



## 小細胞肺がんの新たな治療メカニズムを解明 ～がん細胞の増殖プログラムを書き換える新たな治療コンセプト～

千葉大学大学院医学研究院の田中知明教授、宮英博研究員と大鵬薬品工業株式会社の研究チームは、小細胞肺がん（SCLC）<sup>注1</sup>の増殖や生存に関する分子機構を検討した結果、LSD1（ヒストン脱メチル化酵素）<sup>注2</sup>というタンパク質の働きを阻害する化合物「TAS1440」が、特に神経内分泌型SCLCにおいて重要な転写因子 INSM1<sup>注3</sup>とLSD1の相互作用を阻害することで、分子ネットワークを大きく変化させてがん細胞の増殖を抑制する分子機構を明らかにしました。

本研究成果は、英国科学誌 Nature Communications に2026年3月25日に掲載されました。

（論文はこちら：[10.1038/s41467-026-70984-1](https://doi.org/10.1038/s41467-026-70984-1)）

### ■研究の背景

SCLCは肺がん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です。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確立されていません。

### ■研究成果のポイント（詳細は別添参照）

#### 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細胞株を4つの分子サブタイプに分類しTAS1440に対する感受性を評価した結果、SCLC-Aサブタイプにおいて、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転写抑制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<sup>注4</sup>がLSD1と複合体を形成して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<sup>注5</sup>およびNOTCH<sup>注6</sup>）の活性化

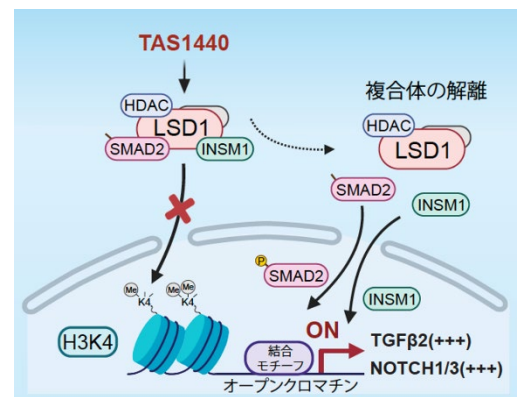
TAS1440によって INSM1 および SMAD2 が LSD1 複合体から解離すると、クロマチン構造が変化し、TGF-β および NOTCH シグナル経路が活性化されることが分かりました。これにより、がん細胞の増殖を抑制する転写プログラムが誘導されることが示されました。

#### 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による抗腫瘍作用が INSM1 依存的な分子機構を介して発揮されるため、増殖抑制効果が著しく減弱しました。

#### 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。



TAS1440 依存的に INSM1 及び SMAD2 が LSD1 複合体から解離し、TGF-β および NOTCH シグナル経路が活性化される

## ■今後の展望

本研究は、SCLCにおける遺伝子発現制御の仕組みを理解する上で重要な成果であり、新しい治療標的の可能性を示しています。特に、SCLC-A サブタイプにおいて、LSD1 阻害を標的とした治療アプローチが有効な個別化医療の選択肢となり得る分子基盤が示され、従来の抗がん剤とは異なる新しいコンセプトとして期待されます。本研究で得られた知見は、将来的な SCLC 治療戦略の研究基盤として、LSD1 阻害を応用したより効果的な治療法の開発につながることを期待されます。

## ■用語解説

**注 1) 小細胞肺癌 (SCLC) :** 肺癌の一種で、神経内分泌細胞に由来すると考えられている。進行が非常に速く、転移や再発が起りやすいことから、治療が難しいがんとして知られている。

**注 2) LSD1 (ヒストン脱メチル化酵素) :** ヒストンと呼ばれるタンパク質のメチル化状態を調節する酵素で、遺伝子の発現を制御する役割を持つ。エピジェネティック制御に関わる因子の一つ。

**注 3) INSM1 :** 神経内分泌細胞の分化や機能に関与する転写因子。SCLC などの神経内分泌腫瘍で高発現することが知られており、腫瘍細胞の特徴維持や増殖に関与すると考えられている。

**注 4) SMAD2 :** TGF- $\beta$  シグナル経路に関与する細胞内シグナル伝達タンパク質。リン酸化されることで核内に移行し、遺伝子発現を調節することで細胞の増殖や分化を制御する。

**注 5) TGF- $\beta$  シグナル経路 :** 細胞の増殖、分化、細胞死などを調節する重要なシグナル伝達経路。がんの初期段階では腫瘍抑制的に働くことが多いが、進行段階では腫瘍促進に関与する場合もある。

**注 6) NOTCH シグナル経路 :** 細胞の分化や発生過程に関わる重要なシグナル伝達経路。細胞運命の決定に関与し、がんの種類によって腫瘍抑制または腫瘍促進の働きを示すことがある。

## ■研究プロジェクトについて

本研究は、大鵬薬品工業株式会社の研究資金および日本学術振興会科学研究費助成事業 (KAKENHI) (19H03708、20K08397、21H02974、23K17429、19K07635、18K07439)、武田科学振興財団、内藤記念科学振興財団、ノバルティス科学振興財団 (日本)、高松宮妃癌研究基金、および次世代ホルモンアカデミー寄附研究部門 (Next Generation Hormone Academy for Human Health & Longevity) の支援を受けて実施されました。

## ■論文情報

**タイトル :** LSD1 inhibitor, TAS1440, disrupts INSM1-LSD1 complex activating tumor-suppressive pathways via transcriptional reprogramming in neuroendocrine SCLC

**著者 :** Takumitsu Machida, Yingbo Gong, Sayaka Tsukioka, Atsushi Onodera, Akitoshi Nakayama, Naoko Hashimoto, Takahiro Fuchigami, Motoi Nishimura, Tomohiro Ogino, Ryota Kurimoto, Yasufumi Uematsu, Hidemi Suzuki, Hongye Yu, Mingyang Chen, Masataka Yokoyama, Ikki Sakuma, Yuki Taki, Takashi Kono, Takashi Miki, Shinichiro Motohashi, Yusuke Kawashima, Osamu Ohara, Satoshi Yamashita, Tatsuya Suzuki, Ryo Hatanaka, Yasuo Kodama, Shuichi Ohkubo and Tomoaki Tanaka

**雑誌名 :** Nature Communications

**DOI :** [10.1038/s41467-026-70984-1](https://doi.org/10.1038/s41467-026-70984-1)

<本研究に関するお問い合わせ>

千葉大学大学院医学研究院/災害治療学研究所 教授 田中知明

TEL : 043-226-2170 E-mail : tomoaki[at]restaff.chiba-u.jp

<広報に関するお問い合わせ>

千葉大学広報室

TEL : 043-290-2018 E-mail : koho-press[at]chiba-u.jp

※[at]を@に置き換えてください。

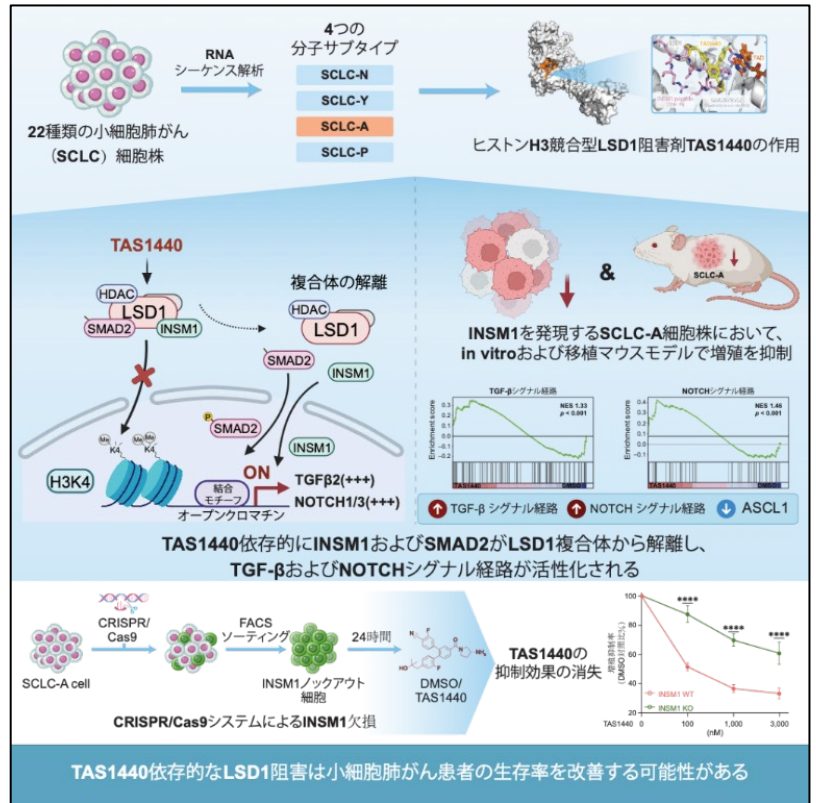
(添付資料)

■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」<sup>注7)</sup>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- $\beta$  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。