

がん研究素材としてのショウジョウバエ

永長一茂¹、白土明子^{2,3}

¹ 弘前大学地域戦略研究所・食料科学研究部門

² 札幌医科大学医療人育成センター・教養教育研究部門、³ 同、大学院医学研究科分子細胞機能学

Using *Drosophila* to study the mechanisms of cancer development and prevention

Kaz Nagaosa¹, Akiko Shiratsuchi^{2,3}

¹ Section of Food Sciences, Institute of Regional Innovation, Hirosaki University

² Center for Medical Education, ³ Graduate School of Medicine, Sapporo Medical University

キーワード：ショウジョウバエ、がん、がん予防、細胞競合、貪食、ヘモサイト、食品

Key words: *Drosophila*, cancer, cancer prevention, cell competition, phagocytosis, hemocyte, food

Traditionally, the fruit fly *Drosophila melanogaster* is one of the leading model animals, especially in genetic, behavioral and developmental biology. Recently, it has also become valuable for the analysis of the nervous and immune systems and cancer. It has been more than 100 years since the discovery of the first tumors in *Drosophila*. Due to its similarities to human cancer, *Drosophila* has become increasingly used in cancer research. It has been used in a wide range of applications, including functional analysis of human cancer driver genes, studies of relationships between normal and tumor or pre-tumor cells in tumor formation, the development of therapies models and the search for new drugs. We also conducted cancer research using *Drosophila*. Using a model in which the tumor was artificially induced, we showed that the engulfment receptors, Draper and integrin α PS3/ β v, suppressed tumor development. Whereas the tumors also inactivated macrophages by uncertain mechanism. We also detected candidates of potential cancer-preventive foods that promote cell competition, which is thought to prevent the appearance of tumor cells.

1. はじめに

がんは国民の2人に1人が罹患し5人に1人が命を落とす疾患で、日本人の国民病として認知されている。がんに打ち勝つために、がん検診の推奨、早期発見、新たな治療法や医薬品の開発、その基となる基礎研究など、様々な取り組みがなされている。その甲斐もあり、がん生存率は上昇し続けている。一方、国民医療費の総額は40兆円を大幅に超え、負担の増加が社会問題となっている。がんへの医療費は年4.5兆円を上回る。傷病別では2番目に高い水準であり、前年に対する増加率も医療費全体の2倍を超える¹⁾。日本で罹患するがんの5割以上が、喫煙、飲酒、不適切な食生活、運動

不足、肥満、感染といった、予防可能な因子によると見積もられている²⁾。医療費削減には、日常生活の改善によるがん予防も重要となってくる。

近年、がんを含むヒトの各種疾患の研究材料として、昆虫であるショウジョウバエの利用が進んできている³⁾。ショウジョウバエ(学名キイロショウジョウバエ、*Drosophila melanogaster*)は成虫の体長が2~3mmの完全変態昆虫で、孵化した幼虫は二回の脱皮後、蛹を経て成虫になる。卵から成虫になるまでの期間は約10日間と短い。成虫の寿命は2か月程度で、一生の間に、最大で1000個程度の卵を産む。生物としての基本的な成り立ちや仕組みはヒトと共通点が多く、神経系、消化器系、循環器系、運動器系などの器官系を持つ。

ショウジョウバエを用いてヒトの生理や疾患を理解する試みは古くから行われてきた。現在では脳神経系や免疫にかかわる研究にも用いられてきている。本稿では、ショウジョウバエを利用したがんの研究事例を、筆者らが現在行っている研究と共に解説する。

2. がん研究へのショウジョウバエの利用

ショウジョウバエの腫瘍は致死性⁴⁾、良性⁵⁾共に100年以上前に発見され、移植実験も試みられてきた。1950年代までには、腫瘍形成には複数遺伝子の変異が必要であることや、栄養状態が腫瘍形成の頻度に影響を与えるといった、ヒトのがんと共通の性質も見出されている^{6,7)}。その頃から、腫瘍形成研究のモデルとしての昆虫を使うべきだとの提案がされるようになってきた⁸⁾。

