



岡山大学  
OKAYAMA UNIVERSITY



東北大学  
TOHOKU UNIVERSITY

## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

宮城県政記者会

東北電力記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和7年11月7日

岡山大学  
東北大学

### 肺がんに薬が届くのを阻む「線維化障壁」の形成メカニズム解明： コラーゲンの生理活性を標的とした治療戦略開発に期待

#### ◆発表のポイント

- ・代表的な難治がんである肺がんでは、がん細胞を囲う「線維化」が、薬剤のがん細胞への到達に対する「障壁」となり、治療成績を悪化させます。
- ・線維化組織中のコラーゲンは薬剤送達を物理的に妨害すると考えられていましたが、本研究では初めてコラーゲンの生理活性の寄与を明らかにしました。
- ・コラーゲンの生理活性（シグナル）を標的とすることで、肺がんにおける「線維化障壁」を克服する新たな治療戦略につながると期待されます。

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬）の田中啓祥助教、学術研究院ヘルスシステム統合科学学域の狩野光伸教授、東北大学大学院医学系研究科の正宗淳教授らの研究グループは、肺がんの特徴であり、難治化の原因である「線維化障壁」の形成に、線維性タンパク質・コラーゲンの生理活性が重要な役割を果たすことを初めて明らかにしました。これらの研究成果は2025年10月31日、科学雑誌「Small」に掲載されました。

多くのがんにおいて治療成績が近年改善している中で、肺がんの5年生存率はいまだ1割ほどです。肺がんにおいて、がん細胞周囲に特徴的に認められる「線維化」<sup>(1)</sup>は、薬剤のがん細胞への到達を阻む障壁となり、治療成績を悪化させます。特に、線維化組織中に最も多量に存在するコラーゲンが、薬剤送達を物理的に妨害することで「線維化障壁」が形成されると従来考えられていました。

本研究では、独自の立体培養<sup>(2)</sup>技術を駆使して、線維化障壁形成メカニズムを解析し、コラーゲンの「物理的な線維」としての寄与に加え、「生理活性を有するシグナル分子」としての寄与を突き止めました。本研究成果は、コラーゲンの生理活性を標的とした治療戦略の開発による肺がんの「線維化障壁」克服の可能性を示唆するもので、肺がんの治療成績の改善を実現していく足掛かりとなることが期待されます。



## PRESS RELEASE

### ◆研究者からのひとこと

学生の大平真由さん（薬学部薬学科 5 年）と北村萌さん（薬学部薬学科 卒業）の力作です。従来、薬が届くのを物理的に妨害する因子として考えられてきたコラーゲンの、「線維化障壁」形成への寄与の多面性を明らかにした研究で、新たな標的化戦略の糸口になることを期待しています。



田中助教

### ■発表内容

#### <現状>

代表的な難治がんである肺がんでは、がん細胞を取り囲む「線維化」が特徴です。線維化は、血液中の各種の薬剤が、がん細胞へと到達するのを妨げる障壁となります。したがって、こうした「線維化障壁」の克服戦略を確立することが、肺がんの治療成績を改善する上で重要です。しかし、線維化障壁の形成メカニズム、および有効な治療法は、これまで確立されていませんでした。

#### <研究成果の内容>

本研究では、肺がん患者由来の線維芽細胞<sup>(3)</sup>を独自技術により立体培養し、肺がんの「線維化障壁」を試験管内でモデル化し、そのメカニズムを解析しました。線維化組織に最も多く存在する線維性タンパク質・コラーゲンは、薬剤送達を物理的に妨害するとこれまで考えられていたのに対し、本研究では、コラーゲンの生理活性に注目しました。線維芽細胞において、コラーゲンを認識する受容体タンパク質 DDR1 やその下流シグナルを阻害することで、コラーゲン産生が抑制され、線維化組織中の薬剤の通過効率が改善することを見出しました。この結果は、コラーゲンの生理活性が肺がんの線維化障壁の形成に重要な役割を果たしていることを示し、その標的化が有効な治療戦略となりうる可能性を示唆しています。

#### <社会的な意義>

多くのがんの治療成績が近年改善する中で、肺がんの 5 年生存率はいまだ 1 割ほどで、罹患率も世界的に増加傾向にあります。それゆえ、肺がんの難治化メカニズムを明らかにし、克服することは極めて重要な社会的課題です。本研究では、肺がんの難治化への関与が明らかとされながらも、有効な治療法が未確立であった「線維化障壁」のメカニズム解析を行いました。これまで、線維化障壁は「物理的な妨害要因」と考えられていたため、線維化組織を分解し、量的に削減する治療戦略が試みられてきましたが、臨床的に十分な効果を認めるには至っていません。これに対し、本研究では、コラーゲンの「物理的な線維」としての側面に加え、「生理活性を有するシグナル分子」としての寄与を明らかにしました。本研究成果は、従来の量的削減とは異なる、線維化障壁形成に関わる「生理活性」に着目した標的化法の可能性を示唆するもので、肺がんの新たな治療戦略開発の足掛かりとなることが期待されます。

## PRESS RELEASE

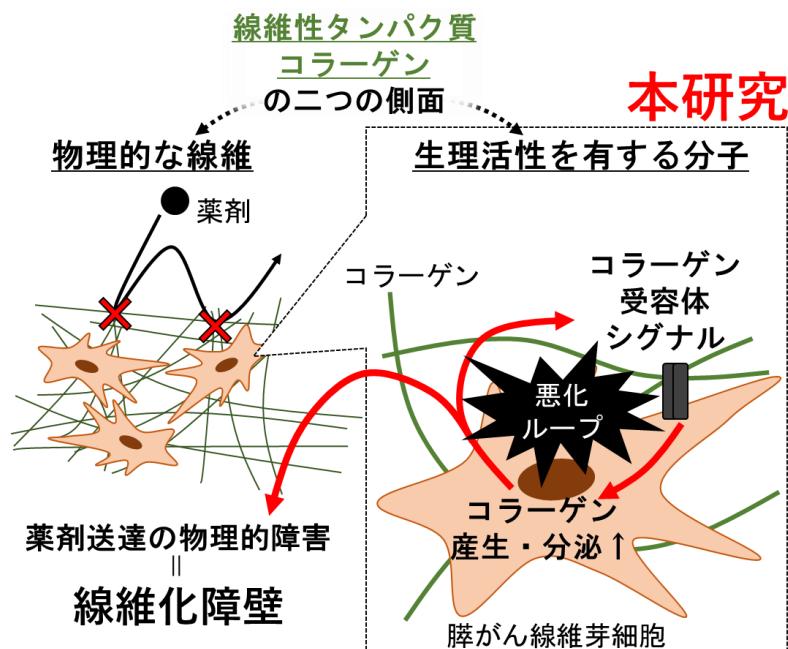


図1：線維性タンパク質・コラーゲンの線維化障壁形成における役割の多面性

① 本研究のポイント①

独自立体培養技術を用い、試験管内に  
膀がん「線維化障壁」を再現し、  
コラーゲンの生理活性の寄与を解析



② 本研究のポイント②

コラーゲンの生理活性を標的化すると、  
線維芽細胞のコラーゲン産生が減少し、  
線維化組織中の薬剤通過効率が改善

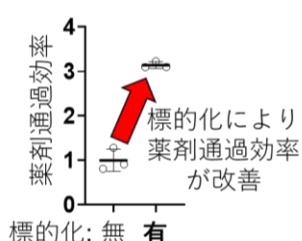
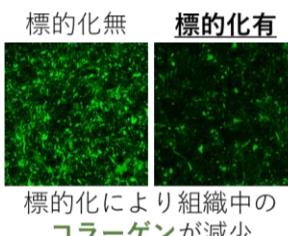


図2：生理活性を有する分子としてのコラーゲンの寄与に着目した本研究のポイント。

### ■論文情報

論 文 名 : Collagen Signaling via DDR1 Exacerbates Barriers to Macromolecular Drug Delivery in a 3D Model of Pancreatic Cancer Fibrosis

掲 載 誌 : *Small*

著 者 : Mayu Ohira, Moe Kitamura, Hiroyo Iwasaki, Haruko Ohta-Okano, Hiyori Tsujii, Reika Nakamura, Takuya Nakazawa, Akihiro Nishiguchi, Masaya Yamamoto, Kensuke Osada, Shinichi Toyooka, Horacio Cabral, Atsushi Masamune, Mitsunobu R. Kano, Hiroyoshi Y. Tanaka

D O I : 10.1002/smll.202506926

U R L : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/smll.202506926>

## PRESS RELEASE

## ■研究資金

本研究は、科研費（JP24H00787, JP21H03832, JP21K19014, JP23K24312, JP23H02653, JP26293119, JP23K06279, JP20K16989）、JST 共創の場形成支援（COI-NEXT）プログラム（JPMJPF2202）、公益財団法人 ハーモニック伊藤財団、公益財団法人 稲盛財団、公益財団法人 ホクト生物科学振興財団、公益財団法人 薬学研究奨励財団、公益財団法人 日本応用酵素協会、公益財団法人 日本臍臓病研究財団、公益財団法人 山陽放送学術文化・スポーツ振興財団、公益財団法人 両備裡園記念財団、公益財団法人 川崎医学・医療福祉学振興会の支援を受けて実施しました。

## ■補足・用語説明

(1) 線維化：過剰に増殖した線維芽細胞（下記用語（3）参照）と、これら線維芽細胞が多量に分泌したコラーゲン等の線維性のタンパク質が蓄積した病的な状態。臍がんの特徴であり、がん細胞を取り囲むように線維化が存在する（線維化により形成される「海」の中に臍がん細胞の「島」が点在している構造）。

(2) 立体培養：従来の培養細胞実験は、プラスチック製のシャーレ「平面」上で実施してきた。こうした平面培養の実験系では、生体組織が有する立体的な構造を再現することができない。立体培養技術は、体内の環境を平面培養に比べてよりよく再現することを可能とする技術群の総称で、動物実験を補完・代替する実験技術として近年注目されている。

(3) 線維芽細胞：線維化において過剰な増殖が認められる紡錘状の細胞で、コラーゲン等の線維性のタンパクを分泌する。正常な状態では臓器・組織の適度な強度や構造の維持に重要な役割を果たすが、線維化ではコラーゲン等の分泌が過剰となり、臓器・組織の硬化を引き起こす。

## &lt;お問い合わせ&gt;

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬）

助教 田中啓祥

（電話番号／FAX）086-251-7967

（メール）[hiroyoshi.y.tanaka@okayama-u.ac.jp](mailto:hiroyoshi.y.tanaka@okayama-u.ac.jp)

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野

教授 正宗淳

（電話番号）022-717-7171

（メール）[atsushi.masamune.d2@tohoku.ac.jp](mailto:atsushi.masamune.d2@tohoku.ac.jp)岡山大学  
OKAYAMA UNIVERSITYSUSTAINABLE  
DEVELOPMENT  
GOALS

岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。