「がんが発生しにくい場所」が作り出される仕組みを解明

～がんの増殖を抑える組織環境を利用した新たな予防・治療戦略へ期待～

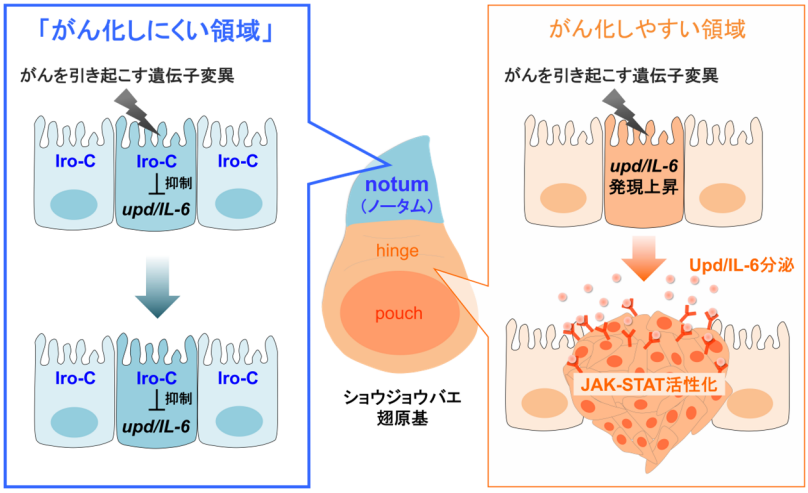
概要

がんは、臓器の中でも発生しやすい場所と発生しにくい場所があることが知られています。従来のがん研究では、がんが発生しやすい場所に注目し、そこでがんが「どのようにして発生するのか」という視点から研究が進められてきました。一方で、がんが発生しにくい場所で「なぜがんが発生しないのか」という逆の視点からの研究はほとんど進んでおらず、組織に備わるがん抑制の仕組みはよくわかっていませんでした。

今回、京都大学大学院生命科学研究科の井垣達吏教授、榎本将人助教（研究当時、現：福井大学学術研究院医学系部門 特命教授）、京都大学大学院薬学研究科の中西與範博士課程学生らの研究グループは、ショウジョウバエを用いて、上皮組織の中に「がん化しにくい領域」が存在することを発見し、その仕組みを明らかにしました。ショウジョウバエ幼虫の翅原基[1]という上皮組織に悪性腫瘍を誘導すると、腫瘍は組織の大部分で激しく増殖する一方、「notum（ノータム）」と呼ばれる領域ではその増殖が強く抑制されました。解析の結果、ノータム領域では「Iroquois complex（Iro-C；イロコイ・コンプレックス）[2]」と呼ばれる転写抑制因子[3]が働き、ヒトの IL-6[4]に類似した働きをもつ炎症性サイトカイン「Upd」の産生を抑えることで、悪性腫瘍の増殖に必要な JAK-STAT シグナル[5]の活性化を防いでいることがわかりました。

本研究は、「特定の場所でがんがなぜ発生しにくいのか」というこれまで見過ごされてきた視点から、組織が本来備えているがん抑制の仕組みの一端を明らかにしたものです。今回明らかになった仕組みを応用することで、「がん化しにくい組織環境」を人為的につくり出すという、新たながん予防・治療戦略につながる可能性が期待されます。

本研究成果は、2026 年 11 月 20 日に欧州科学誌「*EMBO Reports（EMBO リポーツ）*」のオンライン版に先行掲載されました。なお、本研究の成果は高く評価され、本研究で得られた画像データが EMBO Reports 誌の当該号（2026 年 12 月発刊号）の「表紙」に採用されました。



Iro-C がショウジョウバエ翅原基中に「がん化しにくい領域」をつくり出す仕組み（作成者：中西與範）

１．背景

がんは、組織内のどこからでも均等に発生するわけではなく、一つの組織内でも「がんが発生しやすい領域」と「発生しにくい領域」が存在することが知られています。たとえば、乳がんの半数以上は乳房組織の外側上部から発生すること知られています。また、腎臓に発生する腎細胞がんの多くは近位尿細管や集合管の細胞に由来する一方、遠位尿細管の細胞から発生するのはまれです。

