

講座名（専門科目名）	生体防御医学（生体統御学）	教授氏名	石谷 太
学生への指導方針	学生自身のモチベーションや興味を尊重しながら研究テーマの設定、指導を行います。最先端の研究技術を身につけさせるのみならず、論文輪読会やラボセミナーを通じて知識を深め、また、積極的に学会や研究会で発表させることでプレゼン能力、研究展開を育てます。		
学生に対する要望	研究を思いっきり楽しむと共に、仲間たちと協調しながら成長して欲しいです。		
問合せ先	(Tel) 06-6879-8358 (Email) ishitani@biken.osaka-u.ac.jp	担当者	石谷 太
その他出願にあたっての注意事項等	特になし		

HP: <https://ishitani-lab.biken.osaka-u.ac.jp/>

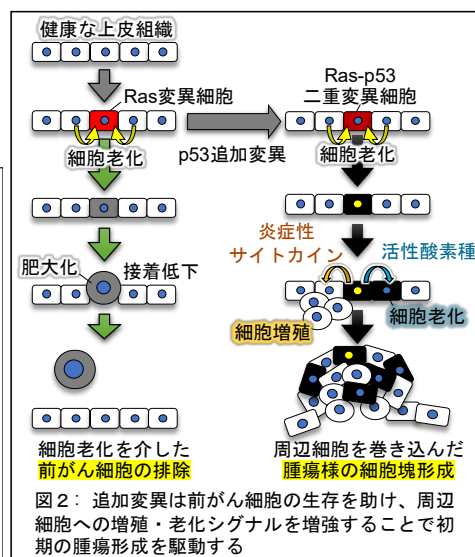
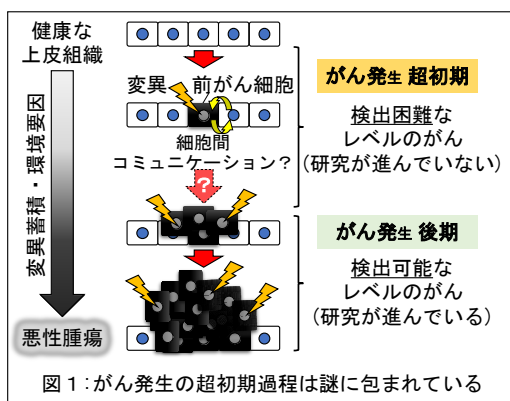
公式 X: <https://twitter.com/IshitaniLab>

主な研究内容

1)健康長寿を実現するための老化メカニズムの解明と抗老化物質の探索： 健康長寿社会を実現するためには、老化や加齢性疾患の抑制は重要な課題である。そのためには、老化の起こりの原理を明らかにし、そこに介入して予防するアプローチ、すなわち老化の先制医療が有効である。近年、老化研究が国際的に盛んに行われるようになり、細胞老化や幹細胞機能低下など老化の過程で起きる細胞レベルの変化が明らかになりつつある。また、ビッグデータ解析の発展により、長寿命生物データや大規模ヒトゲノムコホート解析から新たな老化制御因子候補も多数見つかりつつある。しかし、それにも関わらず、ヒトの全身の老化を制御するメカニズムの理解はほとんど進んでいない。その最大の原因としては、「データ解析をもとに立案した個体老化仮説を効率的に検証・解析し、ヒト老化制御に繋げる解析系」が未確立であることが挙げられる。我々は、生物の種間・系統間比較解析から見出した老化制御因子候補を超短命動物キリフィッシュに導入し、健康長寿を合成することで、健康長寿に必要な因子とその作用機序を短期間で解析する試みを進めている（Oginuma et al., Sci Rep 2022 ; Ogamino et al., NPJ Aging など）。これにより、すでに肝臓あるいは腸で合成されて全身の老化速度を制御する抗老化物質を複数見出している（Abe et al., Science Adv など）。現在、さらなる老化メカニズムと抗老化物質の探索を進めている。

2)がんの超初期発生を理解することでがん予防法を確立する： がんの克服は人類共通の夢である。がんは治療しても再発の恐れを完全に無くすのは困難であるため、これを克服するためには、発症そのものを予防するアプローチが有効と考えられる。そして、がんを予防する技術を開発するためには、まず、がん発生超初期プロセスを理解し、そこから予防技術のシーズを探索する必要がある。しかしながら、がん発生超初期についての理解は進んでいない。これまで、がんの進展・悪性化に関わる遺伝子や分子機序が数多く報告されてきたが、従来のがん研究の多くは発生後期の病理学的に検出可能なレベルにまで成長したがんを対象に行われており、検出困難ながん発生超初期過程は未だ謎に包まれている（図1）。そこで我々は、これらの謎に迫るためにがん発生超初期プロセスを生体内でライブイメージング解析する実験系を独自に立ち上げた。