近年、DNAシーケンス技術の発展に伴い、ヒトのがんと共通性は遺伝子レベルでも明らかになってきた。がんゲノムプロジェクトのひとつ、the Cancer Genome Atlas (TCGA)⁹⁾では、33種類のヒトのがんを対象に、数万検体ものがん試料の遺伝情報を解読している。ある3つの研究グループが行ったTCGAデータの分析では、がんを促進させる遺伝子変異がそれぞれ数百個同定され、3グループ間で共通する遺伝子は66個あった。そのうち65遺伝子はショウジョウバエにも存在し、この中の20を超える遺伝子で腫瘍形成における役割が報告されている¹⁰⁾。ショウジョウバエでは遺伝学的解析手法が発達しているため、特定の臓器で複数の遺伝子発現を同時に制御することでのみ得られるようながんモデルを、比較的容易に作製できる。たとえばBangiralaらは、哺乳類の大腸に相当するショウジョウバエ後腸特異的に、TCGAおよび自らの実験により選定した4つのがん関連遺伝子の発現を制御したショウジョウバエを作製している。がん抑制遺伝子の*p53*、*pten*、*apc*の発現を抑え、がん遺伝子*Ras*の活性化型である*ras*^{G12V}を強制的に発現させたこのショウジョウバエでは、上皮構造の崩壊や転移などヒト大腸がんの特徴が再現され、抗がん剤耐性も示す。このショウジョウバエを用いて新たながん治療法が開発され、マウス大腸がんモデルでも治療効果が示されている¹¹⁾。他にも、肥満と発がんの関係¹²⁾、がん悪液質による器官の消耗^{13,14)}、新たな肺がん治療法¹⁵⁾、甲状腺髄様がん治療薬の開発¹⁶⁾など、これまではヒトや哺乳類を用いて行われていた研究に、ショウジョウバエが利用されるようになってきている例もある。

がんが発症する前の、がん予防に関する研究もおこなわれている。その一つに細胞競合がある。細胞競合

とは「性質が異なる二種類の細胞が隣接した際に見られ、一方の細胞がもう一方の細胞を取り除きその場に置き換わる現象」で¹⁷⁾、新たながん予防機構のひとつとして近年注目されている。私たちは常に外界からDNA損傷刺激を受けており、体内では日々、新たな遺伝子変異細胞が作られている。遺伝子変異細胞が体に居続け、運悪くさらなる遺伝子変異が重なると、がん化する恐れがある。そのような細胞は細胞競合によって体内から取り除かれ、がん細胞の出現が抑えられることになる。筆者らは細胞競合を利用した潜在的ながん予防食品の探索研究を行っており、これについては後述する。

3. ショウジョウバエを用いた筆者らのがん研究事例1：免疫細胞の役割の解析

哺乳類において、マクロファージは腫瘍増殖の抑制、促進の両方に作用する。例えば、細胞表面にCD169という分子を持つマクロファージは、リンパ節で死んだ腫瘍細胞を貪食し、キラーT細胞にがん抗原を提示して活性化させる¹⁸⁾。活性化したキラーT細胞は腫瘍細胞殺傷能を獲得し、腫瘍増殖を抑える。腫瘍随伴マクロファージと呼ばれるマクロファージは、腫瘍内でキラーT細胞の活性阻害や、血管新生の促進などにより、腫瘍増殖を促す¹⁹⁾。ショウジョウバエは、哺乳類で獲得免疫に働くリンパ球を持たないが、死細胞貪食能を有するヘモサイトは保持している。ショウジョウバエを用いることで、獲得免疫によらないがん免疫の観察が容易になる。そこで筆者らは、哺乳類のマクロファージに相当するショウジョウバエのヘモサイトにも腫瘍形成を促進あるいは阻害する働きがあるかを検証した。

ここで、死細胞貪食について説明を加える。生体内で生じた不要な細胞にアポトーシスと呼ばれる生理学的な細胞死が誘導されると、マクロファージなどの食細胞は、アポトーシス依存性を伴って特異的にマクロファージの細胞膜で死細胞を丸ごと囲み、内部に取り込む。これが貪食と呼ばれる現象である。貪食反応は、食細胞表面の貪食受容体がアポトーシス細胞を認識し、細胞内の情報伝達経路を介して細胞骨格の再編成が誘導される。貪食受容体から細胞骨格の再編成の誘導に至る分子は、生物種を超えて進化的に保存されていることが明らかにされている²⁰⁾。この仕組みにより、アポトーシス細胞は選択的かつ速やかに体内から取り除かれる。ショウジョウバエのヘモサイトの表面に局在する貪食受容体にはDraper²¹⁾、Integrin α PS3/ β v²²⁾と呼ばれる2つの種類があり、どちらの受容体も持たないショ

