

2025 年 4 月 30 日

慶應義塾大学医学部
科学技術振興機構（JST）

難治性癌の代表・小細胞肺癌の治療に新たな光 ー非神経内分泌タイプの小細胞肺癌にIGF1R阻害剤が有効な可能性ー

慶應義塾大学医学部内科学（呼吸器）教室の安田浩之准教授、同大学院医学研究科の福島貴大（大学院生）、同医化学教室の佐藤俊朗教授らの研究チームは、33 人の小細胞肺癌患者から「オルガノイド」（注 1）を樹立し、一部の小細胞肺癌（非神経内分泌タイプ）が IGF-1 と呼ばれる増殖因子に強く依存して増殖していること、IGF-1 の受容体である IGF1R に対する阻害剤が新しい治療薬の 1 つとして有効である可能性を見出しました。

小細胞肺癌は、癌の病態解明が進んでおらず有効な治療法に限られる病気です。手術できない小細胞肺癌患者の 5 年生存率は 10%以下であり、難治性癌の代表とされています。

研究チームは、総計 33 例の小細胞肺癌患者組織から 40 種類の小細胞肺癌オルガノイドを樹立しました。近年、小細胞肺癌は遺伝子発現のパターンから 4 つのタイプ（ASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1）に分かれることがわかっており、タイプごとに特効薬となる治療法の確立が期待されています。研究チームの確立したオルガノイドには、これら 4 タイプが含まれ、全体の約 3 割にあたる非神経内分泌タイプ（POU2F3、YAP1 タイプ）の小細胞肺癌は、IGF-1（インスリン様増殖因子）による刺激によって増えることがわかりました。さらに、研究チームは動物モデルを用い、IGF-1 の受容体である IGF1R に対する阻害剤（IGF1R 阻害剤）による治療がこれらのタイプの小細胞肺癌治療に有効であることを見出しました。これらの研究により、難治性癌の代表であり有効な治療薬に限られる小細胞肺癌で、IGF1R 阻害剤を用いた新たな治療法開発（個別化医療）に発展することが期待できます。

本研究成果の詳細は、2025 年 4 月 30 日（英国時間）に英科学誌 *Nature Cancer* 電子版に掲載されます。

1. 研究の背景と概要

小細胞肺癌は肺癌全体の約 15%を占める病気で、日本でも年間 2 万人程度の新規患者が発生しています。小細胞肺癌の発症には喫煙が深くかかわっていることが知られています。また、小細胞肺癌は、進行が早く遠隔転移も起こしやすいことから、手術によって治療できるケースは稀（まれ）で、抗癌剤による化学療法が治療の主役となっています。

小細胞肺癌に有効な抗癌剤として、シスプラチンやエトポシドといった従来からの抗癌剤があります。しかし、治療成績は十分ではありません。また、最近では、免疫力を活かして癌細胞を攻撃する免疫チェックポイント阻害薬が使用できるようになりましたが、それらを用

いても長期の病状コントロールは困難で、手術のできない小細胞肺癌患者の 5 年生存率は 10%未満にとどまっています。このようなことから、小細胞肺癌患者の治療成績向上に向けたさらなる病気の原因解明と新たな治療法開発が急務となっています。

従来の小細胞肺癌研究では、癌細胞株やマウスモデルを用いた研究が先行して行われてきました。しかしながら、これらの研究モデルでは実際の臨床で見られる多種類の癌の特徴を十分に反映することができず、疾患原因の理解や新規治療法開発を効率的に進めることが困難な状況でした。近年、オルガノイド培養技術が開発され、患者由来の癌オルガノイドが病気の原因や有効な治療法を知るためにとても効率的なツールであることが多くの種類の癌で報告されてきています。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

主要な発見：

1) 小細胞肺癌患者からオルガノイドライブラリーを構築

研究チームは、小細胞肺癌患者の多様な検体から効率的に小細胞肺癌オルガノイドを樹立する方法を開発しました。

最終的に 33 名の患者から書面による研究への同意をいただき、40 種類からなる小細胞肺癌オルガノイドライブラリーを構築しました（図 1）。これにより、今後、小細胞肺癌の病気の原因解明や治療法開発を行う上で効率的な研究リソースを構築しました。

