

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業
戦略的国際科学技術協力推進事業 (スイス)
(英語) International Collaborative Research Program
Strategic International Research Cooperative Program (Swiss)

研究開発課題名： (日本語) 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-
(英語) Preemptive cancer treatments based on detection and elimination of precancerous
cells using cell competition and supercompetition markers

研究開発担当者 (日本語) 遺伝子病制御研究所 教授 藤田 恭之
所属 役職 氏名： (英語) Institute for Genetic Medicine, Professor, Yasuyuki Fujita

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

(和文)

高齢化社会の進行とともに、がんの罹患率は増加の一途をたどっており、がんの新たな予防法の確立は医学に課せられた大きな課題である。申請者達はがんの超初期段階において、正常上皮細胞と変異細胞間で生存を争う「細胞競合」という現象が起こることを世界に先駆けて見出してきた。本プログラムでは細胞競合を利用した革新的がん予防法の確立を目指し、日本とスイスが交流を通じてそれぞれ独自に開発した細胞競合のモデルシステムを相互的に取り組んだ。それによって、初期発がん過程で、正常上皮細胞と変異細胞間で起こる細胞競合に関与する分子群を同定し、それらの機能解析によって、これまでになかった全く新規ながん予防法の確立の足がかりとなる知見を得ることができた。

藤田恭之教授 (北海道大学遺伝子病制御研究所) は、Edardo Moreno 教授 (ベルン大学細胞生物学研究所) との共同研究を進めることによって、正常上皮細胞と変異細胞の境界で生じる互いに生存を争う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。

その結果、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は、世界で初めて哺乳類において「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。正常上皮細胞に囲まれた **Ras** 変異細胞では、解糖系が亢進する一方、ミトコンドリアの機能が低下することが明らかになった。またその上流で **PDK4** が重要な制御因子として機能していることも分かった。これはがんの悪性度獲得に伴って生じる **Warburg** 効果と呼ばれる現象と類似したものであり、がんの超初期段階において細胞非自律的に **Warburg** 効果が起こることは、これまでブラックボックスだったがん発生の機構に迫る重要な知見となることが期待できる。この研究成果は、**Nature Cell Biology** に発表することができた(Kon et al., 2017)。

また、日本-スイス間の研究交流においては、日本、スイス、それぞれの側から若手研究者（学生やポストドク）を相手側の研究室に派遣し、1-3ヶ月の研究プロジェクトを行った。この交換プログラムを通じて若手研究者がさまざまな実験テクニックや知識（日本側では哺乳類培養細胞系、スイス側ではショウジョウバエ）を学ぶとともに、国際的センスや文化的際を習得することができた。また、日本側から派遣した2人の博士課程大学院生は、自分のおこなっている研究が世界でどのように位置づけることができるかを把握することができ、英語によるコミュニケーションの重要性とともに、多くのものを会得することができた。

Moreno 教授とは、今回のプログラムをきっかけに、今後も様々な共同研究を展開することとなった。彼のグループが有するショウジョウバエのシステムと我々の哺乳類の細胞培養・マウスモデルは、共同研究によって相互補完的かつ相乗効果を得ることができ、互いに実感できることができた。このプログラムが終了後も、互いの研究室メンバーの相互派遣や共同研究を持続的に行っていくことをすでに計画している。さらに細胞競合国際シンポジウムを契機に、日本の他の研究グループと Moreno 研究室との共同研究も始まり、二国間の相互交流をさらに深化することができた。このプログラムを通じて、特に学生やポストドクレベルの若手研究者間の相互交流が進み、日本スイスのさらなる交流の深化を図ることができた。このような若手研究者の交流は日本、スイス間の現在及び将来にわたる関係性や協力体制を強化するのに大いに役立つものと期待できる。

(英文)

In this aging society, prevention of cancer is one of the most important social targets to be achieved. However, no effective preemptive cancer treatment has been established, mainly because the events occurring at the initial stage of carcinogenesis remain largely unknown. Recently, Moreno's and Fujita's group have revealed that normal and transformed epithelial cells compete with each other for cell survival; a process called cell competition. In this research proposal, we aim to develop this newly emerging research field and to establish an innovative way to prevent cancer by detecting and treating it from pretumoral stages.

