

## 膵臓がんの細胞死を誘導する脂肪酸を発見

### 新たな補助化学療法確立への一歩

#### 【発表のポイント】

- 多価不飽和脂肪酸であるリノール酸 (LA) と  $\alpha$ -リノレン酸 ( $\alpha$ LA)<sup>(注1)</sup> を培地に加えることで、膵臓がん<sup>(注2)</sup> 細胞の増殖が抑制されることを発見しました。
- この LA と  $\alpha$ LA の効果は、膵臓がん細胞における鉄依存性細胞死 (フェロトーシス)<sup>(注3)</sup> の誘導によるものであることを見つけました。
- LA と  $\alpha$ LA は、マウス皮下に移植したヒト膵臓がんの増大を抑制し、マウスの生存率を改善することを明らかにしました。

#### 【概要】

膵臓がんの治療では、抗がん剤による化学療法<sup>(注4)</sup> が大きなウエイトを占めます。しかし、抗がん剤には耐性獲得細胞の出現や副作用などの問題があるため、新たな化学療法の確立が望まれています。

東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野の香川慶輝非常勤講師、医学部医学科学生須田朱音、同研究科病態病理学分野の古川徹教授、病体液性制御学分野の阿部高明教授、生物化学分野の五十嵐和彦教授らの研究グループは、不飽和多価脂肪酸である LA と  $\alpha$ LA が、膵臓がん細胞にフェロトーシスを誘導し、がんの増殖を抑制することを見出しました。この抑制効果は、既存の抗がん剤に耐性を獲得した膵臓がん細胞にも発揮されました。本研究は、膵臓がんの補助化学療法の改善につながる可能性がある重要な発見です。また、この研究は医学部学生が遂行し、本学の「研究第一」の理念を体現したのもでもあります。

本研究の成果は、2024年2月22日付の Scientific Reports 誌に掲載されました。概要は、YouTube の医学系研究科公式チャンネルでもご覧いただけます ([https://youtu.be/s1k9Qz\\_1wWc](https://youtu.be/s1k9Qz_1wWc))。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

膵臓がんは他のがんに比べて高い死亡率を示します。その理由の一つは、早期発見が難しく、診断時にはすでに切除が困難あるいは不可能な段階にまで進行している場合が多いことです。したがって、膵臓がんの治療では外科的療法に加え、抗がん剤による化学療法に頼るところが大きくなります。しかし、一般的に抗がん剤の使用には、耐性を獲得したがん細胞が出現することや、副作用のため患者への負荷が大きいなどの問題が伴うため、新たな膵臓がん治療法の確立が望まれています。

フェロトーシスはプログラムされた細胞死の様式であり、近年、がん細胞でフェロトーシスを誘導することが新たながん治療戦略として注目されています。しかし、既存のフェロトーシス誘導剤は、水溶性が低い、代謝が不安定であるなどの問題が未解決であり、臨床応用の基準には達していません。

### 今回の取り組み

東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野の香川慶輝非常勤講師（現メルボルン大学フローリー研究所上級研究員）、医学部医学科学生須田朱音、同研究科病態病理学分野の古川徹教授、病体液性制御学分野の阿部高明教授、生物化学分野の五十嵐和彦教授らの研究グループは、多価不飽和脂肪酸である LA あるいは  $\alpha$ LA が、膵臓がん細胞でフェロトーシスを誘導し、がんの増殖を抑制することを明らかにしました。

4 種類の多価不飽和脂肪酸をヒト膵臓がん細胞株に投与して細胞増殖に対する効果を調べると、LA または  $\alpha$ LA 投与細胞ではフェロトーシスが誘導され、増殖が著しく阻害されることを見出しました（図 1）。このフェロトーシスはフェロトーシス阻害剤を同時投与すると回避されることから、LA と  $\alpha$ LA の投与は膵臓がん細胞でフェロトーシスを誘導することが明らかになりました。LA と  $\alpha$ LA のフェロトーシス誘導効果は、膵臓がん治療で一般的に利用される抗がん剤ゲムシタビンに耐性である細胞株 2 種類に対しても発揮されました（図 1）。ただし、LA と  $\alpha$ LA の両方が有効ではなく、2 種類の細胞のうち一方には LA のみ、もう片方には  $\alpha$ LA のみがフェロトーシス誘導を示しました。

