

2025年7月4日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学
学校法人岩手医科大学

がん細胞を確実に「死」へと導く新たな機構を解明

—がん細胞の生き残りを防ぐためのメカニズム—

【発表のポイント】

- 遺伝子変異により細胞死（アポトーシス^{（注1）}）耐性となったがん細胞に対してもアポトーシスを誘導できる新たな機構を発見しました。
- がん細胞の無秩序な増殖を抑制する腫瘍抑制遺伝子 LKB1^{（注2）}（シグナル伝達分子の一つ）が、がん細胞を確実に死へと導くことを発見しました。
- ポイツ・ジェガース症候群^{（注3）}やがんで見られる LKB1 変異体はアポトーシスを誘導できなかったことから、本機構ががん発症の抑制に重要であることが示唆されました。
- 本研究成果は、治療抵抗性を示すがんに対する新たな治療法の確立に繋がると考えられます。

【概要】

「死の受容体」とも呼ばれる Fas 受容体^{（注4）}はがん細胞に対し強力に細胞死（アポトーシス）を誘導するため、がん治療への応用が期待されています。しかし、多くのがん細胞では遺伝子変異によっては典型的なアポトーシス誘導経路が機能せず、アポトーシスに耐性（アポトーシスが誘導されにくい状態）を示します。

東北大学大学院薬学研究科の山田裕太郎大学院生、土田芽衣博士、松沢厚教授および岩手医科大学薬学部の野口拓也教授らの研究グループは、がん抑制遺伝子 LKB1 が、典型的なアポトーシス誘導経路とは別の代替経路によってアポトーシスを誘導することが判明しました。これは Fas 受容体による全く新しいアポトーシス誘導機構です。種々のがんで見られる LKB1 の変異体は、今回発見した代替経路によるアポトーシスを誘導できなかったため、本機構の破綻ががんの発症に関与することが示唆されました。

本研究の成果は、2025 年 6 月 21 日に細胞死に関する専門誌 Cell Death Discovery に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

Fas 受容体は、がん細胞に対して強力に細胞死（アポトーシス）を誘導するため、がん治療への応用が期待されています。典型的な Fas 受容体シグナル経路では、ミトコンドリア外膜の透過性が上昇し、アポトーシス誘導因子が細胞質へと放出されることで、アポトーシス実行因子（Caspase-3^{（注5）}）が活性化されます。しかしながら、多くのがん細胞では遺伝子変異によってミトコンドリア外膜の透過性が上昇しないためにアポトーシスが誘導されず、がんの促進や治療抵抗の原因となっています。そのため、ミトコンドリアに依存しないアポトーシス誘導経路は新規がん治療標的になる可能性があります。そのような機構はほとんど見つかっていませんでした。

今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科の山田裕太郎（大学院生）、土田芽衣博士、松沢厚教授および岩手医科大学薬学部の野口拓也教授らの研究グループは、ローザンヌ大学および大阪公立大学のグループと共同研究を行い、LKB1（Liver Kinase B1）がミトコンドリアに依存せずアポトーシスを誘導できることを発見しました。LKB1 は強力ながん抑制遺伝子であり、LKB1 の遺伝子変異は、腸管ポリープやがん発症リスクの顕著な上昇を特徴とするポイツ・ジェガース症候群^{注5}の原因であることが知られています。LKB1 はがん細胞の無秩序な増殖を抑制する機能が知られていた一方、がん細胞の除去に重要なアポトーシス経路への関与はこれまで知られていませんでした。

