

PRESS RELEASE

令和 8 年 8 月 3 日
国立大学法人琉球大学
学校法人近畿大学
学校法人順天堂順天堂大学
公立大学法人横浜市立大学
国大学法人東北大学
国立研究開発法人理化学研究所
国立研究開発法人産業技術総合研究所
国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)

がん細胞が酸化ストレスから身を守り生存する仕組みを発見

～防御を断ち細胞死を促進する新たながん治療標的として期待～

琉球大学大学院医学研究科 藤川 由美子 助教、近畿大学薬学部 山下 暁朗 教授、順天堂大学大学院医学研究科 大野 茂男 特任教授らの横浜市立大学大学院医学研究科在籍時に組織した研究グループおよび理化学研究所環境資源科学研究センター 吉田 稔 ユニットリーダーらの研究グループは、細胞内の活性酸素(注 1)を取り除く新たな仕組みに関わる 2 つの酵素を明らかにしました。

細胞のストレスに応答するリン酸化酵素(注 2)として知られる SMG1(注 3)および DNA-PK(注 4)が、酸化ストレス(注 5)から細胞を守る転写因子(注 6)として知られる NRF2(注 7)を直接リン酸化し、細胞内の活性酸素を取り除くことを突き止めました (SMG1/DNA-PK—NRF2 経路)。さらに、SMG1 または DNA-PK を阻害すると、がん細胞における細胞内の活性酸素が過剰に蓄積し、主にフェロトーシス(注 8)を介して、がん細胞の生存率が選択的に低下することがわかりました。これらの結果は、細胞が酸化ストレスから身を守る新たな仕組みの発見であると同時に、SMG1 または DNA-PK をターゲットとするがん治療の応用が期待されるものです。

本研究の成果はシュプリンガーネイチャー社が発行する医学・生物学分野の学術雑誌「Signal Transduction and Targeted Therapy (STTT)」オンライン版に 2026 年 8 月 3 日 (英国時間午前 10 時) に掲載されます。

<発表のポイント>

◆細胞が酸化ストレスから身を守る新たな仕組みを明らかにしました (SMG1/DNA-PK—NRF2 経路の発見)。

◆SMG1、DNA-PK という 2 つの酵素が、細胞の酸化ストレスに対する防御機構

PRESS RELEASE

を支え、酸化ストレスに強いがん細胞の生存に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。SMG1、DNA-PK を阻害することによって、がん細胞の生存率が低下しました。

◆酸化ストレスは、老化や炎症疾患、がんの発生に関わります。また難治性のがんは酸化ストレスに抵抗して生存する能力が高いことが知られています。本研究の成果は、発生初期のがんおよび既存の治療に対して抵抗を示していたがんに対する新しい治療戦略につながると期待されます。

記

日 時：随時連絡可

場 所：琉球大学大学院医学研究科

内容等：別紙参照ください

【問い合わせ先】

琉球大学大学院医学研究科

先進医療創成科学講座

助教 藤川 由美子

TEL: 098-894-1301

E-mail : yfuji@cs.u-ryukyu.ac.jp

PRESS RELEASE

別紙

<発表概要>

(1)細胞が酸化ストレスから身を守る新たな仕組みの発見 (SMG1/DNA-PK—NRF2 経路)

細胞はエネルギーを産生する過程で活性酸素を生じさせますが、活性酸素を取り除く仕組みによって、一定の量を超えないように保たれています。何らかの理由で細胞内に活性酸素が過剰に蓄積すると、酸化ストレスが生じ、正常な細胞は傷つき生存することができません。一方、がん細胞は一般的に増殖が盛んで、正常な細胞よりも活性酸素が多く生じているにもかかわらず、生存し増殖し続ける能力を有しています。細胞内の活性酸素を取り除く仕組みは多く知られていますが、この違いを説明する詳しい分子メカニズムは不明でした。

