

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：細胞競合を利用した革新的がん予防法の確立—超早期がんの診断と除去を目指して—
2. 研究開発代表者： 藤田 恭之（北海道大学 遺伝子病制御研究所）
3. 相手国研究代表者：Eduardo Moreno（ベルン大学（スイス））
4. 研究開発の成果

本研究は正常上皮細胞と変異細胞の細胞間で起こる細胞競合を利用した革新的がん予防法の確立を目的とし、日本-スイスの2国間での共同研究を推進している。平成27年度は以下の成果を上げることができた。

1) 正常上皮細胞と変異細胞の境界で生じる細胞競合現象について、様々な手法を用いてそれに関与する分子メカニズムを探索した。そして、様々な生化学的分画法と定量的質量分析法（SILAC法）を組み合わせることによって、複数の細胞競合制御因子の同定に成功した。

この中でも、特筆すべき成果として「細胞競合に代謝の制御が関わっている」ことを発見したことが挙げられる。まず我々は、正常上皮細胞に囲まれたRas変異細胞において、グルコースの細胞内への取り込みや乳酸産生の増加など解糖系が亢進していることを見出した。一方で、ミトコンドリアの内膜の膜電位を測定することによって、正常細胞に囲まれた変異細胞ではミトコンドリアの機能が低下していることが分かった。またミトコンドリアの機能低下の上流でPDK4が重要な制御因子として機能していることを突き止めた。このような解糖系の亢進とミトコンドリアの低下はがんの悪性度獲得に伴って生じるWarburg効果と類似した現象である。さらに、このWarburg効果様の代謝変化が、変異細胞の上皮層からの逸脱を正に制御していることを示した。この研究によって明らかになった、「がんの超初期段階において細胞非自律的にWarburg効果が起こる」という知見は、これまでブラックボックスだったがん発生の機構の解明につながりえる非常に重要で新規なものであるとともに、将来的に新たながん予防法の確立につながる可能性を秘めている。

2) 平成27年6月に一ヶ月間、博士課程大学院生の学生の一人がMoreno研究室に滞在し、ショウジョウバエの遺伝解析技術などの習得に務めた。また、研究代表者の藤田も同時期にMoreno研究室を訪問し、互いの研究進捗状況について報告をするとともに、今後の共同研究についてもディスカッションを行った。このように、平成26年度に引き続き、スイス側との交流を深めることによって、若手研究者の国際感覚の向上と共同研究のさらなる深化を得ることができた。