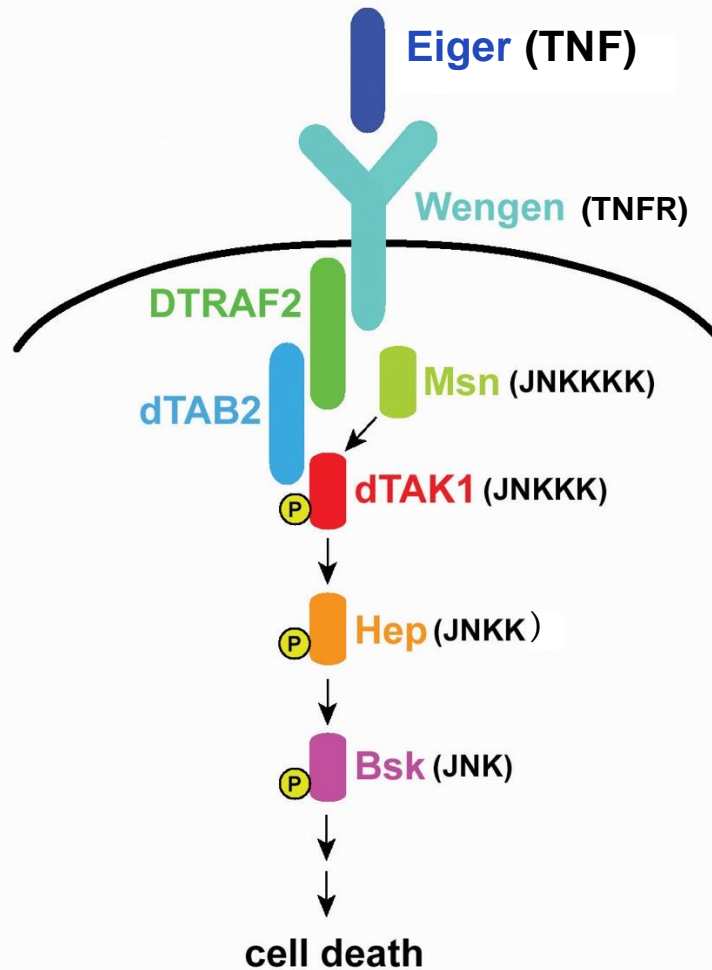
「細胞競合」を介したがん抑制システム



京大・生命科学研究所
井垣 達史 先生



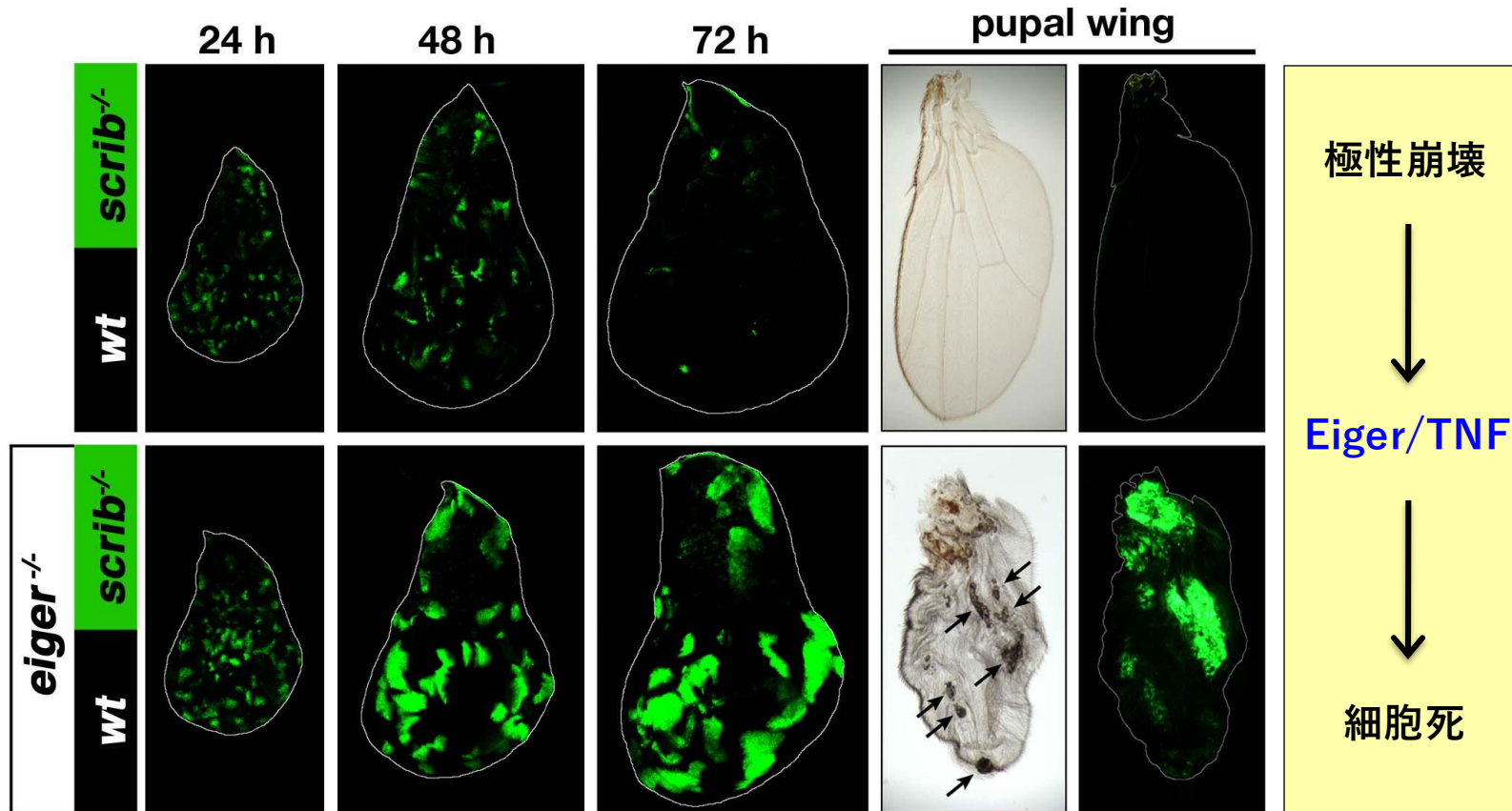
Eiger は JNK 経路を活性化して細胞死を誘導する

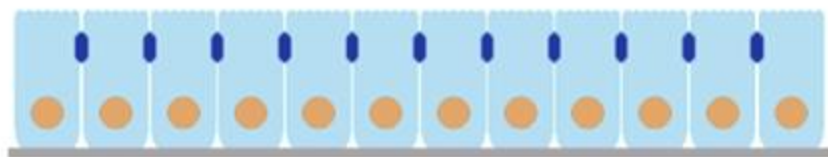


Eiger を欠損したショウジョウバエは正常に発生する
(細胞死の異常は見られない)



