

令和8年6月18日
学校法人獨協学園
獨協医科大学

神経/神経内分泌細胞の機能制御に関わる転写抑制因子の発現抑制機構を解明

獨協医科大学病理学講座の矢澤華子講師、矢澤卓也教授、金野晃大大学院生らの研究グループは、神経/神経内分泌細胞の機能制御に関わる転写抑制因子 Repressor element 1-silencing transcription factor (REST) の発現抑制機構を解明しました。本研究は、神経内分泌形質を保持する神経内分泌肺癌細胞において、REST が miRNA-375-3p 及び REST プロモーター・エンハンサーの過メチル化、ヒストン脱アセチル化により極度に発現抑制されていることを見出したものであり、その研究成果は、American Journal of Pathology 誌に 2026 年 6 月 18 日付けでオンライン掲載されました。

[研究の概要]

神経/神経内分泌細胞は人体において感覚・運動・ホルモン産生に関わる特殊な細胞であり、特異な遺伝子発現パターンをとることでその細胞形質を維持しています。神経/神経内分泌細胞特異的に発現している分子をコードする遺伝子のプロモーター・エンハンサーには RE1 配列が存在しており、REST はその配列に結合することにより遺伝子発現を抑制します。つまり REST を発現していないことが、神経/神経内分泌細胞においてその細胞形質を維持するために重要な条件になります。病理学講座研究グループはこれまで神経内分泌細胞特異的分子の発現には REST を欠如することが重要であることを報告してきました (Pathol Int 62:232-245, 2012; J Mol Histol 53:437-448, 2022; Am J Pathol 192:847-861, 2022)。今回の研究により、神経内分泌肺癌細胞においては二重の REST 発現抑制機構により REST 発現が厳格に抑制されていることが明らかになりました。この発見により、神経/神経内分泌細胞における REST 遺伝子の発現抑制機構が完全に解明されたこととなります。

[研究の意義]

神経内分泌肺癌はヒトに発生する悪性腫瘍の中でも最も予後不良な疾患です。近年の研究により、予後不良の一因として神経内分泌肺癌に存在する分化可塑性 (plasticity)、腫瘍内異質性 (heterogeneity) が取り上げられており、REST を発現する神経内分泌肺癌 (POU2F3 type) の存在も報告されています。今回の発見はこれら分化可塑性、腫瘍内異質性にも密接に関わるものであり、神経内分泌癌、神経内分泌肺癌に関する最先端研究に強いインパクトをもたらしたと言えます。

[今後の展望]

今回の発見は、神経内分泌肺癌に存在する分化可塑性、腫瘍内異質性が、遺伝子異常ではなく microRNA、エピジェネティクスによりもたらされている事を証明しており、microRNA を含めた今後のエピジェネティクス研究が予後不良な悪性腫瘍に対する新たな治療法確立へのブレイクスルーになるものと思われます。病理学講座では引き続き予後不良がんに対する新規治療法に結びつく研究活動に邁進してまいります。

[論文情報]

タイトル：Dual mechanisms underlie the repression of REST expression in lung neuroendocrine carcinoma cells

著者名：Koudai Konno, Hanako Sato-Yazawa, Jun Ishii, Korehito Kashiwagi, Masami Iwamoto, Tadasuke Miyazawa, Kakeru Kohno, Masato Onozaki, Shuhei Noda, Chie Miyata-Hiramatsu, Hiroaki Shimoyamada, Takuya Yazawa

掲載誌：American Journal of Pathology

DOI：https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2026.05.010

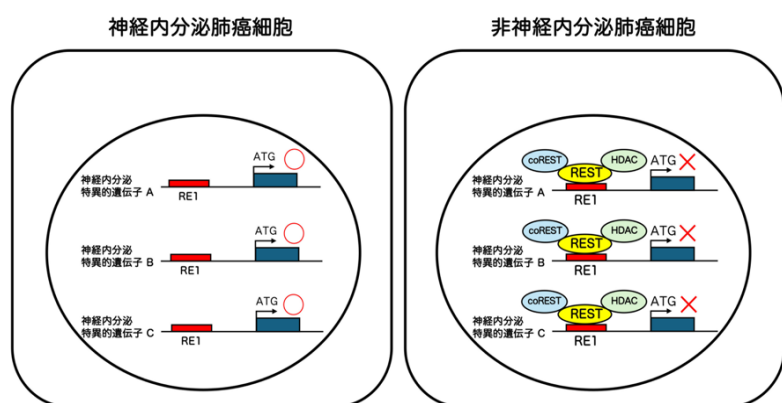
[研究支援]

本研究は、科研費(21K06893, 24K10111)及び獨協医科大学研究助成金の助成を受けて行われました。

[研究内容]

近年の遺伝子解析の進歩により、主たる神経内分泌肺癌である小細胞癌 (small cell lung carcinoma: SCLC) には、優位に発現している特異的転写因子により少なくとも3種のサブタイプが存在することが明らかになっている (ASCL1 が優位に発現しているタイプ (SCLC-A)、NEUROD1 が優位に発現しているタイプ (SCLC-N)、POU2F3 が優位に発現しているタイプ (SCLC-P))。SCLC-A、SCLC-N では神経内分泌マーカーであるクロモグラニン A (chromogranin A: CHGA) やシナプトフィジン (synaptophysin: SYP) の発現が見られるのに対し、SCLC-P ではその発現が無い。また神経内分泌肺癌に分類される大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) においても

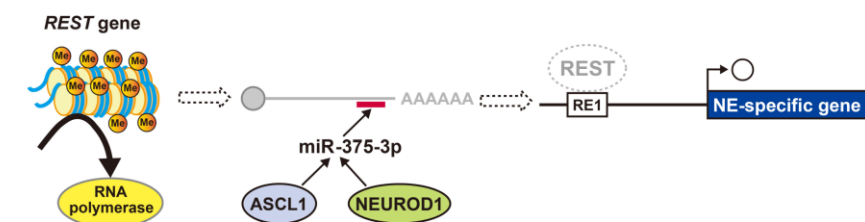
ASCL1 及び NEUROD1 が高発現しており、CHGA 及び SYP 発現が見られる。CHGA 及び SYP の発現は REST により制御されている (Pathol Int 62:232-245, 2012) (左図) ことから、神経内分泌肺癌における REST 発現抑制機構について、microRNA 及びエピジェネティクスの観



点から、SCLC-A、SCLC-N、SCLC-P を比較する形で検討した。

その結果、神経内分泌肺癌で高発現している microRNA のうち、ASCL1 及び NEUROD1 が *miR-375-3p* 遺伝子に存在するスーパーエンハンサーを活性化することにより *miR-375-3p* を誘導することが明らかになるとともに、*REST* 遺伝子の 3'-untranslated region に *miR-375-3p* が結合することにより *REST* 発現を抑制していることが判明した。さらに *REST* 遺伝子のプロモーター・エンハンサー領域には CpG アイランドが存在し、SCLC-A、SCLC-N においてはその領域に過メチル化、ヒストン脱アセチル化が起こっていることも明らかになった。以上の結果より、SCLC-A 及び SCLC-N においては、*miR-375-3p* 及び *REST* 遺伝子に対するエピジェネティック要因が *REST* 発現を厳格に抑制していることが明らかになった（下図）。

神経内分泌肺癌細胞



非神経内分泌肺癌細胞



図中の用語説明

coREST: co-repressor of REST

HDAC: histone deacetylase

NE-specific gene: 神経内分泌特異的遺伝子

Me: methylated (メチル化)

Ac: acetylated (アセチル化)

本件に関するお問い合わせ先

獨協医科大学病理学講座 矢澤 卓也 (やざわ たくや)

電話 (代表) 0282-87-2129 e-mail: tkyazawa@dokkyomed.ac.jp