

令和8年4月6日

悪性中皮腫に対する新しいゲノム医療標的分子の発見！ ～難治性疾患の克服に向けた新たな治療薬への応用に期待～

悪性中皮腫（Malignant Mesothelioma、以下中皮腫）は、胸腔や腹腔の表面を覆う胸膜や腹膜の細胞（中皮細胞）が、がん化することで「中皮腫」となり発症する疾患です。近年、「免疫チェックポイント阻害薬」と呼ばれる新薬が利用できるようになりましたが、依然として根治は難しく、中皮腫患者さんの生活の質を改善できる新しい薬や治療標的が切望されています。愛知医科大学医学部生化学講座のシバスダラン カルナン講師、細川好孝教授らの研究グループは、同病理学講座の村上秀樹客員教授、金城学院大学生活環境学部食環境栄養学科の太田明伸教授らとの連携により、中皮腫における脂質代謝経路を標的とした新規治療薬候補を発見しました。本研究により、新たな分子標的薬の開発が期待されます。本研究成果は、2026年2月10日に国際科学誌、Springer Nature 『*Cell Death & Disease*』で発表されました。

I. 研究の背景

中皮腫の発症にはアスベスト（石綿）^{*1}が関与していることが知られています。現在では、アスベストの使用は全面的に禁止されていますが、中皮腫はアスベスト曝露から30～40年という長い潜伏期間を経て発症するため、患者数の増加が懸念されています。中皮腫は自覚症状に乏しく、病気の進行した段階で診断されることが多いのが現状です。中皮腫の治療法には、外科的療法（手術）、放射線療法、化学療法（抗がん剤治療）、またこれらを組み合わせた併用療法などが挙げられます。中皮腫では、*NF2*、*CDKN2A* (*p16^{INK4A}*)、*BAP1*の3つの遺伝子が高頻度で変異を起こすことが知られており、患者さんによってその異常の組み合わせは様々です。これらの遺伝子は中皮腫の発症や進展に極めて重要な役割を果たすと考えられていますが、遺伝子異常^{*2}に基づいた中皮腫の治療法はこれまでに開発されていませんでした。

PRESS RELEASE

II. 研究内容

本研究グループは、中皮腫の発症や進展に2つの遺伝子（*NF2*、*CDKN2A*）の異常がどのように関わるのかを解明を試みました。まず、本研究では遺伝子異常を持たない中皮細胞を用いて、中皮腫患者さんの半数に見られる2つの遺伝子（*NF2/CDKN2A*）異常を人工的に導入しました。すると、cDNA マイクロアレイ法^{*3}を用いた網羅的な遺伝子発現解析から、*NF2/CDKN2A*の二重欠損によって脂肪酸合成酵素（Fatty acid synthase, 以下 FAS）が過剰に増加していることが分かりました（図1）。次に、364個の薬剤ライブラリーを使用して様々な代謝経路の阻害効果を分析したところ、FAS 阻害剤セルレニンが *NF2/CDKN2A* の二重欠損を有する中皮腫細胞株に顕著な増殖抑制効果を有することを発見しました（図2）。また、中皮腫患者さんの検体を「免疫組織化学法」により調べてみると、腫瘍組織内では FAS が増えていることが確認されました（図3）。そこで、セルレニンを異種移植動物モデルに投与してみると、セルレニンは動物の体重を減少させたり、肝臓に障害を与えたりすることなくヒト中皮腫の腫瘍形成を劇的に抑制しました（図4）。

以上の結果から、FAS は *NF2/CDKN2A* の二重欠損を有する中皮腫の進展に深く関わり、FAS をターゲットにした治療は中皮腫の新しいがんゲノム医療^{*4}の開発につながる可能性が示されました。

PRESS RELEASE

[注釈について]