極性崩壊細胞は Eiger/TNF 経路 を介して排除される



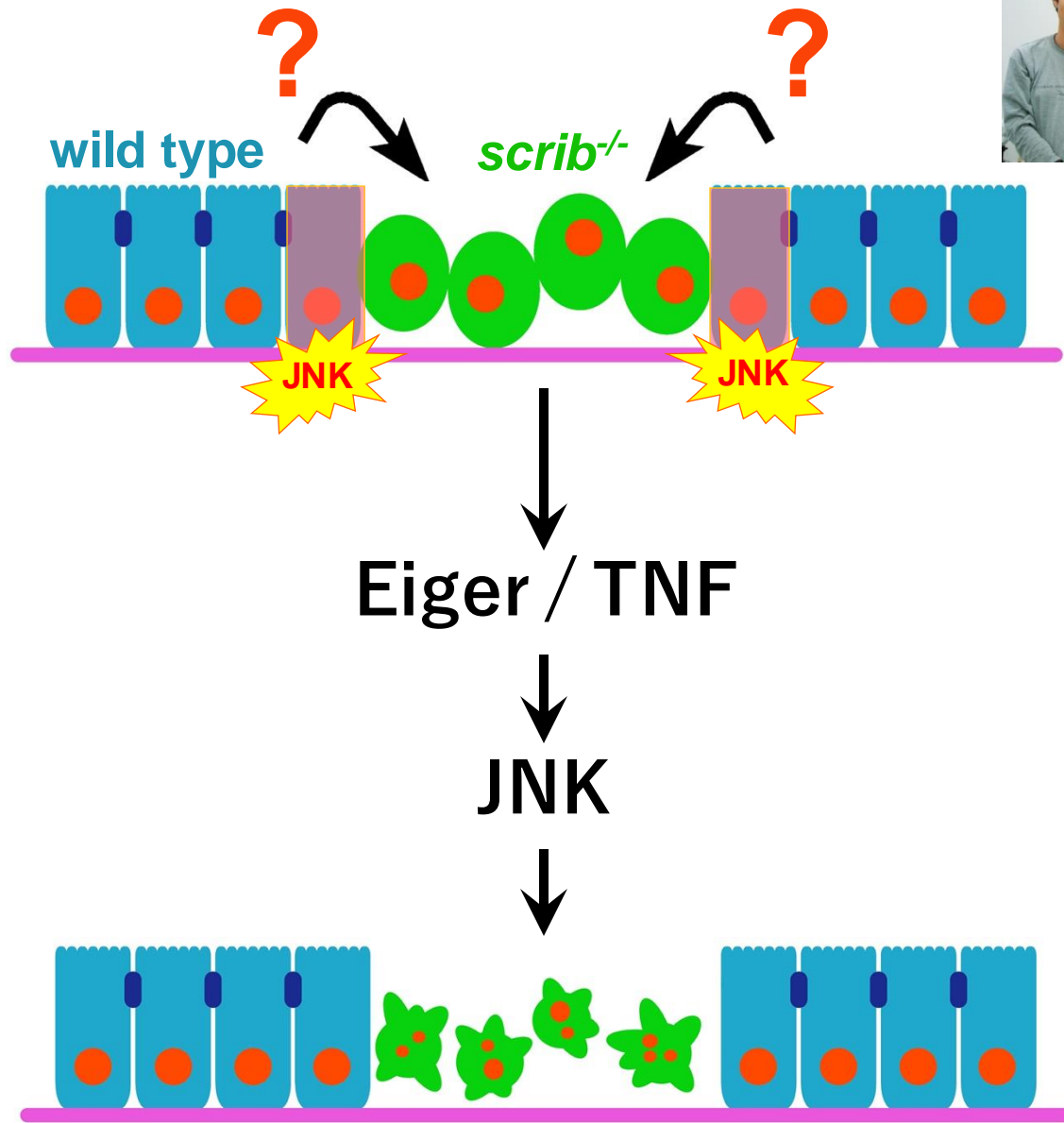


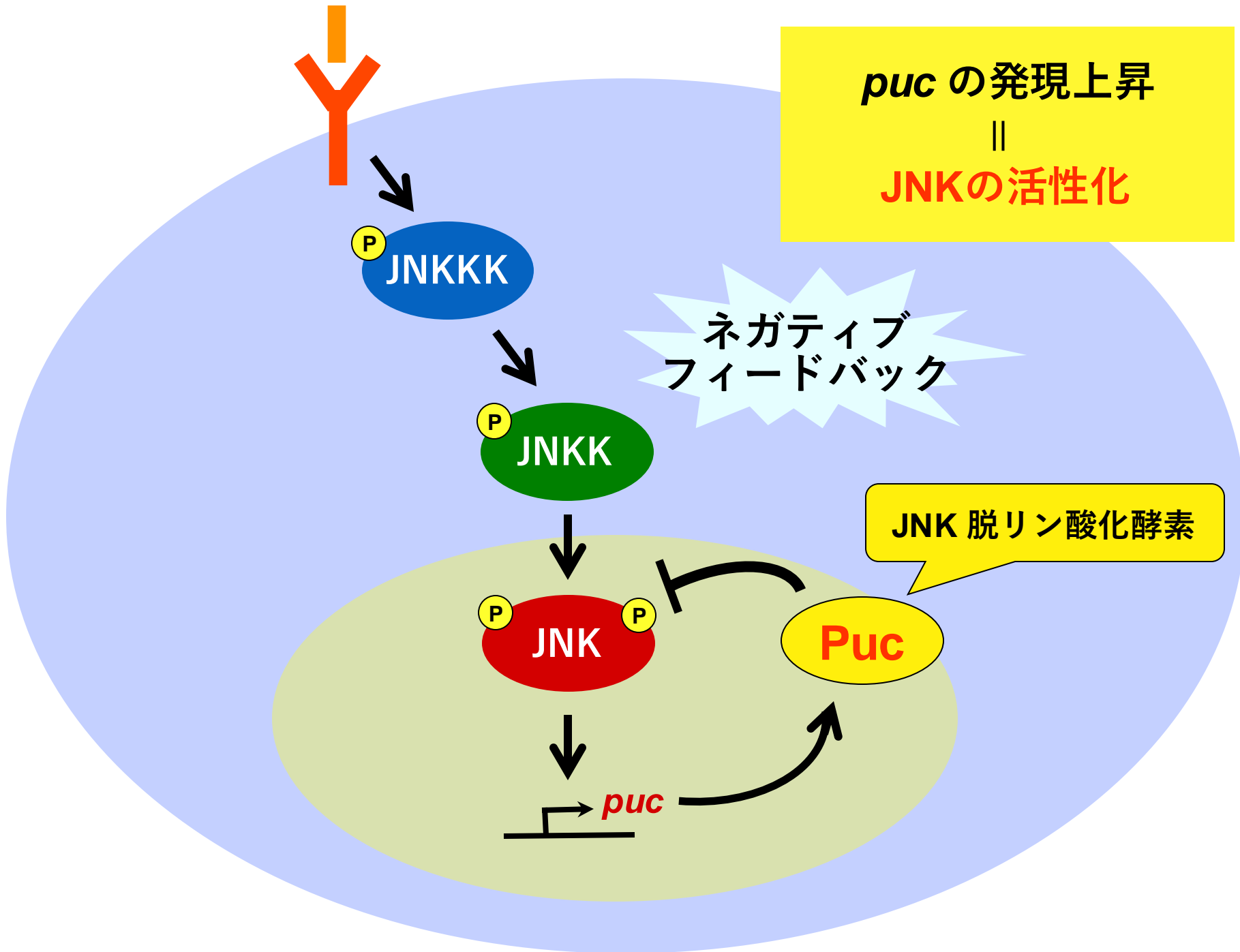
Eiger

‘潜伏’

