

2026 年 10 月 19 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

悪性脳腫瘍がセレンを「循環利用」する仕組みを解明 —CCDC152–SeP–LRP8 軸が抗酸化防御と腫瘍増殖を支える—

【発表のポイント】

- 悪性脳腫瘍である膠芽腫（glioblastoma; GBM）^{（注1）}が、セレン輸送タンパク質 SeP を自ら分泌し、受容体 LRP8 ^{（注2）}を介して再び取り込む「腫瘍関連 SeP サイクル」を形成することを明らかにしました。
- 長鎖ノンコーディング RNA CCDC152 ^{（注3）}が SeP の産生と LRP8 の発現を協調的に制御し、セレン依存的な抗酸化酵素 GPX1・GPX4 の維持、腫瘍細胞の増殖、細胞死に対する抵抗性を支えることを見いだしました。
- CCDC152–SeP–LRP8 軸を阻害することで、膠芽腫のセレン依存的な抗酸化防御を弱め、細胞死を誘導する新たな治療につながる可能性があります。

【概要】

東北大学大学院薬学研究科の斎藤芳郎教授らの研究グループは、悪性度の高い脳腫瘍である膠芽腫が、必須微量元素セレンを効率的に確保し、繰り返し利用する新たな仕組みを明らかにしました。セレンは、細胞を酸化ストレスから守る抗酸化セレン含有タンパク質の合成に必要な必須微量元素です。一方、増殖の速いがん細胞が、どのようにセレンを確保し、抗酸化機能を維持しているのかは十分に分かっていませんでした。本研究では、膠芽腫細胞がセレン輸送タンパク質 SeP を自ら産生して細胞外へ分泌し、それを受容体 LRP8 を介して再び取り込むことを明らかにしました。さらに、このセレン循環を上流から制御する因子 CCDC152 を同定しました。これらの結果から、CCDC152–SeP–LRP8 軸が、膠芽腫におけるセレン利用と酸化ストレス防御を統合的に制御していることが示されました。本成果は、がん細胞が外部から栄養素を取り込むだけでなく、自ら分泌したセレン運搬タンパク質を再回収し、限られたセレンを循環利用するという新たながん代謝の仕組みを示すものです。

本成果は、2026 年 10 月 12 日、学術誌 Redox Biology に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

セレンはヒトの生命維持に必須の微量元素で、セレノシステインとして約 25 種類のセレン含有タンパク質に組み込まれます。特に GPX4 は細胞膜を構成する脂質の酸化を抑え、フェルトーシス^(注 4)細胞死を防ぐ重要な因子です。血液中では、SeP が主要なセレン輸送タンパク質として働き、LRP8 などの受容体を介して脳や精巣をはじめとする組織へセレンを供給します。脳はセレンを優先的に保持する臓器の一つであり、SeP-LRP8 経路は脳内のセレン恒常性に重要です。

研究グループはこれまでに、膠芽腫で SeP が高く発現し、SeP を低下させると GPX1 や GPX4 が減少し、フェルトーシス感受性が上昇することを報告していました。そこで今回、膠芽腫細胞が SeP を介してセレンをどのようにに取り込み、再利用しているのか、その全体像と上流の制御機構を解析しました。

今回の取り組み

まず研究グループは、SeP を多く産生する膠芽腫細胞では、その受容体である LRP8 の発現も高いことを見いだしました。SeP あるいは LRP8 の発現を抑制すると細胞増殖が低下し、LRP8 を低下させると GPX1 や GPX4 も減少しました。また、LRP8 の細胞内領域が腫瘍細胞の増殖促進に必要であることも明らかになりました。さらに、膠芽腫細胞に精製 SeP を加えると細胞内への取り込みが確認され、適度な濃度の SeP は細胞増殖を促進しました。これらの結果は、膠芽腫細胞自身が分泌した SeP を LRP8 によって再回収するオートクライン型のセレン利用機構を持つことを示しています。次に研究グループは、長鎖ノンコーディング RNA CCDC152 に着目しました。CCDC152 はもともと肝細胞において SeP の翻訳を抑える RNA として同定されていました。しかし、膠芽腫では逆に CCDC152 が SeP 産生と LRP8 発現を促進し、GPX1 や GPX4 などのセレン含有タンパク質を維持していました。つまり、CCDC152 は細胞種によって異なる働きを持ち、膠芽腫ではセレン循環を活性化する上流制御因子として機能することが明らかになりました。