By collaboration with Prof. Eduardo Moreno (Bern University, Institute of Cell Biology), the research group of Prof. Yasuyuki Fujita (Hokkaido University, Institute for Genetic Medicine) has explored molecular mechanisms that regulate cell competition between normal and transformed epithelial cells via various biochemical, genetic and cell biological approaches. Consequently, they have successfully revealed multiple cell competition regulators. Especially, they have discovered, for the first time in the world, that 'metabolic regulation is involved in cell competition'. In

Ras-transformed cells that are surrounded by normal epithelial cells, two metabolic changes occur: increased glycolysis and decreased mitochondrial activity. In addition, PDK4 acts as a crucial upstream regulator for the two metabolic changes. This metabolic alteration is comparable to the Warburg effect that occurs at the later stage of carcinogenesis. This is a novel, important findings that shed light on the events occurring at the initial stage of carcinogenesis, a black box in cancer biology, thus potentially leading to establishment of cancer preventive medicine. These data are published in Nature Cell Biology (Kon et al., 2017).

Prof. Fujita and Moreno has also promoted international interaction between Japan and Swiss. Japanese and Swiss researchers (post-doc and PhD student) have joined the other side of the lab and undertaken a research project for 1-3 months. Through this exchange program, the young researchers have learned a variety of experimental techniques and obtained knowledge of different research fields. Moreover, they have successfully acquired international sense and cultural differences. Two PhD students from the Japanese side could grasp the location of their own research in the world and deeply understand the importance of communication skills in English.

Through this program, Fujita group has started several international collaborations with Moreno group. Even after this program, the two groups plan to continue the exchange program of young researchers between the two countries. Such interactions of young scientists will help strengthen the current and future relationship and cooperation between Japan and Switzerland.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 7 件）

1. Kajita, M., Sugimura, K., Ohoka, A., Burden, J., Suganuma, H., Ikegawa, M., Shimada, T., Kitamura, T., Shindoh, M., Ishikawa, S., Yamamoto, S., Saitoh, S., Yako, Y., Takahashi, R., Okajima, T., Kikuta, J., Maijima, Y., Ishii, M., Tada, M., and Fujita, Y. (2014) Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells. Nature Communications, 31 Jul; doi: 10.1038/ncomms5428.
2. Ohoka, A., Kajita, M., Ikenouchi, J., Yako, Y., Kitamoto, S., Kon, S., Ikegawa, M., Shimada, T., Ishikawa, S., and Fujita, Y. (2015) EPLIN is a crucial regulator for extrusion of RasV12-transformed cells. Journal of Cell Science, 128, 781-789 doi:10.1242/jcs.163113.
3. Yamauchi, H., Matsumaru, T., Morita, T., Ishikawa, S., Maenaka, K., Takigawa, I., Semba, K., Kon, S. and Fujita, Y. (2015) The cell competition-based high-throughput screening identifies small compounds that promote the elimination of RasV12-transformed cells from epithelia. Scientific Reports, 5:15336 doi:10.1038/srep15336.
4. Yamamoto, S., Yako, Y., Fujioka, Y., Kajita, M., Kameyama, T., Kon, S., Ishikawa, S., Ohba, Y., Ohno, Y., Kihara, A., and Fujita, Y. (2016) A role of the sphingosine-1-phosphate (S1P)-S1P receptor 2 pathway in Epithelial Defense Against Cancer (EDAC). Molecular Biology of the Cell, 27(3):491-499.

