

News Release



令和8年8月4日

各報道機関文教担当記者 様

肺がんの治療抵抗性を高める新因子「C/EBP γ 」を発見 ～がん細胞の形質変化（EMT）と DNA 修復をつなぐ仕組みを解明～

金沢大学がん進展制御研究所機能ゲノミクス研究分野の鈴木健之教授、鈴木隆介博士研究員、東京都医学総合研究所の寺島農研究員（研究当時：機能ゲノミクス研究分野助教（～2024.3）、熊本大学国際先端医学研究機構特定事業研究員（2024.4～2026.3））らの共同研究グループは、**肺がんの一種である肺腺がんが、治療に対して抵抗性を持ち、悪性化するプロセスを制御する新たな因子 C/EBP γ を同定しました。**

がん細胞は治療の過程で、上皮間葉転換（EMT：Epithelial-to-Mesenchymal Transition）（※1）と呼ばれる現象によって「抗がん剤の影響を受けにくい性質」へと変化したり、抗がん剤によって生じた DNA 損傷（※2）を自ら修復する能力を高めたりすることで、治療を困難にします。

本研究では、C/EBP γ がこの「性質の変化」と「DNA 損傷の速やかな修復」という二つの強力な生存戦略を操る、いわばがん細胞のしぶとさを支える核心の「ハブ」であることを突き止めました。また、C/EBP γ は、DNA に結合して遺伝子を制御する役割も持ちますが、肺がん細胞の悪性化においては、DNA との直接的な結合は必要とせず、特定の「パートナータンパク質」との相互作用を介するという独自の様式で、がん細胞の生存を有利な状態へと導いていました。

本研究成果は、C/EBP γ が EMT によるがんの悪性化と DNA 修復能の増強を分子的に結びつけ、肺腺がんの治療抵抗性獲得に関与する可能性を示すものです。**得られた知見は、肺腺がんに対する新たな標的治療の開発や、薬剤耐性克服に向けた治療戦略の構築に貢献することが期待されます。**

本研究成果は、英国科学誌『Cell Death Discovery』に掲載されました。論文は、2026年6月2日にオンライン先行公開（unedited version）され、その後、2026年8月4日14時（日本時間）に最終版がオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

がんの進展過程では、腫瘍細胞が性質を変化させ、浸潤や転移能を獲得するとともに、治療に対する抵抗性を高めることが大きな問題となっています。その代表的な現象の一つが、上皮間葉転換（EMT：epithelial-mesenchymal transition）です。EMTでは、上皮系のがん細胞が間葉系様の性質を獲得し、細胞の運動性や可塑性を高めることで、腫瘍の不均一性や悪性化に寄与すると考えられています。EMTは、SNAIL、TWIST、ZEBファミリーなどのEMT関連転写因子によって制御されることが知られています。しかし、EMTを制御する分子ネットワークの全体像はなお十分に解明されておらず、特に、EMTがどのように治療抵抗性などの悪性形質と結びつくのかは、重要な未解決課題として残されています。

従来、EMT関連転写因子の同定は、上皮マーカー遺伝子 E-cadherin の発現抑制や間葉系マーカー遺伝子の発現亢進といった遺伝子発現の変化を指標として進められてきました。一方、近年では、遺伝子発現だけでなく、エピゲノム（※3）の変化に着目した研究が進んでいます。なかでも、ヒストン H3 リジン 4 トリメチル化（H3K4me3）のシグナル領域の拡大は、細胞のアイデンティティを規定する重要な遺伝子領域の特徴として注目されています。

私たちはこれまでに、サイトカインの一種である TGF- β （※4）によって誘導される EMT において、ヒストンメチル化修飾が重要な役割を果たすことを示してきました。そこで本研究では、EMT の進行に伴って H3K4me3 修飾領域が拡大する遺伝子に着目し、細胞状態の転換を担う新たな EMT 制御因子の探索を行いました。