これらの結果から研究グループは、膠芽腫細胞が

「SeP 産生 → 分泌 → LRP8 による再取り込み → セレン回収 → セレン含有タンパク質合成 → SeP 再合成」

という循環を形成する「腫瘍関連 SeP サイクル」を提唱しました。この循環によって、膠芽腫細胞はセレンを効率的に保持・再利用し、酸化ストレスへの防御と増殖能を維持していると考えられます。

患者由来データを解析したところ、IDH 変異型星細胞腫（astrocytoma, IDH-mutant）では、SeP および CCDC152 の高発現が予後不良と関連していました。一方、本研究で CCDC152-SeP-LRP8 サイクルの機能を実験的に明らかにしたのは膠芽腫です。したがって、IDH 変異型星細胞腫において同じ循環系が機能しているかについては、今後さらに検証する必要があります。今後、腫瘍組織に加えて血液や脳脊髄液中の SeP を解析することで、セレン代謝を利用した新たなバイオマーカーの可能性も検討されます。

今後の展開

今回明らかになった腫瘍関連 SeP サイクルは、膠芽腫の新たな治療標的となる可能性があります。GPX4 そのものを阻害する従来のフェロトーシス誘導戦略に対して、SeP サイクルを阻害する方法は、セレン含有タンパク質合成のさらに上流にあるセレン供給・再利用機構を標的とする点に特徴があります。一方、SeP や LRP8 は正常な脳へのセレン供給にも重要であるため、全身的な阻害には注意が必要です。その点、CCDC152 は膠芽腫において SeP と LRP8 の双方を上流から制御しており、より選択的な治療標的となる可能性があります。今後、CCDC152 の作用機構や腫瘍特異的な制御機構をさらに解明し、CCDC152-SeP-LRP8 軸の阻害とフェロトーシス誘導療法を組み合わせることで、新しい膠芽腫治療につながることを期待されます。

膠芽腫細胞では、長鎖ノンコーディング RNA CCDC152 が SeP（セレノプロテイン P）^{（注 5）} とその受容体 LRP8 の発現を促進します。細胞外に分泌された SeP は LRP8 を介して再び細胞内に取り込まれ、分解によって放出されたセレンが GPX などのセレノタンパク質や新たな SeP の合成に再利用されます。この循環機構により、膠芽腫細胞はセレンを効率よく利用し、増殖や酸化ストレスへの抵抗性を維持すると考えられます。

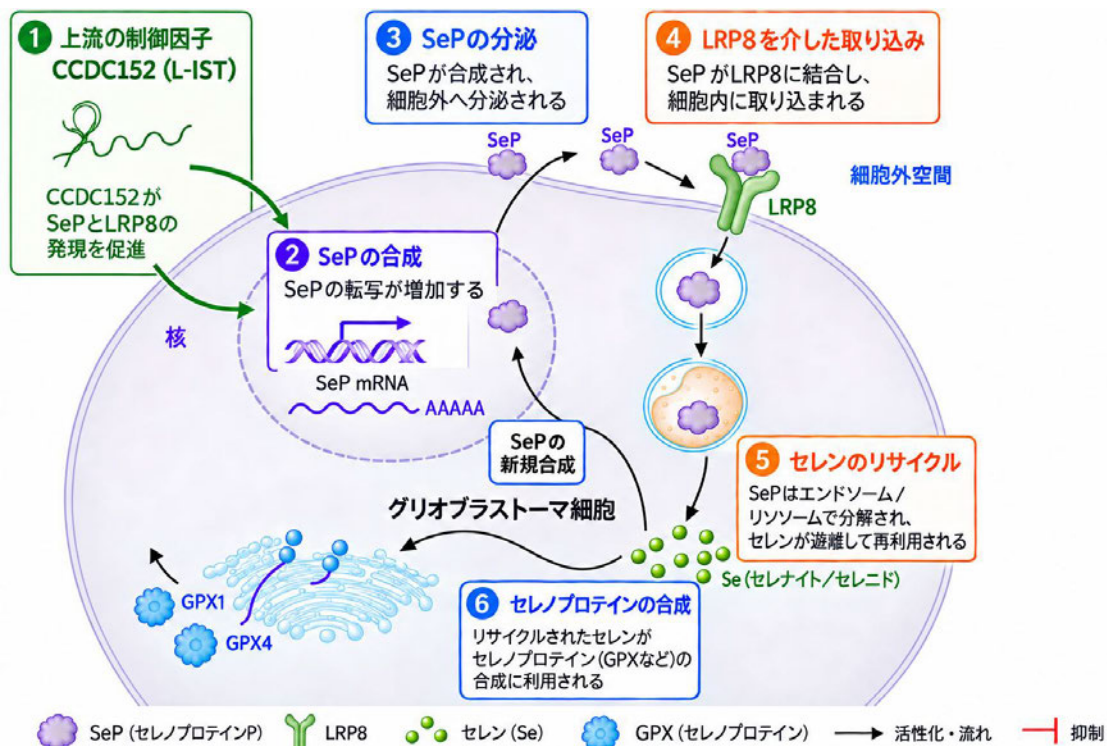


図 1. 本研究の概要：膠芽腫における SeP 循環利用機構の模式図。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（21H05270, 21K19321, 24H00590, 26K23303）の支援を受けて実施されました。本論文は『東北大学 2026 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、Open Access として公開されています。

【用語説明】

注1. 膠芽腫 (glioblastoma; GBM)：成人に発生する代表的な悪性脳腫瘍の一つで、現在の WHO 分類では glioblastoma, IDH-wildtype に分類される。

注2. LRP8 (ApoER2)：SeP を細胞内へ取り込む受容体。特に脳や精巣へのセレン供給に重要。

注3. CCDC152 (L-IST)：タンパク質をコードしない長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA)。これまで肝細胞では SeP 翻訳を抑制する因子として知られていたが、本研究では膠芽腫において SeP と LRP8 を正に制御することが示された。

注4. フェロトーシス：鉄依存的に脂質過酸化が進行することで生じる細胞死。

GPX4 はフェロトーシスを防ぐ中心的な酵素である。

注5. セレノプロテインP (SeP) : セレンという必須微量元素を含むタンパク質で、主に肝臓で作られ、血液を通じて全身の組織へセレンを運ぶ役割を担っている。セレンは抗酸化酵素の材料として重要で、細胞を酸化ストレスから防御する。SeP はそのセレン供給の中心的な存在であり、健康維持や病気の進行に深く関わっている。

【論文情報】

タイトル : LncRNA CCDC152 coordinates a tumor-associated selenoprotein P cycle that sustains selenium-dependent redox homeostasis in glioblastoma

著者 : Stephanie Siu, Hiroki Taguchi, Xi Zheng, Hikari Sugiura, Shota Yamashita, Tatsuya Takahashi, Masato Kosuge, Takayuki Kaneko, Misaki Shimizu, Yoshiteru Shimoda, Kota Noritsugu, Kotoko Arisawa, Mika Watanabe, Takashi Toyama, Masayuki Kanamori, Hidenori Endo, Yoshiro Saito*

*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科 教授 斎藤芳郎

掲載誌 : Redox Biology

DOI : 10.1016/j.redox.2026.104438

URL :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231726004374?via%3Dihub>

【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 斎藤芳郎

TEL:022-795-6870

Email: Yoshiro.saito.a8@tohoku.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