

研究報告書
令和5年度：A課題

2026年 3月 31日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 東京科学大学総合研究院難治疾患研究所

住所 東京都文京区湯島 1-5-45

研究者氏名 諸石 寿朗



(研究課題)

酸化ストレス耐性の伝播現象を断ち切る新たながん治療法の開発

令和6年 3月 18日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

酸化ストレス耐性の伝播現象を断ち切る新たながん治療法の開発

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 細胞動態学分野
諸石 寿朗

1. 要旨

近年、鉄依存性の脂質過酸化により誘導される細胞死であるフェロトーシスは、新たながん治療標的として注目されている。しかし、腫瘍組織内のがん細胞は遺伝子発現やシグナル活性において不均一性を示し、この不均一性がフェロトーシスに対する治療抵抗性を生む要因となる可能性がある。本研究では、Hippo シグナル経路の下流因子である YAP/TAZ の活性が腫瘍内で不均一に存在することに着目し、この不均一性がフェロトーシス感受性に与える影響とその分子機構を解析した。

肺腺がん患者 195 例の組織解析の結果、約 24% の症例で YAP/TAZ 活性の不均一性が認められ、このような症例では予後が不良であることが明らかとなった。マウス肺がん細胞を用いた解析では、YAP/TAZ 活性の低い細胞は増殖能が低い一方でフェロトーシス抵抗性を示し、さらに周囲の細胞にもフェロトーシス抵抗性を伝播させることが明らかとなった。RNA-seq 解析により、YAP/TAZ 低活性細胞ではピオプテリン代謝酵素 GCH1 の発現が著しく上昇し、抗酸化代謝産物 BH4 の産生が増加することが示された。BH4 は分泌性抗酸化物質として作用し、脂質過酸化を抑制することで周囲細胞のフェロトーシスを抑制する可能性が示唆された。さらに、GCH1 阻害剤 DAHP とフェロトーシス誘導剤 RSL3 を併用することで、単独投与では効果が認められなかった腫瘍においても腫瘍増殖の抑制および生存期間の延長が認められた。以上の結果から、Hippo 経路の不均一性は GCH1-BH4 軸を介して腫瘍微小環境にフェロトーシス抵抗性を形成することが示され、GCH1 阻害とフェロトーシス誘導剤の併用療法が新たながん治療戦略となる可能性が示唆された。

なお、研究成果の一部については、「Hippo pathway controls biopterin metabolism to shield adjacent cells from ferroptosis in lung cancer; *EMBO Rep.* 26, 4124-4152, 2025」や「Hippo Pathway Drives Durable Non-Cell-Autonomous Ferroptosis Resistance in Lung Cancer; *Cancer Sci.* 117, 683-694, 2026」として論文発表を行っており、詳細については当該論文を参照されたい。

2. 研究の背景と目的

近年、鉄依存性脂質過酸化によって誘導される新しい細胞死の様式であるフェロトーシスが、がん治療の新たな標的として注目されている。フェロトーシスはアポトーシスやネクロトーシスとは異なる細胞死であり、細胞内の鉄蓄積と脂質過酸化によって誘導される。特に、従来の抗がん剤に耐性を示す腫瘍細胞に対して、フェロトーシス誘導療法が有効である可能性が報告されている。しかしながら、がん幹細胞など一部のがん細胞はフェロトーシスに対して抵抗性を示すことが知られており、その分子機構の解明と克服が重要な課題となっている。

腫瘍組織は均一な細胞集団ではなく、遺伝子発現やシグナル伝達状態の異なる多様ながん細胞から構成されている。この腫瘍内不均一性は、腫瘍進展や治療抵抗性に大きく寄与することが知られている。Hippo シグナル経路は細胞増殖や組織恒常性を制御する重要な経路であり、その下流転写共役因子である YAP および TAZ は多くのがんで活性化していることが報告されている。しかし、腫瘍内における Hippo 経路活性の不均一性や、それが細胞間相互作用を介してどのように腫瘍の性質に影響するかについては、十分に理解されていない。

われわれは予備研究において、Hippo 経路の変異がフェロトーシス抵抗性を誘導することを見出した。また、Hippo 変異細胞が周囲の野生型細胞にも酸化ストレス耐性を伝播させる可能性を示唆する結果を得た。さらに RNA-seq 解析により、Hippo 経路の不活性化によってピオプテリン代謝の律速酵素 GCH1 の発現が著しく上昇することが明らかとなった。GCH1 は抗酸化代謝物であるテトラヒドロピオプテリン (BH4) の合成を担う酵素であり、脂質過酸化を抑制する作用を有する。そこで本研究では、腫瘍内における Hippo 経路の不均一性がフェロトーシス感受性に与える影響とその分子機構を明らかにするとともに、GCH1-BH4 代謝経路を標的としたフェロトーシス誘導療法の可能性を検証することを目的とした。