そこで、がん細胞に対して薬剤を投与することにより、細胞内の活性酸素を徐々に増加させたところ、活性酸素の蓄積が比較的低く、細胞が死滅していない状況において SMG1 および DNA-PK が活性化していました。同時に酸化ストレスから細胞を守る転写因子として知られる NRF2 が細胞内に蓄積していました。さらなる解析により、SMG1 および DNA-PK が NRF2 を直接リン酸化することで細胞内に蓄積させ、酸化ストレスから細胞を守るという新たな仕組みが働いていることを明らかにしました (SMG1/DNA-PK—NRF2 経路の発見)。これは SMG1 および DNA-PK が、細胞を傷つける活性酸素から細胞を守るために重要な役割を果たしていることを示唆します。活性酸素の蓄積がより過剰となると、SMG1/DNA-PK—NRF2 経路の活性は弱まり、他の経路を介して細胞が死滅していくことが観察されました (図 1)。

細胞が酸化ストレスから身を守る仕組みの発見

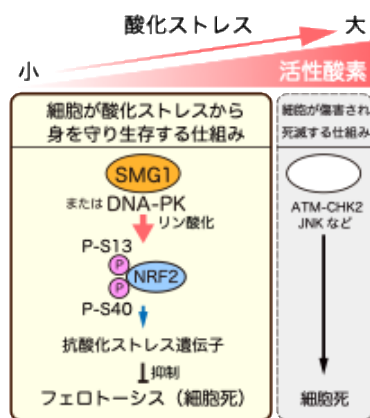


図 1 SMG1/DNA-PK—NRF2 経路 (左)

がん細胞は酸化ストレスに対抗して生存

→SMG1 または DNA-PK の阻害によって
がん細胞の生存率が選択的に低下した

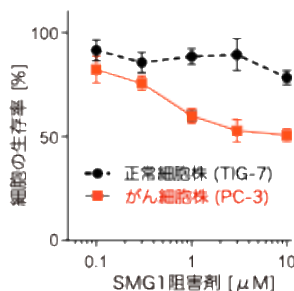


図 2 SMG1 阻害剤投与による細胞の生存率の変化

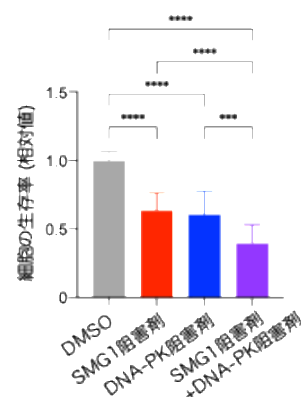


図 3 SMG1 阻害剤および DNA-PK 阻害剤の投与によるがん細胞の生存率

PRESS RELEASE

(2)SMG1 と DNA-PK を標的としたがん治療応用への期待

SMG1 を特異的に阻害する化合物 (SMG1 阻害剤) を、理化学研究所 大貫 哲男 ユニットリーダー (研究当時)、吉田 稔 ユニットリーダー、国立研究開発法人産業技術総合研究所 新家 一男 キャリアリサーチャーらの研究グループと協力し新たに同定しました。

正常細胞とがん細胞の特定の細胞株に対して SMG1 阻害剤を投与すると、正常細胞は投与前と同程度に生存できましたが、がん細胞では投与前と比較し半数近くが死滅しました (図 2)。詳しい解析により、がん細胞に SMG1 阻害剤を添加すると、細胞内の活性酸素が増加し、酸化ストレスによって細胞自身が自ら選んで死滅する、制御された細胞死の 1 つであるフェロトーシスが生じていました。既存の DNA-PK 阻害剤でも同様の結果が得られました (図 3)。

これらの結果から、がん細胞が活性酸素の産生に抵抗して生存できる能力に SMG1/DNA-PK—NRF2 経路が関与していることがわかりました。一方、がん細胞において SMG1/DNA-PK—NRF2 経路が阻害されると、活性酸素の発生と除去のバランスが崩れ、活性酸素がより過剰に蓄積し、がん細胞が主にフェロトーシスを介して選択的に死滅することもわかりました。これは SMG1/DNA-PK—NRF2 経路を介した新たなフェロトーシス経路の発見であると同時に、SMG1 および DNA-PK をターゲットとしたがん治療応用を期待させるものとなります。

