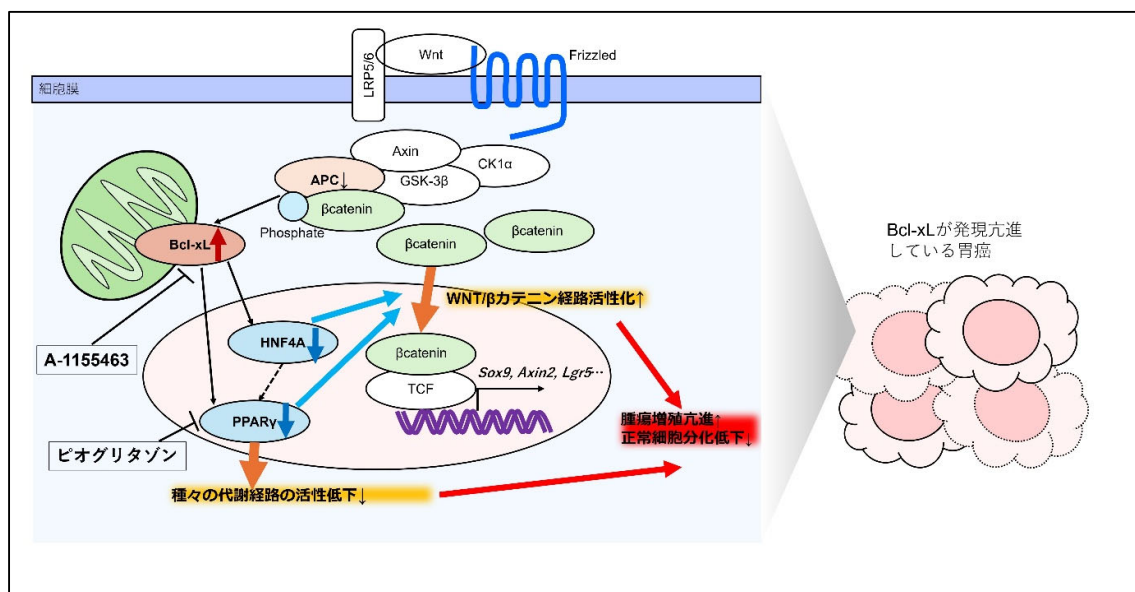


新規胃癌進展メカニズムを解明 ——Bcl-xL の腫瘍増殖における新たな役割——

発表のポイント

- ◆胃癌において、正常胃粘膜と比較して Bcl-xL の発現が亢進していることが知られていましたが、胃癌進展への影響は不明でした。本研究では、Bcl-xL の発現亢進により、WNT 経路活性化を介して腫瘍増殖を引き起こすという、新しいメカニズムを証明しました。
- ◆Bcl-xL の発現が亢進すると、HNF4A、PPAR γ の発現が低下することで、WNT 経路が活性化するとともに種々の代謝経路が抑制され、腫瘍増殖をきたすことを確認しました。
- ◆元来 Bcl-xL の機能としてアポトーシス抑制が広く知られていましたが、本研究により、Bcl-xL が直接腫瘍増殖シグナルを活性化することが示されました。今後胃癌以外の癌での検討につながることを期待されます。



Bcl-xL による胃癌の腫瘍増殖メカニズム、および治療戦略の提案

概要

東京大学医学部附属病院 消化器内科 大矢由紀子 医師、新井絢也 医師、早河翼 講師、藤城光弘 教授らによる研究グループは、Bcl-xL（注1）が直接胃癌の腫瘍増殖を引き起こすことを明らかにしました。

本研究では APC 遺伝子変異（注2）を有するマウス（以下 APC マウス）に、Bcl-xL をノックアウトするマウスを掛け合わせたマウス（以下 APC-BKO マウス）を用いて、Bcl-xL をノックアウトすると APC マウスにおける胃癌が縮小することを見出しました。また、Bcl-xL の下流因子として HNF4A と PPAR- γ を同定しました。Bcl-xL の発現が亢進すると HNF4A および PPAR- γ の発現が低下し、これにより WNT 経路（注3）が活性化するとともに種々の代謝経路が抑制され、さらに腫瘍増殖をきたすことを世界で初めて示しました（図1）。