3. 方法

本研究では、まずヒト肺腺がん患者195例の組織標本を用いてYAP/TAZの免疫染色を行い、腫瘍内でのHippo経路活性の不均一性と臨床予後との関連を解析した。次に、マウス肺がん細胞株Lewis lung carcinoma (LLC)を用い、CRISPR/Cas9システムによりYAPおよびTAZを欠損させた細胞株を樹立した。これらの細胞を用いて細胞増殖能およびフェロトシス感受性を評価するとともに、野生型細胞との共培養実験により細胞間相互作用の影響を解析した。さらに、RNA-seq解析によりYAP/TAZ欠損細胞で発現変動する遺伝子を同定し、フェロトシス関連遺伝子に着目して分子機構を解析した。BH4およびBH2の量はLC-MS/MSにより測定した。最後に、LLC細胞をC57BL/6マウスに移植した腫瘍モデルを用い、フェロトシス誘導剤RSL3およびGCH1阻害剤DAHPの単独投与および併用投与による抗腫瘍効果を評価した。

4. 結果

ヒト肺腺がん組織の免疫染色解析の結果、約24%の症例でYAP/TAZ発現の不均一性が認められ、この群では無再発生存期間およびがん特異的生存期間が有意に短いことが明らかとなった。LLC細胞においてYAP/TAZを欠損させた細胞では増殖能が低下した一方で、フェロトシス誘導剤RSL3に対して強い抵抗性を示した。さらに、野生型細胞とYAP/TAZ欠損細胞を共培養すると、野生型細胞のフェロトシス感受性も低下し、フェロトシス抵抗性が周囲の細胞に伝播することが確認された。

RNA-seq解析では、YAP/TAZ欠損細胞でGCH1の発現が著しく増加していることが明らかとなった。GCH1はBH4合成の律速酵素であり、実際にLC-MS解析によりYAP/TAZ欠損細胞ではBH4およびBH2の産生量が増加していた。GCH1を追加欠損させるとフェロトシス抵抗性は消失し、外因性BH4の添加により再び抵抗性が回復した。

さらに、GCH1阻害剤DAHPとフェロトシス誘導剤RSL3を併用すると、単独投与では効果の見られなかったLLC腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖が有意に抑制され、腫瘍重量は約65%減少し、マウスの生存期間も有意に延長した。

5. 考察と今後の展望

本研究により、腫瘍内のHippo経路活性の不均一性がフェロトシス抵抗性を形成する重要な要因であることが明らかとなった。YAP/TAZ活性の低いがん細胞は増殖能こそ低いものの、GCH1の発現上昇によって抗酸化代謝産物BH4を産生し、脂質過酸化ストレスから自らおよび周囲の細胞を保護することが示された。この結果は、腫瘍細胞間での代謝物を介した「共生的相互作用」により、腫瘍全体としての治療抵抗性が形成されることを示唆している。また、GCH1阻害剤とフェロトシス誘導剤の併用が腫瘍抑制効果を示したことから、GCH1-BH4代謝経路を標的とした治療戦略がフェロトシス誘導療法の有効性を高める可能性が示された。

今後の課題としては、YAP/TAZの不活化によってGCH1発現が誘導される詳細な分子機構の解明が必要である。また、本研究で示したHippo経路の不均一性とGCH1発現との関連を臨床検体でさらに検証することも重要である。さらに、近年発展しているシングルセル解析や空間トランスクリプトミクスを用いることで、腫瘍微小環境におけるHippo経路の不均一性とフェロトシス抵抗性の関係をより詳細に理解できると期待される。

本研究の成果は、腫瘍内不均一性を考慮した新しいがん治療戦略の構築に貢献するものであり、フェロトシス誘導療法の臨床応用に向けた重要な知見を提供するものと考えられる。

6. 謝辞

本研究は、東京科学大学総合研究院難治疾患研究所、熊本大学大学院生命科学研究部にて主に行われたものです。共同研究者の先生方や、研究に携わった方々に深く感謝いたします。また、本研究の一部は、公益財団法人がん研究振興財団の研究助成によるものであり、ご支援賜りました関係各位のみなさまに厚く御礼申し上げます。