5. Saitoh, S., Maruyama, T., Yako, Y., Kajita, M., Fujioka, Y., Ohba, Y., Kasai, N., Sugama, N., Kon, S., Ishikawa, S., Hayashi, T., Yamazaki, T., Tada, M., and Fujita, Y. (2017) Rab5-regulated endocytosis plays a crucial role in apical extrusion of transformed cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 114 (12), E2327-E2336.
6. Kadeer, A., Maruyama, T., Kajita, M., Morita T., Sasaki, A., Ohoka, A., Ishikawa, S., Ikegawa, M., Shimada, T., and Fujita, Y. (2017) Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells. *Scientific Reports*, 7:44328. doi: 10.1038/srep44328.
7. Kon, S., Ishibashi, K., Katoh, H., Kitamoto, S., Shirai, T., Tanaka, S., Kajita, M., Ishikawa, S., Yamauchi, H., Yako, Y., Kamasaki, T., Matsumoto, T., Watanabe, H., Egami, R., Sasaki, A., Nishikawa, A., Kameda, I., Maruyama, T., Narumi, R., Morita, T., Sasaki, Y., Enoki, R., Honma, S., Imamura, H., Oshima, M., Soga, T., Miyazaki, J., Duchon, M. R., Nam, J.-M., Onodera, Y., Yoshioka, S., Kikuta, J., Ishii, M., Imajo, M., Nishida, E., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, T., and Fujita, Y. (2017) Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nature Cell Biology*, 19(5):530-541.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「Interface between normal and transformed epithelial cells」 口頭 藤田恭之 京都 第 87 回日本生化学会大会、2014/10/15 国内
2. 「EDAC:Epithelial Defense Against Cancer」 口頭 藤田恭之 中国 Cold Spring Harbor Conference Asia、2014/11/17 国外
3. 「EDAC:Epithelial Defense Against Cancer」 口頭 藤田恭之 横浜 第 37 回日本分子生物学会年会、2014/11/25 国内
4. 「Filamin acts as a key regulator in epithelial defense against transformed cells」 口頭 梶田美穂子 横浜 第 37 回日本分子生物学会年会 2014/11/25 国内
5. 「Cell to Cell competition: survival of the fittest as a system of a cellular society」 口頭 藤田恭之 パリ RISK-IR MEETING 「Integration and Conceptual Framework Meeting」 2015/4/27 国外
6. 「EDAC(Epithelial Defence Against Cancer)」 口頭 藤田恭之 東京 第 67 回日本細胞生物学会 2015/7/1 国内
7. 「Rab5 依存的なエンドサイトーシスは変異細胞の apical extrusion に重要な役割を果たす」 ポスター 齋藤沙弥佳 東京 第 67 回日本細胞生物学会 2015/7/1 国内
8. 「正常上皮細胞と Ras 変異細胞の境界で特異的に機能するタンパク質の探索」 ポスター 八子優太 東京 第 67 回日本細胞生物学会 2015/7/1 国内
9. 「EDAC(Epithelial Defence Against Cancer)」 口頭 藤田恭之 名古屋 第 74 回日本癌学会学術総会 2015/10/8 国内
10. 「Cell Competition and Warburg effect」 口頭 藤田恭之 東京 第 46 回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム 2015/11/18 国内
11. 「Competitive interactions between normal and transformed epithelial cells」 口頭 藤田恭之 神戸 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 2015/12/1

国内

12. 「EDAC(Epithelial Defence Against Cancer)は、がん細胞のワールブルグ効果様代謝変化を誘因し、組織より排除する」 口頭 昆俊亮 神戸 第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会大会 合同大会 2015/12/1 国内
13. 「Ras5 依存的なエンドサイトーシスは変異細胞の apical extrusion に重要な役割を果たす」 口頭 齋藤沙弥佳 神戸 第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会大会 合同大会 2015/12/1 国内
14. 「Cell competition in mammalian carcinogenesis」 口頭 藤田恭之 フロリダ CELL COMPETITION IN FLIES AND MICE in The Allied Genetics Conference 2016 2016/7/16 国外
15. 「細胞競合がもたらすワーブルグ効果様の代謝変化」 口頭 藤田恭之 横浜 第75回日本癌学会学術総会 2016/10/7 国内
16. 「ワールブルグ効果様代謝変化は変異細胞を上皮層より排除する」 口頭 昆俊亮 横浜 第75回日本癌学会学術総会 2016/10/7 国内
17. 「Cell competition and Warburg effect」 口頭 藤田恭之 横浜 第39回日本分子生物学会年会 2016/11/30 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 細胞競合について、藤田恭之、「立命館慶祥中学校 中学3年研究室訪問」北海道大学遺伝子病制御研究所、2014/10/1、国内
2. 細胞競合について、藤田恭之、「NEXT Forum2014」ニコファーレ、2014/10/24、国内
3. 細胞競合とがん、良貨が悪貨を駆逐する、藤田恭之、「第2回お茶の水サイエンス倶楽部」ソラシティカンファレンスセンター、2014/12/8、国内
4. 細胞競合について、藤田恭之、「札幌北高校生の職場訪問」北海道大学遺伝子病制御研究所、2016/1/6、国内
5. 細胞競合について、藤田恭之、「北星学園女子高等学校生訪問」北海道大学遺伝子病制御研究所、2016/3/14、国内
6. 細胞競合について、藤田恭之、「札幌北高校生の職場訪問」北海道大学遺伝子病制御研究所、2017/1/5、国内

(4) 特許出願

公開を希望する特許なし。