

課題番号 36

転移性がん微小環境を制御する局所・全身性シグナルの解明

[1] 組織

代表者：中嶋 悠一郎
(東北大学学際科学フロンティア研究所)

対応者：菅野 新一郎
(東北大学加齢医学研究所)
安井 明
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 20 万

[2] 研究経過

がんは現在も先進国での死因の上位に位置し、特に転移は悪性腫瘍の特徴であるとともに、患者を死にいたらしめる重篤症状の1つである。がんの進展には腫瘍細胞への変異の蓄積だけでなく、腫瘍細胞と周囲の非腫瘍細胞間での相互作用からなる「微小環境」の形成や、腫瘍が分泌する因子によって全身の臓器の恒常性が破綻する「全身性応答」の重要性が示唆されている。しかしながら、どのような腫瘍由来の因子と宿主環境の相互作用によって全身性応答が制御され、また全身性応答と微小環境が互いにどのように影響するのか、その仕組みの多くは不明である。本研究では、申請者が確立したショウジョウバエ腫瘍組織の移植モデルを用いて、転移性がんの微小環境を制御する局所・全身性応答の分子メカニズムを体系的に明らかにすることを目的とした。

ショウジョウバエ腫瘍組織の成虫個体への移植によって、悪性腫瘍が引き起こす症状の多くが宿主個体で観察される。これまでに、非腫瘍組織でストレスシグナルの上昇とそれに伴う腫瘍増殖という、腫瘍細胞との微小環境の形成が観察された。また悪性腫瘍は全身の代謝状態の変化やオートファジーの誘導を伴うことから、腫瘍、微小環境、全身性応答という相互作用の存在が示唆された。本実験系において、宿主生体内での非腫瘍組織の遺伝子発現や体液中のタンパク質・代謝産物をオーミクス解析することで全身性応答に関与する因子を見出し、遺伝学的手法によってそれら因子の微小環境への関与を明らかにすることを目指している。

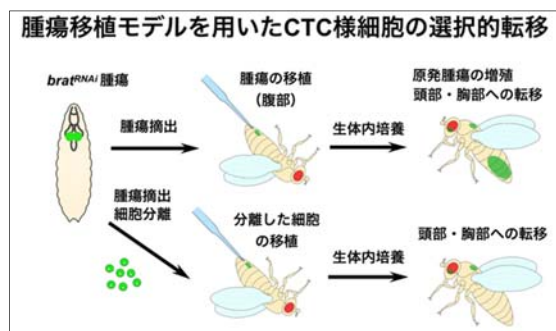
加齢研担当教員である菅野博士らとともに、トランスクリプトームやプロテオーム解析で明らかとなる候補因子の詳細なバイオインフォマティクス解析を行うことで、関与因子のネットワーク解析およびキー分子やパスウェイの絞り込みを行う。また、キー分子については安井博士、菅野博士らと相互作用タンパク質をプロテオミクス解析する。さらにヒト細胞での結果と比較解析することで、腫瘍進展に関与する重要な共通因子が見出されると考えられる。本研究の遂行によって、生体内での腫瘍・非腫瘍間および臓器間コミュニケーションを制御する分子基盤の解明が期待される。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、昨年に引き続いて採択され、以下に示す研究成果を得た。

(1) ショウジョウバエ幼虫の脳組織においてヒト TRIM3 ホモログである *brat* 遺伝子をノックダウンすると脳腫瘍を誘導することができる (*brat^{RNAi}* 腫瘍)。GFP 陽性の *brat^{RNAi}* 腫瘍の一部を成虫個体に移植して観察したところ、宿主の腸管付近での原発腫瘍の増殖と、原発巣から離れた胸部や頭部への腫瘍の局在が観察された。頭部における腫瘍細胞の一部は、脳に浸潤している様子も観察されたことから、転移能を有することが明らかとなった。さらに、宿主内での *brat^{RNAi}* 腫瘍は原発腫瘍から分離して球形状の循環腫瘍細胞様の振る舞いを示していた (図)。また、非腫瘍組織での JNK を介したストレス応答を見出した。現在、頭部への選択的転移を制御する宿主側因子を同定するために、宿主脳の RNA-seq 解析を行なっている (サンプル submit 済み)。