これまでのがん研究では、特定の組織領域や細胞集団で、がんが「どのようにして発生するのか」という視点から多くの研究が行われてきました。しかしその逆に、組織の中に「なぜがんが発生しにくい領域が存在するのか」、また、そのような領域がどのような仕組みによってがんの発生・増殖を抑えているのかについてはほとんどわかっていませんでした。そこで本研究では、組織が本来もっている「がん化しにくい領域」に着目し、その形成を支える分子メカニズムの解明を目指しました。

２．研究手法・成果

本研究では、ショウジョウバエ幼虫の翅原基において、がん遺伝子 Ras[6] を活性化させると同時に細胞極性[7] を崩壊させたがん細胞の集団を誘導しました。このような細胞は、激しく増殖しながら周囲の組織へ浸潤する悪性腫瘍を形成することが知られており、実際に翅原基の大部分の領域で腫瘍の激しい増殖が認められました。ところが興味深いことに、同じ翅原基の中でも notum（ノータム）と呼ばれる領域では腫瘍がほとんど増殖しないことがわかりました。

そこで、ノータム領域で悪性腫瘍の増殖が抑制される仕組みを調べたところ、この領域で特異的に発現する Iroquois complex（Iro-C；イロコイ・コンプレックス）と呼ばれる 3 つの遺伝子（araucan、mirror、caupolican）が重要な役割を果たしていることを発見しました。ノータム領域で Iro-C の機能を低下させると、それまで増殖できなかった悪性腫瘍が著しく増殖するようになりました。このことから、Iro-C の働きによってノータム領域が「がん化しにくい領域」となっていることがわかりました。

さらに解析を進めた結果、Iro-C は転写抑制因子として unpaired（upd）と呼ばれる遺伝子の転写を抑えていることを突き止めました。upd は、ヒトの炎症性サイトカイン IL-6 に相当する分泌タンパク質をつくる遺伝子で、JAK-STAT シグナルを活性化します。本研究で用いた悪性腫瘍が増殖するためには、腫瘍細胞が産生する Upd によって JAK-STAT シグナルが活性化されることが重要です。しかし、Iro-C が発現するノータム領域では upd の発現が抑えられるため、このシグナルが活性化されず、悪性腫瘍の増殖が抑制されることがわかりました（図）。

実際に、ノータム領域で Iro-C の機能を低下させると Upd の産生が増加し、悪性腫瘍の増殖が起こりました。逆に、本来は腫瘍が増殖しやすい領域（ノータム以外の領域）で Iro-C を強制的に発現させると、Upd の産生が抑えられ、腫瘍の増殖も顕著に抑制されました。これらの結果から、Iro-C は Upd-JAK-STAT シグナルを抑制することによって、上皮組織の中に悪性腫瘍が増殖しにくい領域をつくり出していることが明らかになりました。

３．波及効果、今後の予定

Iro-C に相当する遺伝子は、ヒトでは IRX ファミリーとして進化的に保存されています。その 1 つである IRX1 遺伝子は、腎臓のネフロンを構成する遠位尿細管で特異的に発現しています。興味深いことに、ネフロンから発生する腎細胞がんの多くは近位尿細管や集合管の細胞に由来する一方、IRX1 が発現する遠位尿細管の細胞から発生するものはまれです。また、腎細胞がんの増殖には IL-6/STAT3 シグナルが重要であることも報告されています。これらの事実は、今回ショウジョウバエで見い出した仕組みと類似したがん抑制機構が、ヒトの組織にも存在する可能性を示唆しています。

今後、ヒトを含む哺乳類の組織において IRX ファミリーが同様のがん抑制機構を担っているかを明らかにする必要があります。さらに、このような組織領域の性質を決める転写因子の働きを利用して、がん細胞が増殖しにくい組織環境を人為的につくり出すことができれば、「がん化しにくい領域」をつくるという新たながん予防・治療戦略につながる可能性があります。

