北海道医療新聞
9月22日
2025年・2576号
毎週月曜日発行
年間購読料24,200円
（前納／税込）
発行所
株式会社北海道医療新聞社
〒060-0042
札幌市中央区大通西6丁目
（北海道医師会館）
TEL011(221)7777
www.medim.co.jp

膵がんに新治療標的GPx4を同定

フェロトーシス誘導し腫瘍抑制

北大遺制研G
園下研究

北大遺制研がん制御学分野の蒋芹大学院生、園下将大教授、フライワークスらの研究グループは、膵臓に発生するがんの大部分を占める膵管腺がん（PDAC）の新規治療標的として、GPx4を同定した。さらに、GPx4阻害剤ML210とMEK阻害剤trametinibを併用することで、ヒトPDAC細胞の細胞死（フェロトーシス）を誘導し、PDAC形成を抑制する手法を開発した。成果は分子標的療法の専門学術誌「Molecular Therapy」にオンライン掲載された。

PDACは、5年生存率がわずか10%程度と極めて予後不良で、治療法の選択肢が限られる難治がん。高齢化の進行、生活習慣の変化から、今後も罹患者数の増加が続くと予想されており、新たな治療標的の同定や治療薬開発が喫緊の課題とされている。

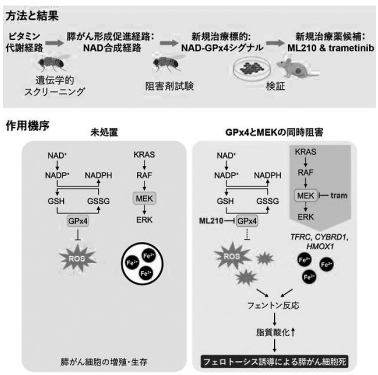
研究グループは、体内代謝やエネルギー産生などに必要不可欠なビタミンB群（ナイアシン、葉酸、ピリドキシン）に着目。これらがPDACの発生や進展に関連していると仮定し、その役割解明を目指した。

ヒトPDACの遺伝子変異パターンを模倣したモデルショウジョウバエの「4―hitハエ」を使用。これは、PDAC患者の中でも、最も予後が悪い患者群が有する4種類の遺伝子の変異（がん遺伝子KRASの活性化とがん抑制遺伝子群TP53・CDKN2A・SMAD4の不活性化）を再現した初の動物モデルとして、研究グループが近年開発したもの。ショウジョウバエは多数の個体を短期間に用意でき、扱いも簡便であるため、効率的な個体レベルでの遺伝子機能や薬剤の評価が可能となっている。

研究では、この4―hitハエを使用してビタミンB群の代謝経路に関わる遺伝子の機能を網羅的にスクリーニングし、新たな治療標的を探索。結果、機能を阻害することで致死性を改善する23の遺伝子を発見。特に、ビタミンB3の代謝経路であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）の合成経路を阻害することで生存性が上昇し、また活性酸素種（ROS）を除去する活性を持つGPx4がこの経路において重要なエフェクターであり、PDACの治療標的であることを明らかにした。

さらに、ハエやPDACモデルマウスへの薬物投与試験も実施。GPx4と、膵がん形成の重要なエフェクターであるMEKの同時阻害により、ヒトPDAC細胞を移植したモデルマウスでROS蓄積を介したフェロトーシスが誘導され、腫瘍の成長を抑制されることを突き止めた。

園下教授は「今回、PDACの治療標的と治療薬シーズを見出したが、今後はその他の臓器のがんを対象とする研究も展開していきたい。よりヒトに近い条件での非臨床試験は不可欠であり、こうした取り組みを重ねることで、治験へとつなげ、新たな治療の選択肢と希望を提示していきたい」と力を込める。



PDAC患者の遺伝子変異パターンを模倣した「4―hitハエ」を用いた遺伝学的スクリーニングにより、新規治療標的GPx4を発見