

予後不良な子宮体がんにおける炎症の関与機構を解明

～子宮体がんの新規治療標的として L1CAM-NF- κ B 経路に期待～

ポイント

- ・細胞接着分子 L1CAM が NF- κ B 炎症シグナル経路を活性化してがんの増殖を促進することを解明。
- ・ L1CAM-NF- κ B 経路が子宮体がんの化学療法抵抗性にも関与することを解明。
- ・ L1CAM-NF- κ B 経路を標的とした子宮体がんの新たな治療戦略に期待。

概要

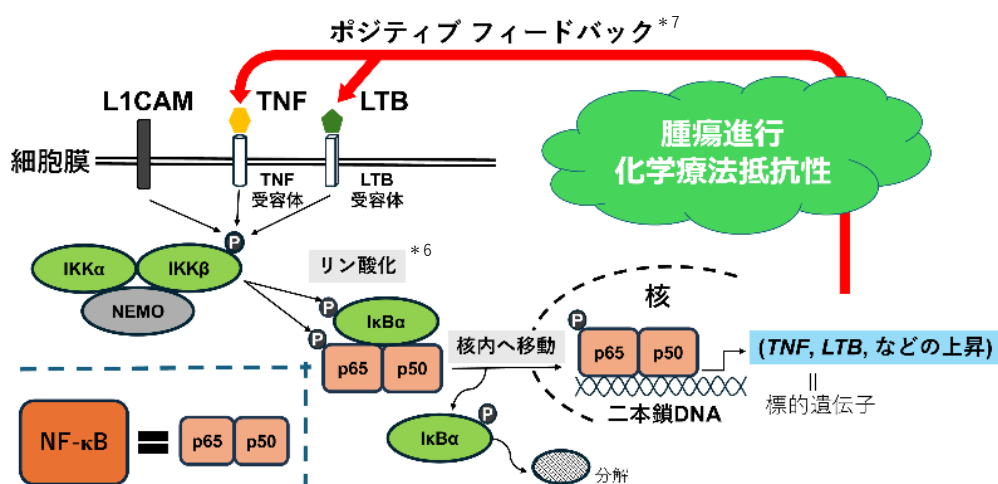
北海道大学大学院医学研究院の谷口浩二教授、渡利英道教授及び同大学大学院医学院博士課程の黒須博之氏らの研究グループは、子宮体がんにおいて予後不良因子とされる細胞接着分子 L1CAM^{*1}が、炎症性転写因子 NF- κ B^{*2} を活性化することで、がん細胞の増殖や治療抵抗性を引き起こすことを明らかにしました。

これまで同グループは臨床データから L1CAM が子宮体がんの予後不良因子であることを報告していましたが、その分子メカニズムは不明でした。本研究では、L1CAM が NF- κ B 経路を介して細胞周期^{*3}を促進することで腫瘍を進行させ、抗がん剤（化学療法）に対する抵抗性を高めることを細胞実験及び患者検体解析により明らかにしました。

さらに、NF- κ B 阻害剤^{*4}を併用することで、子宮体がんの治療に実際に用いられている抗がん剤（シスプラチン^{*5}）の効果が増強されることも示されました。これにより、L1CAM-NF- κ B 経路が新たな治療標的となる可能性が示唆されました。

本研究の結果から、子宮体がんにおいて L1CAM の発現増加が NF- κ B の活性化を介して、がん細胞の増殖と治療抵抗性を促進していることが明らかとなりました。これにより、L1CAM が子宮体がんの個別化医療における新たな治療標的の候補となる可能性が示されました。

なお、本研究成果は、2026 年 1 月 8 日（木）公開の *Cancers* 誌にオンライン掲載されました。



L1CAM-NF- κ B 経路の模式図

【背景】

子宮体がんは近年、生活習慣の変化や高齢化の影響により発症数が増加しており、特に進行例や再発例では治療が難しく、予後の改善が大きな課題となっています。現在、手術や化学療法が標準治療として行われていますが、治療に反応しにくい症例も少なくなく、新たな治療標的の探索が求められています。

こうした中、細胞接着分子である L1CAM (L1 cell adhesion molecule) は、子宮体がんにおいて高発現している症例ほど再発率が高く、生存率が低いことが報告されており、予後不良因子として注目されてきました (図 1)。しかし、L1CAM がなぜ腫瘍の悪性化に関与するのか、またどのような分子メカニズムを通じてがんの増殖や治療抵抗性を引き起こすのかについては、これまで十分に解明されていませんでした。

特に、L1CAM がどの細胞内シグナル経路を活性化し、がん細胞の増殖や薬剤耐性にどのような影響を与えているのかについては不明な点が多く、治療標的としての有用性を評価する上で大きな課題となっていました。

本研究は、こうした未解明の点に着目し、L1CAM がどのようにして子宮体がんの進行や治療抵抗性に関与しているのかを分子レベルで明らかにすることを目的として行われました。

【研究手法】

本研究では、子宮体がんにおける L1CAM の役割とその分子メカニズムを明らかにするため、培養細胞と患者検体を用いた多角的な解析を行いました。

まず、ヒト子宮体がん由来の複数の細胞株を用い、遺伝子操作により L1CAM の発現量を人工的に増減させました。これにより、L1CAM が細胞の増殖能や細胞周期、アポトーシス (細胞死) ^{*8} にどのような影響を及ぼすかを詳細に解析しました。

次に、L1CAM が関与する分子経路を明らかにするため、RNA シーケンス解析 (RNA-seq) ^{*9} を行い、L1CAM の発現変化によって影響を受ける遺伝子群を網羅的に解析しました。その結果、炎症やがん進展に深く関与する NF- κ B シグナル経路が強く関与していることが示唆されました。

さらに、NF- κ B 経路の活性化状態をタンパク解析やレポーターアッセイによって評価し、L1CAM が NF- κ B を活性化することを実験的に確認しました。また、NF- κ B を人為的に活性化・抑制することで、L1CAM による細胞増殖促進作用との因果関係を検証しました。

加えて、抗がん剤 (シスプラチン) と NF- κ B 阻害剤を用いた薬剤感受性試験を行い、L1CAM-NF- κ B 経路が治療抵抗性にどのように関与しているかを検討しました。

さらに、実際の子宮体がん患者由来組織を用いた免疫染色解析により、L1CAM の発現と NF- κ B 活性との関連を臨床検体レベルでも検証しました (図 2)。

これらの実験を通して、L1CAM が NF- κ B 経路を介して子宮体がんの増殖及び治療抵抗性に関与する分子基盤を明らかにしました。

【研究成果】

本研究により、子宮体がんにおいて予後不良因子とされてきた L1CAM が、炎症性シグナル経路である NF- κ B を活性化することで、がんの増殖及び治療抵抗性を促進していることが明らかになりました。

まず、子宮体がん細胞において L1CAM の発現を増加させると、細胞周期が進行し、がん細胞の増殖が促進されることが確認されました。一方で、L1CAM の発現を抑制すると、細胞増殖が抑えられ、

細胞周期が停止することが明らかとなりました。これにより、L1CAM ががん細胞の増殖制御に深く関与していることが示されました。

次に、L1CAM の下流で活性化される分子経路を解析した結果、炎症やがんの進展に関与する NF- κ B シグナル経路が強く活性化されていることが分かりました。L1CAM の発現増加により NF- κ B が活性化され、その標的遺伝子である TNF（腫瘍壊死因子）^{*10} などの炎症関連遺伝子の発現が上昇していました。

さらに、NF- κ B の活性を人工的に制御する実験を行ったところ、L1CAM による細胞増殖促進作用は NF- κ B の活性化に依存していることが確認されました。すなわち、L1CAM は NF- κ B 経路を介して子宮体がんの増殖を促進していることが示されました。

また、抗がん剤シスプラチンを用いた実験では、L1CAM を高発現する細胞ほど薬剤抵抗性を示すことが明らかになりました。一方で、NF- κ B 阻害剤を併用することで抗がん剤の効果が増強され、治療抵抗性が部分的に克服されることが示されました。

さらに、実際の子宮体がん患者組織を用いた解析においても、L1CAM を高発現する症例では NF- κ B の活性化が高頻度に認められ、実験結果が臨床検体でも裏付けられました。

これらの結果から、L1CAM は NF- κ B 経路を活性化することで、子宮体がんの増殖及び治療抵抗性を促進する重要な因子であることが明らかとなりました。

【今後への期待】

本研究により、子宮体がんにおいて L1CAM が NF- κ B シグナル経路を活性化し、がんの増殖や治療抵抗性に関与するという新たな分子メカニズムが明らかになりました。この知見は、従来の治療では十分な効果が得られにくかった予後不良症例に対して、新たな治療戦略を提案する重要な基盤となります。

今後は、L1CAM の発現を指標とした患者層別化（バイオマーカー^{*11}化）により、治療効果を予測した個別化医療の実現が期待されます。また、L1CAM や NF- κ B 経路を標的とした分子標的治療、あるいは既存の抗がん剤との併用療法の開発につながる可能性があります。

特に、NF- κ B 阻害剤との併用によって化学療法の効果が高まることが示された点は、治療抵抗性克服に向けた新たなアプローチとして重要です。今後は動物モデルや臨床検体を用いたさらなる検証を進めることで、臨床応用への道筋を明確にしていく予定です。

本研究成果は、子宮体がんに対する新たな治療戦略の確立のみならず、L1CAM を標的とした創薬研究の発展にも寄与することが期待されます。将来的には、予後不良な子宮体がん患者の治療成績向上につながることを期待されます。

【謝辞】

本研究の一部は JSPS 科研費 JP15K21775、JP20H03758、JP23H02978、JP24K02581、JP24K22401 の助成、革新的先端研究開発支援事業（AMED-PRIME）JP18gm6210008、JP19gm6210008、JP20gm6210008、JP21gm6210008、創発的研究支援事業（JST FOREST）JPMJFR200Q 並びに次世代研究者挑戦的研究プログラム（JST SPRING）JPMJSP2119 の助成を受けたものです。

論文情報

論文名 L1CAM Promotes Human Endometrial Cancer via NF- κ B Activation (L1CAM は NF- κ B の活性化を通してヒト子宮体がんを促進する)

著者名 黒須博之^{1,2}、朝野拓史²、Alaa-eldin Salah-eldin³、浜田和也¹、田中秀五¹、石井明日香¹、河北一誠¹、熊谷健太郎¹、中園謙介¹、片山優子¹、齋藤梨乃¹、寺坂千尋¹、岩崎沙理¹、田中 敏¹、新井田厚司⁴、渡利英道²、谷口浩二¹ (¹北海道大学大学院医学研究院統合病理学教室、²北海道大学大学院医学研究院産婦人科学教室、³アスワン大学、⁴東京大学医科学研究所)

雑誌名 *Cancers* (腫瘍学の専門誌)

D O I 10.3390/cancers18020198

公表日 2026 年 1 月 8 日 (木) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 教授 谷口浩二 (たにぐちこうじ)

T E L 011-706-5050 F A X 011-706-7825 メール path1@med.hokudai.ac.jp

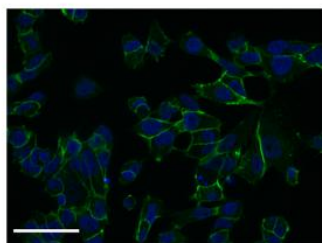
U R L <https://path1.med.hokudai.ac.jp>

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)

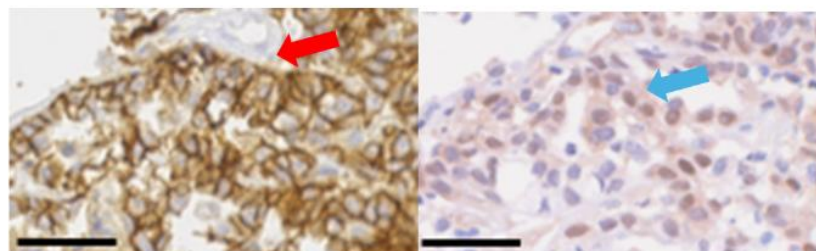
T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】



L1CAM (緑色)
bar=50 μ m

図 1. 細胞膜に発現する L1CAM (蛍光免疫染色)



L1CAM陽性(←) NF- κ B核内陽性(←)
bar=50 μ m

図 2. 免疫組織化学染色で共に染まる L1CAM (茶色) と核内の NF- κ B (茶色)

【用語解説】

- *1 L1CAM … L1 cell adhesion molecule の略。細胞同士を接着させる働きをもつタンパク質。もともとは神経の発達に重要な分子として知られているが、近年では一部のがんで高発現し、がんの増殖や浸潤、転移、治療抵抗性に関与することが報告されている。子宮体がんでは高発現例ほど予後が悪いことが知られている。
- *2 NF- κ B … 炎症や免疫応答、細胞増殖などを制御する転写因子。通常は細胞内で不活性化されているが、刺激を受けると活性化して核内に移行し、がんの増殖や生存に関わる遺伝子の発現を促す。多くのがんで過剰に活性化していることが知られている。
- *3 細胞周期 … 細胞が分裂・増殖する一連の過程（G1 期、S 期、G2 期、M 期）。がん細胞ではこの制御が乱れ、無制限に増殖する。
- *4 NF- κ B 阻害剤 … NF- κ B の活性化を抑える薬剤。炎症やがんの進行を抑制する可能性があり、近年、がん治療への応用が期待されている。
- *5 シスプラチン … 多くのがん治療に用いられる代表的な抗がん剤。DNA を傷害することでがん細胞の増殖を抑えるが、耐性が生じることが臨床上の課題となっている。
- *6 リン酸化 … タンパク質にリン酸基が付加されることで、その働きが変化する現象。NF- κ B はリン酸化されることで活性化し、がん細胞の増殖や生存に関与する遺伝子の発現を促進する。
- *7 ポジティブフィードバック … ある反応によって生じた産物が、さらに同じ反応を強める方向に働く仕組み。本研究では、L1CAM による NF- κ B 活性化が、さらに炎症性因子の産生を促し、がんの悪性化を加速させる可能性が示された。
- *8 アポトーシス（細胞死） … 不要になった細胞が自ら死滅する生理的な仕組み。がん細胞ではこの仕組みが抑制されることで生き残りやすくなる。
- *9 RNA シーケンス解析（RNA-seq） … 細胞内で発現しているすべての遺伝子（mRNA）を網羅的に解析する手法。どの遺伝子がどの程度働いているかを調べることで、病気に関与する分子経路を明らかにできる。
- *10 TNF（腫瘍壊死因子） … 体内で炎症や免疫反応を調節するサイトカインと呼ばれるタンパク質の一つで NF- κ B シグナル経路を活性化する。感染やがんなどに対する防御反応に関与する一方で、過剰に活性化すると炎症の持続やがんの進行、治療抵抗性に関与することが知られている。
- *11 バイオマーカー … 病気の診断や治療効果の予測に用いられる指標となる分子や遺伝子。本研究では L1CAM が子宮体がんの治療方針決定に役立つ可能性が示された。