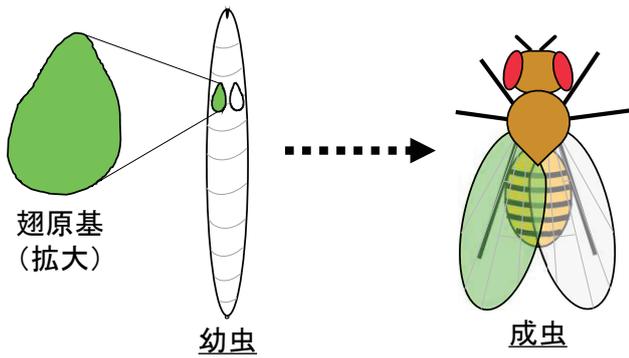


図1 ショウジョウバエの翅原基および翅

翅の基になる器官の翅原基は、幼虫体内では長さ0.5 mm程度と小さいが、細胞分裂を続け、長さ2~3 mmの翅へと分化する。翅原基は扁平な構造を持つ器官であり実体顕微鏡下での観察が容易なため、細胞の性質を調べる実験でよく利用される。幼虫は表皮でおおわれているため、実際には幼虫の外側から翅原基を見ることはできない。

ウジョウバエではアポトーシス細胞の貪食が著しく抑制される²³⁾。

腫瘍形成におけるヘモサイトの働きを検証するにあたり、筆者らはDekantyら²⁴⁾が確立した腫瘍形成ショウジョウバエモデルを採用した。細胞周期チェックポイントと呼ばれる、細胞分裂が正確に起こるために働く仕組みを阻害すると、自己増殖能を獲得した細胞が生じる。このように自律的に細胞分裂を行うような細胞を腫瘍細胞に見立て、腫瘍を形成させたモデルである。腫瘍細胞を幼虫の翅原基(成虫で翅になる器官、図1)の一部で出現させると、不規則な形の翅を持つ個体が一定の割合で出現する。これを腫瘍が形成されたショウジョウバエと判定する。腫瘍細胞特異的に、緑色蛍光タンパク質(GFP)遺伝子を同時に発現させることで、腫瘍が可視化される。こうすることで、翅原基を直接観察して腫瘍の状態の詳細な評価が可能となる。はじめに、筆者らはこのショウジョウバエを用いて、腫瘍の存在が、ヘモサイトに遺伝子発現パターンの変動を導くような変化を与えているかを解析した。腫瘍形成ショウジョウバエからヘモサイトを回収し、RNAシーケンス法によりヘモサイトの遺伝子発現量の網羅的解析を行ったところ、発現変動が多くの遺伝子で起きていることを示す結果が得られた。アポトーシス貪食に関連する遺伝子群に着目すると、そのほとんどで遺伝子発現が低下していた²⁵⁾。他の免疫応答である抗菌物質の産生に関わる遺伝子群の発現には変化が見られなかったことから、貪食関連遺伝子の発現低

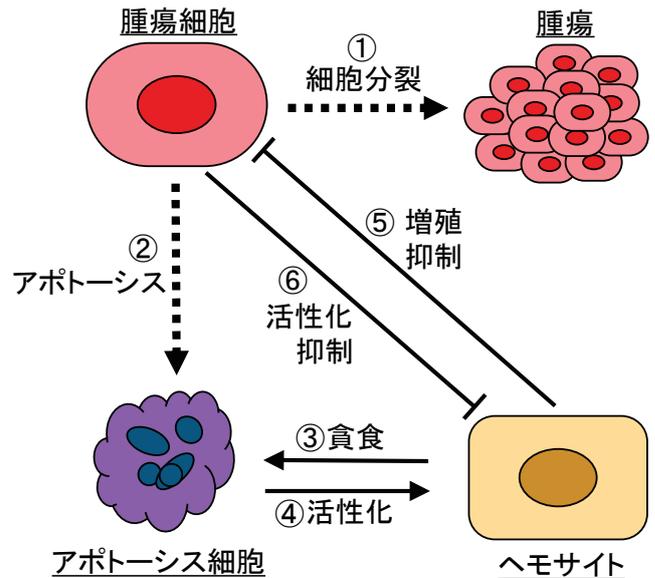


図2 筆者らが予想するヘモサイトと腫瘍細胞の攻防
腫瘍細胞は細胞分裂を繰り返して腫瘍を形成するが(①)、一定の割合でアポトーシスを起こす(②)。食細胞に相当するヘモサイトはアポトーシス細胞を貪食して(③)活性化し(④)、腫瘍形成を抑制する(⑤)。一方、腫瘍細胞はヘモサイトの活性化を抑制することで、腫瘍形成を促進させる(⑥)。

