

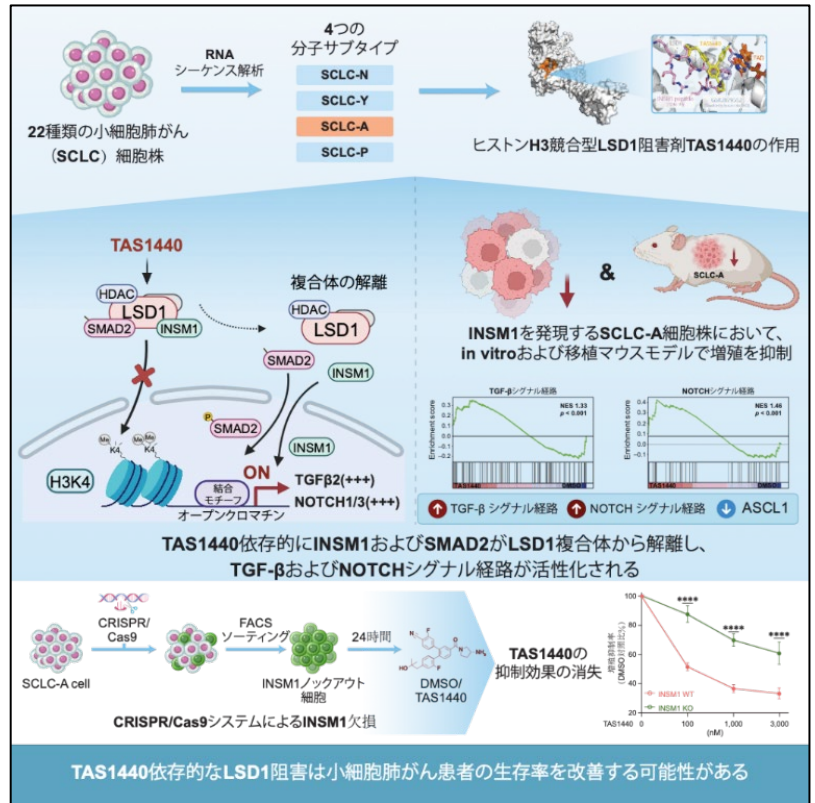
(添付資料)

■研究の背景

小細胞肺癌（SCLC）は肺癌の中でも進行が非常に速く、再発率が高いことから、現在でも治療が難しいがんの一つとされています。近年の研究により、SCLCは遺伝子発現の特徴に基づいて複数の分子サブタイプに分類できることが明らかになり、それぞれ異なる分子機構によってがん細胞の性質が維持されていると考えられています。しかし、これらの分子機構を標的とした有効な治療法はまだ十分に確立されていません。

近年、がん細胞における遺伝子発現の制御には、「エピジェネティック制御」^{注7)}と呼ばれる仕組みが重要な役割を果たすことが明らかになってきました。その中でも、ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 は、遺伝子発現を調節する重要な因子として注目されています。おり、有望な治療標的として注目されています。一方で、これまでに臨床開発が進められてきた LSD1 阻害剤の多くは不可逆的な結合様式をとることから、標的由来毒性や長期投与時の安全性に関する課題が指摘されてきました。そのため、より選択性が高く、安全性に優れた次世代型の LSD1 阻害剤が望まれていました。

TAS1440 は、ヒストン H3 と競合することで LSD1 の酵素活性を阻害する新規の選択的 LSD1 阻害化合物です。基礎研究において、SCLC に対する作用が報告されていましたが、どのような分子機構を通じて抗腫瘍作用を示すのかについては、これまで十分に解明されていませんでした。



■研究成果のポイント（詳細）

1. SCLCの分子サブタイプと薬剤感受性の関係を解明

22種類のSCLC細胞株のRNAシーケンス解析を行い、SCLCを4つの分子サブタイプ（SCLC-N、SCLC-Y、SCLC-A、SCLC-P）に分類しました。TAS1440に対する感受性を評価した結果、ASCL1を特徴とするSCLC-Aサブタイプにおいて、LSD1阻害剤TAS1440が特に強い増殖抑制効果を示すことが明らかになりました。

2. INSM1-SMAD2-LSD1転写複合体を解離させることを発見

SCLC-A細胞では、転写因子INSM1やSMAD2がLSD1と複合体を形成し、がん細胞の増殖に関わる遺伝子発現を調節していることが分かりました。TAS1440はLSD1の酵素活性の阻害に加えて、この転写抑制複合体を解離させることが明らかになりました。

3. 腫瘍抑制シグナル経路（TGF-β）およびNOTCH）の活性化

TAS1440によってINSM1およびSMAD2がLSD1複合体から解離すると、クロマチン構造が変化し、

TGF- β および NOTCH シグナル経路が活性化されることが分かりました。これにより、がん細胞の増殖を抑制する転写プログラムが誘導されることが示されました。

4. INSM1 依存的な抗腫瘍効果の実証

INSM1 を欠失させた細胞では、TAS1440 による増殖抑制効果が著しく減弱しました。この結果は、TAS1440 の抗腫瘍作用が INSM1 依存的な分子機構を介して発揮されることを示しています。

5. マウスモデルにおける TAS1440 の治療効果

SCLC-A 細胞を移植したマウスモデルにおいて、TAS1440 の経口投与により、腫瘍増殖を有意に抑制する抗腫瘍効果が認められました。

■用語解説

注 7) エピジェネティック制御：DNA 配列を変化させることなく、遺伝子の発現を調節する仕組みのこと。ヒストン修飾や DNA メチル化などによって遺伝子の働きが制御され、細胞の機能や性質を決定する重要な調節機構である。