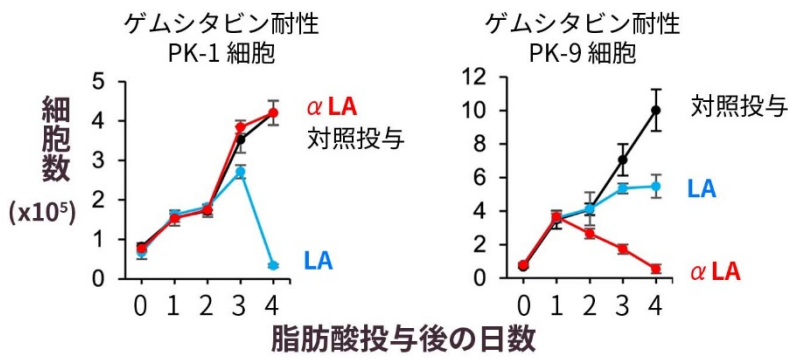
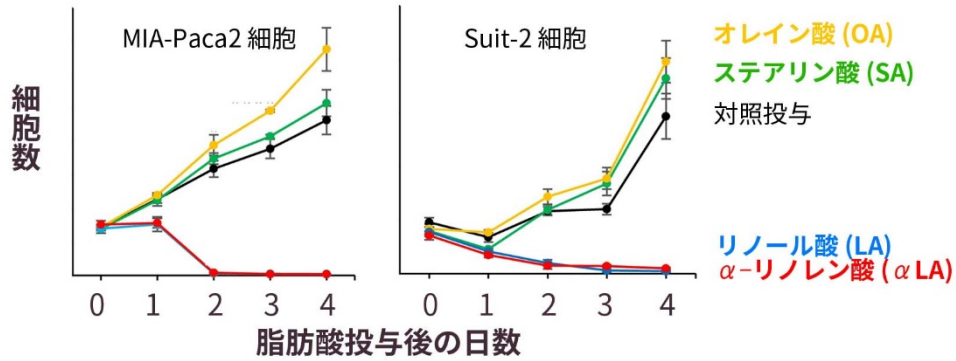
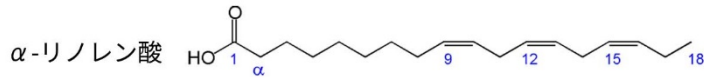
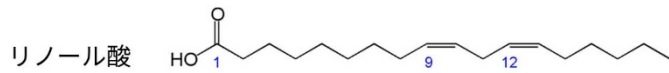
皮下にヒト膵臓がん細胞を移植したマウスのモデル実験では、対照投与マウス群に比べ、LA または  $\alpha$ LA 投与のマウス群ではがん増殖の抑制、生存率の改善の効果が確認されました（図 2）。

## 今後の展開

外科的方法が困難である膵臓がん治療では、化学療法の効果が重要な意味を持ちます。有効な化学療法の選択肢を増やすことは、さまざまな条件が異なる患者ごとに最適なオーダーメイド治療を実現するための課題といえます。

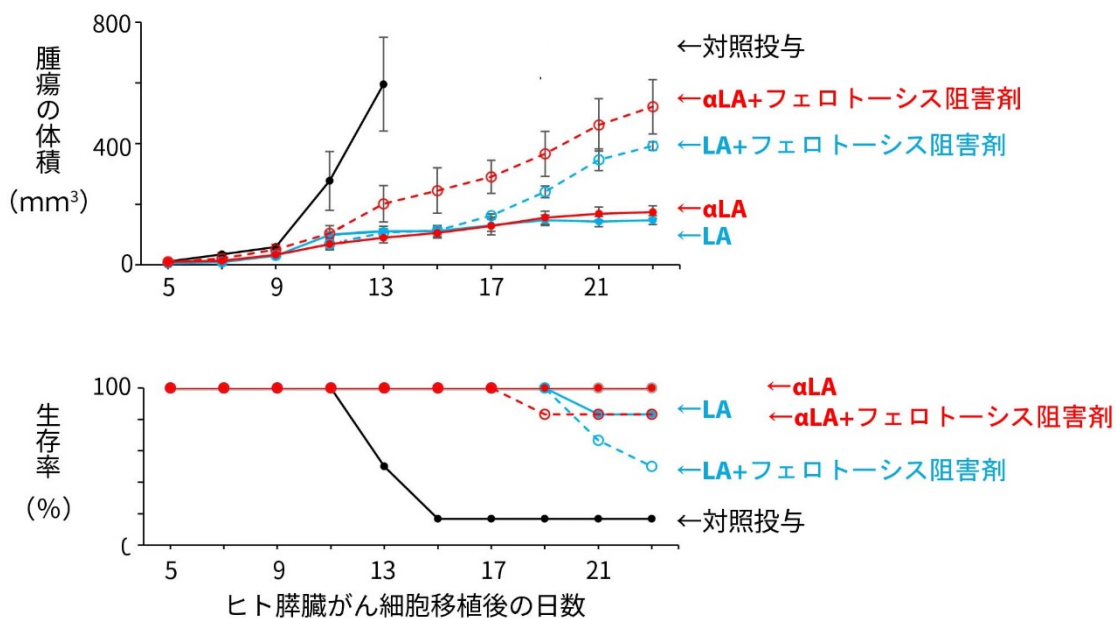
本研究では、不飽和多価脂肪酸の投与が膵臓がん細胞のフェロトーシスを誘導し、増殖を抑制することが示されました。この効果はゲムシタビン耐性獲得細胞に対しても発揮されるものであり、既存の抗がん剤治療を補完する、あるいは代替する治療法につながる可能性があります。また、LA と  $\alpha$ LA いずれも有効であった通常膵臓がん細胞と異なり、ゲムシタビン耐性獲得細胞には LA あるいは  $\alpha$ LA のいずれかが有効であり、がん細胞ごとに脂質代謝など何らかの特性の差異があることを反映している可能性があります。今後、その差異を明らかにすることは、将来の臨床応用で選択すべき脂肪酸を判断するための手がかりとして必要になる可能性があります。

