

## [課程-2]

### 審査結果の要旨

氏名 永田政義

本研究は、がんの浸潤・転移に重要な役割をするとされる細胞接着分子群の分子機構を、その異常の観点から明らかにするために、免疫グロブリン・スーパーファミリー細胞接着分子群に属する CADM ファミリー分子群に注目し、前半では非小細胞肺がんのがん抑制遺伝子 CADM1 の生体内における機能についてマウスモデルを用いて解析し、さらに後半で CADM4 が腎臓明細胞がんのがん抑制遺伝子として働きうるという可能性を示した研究であり、下記の結果を得ている。

#### CADM1 と非小細胞肺がんについて、

1. ヒト非小細胞肺がんのがん抑制遺伝子 CADM1 を欠損させた *Cadm1* 欠損マウスでは、ホモ欠損、ヘテロ欠損のいずれにおいても肺腫瘍の自然発生を認めた。そしてこれらの腫瘍では、免疫組織染色により、ファミリー分子 CADM4 および下流分子 4.1N の欠如が高頻度に認められ、さらにリン酸化 c-MET の発現も高頻度に認められた。
2. 非小細胞肺がん細胞 A549 を用いた免疫沈降およびウェスタン・ブロット法により、CADM1 および CADM4 は、がん原遺伝子として働くチロシンキナーゼ受容体 c-MET と複合体を作ることが示された。さらに A549 細胞に CADM1 を強制発現させることで、HGF-c-MET シグナル経路を抑制することが示された。
3. *Cadm1*<sup>-/-</sup>マウス肺がんから樹立した細胞株は、ヌードマウス皮下に易移植性を示す悪性形質細胞株であり、この細胞株に CADM1 を回復させると細胞の増殖性や遊走能・運動能を抑制することが示された。

従って、CADM1 は遺伝学的にも非小細胞肺がんのがん抑制遺伝子であることが証明された上、これまで明らかにされていなかったが CADM1 が c-MET シグナル経路を抑制することが示されたため、近年分子標的薬の研究のトピックとなっている c-MET 過剰発現の非小細胞肺がんの治療や診断に対して、CADM1 は今後役に立つ可能性が示唆され、この研究は学位の授与に値するものと考えられる。

#### CADM4 と腎臓明細胞がんについて、

1. CADM4 は、腎臓がんのがん抑制分子としての報告がなされている 4.1B タンパク質と共に腎臓明細胞がんの発生母地である腎近位尿細管に特異的に発現していることが、免疫組織染色によって明らかとなった。さらに免疫沈降およびウェスタン・ブロット法により、これら CADM4 と 4.1B は複合体を形成することが示された。

2. 10種の腎細胞がん細胞株、および40例の腎臓明細胞がん手術切除検体においてウェスタン・ブロット法で発現を解析した結果、70%以上の高頻度にCADM4分子の発現が欠如していることが示された。さらにこのCADM4の発現欠如は、病期T分類の進行に従って高頻度となり、またCADM4の発現欠如を有する腎臓明細胞がんでは、高頻度に腫瘍内血管浸潤が認められた。
3. CADM4の発現を欠如する腎細胞がん細胞株786-OへCADM4を強制発現させると、ヌードマウス皮下における腫瘍増大を著明に抑制することが示された。

従って、細胞接着分子CADM4が正常腎では近位尿細管で特異的に発現しているという局在が明らかとなり、これまでに報告されていなかったが、このCADM4分子経路の破綻が腎臓明細胞がんの発生や進展の一つの原因となっている可能性が示唆されたため、今後腎細胞がんの予後や治療効果を予測するマーカーとして臨床的にも応用できる可能性があり、この研究は学位の授与に値するものと考えられる。