また、抗がん剤や放射線治療は DNA 損傷、特に DNA 二本鎖切断を誘導することで抗腫瘍効果を発揮します。しかし、がん細胞は DNA 修復機構を活性化することで、DNA 損傷を効率よく修復し、生存率が高まって治療抵抗性を獲得します。近年、EMT がこのような DNA 修復能の亢進と関係する可能性が示唆されていますが、その分子メカニズムはいまだ十分には明らかになっていません。

このような背景から、EMT を制御する新規因子を同定するとともに、EMT と DNA 修復能との連関を統合的に理解することは、がんの悪性化機構の解明と新たな治療戦略の開発に向けて重要な課題と考えられます。

【研究成果の概要】

本研究では、肺腺がんにおいて上皮間葉転換（EMT）を誘導する新たな因子として、転写因子 C/EBP γ を同定しました。私たちは、遺伝子発現の変化だけに依存するのではなく、H3K4me3 修飾領域の拡大というエピゲノム情報に基づく独自の解析手法を用いて、TGF- β 刺激による EMT の過程で活性化される転写因子群を網羅的に探索しました。その結果、従来の解析では見落とされていた EMT 関連因子として C/EBP γ を見いだしました（図 1）。

機能解析の結果、C/EBP γ を肺腺がん細胞株（A549 細胞など）に過剰発現させると、細胞形態は間葉系様の形態へと変化し、上皮マーカーである E-cadherin の発現の低下と、N-cadherin やビメンチンなどの間葉系マーカーの発現の増加が認められました。これに対し、RNA 干渉により C/EBP γ の発現を抑制すると、EMT が抑制され、細胞の運動能

も低下しました。これらの結果は、C/EBP γ がEMTの促進に寄与する重要な因子であることを示しています。興味深いことに、C/EBP γ によるEMT誘導には、C/EBP γ のDNA結合ドメインではなく、ロイシンジッパードメイン（LZドメイン）（※5）が必須であることが明らかとなりました（図2）。この結果は、C/EBP γ がDNAに直接結合して標的遺伝子を制御するのではなく、他のタンパク質との相互作用を介してEMTを制御することを示しています。

そこで、免疫沈降実験と質量分析により、C/EBP γ と相互作用するタンパク質を解析したところ、EMTを抑制する働きを持つC/EBP β に加え、DNA二本鎖切断修復に関わるKu複合体の構成因子であるXRCC5およびXRCC6が同定されました（図3）。詳細な解析の結果、C/EBP γ はLZドメインを介してC/EBP β と相互作用し、その転写活性を抑制することで、C/EBP β が担うEMT抑制的な制御を解除し、EMTの進行を促進することが明らかとなりました（図4）。

一方、C/EBP γ はXRCC5/XRCC6との結合を介して、化学療法剤エトポシドによって誘導されるDNA損傷部位へKu複合体を迅速に集積させることが示されました。これにより、DNA二本鎖切断の主要な修復経路である非相同末端結合（NHEJ）が促進され、DNA損傷マーカーである γ -H2AXの減少、細胞生存率の向上、さらにマウス移植腫瘍モデルにおけるエトポシド治療抵抗性の増加が観察されました（図5）。

以上の結果から、C/EBP γ はEMTの誘導とDNA修復能の強化を同時に担うことで、肺腺がん細胞の悪性化と治療抵抗性の獲得に寄与することが明らかになりました。

本研究は、C/EBP γ がEMTに伴う転写プログラムの再編とDNA修復能の増強を分子的に連結する「ハブ因子」として機能することを初めて示したものです。この発見は、EMTとゲノム安定性維持機構の新たなクロストークを示すとともに、C/EBP γ およびそのLZドメイン依存的なタンパク質間相互作用を標的とする新規治療戦略の開発に向けた重要な基盤を提供します。

【今後の展開】

今後、C/EBP γ 自体、あるいはそのLZドメイン依存的な複合体形成を標的とする阻害法を開発することで、EMTに伴う転写変化とDNA修復能の連携を断ち切り、既存のDNA損傷型抗がん剤の効果を高める新たな治療戦略につながることを期待されます。また、本研究で示されたEMTとDNA修復の協調メカニズムをさらに深く理解することで、肺腺がんのみならず、多様ながんに対して、悪性進展の阻害や薬剤耐性克服など革新的治療法の開発に貢献できると考えられます。

