

**【目的】** 小細胞肺癌は肺癌の中で最も悪性であり、化学療法や放射線療法といった古典的な治療法以外に有効な治療法はない。5年生存率は約20%であり、新たな治療法の開発が必要である。我々は、小細胞肺癌の一群が下垂体前葉の発生初期を制御する転写因子を高発現し、90%以上の5年生存率を示すことを発見した。本研究では、この独自の知見をもとに小細胞肺癌の分化や脱分化を誘導することで、治療感受性を増強できるかを調べた。

**【方法】** 口腔外胚葉の発現パターンを示す小細胞肺癌株 SBC3、SBC5 を用いて、脱脂 FCS を含む培地で培養し、脱分化を誘導した。神経分化誘導には低接着プレートを用いた3次元培養を行った。神経分化誘導後の小細胞肺癌株を用いた化合物スクリーニングでは分子プロファイリング支援活動の支援を受けて入手した標準阻害剤キット 1~4 (kit1 ver3.2, kit2 ver2.3, kit3 ver1.6, kit4 ver2.3) とシグマ社より購入したエピジェネティクス関連化合物ライブラリー (80種) の計 445 化合物を用いた。

**【結果】** SBC3 および SBC5 細胞では3次元培養により、下垂体分化経路の活性化が起こり、神経分化が誘導されることが明らかになった。また、神経分化後の SBC3 細胞では  $\text{Ca}^{2+}$ -PKC シグナル、CAMKII、Ca ionophore などの阻害剤が選ばれ、神経分化に伴い、神経のシナプスやスパイン形成に重要な因子の阻害剤が細胞増殖を抑制することが示唆された。

$\text{Ca}^{2+}$ -PKC シグナル阻害剤は神経分化誘導した小細胞肺癌の細胞増殖を抑制する

