

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	佐奈喜 祐哉
論文題目	高インスリン血症はがん抑制性細胞競合を破綻させ腫瘍化を促す		
(論文内容の要旨)			
<p>2型糖尿病や肥満などの代謝性疾患により、がんの罹患率が高まることが疫学的に知られている。これらの疾患では、血中インスリン量が上昇する高インスリン血症が高頻度に観察され、この高インスリン血症ががん罹患率を高めていると示唆されてきた。しかし、高インスリン血症が発がんを促進するメカニズムはほとんど不明であった。本研究では、ショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングとその後の遺伝学的解析により、高インスリン血症が「細胞競合」と呼ばれるがん抑制システムを破綻させ組織の腫瘍化を促すことを明らかにした。</p> <p>上皮由来の腫瘍では、細胞の頂端基底極性の崩壊が頻繁に観察される。頂端基底極性を司る遺伝子 <i>scrib</i> の変異細胞は、同様の極性崩壊を起こす。ショウジョウバエにおいて、上皮組織全体に <i>scrib</i> 変異が導入されると腫瘍化することが知られている。しかし、<i>scrib</i> 変異細胞が野生型細胞に囲まれた「モザイク組織」では、<i>scrib</i> 変異細胞は組織から排除され腫瘍化しない。この現象は「がん抑制性細胞競合」と呼ばれる。申請者が所属する研究室ではこれまで、極性崩壊細胞が引き起こすがん抑制性細胞競合における細胞間相互作用を介した細胞認識・排除機構を明らかにしてきた。</p> <p>本研究で申請者は、ショウジョウバエ染色体欠失ライブラリーを用いたドミナントモディファイヤースクリーニングを実施し、複眼原基で起こるがん抑制性細胞競合のサプレッサーとしてインスリン受容体基質 <i>chico</i> 遺伝子の変異を同定した。興味深いことに、がん抑制性細胞競合が成立するには、<i>chico</i> 遺伝子は複眼原基で競合する野生型細胞や <i>scrib</i> 変異細胞では必要なく、脳に位置するインスリン産生細胞 (IPCs) で必要であることを突き止めた。その後の一連の解析から、IPCs で <i>chico</i> の発現量を減少させるとショウジョウバエインスリン様ペプチド 2 (<i>Dilp2</i>) 遺伝子の発現が亢進し、<i>Dilp2</i> の体内循環量が増加することで高インスリン血症状態になることが分かった。過剰な血中 <i>Dilp2</i> によって複眼原基中の <i>scrib</i> 変異細胞のインスリン-TOR シグナル経路が強く活性化し、その結果変異細胞のタンパク質合成量が増加して細胞競合が破綻することが分かった。</p> <p>血中インスリン濃度は食餌によっても変動することが知られている。そこで、ショウジョウバエの食餌に含まれる乾燥酵母量を増やしたところ、循環 <i>Dilp2</i> 量が上昇し、これによって <i>scrib</i> 変異細胞の排除が抑制され腫瘍化が起こることが分かった。また、糖尿病治療における第一選択薬であるメトホルミンはがん罹患率の上昇を抑えることが知られているが、ショウジョウバエにメトホルミンを投与することで高インスリン血症に起因する <i>scrib</i> 変異細胞の腫瘍化が抑制されることが分かった。</p> <p>これらのことから、高インスリン血症は内分泌系を介して細胞競合を抑制することで腫瘍化を引き起こすことがわかり、疫学で示唆されている糖尿病患者の高いがん罹患率を説明しうるメカニズムの一端が明らかになった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

上皮組織中にがん原性の極性崩壊細胞が生じた際、近接する正常細胞との相互作用を介して極性崩壊細胞が細胞死を起こし、組織から排除される現象が存在する。この現象は「細胞競合」と呼ばれ、組織レベルのがん抑制機構として機能していると考えられている。これまで、ショウジョウバエを用いた遺伝学的解析により、細胞競合における細胞間相互作用や細胞排除機構が明らかにされてきた。この細胞競合機構が破綻することががん発生の一因となっている可能性が考えられるが、生体内でどのようにして細胞競合が起こるかどうかが決まるのか、細胞競合の有無を決定する生体内環境についてはこれまでほとんど不明であった。

申請者は、細胞競合の制御機構を個体レベルで解析するため、ショウジョウバエの染色体欠失ライブラリーを用いて個体全体に一連の遺伝子欠損変異をヘテロに導入し、複眼原基に誘導した細胞競合が破綻する変異を探索した。その結果、インスリン受容体基質 *chico* 遺伝子をヘテロに欠失した個体では細胞競合が破綻し、極性崩壊細胞が腫瘍化することを見いだした。そして、この *chico* 遺伝子変異による細胞競合破綻の責任細胞として、脳に存在するインスリン産生細胞 (IPCs) を同定した。さらに、IPCs で *chico* 遺伝子の発現が減少するとフィードバックにより IPCs でのインスリン (*Dilp2*) 発現量が増加し、生体内の循環インスリン量が上昇することがわかった。この高インスリン血症が、複眼原基での細胞競合を抑制することがわかった。さらなる解析により、通常極性崩壊細胞は正常細胞に比べてインスリン受容体 (*InR*) の発現量が低くタンパク質合成量も低い、高インスリン血症状態では極性崩壊細胞の *InR* 発現量が増加し、周辺の正常細胞よりも *TOR-S6* 経路を介したタンパク質合成量が上昇することがわかった。この *TOR-S6*-タンパク質合成経路の上昇が細胞競合を破綻させ、極性崩壊細胞の腫瘍化につながることをわかった。ショウジョウバエの高インスリン血症は餌中の酵母の量を増加させることによっても誘発されるが、この場合も複眼原基で細胞競合が抑制されることがわかった。

高インスリン血症は2型糖尿病や肥満などの代謝性疾患で高頻度に認められ、これががんの罹患率を高めていることが示唆されている。一方、2型糖尿病の第一選択薬であるメトホルミンを投与された患者では、がんの罹患率が下がることも知られている。興味深いことに、高インスリン血症を起こしたショウジョウバエにメトホルミンを投与すると、複眼原基で起こる極性崩壊細胞の腫瘍化が抑制された。これらの結果から、高インスリン血症は細胞競合をシステミックに抑制することでがんを促進するという新たな分子機構の可能性が提示された。

以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、細胞生物学およびがん研究分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見および概念が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、令和2年8月6日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日