本研究は、日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究C（JP22K06880、代表者：鈴木 健之、JP22K07147、代表者：寺島 農）、文部科学省共同利用・共同研究システム形成事業～学際領域展開ハブ形成プログラム～（JPMXP1323015484）の支援を受けて実施されました。

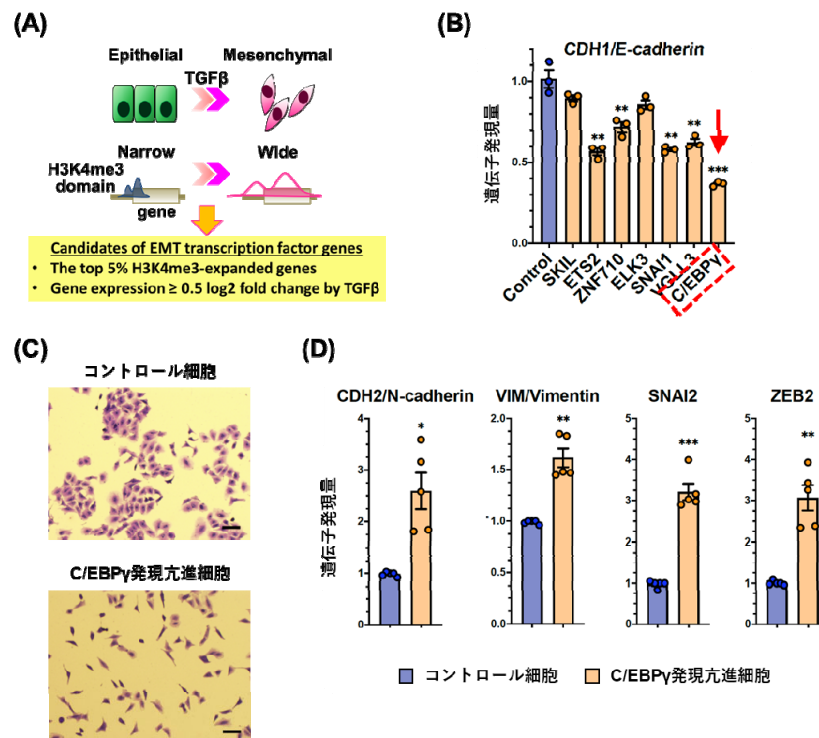


図 1. EMT の誘導に際し H3K4me3 領域が拡大する C/EBP γ は、EMT を促進する機能を持つ

- (A) 肺腺がん細胞株 A549 細胞を用いた TGF- β 誘導性 EMT モデルを利用し、次世代シーケンサーを用いた解析によって、EMT 誘導時に H3K4me3 領域の拡大と遺伝子発現の亢進が認められる転写因子を網羅的に探索した。
- (B) 顕著な H3K4me3 領域の拡大と発現亢進が認められた 7 転写因子について、EMT の誘導に与える影響を解析した。A549 細胞において、各転写因子の発現亢進細胞株を作製し、上皮マーカー遺伝子 E-cadherin の発現を解析したところ、C/EBP γ が最も強く E-cadherin の発現を抑制した。
- (C) C/EBP γ 発現亢進 A549 細胞を観察したところ、間葉系様の細胞形態変化が認められた。
- (D) C/EBP γ 発現亢進 A549 細胞において、間葉マーカー遺伝子 (N-cadherin、Vimentin、SNAI2、ZEB2) の発現上昇が認められた。

寺島ら (2026) を基に作成 (Terashima, M. et al. *Cell Death Discovery*, 2026, © The Authors, CC BY 4.0.)。

