

平成 30 年 8 月 8 日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880094

氏名 飯田 千晶

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先: 都市名 マドリード (国名 スペイン)
2. 研究課題名 (和文) : 細胞競合と創傷治癒の共通原理の解明
3. 派遣期間 : 平成 30 年 4 月 9 日 ~ 平成 30 年 7 月 13 日 (96 日間)
4. 受入機関名・部局名 : マドリード自治大学・CBM
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

近年、多細胞組織において細胞同士が互いに競合し、より「適応度」が高い細胞（勝者）が低い細胞（敗者）を排除する組織の恒常性維持機構、「細胞競合」が存在することが明らかとなった (Morata and Ripoll, *Dev. Biol.*, 1975)。そしてごく最近、申請者の所属研究室では、敗者細胞を物理的に排除するリガンド-受容体システム Slit-Robo2 システムの同定に成功した。

これまで申請者は、未だにほとんど不明である細胞競合の生理的役割の解明を目指して研究してきた。そして、細胞競合マシンナーである Slit-Robo2 システムが創傷治癒に必要であることを発見した。具体的には、ショウジョウバエ翅成虫原基に物理的な創傷を導入すると、通常、この傷は発生の過程で修復され、成虫ではほぼ正常な翅を形成する。しかし Slit-Robo2 システム破綻時には、創傷治癒に異常をきたし成虫の翅は有意に小さくなつた。そこで、傷を入れてから数時間後の翅原基を観察したところ、Slit-Robo2 システムが破綻した翅原基では死細胞の排除不全と異常な細胞増殖の亢進が起こっていることがわかつた。

そこで派遣先では、この死細胞の排除不全と細胞増殖の亢進の関係を分子レベルで明らかにすることを目指した。重要なことに、翅原基において死にゆく細胞 (dying cell) はモルフォゲン Wg (哺乳類 Wnt ホモログ)などを分泌することで周囲の細胞に細胞増殖を誘導すること (代償性増殖) が知られている。そこで、Slit-Robo2 システム破綻時にも、排除を免れた dying cell が周囲の細胞に異常な増殖を誘導している可能性を検討した。具体的には、創傷導入から 24 時間後または 48 時間後の翅原基の Wg を免疫抗体染色により観察した。その結果、このシステム破綻時には、野生型と比べて Wg が異常に活性化していることがわかつた。さらに、遺伝学的手法を用いて人為的に細胞死を抑制したところ、Wg や JNK シグナルの局所的な強い活性化が見られた。これらのことから、Slit-Robo2 システム破綻時には、死細胞の排除不全により組織中に留まつた dying cell が Wg や JNK シグナルの過剰な活性化を誘導し、これにより創傷治癒に異常をきたした可能性が示唆された。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

今後は、派遣先で見出した Wg や JNK の活性化について、さらに詳細に調べたい。派遣先では、これらの分子の活性化が実際に dying cell によって引き起こされたかどうかは調べることができなかった。そこで、エフェクターカスパー Dcp1 の抗体を用いて死細胞を検出し、Wg や JNK シグナルの活性化領域との位置関係を調べる。さらに、Slit-Robo2 システム破綻時に見られた異常な細胞増殖が Wg や JNK シグナルによって引き起こされているかどうかについても、増殖中の細胞を細胞周期の M 期のマーカーである pH3 抗体や S 期の細胞に取り込まれる EdU を用いて検出することで追求したい。

さらに、派遣先研究室では傷の導入から 48 時間後までの組織について観察したが、今後はより遅いタイミングの組織についても観察したい。これまでの方法では、ショウジョウバエ幼虫が蛹へと変態してしまうために組織を生体内で 48 時間より長く保持させておくことが困難であった。そこで、当研究室すでに確立している蛹への変態を阻害する実験系を新たに用いる。傷の導入からより長い時間が経過した後の翅原基を観察することにより、組織の形態が死細胞の排除不全と細胞増殖の亢進によりどのように変化していくのかを調べたい。継続的な細胞増殖が起こっていた場合には、物理的な傷を受けた組織が腫瘍化していく様子を観察できる可能性がある。これらの実験により、細胞競合マシンナーの破綻により創傷治癒プロセスが阻害されるメカニズムを明らかにするだけでなく、創傷治癒と腫瘍化の関係性を見出すことを目指したい。

これまでに申請者は、Slit-Robo2 システムによる創傷治癒の制御メカニズムの一端を明らかにしてきた。これから行う上記の実験が完了したのちに、論文としてまとめ発表したいと考えている。さらに 2018 年 9 月に行われる日本ショウジョウバエ研究会 (JDRC13) においても、一連の研究結果を報告する予定である。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本プログラムにより派遣先の Morata 研究室に滞在したことでいくつもの貴重な経験をすることができた。まず、これまで非常に重要な生物学の概念をいくつも報告してきた Morata 氏と、密なディスカッションを何度もできたことが挙げられる。近年、Morata 氏は組織再生についての発見をいくつも報告しており、ディスカッションではこれらの知見を踏まえた意見を言ってもらうことができた。特に、創傷導入から長い時間が経過した後に組織が腫瘍化していく可能性を探索するという方向性を提案してもらえたことで、申請者の研究は著しく進展した。

また、滞在期間中に研究室の人々の前で自分の研究について発表する機会をもらうことができた。これまで申請者は、自分の研究について学会等で英語で発表したことはなかったため、どのようにしたら自分の研究の面白さをわかりやすく伝えられるのかを熟考する重要な機会となった。今後、Morata 研究室で発表した経験を生かして国際学会で口頭発表をしたいと考えている。さらに、滞在中は主に英語を使って研究室の人や滞在先の寮の人と交流したため、英語でのコミュニケーションに以前よりも自信をもてるようになった。渡航前は内容を考えてから話す傾向にあったが、渡航後は英語の正確さよりも「自分の考えが伝わる」ということを優先するようになった。これにより、対話の中での英語の瞬発力が向上しただけではなく、非英語圏の人にも伝わりやすいシンプルな英語を心がけるようになった。さらに、滞在先では英語を話さない人々とも交流があったが、帰国前には簡単なスペイン語と身振り手振りを駆使して自分の意思を伝えられるようになった。このようなコミュニケーションの方法は日本ではほとんど学ぶ機会がなかったので、今後様々なバックグラウンドをもつ人と国際的な場で交流するときに活きてくると期待される。