下は免疫全般の活性低下によるものではなかった。筆者らはこの現象を、「腫瘍細胞がヘモサイトの貪食活性を抑制して腫瘍形成を有利にする仕組み」と予想した(図2⑥)。予想が正しいならば、貪食活性を抑制したショウジョウバエでは腫瘍形成が亢進するはずである。そこで貪食受容体のDraperとIntegrin α PS3/ β vを欠いた腫瘍形成ショウジョウバエを作製して腫瘍の形成が促進するかを調べたところ、予想通り、翅原基、翅のいずれにおいても腫瘍が形成される個体の割合が増加した(図2⑤)²⁵⁾。筆者らは以前、アポトーシス細胞を貪食した食細胞では貪食受容体遺伝子の発現量が増加し、次の貪食を起しやすくなることを報告している²⁶⁾。腫瘍細胞特異的にアポトーシスを阻害した腫瘍形成ショウジョウバエでは、腫瘍が形成される個体の割合は増加したことから、アポトーシスを起こした腫瘍細胞によるヘモサイト活性化(図2④)も同時に起きていると推測される。以上を踏まえ、筆者らはショウジョウバエ体内では「アポトーシス腫瘍細胞貪食によるヘモサイト活性化」と「ヘモサイトによる腫瘍形成阻害」、そして、それに対する「腫瘍細胞によるヘモサイトの不活性化」といった攻防が起きていると予想している(図2)。その分子機構については、現在、より詳細な解析を行っている。

4. ショウジョウバエを用いた筆者らのがん研究 事例2：潜在的ながん予防食品の探索

筆者らは、がん化する前の遺伝子変異細胞の除去を促進する食品の探索を、細胞競合の仕組みを利用して行っている。自然に起こる遺伝子変異はランダムなため、確率論的には遺伝子機能を亢進する変異よりも、遺伝子機能が抑制される変異が生ずる可能性の方が高い。したがって、出現する遺伝子変異細胞の性質は変異毎に異なるものの、多くの場合、何らかの細胞活動レベルが部分的に低下していると思われる。それを踏まえ筆者らは、複数ある細胞競合モデルの中から、リボソームタンパク質遺伝子にヘテロ接合性変異を持つ細胞と正常細胞との間で細胞競合が起こるモデルを採用した。リボソームタンパク質遺伝子に変異した細胞（以下、「変異細胞」と記す）ではリボソーム数の減少により全体的に細胞活動レベルが低下するため、変異細胞の典型例とみなす。この細胞競合分子機構については、複数のモデルが提唱されている。膜タンパク質 Flower のアイソフォーム Flower-lose (変異細胞が多い) と Flower-ubi (正常細胞が多い) の発現比の違いによる両細胞の区別²⁷⁾、変異細胞での DNA 結合タンパク質 Xrp1/Irbp18 の増加^{28,29)}、Toll-NFκB の活性化による変異細胞へのアポトーシス誘導³⁰⁾、などが報告されており、これらが複合的に作用して細胞競合が誘導されるのであろう。アポトーシスを起こした変異細胞は、隣接する正常細胞³¹⁾、あるいは組織周辺のヘモサイト³²⁾の食食によって取り除かれる。

筆者らの実験では、遺伝学的に二種類の細胞を混在させたショウジョウバエを利用している。このショウジョウバエは通常、変異細胞のみが存在するが、加温すると染色体の相同組換えが起こり、正常細胞が出現する(図 3A)。相同組換えには、flippase (FLP) - flippase recognition target (FRT) システムと呼ばれる酵母の体細胞相同組換え機構が利用されている。体細胞相同組換えを行う酵素の FLP が存在すると、FRT と呼ばれる短い塩基配列が挿入された相同染色体間で、体細胞相同組換えが起こる。FRT 配列を持つショウジョウバエゲノムに、ヒートショックタンパク質遺伝子プロモーター配列と共に FLP 遺伝子をコードする DNA 配列を挿入しておけば、加温時にのみ FLP が発現して体細胞相同組換えが誘導される。筆者らの実験に用いるショウジョウバエでは、FRT 配列が挿入された相同染色体の一方に変異リボソームタンパク質遺伝子および GFP 遺伝子をコードする DNA を持たせているため(図 3A ①)、加温により、変異を持たない正常細胞(図

