

カギは「硬さ」だった！がんが悪くなる仕組みを発見

～膵臓がん、肺がんなどの治療の貢献に期待～

ポイント

- ・がんの悪化には「硬さ」が重要であることを発見。
- ・「硬さ」を認識したがん細胞は、ATF5 と呼ばれる分子の働きを強化することで増殖することを発見。
- ・ATF5 の抑制が、膵臓がんや肺がんの治療に有効であることを期待。

概要

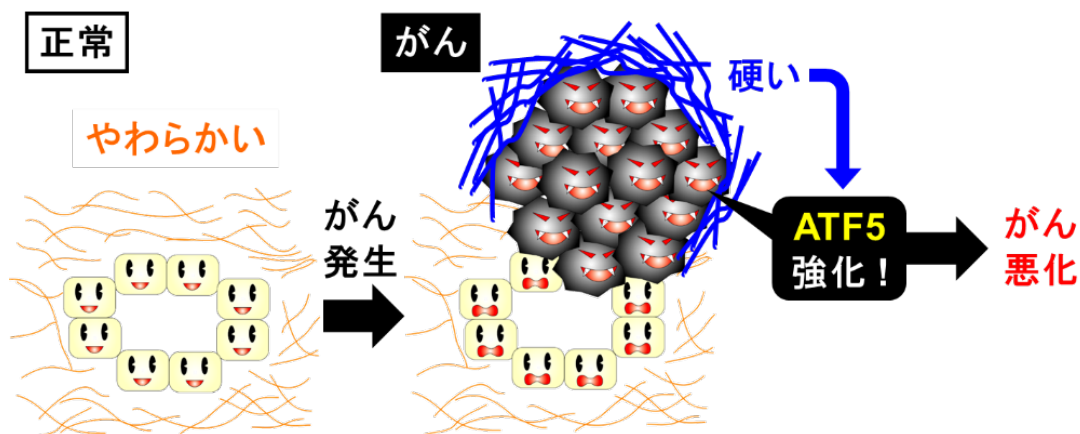
北海道大学大学院先端生命科学研究院の石原誠一郎助教、芳賀 永教授、名古屋大学大学院医学系研究科の榎本 篤教授、北海道大学大学院生命科学院博士後期課程の温田晃弘氏（研究当時）、同大学大学院歯学研究院の安田元昭准教授らの研究グループは、がんの悪化には「硬さ」が重要であることを発見しました。具体的には、「硬さ」を認識したがん細胞^{*1}は ATF5 と呼ばれる分子の働きを強化することで増殖しやすくなることを突き止めました。この発見により、ATF5 の抑制が膵臓がんや肺がんの治療に有効である可能性が示されました。

「癌（がん）」という漢字は病気を表す「疒」と岩を意味する「岳」でできており、その名の通り岩でイメージされるような「硬い」病気として昔から知られてきました。一方で、がんの「硬さ」が病気自体の悪化に影響を与えるかどうかについてはほとんど不明でした。

研究グループは、独自に開発した「硬さの異なる細胞用の足場」の上に膵臓がん細胞や肺がん細胞を載せることで、「硬さ」ががん細胞に与える影響を調べました。その結果、硬い足場の上のがん細胞は ATF5 の働きを強化することを発見しました。さらに、ATF5 を抑制することで膵臓がん細胞と肺がん細胞が増殖しにくくなることを突き止めました。加えて、実際の患者の膵臓がんにおいても ATF5 は硬い部位で働きが強化されていることを確認しました。

