News Release

令和 7 年 7 月 25 日

各報道機関文教担当記者　　様

RB1 がん抑制遺伝子が細胞の分化を制御する新たな仕組みを発見
―がんの悪性化抑制に向けた新たな治療戦略に期待―

金沢大学がん進展制御研究所の髙橋智聡教授、河野晋助教らと大阪大学大学院情報科学研究科の松田史生教授、岡橋伸幸准教授、清水浩教授らの共同研究グループは、**RB1 がん抑制遺伝子（※1）が細胞の分化（※2）を制御する全く新しいメカニズムを発見しました。**

これまで RB1 遺伝子は、細胞周期の異常な進行を抑えることによって、がんの発症を防ぐ「がん抑制遺伝子」として知られてきました。しかし、本研究により、RB1 が細胞の代謝（エネルギーの使い方）を調整することで、がん細胞の分化を促進し、悪性化を抑制するという、新たな機能が明らかになりました。

研究グループはまず、RB1 の働きが失われると、細胞の分化が抑制され、がんの悪性度（未分化性）が高まるがん細胞系（がん細胞モデル）を樹立しました。さらに解析を進めた結果、RB1 を失った細胞では、「解糖系（※3）」と呼ばれる代謝経路のバランスが大きく崩れることが分かりました。その主な原因が、解糖系に関与する酵素遺伝子「PGAM（phosphoglycerate mutase、※4）」の発現が著しく低下することであることを突き止めました。この現象は、がん細胞だけでなく、骨格筋や脂肪組織を作る正常な細胞でも同様に見られ、RB1 と PGAM の関係が細胞分化の普遍的な制御機構である可能性が示されました。

本研究成果は、がん細胞の代謝機構に介入することによって分化を促し、悪性化を抑制する、という新たながん治療戦略の道を拓くものです。今後、RB1 および PGAM を標的とした治療法の開発が期待されます。

本研究成果は、2025 年 7 月 24 日 23 時（日本時間）に英誌『*Cell Death and Disease*』（Nature Springer 社）のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

RB1 がん抑制遺伝子は、細胞周期の進行を抑える働きに加え、細胞の分化を促進することによってがん化を抑制することが知られてきました。これまで、この RB1 による分化促進作用は、組織特異的に発現する転写因子との相互作用によって発揮されると考えられてきました。

本研究グループは、RB1 が、解糖系酵素である PGAM1 および PGAM2 の発現を促進することによって、がん細胞や正常な組織細胞の分化を促進し、がんの悪性化を抑制するという、新しいメカニズムを発見しました。一方で、これまで解糖系を制御する転写因子は、主に Myc や HIF-1α などに限られると考えられていましたが、PGAM1 および PGAM2 の発現制御機構は未解明のままでした。本研究は、その空白を埋める重要な知見となります。

【研究成果の概要】

研究グループは、肉腫細胞において PGAM1 の発現を抑制すると、RB1 を失った場合と同様に、がん幹細胞様の悪性挙動が促進されることを確認しました。RB1 の機能喪失により PGAM1 の発現が低下すると、解糖系が抑制され、さらにクエン酸回路（TCA 回路）への炭素供給が減少します。これにより、細胞は分化しにくい「未分化状態」に陥るのです。この未分化状態のがん細胞は、抗がん薬や低酸素などの厳しい環境にも耐える「がん幹細胞」様の性質を獲得し、がんの治療抵抗性や再発の原因となります。さらに本研究では、RB1 がヒストン修飾酵素 KDM5A を介して PGAM1 の発現を、MEF2 転写因子群を介して PGAM2 の発現をそれぞれ制御していることが明らかになりました。このメカニズムはがん細胞に限らず、正常な組織細胞でも機能しており、骨格筋の分化には RB1-PGAM2 軸が、脂肪細胞の分化には RB1-PGAM1 軸が必要であることも確認されました。

【今後の展開】

解糖系の活性化は、がん細胞の最も顕著な代謝的特徴の一つとして知られています。PGAM は解糖系を構成する酵素の一部であり、本来「がん促進的」な分子と考えられてきましたが、本研究により、PGAM がむしろ「がん抑制的」に働く可能性があることが示されました。さらに、その発現が Myc や HIF-1α といったがん促進因子ではなく、RB1 のようながん抑制遺伝子によって制御されているという点は、非常に意外性のある発見です。

