

## 2.1.10 がん

### (1) 研究開発領域の定義

がんは、がん細胞が無限に増殖し、浸潤・転移し最終的に個体を死に至らしめる疾患である。日本、欧米、中国ほか多くの国々で、最も活発に研究開発が推進されている疾患でもあり、がんの生物学的な特性や臨床上の理解、そして診断・治療法の臨床試験に至るまで、関連する研究は幅広い。がんの診断・治療の観点からは、新規モダリティや新しい診断法は、まずはがんを対象に開発がなされることが多いため、本俯瞰報告書の「低・中分子医薬」「高分子医薬」「遺伝子治療 (*in vivo/ex vivo*)」「ゲノム医療」などの項を参照頂きたい。ここでは、がんの基礎生物学～臨床医学の観点から、これまであまり注目されなかったものの、今後新たな治療コンセプトともなりうるため注目されるトピックとして、「細胞競合」「がん悪液質」の2点について述べることにする。

「細胞競合」は、正常細胞が変異細胞の存在を認識し、積極的に組織から排除する現象であり、がんの超初期段階における新たな診断・治療コンセプトともなりうる研究テーマである。「がん悪液質」は、がん患者の恒常性破綻から死に至る病態生理であり、従来は複雑さ故に敬遠されてきたが近年急速に研究が進みつつあり、新たな治療コンセプトともなりうる研究テーマである。

### (2) キーワード

がん細胞、悪液質、細胞競合、がん代謝、免疫チェックポイント、がん免疫治療、抗体医薬、CAR-T

### (3) 研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

#### 【細胞競合】

##### • がん発症予測の現状

がんに対する現在の臨床診断や病理診断の主な対象は、がん原性の変異が蓄積し、形態変化を伴う進行がんである。しかし、難治性がん、特に膵臓がんは治療成績が悪く、がん進展過程の比較的早期から他臓器へ転移をきたすため、10年生存率は5%を下回っている。糖尿病や膠原病など他の慢性疾患と同じように、がんについてもより早期に発見し予防的に治療することで治療成績の大幅な向上が期待される。数年前にBRCA1遺伝子に変異があると診断された女優のAngelina Jolieが両乳房と卵巣・卵管を摘出して大きな話題になった。遺伝子診断技術のさらなる進歩とともに、個人の(特定臓器における)がんの発症率が高度に予測できる将来には、がんの超早期診断と予防的治療の必要性がより大きくクローズアップされると考えられる。

最近の次世代シーケンサーを用いた1細胞遺伝子解析によって、成人の多くの上皮組織において、1~2つの変異のみを有する超初期がん細胞が島のように病変を形成し、正常細胞層に囲まれて存在していることが明らかになってきた。Martincorenaらは、成人の皮膚において、一見正常に見える部位に、1~2つのがん原性変異を有する細胞群が数多く存在することを示した<sup>1)</sup>。続いて、同様の超初期がん病変が食道や気管支にも存在していることが報告された<sup>2, 3)</sup>。わが国でも、小川、佐藤らが同様の病変を食道や大腸で見出している<sup>4, 5)</sup>。このように、これまでブラックボックスであったがん化の超初期段階に起こる現象が、少しずつ明らかになってきた。しかし、これらの超初期がん病変が上皮層でどのように生じ、生育していくのか、どの程度の確率で悪性腫瘍に転化するのか、などその本態の理解は今後の大きな課題である。また、これらの病変を非侵襲的に検出する方法はなく、病理診断および臨床治療の対象外となっている。

##### • がん超初期段階における現象：細胞競合

がんの超初期段階において、新たに生じた超初期がん細胞が周囲の細胞との競合の結果、しばしば上皮細胞層から排除されることが分かってきた。この現象は1975年に最初にショウジョウバエで発見され、「細胞

競合」と命名された。しかし、同様の現象が哺乳類でも生じるかについては、長らく明らかになっていなかった。藤田は、がんの超初期段階を模倣した細胞培養系とマウスモデルシステムを用いて、正常上皮細胞とがん原性変異細胞の間で細胞競合が起こり、変異細胞は上皮細胞層から排除されることを、哺乳類において世界で初めて明らかにした。まず、テトラサイクリン依存性にごんタンパク質の発現あるいはがん抑制タンパク質の shRNA (small hairpin RNA) の発現を誘導し、蛍光ラベルできる上皮培養細胞系を確立した。このシステムにおいて、がんタンパク質 Ras 変異細胞や Src 変異細胞を正常上皮細胞と共培養すると、両者の細胞内で様々なシグナル伝達が活性化され、変異細胞 (敗者) が正常上皮細胞 (勝者) 層からはじき出されるように管腔側 (体内への浸潤とは逆方向) へ排出されるという、がん化を抑制する現象を見いだした<sup>6)</sup>。また、がん抑制タンパク質 Scribble 変異細胞や p53 変異細胞が正常上皮細胞と共存すると、変異細胞 (敗者) が細胞死を起し正常上皮細胞 (勝者) 層から失われていくことも明らかにした<sup>7, 8)</sup>。さらに、タモキシフェン依存的に、様々な上皮組織でがん原性変異をモザイク状に発現する細胞競合マウスモデルを世界に先駆けて確立した。このシステムを用い、腸管上皮、肺上皮、膵管上皮など様々な上皮組織において、変異細胞が管腔側へ排除されることを明らかにした<sup>9)</sup>。高脂肪食によって肥満したマウスでは、変異細胞の排除効率が低下し、膵臓などにおいて残存した変異細胞が腫瘍塊を形成することが分かり、細胞競合が環境要因によって影響を受けることが示された<sup>10)</sup>。それに加えて、同様の変異細胞の組織からの排除現象が、発がん物質により発生したがん原性変異細胞に対しても生じることがマウスモデルで示され、大きな注目を集めている<sup>11)</sup>。細胞競合を制御する分子メカニズムも徐々に明らかになっている。これまでに得られた研究成果は、正常上皮細胞が隣接する変異細胞の存在を認識し、変異細胞を上皮細胞層から積極的に排除することを明示しており、正常上皮組織は免疫系を介さない抗腫瘍能 (Epithelial Defense Against Cancer: EDAC) を有しているという新たな概念を提起している<sup>12)</sup>。

#### • 細胞競合の理解と超早期診断・治療へ

現在、細胞競合の制御因子の同定を目指す試みが世界的に加速している。今後、超早期がんの細胞膜上あるいは正常上皮細胞と超早期がん細胞の細胞間接着部位で集積する分子の同定が進むことが予想される。これらの分子は、超早期がん細胞のバイオマーカー分子として診断・治療法の研究開発への展開が期待できる。細胞競合現象をターゲットとした drug screening も始まっており、細胞競合を利用して正常細胞層から変異細胞の排除を促進する低分子化合物の同定が進められている<sup>13)</sup>。細胞競合に着目した超早期がん病変の診断、治療への応用は世界的に注目を集めつつあるが、臨床開発はまだ始まったばかりである。

がん予防研究を発展させるために最も必要なことは、がん超早期病変に対する診断法と予防的治療法の2つを連動させながら研究開発を進めることである。非侵襲的な診断法を確立できれば、数年にわたる進展がんの発生の有無を疫学的調査によって解析するのではなく、マーキングした前がん病変部位のサイズを経時的にチェックすることで予防的治療シーズの効果検証が可能になる。これによって、超初期がん病変の本態解明が進み、どの組織にできたどのような病変がどの患者において治療されるべきであるか、を判断するためのデータを蓄積することができる。予防的治療法の開発の必要性がより明らかになり、その実現を目指す激しい競争が世界的に繰り広げられる近未来が予想される。

### 【がん悪液質】

#### • がん悪液質研究の歴史的経緯

がん起因する宿主の病態生理に関する研究の歴史は古い<sup>14)</sup>。がん悪液質はその典型的な臨床像であり、Cachexia (カヘキシア) という。Cachexia はギリシャ語源であり、悪い (kakos) 状態 (hexis) を意味する。最期の病と表現されることもある。ヒポクラテスも cachexia を認識していた。がんの分子実体が全くの不明であった遥か昔から、がんによる全身の不調が人々の興味を惹いていたことがわかる。

その後、分子生物学の勃興に伴ってがんの実体解明に関する研究が大幅に進展し、がん悪液質研究の進捗は一時的にはあるが、緩やかになった<sup>14)</sup>。この研究の流れについては Wagner らの総説における考察が興