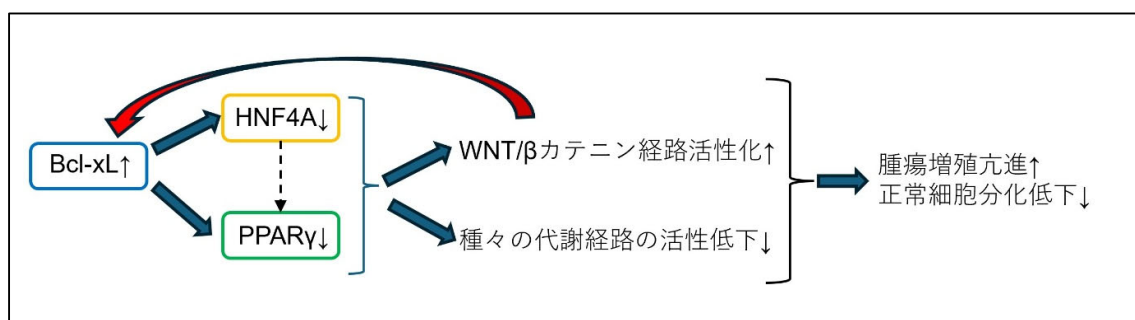


図1：Bcl-xL による腫瘍増殖促進

元来 Bcl-xL の機能はアポトーシス抑制が広く知られていましたが、本研究において Bcl-xL により直接腫瘍増殖シグナルを活性化することを示したことは、新しい胃癌進展メカニズムの発見として重要な意味があり、この研究成果は今後 Bcl-xL による多種多様な疾患への関与の解析につながることを期待されます。

発表内容

ピロリ菌除菌療法の普及と感染率の低下により胃癌患者数のゆるやかな減少が見られていますが、依然として胃癌による死亡者数は癌死亡者数全体の上位を占めています。手術のできない進行胃癌は既存の薬物療法に対し抵抗性を示すことが多いため、新規発癌経路の同定、新規治療標的の探索が待たれています。

本研究グループの以前の検討により、胃癌組織において Bcl-xL の発現が亢進していることが判明していましたが、Bcl-xL と腫瘍増殖との関連は明らかになっていませんでした。

この度、本研究グループはすでに胃癌モデルマウスとして樹立していた APC マウスに、Bcl-xL ノックアウトマウスを掛け合わせた、APC-BKO マウスを独自に作成し、Bcl-xL により直接胃癌の腫瘍増殖が引き起こされることを世界で初めて発見し、その増殖シグナル、新規治療標的の提案を行いました。

APC マウス (*Mist1-creERT*; *Apc*^{flox/flox}) では、タモキシフェン（注4）投与後二か月程度で前庭部に胃癌が自然に発生します。それに対して、APC-BKO マウス (*Mist1-creERT*; *Apc*^{flox/flox}; *bcl-xL*^{flox/flox}) では、腫瘍縮小傾向を示しました（図2）。

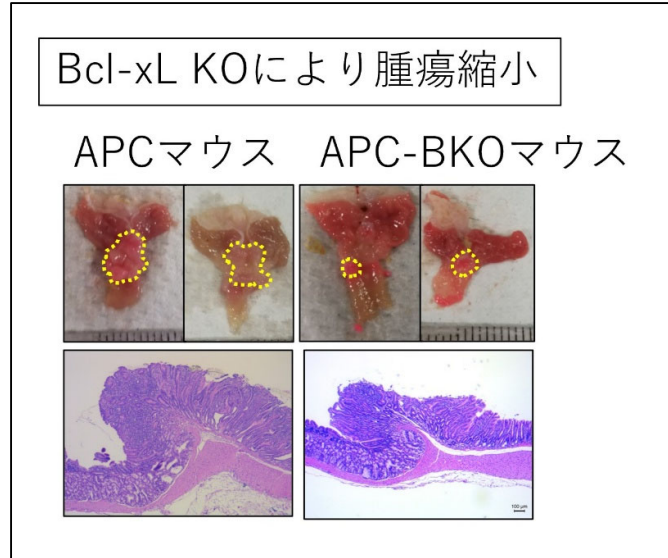


図 2 : APC マウスにおける胃癌は Bcl-xL ノックアウトにより縮小する。

続いて、Bcl-xL の下流経路を解析しました。既報や本研究グループのこれまでの検討を参考に、胃癌において WNT 経路が重要であることから、APC マウスと APC-BKO マウスで、WNT 経路の活性化に違いがあるかを確認しました。WNT 経路が活性化すると、 β カテニンが核内移行することが知られています。実際 APC マウスの腫瘍部では β カテニン核内移行が促進しているのに対して、APC-BKO マウスでは β カテニン核内移行が抑制されていることが判明しました (図 3)。以上より Bcl-xL が直接 WNT 経路を活性化することで腫瘍増殖をきたすことが分かりました。

