

膵臓がん細胞の立体培養で隠れていた“ムチン”が出現

—がんの性質を見分けるバイオマーカー候補発見、診断・治療への応用に期待—

○ 発表内容の概要（ポイント）

東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学研究チームの志智 優樹（しち ゆうき）研究員、石渡 俊行（いしわた としゆき）研究員らは、同研究所 老化機構研究チームの津元 裕樹（つもと ひろき）研究員らと共同で、**膵臓がんの細胞を「立体（3次元）」で培養すると、平らな培養皿（2次元）では現れなかった“ムチン”が新たに出現**することを発見しました。ムチンとは粘液のもとになる高分子の糖タンパク質で、がんの進行・悪性度・薬の効きにくさと関わることで知られています。

本研究では、

- 膵臓がん細胞を立体で培養すると、検出されるムチンが **5 種類から 8 種類に増加**。がん細胞は置かれた環境でムチンの出し方を大きく切り替えていました。
- 特に **MUC5AC** は平面培養では検出されず、立体培養では上皮系の膵臓がん細胞すべてに強く出現。実際の**腫瘍組織に近い環境で初めて現れる“隠れた性質”**をとらえました。
- ムチンの出方は膵臓がん細胞のタイプ（上皮系／間葉系）で異なり、**MUC1・MUC5AC・MUC4の組み合わせ**が、がん細胞の性質を見分ける新しい目印（バイオマーカー）候補になりうることを示しました。

本研究は膵臓がん細胞を実際の腫瘍に近い立体で育て、そこに現れるムチンを網羅的に（プロテオーム解析で）調べ上げた点に独創性があります。その結果、同じがん細胞でも、平面か立体かという環境の違いだけでムチンの“設計図の読み方”が切り替わること（可塑性）を明確に示しました。

これは、**がん細胞が状況に応じて性質を柔軟に変えることの具体例**であると同時に、**平面培養だけを見ていると重要な性質を見落とす危険がある**という、研究の進め方そのものへの示唆でもあります。

本研究成果は、オープンアクセス誌 **PLOS One** に、日本時間 2026 年 7 月 17 日（金）午前 3 時に掲載されました。

【報道解禁日時】2026 年 7 月 17 日（金）午前 3 時（日本時間）

○ 研究目的

膵臓がんは早期発見が難しく、根治を目指せる治療は外科的切除に限られますが、術後の再発も多く、5 年生存率は約 12%と依然として予後不良ながんです。また膵臓がんでは、異なる患者さんの間だけでなく同じ患者さんの腫瘍内にもさまざまな性質のがん細胞が混在しており、この多様性が診断マーカーや治療法の開発を難しくしています。

ムチンは粘液の主成分となる高分子の糖タンパク質で、上皮細胞の接着、極性、細胞内シグナル、免疫応答などに関わります。膵臓がんでは、MUC1・MUC4・MUC5AC などのムチンが腫瘍の進

展・浸潤・転移・薬剤抵抗性と関連することが報告されています。しかし従来の多くの研究は平面（2次元）培養や組織標本を対象としており、**膵臓がん細胞が立体構造をつくったときにムチン発現がどう変化するか**は十分に分かっていませんでした。本研究は、膵臓がん細胞の2次元培養と3次元培養を比較し、ムチンタンパク質の発現変化を**プロテオーム解析と免疫細胞化学的解析**で明らかにすることを目的としました。

○ 研究成果の概要

本研究では、8種類のヒト膵管腺癌（膵臓がん）細胞株（上皮系5種類、間葉系3種類）を用い、通常の2次元培養と、細胞が立体的に増殖する3次元培養でムチンの発現を比較しました。

まずプロテオーム解析で各条件のムチンを網羅的に調べたところ、**2次元培養では MUC1・MUC4・MUC5B・MUC19・MUC20 の5種類が検出され、3次元培養ではこれらに加えて MUC2・MUC5AC・MUC13 が検出されて合計8種類が確認されました。**また、3次元培養では検出されるペプチド数が増加し、一部のムチンで発現量の増加がみられました。

次にこれらのムチンについて免疫細胞化学染色を行い、H-score（発現量の半定量指標）で評価しました。MUC1 はすべての細胞株で発現し、複数の細胞株で3次元培養により増加しました。特に注目すべきは、**MUC5AC が2次元培養では検出されなかった一方、3次元培養では上皮系細胞株すべてで明瞭に誘導された**ことです。これは、立体構造をつくることで平面培養では見えにくいムチン発現プログラムが顕在化することを示しています。一方、間葉系細胞株ではムチン発現はMUC1に限られていました。以上の結果から、**MUC1・MUC5AC・MUC4を組み合わせたパネルは、3次元培養下での膵臓がん細胞の性質、特に上皮系・間葉系の違いを評価する候補**になりうると考えられます。

図 1. 研究の概要

8種類のヒト膵管腺癌細胞株を2次元培養および3次元培養で培養し、プロテオーム解析によりムチン発現を網羅的に解析した。さらに免疫細胞化学染色を行い、H-scoreにより発現量と局在を評価した。

膵がん細胞を立体的に育てると、何が違う？

2つの培養方法でムチンの違いを調べる流れ

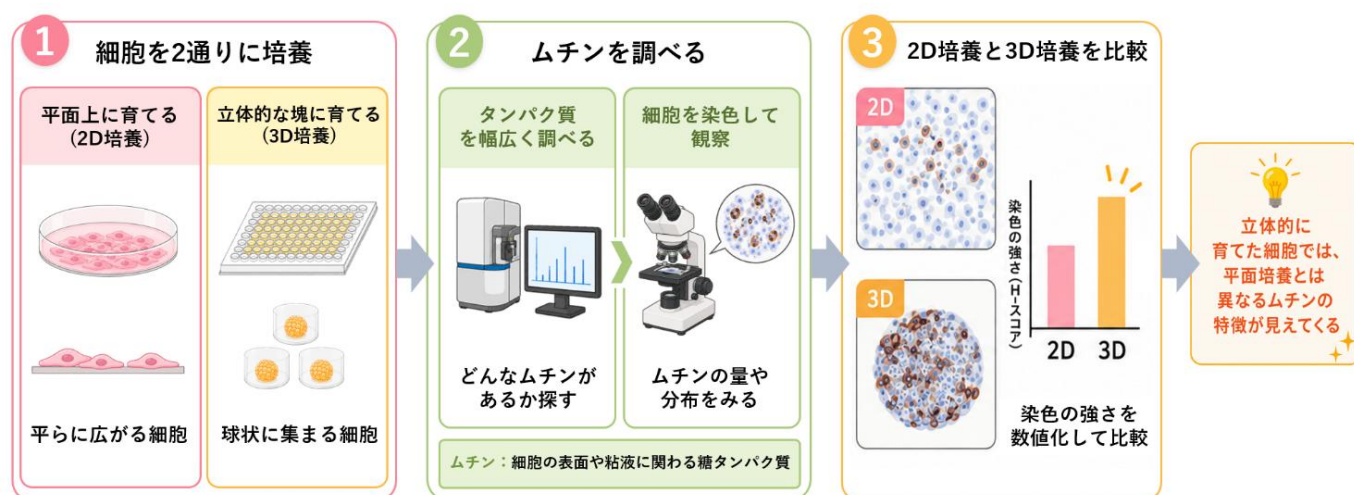
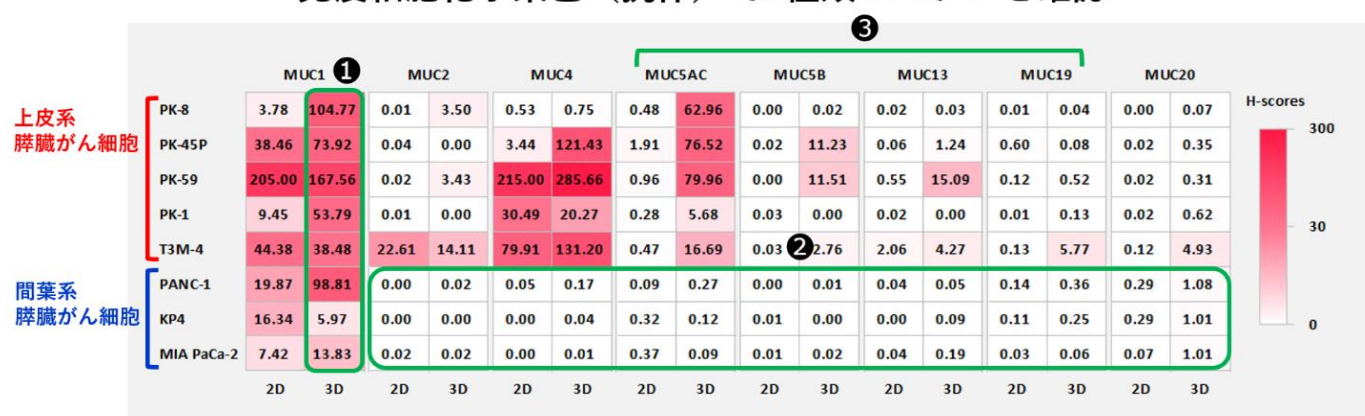


図 2. 上皮系および間葉系膵臓がん細胞株におけるムチン発現の違い

上皮系細胞株では、3次元培養により MUC5AC・MUC4 など複数のムチンが誘導された。一方、間葉系細胞株では主に MUC1 に限られ、細胞の性質に応じた発現パターンの違いが示された。

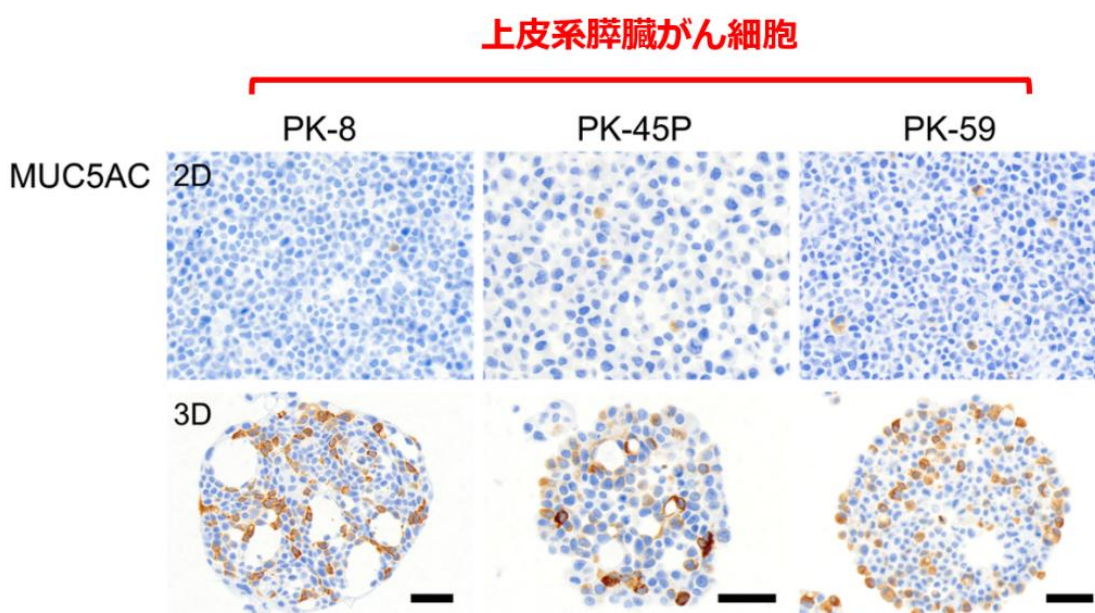
免疫細胞化学染色（抗体）で8種類のムチンを確認



- ① MUC1は3D培養で、8種類全ての膵臓がん細胞株で認められた。
 ② 間葉系膵臓がん細胞株は、MUC1以外のムチンは発現していなかった。
 ③ MUC5AC, MUC5B, MUC13, MUC19は、3D培養を行った上皮系膵臓がん細胞のみで認められた。