味深い。Wagnerらは、本研究分野の進捗が緩やかになった理由として、分子生物学の勃興とほぼ同時期に抗TNF $\alpha$ 抗体をがん悪液質の抑制に用いるという臨床試験が失敗に終わったことを挙げている。これにより、研究者の多くががんの実体解明にかかる研究へと移行、がん悪液質研究に携わる研究者人口が減少したと指摘している。

#### • がん悪液質研究の再興

近年になって、がん悪液質のメカニズムをがんと宿主臓器の異常な連関として捉えるという研究が再び盛んになりつつある<sup>15-19)</sup>。特に、がん悪液質を引き起こすがん由来の因子を同定しようとする研究が多い。一方、がんをもつ個体の宿主側、つまり、宿主の病態生理に着目する研究も増加している<sup>20-28)</sup>。ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスなどを用いた、がん個体の病態生理に関する新たな知見が積み重なりつつある。がん悪液質は個体レベルかつ複数の細胞種・臓器を巻き込んだ現象であるため、個体レベルで現象を理解しようとするシステムバイオロジーの流れと相性が良い。これらの基礎研究の積み重ねは、がん悪液質のメカニズムを理解し、制御することに有用な標的分子を見つけるために極めて重要であると考えられる。

がん悪液質にかかる臨床研究は世界的に見ても不足している。臨床上の定義もまだ不完全である<sup>29)</sup>。これには複数の理由が考えられる。がん悪液質という言葉は、多くの臨床家に終末期を連想させる。もはや手遅れであるというイメージは、研究者が当該現象を積極的に研究しようとする意欲を失わせるには十分である。手遅れというイメージを避けるため、「がんに起因する病態生理」といった表現を使うべきとも考えられる。必ずしも終末期ではない状態であれば症状を改善できると考えられる<sup>29)</sup>。別の理由として、がん悪液質の症状には個体差が大きい。同じ種類のがんをもつ患者でも、宿主の病態生理は大きく異なっている場合がある。宿主側にも症状の程度を決める要因があることを想像させるという点で基礎医学的には興味深い。一方で臨床試験をデザインする上で大きな障壁となりうる。加えて、がんに起因する病態生理を制御するターゲット分子がほとんど同定されていないこと（基礎研究の相対的な遅れ）も一因であろう。

なお、悪液質はがん特異的な現象ではない。がんに起因するものが多いが、心疾患をはじめとするいくつかの疾患でも観察される。フレイルやサルコペニアなどの概念ともオーバーラップがある。極論すれば、生体の恒常性が不可逆的に崩れ、個体が死に向かっていく際に起こる主要な現象の1つであると言える。つまり、がん悪液質に関する研究は、「個体はどのように死に向かうのか」という一般的な問いへの答えを内包しているとも言え、この点に基礎生命科学的な重要性がある。

#### • がん悪液質に着目した治療へ

2021年、わが国では、38万人以上ががんによって亡くなった。全死亡者数の25%を超える割合であり、がんは今なお主要な死因の一つである。がん医療の発展をもってしても救えないがん患者に対して、その症状を緩和し、QOLを高め、それまで通りの社会生活を営めるようにすることは、患者の生きる希望を増すという点でも極めて重要である。がん患者の状態が良い方ががん治療（例えば免疫療法）の効果が高まる可能性も指摘されている<sup>30)</sup>。がん悪液質の制御は決して「悪あがき」ではなく、現行のがん治療を相補することにつながる。治療という側面からも、がん患者の病態生理の適切なコントロールは重要であると考えられる。がん悪液質は、がんそのものに関する研究・治療とともに両翼として考えられるべき研究領域であると考えられる。

人間はますます長生きになり、がんのような慢性疾患と付き合う時間も長くなった。このような状況にあって、病気の原因を根治するという考え方に加えて、根治が叶わなくとも個体を護る、QOLを高く保つ、そのような考えに立ったがん悪液質研究のニーズは、今後ますます高まっていくと考えられる。