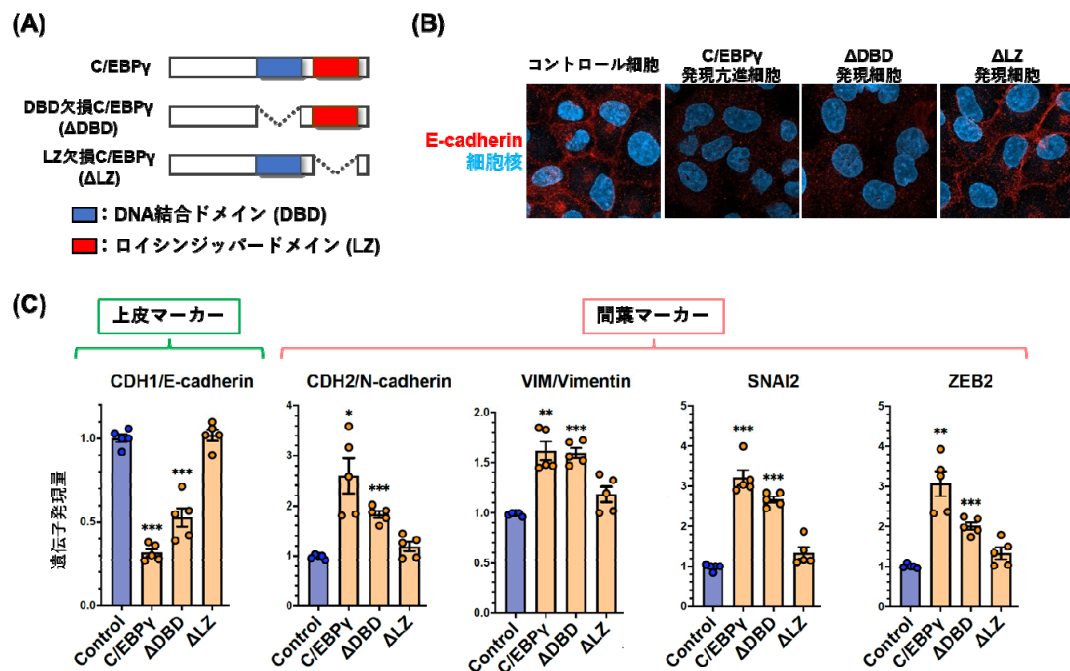


図 2. C/EBP γ による EMT 誘導において、ロイシンジッパードメイン (LZ) が重要な役割を担う

- (A) C/EBP γ のドメイン構造の概略図。DNA 結合ドメイン (DBD) とロイシンジッパードメイン (LZ) が機能的ドメインとして報告されている。本研究では、各ドメインを欠損させた変異体 (Δ DBD、 Δ LZ) を作製・解析した。
- (B) 細胞免疫染色法により上皮マーカーE-cadherin の細胞膜での発現レベルを観察した。細胞表面での E-cadherin レベルの減衰は、上皮性の喪失を示し、EMT 誘導の指標の一つである。C/EBP γ 発現亢進細胞および Δ DBD 発現細胞では、E-cadherin レベルの減衰が認められた一方、 Δ LZ 発現細胞では認められなかった。
- (C) C/EBP γ 発現亢進細胞および各変異体発現細胞において、上皮マーカー遺伝子と間葉マーカー遺伝子の発現レベルを解析した。その結果、C/EBP γ 発現亢進細胞や Δ DBD 発現細胞では、上皮マーカー遺伝子 (E-cadherin) の発現低下・間葉マーカー遺伝子 (N-cadherin、Vimentin、SNAI2、ZEB2) の発現上昇が認められたが、 Δ LZ 発現細胞では、これらのマーカー遺伝子の発現に有意な変化は認められなかった。

寺島ら (2026) を基に作成 (Terashima, M. et al. *Cell Death Discovery*, 2026, © The Authors, CC BY 4.0.)。

