

細胞競合について

語るときに 僕の語ること

京都大学
生命科学研究科

井垣 達吏
Tatsushi Igaki

研究というのは自分が何を知りたいのか、つまり何をクエスチョンに掲げるのかがすべてと言っていると思いますが、そこがまた一番難しいところでもあります。誰もが認める重要なクエスチョンならとっくの昔に大勢の人が解き始めていて、自分が一番の開拓者になるのはまず無理です。ではどうすれば自分独自の重要なクエスチョンを人にばれないように密かに見つけ出せるのでしょうか？そのコツを知っている人は、今とてもハッピーに研究をしている人かもしれません。そんなこと考えたこともなかった、という若手の皆さん、大丈夫です。ヒントは周りにゴロゴロ転がっています。ある研究者がどうやってそのクエスチョンに辿り着いたのか、そういうことを聞くのはとても勉強になるし味わい深いです。ぜひいろんな先輩研究者に聞いてみてください。僕自身はまだまだ未熟者であり参考にならないかもしれませんが、自分なりにいつも思っているのは、ある生命現象の仕組みを直感的に想像できない時がチャンスだと

いうものです。既存のコンセプトで説明できそうにない現象には、これまでにない新しいコンセプトが含まれているということです。



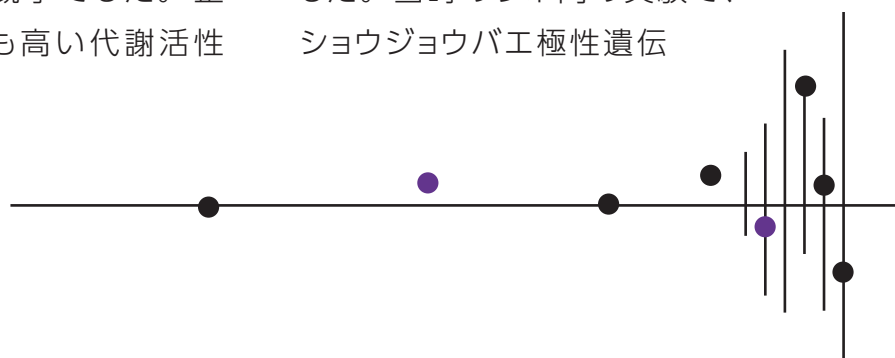
そう、細胞競合の最大の面白さは、その仕組みを直感的に想像するのが難しいところにあると思っています。ある変異細胞が単独では生きられるのに、隣に野生型細胞がいると細胞死を起こしてしまうという現象は、他に似た生命現象が存在しません。いや、神経細胞同士の栄養因子の取り

合いがあるじゃないか、と言われるかもしれませんが、それは限られた量の栄養因子に依存した神経細胞集団が起こす特別な椅子とりゲームで、栄養因子が不足した細胞がアポトーシスを起こす機構も既にわかっています。一方で細胞競合の場合は、単独集団では椅子とりゲームをしないで生きられる変異細胞が、隣に野生型細胞が存在するという状況になると細胞死を起こします。そんなことがどうやって起こりうるのでしょうか？野生型細胞はいつでも隣の細胞を殺してしまえるような恐るべき潜在能力を持っているのでしょうか？いや、待ってください、野生型細胞が隣の変異細胞を殺していると思われがちですが、そういうことは証明されていません。隣に野生型細胞がいることを認識して、変異細胞が勝手に自爆している可能性だってあるわけです（むしろその方が理にかなっているかもしれません）。考えれば考えるほど、種明かしをうまく想像することができません。

とはいえ、2002年にMorataらによって最初に提案された細胞競合の分子メカニズムは、ショウジョウバエ組織中に存在する栄養因子（Dpp：BMP/TGF β ホモログ）の取り合い競争でした。正常細胞は変異細胞よりも高い代謝活性

に起因する高いエンドサイトーシス活性をもっていて、そのため多くのDppを捕獲できるが、その分隣の変異細胞のDpp捕獲量が減るために変異細胞がJNK依存的な細胞死を起こすというものでした（Moreno *et al.*, Nature, 2002）。限られた資源をめぐる生存競争（つまり細胞間の適者生存；Milan, EMBO Rep, 2002）を想起させる非常にエレガントなアイデアで、研究者の頭の良さが光ります。しかし、その後のJohnstonやBakerらの解析から、細胞競合におけるDppの役割は控えめに言ってもメジャーではないだろうということが示され（de la Cova *et al.*, Cell, 2004; Tyler *et al.*, Genetics, 2007）、メカニズム解析は一旦振り出しに戻ることになりました。細胞競合研究が大きく動き出したのは、その頃からだと思います。