具体的には、ヒトと類似の遺伝子・細胞を持ち、かつライブイメージングに適したモデル脊椎動物であるゼブラフィッシュの生個体に任意の遺伝子変異・シグナル異常を持つ前がん細胞を人為的に誘導し、挙動を追跡する系を構築した。そして、この系を用いて、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）の挙動を解析したところ、驚くべきことに、Ras 変異細胞が誘導後 24 時間以内に上皮組織から排除されることを発見した。さらに、Ras 変異細胞に隣接する正常細胞



が変異細胞に細胞老化（不可逆的な増殖停止）を促すとともに変異細胞の肥大化と細胞間接着の低下を誘導し、変異細胞を上皮から体外へ排出することを明らかにした（図2左）。この事実は、隣接正常細胞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ことを示しており、これは最も初期に働くがん抑制機構と考えられる。我々はさらに、がん抑制遺伝子 p53 の変異が追加導入された Ras 変異細胞は排除を回避して上皮に留まり、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増殖と細胞老化を促すことで、隣接細胞を巻き込んだ腫瘍様細胞塊を形成することを発見した（図2右）。すなわち、追加変異が前がん細胞の生存を助け、周辺細胞への増殖・老化シグナルの伝播を増強することで初期の腫瘍形成を駆動することを明らかにした。さらに、Ras 変異以外の発がん性異常（Src、Wnt シグナルの異常活性化など）を持つ前がん細胞も同様に隣接正常細胞によって感知・排除されることや、前がん細胞が持つ異常の種類によって排除様式が異なることも発見した（Akieda et al., *Nature Commun* 2019; Haraoka et al., *Nature Commun* 2022; Mastumoto et al., *Nature Commun* 2022; Aoki et al., *Science Adv* 2024 など）。現在、これらの独自の技術と知見をさらに発展させることで、初期腫瘍形成の未知の共通分子基盤・共通原理に迫ろうとしている。さらに、初期腫瘍形成を抑制する薬剤の探索も検討している。これにより、がん発生の新原理を提唱するとともに、ヒトのがん予防技術のシーズを創出し、がんに罹ることのない社会の実現へと繋げていく。

代表的な論文

- (1) Matsumoto K., *Ishitani, T. et al. (5 名中 5 番目、責任&最終著者) “Foxo3-mediated physiological cell competition ensures robust tissue patterning throughout vertebrate development”
Nature Communications 15, 10662 (2024)
- (2) Aoki, K., *Ishitani, T. et al. (6 名中 6 番目、責任&最終著者) “Mechano-gradients drive morphogen-noise correction to ensure robust patterning”
Science Advances 10, adp2357 (2024)
- (3) Abe K., *Ishitani, T. et al. (12 名中 12 番目、責任&最終著者) “Sex-dependent regulation of vertebrate somatic growth and aging by germ cells”
Science Advances 10, eadi1621 (2024)
- (4) Zou, J., *Ishitani, T. et al. (6 名中 6 番目、責任&最終著者) “Determining zebrafish dorsal organizer size by a negative feedback loop between canonical/non-canonical Wnts and Tlr4/NFκB”
Nature Communications 14, 7194 (2023)
- (5) Haraoka, Y., *Ishitani, T. et al. (5 名中 5 番目、責任&最終著者) “Zebrafish imaging reveals TP53 mutation switching oncogene-induced senescence from suppressor to driver in primary tumorigenesis.”
Nature Communications 13, 1417 (2022) Top20%論文 (Web of Science, 83th percentile)
- (6) Oginuma, M., Ishitani, T. et al. (8 名中 6 番目) “Intracellular pH controls Wnt signaling downstream of glycolysis in the vertebrate embryo.”
Nature 584, 98-101 (2020) Top10%国際共著論文 (Web of Science, 98th percentile)
- (7) Akieda, Y., *Ishitani, T. et al. (10 名中 10 番目、責任&最終著者) “Cell competition corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning.”
Nature Communications 10, 4710 (2019) Top20%論文 (Web of Science, 85th percentile)
- (8) *Ishitani, T. et al. (8 名中 1 番目、筆頭&責任著者) “Nemo-like kinase suppresses Notch signalling by interfering with formation of the Notch active transcriptional complex.”
Nature Cell Biology 12, 278-85 (2010) Top20%論文 (Web of Science, 82th percentile)
- (9) Ishitani, T. et al. (4 名中 1 番目、筆頭著者) “Nrarp functions to modulate neural crest cell differentiation by regulating LEF1 protein stability.”
Nature Cell Biology 7, 1106-12 (2005)
- (10) Ishitani, T. et al. (11 名中 1 番目、筆頭著者) “The TAK1-NLK-MAPK-related pathway antagonizes signalling between beta-catenin and transcription factor TCF.”
Nature 399, 798-802 (1999) Top10%国際共著論文 (Web of Science, 98th percentile)

研究室主宰者としての学生指導実績

博士号取得者 6 名、修士号取得者 15 名、現在 7 名の博士課程学生を指導中。最近博士号を取得した医学系研究科学生 2 名はいずれも博士學位論文を *Nature Communications* に第一著者で発表し、複数の国際学会の賞を受賞。