本研究の成果は、難治がんと呼ばれている膵臓がんをはじめ、肺がんなどに対する新しい治療法の開発に結び付くことが期待されます。

なお、本研究成果は、2025 年 2 月 17 日（月）公開の iScience 誌にオンライン掲載されました。



「硬さ」によってがんが悪化する。がんは正常よりも硬い。硬いとがん細胞は ATF5 の働きを強化させて悪化することを発見。

【背景】

がんは 1981 年以降、日本における死因の一位に君臨し続ける病気です。特に膵臓がんは難治性のがんとして知られており、5 年生存率は約 8%と極めて悪いです。では、なぜがんは治らないのでしょうか？その大きな理由の一つに、いわゆる「特効薬」が非常に少ないことが挙げられます。膵臓がんでは効果のある薬は数えるほどしかなく、しかも多くの場合、効果が薄いかまたは効果はあるものの治療の途中で効かなくなってしまう。そのため新しい治療薬の開発が切望されています。

ところで、多くのがんは「硬い」ことをご存じでしょうか？実は「癌（がん）」という漢字は病気を表す「疔」と岩を意味する「岳」でできており、その名の通り岩でイメージされるような「硬い」病気として昔から知られてきました。そのため、乳がんなどのがんが「しこり」として見つかることも少なくありません。一方で、がんの「硬さ」が病気そのものの悪化に影響を与えるかどうかについては、これまでにいくつかの報告があるものの、その実態はほとんど分かっていませんでした。

【研究手法】

研究グループは、最近独自に開発した「硬さの異なる細胞用の足場」の上にごん細胞を載せ、それを「飼う」ことで、「硬さ」ががん細胞に与える影響を調べました。特に「硬い」足場の上で働きが強化される分子を見つけることを目指しました。そしてその分子を RNA 干渉²と呼ばれる方法で抑制した際に、がん細胞の悪さが変化するかを調べました。さらに、実際のがん患者においても、発見した分子が硬さに影響を受けるのかを評価しました。

【研究成果】

まず、硬さの違いががん細胞に与える影響を調べました。やわらかい足場と硬い足場それぞれの上に膵臓がん細胞を載せたところ、ATF5³と呼ばれる分子の細胞内での分布が異なることを発見しました（図 1）。具体的には、やわらかい足場上では細胞全体にほぼ均一に分布している一方、硬い足場上では核⁴と呼ばれる箇所に集中して存在していることが分かりました。他にも検討を重ねた結果、ATF5 は核に集まることで強く働くことが明らかになり、硬い足場は ATF5 の働きを強化することが示されました。

では、ATF5 はがんという病気に影響を与えるのでしょうか？その答えはイエスでした。RNA 干渉によって ATF5 を抑制したところ、膵臓がん細胞と肺がん細胞の両方において細胞の数が減少することを発見しました（図 2）。がんは、がん細胞が増えることによって悪化する病気ですので、がん細胞の数は病気の進行に直結します。そのため、ATF5 を抑制することはがんの治療に効果的である可能性が示されました。

これらの実験結果は、からだの外で細胞を「飼う」ことによって得られたものであるため、実際のがん患者でも同様の意味を持つのかは不明でした。そこで、膵臓がん患者の手術検体を用いて、正常な膵臓、膵臓がんのやわらかい部位、膵臓がんの硬い部位の 3 か所において ATF5 の分布を観察しました（図 3）。その結果、正常な膵臓では ATF5 はほとんど存在していないことが分かりました。さらに、上記の実験結果と同様に、膵臓がんのやわらかい部位よりも硬い部位にて ATF5 が核に強く集まる、すなわち ATF5 の働きが強化されていることを発見しました。この結果より、実際のがん患者でも硬さは ATF5 の働きに影響を与えることが確認されました。

【今後への期待】

以上より、「硬さ」はがんを悪くするカギであり、それは ATF5 の働きの強化によってもたらされることを発見しました。多くのがんは「硬い」ため、今回検証した膵臓がんや肺癌以外にも、ATF5 は硬さによって強化されることでがんを悪くする可能性があります。今後は広い範囲のがんにおいて ATF5 をターゲットとした新しいがん治療法の開発が期待されます。