## (4) 注目動向

### 【細胞競合】

#### • 国内の大型プロジェクト

細胞競合はショウジョウバエで1975年に見出され、それ以降も主にショウジョウバエを用いた研究が進ん

できた。一方、哺乳類においては藤田の2009年の論文で細胞競合現象が起こることが報告されたのが始まりであった。その後、少しずつ世界的にも細胞競合に興味を持つ研究者が増えてきたが、2015年以降に超初期がん病変の存在がヒトの様々な組織で報告されるとともに、超初期がんの生成制御に関わる細胞競合現象が大きな注目を集めるようになった。近年研究人口は世界的にも飛躍的に増加し、現在ではがん研究において、最もホットな研究分野に成長しつつある。わが国では細胞競合が新学術領域（2014–2018年）と学術変革領域（2021–2025年）で採択され、それらをきっかけにして、細胞競合への知名度が大いに向上した。研究者の数の割合も海外に比してかなり多く、わが国で細胞競合研究が盛んに行われていることは、海外でも広く認知されている。その強みを生かすことができれば、がん分野においてわが国が細胞競合研究でリードするチャンスは大いにありと考えられる。

## 【がん悪液質】

### • がん悪液質治療（アナモレリン<sup>®</sup>、GDF15）

Helsinn Healthcare社（スイス）と小野薬品社により開発されたがん悪液質治療薬である。食欲増進ホルモンであるグレリンのアゴニストで、「食欲不振」という重要な症状を緩和する効果が期待されている。「エドミルズ」として日本国内で販売される見通しである。アナモレリン<sup>®</sup>が成功すれば、今後この研究領域への注目・期待が高まると考えられる。また、2021年のCancer Cachexia ConferenceではGDF15<sup>28)</sup>が次のターゲットとして着目されていた（Pfizer社発表）。がんで亡くなる人数を考えると、がん悪液質領域の薬剤開発の成功が与えるインパクトは非常に大きいと考えられる。

### • Cancer Grand Challenge（CANCAN）

Cancer Grand Challengeとは、がん研究に残された大きな挑戦に取り組む国際共同研究をサポートする、主に米国の大型グラントである。本プログラムの中にはCachexiaが含まれている。米国と英国の14の機関からなる共同研究チームが、“Cachexia: Understand and reverse cachexia and declining performance status in cancer patients”（通称「CANCAN」）と題された研究を展開している。がんについては巨大なプロジェクトが国内外に数多く存在するが、がん悪液質にフォーカスした大型プロジェクトは少ない。本研究分野はある種のニッチになっているとも考えられ、特に民族差の観点からも、わが国がユニークな立場を示しやすい領域である。

### • がん悪液質を引き起こすがん由来分子に関する研究

海外では、マウスやショウジョウバエなどを用いた実験系によって、がん由来するどの分子が宿主の病態生理を引き起こすのか、という研究が盛んに行われている。例えば、副甲状腺ホルモン関連タンパクC末端（PTHrP）<sup>19)</sup>、インスリンアンタゴニストIMPL2<sup>17, 18)</sup>、増殖分化因子15（GDF15）<sup>28)</sup>、インターロイキン6（IL-6）<sup>26)</sup>などに関する研究である。実際にはがん悪液質は複数の因子によって複雑に制御されていると考えられ、単一の因子に対するアプローチで全てを解決することは難しいが、がん由来の責任因子のリストが充実していくことは重要である。

### • がん悪液質に関わる宿主側の因子に関する研究

最近の研究から、がん悪液質に関与する宿主側の遺伝子に関する理解も進んでいる。脂肪トリグリセリドリパーゼ（ATGL）<sup>27)</sup>、副甲状腺ホルモン受容体（PTHr）<sup>20)</sup>、コレステロール代謝タンパク質CYP7A1<sup>21)</sup>、ニコチンアミドメチル基転移酵素（NNMT）<sup>22)</sup>、Toll-like receptor 4（TLR4）<sup>31)</sup>などの研究を挙げることができる。がん由来の因子に関する研究との協奏的な展開が期待される。がん悪液質の病態は極めて複雑で、複数の臓器で様々な異常が起こる。これらの異常について、がん由来・宿主由来の因子を丁寧に調べ上げる研究が続くと思われる。それら研究が、臨床研究へとどのように展開していくか、今後の注目である。

