

細胞競合について

語るときに 僕の語ること

京都大学

生命科学研究所

井垣 達吏

Tatsushi Igaki

小さい頃テレビでヒーローアニメを観ていて、主人公たちはなぜ初めから必殺技を出さないのかといつも気になっていました。マジンガーZならまずはロケットパンチではなく最初からブレストファイヤーを出せばいいし、勇者ライディーンなら初めからゴッドバードにチェンジすれば敵を簡単にやっつけられるのにと感じていました。いやいや、それは水戸黄門が最初から印籠を出したり遠山の金さんが初めから桜吹雪を見せたりしないのと同じじゃないか、と言われるかもしれませんが、そんなことはありません。黄門さまや金さんは最初は平民になりすまして事の真相を見極めてから正体をバラすことに大きな意味があるわけですが、ヒーローの敵は登場した瞬間から誰がみても悪者なので、できる限り早く倒すことに異論を唱えるような登場人物はまず出てきません。それに、ヒーローたちは最初から必殺技を使っておけば敵の攻撃で少なからぬダメージを毎回受けずに済むわけです。もちろん、一瞬で敵を倒したらテレビ

的にはちょっと具合が悪いんだろうなということは子供ながらにわかっていました。しかし、必殺技を使えばいつでも倒せるのに毎回最後まで使わないというのは理屈が通らず、どうしても納得いきませんでした。理由を知りたいというのではなく、苛立ちに近い感覚です。単に可愛げのないガキだったということかもしれませんが、当時のごく純粋にそう感じていました。

実は、自然界ではそのような必殺技の出し惜しみのようなことは決して起こりません。敵に襲われそうになったハリネズミは初めから必殺技のハリを出しますし、スカンクは毎回必殺技のおならで敵を撃退します。襲ってきた肉食獣に対してまずは爪や足で応戦して、どうしても歯が立たず食べられそうになったところで最後におならを出して敵を撃退するようなスリリングなスカンクを見たことはありません。彼らは最初から惜しげもなく必殺技を繰り出して、敵を一撃で倒します（もし僕がスカンクでもそうします）。そ

れゆえにハリネズミやスカンクは、独自の必殺技をもった孤高の存在として全ての肉食獣たちから（おそらく）一目置かれているのです。



前置きが長くなってしまいましたが、厳しい研究の世界で戦っていくためには、自分独自の必殺技をもち、それを惜しみなく使いながら勝負していくことが大事だと思っています。世界を圧巻している研究者たちを見ると、明らかに自分の必殺技をもっていて、それをとても有効に使っていることが多いです。それは別に最新鋭でなくても、世界トップレベルの技術でなくても構いません。自分の強みが凝集された独自のスタイルであれば OK です。僕はこれまで、自分の超楽観的な性格に何度も救われてきた気がします。どんな悲惨な状況になっても、その中からポジティブなものを見つけ出すことは得意かもしれません。ただこの必殺技は、悲惨な状況下でのみ効果を発揮するので、日常的には使えません。日常的に使え

る必殺技となると、僕の場合はショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングです。スクリーニングはくじ引きのようなものなので、一見脳無しの戦略のように思えるかもしれませんが、そんなことはありません。どのようなスクリーニング系を組むかによって、取れてくる遺伝子は全く変わってきます。つまり、目的の遺伝子を取るためにスクリーニング系にどのような独自の工夫を組み込めるかが鍵になります。幸運なことに、僕らがこれまでに同定することのできた細胞競合に関わる遺伝子のほとんどは、ショウジョウバエの遺伝学的スクリーニングで見つけてきたものです。スクリーニングの作業は基本的にとても泥臭くて、とてもきつくて、本当に心が折れそうになることもあります。そういう時にはもう一つの必殺技（超楽観主義）でなんとか乗り切ります。そう、これら2つの必殺技はセットになっているわけです。どちらが欠けてもダメということです。

さて、2004年にMorenoやJohnstonのグループからスーパーコンペティション現象が報告されたあたりから (de la Cova et al., Cell, 2004; Moreno and Basler, Cell, 2004)、細胞競合に関わる遺伝子の探索が複数のグループによってショウジョウバエで開始されました。MorenoやJohnstonのグループは、主にMycによるスーパーコンペ

ティションの系を用いて細胞競合の勝者や敗者で特異的に発現変動する遺伝子を探索し、MorenoらがCa²⁺チャネルFlower (Rhiner *et al.*, *Dev Cell*, 2010) や基底膜構成分子SPARK (Portela *et al.*, *Dev Cell*, 2010)、カルモジュリン様タンパク質azot (Merino *et al.*, *Cell*, 2015)を、Johnstonらが自然免疫シグナル因子 (Meyer *et al.*, *Science*, 2014) をそれぞれ細胞競合の制御因子として報告しました。Bakerらは、Minute変異による細胞競合の系を用いて、細胞競合のサプレッサー変異の遺伝学的スクリーニングを開始しました (Tyler *et al.*, *Genetics*, 2007)。そして僕らはもちろん、必殺技の遺伝学的スクリーニングを用いて、scribble変異による細胞競合を正や負に制御する遺伝子の探索を開始しました。一方、細胞競合の発見者でも

あるMorataらは、僕らのscribble変異によるtumor-suppressive cell competitionの報告 (Igaki *et al.*, *Dev Cell*, 2009) を受けて、それまでのMinute細胞競合の解析からがん制御における細胞競合の解析へとシフトしました。当時VincentラボでポストドクをしていたPiddiniが細胞競合研究に参入してくるのは、もう少し後の話になります。まずはこれら6つの研究グループが中心となって、ショウジョウバエにおける細胞競合の分子機構の解析が進められていくことになります。それぞれが少しずつ異なる細胞競合のモデル系を用いたことは、その後の方向性を決める1つの要因になったかもしれません。