The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Zebrafish imaging reveals TP53 mutation switching oncogene-induced senescence from suppressor to driver in primary tumorigenesis
Author(s)	原岡, 由喜也
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92077
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	原岡　由喜也
論文題名 Title	Zebrafish imaging reveals TP53 mutation switching oncogene-induced senescence from suppressor to driver in primary tumorigenesis (TP53追加変異は細胞老化を介した前がん細胞排除を破綻させ初期腫瘍形成を促進する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

がんは、組織に生じた少数の“前がん細胞”を単一の起源として生じると考えられている。しかしながら、がん発生初期過程におけて、前がん細胞が隣接細胞とどのようなコミュニケーションをとりながら初期の腫瘍形成を駆動するのかはよく分かっていない。また、ヒトを対象とした疫学的研究により、腫瘍形成過程において遺伝子変異の蓄積が腫瘍形成を促すと考えられているが、遺伝子変異の蓄積が前がん細胞の挙動にどのような影響を及ぼすのかについても不明である。本研究では、これらの未解決課題の解明に取り組んだ。

〔方法(Methods)〕

上記の疑問を明らかにするためには、生きた動物組織に生じた少数の前がん細胞が腫瘍を形成する過程を直接観察し、解析する必要がある。しかしながら、従来のがん研究に用いられてきたマウスなどのモデル生物では技術的な制約からこの過程を経時的に観察することは困難であった。そこで、私は、ヒトと類似の遺伝子・組織を持ち、かつライブイメージングに優れたモデル生物であるゼブラフィッシュを用いることでこの課題を解決した。具体的には、ゼブラフィッシュの稚魚の皮膚をヒト上皮組織のモデルとして、そこに蛍光標識した前がん細胞を少数だけ誘導し、蛍光を指標にその挙動を追跡する実験系を構築した。そして、ヒトのがんの約30%で変異が見られる代表的ながん遺伝子であるRasの異常活性化変異をもつ前がん細胞（Ras変異細胞）を稚魚の表皮に少数誘導し、その挙動をイメージング解析した。

〔成績(Results)〕

稚魚表皮に少数誘導されたRas変異細胞が増殖して初期腫瘍を形成することが予測されたが、予測に反してRas変異細胞は誘導後24時間以内に上皮組織から排除され、腫瘍が形成されなかった。このメカニズムを詳細に解析した結果、Ras変異細胞に隣接する正常細胞が変異細胞に細胞老化（不可逆的な細胞周期の停止）を促すとともにRas変異細胞の肥大化と細胞間接着の低下を誘導し、Ras変異細胞を上皮組織から体外へと排除することを明らかにした。この事実は、上皮組織が免疫細胞に頼らずに前がん細胞を速やかに増殖停止させて体外へ排除する、新たながん抑制機構の存在を示唆している。

次に、ヒト腫瘍細胞で複数の遺伝子変異が見られることに着目し、追加変異がこのRas変異細胞の挙動に及ぼす可能性を検討した。その結果、がん抑制遺伝子TP53の変異がRas変異細胞の挙動に劇的な変化をもたらすことを明らかにした。具体的にはTP53の変異が追加導入されたRas変異細胞（Ras-TP53二重変異細胞）はRas変異細胞と同様に細胞老化を起こすものの、隣接正常細胞による排除を回避して上皮組織に留まり続けることを発見した。興味深いことに、上皮に留まり続けた二重変異細胞は炎症性サイトカインや活性酸素種の分泌を介して隣接正常細胞に細胞増殖と細胞老化をそれぞれ促し、最終的に隣接細胞を巻き込み腫瘍様細胞塊を形成した。すなわち、TP53追加変異は前がん細胞と隣接正常細胞とのコミュニケーションを競合から協調へ切り換えることで、初期の腫瘍形成を駆動することが明らかになった。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究により、①上皮組織が前がん細胞の出現を感知し、前がん細胞に増殖停止を誘導した後に体外へ排除するがん抑制機構を有すること、②TP53追加変異が変異細胞の排除を抑制し、周辺細胞へ増殖・老化シグナルの伝播を増強することによって、初期の腫瘍形成を駆動することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名） 原岡　由喜也

		（職）	氏　　名	
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	石谷　太	印
	副　査	大阪大学教授	高倉伸幸	印
	副　査	大阪大学教授	原　英二	印

論文審査の結果の要旨

がんは、組織に生じた少数の“前がん細胞”を起源として生じると考えられているが、がん発生初期における前がん細胞の振舞いはよく分かっていない。これを明らかにするために、申請者はゼブラフィッシュ稚魚の皮膚をヒト上皮組織のモデルとし、前がん原細胞の挙動を解析した。その結果、①健康な上皮組織にがんドライバー変異（Ras活性化変異など）を持つ前がん細胞が生じた際には隣接正常細胞がこれを感知し前がん細胞に細胞老化を促して増殖を停止させた後に組織外に物理的に排除すること、②前がん細胞にがん抑制遺伝子p53の機能亢進変異が追加された場合、あるいは上皮組織にダメージ細胞（老化細胞・炎症細胞）が多く存在する場合は、前がん細胞が隣接細胞による排除を受け付けずに生存し続け、隣接細胞に細胞老化と増殖を誘導して初期の腫瘍を形成することを発見した。この過程で、脊椎動物生体内で細胞老化が起きるプロセスをリアルタイムでイメージングする系の構築にも成功した。このように、独自の実験系を用いて初期腫瘍形成の新たなメカニズムを明らかにしており、博士（医学）の学位論文として十分価値あるものと認められる。