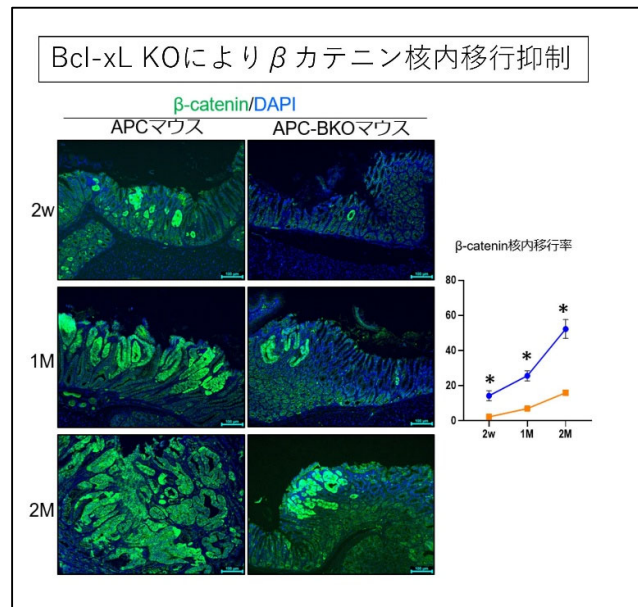


図 3 : APC マウスにおける胃癌は Bcl-xL ノックアウトにより β カテニン核内移行が抑制される

続いて、Bcl-xL による WNT 経路活性化のメカニズムを解析しました。まず APC 遺伝子変異を有するオルガノイド（APC オルガノイド）とさらに Bcl-xL をノックアウトした APC-BKO オルガノイドを樹立し、正常オルガノイドとともに、RNA シークエンス（注 5）を行いました。その結果、Bcl-xL の下流因子の候補として HNF4A と PPAR- γ が同定されました。そこで、両者を APC オルガノイドで過剰発現させると、Bcl-xL ノックアウトと同様に、WNT 経路の抑制と細胞増殖の低下が確認されました（図 4）。

