

令和8年8月26日

新規BAX活性化薬CYD-4-61が胃がんを抑える新たな仕組みを解明 –SOX9-CDK4 経路の抑制と免疫療法への応用–

<研究成果のポイント>

- 新規BAX活性化薬「CYD-4-61」が、胃がん細胞の増殖や浸潤、がん幹細胞様の性質を強く抑え、複数のマウスモデルにおいて顕著な抗腫瘍効果を示しました。
- CYD-4-61が、がん細胞の細胞死を促すBAX-caspase経路を活性化し、がんの増殖に関わるSOX9-CDK4経路を抑制するという、新たな作用メカニズムを明らかにしました。
- CYD-4-61は腫瘍免疫環境をより抗腫瘍的に変化させ、免疫チェックポイント阻害薬との併用により、さらに高い治療効果を示しました。

※本研究成果は、国際誌「Cancer Letters」に2026年8月7日オンライン掲載されました。

<概要>

浜松医科大学腫瘍病理学講座の吉村克洋特任研究員らは、テキサス大学MDアンダーソン癌センターとの共同研究により、新規低分子化合物「CYD-4-61」が胃がんに対して強い抗腫瘍効果を示すことと、その作用メカニズムの一端を明らかにしました。

CYD-4-61は、BAXの活性化を起点としてSOX9というがん関連蛋白質が減少し、その下流で細胞増殖を制御するCDK4の発現が抑えられることを明らかにしました。このBAX-SOX9-CDK4経路を介して、胃がん細胞の増殖や浸潤、がん幹細胞様の性質が抑制されることが示されました。さらに、CYD-4-61は胃がんの腫瘍免疫環境にも影響を与え、免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体との併用によって、単独治療よりも高い抗腫瘍効果を示しました。これらの成果は、難治性の進行胃がんに対する新たな治療法の開発につながる可能性があります。

<研究の背景>

胃がんは世界的にも主要ながんの一つであり、治療法の進歩によって治療成績は改善しているものの、進行期、特に腹膜播種を伴う進行期胃がんでは、治療に難渋することが少なくありません。また、がん細胞の一部が治療に抵抗性を示すことや、がん幹細胞様の性質を持つ細胞が再発や転移に関与することも、治療上の大きな課題となっています。

BAXは、不要となった細胞を自ら死滅させる「アポトーシス」と呼ばれる仕組みに重要な蛋白質です。CYD-4-61は、このBAXを直接活性化する新規低分子化合物として開発されましたが、胃がんに対する効果やメカニズムについては、十分に明らかになっていませんでした。

本研究では、胃がん細胞、患者由来胃がんモデル、遺伝子改変マウスモデルなどを用いてCYD-4-61の抗腫瘍効果を検討するとともに、その作用メカニズムと腫瘍免疫環境への影響について詳細に解析しました。

<研究の成果>

CYD-4-61はBAX-SOX9-CDK4経路を介して胃がんを抑制する

複数の胃がん細胞を用いた解析により、CYD-4-61はがん細胞の増殖や浸潤、がん幹細胞様の性質を強く抑制し、アポトーシス（細胞死）を誘導することがわかりました。

さらに、CYD-4-61によるBAXの活性化に伴って、がんの増殖に関わる転写制御因子SOX9が減少し、その下流で細胞周期を制御するCDK4の発現が抑制されることを明らかにしました。

た。患者由来胃がんモデルや遺伝子改変胃がんマウスモデルにおいても、CYD-4-61 は腫瘍増殖を抑制し、腫瘍組織で SOX9 と CDK4 の発現を低下させました（図 1）。

胃がん患者のデータ解析では、SOX9 と CDK4 の高発現や共発現が、びまん型胃がんや予後不良と関連しており、SOX9-CDK4 経路が新たな治療標的となる可能性が示されました。

CYD-4-61 は免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を高める

CYD-4-61 によって、炎症反応や免疫反応に関連する遺伝子群が活性化されることも明らかになりました。正常な免疫機能を持つマウスの胃がんモデルで、CYD-4-61 と免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体を併用したところ、単独治療と比較して、より高い腫瘍増殖抑制効果を認めました（図 2）。