特にいくつかのがんにおいては、がんの発生段階において酸化ストレスの関わりが示唆されています。さらに、治療に抵抗を示す難治性のがんは、酸化ストレスに抵抗する能力が高いことが知られています。発生初期のがんおよび既存の治療に対して抵抗を示していたがんに対する新しい治療戦略としても期待されるものとなります。

本研究成果はシュプリンガーネイチャー社が発行する医学・生物学分野の学術雑誌「Signal Transduction and Targeted Therapy (STTT)」オンライン版に 2026 年 8 月 3 日 (英国時間午前 10 時) に掲載されます。

<用語解説>

(注 1)活性酸素：細胞が呼吸する際に生じる反応性に富んだ酸素に由来する分子群で、過剰に蓄積すると細胞が傷つき、老化や炎症疾患、がんの発生に関わると言われている。

(注 2)リン酸化酵素：細胞内のタンパク質にリン酸基という目印をつける酵素で、タンパク質の構造や働きを変え、細胞内のさまざまな仕組みに関わる。

(注 3)SMG1：細胞内のストレス応答に関わるリン酸化酵素で、遺伝子が働くために合成される mRNA の品質管理に重要な因子であることが知られている。

(注 4)DNA-PK：細胞内のストレス応答に関わるリン酸化酵素で、遺伝子の地図である DNA の修復に関わる酵素として知られている。

(注 5)酸化ストレス：細胞は活性酸素を取り除く仕組みによって自身を守っているが、何か

PRESS RELEASE

しらの原因で活性酸素の発生と除去のバランスが崩れ、活性酸素が過剰に蓄積した状態のことで、細胞が傷つく原因となる。

(注 6)転写因子：細胞内の遺伝子を機能させる因子で mRNA を合成させる。

(注 7)NRF2：酸化ストレスから細胞を守る遺伝子の mRNA を合成する転写因子である。

(注 8)フェロトーシス：酸化ストレスによって細胞の膜が酸化されて生じる過酸化脂質を引き金として、細胞膜が壊れることで細胞が死に至る現象である。生体内においてがん細胞の除去や神経変性疾患、虚血性疾患などに関わることが知られ、近年精力的に研究されている。

<論文情報>

- (1) Two stress-responsive kinases suppress ferroptosis by activating antioxidant programs under mild oxidative stress
(2 つのストレス応答キナーゼは、軽度の酸化ストレス下で抗酸化プログラムを活性化することでフェロトーシスを抑制する)
- (2) Signal Transduction and Targeted Therapy (STTT, Springer Nature)
- (3) 著者：藤川 由美子^{1,2,*}、今井 大達^{1,3}、大貫 哲男⁴、星野 耕二⁵、Marco A. De Velasco⁶、松尾 一彦⁷、黒澤 瞳⁸、青柳 杏子⁸、廣瀬 博子^{8,9}、中村 良恵⁸、内山 晃子⁸、鈴木 香絵⁸、水口 真理子^{1,10}、高橋 秀尚⁹、長田 裕之^{11,12}、加賀谷 紀貴¹³、新家 一男¹⁴、里深 博幸¹⁵、加藤 幸成¹⁵、黒柳 秀人³、内海 大介¹⁶、高橋 健造¹⁷、中山 隆志⁷、植村 天受¹⁸、上村 博司⁵、吉田 稔^{4,19,20}、大野 茂男^{2,8,†}、山下 暁朗^{1,21,†}
*筆頭著者、†責任著者
- (4) 所属：1 琉球大学大学院医学研究科先進医療創成科学講座、2 順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター、3 琉球大学大学院医学研究科生化学講座、4 理化学研究所環境資源科学研究センター、5 横浜市立大学附属市民総合医療センター、6 近畿大学医学部ゲノム生物学教室、7 近畿大学薬学部医療薬学科化学療法学講座、8 横浜市立大学大学院医学研究科分子細胞生物学教室（研究当時）、9 横浜市立大学大学院医学研究科分子生物学教室、10 麻布大学生命・環境科学部臨床検査技術学科免疫学研究室、11 理化学研究所環境資源科学研究センター化合物リソース開発研究ユニット、12 微生物化学研究所、13 次世代天然物化学技術研究組合、14 産業技術総合研究所、15 東北大学大学院医学系研究科抗体創薬学分野、16 琉球大学医学部先端医学研究センター、17 琉球大学大学院医学研究科皮膚科学講座、18 近畿大学医学部泌尿器科学教室、19 理化学研究所環境資源科学研究センター創薬シーズ開拓基盤ユニット、20 東京大学特別教授室、21 近畿大学薬学部創薬科学科分子細胞生物学研究室
- (5) DOI 番号: 10.1038/s41392-026-02892-1
- (6) アブストラクト URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-026-02892-1>
- (7) 2026 年 8 月 3 日（英国時間午前 10 時）以前の公表は禁じられています。



