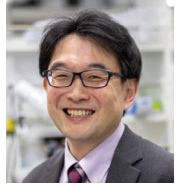




# 健康が持続する身体を再現よく作り出す 細胞連携機構

微生物病研究所 生体統御分野

教授 石谷 太

Researchmap <https://researchmap.jp/read0148831>

## 研究の概要

成人の体内で生じた不良な細胞が癌などの疾患を引き起こすことはよく知られている。我々は本研究により、身体が作られる発生過程でも不良な細胞が頻繁に作られてしまうことと、作られてしまった不良細胞を感知して排除する機構が存在し、その働きによって健康が持続する身体を再現性よく作り出すことができることを見出した。加えて、この不良細胞排除機構（「細胞競合」とも呼ばれる）のマーカーマンとしてFoxo3などを同定した。また、不良細胞排除機構の機能が破綻すると、不良な細胞が内包された身体が形成されてしまい、結果、運動機能の発達に異常が生じたり、癌が生じたり、老化症状が早期に生じたりしてしまうことも明らかにした。

この不良細胞排除機構が高い再現性で健康が持続する身体を作り出すのに必須の役割を果たすことを見出した。また、この不良細胞排除機構のマーカーマンとしてFoxo3などを同定した。

## 研究の意義と将来展望

本研究は、身体づくりの早期での細胞活動が将来の健康に影響を及ぼしうることを、言い換えると、成体での疾患や老化の原因が実は発生期に起因する可能性を示している。また、同様の不良細胞排除機構が成体で活動し、癌などの疾患発症を防いでいる可能性も示している。本研究によって同定したマーカーマンを利用して、この機構の生涯にわたる機能が明らかにすることにより、免疫細胞を介さない新たな生体防御機構を明らかにできるだろう。

## 研究の背景と結果

健康が持続する身体を作るためには発生過程でバラエティに富んだ細胞を秩序正しく配置する必要がある。しかし、その過程では、細胞の活発な分裂増殖や移動の結果として、複製エラーや情報伝達の揺らぎなどが生じてしまう。では、こうした揺らぎが存在する中で、どのようにして同じ形と機能を持った身体を再現よく作り出すことができるのだろうか？この問いに答えるには、動物体内で不規則に生じる揺らぎとその対処メカニズムを解析する必要があるが、従来の技術ではこれを行うことができなかった。我々はイメージングに適した小型魚類ゼブラフィッシュを用いて、揺らぎを解消する細胞連携機構の活動を捉えることに世界で初めて成功した。具体的には、動物胚ではWntシグナルと呼ばれる細胞運命制御機構が適切な部位で活性化あるいは不活性化されることで場に適した神経細胞が誘導されるが、我々の解析により、不適切な場所でWntシグナルが活性化・不活性化された不良細胞（揺らぎ細胞）が頻繁に生じることが判明した。詳細な解析の結果、胚の細胞が細胞間張力によって互いの状態を監視し合っており、不良細胞が出現すると、それによって生じる細胞間張力の変動を利用して隣接細胞が不良細胞の出現を感知し、不良細胞に細胞死を誘導することが明らかになった。また、脊髄神経細胞や筋肉細胞の配置決定プロセスにおいても、それを制御するShhシグナルの活動がプログラムに反して頻りに揺らぐことや、その揺らぎが同様の機構によって封じ込められていることも見出した。重要なことに、この機構を強制的に抑制すると、自然発生した不良細胞が殺されずに蓄積し、ニューロンや筋肉細胞が誤った場所に形成されて運動機能の発達などに異常が生じ、一部の個体では、成長に伴って腫瘍や早老の症状が生じた。すなわち、

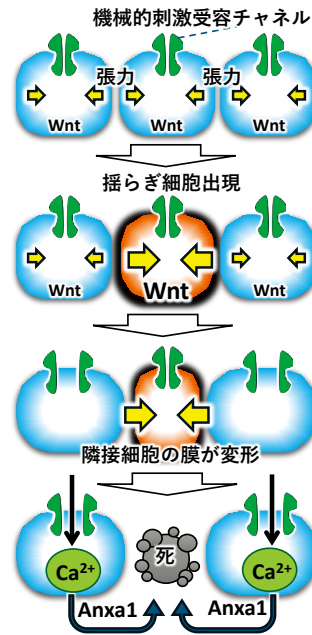


図1) 不良細胞の出現と排除

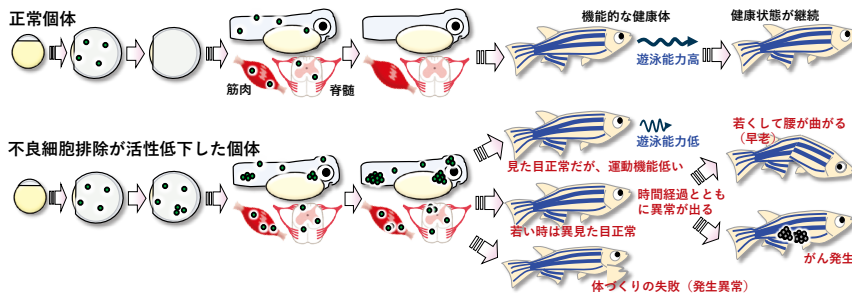


図2) 発生期の不良細胞排除が将来の健康持続を支える

|       |   |
|-------|---|
| 特許    |   |
| 論文    | Aoki, Kana; Ishitani, Tohru et al. Mechano-gradients drive morphogen-noise correction to ensure robust patterning. Science Advances. 2024, 10, 2357. doi: 10.1126/sciadv.adp2357<br>Matsumoto, Kana; Akieda, Yuki; Ishitani, Tohru et al. Foxo3-mediated physiological cell competition ensures robust tissue patterning throughout vertebrate development. Nature Communications. 2024, 15, 10662. doi: 10.1038/s41467-024-55108-x |
| 参考URL | <a href="https://ishitani-lab.biken.osaka-u.ac.jp/">https://ishitani-lab.biken.osaka-u.ac.jp/</a>   |
| キーワード | 不良細胞排除機構、細胞競合、細胞連携  |