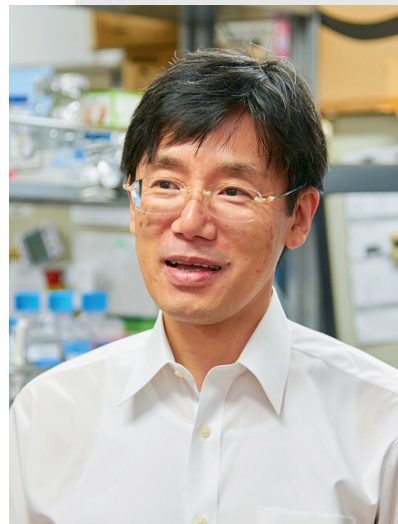


さまざまな生き物が暮らす生態系では、生き物同士がすみかや餌、異性などの獲得で競合し、その環境に対してより適した者が生存する「適者生存」が繰り返されてきた。同様のことが細胞レベルで起きている。1975年、シヨウジョウバエを使った研究において発見された「細胞競合」という仕組みだ。性質の異なる細胞が並んで存在しているとき、その境界面で細胞同士「競合」が起こる。そこでは、その環境に適したほうの細胞が徐々に増えていき、もう一方の細胞は排除されて死んでいく。ただし、競合となるような細胞がなく、単一の細胞だけで存在している場合は細胞死が起こらない。あくまでも競合相手がいるときだけ起きる。では、なぜ生体内で細胞同士が競合する必要があるのか。理由の

Research Worker Number 24

傷ついた肝細胞を排除して恒常性を維持する細胞自身による品質管理機構を発見

難治疾患研究所 発生再生生物学分野 仁科博史教授



にしな・ひろし
1985年東京大学理学部生物化学科卒業。1990年同大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了。日本学術振興会特別研究員、東京工業大学生命理工学部助手、カナダ・トロント大学／オンタリオ癌研究所博士研究員、東京大学薬学部助教授等を経て、2005年より現職。主な研究分野は、シグナル伝達、発生、再生。最近の研究成果としては「3D臓器形成遺伝子の同定に成功」（2015年3月プレスリリース）など。

1つは、細胞の品質を制御するためだと考えられている。発生期に生じる異常細胞を排除して、細胞の質と数が正常な組織を形成するというのだ。

鍵を握るのは、YAPというタンパク質。YAPタンパク質を介するシグナルが、細胞の数を制御し、結果として器官サイズを制御する。この制御がうまくいかないと無闇に細胞が増え続け、単に器官が大きくなりすぎるだけでなく、そこから癌が発症することが分かっている。

排除された損傷細胞が貪食される様子を観察

YAPタンパク質を介した細胞競合の働きや仕組みの解明が進む中、難治疾患研究所の発生再生生

物学分野の仁科博史教授らは、この仕組みが「脊椎動物の器官の品質管理」として機能していることを見つけた。発想の元にあるのは「発生」と「再生」の視点だ。

「私たちは、発生の中でも脊椎動物の器官形成や恒常性の維持というプロセスに着目してきました。受精卵から発生した細胞や器官が恒常性を維持する機構としては免疫系が知られていますが、私たちは免疫系とは違うやり方で異常細胞を積極的に排除する仕組みがあるのではないかと考えました。そして、マウスの肝臓の細胞で、細胞競合に似た現象を発見しました」

肝臓では、肝臓特有の血管（類洞）に挟まれるように存在するヘパトサイト（肝細胞）が代謝や解毒

といった働きをしている。肝臓はアルコールや薬物などのストレス刺激にさらされやすいが、損傷した肝細胞が残ったままになっていると、肝硬変や肝がんの原因になる。そのような病気の発症を予防するために、損傷した肝細胞を排除することが必要になる。

