

NEWS RELEASE

胆管癌の新規治療標的の発見

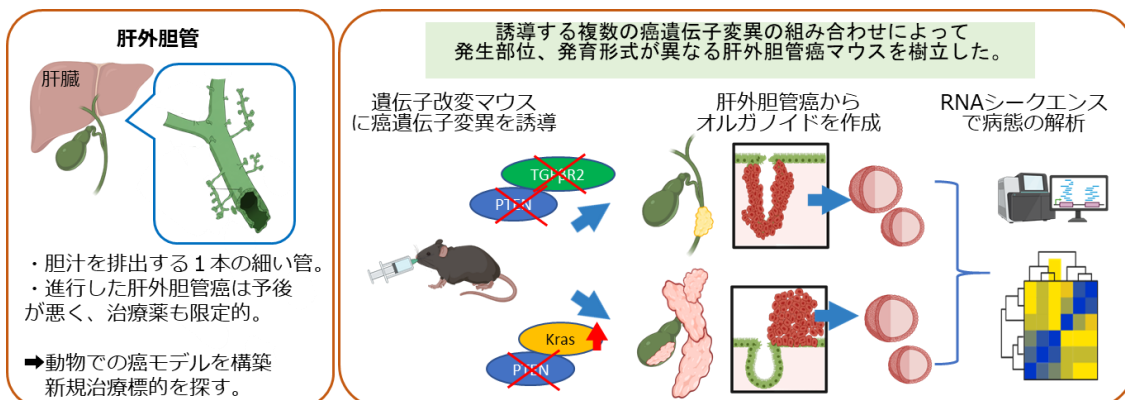
—癌細胞の脂質代謝に潜む「フェロトーシスへの弱点」を突く—

- 治療選択肢が限られる肝外胆管癌の新たな遺伝子改変マウスモデルを作製しました。その結果、導入した遺伝子異常の組み合わせによって、腫瘍ができる部位や広がり方が異なることを明らかにしました。
- PTEN 遺伝子の働きが失われた肝外胆管癌では、脂質を作る SCAP/SREBP 経路が活性化していました。この経路は癌の発育を支える一方、脂質の酸化によって起こる細胞死「フェロトーシス」を招きやすくするという、“諸刃の剣”の性質を持つことが分かりました。
- 癌細胞をフェロトーシスから守る GPX4 を阻害すると、マウスにおける肝外胆管癌の発育が抑えられました。GPX4 を標的として癌細胞の弱点を突く、新たな治療戦略につながる可能性があります。

【概要】

三重大学研究基盤推進機構 戦略的リサーチコアの早田有希助教、大学院医学系研究科 消化器内科学の中川勇人教授らの研究グループは、治療選択肢が限られる肝外胆管癌¹⁾の新たな治療標的候補を発見しました。研究グループは、胆管の上皮細胞に特定の遺伝子異常を起こす複数のマウスモデルを新たに作製しました。その結果、癌抑制遺伝子 PTEN の欠損に、TGF β 受容体の欠損または癌遺伝子 Kras²⁾の活性化が加わることで胆道癌が発生し、遺伝子変異の組み合わせによって腫瘍の発生部位や発育形式が異なることを明らかにしました。

さらに、PTEN 欠損を伴う肝外胆管癌では、脂質合成を調節する SCAP/SREBP³⁾経路が活性化していました。脂質合成は癌の増大を支える一方、酸化されやすい脂質も増加させるため、癌細胞をフェロトーシス⁴⁾と呼ばれる細胞死に陥りやすい状態にします。癌細胞は GPX4 という抗酸化因子の働きを高めることで、この細胞死を回避していることが分かりました。そこで GPX4 を阻害したところ、マウスにおける肝外胆管癌が抑制できました。本研究は、癌細胞の脂質代謝が生み出す「フェロトーシスへの脆弱性」を利用することで、PTEN 欠損を伴う肝外胆管癌の新たな治療戦略につながる可能性を示しました。本研究成果は、肝臓病学の国際学術誌『JHEP Reports』に、2026 年 8 月 29 日付でオンライン掲載されました。



【背景】

胆道癌の一つである肝外胆管癌は、肝臓の外側にある胆管から発生する癌です。進行した状態では予後が不良で、薬物治療の選択肢も限られています。また、治療標的となる遺伝子異常が比較的少ないため、新たな治療法の開発が求められています。一方、肝外胆管癌の特徴を再現できる動物モデルは少なく、発癌の仕組みの解明や治療薬の開発を進めるうえで課題となっていました。

【研究内容】

研究グループは、胆管上皮細胞において PTEN 遺伝子を欠損させ、さらに TGF β 受容体の欠損または Kras 遺伝子の活性化を組み合わせた遺伝子改変マウスを作製しました。PTEN と TGF β 受容体をとともに欠損させたマウスでは、胆管周囲腺から発生し、胆管の周囲へ浸潤するタイプの肝外胆管癌が形成されました。一方、PTEN 欠損と Kras 活性化を組み合わせたマウスでは、胆管内に広がるタイプの腫瘍が多く形成され、肝内胆管や胆のうにも癌が認められました。この結果から、遺伝子異常の組み合わせが、胆道癌の発生部位や発育形式が異なることが示されました。

次に、これらの腫瘍から立体的な培養組織であるオルガノイドを作製し、RNA シークエンスによる遺伝子解析を行いました。その結果、PTEN 欠損型の肝外胆管癌では、脂質合成を調節する SCAP/SREBP 経路が活性化していました。実際にこの経路の活性化に不可欠な SCAP を遺伝的に欠損させると、マウスの肝外胆管癌は大きく抑えられ、この経路が癌の発育に重要であることが確認されました。