また、併用治療では、がん細胞を攻撃する CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内への浸潤が増加する一方、免疫反応を抑制する M2 様マクロファージや制御性 T 細胞が減少しました。これらの結果から、CYD-4-61 は直接的な抗腫瘍作用に加えて、腫瘍免疫環境をより抗腫瘍的な状態へ変化させ、免疫療法の効果を高める可能性が示されました。

<今後の展開>

本研究により、CYD-4-61 が SOX9-CDK4 経路を介して胃がんを抑制し、さらに免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を高める可能性が示されました。臨床応用に向けては、薬剤の安全性や最適な投与方法などについて、さらなる検証が必要です。今後は、腫瘍病理学講座において、同講座の新村和也教授をはじめとするスタッフとともに、胃がんをはじめ肺がんなど他のがん種についても、シグナル伝達経路や腫瘍免疫微小環境に着目した研究を進め、新たな治療標的や治療戦略の開発につなげていく予定です。

<発表雑誌>

Cancer Letters

(DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2026.218777>)

<論文タイトル>

Pharmacologic inhibition of SOX9-CDK4 by CYD-4-61 impairs gastric adenocarcinoma growth and amplifies anti-PD-1 response

<著者>

Gengyi Zou*, Katsuhiko Yoshimura*, Yibo Fan*, Liyong Zeng*, Aryanasingh S. Bhati, Banshi R. Vanpariya, Enyu Dai, Kohei Yamashita, Lingzhi Wang, Jingjing Wu, Shan Shao, Ailing W. Scott, Jiankang Jin, Melissa Pool Pizzi, Xiaodan Yao, Calena-Abel Brown, Fang Cao, Ruiping Wang, Xueshuai Han, Jun Li, Haiying Chen, Pingyuan Wang, Linghua Wang, Bin Liu, Jia Zhou, Yuan-Hung Lo, Qiong Gan, Rebecca Waters, Feng Yin, Shumei Song, Jaffer A. Ajani, Shilpa S. Dhar (*First co-authorship)

<研究グループ>

国立大学法人 浜松医科大学 腫瘍病理学講座

テキサス大学 MD アンダーソン癌センター Gastrointestinal Medical Oncology

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 腫瘍病理学講座(〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1)