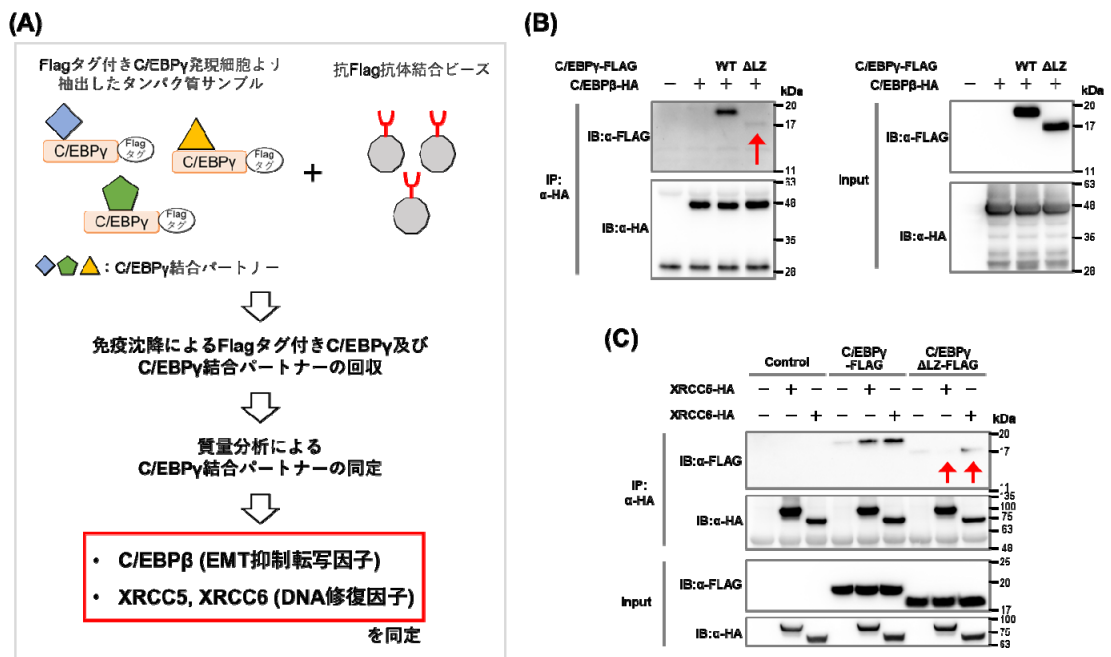


図 3. C/EBP γ は、LZ ドメインを介して、EMT 抑制転写因子 C/EBP β および DNA 修復因子 XRCC5・XRCC6 と相互作用する

- (A) 免疫沈降法と質量分析による C/EBP γ 結合パートナーの探索を行った。Flag タグ付加 C/EBP γ (C/EBP γ -Flag) を発現させた細胞より抽出したタンパク質サンプルと抗 Flag 抗体結合ビーズを混合し、免疫沈降法により、C/EBP γ -Flag およびその結合タンパク質を回収した。回収したサンプルを用いて質量分析を行い、C/EBP γ 結合タンパク質として、C/EBP β 、XRCC5、XRCC6 を同定した。
- (B、C) C/EBP γ と同定した 3 つのタンパク質の結合が、LZ ドメインに依存しているか検討するため、C/EBP γ -Flag または Flag タグ付加 Δ LZ 変異体 (C/EBP γ Δ LZ-Flag) と HA タグを付加した各結合パートナーをそれぞれ発現させ、免疫沈降ウェスタンブロット法によりタンパク質相互作用を解析した。その結果、 Δ LZ 変異体では、C/EBP β 、XRCC5 および XRCC6 との相互作用が認められなかった。

寺島ら (2026) を基に作成 (Terashima, M. et al. *Cell Death Discovery*, 2026, © The Authors, CC BY 4.0.)。

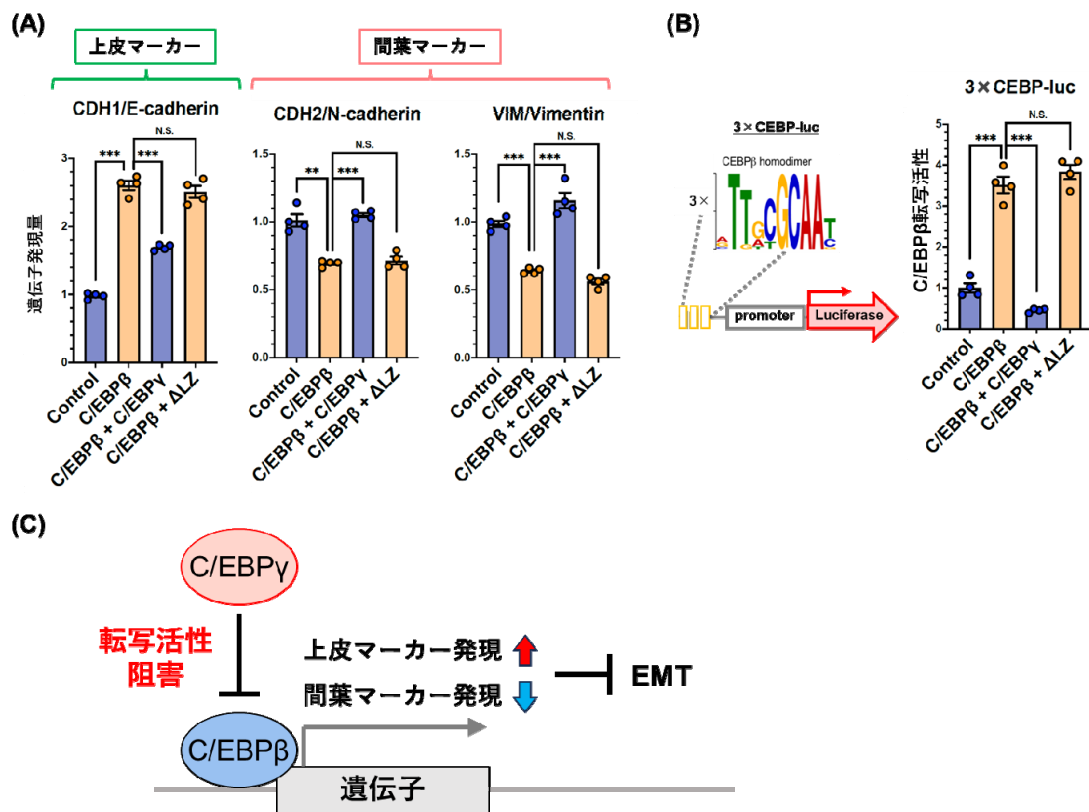


図 4. C/EBP γ は、C/EBP β の持つ EMT 抑制的転写活性を阻害する

- (A) C/EBP β 過剰発現 (C/EBP β)、C/EBP β と C/EBP γ または Δ LZ 変異体の共発現 (C/EBP β + C/EBP γ 、C/EBP β + Δ LZ) の条件下で、EMT マーカー遺伝子 (上皮マーカー: E-cadherin、間葉マーカー: N-cadherin、Vimentin) の発現解析を行った。先行研究における報告と同様、C/EBP β 過剰発現は、上皮マーカーの発現上昇・間葉マーカーの発現抑制を誘導し、EMT を阻害した。共発現の条件下では、C/EBP γ が C/EBP β による EMT 阻害作用を抑制する一方で、 Δ LZ 変異体では有意な変化が認められなかった。
- (B) C/EBP β 結合モチーフを用いたレポーターアッセイにより、C/EBP γ が与える C/EBP β 転写活性への影響を解析した。その結果、C/EBP γ は、LZ ドメイン依存的に C/EBP β 転写活性を阻害することが明らかとなった。
- (C) これらの結果から、C/EBP γ は、EMT 抑制転写因子である C/EBP β の転写活性を阻害することで、EMT の促進に寄与することが示唆された。

寺島ら (2026) を基に作成 (Terashima, M. et al. *Cell Death Discovery*, 2026, © The Authors, CC BY 4.0.)。

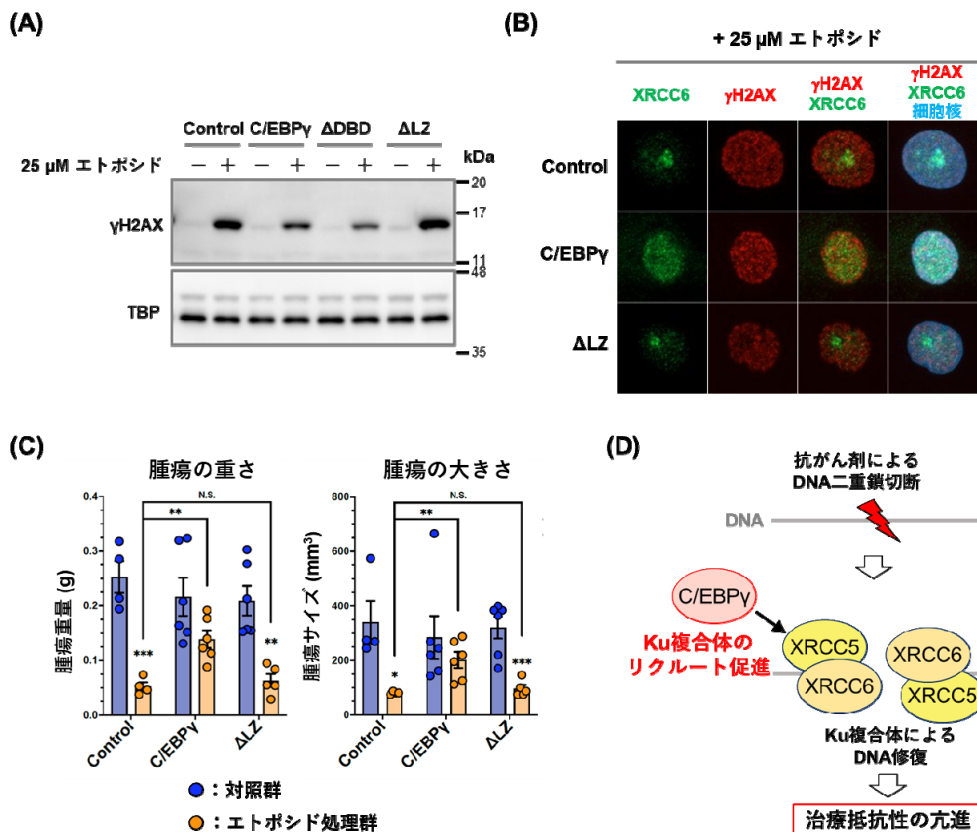


図 5. C/EBP γ は、XRCC5/XRCC6 が構成する DNA 修復複合体 (Ku 複合体) の DNA 損傷部位へのリクルートを促進し、エトポシドに対する治療抵抗性に寄与する

(A) C/EBP γ が DNA 修復に寄与するか検討するため、化学療法剤エトポシドを用いて DNA 二重鎖切断を誘導し、DNA 損傷マーカーである γ H2AX の発現レベルを解析した。その結果、C/EBP γ 発現亢進細胞または Δ DBD 発現細胞ではエトポシド誘導性の γ H2AX の蓄積が抑制されたが、 Δ LZ 発現細胞では顕著な変化は認められなかった。

(B) 細胞免疫染色により DNA 損傷誘導時の XRCC6 の核内局在を詳細に解析したところ、C/EBP γ 発現亢進により、XRCC6 は核内に拡散し、 γ H2AX 陽性の DNA 損傷部位に強い局在を示すことが観察された。この結果は、C/EBP γ が、Ku 複合体の DNA 損傷部位へのリクルートを促進していることを示唆している。この作用は、LZ ドメインの欠損により顕著に阻害された。

(C) C/EBP γ が、腫瘍のエトポシド治療抵抗性に関与するか検討するため、A549 細胞を用いてマウス in vivo 腫瘍モデルを樹立し、腫瘍の退縮に与える影響を解析した。C/EBP γ 発現亢進腫瘍では、エトポシドによる抗腫瘍効果が有意に低下し、一方、 Δ LZ 発現腫瘍では、その作用は認められなかった。

(D) 以上の結果から、C/EBP γ は、XRCC5/XRCC6 との相互作用を介して DNA 修復を促進し、エトポシド治療抵抗性を亢進することが示唆された。

寺島ら (2026) を基に作成 (Terashima, M. et al. *Cell Death Discovery*, 2026, © The Authors, CC BY 4.0.)。

【掲載論文】

雑誌名 : *Cell Death Discovery*

論文名 : C/EBP γ induces epithelial-mesenchymal transition and facilitates DNA double-strand break repair in lung adenocarcinoma cells

(C/EBP γ は肺腺がん細胞において上皮間葉転換を誘導し、DNA 二本鎖切断修復を促進する)

著者名 : Minoru Terashima, Ryusuke Suzuki, Kusuma Suphakhong, Tatsunori Nishimura, Eerdunduleng, Takahisa Takino, Shin-Ichi Horike, Takumi Nishiuchi, Shoichiro Tange, Akihiko Ishimura, Dominic C Voon, Goro Sashida and Takeshi Suzuki

(寺島農、鈴木隆介、Kusuma Suphakhong、西村建徳、Eerdunduleng、滝野隆久、堀家慎一、西内巧、丹下正一朗、石村昭彦、Dominic C Voon、指田吾郎、鈴木健之)

掲載日時 : 2026 年 6 月 2 日 (unedited version) オンライン版に掲載

2026 年 8 月 4 日 (最終版) オンライン版に掲載

DOI : 10.1038/s41420-026-03181-0

【用語解説】

※1 上皮間葉転換 (EMT : Epithelial-to-Mesenchymal Transition)

固着した上皮系細胞が、細胞極性や細胞間接着を喪失し、紡錘形の運動能の高い間葉系細胞へと変化する現象のこと。正常な胚発生にも必要なプロセスですが、がんにおいては、浸潤・転移や治療抵抗性の亢進につながり、悪性化の要因となります。EMT の誘導は、EMT マーカー遺伝子の発現変化 (上皮マーカーの発現低下、間葉マーカーの発現上昇)、紡錘形の細胞形態への変化、細胞接着分子 E-cadherin の細胞表面レベルの低下などにより評価されます。

※2 DNA 損傷

外因性または内因性の要因により DNA が損傷すること。エトポシドのような DNA 損傷を誘導する薬剤は、がんの化学療法に用いられており、正常細胞に比べて増殖が盛んながん細胞に選択的に作用することが知られています。しかし、がん細胞は、DNA 修復機構を活性化させることにより、このような治療に対して抵抗性を示すようになることが明らかになっています。

※3 エピゲノム

DNA や、それを収納するヒストンタンパク質における後天的な修飾のこと。DNA の

塩基配列（ゲノム）を改変することなく、遺伝子の発現を制御します。DNA のメチル化、ヒストンタンパク質のメチル化やアセチル化などの化学修飾が報告されており、これらの修飾の変化が、がんをはじめとする様々な疾患に関与することが明らかにされています。

※4 TGF- β (Transforming Growth Factor- β)

細胞の生存、増殖、分化を制御する多機能性サイトカイン。がん細胞に対して、抑制的な作用と促進的な作用を示すことが知られており、進行したがんにおいては、EMT を誘導することで悪性化に寄与することが報告されています。肺腺がん細胞株 A549 細胞を用いた TGF- β 誘導性 EMT モデルは、EMT 研究で広く用いられている実験系です。

※5 ロイシンジッパードメイン (LZ ドメイン : Leucine Zipper domain)

タンパク質が持つ二次構造の一種。ペプチド配列において、7 アミノ酸おきにロイシンに代表される疎水性アミノ酸が配置されたジッパーのような構造を形成し、タンパク質間相互作用を生み出します。

【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 機能ゲノミクス研究分野 教授

鈴木 健之（すずき たけし）

TEL : 076-264-6740

E-mail : suzuki-t@staff.kanazawa-u.ac.jp

東京都医学総合研究所 研究員

寺島 農（てらしま みのる）

TEL : 03-5316-3130（内線 : 3561）

E-mail : terashima-mn@igakuken.or.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

宮下 亜矢子（みやした あやこ）

TEL : 076-234-6979

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp

熊本大学総務部総務課広報戦略室

TEL : 096-342-3269

E-mail : sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp