

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 河原崎 陽介

生体の内外を覆っている上皮組織は、外部環境から様々な物理化学的ストレスに直接曝される組織であり、比較的高頻度で細胞に遺伝子変異が誘導される。遺伝子変異により形質転換した細胞は、増殖能や浸潤能の獲得などによりがんの原因となり得る。この形質転換細胞の排除機構に関わる現象のひとつとして、変異細胞が正常細胞と近接したときに、変異細胞が非自律的に排除される細胞競合という概念が提唱されている。この細胞競合現象は上皮組織の恒常性を維持するために、変異細胞を排除する機構として備わっていると考えられている。

**Scribble** は上皮細胞の頂底極性を担う機能を有する分子だが、**Scribble** を欠損したショウジョウバエの翅原基が過増殖することなどから、**Scribble** はがん抑制遺伝子としても知られている。一方で、この **Scribble** 欠損細胞を正常組織中にモザイク状に存在させると、細胞競合により排除されることが知られている。また、哺乳類細胞においても、イヌ腎上皮細胞 (MDCK 細胞) を用いた **Scribble** 欠損による細胞競合現象が報告されている。テトラサイクリン添加依存的に **Scribble** を発現抑制できる MDCK 細胞 (**Scribble KD** 細胞) と正常 MDCK 細胞を混合培養し、テトラサイクリンを添加すると、細胞競合により **Scribble KD** 細胞が細胞死によって選択的に排除されることが知られている。**Scribble** の発現抑制により頂底極性が崩壊した細胞を排除するこのメカニズムは、生体にとって発がん過程における初期段階のがん細胞を取り除き、恒常性を維持する重要な機構と考えられている。一方で、この排除機構の詳細な分子メカニズムは未だ不明な点も多く、これを解明することはがんを抑制する新たな治療戦略の構築につながると考えられる。

以上の背景に基づき、本研究は、哺乳類における **Scribble** が発現抑制された細胞が排除される細胞競合の分子メカニズムを解明することを目的として行われた。申請者は MDCK 細胞での **Scribble** 発現抑制により起こる細胞競合モデルを用いて、解析を行った。以下に本研究によって新たに得られた主要な知見をまとめる。

1. MDCK 細胞における **Scribble** の発現抑制は自律的な細胞死を誘導する。
2. **Scribble** の発現抑制により **SARM1** が発現誘導される。
3. 発現誘導された **SARM1** が **Scribble** の発現抑制による **ASK1-p38** 経路の活性化、および細胞死を誘導する。
4. **Scribble** の発現抑制によって発現誘導された **SARM1** は細胞内  $\text{NAD}^+$  濃度の低下を引き起こし、 $\text{NAD}^+$  分解能を介して **ASK1** を活性化させる。
5. **Scribble** の発現抑制による **p38** の活性化、および細胞死は細胞内  $\text{NAD}^+$  濃度を回復させると抑制される。

本研究によって、MDCK 細胞の Scribble 発現抑制による細胞競合モデルでは、細胞非自律的な細胞死誘導作用だけでなく、自律的な細胞脆弱性が関与していることを明らかにした。そして、Scribble 発現抑制による細胞死誘導は、Scribble 発現抑制により発現上昇する SARM1 を介していることを明らかにした。さらには、SARM1 が NAD<sup>+</sup>の分解能を介して ASK1-p38 経路を活性化すること、さらには細胞死を誘導することが示唆された。これまで SARM1 の機能解析は主に神経細胞を用いて行われ、ワーラー変性の進行に関与することが明らかになってきていた。一方で、上皮細胞における SARM1 の機能に関してはこれまでに報告がなく、上皮細胞における細胞死誘導メカニズムは新たな知見である。

本研究によって明らかにした SARM1 による細胞死のメカニズムは、細胞競合における細胞排除の分子機構の解明につながる可能性があるとともに、Scribble を欠損したがんになり得る細胞の排除メカニズムを理解する上でも重要である。がんは複数の遺伝子が順次変異していくことで段階的に発生すると考えられていることから、本研究で見出した SARM1 による細胞死誘導メカニズムは、単独の遺伝子変異段階で変異細胞を排除するがんの予防を担っていることが考えられる。さらには本研究で見出した Scribble 欠損による SARM1 の発現上昇が、がんを誘導する他の遺伝子変異においても見られる可能性があり、初期の発がんマーカーとして新たながんの診断や早期の治療への応用も期待される。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。