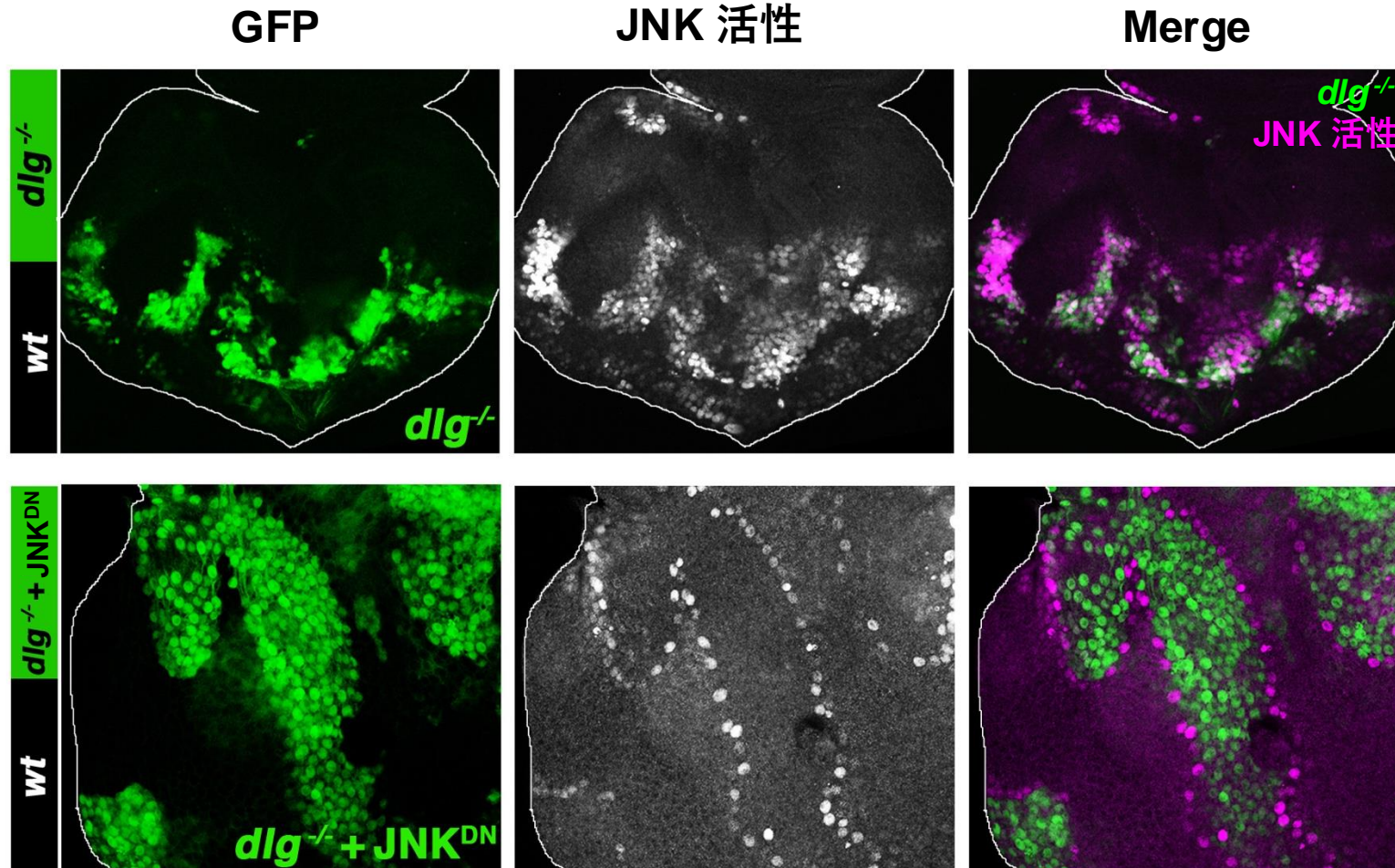


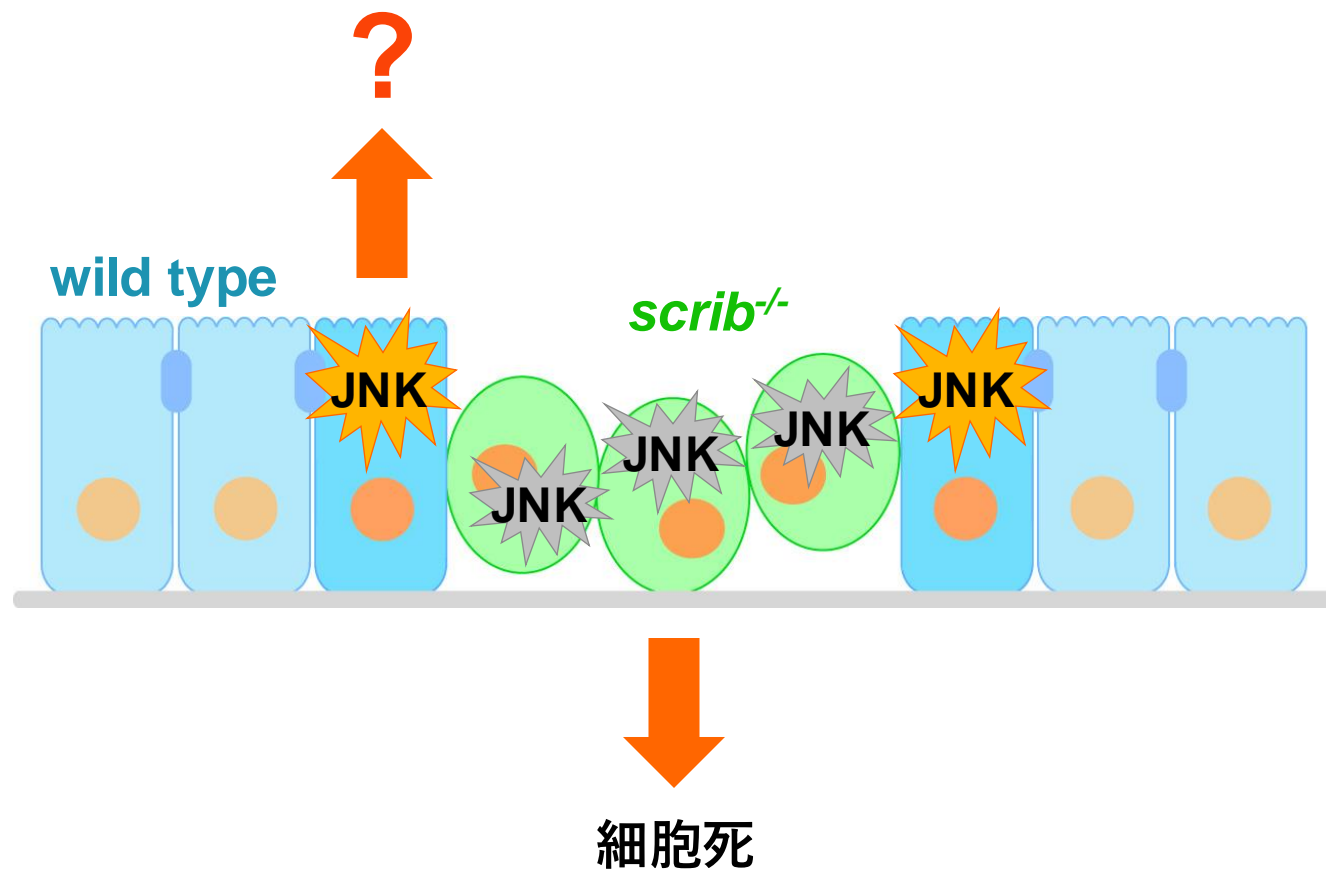
‘活性化’