特任研究員 吉村克洋

Tel: 053-435-2220 /E-mail: ky@hama-med.ac.jp

<参考図>

図 1

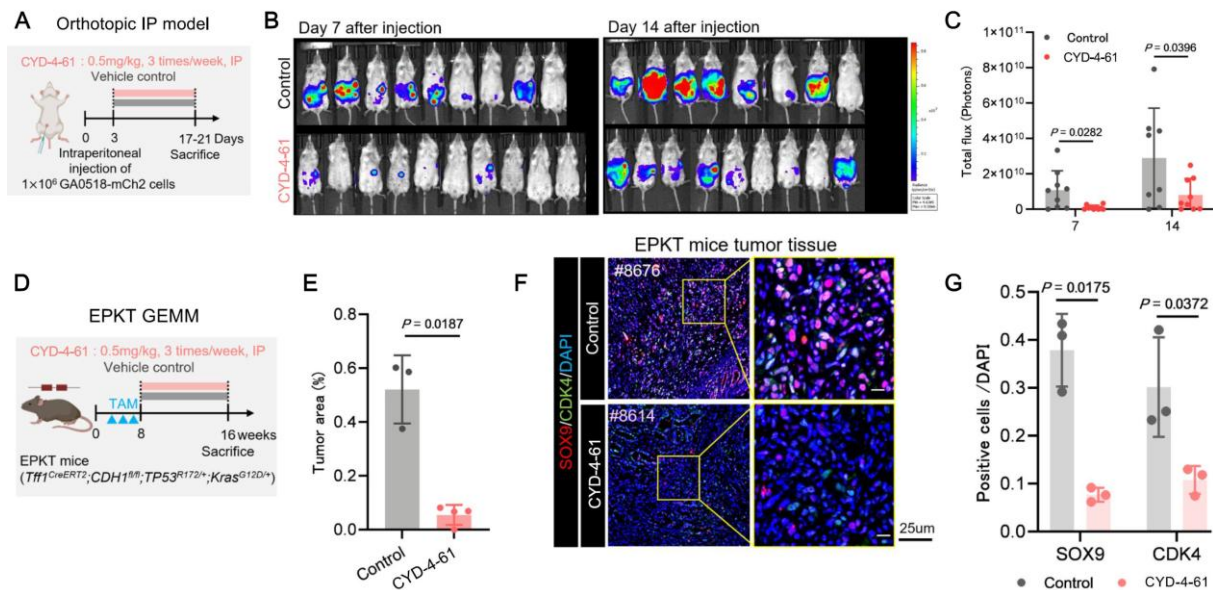


図 1 : CYD-4-61 による胃がんの増殖抑制と SOX9-CDK4 経路の抑制

A-C) 患者由来の胃がん細胞をマウス腹腔内に移植した腹膜播種モデルにおいて、CYD-4-61 の治療効果を評価しました。発光シグナルの強さが腫瘍量を示しており、CYD-4-61 治療群では対照群と比べて腫瘍の増殖が有意に抑えられました。

D-G) 遺伝子改変により胃がんを発生させるマウスモデルにおいて、CYD-4-61 により胃がんの腫瘍量が有意に減少しました。また、同モデルの腫瘍組織で、がん細胞増殖に関わる SOX9 および CDK4 の発現が有意に低下しました。

図 2

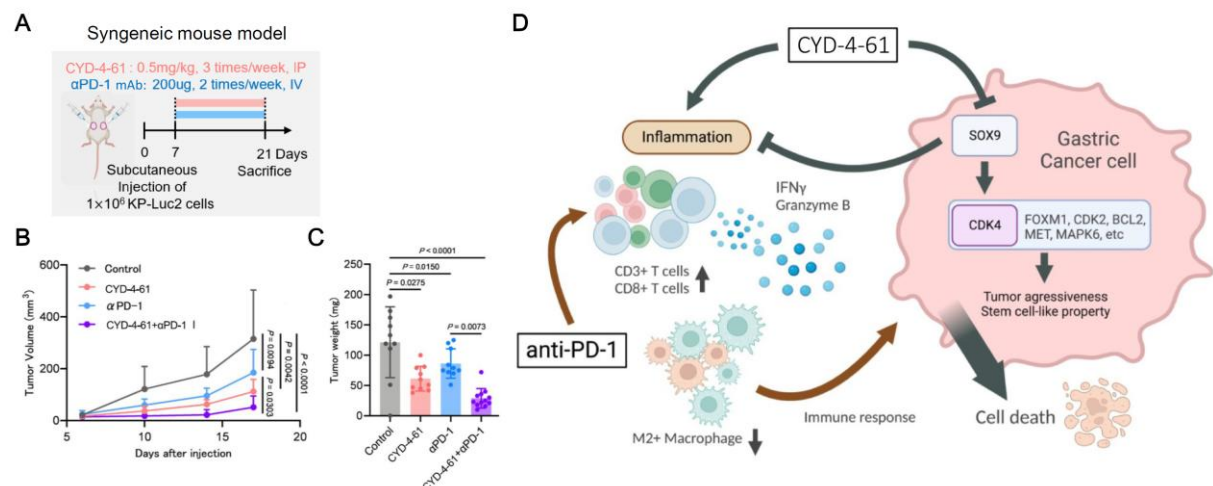


図 2 : CYD-4-61 と免疫チェックポイント阻害薬の併用による抗腫瘍効果

A-C) 正常な免疫機能を持つ胃がんマウスモデルを用いて、対照群、CYD-4-61 治療群、抗 PD-1 抗体治療群、両者の併用群の 4 群で治療効果を比較しました。CYD-4-61 単独でも腫瘍の増殖は抑制されましたが、抗 PD-1 抗体との併用で最も強い腫瘍増殖抑制効果が認められました。

D) 本研究から考えられる CYD-4-61 の作用メカニズムを示した模式図です。CYD-4-61 は、BAX の活性化を介して SOX9-CDK4 経路を抑制することで胃がん細胞の増殖や悪性化を抑えると同時に、腫瘍に対する免疫反応を活性化し、抗 PD-1 抗体の治療効果を高める可能性が示されました。