【謝辞】

本研究は以下の助成を受けたものです。AMED 研究費（革新的先端研究開発支援事業「がん—間質におけるメカノバイオロジー機構の解明」(JP16gm0810007)、「細胞-基質間の力を基盤とした細胞移動と神経回路形成機構の解明およびその破綻による病態の解析」(JP17gm0810011)、「腎臓病において組織障害と修復を制御する微小環境の解明と医学応用」(JP19gm1210009)、橋渡し研究プログラム「医療実用化を目指した革新的シーズの持続的創成」(JP22ym0126814)）、JSPS 科研費 (JP17K07150、JP21K07142、JP18K15232、JP21K07141、JP23KK0143、JP24H01917、JP24K10302)、公益財団法人 SGH 財団 SGH がん研究助成、札幌ライフサイエンス産業活性化事業 研究シーズ発掘補助金 (札幌タレント補助金)、公益財団法人アステラス病態代謝研究会研究助成金、公益財団法人上原記念生命科学財団研究奨励金、公益財団法人安田記念医学財団若手癌研究助成、公益財団法人秋山記念生命科学振興財団研究助成、金沢大学がん進展制御研究所共同研究ほか。

論文情報

論文名 Stiff extracellular matrix activates the transcription factor ATF5 to promote the proliferation of cancer cells (硬い足場は転写因子 ATF5 を活性化することでがん細胞の増殖を誘導する)

著者名 石原誠一郎¹、榎本 篤²、酒井晃太²、飯田 忠²、丹下正一郎³、木岡紀幸⁴、温田晃弘⁵ (研究当時)、市川彩花⁴ (研究当時)、安田元昭⁶、時野隆至³、芳賀 永¹ (1 北海道大学大学院先端生命科学研究院、² 名古屋大学大学院医学系研究科、³ 札幌医科大学医学部附属がん研究所、⁴ 京都大学大学院農学研究科、⁵ 北海道大学大学院生命科学院、⁶ 北海道大学大学院歯学研究院)

雑誌名 iScience (生命科学、物理学、地球科学、社会科学、健康科学領域の総合誌)

DOI 10.1016/j.isci.2025.112057

公表日 2025 年 2 月 17 日 (月) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 芳賀 永 (はがひさし)

T E L 011-706-2646 F A X 011-706-3810 メール haga@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://altair.sci.hokudai.ac.jp/g3/>

北海道大学大学院先端生命科学研究院 助教 石原誠一郎 (いしはらせいいちろう)

T E L 011-706-4483 F A X 011-706-3810 メール sishihara@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://altair.sci.hokudai.ac.jp/g3/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