## (5) 科学技術的課題

### 【細胞競合】

#### • 細胞競合の理解に基づくがん超初期バイオマーカーの同定

当該分野（がん×細胞競合）が盛り上がるためにはいくつかの課題があるが、最も喫緊の課題は、超初期がんの診断バイオマーカーの同定である。このために、細胞競合の制御因子の同定を進めていく必要がある。実際に、藤田らは細胞競合研究を発展させ、膵臓がん前がん病変である Acinar-ductal metaplasia (ADM) の新規バイオマーカーの同定に成功した<sup>32)</sup>。同定したバイオマーカーを超初期がん病変の臨床診断マーカーとして利用するためには、数百 $\mu$ Mの小さな病変を診断する新たな手法の開発が必要になる。例えば、スクリーニングで同定した膜表面分子に対する抗体を放射性同位元素（<sup>89</sup>Zr：半減期3.25日など）で標識し、positron emission tomography (PET) を用いて前がん病変を特異的に診断するスキームの開発、あるいは強い蛍光を発するタンパク質の開発などが必要になるであろう。

### 【がん悪液質】

#### • QOLの客観的評価、非侵襲的な計測・診断技術の開発

がん悪液質にかかる臨床研究では、QOLを客観的に測ることができるかが鍵となる。現在はアンケート調査が多いが、QOL改善のための介入が生理にどのように影響するかを客観的に調べ、更なる介入法の開発につなげていくには、生命科学的アプローチによるQOLの客観的な評価方法の開発が急務である。QOLの評価には経時的な計測が必須だが、その際に患者の負担を最小限にするためには、非侵襲的な解析・診断技術の開発が重要である。唾液や汗などを対象にするほか、呼気に含まれる代謝物を計測する呼気オミクスなどの発展が期待される。

#### • 生命科学・医学的なアプローチに依らない介入法の開発

本分野における研究の現状は、生命科学・医学的なアプローチに頼りすぎているきらいがある。これらのアプローチは主流であると考えられるが、一方で実際の医療現場は単純ではない。慢性疾患を抱え、治療に取り組む患者は、経済的なストレスや治療の副作用によるストレスなど様々なストレスにさらされる。がんによる全身の不調よりも先に副作用を経験するケースが大半であろう。ストレスは患者のメンタリティに大きな影響を与え、うつ病を併発する患者も多い。このような状況にあるため、例えばコミュニケーションによるメンタルケアも重要であろう。医療人材の枯渇と激務は深刻な問題であるため、今後はロボットやアプリなどによる介入も勃興していくものと思われる。メンタル面の評価では、客観的評価が重要となる。がんそのものの治療、がん・治療による全身の不調の低減、そしてメンタルケア、これらの複合的な発展が何よりも重要と考えられる。