(2) ショウジョウバエ幼虫での機能欠失で脳腫瘍誘導することが知られている Pins (LGN ホモログ)と相互作用する因子を網羅的に解析するため、Pins の大腸菌発現系(GST-Pins)を作成して相互作用因子の探索を始めた。相互作用因子については、今後プロテオミクス解析を行う予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究では、腫瘍-宿主間コミュニケーションにおける局所的な相互作用と全身性応答に着目することで、がんの進展に関与する分子、細胞、個体の表現型を1つの生体モデルで解析することができる。オーミクス解析と遺伝学的操作を組み合わせることで宿主因子を起点とした生体内での腫瘍と非腫瘍間相互作用を制御する分子基盤の解明を今後精力的に行う予定である。ショウジョウバエで見つけた関与因子については、保存された因子に注目することで、新規のがん治療法の開発に示唆することが期待される。本共同研究の成果は、新しい研究領域の開拓(2019年度の挑戦的萌芽研究への採択)に結びつき、今後のさらなる発展が期待されている。

[4] 成果資料

令和元年度における本研究成果を直接示す論文成果はない。関連する論文成果および学会・研究会発表を以下に記す。

原著論文:

(1) *Nakajima Y, Lee ZT, McKinney SA, Swanson SK, Florens L, Gibson MC. "Junctional tumor suppressors interact with 14-3-3 proteins to control planar spindle alignment" *Journal of Cell Biology*. 218(6):1824-1838, 2019.

学会・研究会発表:

(1) ショウジョウバエ個体における腫瘍-宿主間相互作用を介した転移・増殖メカニズムの解析
河井陽一, 長谷川景太, 倉永英里奈, 中嶋 悠一朗
新学術領域「細胞ダイバース」第3回若手ワークショップ, 熱海 (2020年2月13日)

(2) ショウジョウバエ個体を用いたがんモデルによる腫瘍-宿主間相互作用の理解
中嶋悠一朗
新学術(シンギュラリティ×細胞ダイバース)合同ワークショップ, 東京 (2020年1月23日)

(3) "Dissecting mechanisms of tumor growth and metastasis during tumor-host interactions in

Drosophila"

中嶋 悠一朗

The 9th EMT International Association Meeting- Early Career Researcher Symposium, Kumamoto, Japan (2019年11月10日)

(4) "Tumor growth and metastasis through tumor-host interactions in *Drosophila*"

河井陽一, 長谷川景太, 倉永英里奈, 中嶋 悠一朗

Tohoku University Thematic Forum for Creativity "Cancer - from Biology to Acceptance -" 東北大学加齢研 (2019年9月24日)

(5) "Non-autonomous stress responses during tumor-host interactions in *Drosophila*"

中嶋 悠一朗

Tohoku University Thematic Forum for Creativity "Cancer - from Biology to Acceptance -" 東北大学加齢研 (2019年9月24日)

(6) ショウジョウバエ腫瘍移植モデルにおける細胞ダイバーシティー

長谷川景太, 河井陽一, 倉永英里奈, 中嶋 悠一朗

細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御 第4回 公開シンポジウム, 理研BDR,神戸 (2019年6月27日)

(7) ショウジョウバエ腫瘍-宿主相互作用における細胞ダイバーシティーの理解

中嶋 悠一朗

第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会, 神戸 (2019年6月25日)

(8) "Non-autonomous stress responses in the host intestine function as a tumor-suppressive mechanism in *Drosophila*"

Yu-ichiro Nakajima

Barcelona BioMed Conference *Drosophila* as a cancer model, Barcelona, Spain (2019年4月9日)