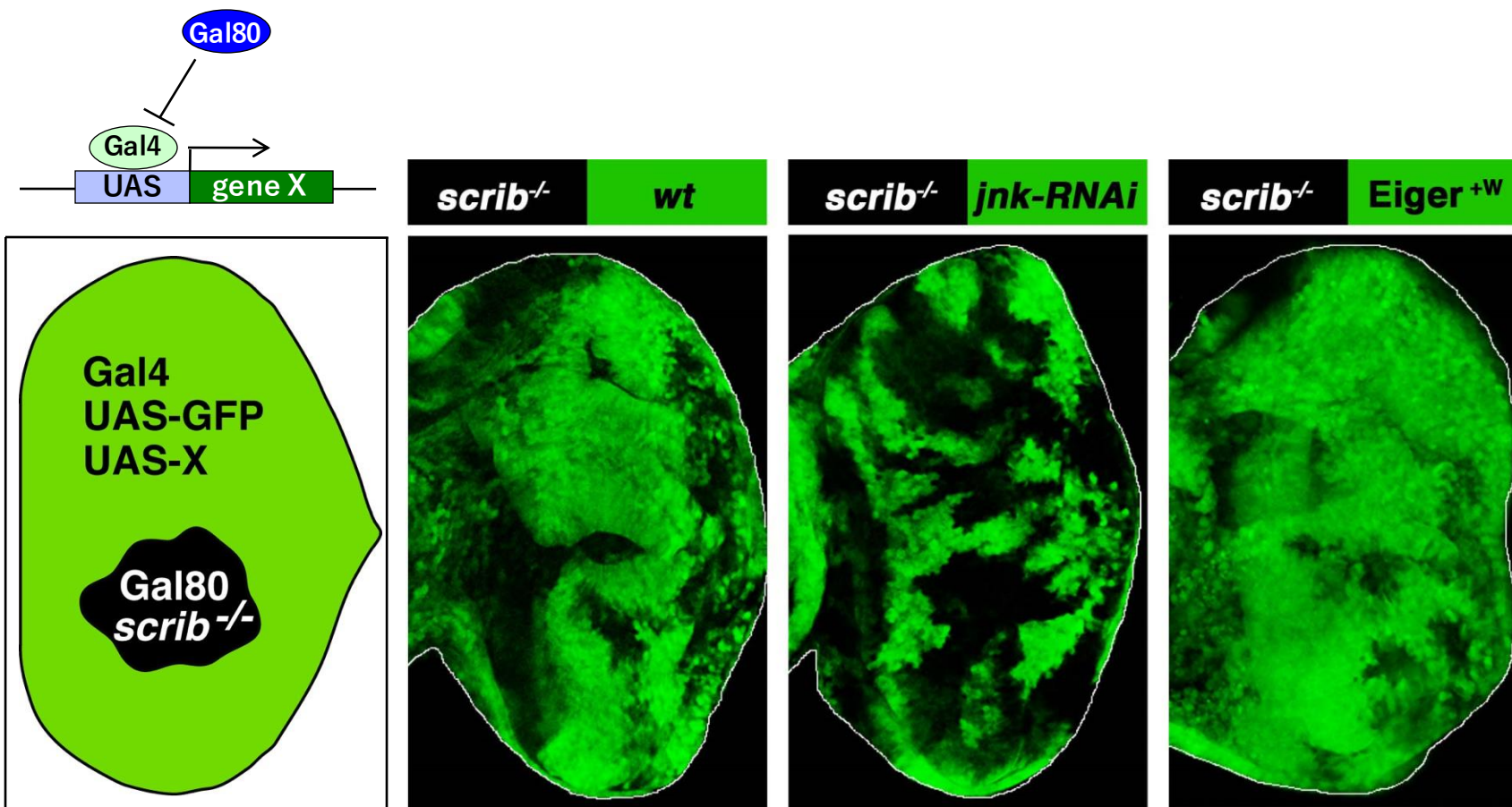


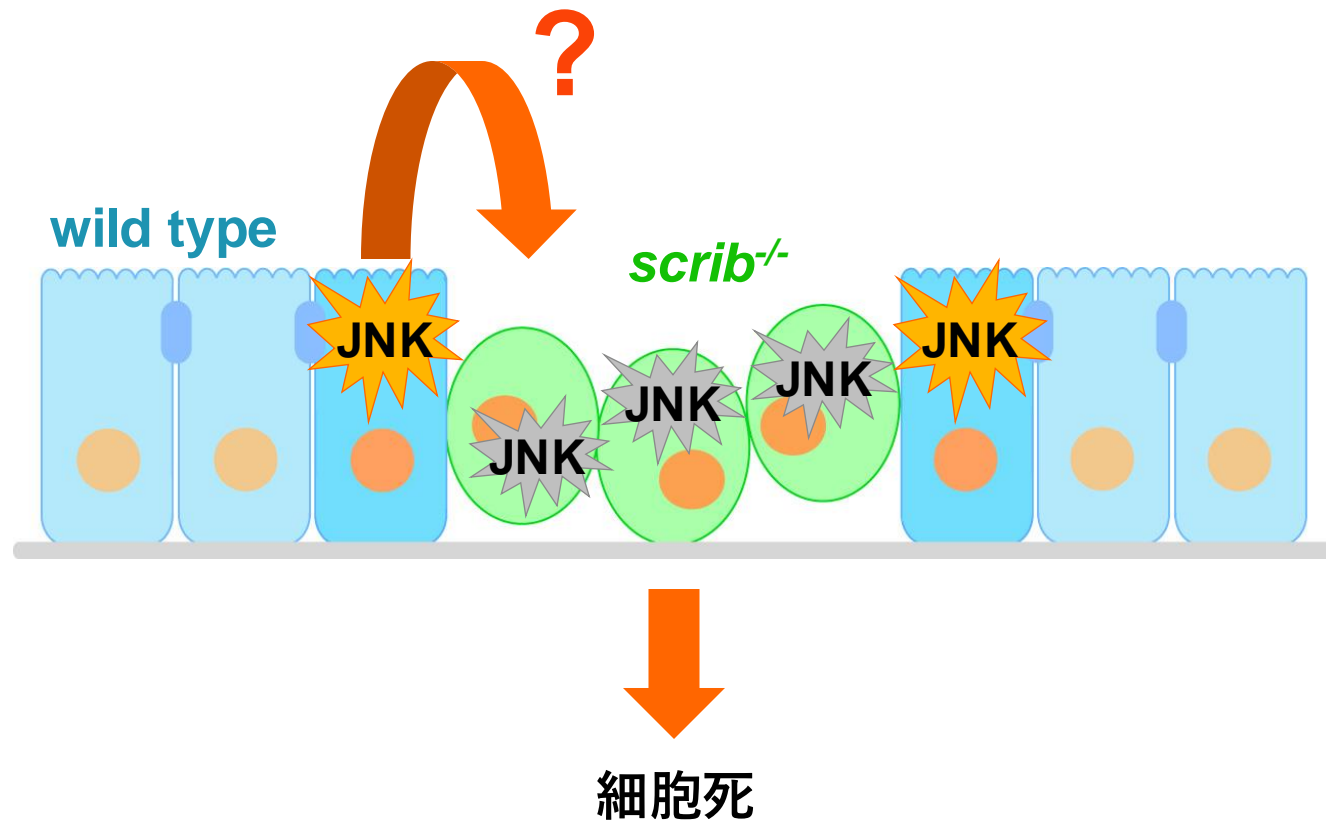
極性崩壊細胞とその周辺細胞の両方で