## (6) その他の課題

### 【がん悪液質】

悪液質に対する終末的な病態のイメージから、研究者が当該領域への参入を尻込みしてしまう現状を改善することが課題である。海外ではがん悪液質は必ずしも終末を意味せず、早期介入が重要であるとされる<sup>29)</sup>。啓発活動は間違いなく当該領域の課題の1つである。本分野の重要性は、がんによる死を身近なものとして感じている、一般市民に受け入れられやすいと思われる。例えば、わかりやすく、かつ正確に病態を表現でき、終末期をイメージさせない用語を作ることが重要だろう。がん悪液質研究=悪あがき、役に立たないというイメージを払拭し、その重要性を広めていくことが喫緊の課題である。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>がん細胞競合の研究者数は、国内外を見渡してもわが国の研究者が目立って多く、存在感が大きい。ただし、ショウジョウバエを用いた研究や、がんではなく発生をターゲットとしたものが多く、哺乳類でがん研究を行っている研究者数は多くない。</li> <li>がん悪液質の基礎研究者数は少ない（がんそのものに関する基礎研究者数が非常に多いのとは対比的な状況）。ただし、国内で当該研究領域を扱う研究室の数は増加傾向。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>がん細胞競合はまだ基礎研究段階（国内・海外とも同じ状況）</li> <li>がん悪液質治療薬であるアナモレリン®の登場が大きく、国内のがん関連学会でがん悪液質が扱われることが増えている。ただし、本分野への熱量はがん種によって異なる。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞競合に関する論文数が近年飛躍的に増加、近年細胞競合研究を始めた研究者も少なくない</li> <li>がん悪液質については、大型プロジェクト（CANCAN）の実施が大きく、Cancer Cachexia Societyの小規模ながらも継続的かつ活発な活動にも要注目</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>がん細胞競合はまだ基礎研究段階（国内・海外とも同じ状況）</li> <li>がん悪液質の臨床試験として、206件が進行中（Clinical trial.gov調べ）</li> </ul>
欧州	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞競合に関する論文数が近年飛躍的に増加、近年細胞競合研究を始めた研究者も少なくない</li> <li>がん悪液質について、特定のグループによる基礎研究はあるが、日本に近い印象で限定的。大型研究費も見られない</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>がん細胞競合はまだ基礎研究段階（国内・海外とも同じ状況）</li> <li>がん悪液質について、QOLを重視するという研究の流れは欧州で受け入れられている印象はあるが、やはり、がんそのものの研究開発が中心である</li> </ul>
中国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>がん悪液質について、散発的なオミクス研究の実施事例はあるものの、がんそのものに対する研究を推進する勢いが今なお圧倒的に強い</li> </ul>
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>がん細胞競合はまだ基礎研究段階にある（国内・海外とも同じ状況）</li> <li>がん悪液質について、そもそも、宿主やQOLへの関心があまりない印象</li> </ul>
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞競合に関する論文はあまり見かけない</li> <li>ショウジョウバエを用いたがん悪液質研究の先駆けであったUCLAのBilder研出身のKwonが研究室を開いた</li> </ul>
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>がん細胞競合はまだ基礎研究段階にある（国内・海外とも同じ状況）</li> <li>がん悪液質について、そもそも、宿主やQOLへの関心があまりない印象</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) ティレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## 関連する他の研究開発領域

- ・ 高分子創薬 (抗体) (ライフ・臨床医学分野 2.1.2)
- ・ 遺伝子治療 (*in vivo* 遺伝子治療/*ex vivo* 遺伝子治療) (ライフ・臨床医学分野 2.1.5)

## 参考・引用文献

- 1) Marticorena et al., “Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin.”, 2015, *Science*, 348 (6237) : 880-6. doi: 10.1126/science.aaa6806
- 2) Marticorena et al., “Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age.”, 2018 *Science*, 362 (6417) : 911-917. doi: 10.1126/science.aau3879
- 3) Yoshida et al., “Tobacco smoking and somatic mutations in human bronchial epithelium.”, 2020 *Nature*, 578 (7794) : 266-272. doi: 10.1038/s41586-020-1961-1
- 4) Nanki et al., “Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium.”, 2020 *Nature*, 577 (7789) : 254-259. doi: 10.1038/s41586-019-1844-5
- 5) Yokoyama et al., “Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers.”, 2019 *Nature*, 565 (7739) : 312-317. doi: 10.1038/s41586-018-0811-x
- 6) Hogan et al., “Characterization of the interface between normal and transformed epithelial cells.”, 2009 *Nat Cell Biol*, 11 (4) : 460-7. doi: 10.1038/ncb1853
- 7) Tamori et al., “Involvement of Lgl and Mahjong/VprBP in cell competition.”, 2010 *PLoS Biol*, 8 (7) : e1000422. doi: 10.1371/journal.pbio.1000422.
- 8) Watanabe et al., “Mutant p53-Expressing Cells Undergo Necroptosis via Cell Competition with the Neighboring Normal Epithelial Cells.”, 2018, *Cell Rep*, 23 (13) : 3721-3729. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.081
- 9) Kon et al., “Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes.”, 2017, *Nat Cell Biol*, 19 (5) : 530-541. doi: 10.1038/ncb3509
- 10) Sasaki et al., “Obesity Suppresses Cell-Competition-Mediated Apical Elimination of RasV12-Transformed Cells from Epithelial Tissues.”, 2018, *Cell Rep*, 23 (4) : 974-982. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.104.
- 11) Colom et al., “Mutant clones in normal epithelium outcompete and eliminate emerging tumours.”, 2021, *Nature*, 598 (7881) : 510-514. doi: 10.1038/s41586-021-03965-7
- 12) Kajita et al., “Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells.”, 2014, *Nature Communications*, 5 : 4428. doi: 10.1038/ncomms5428.
- 13) Yamauchi et al., “The cell competition-based high-throughput screening identifies small compounds that promote the elimination of RasV12-transformed cells from epithelia.”, 2015, *Sci Rep*, 5 : 15336, doi: 10.1038/srep15336.
- 14) Petruzzelli, M. & Wagner, E. F. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Dev* 30, 489-501 (2016), doi: 10.1101/gad.276733.115
- 15) Ding, G. et al. Coordination of tumor growth and host wasting by tumor-derived Upd3. *Cell Rep* 36, 109553 (2021), doi: 10.1016/j.celrep.2021.109553
- 16) Lee, J., Ng, K. G., Dombek, K. M., Eom, D. S. & Kwon, Y. V. Tumors overcome the action of the wasting factor ImpL2 by locally elevating Wnt/Wingless. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118(2021),

