

2026 年 7 月 15 日

東京科学大学

大阪大学

神奈川県立がんセンター

細胞表層プロテオリシスが受容体機能を書き換える

－ EphA2 切断片による肝細胞がん進展機構を説明－

【ポイント】

- 細胞表層プロテアーゼ MT1-MMP による受容体 EphA2 の限定分解（プロセシング）が、肝細胞がんの悪性化を促進する分子機構を解明
- 切断で生じる二つの EphA2 断片が腫瘍抑制シグナルを協調して阻害し、腫瘍促進シグナルへ転換することを発見
- 細胞表層プロテオリシスが細胞内シグナル伝達を再構築するという、がん悪性化の新たな概念を提示

【概要】

東京科学大学（Science Tokyo）生命理工学院 生命理工学系の越川直彦教授（兼 神奈川県立がんセンター臨床研究所 招聘研究員）は、大阪大学 数理・データ科学教育研究センターの朝倉暢彦特任教授（常勤）との共同研究により、細胞表層プロテアーゼ **MT1-MMP**（用語 1）による受容体型チロシンキナーゼ **EphA2**（用語 2）の限定分解（プロセシング）が、肝細胞がんの進展を促進する分子機構を明らかにしました。

研究グループはこれまでに、MT1-MMP によって EphA2 が細胞表層で切断され、がん悪性化を促進することを世界で初めて報告しました。しかし、なぜ受容体の切断ががん細胞の悪性化を引き起こすのか、その分子機構は長らく不明でした。

今回の研究では、EphA2 切断によって生じる二つの断片が、それぞれ異なる仕組みで協調的に腫瘍促進作用を発揮することを明らかにしました。二つの断片のうち、細胞膜上に残る **EphA2-CF**（用語 3）は、がん抑制因子 **GSK3 β** （用語 4）の機能を低下させ、がん細胞の増殖と生存を促進しました。一方、細胞外へ放出される **EphA2-NF**（用語 5）は、本来 EphA2 を介した腫瘍抑制シグナルに必要なリガンド Ephrin-A1 を捕捉し、腫瘍抑制機構を妨げることが分かりました。

さらに、炎症性サイトカインによって EphA2 と MT1-MMP の発現が増加し、このプロセシング反応が促進されることも明らかとなりました。これらの結果は、EphA2 ががん治療標的として有望視されながら、臨床開発で十分な成果が得られていない原因が、**細胞表層プロテオリシス**（用語 6）で生じる EphA2-CF の強力な腫瘍促進活性にある可能性を示しています。

本成果は、細胞表層プロテオリシスが受容体機能を書き換え、細胞内シグナルを再

構築する新たな生命現象であることを示すとともに、病的プロセッシングによって生じる断片を標的とする次世代創薬の可能性を開く成果です。

本成果は、2026 年 6 月 29 日（現地時間）付の「*Cell Death & Disease*」誌に掲載されました。

●背景

受容体型チロシンキナーゼ EphA2 は、多くの固形がんで高発現することが知られているシグナル分子です。EphA2 は、リガンド Ephrin-A1 と結合すると腫瘍抑制作用を発揮しますが、リガンドと結合していない状態では腫瘍促進作用を持つことが知られており、その機能転換機構を理解することが長年の課題でした。

研究チームは先行研究において、細胞表層プロテアーゼ MT1-MMP による EphA2 の限定分解（プロセッシング）が、がん細胞の浸潤・悪性化を促進することを世界で初めて報告しました [参考文献 1、2]。しかし、なぜ受容体の切断が悪性化を引き起こすのか、その分子機構は未解明でした。

●研究成果

本研究では、MT1-MMP による EphA2 プロセッシングで生じる二つの断片（EphA2-NF と EphA2-CF）の機能を解析しました。その結果、細胞膜上に残る C 末端断片（EphA2-CF）はリガンドによる制御を受けない状態となり、EGFR/AKT シグナルを持続的に活性化することが分かりました。さらに、その下流でがん抑制因子 GSK3 β がリン酸化によって不活化されることで、がん細胞の増殖と生存が促進されることを明らかにしました。一方、N 末端断片（EphA2-NF）は細胞外で Ephrin-A1 を捕捉するデコイ受容体として働き、本来の EphA2 による腫瘍抑制シグナルを阻害していました（図 1）。

さらに炎症性サイトカイン IL-1 β によって MT1-MMP および EphA2 発現が増加し、プロセッシングが促進されることも確認しました。これらの結果は、炎症環境下において細胞表層プロテオリシスが活性化し、腫瘍抑制シグナルを腫瘍促進シグナルへと変換することを示しています。

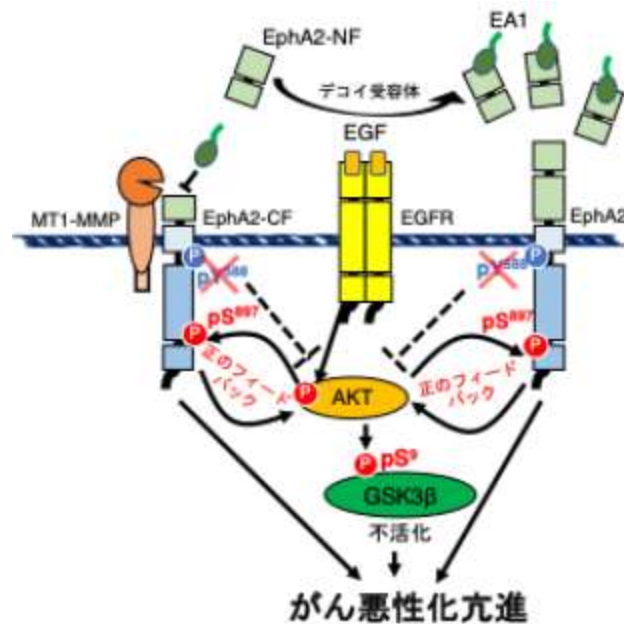


図1 新たに発見された、EphA2 プロセシング断片によるがん化促進作用

●社会的インパクト

EphA2 は多くのがんで高発現することから、これまで世界中で抗体医薬や低分子阻害剤などの創薬開発が進められてきました。しかし、臨床試験において十分な治療効果を示すことができず、創薬標的としての有効性には課題が残されていました。

本研究は、その原因の一端を説明できる可能性があります。本来の EphA2 がリガンド結合による腫瘍抑制機能を有する一方で、MT1-MMP による細胞表層プロテオリシスによって生じる EphA2-CF は強い腫瘍促進活性を示します。すなわち、従来の EphA2 標的治療は、腫瘍抑制性の EphA2 と腫瘍促進性の EphA2-CF を区別せずに標的化していた可能性があります。

本成果は、細胞表層プロテオリシスによって生じる受容体断片が病態の本体となることを示したものであり、がん研究における標的分子の捉え方そのものの再考につながる重要な知見です。また、受容体断片を直接標的とする次世代創薬という新たな研究領域の創出にもつながることが期待されます。

●今後の展開

本研究により、EphA2 プロセシングによって生じる EphA2-CF が、肝細胞がんにおける主要な腫瘍促進因子として機能することが明らかとなりました。今後は、EphA2-CF を特異的に認識する抗体を用いて、その機能阻害や選択的除去による抗腫瘍効果を検証するとともに、従来の EphA2 標的治療との違いを明らかにすることが重要な課題となります。

さらに、本研究で提唱された「細胞表層プロテオリシスによって生じる断片こそが真の病態分子である」という概念が、他の受容体型チロシンキナーゼや細胞表面分子にも共通するか検証することで、新たながん治療標的の発見につながることを期待されます。

こうしたことから本成果は、受容体そのものではなく、病的プロセッシングによって生じた断片を標的とする新しい創薬戦略の基盤となる可能性があります。

●付記

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（17H06329、17K09027、25K02482）、日本医療研究開発機構（AMED）次世代がん医療創生研究事業、橋渡し研究支援プログラム 東京大学拠点シーズ A（21cm0106476、24ym0126805）の支援を受けて実施されました。

【参考文献】

- [1] Koshikawa N. et al. MT1-MMP-mediated EphA2 cleavage promotes cancer cell invasion and malignant progression. *Cancer Research*. 2015.
- [2] Sato T. et al. EphA2 Proteolytic Fragment as a Sensitive Biomarker for Early Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Research Communications*. 2023.

【用語説明】

- (1) **MT1-MMP**：細胞膜上に存在するマトリックスメタロプロテアーゼ。細胞外基質分解に加え、細胞表面分子のプロセッシングを担う。
- (2) **EphA2**：受容体型チロシンキナーゼの一種。がん細胞で高発現し、状況に応じて腫瘍抑制作用または腫瘍促進作用を示す。
- (3) **EphA2-CF**：EphA2 切断後に膜上へ残存する C 末端断片。
- (4) **GSK3 β** ：細胞増殖や分化を制御するセリン・スレオニンキナーゼ。多くのがんで腫瘍抑制的機能を担う。
- (5) **EphA2-NF**：EphA2 切断後に細胞外へ放出される N 末端断片。
- (6) **細胞表層プロテオリシス**：細胞表面でプロテアーゼが標的タンパク質を限定的に切断する反応。近年、細胞間情報伝達を制御する重要な機構として注目されている。

【論文情報】

掲載誌：*Cell Death & Disease*

論文タイトル：Proteolytic EphA2 fragments cooperatively promote hepatocellular carcinoma progression

著者：Kazuki Ikeda, Nobuhiko Asakura, Soyogi Sengoku, Eiki Tsukamoto, Nobuaki

Funahashi, and Naohiko Koshikawa
DOI : 10.1038/s41419-026-09024-1

【研究者プロフィール】

越川 直彦（コシカワ ナオヒコ）Naohiko Koshikawa
東京科学大学 生命理工学院 教授
神奈川県立がんセンター臨床研究所 招聘研究員
研究分野：腫瘍学、腫瘍生物学、

朝倉 暢彦（アサクラ ノブヒコ）Nobuhiko Asakura
大阪大学数理・データ科学教育研究センター 特任教授（常勤）
研究分野：データ科学・計算論的認知科学

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）
東京科学大学 生命理工学院 教授
越川 直彦
Email : nkoshi@life.isct.ac.jp
TEL : 045-924-5718 FAX : 045-924-5706

（報道取材申し込み先）
東京科学大学 総務企画部 広報課
取材申し込みページ : <https://www.isct.ac.jp/ja/001/media>
Email : media@adm.isct.ac.jp
TEL : 03-5734-2975 FAX : 03-5734-3661

大阪大学 基礎工学研究科 庶務係
Email : ki-syomu@office.osaka-u.ac.jp
TEL : 06-6850-6131 FAX : 06-6850-6477

神奈川県立がんセンター 総務企画課
岸上 浩子
Email : kishigami.17058@kanagawa-pho.jp
TEL : 045-520-2222（代表）