本研究の成果は、選択肢を増やすという点に加えて、コストや副作用のリスクが低いという点でも有効な、新たな治療戦略の確立につながることを期待されます。



A. Suda et al., Sci Rep 14, 4409 (2024) (CC-BY4.0)より改変し転載

図 1. 上段：リノール酸 (LA) と  $\alpha$ -リノレン酸 ( $\alpha$ LA) の構造式。中段：二種類の膵臓がん細胞株に対し各種 18 炭素多価不飽和脂肪酸を投与したときの細胞増殖曲線。LA と  $\alpha$ LA を投与した細胞ではフェロトーシスが誘導され、増殖が著しく阻害される。下段：LA と  $\alpha$ LA はゲムシタピン耐性膵臓がん細胞株に対しても増殖抑制効果を示すが、上段の細胞とは異なり、LA と  $\alpha$ LA のいずれか一方が有効である。



A. Suda et al., Sci Rep 14, 4409 (2024) (CC-BY4.0)より改変し転載

図 2. 皮下にヒト膵臓がん細胞を移植したマウスに対し LA と  $\alpha$ LA を投与することで、腫瘍の成長が抑制され（上段）、生存期間が延長された（下段）。この効果は、フェロトーシス阻害剤を同時に投与すると打ち消される。

### 【謝辞】

本研究の一部は、日本学術振興会（香川 20K11527 および 23K10953、大和田 20KK0225）の一部と、2022 年度武田科学振興財団（香川）の助成を受けました。

### 【用語説明】

注1. リノール酸 (LA)、 $\alpha$ -リノレン酸 ( $\alpha$ LA) : いずれも 18 個の炭素原子からなり、リノール酸は 2 つ、 $\alpha$ -リノレン酸は 3 つの炭素原子二重結合を有する多価不飽和脂肪酸である。生体膜を構成するリン脂質の材料であり、生理活性物質の合成にも利用される。生物にとって普遍的で不可欠なものであるが、ヒト体内では合成できないため植物油などからの摂取が必要な「必須脂肪酸」である。

注2. 膵臓がん : 初期には自覚症状がないことが多いため早期発見が難しく、受診の時点で外科的に治療可能なケースは 2 割程度である。

注3. 化学療法 : ゲムシタビンは長年、膵臓がんの標準治療薬として使われており、副作用は比較的軽いが、生存期間の中央値は 6.8 か月である。近年は 11.1 か月の生存期間の中央値を示すフォルフィリノックス療法が

推奨されるが、重篤な副作用のリスクも大きいため、適用には患者が一定の健康状態にあることが必要である。

注4. フェロトーシス (ferroptosis) : 2012 年に発見された、プログラムされた細胞死の一つ。アポトーシスとは異なるものであり、鉄イオン代謝に依存して過酸化脂質や活性酸素種が蓄積され、細胞内小器官や細胞膜が破壊されることを特徴とする。

注5. フェロトーシス阻害剤 : フェロトーシス誘導は鉄イオンに依存するため、鉄イオンキレート剤 DFX を投与することでフェロトーシスを阻害できる。

#### 【論文情報】

タイトル : Polyunsaturated fatty acids-induced ferroptosis suppresses pancreatic cancer growth

著者 : Akane Suda, Banlanjo Abdulaziz Umaru, Yui Yamamoto, Hiroki Shima, Yuriko Saiki, Yijun Pan, Liang Jin, Jiaqi Sun, Yi Ling Clare Low, Chitose Suzuki, Takaaki Abe, Kazuhiko Igarashi, Toru Furukawa, Yuji Owada & Yoshiteru Kagawa\*

\*責任著者 : 東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野 非常勤講師 香川慶輝 (現メルボルン大学フローリー研究所 上級研究員)

掲載誌 : Scientific Reports

DOI : 10.1038/s41598-024-55050-4

URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-55050-4>

**【問い合わせ先】**

（研究に関すること）

東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野 非常勤講師

（メルボルン大学フローリー研究所 上級研究員）

香川 慶輝（かがわ よしてる）

Email: [yoshiteru.kagawa@florey.edu.au](mailto:yoshiteru.kagawa@florey.edu.au)

（報道に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL : 022-717-8032

FAX : 022-717-8931

E-mail : [press@pr.med.tohoku.ac.jp](mailto:press@pr.med.tohoku.ac.jp)