

令和 7 年 3 月 19 日

小細胞肺がんの主要転写因子が抑制し合う仕組みを解明 —新規治療法開発への道—

<研究成果のポイント>

- 小細胞肺がんにおいて、近年、形質制御転写因子*¹ (ASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1、ATOH1) の発現プロファイルに基づく分類が提唱されていますが、各転写因子の機能や臨床的な意義は十分に解明されていませんでした。
- 本研究では、小細胞肺がんの臨床検体および細胞株において、これらの転写因子が相互排他的*² に発現している点に着目しました。転写因子の全ての組み合わせの中で、特に ASCL1 と NEUROD1 が共発現するとクロマチン*³ 構造が変化し、細胞分化プログラムが破綻して細胞死を引き起こすことを明らかにしました。
- 本研究成果により、小細胞肺がんの病態を理解する新たな知見が得られ、形質制御転写因子の相互排他性を標的とした新たな治療戦略の開発につながる可能性が示されました。

※本研究成果は、査読付き学術誌「npj Precision Oncology」に日本時間 3 月 13 日に公表されました。

<概要>

浜松医科大学内科学第二講座の渡邊裕文医師(大学院生)、井上裕介助教、須田隆文教授(当時、現：理事・副学長)、腫瘍病理学講座の相村春彦教授(当時、現：公益財団法人佐々木研究所附属杏雲堂病院院長)、新村和也教授らの研究チームは、小細胞肺がんにおける形質制御転写因子の相互排他的な発現メカニズムを明らかにしました。本研究により、主要な形質制御転写因子である ASCL1 と NEUROD1 の共発現が細胞死を誘導する仕組みが明らかになり、新たな治療戦略の可能性が示されました。

<研究の背景>

小細胞肺がんは、肺がん全体の約 10~15% を占め、増殖が速く、早期に遠隔転移を起こしやすい予後不良な悪性腫瘍です。また、治療薬に対する耐性を早期に獲得することも大きな課題となっています。そのため、病態の解明に基づく新たな治療法の開発が強く求められています。

近年、小細胞肺がんは ASCL1、NEUROD1、POU2F3、ATOH1、YAP1 といった形質制御転写因子の発現プロファイルに基づく分類が提唱され、個別化医療の実現が期待されています。しかし、これらの転写因子の機能や臨床的意義は十分に解明されていませんでした。

本研究では、これらの転写因子が小細胞肺がんにおいて相互排他的に発現するメカニズムに着目。特定の転写因子の組み合わせが腫瘍抑制に関与している可能性を仮説として立て、研究を進めました。

<研究手法・成果>

本研究では、小細胞肺がんの手術検体 151 例および細胞株を用いて解析を行いました。その結果、小細胞肺癌の代表的な形質制御転写因子である ASCL1 と NEUROD1 の発現が、細胞レベルで高度に相互排他的であることを明らかにしました。さらに、小細胞肺がん細胞株において ASCL1 と NEUROD1 の共発現が細胞死の一つであるアポトーシスを誘導すること

を示しました。

次に、ASCL1 と NEUROD1 を共発現させた細胞株モデルを用い、網羅的遺伝子発現解析および ATAC-seq 解析を実施しました。その結果、ASCL1 と NEUROD1 の共発現によりゲノムワイドでクロマチン構造の変化が生じ、本来の形質分化プログラムが破綻することを見出しました。

さらに機能解析を進めたところ、ASCL1 支配型の小細胞肺癌細胞株では、共発現した NEUROD1 が抗アポトーシス因子である BCL2 の発現を直接的に低下させることが判明しました。また、NEUROD1 は BCL2 の発現を担う ASCL1 の発現を抑制することで、間接的にも BCL2 の発現を低下させることがわかりました。これらによる BCL2 の発現低下が、ASCL1 と NEUROD1 の共発現によって引き起こされるアポトーシスのメカニズムであることを明らかにしました。

<今後の展開>

本研究により、小細胞肺癌における主要な形質制御転写因子 ASCL1 と NEUROD1 の相互排他的な発現メカニズムが解明されました。この成果により、小細胞肺癌のサブタイプ特異的な新たな治療戦略の開発につながることを期待されます。

<用語解説>

*1 形質制御転写因子：DNA に結合して特定の遺伝子の転写を調節するタンパク質を「転写因子」と呼ぶ。その中でも、細胞の運命決定に関与する重要な転写因子を指す。

*2 相互排他的：一方の存在が他方を阻害・抑制することで、双方が共存しない状態を指す。

*3 クロマチン：DNA とタンパク質の複合体。遺伝子発現や細胞のプログラム制御に重要な役割を果たす。

<発表雑誌>

npj Precision Oncology (DOI: <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00860-6>)

<論文タイトル>

Lethal co-expression intolerance underlies the mutually exclusive expression of ASCL1 and NEUROD1 in SCLC cells

<著者>

渡邊 裕文^{1),2)}、井上 裕介¹⁾、土屋 一夫^{1),2)}、朝田 和博³⁾、鈴木 誠⁴⁾、小川 博⁵⁾、棚橋 雅幸⁶⁾、渡邊 拓弥⁶⁾、松浦 駿⁷⁾、安田 和世^{4),8)}、大西 一平⁹⁾、妹川 史朗¹⁰⁾、安井 秀樹¹⁾、柄山 正人^{1),11)}、鈴木 勇三¹⁾、穂積 宏尚¹⁾、古橋 一樹¹⁾、榎本 紀之¹⁾、藤澤 朋幸¹⁾、船井 和仁¹²⁾、新村 和也²⁾、梶村 春彦^{2),13)}、乾 直輝^{1),14)}、須田 隆文¹⁾

<研究グループ>

1) 浜松医科大学 内科学第二講座、2) 浜松医科大学 腫瘍病理学講座、3) 静岡県立総合病院 呼吸器内科、4) 静岡県立総合病院 病理診断科、5) 聖隷三方原病院 病理診断科、6) 聖隷三方原病院 呼吸器外科、7) 藤枝市立総合病院 呼吸器内科、8) 藤枝市立総合病院 病理診断科、9) 磐田市立総合病院 病理診断科、10) 磐田市立総合病院 呼吸器内科、11) 浜松医科大学 医学部附属病院腫瘍センター、12) 浜松医科大学 外科学第一講座、13) 佐々木研究所、14) 浜松医科大学 臨床薬理学講座

<研究支援>

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 JP21K16139、JP23K15205、武田科学振興財団(2022年度医学系研究助成)、金原一郎記念医学医療振興財団(第37回基礎医学医療研究助成金)、浜松医科大学学内研究プロジェクト(研究代表者：井上裕介)の支援によって行われま

した。

<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 内科学第二講座
 〒431-3192 浜松市中央区半田山1-20-1
 助教 井上 裕介
 Tel: 053-435-2263 Fax: 053-435-2354
 E-mail: yinoue@hama-med.ac.jp

<参考図>

小細胞肺癌における ASCL1 と NEUROD1 の共発現による細胞毒性のメカニズム