JNKが活性化される



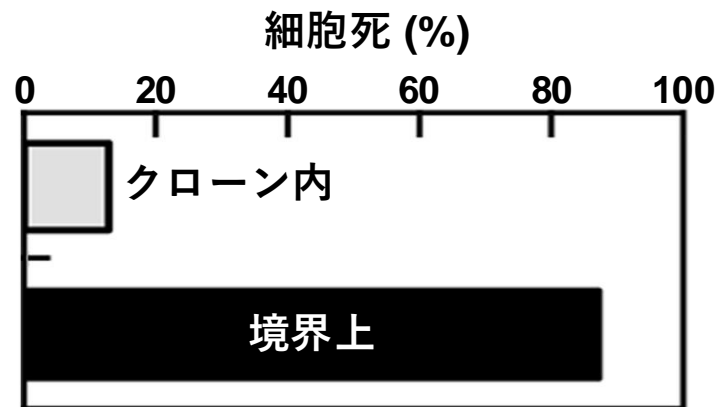
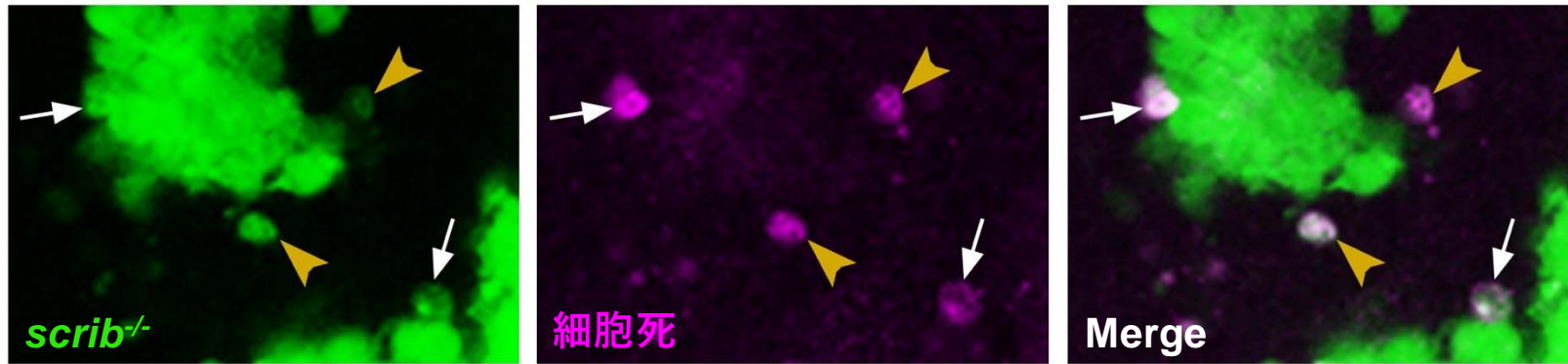