3A ②) と、ホモ接合型のリボソームタンパク質遺伝子変異細胞(図 3A ③)の二つが生じることになる。リボソームタンパク質遺伝子は潜性(劣性)細胞致死遺伝子なので、正常細胞のみが生き残る。その後、生き残った正常細胞(図 3A ②)と相同組換えが誘導されなかった(元々存在する)変異細胞(図 3A ①)との間で細胞競合が起こることになる。正常細胞は GFP 遺伝子をコードする DNA 配列も持たないため、GFP の有無で変異細胞は見分けがつく。

筆者らの実験では、このショウジョウバエの幼虫を飼育容器ごと 38°C 水浴に浸し、1 時間後に室温に戻して 4 日間飼育を続ける。加温時に出現した正常細胞は、細胞競合により周囲の変異細胞を除去して、分裂した正常細胞が空いたスペース埋める。細胞競合は飼育終了まで間繰り返される。飼育終了後に、幼虫体内から翅原基を取り出して蛍光顕微鏡で観察すると、変異細胞が占める GFP 陽性領域と正常細胞が占める GFP 陰性領域がまだら模様を観察される(図 3C)。翅原基は細胞増殖が盛ん且つ扁平な器官で観察が容易なため、細胞競合の研究ではよく利用されている。翅原基像をデジタルカメラで撮影して、画像を ImageJ などのソフトウェアで解析すれば、正常細胞の割合、すなわち変異細胞の除去程度を数字で表すことができる。調べたい食品を与えたショウジョウバエでこの実験を行い、正常細胞の割合が高まったならば、その食品を、変異細胞除去促進作用を有すると評価する。

食品には性質の異なる多様な成分が含まれる。食品を丸ごと評価するために、筆者らは評価対象の食品を新鮮なうちに凍結乾燥、粉末化し、実験に用いるまでは冷凍庫内で保管している。粉末化食品はインスタント飼料に混ぜ合わせてショウジョウバエに与える。溶媒による抽出をせずに食品を加え、加熱をせずに飼料が調製されるため、食品成分の損失や変性は抑えられる。筆者らは果物、野菜、肉類、魚介類、きのこ、海藻などを含む、延べ 100 品種を上回る食品試料を所有し、数種類の食品を変異細胞除去促進作用があると評価した。その中には機能性成分の特定にも成功したものもある(未発表)。今後は、日常的に摂取されることが多い食品全般の評価を推し進める予定である。

5. おわりに

世界中で、動物実験に対する風当たりが強まっている。EU では化粧品開発のための動物実験が禁止されており、国内においてもこれを追従する流れとなっている。医薬品開発の場においても実験動物使用へのハードルは年々高まっている現実がある。動物愛護管