- *¹ アスベスト（石綿）：天然の鉱石で加工しやすく熱や薬品にも強いことから、特に 1970～1980 年代にかけ、建設資材をはじめ、様々な分野で使われてきました。現在ではアスベストの使用は全面的に禁止されていますが、1990 年頃まで建設された建築物には石綿が多く使用されており、建築物の解体作業における石綿ばく露防止対策が重要と考えられています。
- *² 遺伝子異常：DNA の塩基配列が部分的に欠落したり、一部が置換したり、挿入したりすることなどで変化し、正常なタンパク質が作られなくなる現象です。がんの種類によって、様々な遺伝子異常が報告されています。
- *³ cDNA マイクロアレイ法：数万種類の遺伝子断片をスライドガラス上に高密度に固定し、蛍光標識したサンプル RNA と反応させて、遺伝子発現量を網羅的に解析する技術です。
- *⁴ がんゲノム医療：主のがんの組織を用いて、多数の遺伝子を同時に調べ、遺伝子異常を明らかにすることにより、一人一人の体質や病状に合わせて治療などを行う医療です。
- *⁵ 分子標的治療薬：病気の原因となる特定の分子（遺伝子やタンパク質）を阻害することで、がん細胞に選択的な効果を示し、健康な体への悪影響を減らした医薬品です。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2026 年 3 月 27 日（米国東海岸時間）、*Cell Death & Diseases* 誌オンライン版として掲載されました。

論文題名：

Targeting fatty acid synthase suppresses tumor development in *NF2/CDKN2A*-deficient pleural mesothelioma (脂肪酸合成酵素を標的とした治療は *NF2/CDKN2A* 遺伝子を欠損する中皮腫の腫瘍形成を抑制する)

著者：Sivasundaram Karnan^{1*}，太田明伸^{1, 2**§}，Muhammad Nazmul Hasan^{1*, 3, 4§}，村上秀樹⁵，Md. Lutfur Rahman^{3, 6§}，Md Wahiduzzaman^{3, 7§}，Md Towhid Ahmed Shihan^{1, 3}，Nushrat Jahan^{1, 3}，Lam Quang Vu⁸，花村一朗⁸，猪子 誠人⁵，陸美穂⁵，伊藤秀明⁵，金子吉文⁵，Yinzhi Lin^{9, 10}，兵頭寿典¹，小西裕之¹，都築忍¹，細川好孝¹

¹ 愛知医科大学医学部 生化学講座（*筆頭著者、+責任著者）

² 金城学院大学生活環境学部 食環境栄養学科

³ EuGEF Research Foundation, Chattogram, Bangladesh

⁴ UT サウスウェスタン・メディカル・センター 内科学講座

⁵ 愛知医科大学医学部 病理学講座

⁶ エモリー大学医学部 生化学講座

PRESS RELEASE

- ⁷ ニューヨーク大学グロスマン・ロングアイランド医学部 医学基礎講座
⁸ 愛知医科大学医学部 内科学講座（血液内科）
⁹ 愛知医科大学医学部 感染・免疫学講座
¹⁰ ミシガン大学 病理学講座

V. 謝辞

本研究は、JSPS 科研費（19K08668、19K09292、21K08426、22K08294、22K08985）、公益財団法人 堀科学芸術振興財団、公益財団法人ヒロセ財団の助成を受けておこなわれたものです。

【本研究成果のポイント】

- *NF2* および *CDKN2A* の欠損を有する中皮腫細胞では、FAS の働きが活発である。
- 360 個の阻害剤ライブラリーから、FAS 阻害薬セルレニンを見出した。
- セルレニンは、中皮腫の腫瘍形成を著しく抑制した。
- 以上の結果から、FAS は中皮腫細胞の増殖や生存に深くかかわる可能性が高いと考えられる。今後、さらに研究を進めることで、FAS を標的とした中皮腫に対する新しい治療薬の開発が期待される。

本件に関するお問い合わせ先（研究内容）

愛知医科大学医学部 生化学講座
シバスンダラン カルナン（講師）
TEL：0561-62-3311（内線 12304, 12361）
FAX：0561-61-4056
e-mail: skarnan@aichi-med-u.ac.jp

（報道に関すること）

愛知医科大学 研究推進部研究支援課
Tel: 0561-61-5283, Fax: 0561-62-4866
e-mail: kenshi@aichi-med-u.ac.jp