本研究では、ミトコンドリアを経由する典型的なアポトーシス誘導経路が機能しなくなったがん細胞に対しても、LKB1 はアポトーシスを誘導できることを見出しました。LKB1 によるがん細胞の増殖抑制には酵素活性（タンパク質をリン酸化する活性）が必要である一方、アポトーシス誘導に酵素活性は必要ありませんでした。その機構としては、LKB1 は Fas 受容体の下流で切断を受け、切断体 LKB1 がアポトーシス阻害因子（IAP : Inhibitor of Apoptosis Protein^{（注6）}）へ結合し、IAP を分解へと導くことで、アポトーシスを誘導することが判明しました。ポイツ・ジェガース症候群や散発性がんで見られる LKB1 変異体は IAP の分解やアポトーシスを誘導できなかったことから、本機構ががん発症の抑制に重要であることが示唆されました。

今後の展開

近年、副作用の小さいがん治療法として、免疫細胞によるがん細胞への攻撃を誘導するがん免疫療法が注目されています。Fas 受容体は免疫細胞に認識されたがん細胞で活性化するため、Fas 誘導性アポトーシスはがん免疫療法において極めて重要な役割を担う機構です。本研究では、遺伝子変異により典型的な Fas 誘導性アポトーシス経路が活性化しにくくなったがん細胞においても、切断体 LKB1 が存在すればアポトーシスを誘導できることを見出しました。このことは、がん免疫療法に治療抵抗性を示すがん細胞においても、切断体 LKB1 によってアポトーシスが誘導されることを示しています。従って、本研究成果は治療抵抗性を示す難治性がんに対する新規治療法の確立へつながるこ