がん研究素材としてのショウジョウバエ

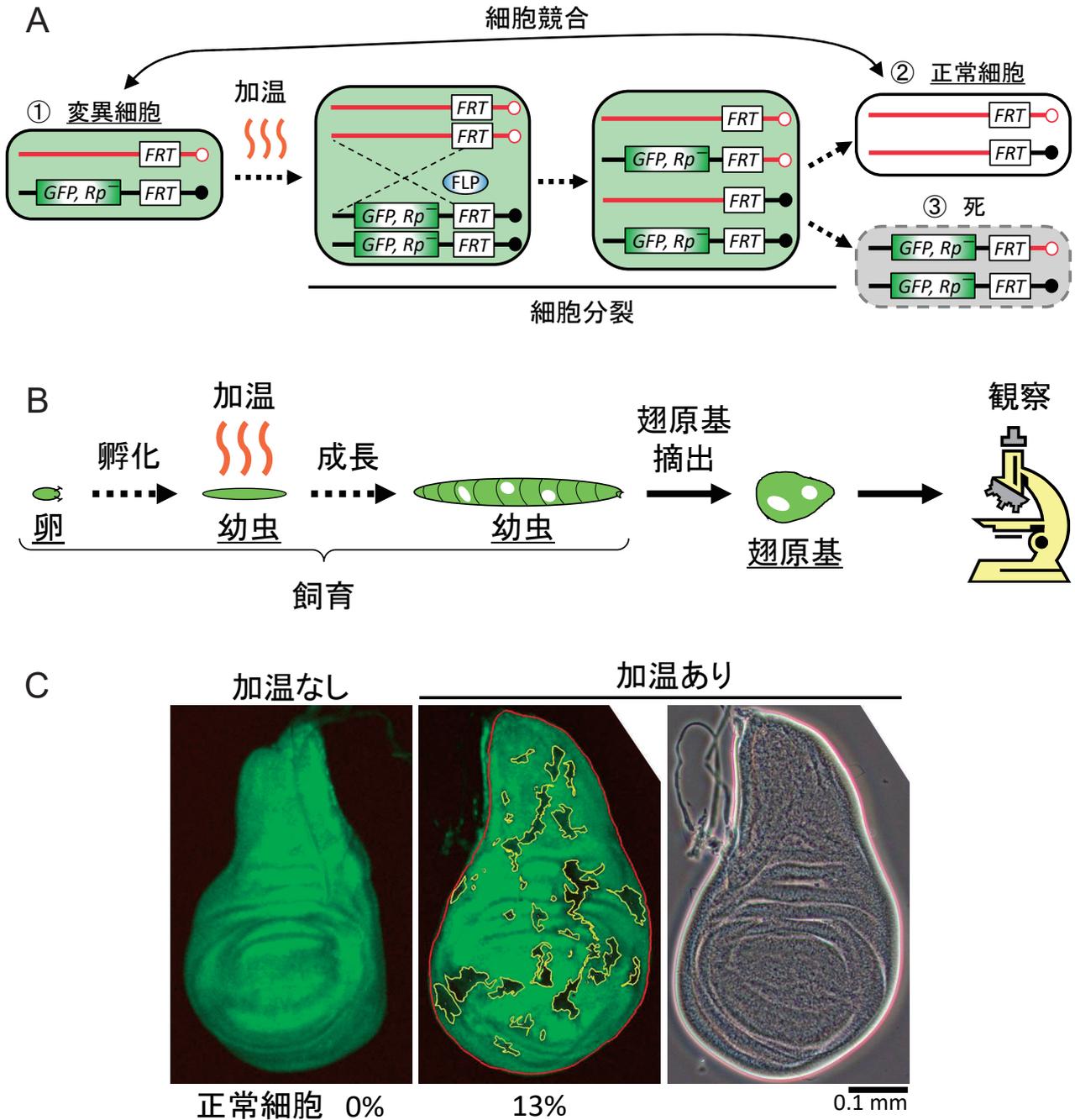


図3 変異細胞除去実験法

A, FLP-FRT システムを利用した体細胞相同組換え。筆者らの実験に用いるショウジョウバエの細胞では、FRT 配列を挿入した相同染色体の一方に GFP 遺伝子および変異リボソームタンパク質遺伝子 (図内 *Rp*) をコードする DNA が挿入されている (①)。細胞分裂過程にある細胞では、加温により相同組換え酵素 FLP が発現すると FRT 配列間で染色体の相同組換えが誘導される。分裂後には、正常細胞 (②) とホモ接合型のリボソームタンパク質遺伝子変異細胞 (③) が生じるが、後者はリボソームが機能しないため細胞致死となる。ショウジョウバエ体内では変異を持たない正常細胞 (②) と変異細胞 (①) の二種類が共存し、両細胞間で細胞競合が起こる。B, 実験の流れ。ショウジョウバエを短時間加温し、一定期間飼育を続ける。その後、幼虫から翅原基を摘出し、蛍光顕微鏡で観察する。C, 正常細胞を出現させた翅原基像。加温しない幼虫の翅原基 (左) を蛍光顕微鏡で観察するとすべての細胞が GFP 陽性の変異細胞 (緑) だが、加温した幼虫 (中央) では原基内に GFP 陰性の正常細胞の集団 (黒、黄色線囲い内) が出現する。中央と同じ翅原基の明視野像 (右) を観察すると、GFP 陰性領域にも細胞は存在することがわかる。

理法では実験動物を「哺乳類、鳥類及び爬虫類」と定めており、ショウジョウバエは該当しない。

実験動物の代用としてのショウジョウバエの便利さについて述べたい。まず、小さい、成長が早い、繁殖力が高いといったショウジョウバエの特徴は、マウスやラットと比べて、より早くより安くより多くの実験が行えるという、研究を行う上で最大の利点のひとつと言える。次に、部位・時期特異的に特定の遺伝子の発現量を変化させる、特定の細胞を可視化させるといった、高度な遺伝学的解析手法について、ショウジョウバエ固有の優れた技術が開発されていることが挙げられる。さらに、遺伝資源の共有も、ショウジョウバエを用いた実験をより容易にしている。ショウジョウバエデータベースの FlyBase³³⁾ では、ショウジョウバエ遺伝子情報、ヒト疾患モデルショウジョウバエ情報、網羅的発現解析結果など、ショウジョウバエに関するあらゆる情報が文献情報と共に集積している。特別な資格がなくても自由にアクセスして利用することができ、ショウジョウバエ研究者にとって必須のツールとなっている。ショウジョウバエストックセンターも国内外に複数ある。米国インディアナ大学³⁴⁾ や日本の京都工芸繊維大学³⁵⁾ は大規模な組織を持つことで知られており、これらのショウジョウバエストックセンターでは、延べ10万系統以上の突然変異体や遺伝子改変ショウジョウバエが維持・管理されている。これらのショウジョウバエ系統は世界中の研究者から寄贈されたもので、商業利用をしないなどの制限はあるものの、研究者は基本的には実費のみで制限を受けずに利用できる。本稿で紹介した、筆者らの研究で用いているショウジョウバエも、その大半はストックセンターから入手したものを交配して作製している。