しかし、SCAP/SREBP 経路は正常な細胞の恒常性維持にも必要不可欠です。また、SCAP 欠損は別の部位に発生する肝内胆管癌を悪化させたため、この経路を直接阻害する治療には課題があると考えられました。

そこで研究グループは、SREBPによる脂質合成が癌細胞にもたらす弱点に注目しました。SREBP が活性化した癌細胞では、酸化されやすい多価不飽和脂肪酸を含むリン脂質が増えます。このため、癌の発育に必要な細胞膜を作りやすくなる反面、脂質過酸化による細胞死「フェロトーシス」の危険も高まります。解析の結果、癌細胞は GPX4 を増加させ、脂質過酸化を抑えることでフェロトーシスを回避していました。GPX4 阻害薬を投与すると、マウスにおける肝外胆管癌の発育が抑えられました。最後に、ヒト肝外胆管癌の解析では、PTEN に関連する PI3K 経路、SREBP 経路およびフェロトーシス関連経路が連動して活性化していることが示されました。

【今後の展望】

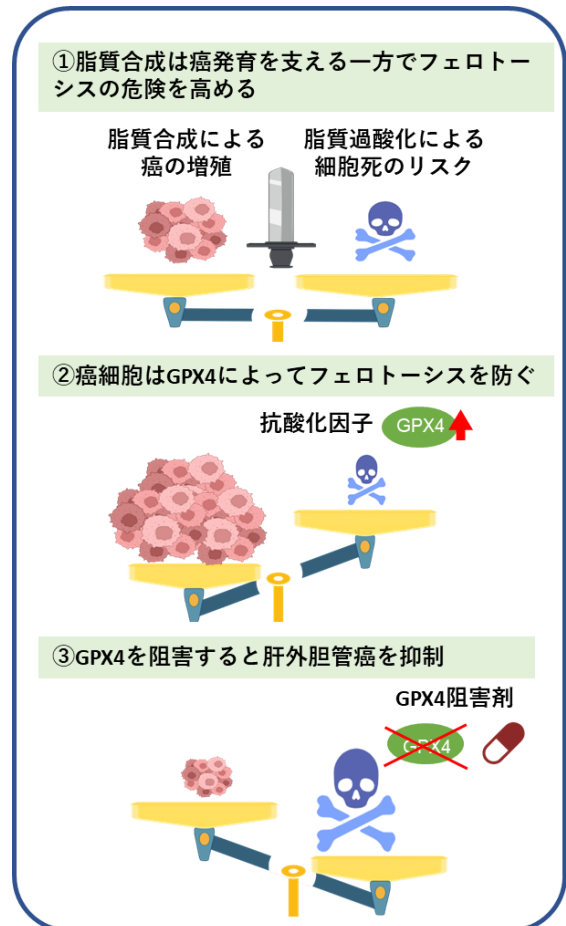
本研究により、PTEN 欠損を伴う肝外胆管癌では、活発な脂質合成が癌の発育を支える一方、フェロトーシスを起こしやすくなるという弱点も生み出すことが分かりました。

今後、癌細胞の GPX4 をより選択的に阻害する方法を開発できれば、正常な組織への影響を抑えながら、この弱点を利用できる可能性があります。ただし、本研究はマウスや培養細胞を用いた前臨床研究であり、患者さんに対する有効性と安全性については、今後さらに検証する必要があります。

【用語解説】

1)肝外胆管癌:胆管は、肝臓で作られた胆汁を十二指腸まで運ぶ管です。肝臓の外側にある胆管から発生する癌を肝外胆管癌と呼びます。

2)PTEN、TGF β R2、Kras:いずれも細胞の増殖や分化に関係する遺伝子です。ヒト胆道癌のゲノム解析



でも、これらの遺伝子や関連する情報伝達経路の異常が報告されています(Nakamura et al., Nature Genetics, 2015)。

- 3)SCAP/SREBP 経路:細胞内で脂肪酸やコレステロールなどの脂質を作る働きを調節する仕組みです。SREBP は脂質合成に必要な遺伝子の働きを高め、SCAP は SREBP の活性化に不可欠なタンパク質です。本研究では、この経路が PTEN 欠損を伴う肝外胆管癌で活性化し、癌の発育を支えていることが分かりました。
- 4)フェロトーシスと GPX4:フェロトーシスは、細胞膜を構成する脂質が過剰に酸化されることで起こる、鉄が関与する制御された細胞死の一種です。GPX4 は脂質の酸化を抑え、細胞をフェロトーシスから守る酵素です。本研究では、PTEN 欠損を伴う肝外胆管癌が GPX4 によってフェロトーシスを回避しており、GPX4 を阻害すると、マウスにおける癌の発育が抑えられることを示しました。

【論文情報】

掲載誌: JHEP Reports

掲載日: 2026 年 8 月 29 日

論文タイトル: SREBP-driven lipogenesis coupled with ferroptosis resistance as a therapeutic target in PTEN-loss extrahepatic cholangiocarcinoma

著者: Yuki Hayata, Yuki Matsushita, Mina Tempaku, Shun Nakagawa, Tomoharu Yamada, Satoshi Kawamura, Kiyora Izuoka, Genki Kimura, Yutaro Tachi, Hideaki Tanaka, Akiko Eguchi, Naoto Fujiwara, Hidemasa Goto, Hayato Nakagawa

【謝辞】なし

<本件に関するお問合せ>

三重大学研究基盤推進機構 戦略的リサーチコア 助教 早田有希

TEL: 059-232-1111 E-mail: hayata@med.mie-u.ac.jp

三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授 中川勇人

TEL: 059-232-1111 E-mail: nakagawah@med.mie-u.ac.jp