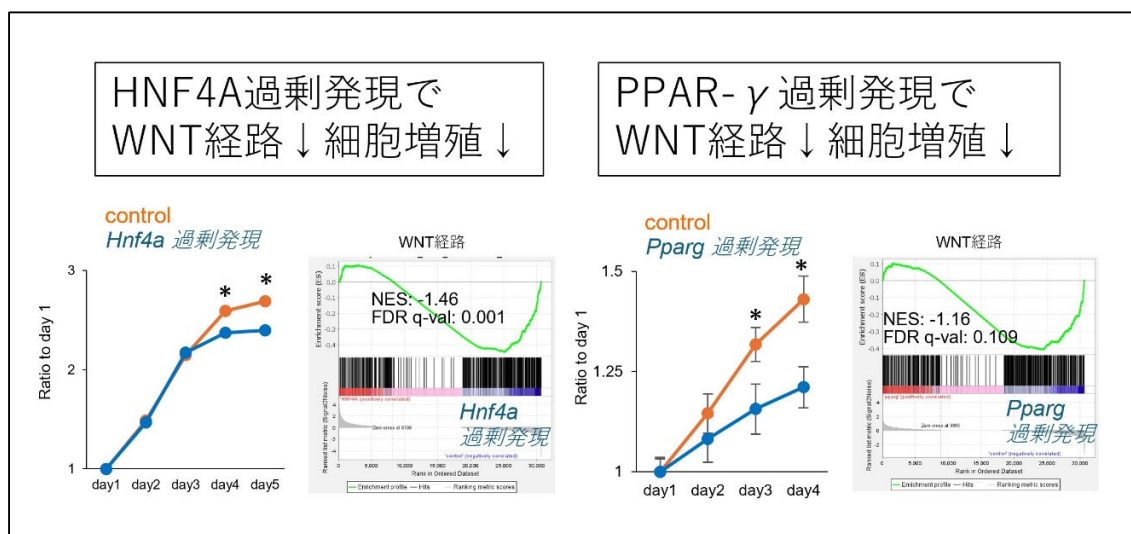


図 4：APC オルガノイドにおける HNF4A、PPAR- γ 過剰発現実験

本研究では、胃癌における新たな腫瘍増殖メカニズムとして、Bcl-xL の発現亢進による HNF4A と PPAR- γ を介した WNT 経路の活性化を見出しました。これまでも Bcl-xL の発現が種々の悪性腫瘍において亢進していることは知られていましたが、腫瘍増殖への関与は不明でした。今回の研究成果により Bcl-xL と腫瘍増殖との関連が明らかになったことで、今後、より幅広い疾患における Bcl-xL の関与の検証が行われ、抗アポトーシス効果以外の機能解析が進むことが期待されます。なお、本研究は東京大学動物実験実施規則及び東京大学動物実験実施マニュアルに則り実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学

医学部附属病院 消化器内科

大矢 由紀子 届出研究員

新井 絢也 届出研究員

兼：公益財団法人 朝日生命成人病研究所 消化器科 特別研究員

医学部

早河 翼 講師

兼：東京大学医学部附属病院 消化器内科

大学院医学系研究科 消化器内科学

藤城 光弘 教授

兼：東京大学医学部附属病院 消化器内科 科長

論文情報

雑誌名 : Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology

題 名 : Bcl-xL Promotes Gastric Tumorigenesis via Apoptosis-Independent Wnt/ β -Catenin Activation and PPAR γ Suppression.

著者名 : Yukiko Oya*; Junya Arai*; Yoku Hayakawa**; Toshiro Shiokawa; Shintaro Shinohara; Masahiro Hata; Yuki Matsushita; Hiroto Kinoshita; Chie Uekura; Ken Kurokawa; Sohei Abe; Mayo Tsuboi; Sozaburo Ihara; Nobumi Suzuki; Hayato Hikita; Tetsuo Tekehara; Timothy C. Wang; and Mitsuhiro Fujishiro
(*:共同筆頭著者, **: 責任著者)

DOI : 10.1016/j.jcmgh.2026.101880

URL : [https://www.cmghjournal.org/article/S2352-345X\(26\)00158-X/fulltext](https://www.cmghjournal.org/article/S2352-345X(26)00158-X/fulltext)

研究助成

本研究は、科研費「23H02744、23K07448」の支援により実施されました。

用語解説

(注 1) Bcl-xL

BCL2L1 遺伝子にコードされる、ミトコンドリアの膜貫通分子である。Bcl-2 ファミリーのメンバーであり、基本的にはシトクロム c などミトコンドリアの内容物の放出を防ぐことで抗アポトーシスタンパク質として作用する。

(注 2) APC 遺伝子変異

APC (adenomatous polyposis coli) は、APC 遺伝子によってコードされるタンパク質である。APC タンパク質は β カテニンの濃度を負に制御する調節因子であり、APC 遺伝子の変異は種々の腫瘍形成に関わる。

(注 3) WNT 経路

細胞表面受容体を介して細胞内へシグナルを伝達するタンパク質によって開始されるシグナル伝達経路の 1 つである。WNT 経路は種々の腫瘍形成に関わる。

(注 4) タモキシフェン

Cre-ERT は、通常は不活性な Cre recombinase を発現し、タモキシフェン投与によって Cre が核内へ移行して活性化するシステムである。そのため、タモキシフェン投与時に Cre を発現していた細胞でのみ、loxP を介した遺伝子組換えや細胞標識が誘導される。

(注 5) RNA シークエンス

生体内で発現されている RNA 分子の種類や量を網羅的に解析することができる手法で、がんの研究や医学的疾患の理解、新しい治療法の開発、生物学的プロセスの解析など、さまざまな生命科学の分野で幅広く応用されている。

問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学医学部附属病院 消化器内科

届出研究員

公益財団法人 朝日生命成人病研究所 消化器内科

特別研究員 新井 絢也（あらい じゅんや）

東京大学 医学部

（東京大学医学部附属病院 消化器内科）

講師 早河 翼（はやかわ よく）

〈機関窓口〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

Tel：03-5800-9188 E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp