

2025年2月28日

東京医科大学

スマークエーフォー

## SMARCA4欠損肺腺がんに対する個別化医療の可能性

～ATR阻害剤の応用でDNA複製ストレス増幅を利用したがん治療戦略に期待～

### 【概要】

東京医科大学（学長：宮澤啓介／東京都新宿区）医学総合研究所 未来医療研究センターゲノムストレス応答学部門 塩谷文章 教授(特任)、広島大学大学院医系科学研究科 細胞分子生物学研究室 矢野公義 助教らの研究グループは、Merck KGaA 社と共同で、ATR阻害剤と PARP 阻害剤の併用が、SMARCA4 欠損肺腺がん細胞の増殖を効果的に抑制することを明らかにしました。

がん細胞は DNA 複製ストレス（**注1**）を受けやすく ATR への依存度が増すことで、ATR 阻害剤に対する感受性が高いことが知られています。研究グループは、SWI/SNF 複合体（**注2**）が機能しない複数のがん細胞を解析し、特に SMARCA4 欠損肺腺がん細胞が ATR 阻害剤に高い感受性を示すことを明らかにしました。さらに、SMARCA4 欠損により DNA の折りたたみ方が変化し、ヘテロクロマチン（固く凝集した DNA）領域の増加が DNA 複製ストレスを悪化させること、加えて DNA 修復酵素である PARP の阻害により DNA 複製ストレスがさらに増幅し、ATR 阻害剤の効果が向上することを発見しました（**図1**）。

本研究は、ATR/PARP 阻害剤併用療法が SMARCA4 欠損肺腺がんに対する有望な個別化治療戦略となる可能性を示しており、ATR 阻害剤を応用した新たながん治療法の開発が期待されます。

本研究成果は 2025 年 1 月 28 日に国際学術誌 Cell Death Discovery に掲載されました。

### 【本研究のポイント】

- 肺腺がん患者の一部では、がん抑制遺伝子の機能喪失型変異が認められますが、有効な治療法が見つかりません。
- クロマチン構造を制御する SWI/SNF 複合体欠損細胞を用いたスクリーニングにより、特に SMARCA4 欠損肺腺がん細胞で ATR 阻害剤と PARP 阻害剤の併用が強い細胞傷

害効果を示すことを明らかにしました。

- PARP タンパク質の酵素活性を阻害すると、ヘテロクロマチンが増加し、複製フォーク進行と細胞生存における ATR 依存性を増強することを発見しました。
- SMARCA4 欠損肺腺がん細胞はもともと複製ストレスが高いことに加え、PARP 阻害剤により複製ストレスが増幅すると、DNA 分解酵素によって致命的な DNA 損傷が生じることを明らかにしました。
- SMARCA4 欠損肺腺がんの異種移植モデルにおいて、ATR 阻害剤と PARP 阻害剤の併用が、ATR 阻害剤単独よりも腫瘍増殖を強く抑制することを実証しました。

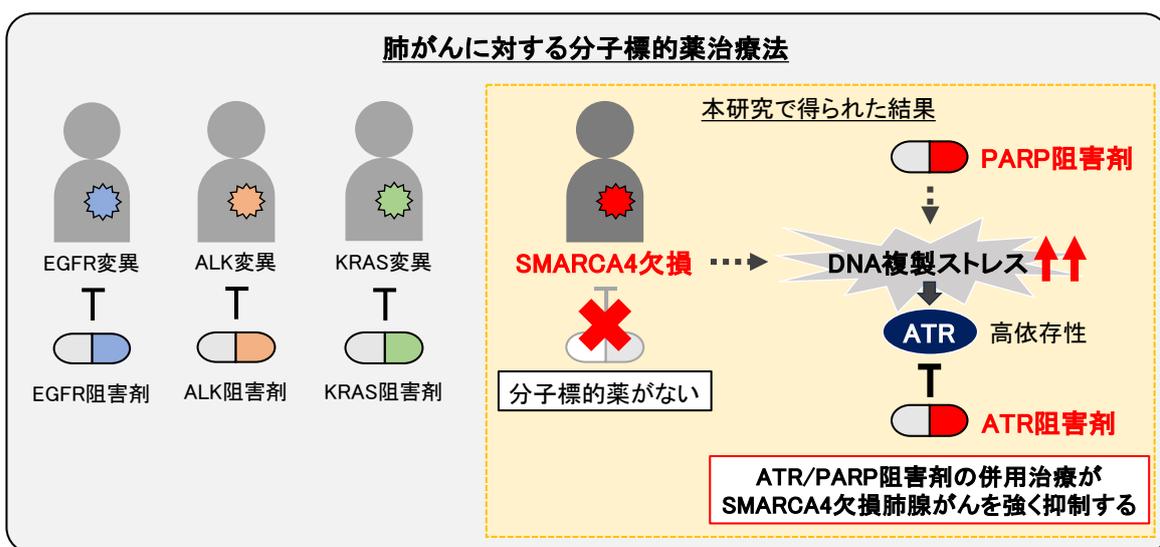


図1 本研究から得られたSMARCA4欠損肺腺がんに対するATR/PARP阻害剤を用いた新たな分子標的薬治療法の可能性

### 【研究の背景】

近年、ゲノム DNA 配列解析技術の飛躍的な進歩により、がん患者の腫瘍の遺伝子変異を検査し、検出された変異に応じた分子標的薬による治療が可能になりました。肺癌の分子標的治療薬（注3）として、EGFR 変異、ALK 変異、KRAS 変異に対する阻害剤などが承認されていますが、これらの変異をもたない肺癌には有効な分子標的薬治療法が限られています（図1）。SWI/SNF クロマチン再構成複合体（SWI/SNF 複合体）は、クロマチン構造を適切に制御し、遺伝子転写や DNA 修復に関わるがん抑制因子です。肺腺がんでは、SMARCA4, ARID1A, PBRM1 などの SWI/SNF 複合体の構成因子に変異が見られますが、多くはタンパク質が産生されない欠損型変異であり、直接標的とすることが困難です。そのため、これらの欠損型がん細胞が依存する弱点を標的とした新たな治療法の開発が求められています。

ATR タンパク質は、DNA 複製ストレスに対応する役割を担っており、DNA 複製ストレスが高まっているがん細胞では ATR ががんの弱点になると考えられています。このことから、ATR 阻害剤が開発され、がん治療への有効性を検証する臨床試験が進められています。私たちは以前、SMARCA4 欠損肺腺がん細胞では DNA 複製ストレスが高まり、ATR 阻害剤に対して高い感受性を示すことを報告しました（Kurashima et al., NAR Cancer, 2020）。

本研究は Merck KGaA 社との共同で、経口投与可能な新規 ATR 阻害剤を用いて、

SWI/SNF 複合体に欠損型変異をもつ肺腺がん細胞への有効性を評価しました。また、ATR 阻害剤の治療効果を向上させる薬剤を探索し、最適な併用療法を検討しました。さらに、クロマチン構造の変化が引き起こす DNA 複製ストレスに着目し、ATR 阻害剤の作用機序の解明にも取り組みました。

### 【本研究で得られた結果・知見】

DNA 複製ストレスは、さまざまな悪性腫瘍に共通する特徴であり、がんに関連する遺伝子変異や薬剤への曝露の両方から生じます。本研究では、SWI/SNF 複合体の構成因子である SMARCA4, ARID1A, PBRM1 に欠損型変異をもつ肺腺がん細胞を用いて、ATR 阻害剤と DNA 損傷応答に関係するタンパク質に対する阻害剤(ATM 阻害剤、DNA-PK 阻害剤、PARP 阻害剤) の併用治療の有効性を評価しました。その結果、SMARCA4 欠損肺腺がん細胞では、ATR 阻害剤と PARP 阻害剤の併用によってがん増殖が強く抑制されることを見出しました。また、DNA 損傷レベルを調べた結果、DNA 複製期に重度の DNA 損傷を伴い、DNA 複製崩壊(注4)による細胞死が引き起こされることがわかりました(図2A)。

さらに、SMARCA4 欠損肺腺がん細胞を移植したマウスモデルでも、ATR 阻害剤と PARP 阻害剤の併用(間欠的 ATR 阻害剤+持続的 PARP 阻害剤の投与)が、ATR 阻害剤単独よりも腫瘍増殖を強く抑制することを実証しました(図2B)。

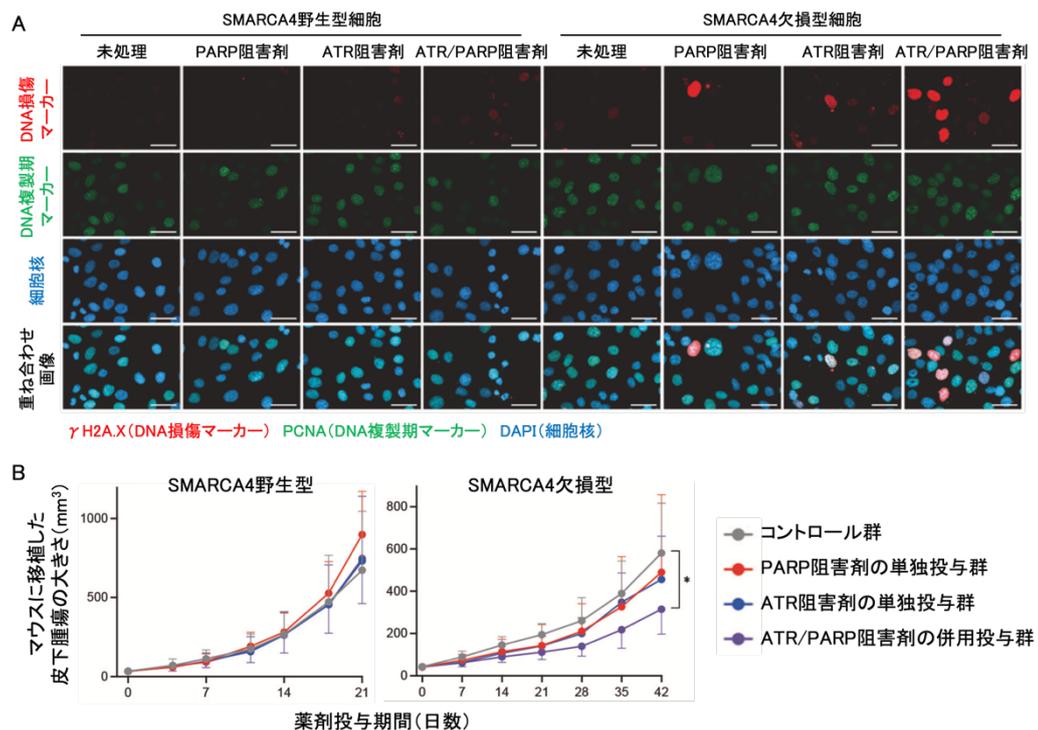


図2 SMARCA4欠損肺腺がん細胞に対するATR/PARP阻害剤のがん抑制効果  
A) 薬剤処理48時間後に細胞のDNA損傷レベルを解析した。  
B) がん細胞を移植したマウスに薬剤を経口投与して、腫瘍増殖を評価した。

次に私たちは、ATR 阻害剤と PARP 阻害剤によるがん抑制の作用機序を解析しました。DNA 複製ストレスが高い細胞では、ATR の働きを阻害すると、DNA 複製の進行を妨げ、複製装置が不安定となり、細胞死を引き起こすことが知られています。そこで、PARP 阻害剤が DNA 複製ストレスをさらに高める役割をもつのではないかと考えました。その結果、PARP 酵素活性を阻害するとクロマチンが凝集(ヘテロクロマチン化)し、DNA 複製

が妨げられることを見出しました。さらに、ヘテロクロマチンを解消する化合物を加えると、DNA複製停滞が回復し、DNA損傷レベルも減少しました。これにより PARP 阻害剤によって形成されるヘテロクロマチン構造が、ATR 阻害剤の殺細胞効果を高める要因となることを明らかにしました。このことは、PARP 阻害剤の効果として注目されている、PARP タンパク質のトラッピング (注5) に加えて、主に酵素活性阻害が DNA 複製ストレスの増幅に関与するという、これまで未解明であったメカニズムを明らかにしました。さらに、SMARCA4 は DNA 複製装置を保護する役割を持っています。そのため、SMARCA4 が欠損している細胞では、DNA 分解酵素 (Mre11 や Mus81) による攻撃を受けやすくなります。その結果、ATR 阻害剤と PARP 阻害剤を併用すると、深刻な DNA 損傷が引き起こされ、複製崩壊が発生し、がん細胞が死滅することが明らかとなりました (図3)。

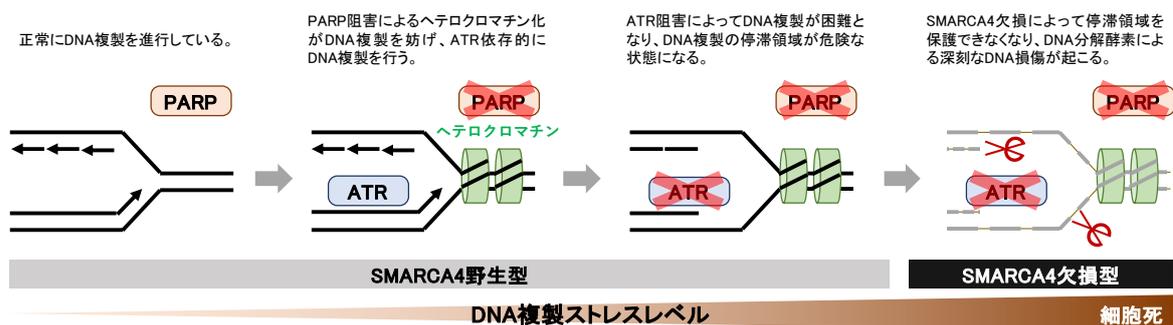


図3 SMARCA4欠損肺腺がん細胞に対するATR/PARP阻害剤の作用機序モデル

### 【今後の研究展開および波及効果】

これまでの前臨床・臨床研究から、DNA複製ストレスが高いがん細胞では ATR 阻害剤が有効であることが示唆されています。本研究では、SMARCA4 欠損と PARP 阻害剤の二つの要因によって DNA 複製ストレスが増幅し、ATR 阻害剤の効果が高まることを明らかにしました。SMARCA4 変異は肺腺がん以外にも、胃がん、大腸がん、卵巣小細胞がん、ラブドイド腫瘍などに確認されており、これらのがんに対しても ATR/PARP 阻害剤併用療法が有効な可能性があります。また、腫瘍におけるヘテロクロマチンレベルを解析することや、PARP 阻害剤によってヘテロクロマチンを増幅させることで、ATR 阻害剤との相乗効果を得る治療戦略が考えられます。

今後の研究展開として、患者腫瘍の遺伝子変異や治療歴などを基に、DNA複製ストレスレベルを簡便かつ高精度に評価できるバイオマーカー開発を進め、ATR 阻害剤の適応拡大と個別化医療の実現を目指します。これにより多くのがん患者に対する治療法の確立が期待されます。

### 【論文情報】

タイトル：PARP inhibition-associated heterochromatin confers increased DNA replication stress and vulnerability to ATR inhibition in SMARCA4-deficient cells

著者：Kimiyo Yano, Megumi Kato, Syoju Endo, Taichi Igarashi, Ryoga Wada, Takashi Kohno, Astrid Zimmermann, Heike Dahmen, Frank T. Zenke, Bunsyo Shiotani\*  
(\*：責任著者)

掲載誌名 : Cell Death Discovery

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02306-1>

### 【主な競争的研究資金】

本研究は、文部科学省科研費 基盤研究 B (課題番号: 23K24999)、若手研究 (課題番号: 22K18033)、内閣府 BRIDGE 事業 (研究開発と Society 5.0 との橋渡しプログラム) の支援を受け、Merck KGaA 社との共同研究として実施されました。

### 【用語の解説】

(注1) DNA 複製ストレス: 細胞が DNA 複製を正常に進行させることが困難になる状態。

(注2) SWI/SNF 複合体: 約 10 種類以上の異なるタンパク質で構成されており、そのうち SMARCA4 は ATP アーゼ活性を持つ主要な構成要素である。この複合体は、DNA を解きほぐす役割を果たす。SWI/SNF 複合体の機能障害は、遺伝子発現の異常や染色体の不安定性を引き起こし、がんなどの疾患の原因となることがある。

(注3) 分子標的治療薬: がんの原因となる活性化したがん遺伝子産物 (タンパク質) を特異的に阻害する薬。

(注4) DNA 複製崩壊 (replication catastrophe): ゲノム複製の秩序が乱れ、複製フォークの失速と崩壊、大規模な DNA の破損、そして最終的には細胞死を含む壊滅的なゲノムの崩壊が生ずること。

(注5) PARP タンパク質のトラッピング: PARP 酵素が、DNA 鎖に結合し過剰に補足される現象。PARP 阻害剤は、それ自身が PARP と結合することでトラッピング現象を引き起こし、DNA 損傷修復の機能の阻害や、複製ストレス原因となると考えられている。

### ○研究内容に関するお問い合わせ先

東京医科大学 医学総合研究所 未来医療研究センター ゲノムストレス応答学部門  
教授 (特任) 塩谷文章

TEL: 03-3342-6111 (病院代表)

E-mail: [shiotani.bunsho.8e@tokyo-med.ac.jp](mailto:shiotani.bunsho.8e@tokyo-med.ac.jp)

### ○取材に関するお問い合わせ先

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室

電話番号: 03-3351-6141 (大学代表)

E-mail: [d-koho@tokyo-med.ac.jp](mailto:d-koho@tokyo-med.ac.jp)

大学 HP: <https://www.tokyo-med.ac.jp/>