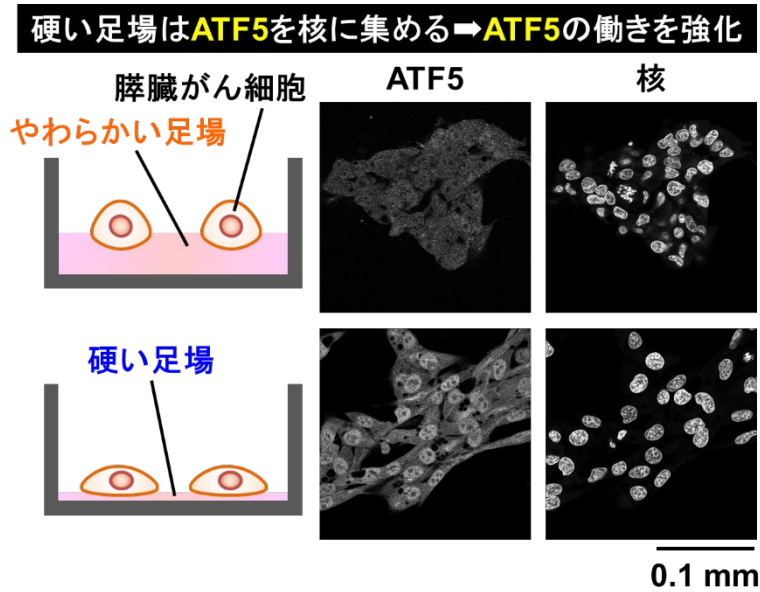


図 1. やわらかい足場と硬い足場上の膵臓がん細胞における ATF5 の分布の違い。

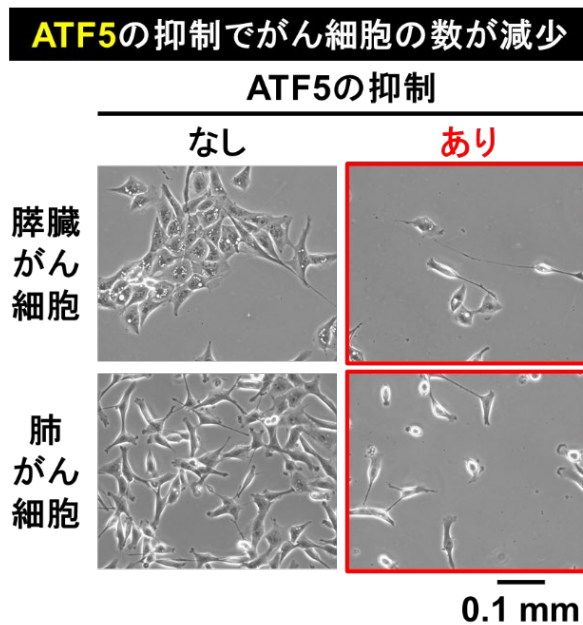


図 2. ATF5 の抑制によるがん細胞の数の変化。

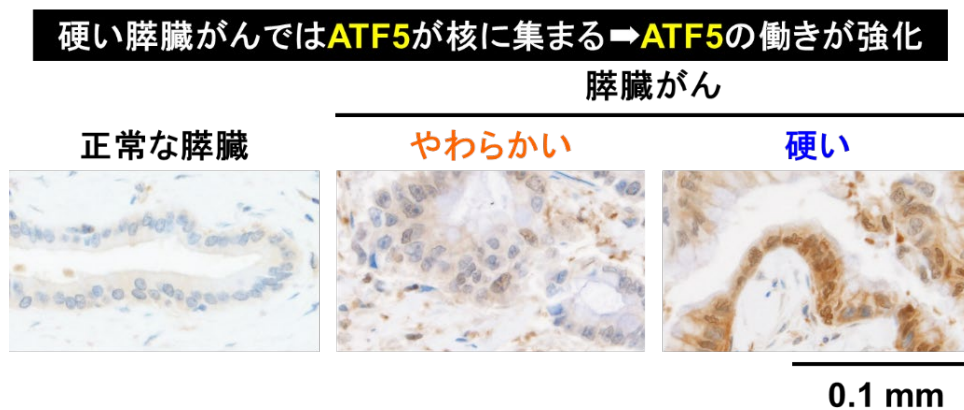


図 3. 膵臓がん患者の膵臓における ATF5 の分布。茶色が ATF5 を、青色が核を示す。

【用語解説】

- *1 がん細胞 … がんの原因となる細胞。無限に増え続ける性質を持つとともに、多くの場合、周囲の正常な組織を破壊して広がる性質を持つ。
- *2 RNA 干渉 … 特定のタンパク質の働きを調べるために、それをピンポイントで抑制する方法。この方法の確立に関して、A.ファイアーと C.メローは 2006 年にノーベル生理学医学賞を受賞した。
- *3 ATF5 … 細胞の中に存在するタンパク質の一つ。正式名称 activating transcription factor 5。過去の研究によりがん細胞で多く存在していることが報告されているが、その働きについての報告は少ない。
- *4 核 … 細胞に存在する器官の一つ。細胞の「設計図」となる DNA を格納しており、細胞の性質を決定するうえで重要な役割を持つ。