図 3. 2次元培養と3次元培養におけるムチン発現の比較

2次元培養では5種類、3次元培養では8種類のムチンが検出された。特に MUC5AC は、3次元培養により上皮系膵臓がん細胞株で明瞭に誘導された。



○ 研究の意義

本研究により、次の点が明らかになりました。

- 膵臓がん細胞のムチン発現は、培養環境、特に立体構造の形成によって大きく変化すること
- 平面培養では検出されにくい MUC5AC などのムチン発現が3次元培養で顕在化すること
- 上皮系細胞株では多様なムチン発現が誘導される一方、間葉系細胞株では MUC1 のみが発現すること
- MUC1・MUC5AC・MUC4 の組み合わせが、膵臓がん細胞の性質を評価する候補パネルとなりうること

3次元培養は、細胞間の接着や細胞の極性、酸素・栄養の濃度勾配など、平面培養では再現しにくい腫瘍組織に近い環境を部分的に再現します。そのため、実際の腫瘍内で生じるムチン発現の多様性や可塑性をより適切に評価できる可能性があります。

○今後の診断・治療への貢献の可能性

【診断・早期発見】 ムチンは、膵臓がんと類似したがんを見分ける病理診断にも実際に使われています。本研究が示した MUC1・MUC5AC・MUC4 の組み合わせでがんの“顔つき”（悪性度や転移しやすさに関わる性質）を見分ければ、膵臓がんのより詳細な性質（多様性）の診断につながる可能性があります。

【治療標的】 MUC1 を標的にしたワクチンや抗体医薬の臨床試験がすでに進行中で、MUC1 や MUC4 を抑えると抗がん剤が効きやすくなるとの報告もあります。「本物の腫瘍で実際にどのムチンが出ているか」を正しくとらえることは、狙うべき治療標的を選ぶことに直結します。

【個別化医療】 立体培養は本物の腫瘍に近い環境を再現するため、薬の効き目を試すモデルとして有用です。将来的に患者さん自身のがんを立体培養した「オルガノイド」などへ応用すれば、一人ひとりに合った診断・治療（個別化医療）の基盤になりうると期待されます。

○ 掲載論文

雑誌名：PLOS One

論文名：*Mucin expression in pancreatic ductal adenocarcinoma cell lines in 2D and 3D cultures: a proteomic and immunocytochemical analysis*

著者：志智 優樹^{1†}、津元 裕樹^{2†}、藤原 正和¹、野中 敬介¹、長谷川康子¹、進士誠一^{1,3}、六反啓文⁴、高橋公正⁵、新井冨生⁴、三浦ゆり²、石渡俊行^{1*}

1. 東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学研究チーム 高齢者がん研究

2. 東京都健康長寿医療センター研究所 老化機構研究チーム プロテオーム研究

3. 日本医科大学 消化器外科

4. 東京都健康長寿医療センター 病理診断科

5. 日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医病理学研究室

†共同筆頭著者 *責任著者

掲載日：2026年7月17日（金）午前3時（日本時間）

DOI: 10.1371/journal.pone.0353991

URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0353991>

○ 研究助成

本研究は、日本学術振興会 科学研究費補助金（基盤研究 C：24K11881、25K12018、22K08835、22K08882）の支援を受けて実施されました。

（問い合わせ先）

東京都健康長寿医療センター研究所

老年病理学研究チーム・高齢者がん研究

石渡 俊行

電話 03-3964-1141 内線4414

Email: tishiwat@tmig.or.jp