周辺細胞の JNK 活性は極性崩壊細胞の排除に促進的に働く

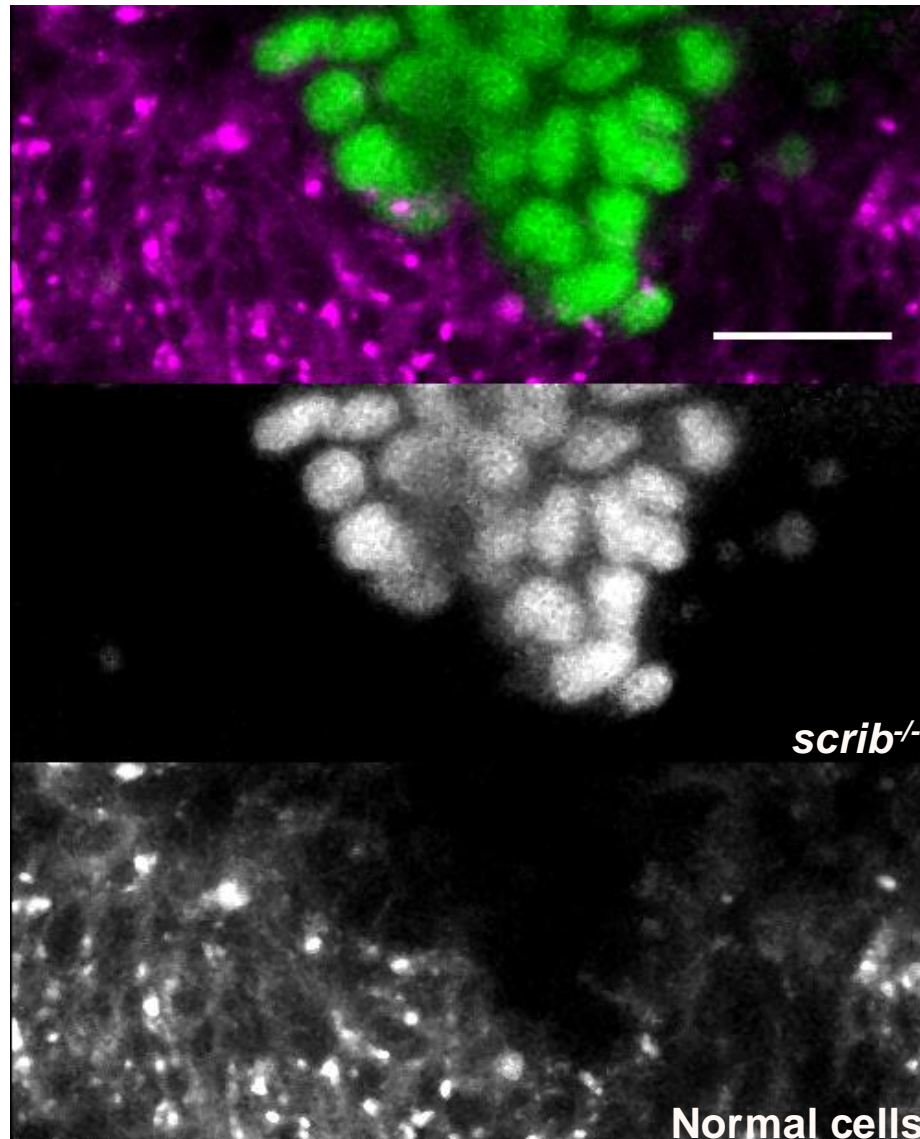




極性崩壊細胞群と正常細胞群の境界上で 細胞死が起こる



極性崩壊細胞の排除現象のライブイメージング解析



scrib^{-/-} cells

Normal cells

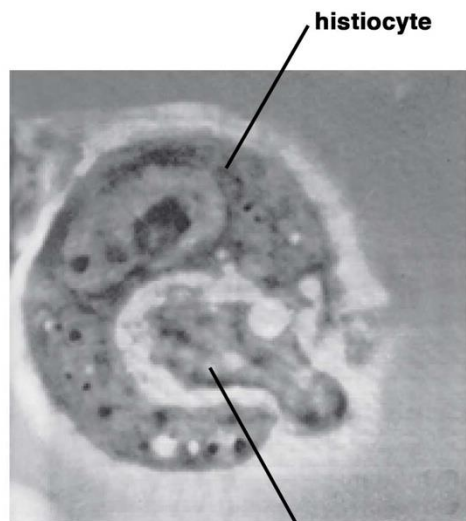
杉村 薫 博士
(京都大学・iCeMS)
宮脇 敦史 博士
(理研・脳センター)