僕は学位を取ってすぐの2003年の夏からアメリカのYale大学に留学していて、2004年に発表されたMycによるスーパーコンペティションの2つの論文（de la Cova *et al.*, Cell, 2004; Moreno and Basler, Cell, 2004）なんかは穴が開くほど読んでいました。当時のラボ内の実験で、ショウジョウバエ極性遺伝



子 **scribble** の変異細胞は過剰に増殖して腫瘍化するが、モザイククローンを作って正常細胞と共存させるとなぜか組織から消えてしまうということを知っていたからです。なんて面白い現象なんだと、最初に知った時は顎が外れそうになりましたが、周りのラボメンバーはそこまで感動していなかったみたいです。僕にはこの細胞排除現象が魅力的すぎて、最初にボスからもらった腫瘍悪性化に関するプロジェクトを早々にまとめたからは勝手にこの現象の解析を進めました。そして、ショウジョウバエ TNF ホモログである **Eiger** を欠損させた組織では、正常細胞に囲まれた **scribble** 変異細胞が排除されずに腫瘍化することを見つけました。この現象を初めて蛍光実体顕微鏡下で目の当たりにした時、心臓のバクバクが止まりませんでした。なんだかよくわからないけどこれは凄い、新しい現象を見ているという自覚がありました。この現象にはちゃんと特別なメカニズムが存在しているということを確認できたからです。パソコンの前に座っているボスではなく、最前線で道無き道をかき分けながら実験を進めている研究者のみに与えられる感動の瞬間です。なんだかよくわからない、というのが特にいいと思いました。そうでないと面白くないからです。

Eiger が JNK 経路を活性化して細胞死を起こすことは既に大学院時代に見つけていたので (Igaki *et al.*, EMBO J, 2002)、**scribble** 変異細胞が細胞死を起こす機構はすぐにわかるだろうと思いました。でも、なぜ周りに正常細胞があるときにのみ細胞死を起こすのかはうまく想像できませんでした。仕方がないのでまずは **Eiger** が **scribble** 変異細胞内で活性化する機構を明らかにして 1 報目の論文にしようと考えました。しかし、そう簡単にはいきませんでした。**Eiger** の発現解析を行ったところ、なんと **scribble** 変異細胞内で **Eiger** の発現量が明らかに落ちていることがわかり、またしても顎が外れそうになりました。それでもしつこく実験を繰り返していると、**scribble** 変異細胞内で **Eiger** の細胞内局在も少しおかしいことに気づきました。**Eiger** は TNF なので通常は細胞膜に局在しますが、**scribble** 変異細胞では細胞質にもドット状に存在していたのです。そして、このドットが Rab5 陽性の初期エンドソームであることがわかりました。さらに、JNK の活性化もエンドソームで強く起こっていることがわかりました。様々な細胞表面受容体のシグナルがエンドソームで活性化することが知られていますが、**Eiger**-JNK 経路も同様の



機構で活性化すると考えられました。腫瘍化してしまうような生体にとって危険な **scribble** 変異細胞は、周囲を正常細胞に囲まれると **Eiger-JNK** 経路を活性化して細胞死を起こして生体から除去されることがわかったのです（現在では細胞競合現象の一つ、**tumor-suppressive cell competition** と呼ばれています）。

興奮冷めやらぬまま、一気に論文を書き上げました。ちょうどその頃、日本の学会に呼んでいただいたので、2週間ほどの一時帰国の間に全国6つのラボを回ってセミナーを（無理やり）させていただきました。なんとそれがきっかけで、その3ヶ月後に神戸大学医学部で独立ポジションをいただけるという幸運に恵まれました。勢いだけで走り続けていたポスドク5年目の出来事です。「学位を取って以降は全てのトークをジョブトークと思え」とはよく言われますが、まさにそれが現実に起こったのです。引っ張っていただいた先生方には今でも足を向けて眠れません。



挿絵 / 浦田 悠子