PRESS RELEASE

<研究支援>

本研究は、科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業 目標2「2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」(JPMJMS2022)、日本医療研究開発機構 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (P-DIRECT) (15cm0106047h0005、15cm0106004h0005、15cm0106005h0005)、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) (JP24ama121008)、日本学術振興会 科学研究費補助金 (JP15H04331、JP17H05671、JP17K19665、JP19K22601、JP20H03438、JP21K19413、JP24K02229、JP20K07595、JP26K10111、JP21K15015、JP24K18056、JP17H05596、JP20H04839)、第一三共株式会社 TaNeDS および武田科学振興財団などによる支援を受けて実施しました。

<問い合わせ先>

【研究内容について】

琉球大学 大学院医学研究科先進医療創成科学講座

助教 藤川 由美子

TEL : 098-894-1301

E-mail : yfujji@cs.u-ryukyu.ac.jp

近畿大学 薬学部創薬科学科 分子細胞生物学的研究室

教授 山下 暁朗

TEL : 06-4307-3642

E-mail : yamasita@phar.kindai.ac.jp

順天堂大学 大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター

ムーンショット型研究開発拠点

特任教授 大野 茂男

TEL : 03-5802-1917

E-mail : ohnos@juntendo.ac.jp

【報道対応について】

琉球大学 総務部総務課広報係

TEL : 098-895-8175

FAX : 098-895-8013

E-mail : kohokoho@acs.u-ryukyu.ac.jp



琉球大学
UNIVERSITY OF THE RYUKYUS



近畿大学
KINDAI UNIVERSITY



順天堂大学
Juntendo University



横浜市立大学
YOKOHAMA CITY UNIVERSITY



東北大学
TOHOKU UNIVERSITY



理化学研究所



産総研
ともに挑む。つぎを創る。



PRESS RELEASE

学校法人近畿大学 経営戦略本部広報室

TEL : 06-4307-3007

FAX : 06-6727-5288

E-mail : koho@kindai.ac.jp

順天堂大学 総務部文書・広報課

TEL : 03-5802-1006

E-mail : pr@juntendo.ac.jp

横浜市立大学 総務課広報担当

TEL : 045-787-2414

FAX : 045-787-2316

E-mail : koho@yokohama-cu.ac.jp

東北大学 大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL : 022-717-8032

E-mail : press.med@grp.tohoku.ac.jp

理化学研究所 広報部 報道担当

TEL : 050-3495-0247

E-mail : ex-press@ml.riken.jp

産業技術総合研究所 ブランディング・広報部 報道室

E-mail : hodo-ml@aist.go.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404

FAX : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho@jst.go.jp

【JST 事業について】

科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業部

松尾 浩司

TEL : 03-5214-8419

FAX : 03-5214-8427

E-mail : moonshot-info@jst.go.jp