との共同研究

Interval: 5 min

scale bar: 10 μ m

貪食による細胞死誘導

Emperipolesis

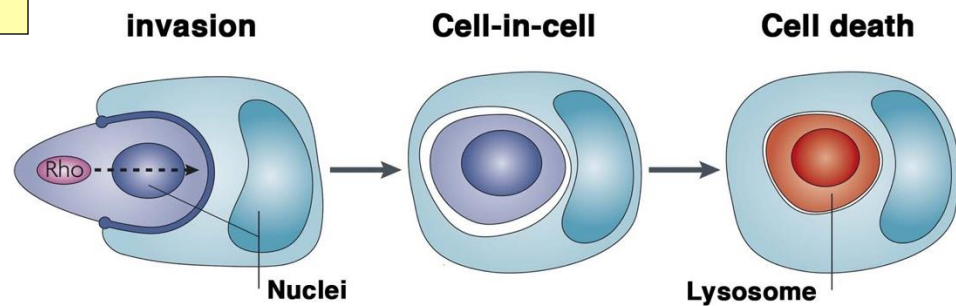


histiocyte

Lymphocytic
leukemia cells

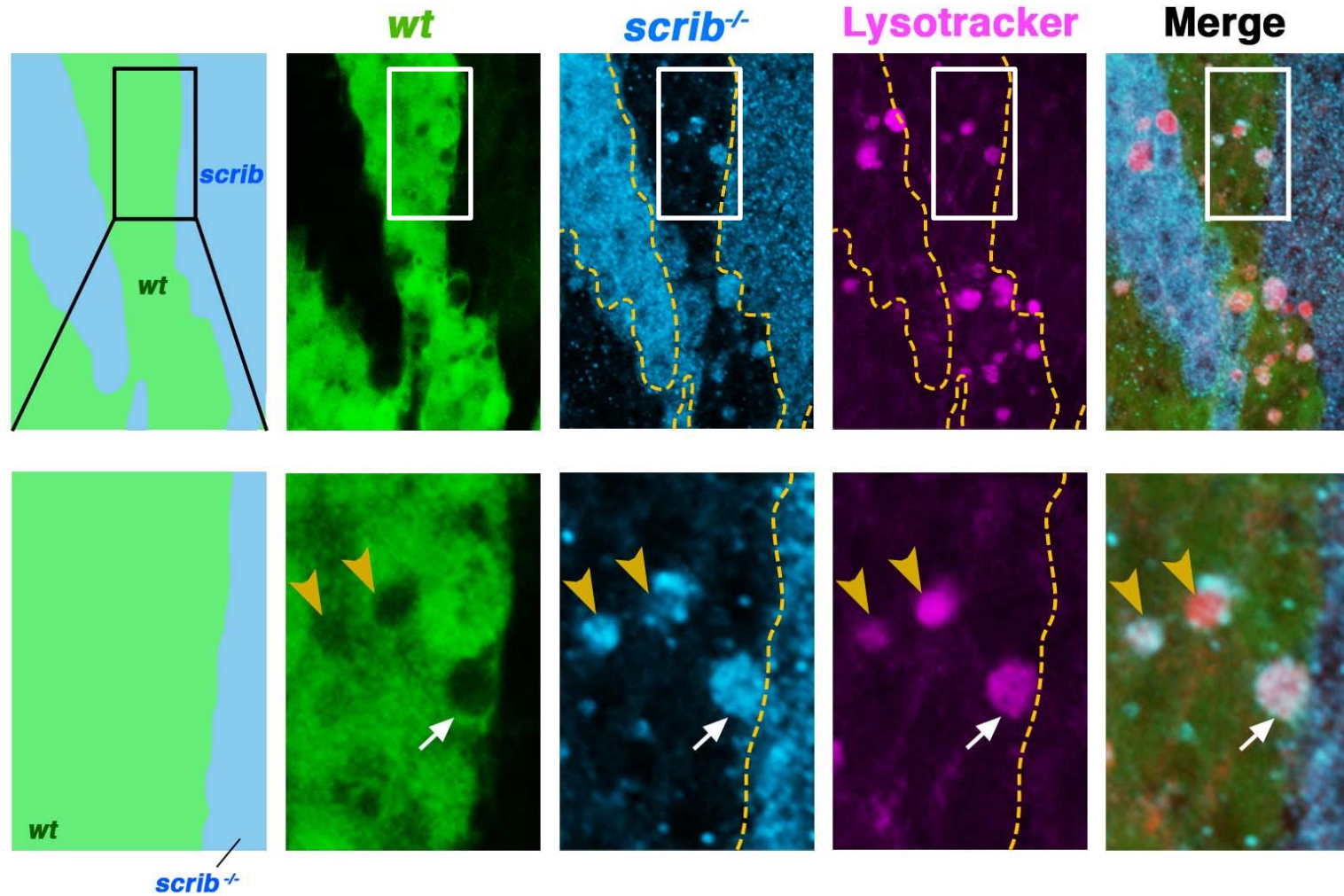
Shelton and Rice,
J. Natl Cancer Inst (1958)