ここまで、ショウジョウバエがヒトの研究の材料として利用できる理由やその利点を述べてきたが、もちろん、ヒトとショウジョウバエの形態学的構造や組織機能は全く同じではない。したがって、ショウジョウバエで得られた知見は、解析対象とするヒトの物質や現象に当てはまることを十分に検証した上で解釈する必要がある。たとえば、前項で紹介したがん予防食品の探索研究で見出された変異細胞の除去を促進する食品成分については、今後はまず哺乳類での検証が必要となる。ショウジョウバエを最初のスクリーニングに利用することは、はじめから哺乳類を対象に用いた場合と比べて、一見遠回りに感じられるかもしれないが、多品種の食品を対象とした探索実験では、ショウジョウバエを用いた方がより安価化かつ迅速に結果が得られると筆者らは試算している。筆者らの実験で利用し

ている、リボソームタンパク質遺伝子に変異した細胞と正常細胞との間で生じる細胞競合は、少なくともマウスでも起こることが報告されており³⁶⁾、見出された食品成分が哺乳類でも機能性を発揮することが期待される。一方、この成分がヒト体内でどういった代謝を受けるか、代謝の違いにより機能性が示されなくなるか、といった点については、実際に実験をするまではわからない。

本稿ではがん研究に絞ってショウジョウバエをヒト疾患研究に利用した事例を紹介したが、がんに限らず幅広い分野で研究素材としてのショウジョウバエの認知度が高まり、より多くの研究者に利用されるようになることを期待する。ショウジョウバエを用いた基礎そして応用研究がより活発に行われるようになれば、種差を理解した上でショウジョウバエを利用することが可能となる。

参考文献

- 1) 厚生労働省：平成30年度 国民医療費の概況－結果の概要
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/18/dl/kekka.pdf>
- 2) Inoue M, Sawada N, Matsuda T, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005 - systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1362-9.
- 3) Ugur B, Chen K, Bellen HJ. *Drosophila* tools and assays for the study of human diseases. *Dis Model Mech.* 2016; 9: 235-44.
- 4) Stark MB. An hereditary tumor in the fruit fly, *Drosophila*. *J Cancer Res.* 1918; 3: 279-301.
- 5) Mary MB. A benign tumor that is hereditary in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1919; 5: 573-80.
- 6) Wilson IT. Two New hereditary tumors in *Drosophila*. *Genetics.* 1924; 9: 43-62.
- 7) Friedman F, Harnly MH, Goldsmith E. Nutritional factors affecting tumor penetrance in *Drosophila melanogaster*. *Cancer Res.* 1951; 11: 904-11.
- 8) Scharrer B, Lochhead MS. Tumors in the invertebrates: a review. *Cancer Res.* 1950; 10: 403-19.
- 9) <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>