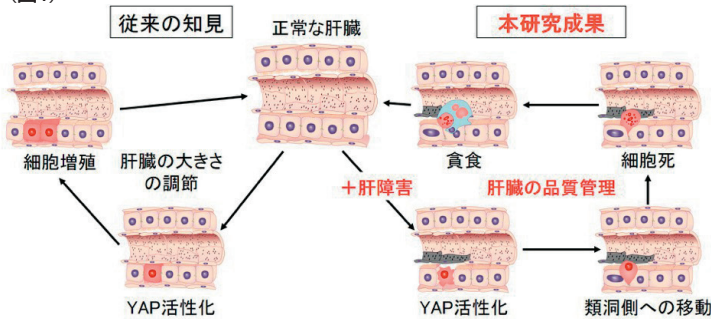
仁科教授は、傷ついた肝細胞がどのように排除されているかを見るため、活性化YAPをマウスの肝細胞に導入。その上で肝細胞を損傷させると、傷ついた肝細胞だけが類洞側に抜け出し（移動）、細胞死を経て、肝細胞内マクロファージのクッパー細胞に貪食されることが分かった（図1）。

さらに、活性化YAPを導入した肝細胞を粘り強く観察し続け、クッパー細胞に食べられる瞬間の像を捉えることにも成功した（図2）。

細胞間の物理的な力に反応しYAPタンパク質が活性化

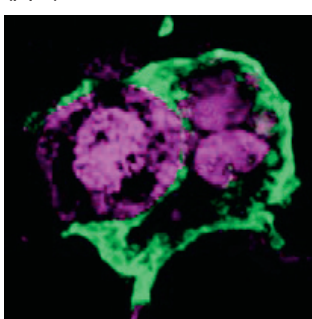
仁科教授は今回の発見以前からYAPの可能性を探ってきた。これまでの研究では、脊椎動物の体の三次元構造を形成する上でYAPが重要であることや細胞が重力

(図1)



従来の知見ではYAPタンパク質は肝臓のサイズを調整することが分かっていたが、本研究ではYAPが損傷した肝細胞を選択的に排除し、肝臓の品質管理を担っていることが明らかになった。

(図2)



YAP活性化障害肝細胞(赤紫色)が、肝臓に常在するマクロファージであるクッパー細胞(緑色)に貪食されている像。

で潰れない仕組みを発見した他、培養細胞を使つて異常となった上皮細胞が除去される仕組みを明らかにした。

中でも、培養細胞による研究では、今回の研究成果に直結する重要な発見があった。ディッシュ上の培養細胞でYAPを活性化し、細胞層から異常細胞が排除される様子を観察したところ、異常細胞が自ら抜け出るのはなく、周囲の細胞が押し出しているということが分かった。

「YAPは物理的な力および周边环境の硬さや柔らかさによつて活性化されるというユニークなタンパク質です。細胞の状態が安定して繋がりが合っているときは反応しないのですが、細胞の一部が異常になるなどして力のかけり具合に変化があると、隣接する細胞にシグナルが送られる。そのシグナルを受けた周辺の細胞が力を加えて、異常細胞を押し出して恒常性を維持しているのだと考えられます」

がんの発症を予防する先制医療法の開発にも期待

若いマウスと高齢マウスとで肝臓の再生能を比較すれば、当然な

が若いマウスのほうが高い。ところが、YAPを活性化することで高齢マウスでも肝細胞の再生能が改善する。加齢によりYAPの発現が減少して細胞の恒常性維持機構がうまくいかなることになることが、がん発症に関係しているとも考えられる。

今回の発見は、獲得免疫系とは独立した細胞レベルの品質管理機能。その機構が明らかになれば、がん発症の予防など、これまでにない先制医療法の開発に結びつく可能性があると仁科教授は期待を寄せる。

実用化を視野に入れ、臨床系研究者との共同研究も進めているところだ。仁科教授は今後の展望を次のように語る。

「YAPによる細胞の品質管理の分子メカニズムはかなり明らかになってきたので、次のステップではYAPを活性化する薬や食品などの開発に繋がっていききたい。人類にとってがんはかなり手強い相手ですが、がんを治すというよりも、がんを作らないという新しい戦略もあるはずなんです。YAP研究はそのきっかけになると思っています」