このことは、解糖系と一括りにされる代謝経路の中にも、酵素ごとに異なる役割があることを示唆しており、がんの代謝理解に新たな視点をもたらします。RB1 の変異や不活性化は多くのがんに共通する異常であることから、今後は PGAM の発現低下が細胞の代謝・分化・エピジェネティクス制御に与える影響を詳細に解明し、がん治療における新たな分化誘導戦略や標的分子の発見につなげることを目指します。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業「科研費」の支援を受けて実施されました。

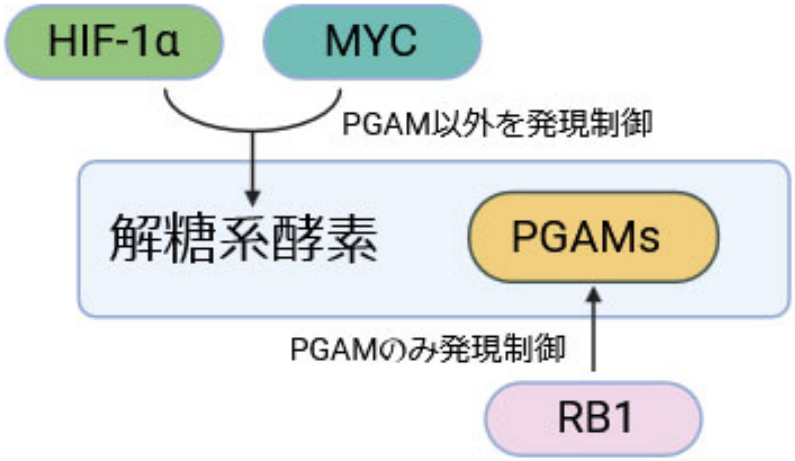

図 1　解糖系の大部分の酵素は、がん関連転写因子である Myc や低酸素応答因子 HIF-1α によって転写制御を受けています。一方、PGAM（phosphoglycerate mutase）だけはこれらの制御経路から外れており、がん抑制遺伝子である RB1 により特異的に制御されることが本研究によって明らかになりました。この発見は、RB1 が代謝経路を介して細胞分化を促進し、がん化を抑制するという新しい分子機構を示しています。