がん研究素材としてのショウジョウバエ

- 10) Villegas SN, Ferres-Marco D, Domínguez M. Using *Drosophila* models and tools to understand the mechanisms of novel human cancer driver gene function. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1167: 15-35.
- 11) Bangi E, Murgia C, Teague AGS, Sansom OJ, Cagan RL. Functional exploration of colorectal cancer genomes using *Drosophila*. *Nat Commun*. 2016; 7: 13615.
- 12) Hirabayashi S. The interplay between obesity and cancer: a fly view. *Dis Model Mech*. 2016; 9: 917-26.
- 13) Figueroa-Clarevega A, Bilder D. Malignant *Drosophila* tumors interrupt insulin signaling to induce cachexia-like wasting. *Dev Cell*. 2015; 33: 47-55.
- 14) Kwon Y, Song W, Droujinine IA, Hu Y, Asara JM, Perrimon N. Systemic organ wasting induced by localized expression of the secreted insulin/IGF antagonist *ImpL2*. *Dev Cell*. 2015; 33: 36-46.
- 15) Levine BD, Cagan RL. *Drosophila* lung cancer models identify trametinib plus statin as candidate therapeutic. *Cell Rep*. 2016; 14: 1477-87.
- 16) Das TK, Cagan RL. A *Drosophila* approach to thyroid cancer therapeutics. *Drug Discov Today Technol*. 2013; 10: e65-71.
- 17) Kim W, Jain R. Picking winners and losers: cell competition in tissue development and homeostasis. *Trends Genet*. 2020; 36: 490-98.
- 18) Asano K, Nabeyama A, Miyake Y, Qiu C-H, Kurita A, Tomura M et al. CD169-positive macrophages dominate antitumor immunity by crosspresenting dead cell-associated antigens. *Immunity*. 2011; 34: 85-95.
- 19) Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity*. 2014; 41: 49-61.
- 20) Nonaka S, Shiratsuchi A, Nagaosa K, Nakanishi Y. Mechanisms and significance of phagocytic elimination of cells undergoing apoptotic death. *Biol Pharm Bull*. 2017; 40: 1819-27.
- 21) Manaka J, Kuraishi T, Shiratsuchi A, Nakai Y, Higashida H, Henson P et al. Draper-mediated and phosphatidylserine-independent phagocytosis of apoptotic cells by *Drosophila* hemocytes/macrophages. *J Biol Chem*. 2004; 279: 48466-76.
- 22) Nonaka S, Nagaosa K, Mori T, Shiratsuchi A, Nakanishi Y. Integrin α PS3/ β ν -mediated phagocytosis of apoptotic cells and bacteria in *Drosophila*. *J Biol Chem*. 2013; 288: 10374-80.
- 23) Nagaosa K, Okada R, Nonaka S, Takeuchi K, Fujita Y, Miyasaka T et al. Integrin β ν -mediated phagocytosis of apoptotic cells in *Drosophila* embryos. *J Biol Chem*. 2011; 286: 25770-7.
- 24) Dekanty A, Barrio L, Muzzopappa M, Auer H, Milán M. Aneuploidy-induced delaminating cells drive tumorigenesis in *Drosophila* epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 109: 20549-254.
- 25) Zhang M, Nagaosa K, Nakai Y, Yasugi T, Kushihiki M, Rahmatika D et al. Role for phagocytosis in the prevention of neoplastic transformation in *Drosophila*. *Genes Cells*. 2020; 25: 675-84.
- 26) Nonaka S, Ando Y, Kanetani T, Hoshi C, Nakai Y, Nainu F et al. Signaling pathway for phagocyte priming upon encounter with apoptotic cells. *J Biol Chem*. 2017; 292: 8059-72.
- 27) Rhiner C, López-Gay JM, Soldini D, Casas-Tinto S, Martín FA, Lombardía L et al. Flower forms an extracellular code that reveals the fitness of a cell to its neighbors in *Drosophila*. *Dev Cell*. 2010; 18: 985-98.
- 28) Ji Z, Kiparaki M, Folgado V, Kumar A, Blanco J, Rimesso G et al. *Drosophila* RpS12 controls translation, growth, and cell competition through Xrp1. *PLoS Genet*. 2019; 15: e1008513.
- 29) Blanco J, Cooper JC, Baker NE. Roles of C/EBP class bZip proteins in the growth and cell competition of *Rp* ('Minute') mutants in *Drosophila*. *Elife*. 2020; 9: e50535.
- 30) Meyer SN, Amoyel M, Bergantiños C, de la Cova C, Schertel C, Basler K et al. An ancient defense system eliminates unfit cells from developing tissues during cell competition. *Science*. 2014; 346: 1258236.
- 31) Li W, Baker NE. Engulfment is required for cell competition. *Cell*. 2007; 129: 1215-25.
- 32) Lolo FN, Casas-Tintó S, Moreno E. Cell competition time line: winners kill losers, which are extruded and engulfed by hemocytes. *Cell Rep*. 2012; 2: 526-39.
- 33) <http://flybase.org/> FlyBase, A database of *Drosophila* genes and genomes
- 34) <https://bdsc.indiana.edu/> Bloomington *Drosophila* Stock Center (Indiana University)
- 35) <https://www.dgrc.kit.ac.jp/> Kyoto Stock Center

(Department of Drosophila Genomics and Genetic Resources, Kyoto Institute of Technology)

- 36) Oliver ER, Saunders TL, Tarlé SA, Glaser T. Ribosomal protein L24 defect in Belly spot and tail (*Bst*), a mouse *Minute*. *Development* 2004; 131: 3907-20.