doi: 10.1073/pnas.2020120118

- 17) Kwon, Y. et al. Systemic organ wasting induced by localized expression of the secreted insulin/IGF antagonist ImpL2. *Dev Cell* 33, 36-46 (2015), doi:10.1016/j.devcel.2015.02.012
- 18) Figueroa-Claresvega, A. & Bilder, D. Malignant Drosophila tumors interrupt insulin signaling to induce cachexia-like wasting. *Dev Cell* 33, 47-55 (2015), doi : 10.1016/j.devcel.2015.03.001
- 19) Kir, S. et al. Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature* 513, 100-104 (2014), doi : 10.1038/nature13528
- 20) Kir, S. et al. PTH/PTHrP Receptor Mediates Cachexia in Models of Kidney Failure and Cancer. *Cell Metab* 23, 315-323 (2016), doi : 10.1016/j.cmet.2015.11.003
- 21) Enya, S., Kawakami, K., Suzuki, Y. & Kawaoka, S. A novel zebrafish intestinal tumor model reveals a role for cyp7a1-dependent tumor-liver crosstalk in causing adverse effects on the host. *Dis Model Mech* 11 (2018), doi : 10.1242/dmm.032383
- 22) Mizuno, R. et al. Remote solid cancers rewire hepatic nitrogen metabolism via host nicotinamide-N-methyltransferase. *Nat Commun* 13, 3346 (2022), doi : 10.1038/s41467-022-30926-z
- 23) Hojo, H. et al. Remote reprogramming of hepatic circadian transcriptome by breast cancer. *Oncotarget* 8, 34128-34140 (2017), doi : g : 10.18632/oncotarget.16699
- 24) Verlande, A. et al. Glucagon regulates the stability of REV-ERB $\alpha$  to modulate hepatic glucose production in a model of lung cancer-associated cachexia. *Sci Adv* 7 (2021), doi : 10.1126/sciadv.abf3885
- 25) Masri, S. et al. Lung Adenocarcinoma Distally Rewires Hepatic Circadian Homeostasis. *Cell* 165, 896-909 (2016), doi : 10.1016/j.cell.2016.04.039
- 26) Flint, T. R. et al. Tumor-Induced IL-6 Reprograms Host Metabolism to Suppress Anti-tumor Immunity. *Cell Metab* 24, 672-684 (2016), doi : 10.1016/j.cmet.2016.10.010
- 27) Das, S. K. et al. Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. *Science* 333, 233-238 (2011), doi : 10.1126/science.1198973
- 28) Suriben, R. et al. Antibody-mediated inhibition of GDF15-GFRAL activity reverses cancer cachexia in mice. *Nat Med* 26, 1264-1270 (2020), doi : 10.1038/s41591-020-0945-x
- 29) Fearon, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12, 489-495 (2011), doi : 10.1016/S1470-2045 (10) 70218-7
- 30) Fujii, H. et al. Cancer cachexia as a determinant of efficacy of first-line pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 16, 91 (2022), doi : 10.3892/mco.2022.2524
- 31) Henriques, F. et al. Toll-Like Receptor-4 Disruption Suppresses Adipose Tissue Remodeling and Increases Survival in Cancer Cachexia Syndrome. *Sci Rep* 8, 18024 (2018). [https://doi.org : 10.1038/s41598-018-36626-3](https://doi.org/10.1038/s41598-018-36626-3)
- 32) Sekai et al., manuscript in preparation