



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the Effect of Sequential Oncogenic Mutations on Cell Competition [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	小橋, 功紀
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14689号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83110
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KOHASHI_Koki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 小橋 功紀

学 位 論 文 題 名

Study on the Effect of Sequential Oncogenic Mutations on Cell Competition

(多段階発がんにおける細胞競合の関与の研究)

がんは多臓器へ転移することで個体を死へと至らせるため、早期診断法の確立が望まれている。しかし、発がんの初期段階では正常組織と見かけ上はほとんど変わらないため、診断が困難である。これらの理由から、発がんの初期段階で見られる特徴的な細胞の挙動や分子メカニズムを明らかにすることは、がんの早期診断法の確立への貢献が期待され、予防医学といった観点から社会的にも重要かつ解決すべき課題である。当研究室では、がんの初期段階を模倣する系として、正常上皮細胞層中にがん変異を持つ細胞をモザイク状に誘導する系を確立し、哺乳類正常上皮細胞層中に出現したがん遺伝子 *Ras* や *Src* などの変異細胞が細胞層の頂端側(がん細胞の浸潤とは逆方向)へと排除される細胞競合現象を見出してきた。しかし、多くのがん組織で *Ras* 変異が認められることから、*Ras* 変異細胞が蓄積する条件が存在することが考えられた。がんの発生過程では複数の遺伝子変異が多段階に蓄積している。実際に大腸がんなどでは変異が蓄積する順番が発がんに重要であることが知られており、*Ras* 変異細胞が排除されないためには、*Ras* 変異が生じる際のバックグラウンドが重要であることが考えられる。本研究では、他のがん変異がすでに生じている上皮細胞層中に、さらなる変異として *Ras* 変異を誘導した際の *Ras* 変異細胞に着目し、多段階発がんにおける変異の蓄積と細胞競合の関係について検討した。

本研究では、ヒトの複数のがんでは *Ras* 同様に変異が認められるがん抑制遺伝子 *Scribble* に着目した。*Scribble* 変異細胞層中の1つの細胞に *Ras* 変異が入ると、正常細胞層中で見られるような *Ras* 変異細胞の排除が有意に抑制され、基底側へ突起を多く伸ばす様子が観察された。さらに、この *Scribble/Ras* 二重変異細胞に隣接する *Scribble* 変異細胞では細胞死が起これ、死細胞が *Scribble/Ras* 二重変異細胞に貪食される現象も観察された。つまり、正常細胞層中では敗者となり細胞層から排除されてしまう *Ras* 変異細胞が、*Scribble* 変異細胞層中では周囲を駆逐していく勝者へと変わり得ることが示唆された。細胞死の原因を特定するため、細胞内の ROS (Reactive Oxygen Species) レベルを測定したところ、*Scribble/Ras* 二重変異細胞に加えて隣接する *Scribble* 変異細胞で高いレベルの ROS を検出した。さらに、抗酸化物質である Trolox を添加すると、*Scribble/Ras* 二重変異細胞による突起の形成、周囲の細胞死、貪食が抑制された。これらの結果は、変異蓄積による細胞競合現象の変化に ROS が関与していることを示している。この検出された ROS は *Scribble/Ras* 二重変異細胞におけるミトコンドリア内膜の膜電位の上昇によるものであることも明らかにしている。

これらの研究結果は、変異の蓄積が細胞競合現象の運命に影響を与えることを示した点で新しく、さらに発がんの初期段階だけでなく中期段階においても細胞競合が関与する可能性を示した。本研究によって、未だ不明点が多く存在する多段階発がん過程における変異の順番を規定するメカニズム、新たながん進展メカニズムの解明が期待できる。