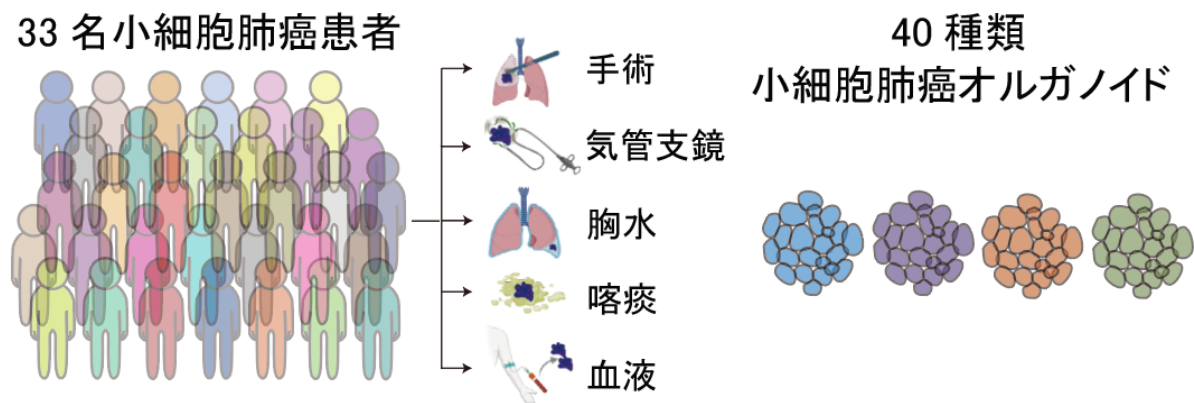


図 1 小細胞肺癌オルガノイドライブラリーの構築

2) 非神経内分泌タイプ小細胞肺癌は IGF-1・IGF1R 経路の活性化無しでは増殖できない

最近の研究で、小細胞肺癌が ASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1 という転写因子（注 2）の発現に基づいて 4 つのグループに分類できることが報告されています。研究グループは、構築したオルガノイドライブラリーに対して遺伝子発現情報を詳細に解析した結果、構築したライブラリーにもこれら 4 つのグループが存在することが確認され、本ライブラリーが臨床における多様性を維持したライブラリーであることが確認されました。

一般に、癌でない正常の細胞は、増えるためのスイッチを押す“増殖因子”の刺激によって増殖します。一方、癌細胞は、遺伝子の異常によって増殖のスイッチが押され続けている状態になっており、増殖し続けることが問題となっています。こうした癌細胞であっても、遺伝子の異常に加えて、いくつかの増殖因子がないと増えないことがあります。

研究グループは、樹立した 40 種類のオルガノイドに対して様々な増殖因子を添加し、オルガノイドの増殖能を評価しました。その中で、非神経内分泌タイプ（POU2F3、YAP1）の小細胞肺癌オルガノイドが、IGF-1（インスリン様増殖因子）という増殖因子に高度に依存して増殖していることを初めて突き止めました（図 2）。つまり、非神経内分泌タイプ小細胞肺癌が、IGF-1 なしでは増殖できないことを世界で初めて明らかにしました。

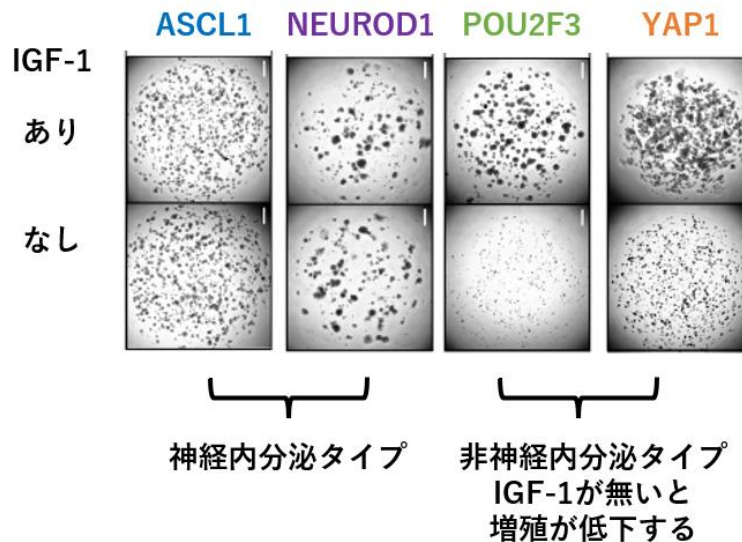


図 2 POU2F3 および YAP1 タイプ小細胞肺癌は IGF-1 がないと増殖できない

3) 非神経内分泌タイプの小細胞肺癌に対して IGF1R 阻害剤が有効である

非神経内分泌タイプの小細胞肺癌オルガノイドが IGF-1 とその受容体である IGF1R 経路の活性化なしでは増殖できないという上記の知見から、研究グループは、非神経内分泌タイプ小細胞肺癌に対して既存の IGF1R 阻害剤が有効であるのではないかと仮説を立て検証実験を行いました。

具体的には、シャーレの中に IGF1R 阻害剤を添加することで、非神経内分泌タイプ小細胞肺癌オルガノイドの増殖が低下するかを検証するとともに、マウスを使った動物モデルで非神経内分泌タイプ小細胞肺癌オルガノイドを移植し、マウス体内で腫瘍を形成させたのちに IGF1R 阻害剤を投与し腫瘍形成スピードが低下するかを検証する実験を行いました。

その結果、IGF1R 阻害剤によってシャーレの中のオルガノイドの増殖もマウス体内での腫瘍形成スピードも著しく低下することが分かりました（図 3）。これらのことから、非神経内分泌タイプの小細胞肺癌に対する治療薬として IGF1R 阻害剤が有効であるという知見を得ました。

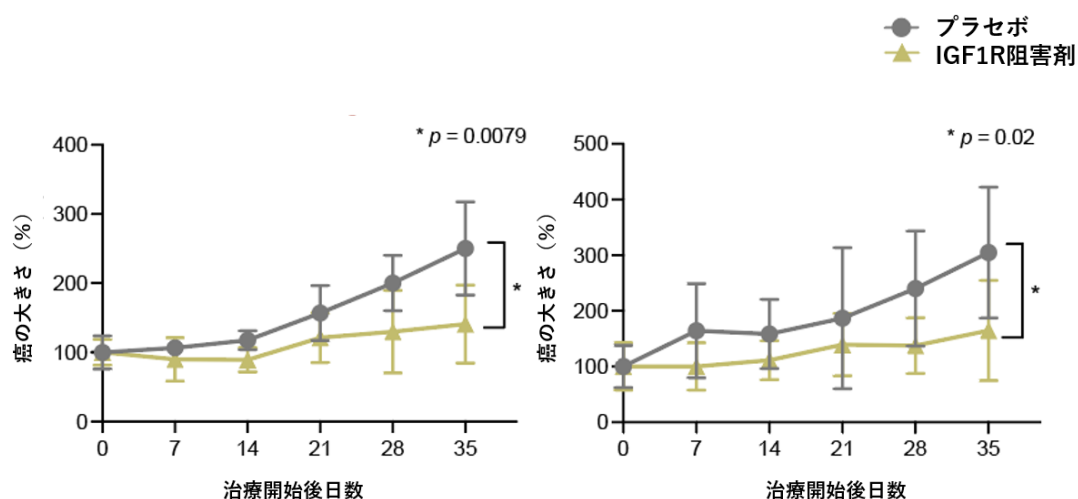


図3 IGF1R 阻害剤が非神経内分泌タイプ小細胞肺癌に有効である

IGF1R 阻害剤が YAP1 タイプ小細胞肺癌のマウス体内での腫瘍形成を抑制した (2 種類の小細胞肺癌オルガノイドのデータ)。

研究の社会的意義と展望：

本研究は、難治性癌の代表の 1 つである小細胞肺癌の病気の病態解明を行うとともに、小細胞肺癌の一部に有効な治療薬となる可能性を見出しました。

現在まで、小細胞肺癌領域では有効な治療薬が限られ、治療成績の向上が十分には認められていません。本研究によって「非神経内分泌タイプの小細胞肺癌であることを検査したうえで IGF1R 阻害剤を使用する」といった、小細胞肺癌領域における個別化医療開発につながる事が期待できます (図 4)。

また、本研究で構築した小細胞肺癌オルガノイドライブラリーは、本研究のみならず、世界中の多くの研究者にとって強力な研究リソースであり、これを用いることで小細胞肺癌の原因解明、治療薬開発スピードを飛躍的に向上させることが期待できます。

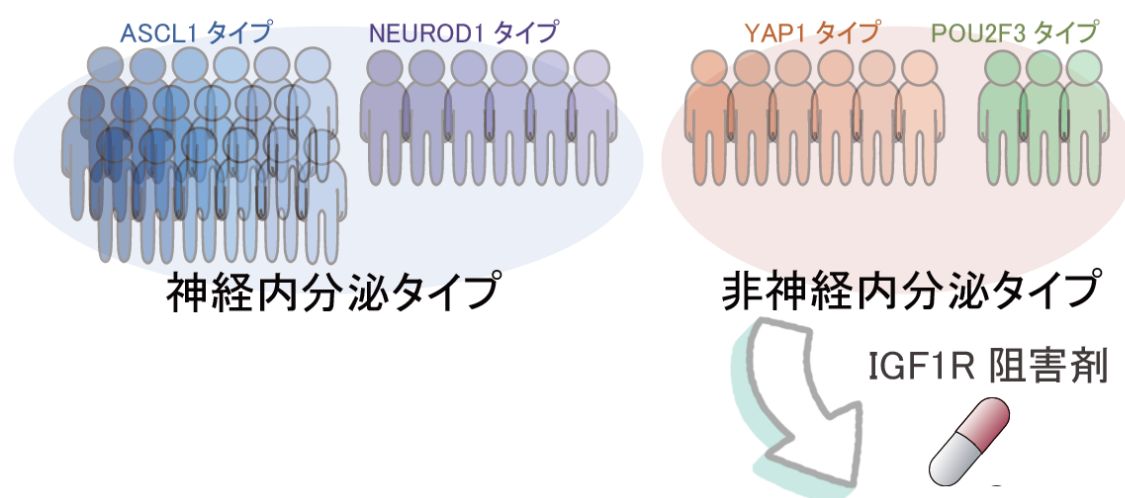


図4 小細胞肺癌における個別化医療への発展

3. 特記事項

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）「次世代がん医療創生研究事業「がん多階層フェノタイプの理解に基づいた先端的創薬システムの開発」、革新的先端研究開発支援事業「新しい4次元モデルシステムを用いた腸管線維化疾患の病態解明」、次世代がん医療創生研究事業「肺癌オルガノイドライブラリー統合解析による癌の不均一性の解明と新規治療標的同定」、革新的がん医療実用化研究事業「肺癌オルガノイドライブラリーを用いた肺癌フェノタイプ多様性を規定する分子基盤解明と新規治療標的同定」、科学技術振興機構（JST）「創発的研究支援事業「非癌肺オルガノイドを用いた発癌プロセス本態解明と先制医療への応用」（JPMJFR2215）、ムーンショット型研究開発事業「生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦」（JPMJMS2022）、戦略的創造研究推進事業 ERATO「佐藤オルガノイドデザインプロジェクト」（JPMJER2303）、JSPS 科研費（JP21H02765, JP22K08290, JP22KJ2670）、「日本学術振興会特別研究員」、潮田記念基金「博士課程学生研究支援プログラム」、「森正文肺癌制圧寄付研究講座」、「高橋産業経済研究財団」の支援によって行われました。

4. 論文

タイトル：An organoid library unveils subtype-specific IGF-1 dependency via a YAP-AP1 axis in human small cell lung cancer

タイトル和訳：ヒト小細胞肺癌オルガノイドライブラリーを用いた YAP-AP1 経路を介したサブタイプ特異的 IGF-1 依存性の解明

著者名：福島貴大、戸ヶ崎和博、浜本純子、江本桂、胡谷俊樹、光石彬史、杉原快、篠崎太郎、岡田真彦、斎藤彩夏、高岡初誉、伊藤史磨、茂松梨咲、太田悠木、高橋シリラット、股野麻未、紅林泰、扇野圭子、佐藤崇、川田一郎、朝倉啓介、菱田智之、浅村尚生、池村辰之介、寺井秀樹、副島研造、小田真由美、藤井正幸、福永興壱、安田浩之、佐藤俊朗

掲載誌：Nature Cancer

DOI：10.1038/s43018-025-00945-y

【用語解説】

- (注1) オルガノイド：従来の細胞培養技術では多くの細胞はシート状に培養されている。オルガノイドは細胞増殖の足場となるジェルと増殖因子と呼ばれる細胞の増殖を促す分子を含む培養液により、立体的な細胞塊を形成するように育てられた培養細胞を指す。1つの幹細胞から生体内の組織に似た構造を培養皿の中で作り出すことが可能であり、肺、胃、小腸、大腸、膵臓、肝臓など、様々な組織の正常細胞および癌幹細胞を無限に増やすことが可能である。
- (注2) 転写因子：DNAに直接結合し、遺伝子の発現を亢進あるいは抑制するタンパク質。多くのシグナルの下流には転写因子があり、転写因子の活性を通じて遺伝子発現および細胞機能を制御している。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部内科学（呼吸器）教室
准教授 安田 浩之（やすだ ひろゆき）

慶應義塾大学医学部医化学教室
教授 佐藤 俊朗（さとう としろう）

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：飯塚・岸
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612

E-mail：med-koho “AT” adst.keio.ac.jp ※E-mail アドレスは AT の部分を@に変えてください。

<https://www.med.keio.ac.jp>

科学技術振興機構広報課

TEL：03-5214-8404 FAX：03-5214-8432

E-mail：jstkoho “AT” jst.go.jp ※E-mail アドレスは AT の部分を@に変えてください。

【JST 事業に関するお問い合わせ先】

科学技術振興機構創発的研究推進部
東出 学信（ひがしで たかのぶ）

TEL：03-5214-7276 FAX：03-6268-9413

E-mail：souhatsu-inquiry “AT” jst.go.jp ※E-mail アドレスは AT の部分を@に変えてください。