Entosis

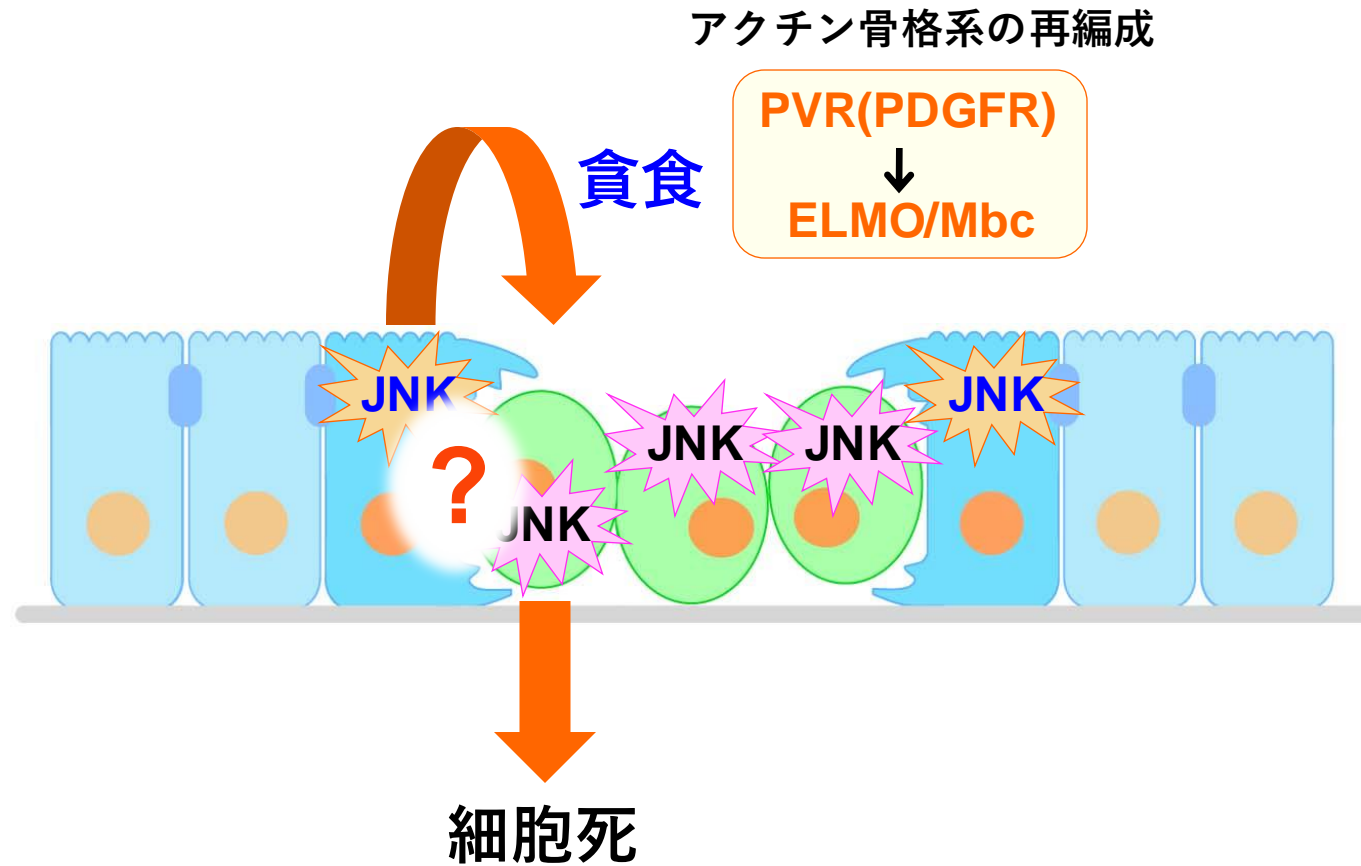


Overholtzer and Brugge, *Cell* (2007)

極性崩壊細胞は周囲の正常細胞群に貪食される



上皮の極性崩壊が引き起こす細胞競合のメカニズム



Igaki et al., *Dev. Cell.*, 2009

Ohsawa et al., *Dev. Cell.*, 2011