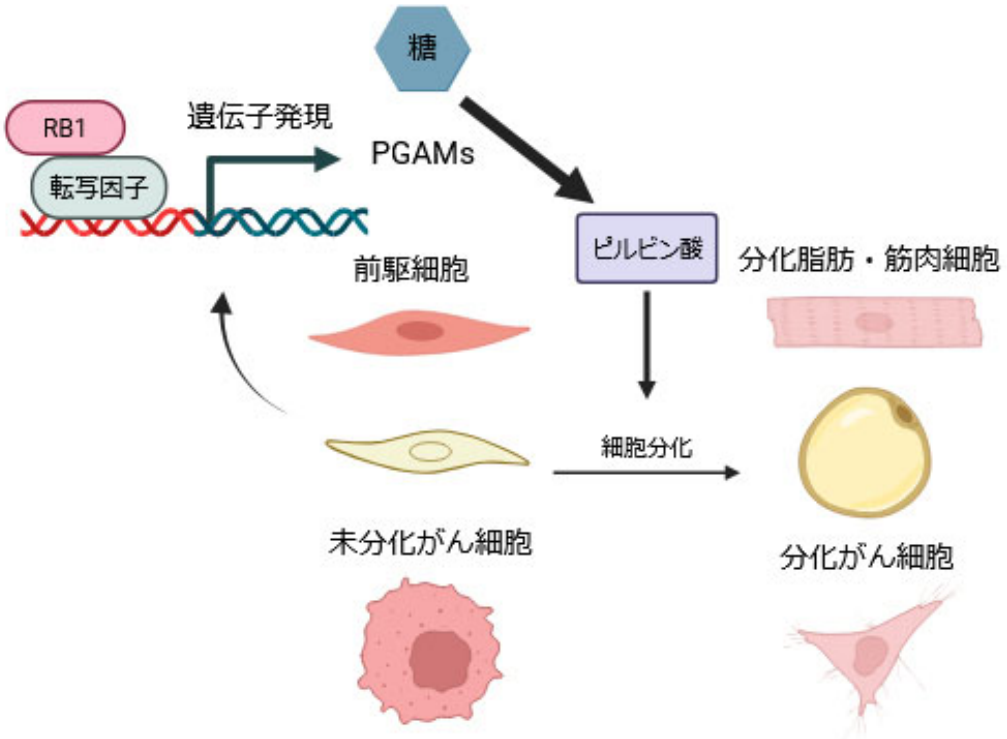

図 2　RB1 は PGAM を正に転写制御し、これが細胞の分化を促進することを明らかにしました。これまで RB1 は、組織特異的な転写因子の制御を通じて細胞分化を調節すると考えられてきましたが、本研究は、RB1 が代謝制御を介して細胞分化を制御する仕組み

を、世界に先駆けて解明したものです。

【掲載論文】

雑誌名：*Cell Death and Disease*

論文名：RB1 controls differentiation through positive regulation of phosphoglycerate mutases
RB1 は PGAM 酵素群を介して細胞分化を制御する

著者名：Susumu Kohno[1,*], Nobuyuki Okahashi[2], Yuansong Wan[1,3], Hai Yu[1], Yujiro Takegami[4], Paing Linn[1,5], Naoko Nagatani[1], Shunsuke Kitajima[1,6], Teruo Kawada[7], Fumio Matsuda[2], Hiroshi Shimizu[2] and Chiaki Takahashi[1,*]
（河野晋、岡橋伸幸、万泫松、余海、竹上雄治郎、Linn Paing、永谷直子、北嶋俊輔、河田照雄、松田史生、清水浩、髙橋智聡）

[1] Cancer Research Institute, Kanazawa University
[2] Graduate School of Information Science and Technology, Osaka University
[3] Helen and Robert Appel Alzheimer's Disease Institute, Feil Family Brain and Mind Research Institute, Weill Cornell Medicine, USA
[4] DANAFORM
[5] Yangon General Hospital, Yangon, Myanmar
[6] Japan Foundation for Cancer Research
[7] Laboratory of Molecular Function of Food, Graduate School of Agriculture, Kyoto University

*Corresponding authors:

掲載日時：2025 年 7 月 24 日にオンライン版に掲載

DOI：https://doi.org/10.1038/s41419-025-07850-3
URL：https://www.nature.com/articles/s41419-025-07850-3

【用語解説】

※1　RB1 がん抑制遺伝子

RB1 は、代表的ながん抑制遺伝子の一つで、生まれつき RB1 遺伝子に異常があると、網膜芽細胞腫などのがんを発症することがあります。RB1 は、細胞周期を進行させる遺伝子群の働きを抑えることや、細胞の分化を促進することにより、細胞の無秩序な増殖を抑制します。さまざまながんにおいて、RB1 は可逆的あるいは不可逆的にその機能を失っていることが知られています。

※2　細胞の分化

　未成熟な細胞が、筋肉や神経など特定の役割を持つ機能的な細胞へと変化する過程を指します。がんでは、この分化の過程が阻害されることにより、未分化で増殖性の高い悪性細胞が生じると考えられています。

※3　解糖系

　細胞が糖（グルコース）を分解して、エネルギー源である ATP（アデノシン三リン酸）を産生する基本的な代謝経路です。がん細胞では、この経路が異常に活性化していることが多く、「ワールブルグ効果」として知られています。

※4　phosphoglycerate mutase（PGAM）

　解糖系に関与する酵素の一つで、グルコース代謝の中間段階で重要な役割を果たします。エネルギー産生や細胞の代謝バランスを調節するうえで不可欠な酵素です。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学がん進展制御研究所　教授

髙橋　智聡（たかはし　ちあき）

TEL：076-264-6750

E-mail：chtakaha@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

松村　晃（まつむら　あきら）

TEL：076-234-6858

E-mail：y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp