PRESS RELEASE

2026年11月12日

藤田医科大学 FUJITA HEALTH UNIVERSITY　　慶應義塾大学

がんの「薬が効かない性質」は細胞から細胞へ伝わる

― 口腔がんで細胞外小胞が治療抵抗性を伝える仕組みを解明、新たな治療標的として期待 ―

藤田医科大学 腫瘍医学研究センター(ONIC)の永野修教授、慶應義塾大学医学部 歯科・口腔外科学教室の坂口達哉大学院生、苅生田整治専任講師(教室責任者 森川暁教授)らの研究グループは、口腔がんにおいて、分子標的薬セツキシマブへの治療抵抗性が細胞外小胞(EV)を介して周囲のがん細胞へ広がる仕組みを明らかにしました。セツキシマブ耐性の口腔がん細胞(耐性がん細胞)が放出するEVにはCD47というタンパク質が多く含まれ、免疫細胞(マクロファージ)には食べられにくい一方、がん細胞には取り込まれやすく、受け取った細胞のインテグリン–IGF1Rシグナルを活性化して治療抵抗性をもたらします。

さらにマウス実験で、EVの放出を抑える薬をセツキシマブと併用すると、単独投与よりも腫瘍の増殖が強く抑えられ、腫瘍内の抗腫瘍免疫に関わる細胞が増加しました。本成果は、がん細胞間の情報伝達を遮断する新たな治療戦略につながると期待されます。本研究成果は、米国の国際学術誌「Cell Reports(セル・リポーツ)」で2026年11月11日午前11時(米国東部時間)に公開されました。

＜研究成果のポイント＞

- セツキシマブ耐性の口腔がん細胞は、CD47を多く含むEVを放出し、周囲のがん細胞に治療抵抗性を広げる。
- CD47はインテグリン–IGF1Rシグナルを支え、治療抵抗性に関わる。ALIXはCD47をEVへ積み込む役割を担う。
- CD47を含むEVは、マウスでセツキシマブの効果を弱め、腫瘍内の免疫環境をがんに有利な状態へ変える。
- EV放出を抑える薬との併用により、マウスでセツキシマブの抗腫瘍効果が高まる。

＜背　景＞

口腔がんを含む頭頸部がんの治療には、がん細胞の増殖シグナルを遮断するセツキシマブ(抗EGFR抗体)が用いられます。しかし、治療中に薬が効きにくくなる「治療抵抗性」が生じ、その克服が課題となっています。これまでに、がん細胞がEGFRから別の増殖シグナルへと切り替えることで、セツキシマブへの耐性を獲得することが知られていました。しかし、耐性を獲得したがん細胞が、周囲のがん細胞にどのような影響を与え、治療抵抗性が広がっていくのかは十分に分かっていませんでした。

本研究では、耐性を獲得したがん細胞が細胞外小胞(EV)を介して周囲のがん細胞にも耐性を伝え、治療抵抗性を広げる仕組みを明らかにしました。

＜研究手法・研究成果＞

研究グループは、耐性がん細胞がCD47を多く含むEVを放出することを確認しました。患者の腫瘍でも、セツキシマブが効かなかった方でCD47が多く認められました。耐性がん細胞ではCD47がインテグリン–IGF1Rシグナルを支え、ALIXがCD47のEVへの積み込みに関わっていました。CD47を含むEVを与えると、周囲のがん細胞でIGF1Rが活性化し、マウスでもセツキシマブの効果が弱まりました（図1・図2A）。EV放出阻害剤との併用では腫瘍の増殖がより強く抑えられ、腫瘍内の免疫細胞が増加しました（図2B）。

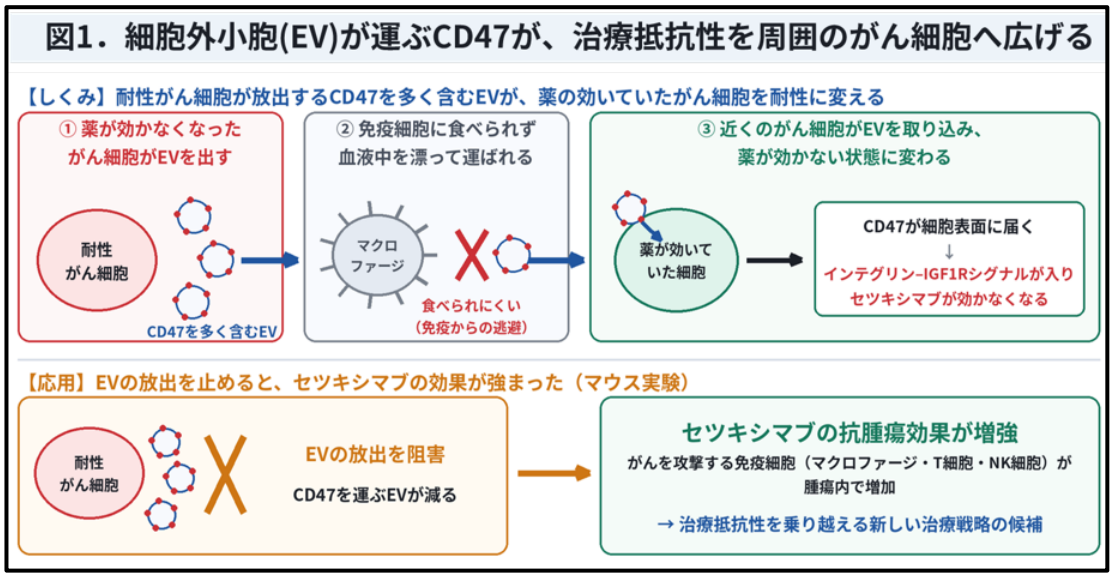


図1. 細胞外小胞（EV）を介した治療抵抗性の伝播と、その阻害による治療効果の改善

治療抵抗性の伝播機構とEV放出阻害による治療効果を示す模式図。

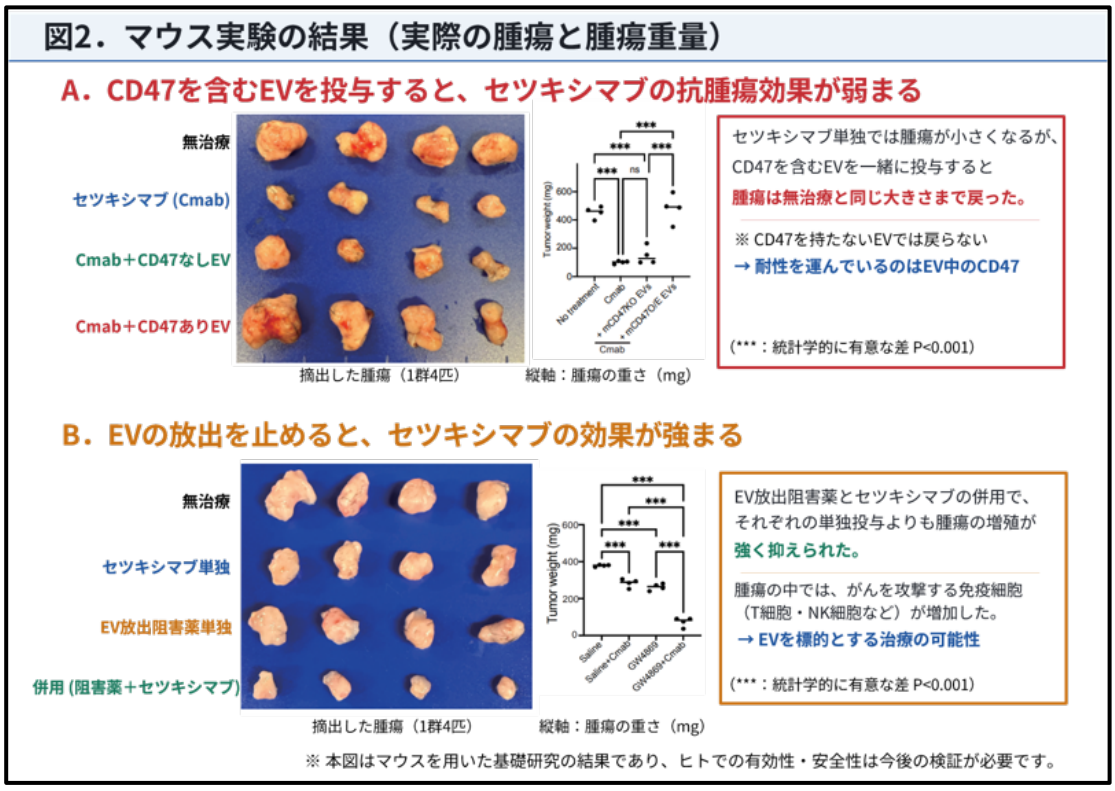


図2. マウス実験による治療抵抗性の伝播とEV放出阻害の効果

A. CD47陽性EVによる耐性の伝播。**B.** EV放出阻害による抗腫瘍効果の増強。

＜今後の展開＞

本研究は、がんの治療抵抗性がEVを介して周囲のがん細胞へ伝わり、免疫回避にも関わることを示しました。今後は、EVの形成・放出やCD47の積み込みを標的とする治療法の開発と、血液中のCD47陽性EVを治療抵抗性の指標として利用できるかの検証を進めます。ヒトでの有効性・安全性は今後の検証が必要です。

＜特記事項＞

本研究は、科学技術振興機構（JST）ムーンショット型研究開発事業（JPMJMS2022-20）、高松宮妃癌研究基金（23-255023）、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム（慶應義塾大学 SPRING 事業）、2025 年度潮田記念基金による博士課程学生研究支援プログラム、日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究プログラム（シーズ A、藤田医科大学拠点、JP25ym0126817 および AMED 研究事業（JP266f0137005）、JSPS 科研費 JP25K13234, JP26K12805 の支援を受けて実施されました。

＜用語解説＞

- **細胞外小胞（EV：Extracellular Vesicles）：**細胞から放出される微小な粒子。タンパク質や遺伝情報を運び、細胞間の情報伝達に関わる。
- **CD47：**免疫細胞に「自分を食べないで」という信号を送るタンパク質。本研究では、EVを介した治療抵抗性の伝播にも関わることを明らかにした。
- **セツキシマブ（抗EGFR抗体）：**がん細胞の増殖に関わるEGFRの働きを阻害する抗体医薬品。頭頸部がんなどの治療に用いられる。
- **治療抵抗性：**がん細胞が治療薬に対して抵抗力を持ち、薬が効きにくくなる性質。
- **インテグリン–IGF1Rシグナル：**細胞の接着や増殖、生存を調節する情報伝達の仕組み。がんの治療抵抗性にも関わる。
- **ALIX：**細胞外小胞の形成や、タンパク質の小胞への取り込みに関わるタンパク質。
- **抗腫瘍免疫：**免疫細胞ががん細胞を認識し、攻撃・排除する働き。

＜文献情報＞

論文タイトル：Extracellular vesicle-mediated CD47 transfer rewires integrin–IGF1R signaling and tumor immune remodeling to propagate cetuximab resistance
著　　者：坂口達哉、永野修（責任著者）ほか16名
所　　属：藤田医科大学 腫瘍医学研究センター、慶應義塾大学医学部 歯科・口腔外科学教室ほか
掲載誌：Cell Reports（セル・リポーツ） DOI：10.1016/j.celrep.2026.118252

■本研究に関するお問い合わせ
藤田医科大学
腫瘍医学研究センター（ONIC）
教授　永野　修

慶應義塾大学医学部
歯科・口腔外科学教室
専任講師　茁生田整治（あそだせいじ）
TEL：03-3353-1211（代表）
MAIL：asoda@keio.jp

■報道に関するお問い合わせ
学校法人 藤田学園 広報部
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪1番地98

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課
TEL：03-5363-3611
MAIL：med-koho@adst.keio.ac.jp
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35