４．研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究費補助金、AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」、科学技術振興機構（JST）さきがけ、高松宮妃癌研究基金、公益財団法人がん研究振興財団および武田科学振興財団の支援のもとで行われました。

＜研究者のコメント＞

（京都大学大学院薬学研究科・多細胞システム学分野・博士課程学生：中西 與範）

組織内にがんが発生しやすい場所としにくい場所があることは臨床的には広く知られていますが、その背景にある分子機構にまで迫った研究はほとんどありませんでした。その理由の１つとして、哺乳類の実験系では、同じ組織のさまざまな場所に同じ性質をもつがん細胞を誘導し、その後の増殖を組織全体で比較することが難しい点が挙げられます。今回、強力な遺伝学的手法を利用できるショウジョウバエを用いることで、同じ上皮組織の中でも悪性腫瘍が激しく増殖する場所とほとんど増殖できない場所が明瞭に分かれることを発見し、その違いを生み出す分子メカニズムまで明らかにすることができました。本研究で明らかになったコンセプトが、将来的に新たながんの予防・治療法として実を結ぶことを願っています。

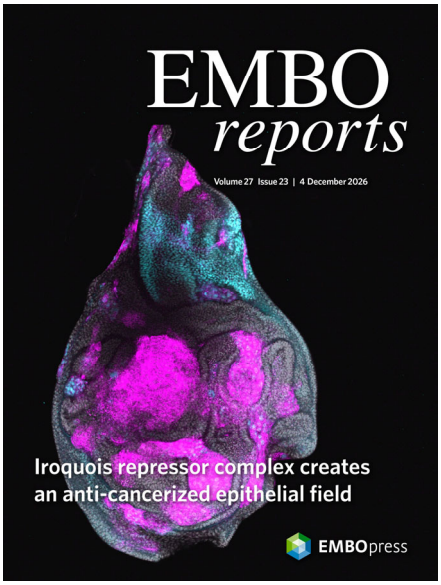
＜論文タイトルと著者＞

タイトル：Iroquois complex creates anti-cancerized epithelial field against malignant tumorigenesis
（Iroquois complex は上皮組織内にがん化に抵抗性を示す領域をつくり出す）
著　　者：Tomonori Nakanishi, Masato Enomoto, Tatsushi Igaki
掲 載 誌：*EMBO Reports*　　DOI： 10.1038/s44319-026-00960-9

＜用語解説＞

1. **翅原基**：ショウジョウバエ幼虫の将来成虫の翅および背中になる上皮組織。pouch, hinge, notum の 3 領域から構成される。
2. **Iroquois complex（Iro-C）**：araucan、mirror、caupolican という 3 つの遺伝子からなる遺伝子群。発生の過程で組織の領域ごとの性質を決める役割を持つ。
3. **転写抑制因子**：特定の遺伝子の DNA に結合し、その遺伝子の転写を抑制するタンパク質。
4. **IL-6**：炎症などに伴って細胞から分泌されるタンパク質（サイトカイン）の一つ。細胞の増殖や生存などを制御し、さまざまながんで腫瘍の増殖・進展に関与することが知られている。

5. **JAK-STAT シグナル**：IL-6 などのサイトカインが細胞表面の受容体に結合することで活性化し、細胞の増殖などを引き起こす細胞内の情報伝達経路。
6. **Ras**：細胞の増殖や生存を制御するタンパク質。ヒトのがんの約 30%において活性化している。
7. **細胞極性**：上皮細胞がもつ頂端-基底の方向性。細胞極性の崩壊は上皮がんの発生・進展に深く関与することが知られている。



EMBO Reports 誌の 2026 年 12 月発刊号の表紙（予定）。本研究で得られたショウジョウバエ翅原基の画像が採用された。悪性腫瘍（マゼンタ色で表示）は翅原基の大部分の領域で腫瘍化するが、Iro-C が発現するノータム領域（シアン色で表示）では増殖が強く抑制されて腫瘍化しない。Iro-C が発現する場所が「がんが発生しにくい領域」である、という本研究の発見を明確に示した画像である。