とが期待されます。

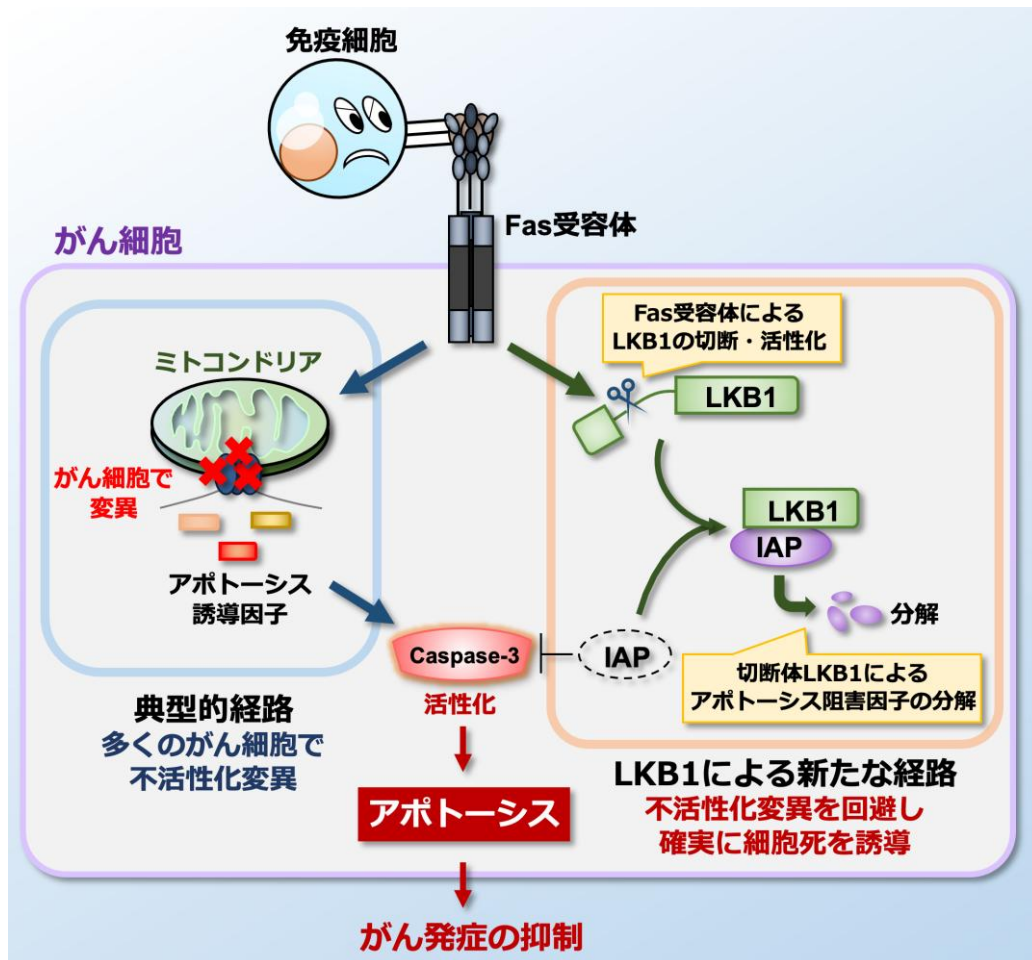


図. LKB1 によるがん細胞に対するアポトーシス促進機構

Fas 受容体はミトコンドリア依存的なアポトーシス誘導因子の放出により細胞死を誘導するが、多くのがん細胞でこの経路は不活性化されている。LKB1 は Fas 受容体による切断を受け、アポトーシス阻害因子 (IAP) を分解へ導くことで、典型的経路が変異したがん細胞に対してもアポトーシス誘導を可能にする。

【謝辞】

本研究は、群馬大学生体調節研究所における共同研究（野口拓也）、文部科学省および日本学術振興会による科学研究費助成事業の支援を受けて行われました（JP24KJ0428（山田裕太郎）、JP18J20440（土田芽衣）、JP21H02691, JP24K02237（野口拓也）、JP24K02173, JP24K22011（松沢厚））。

【用語説明】

注1. アポトーシス

細胞が自身の細胞死を積極的に引き起こす、プログラム（制御）された細胞死の機構。

注2. LKB1（Liver Kinase 1）

細胞の無秩序な増殖を抑制するがん抑制遺伝子で、通常は細胞内シグナル伝達においてタンパク質リン酸化酵素として働く。LKB1 の遺伝子変異は散发性がんやポイツ・ジェガース症候群の原因となる。

注3.ポイツ・ジェガース症候群

腸管ポリープの形成や、高いがん発症リスクを特徴とする遺伝性疾患。LKB1 の変異が直接的な原因であることが知られている。

注4.Fas 受容体

がん細胞が免疫細胞に認識された際に活性化する受容体であり、その下流シグナルによってアポトーシスが誘導される。

注5.Caspase-3

アポトーシスの実行因子であり、他のタンパク質や DNA を切断・分解することで細胞死を引き起こす。

注6.IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein)

アポトーシス実行因子である Caspase-3 の活性化を阻害している分子。IAP が分解されることで Caspase-3 が活性化し、アポトーシスが誘導される。

【論文情報】

タイトル : Truncated LKB1 nonenzymatically enhances Fas-induced apoptosis by acting as a surrogate of Smac

著者 : †Yamada Y, †Tsuchida M, †*Noguchi T, Yokosawa T, Mitsuya M, Shimada T, Oikawa D, Hirata Y, Tokunaga F, Schneider P, *Matsuzawa A.

†筆頭著者 : 東北大学大学院薬学研究科 大学院生 山田裕太郎

東北大学大学院薬学研究科 大学院生 (研究当時) 土田芽衣

†筆頭著者 *責任著者 : 岩手医科大学薬学部 教授 野口拓也

*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科 教授 松沢厚

掲載誌 : Cell Death Discovery

DOI : doi.org/10.1038/s41420-025-02570-1

URL : <https://www.nature.com/articles/s41420-025-02570-1>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

教授 松沢厚

TEL: 022-795-6827

Email: atsushi.matsuzawa.c6@tohoku.ac.jp

岩手医科大学薬学部

教授 野口拓也

TEL: 019-651-5110（内線 5160）

Email: noguctak@iwate-med.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp

岩手医科大学

総務課広報係

TEL: 019-651-5111（内線 5453）

Email: kouhou@j.iwate-med.ac.jp