

ID No.216	
研究課題名	接着分子を対象とした新規分子標的治療マーカーの研究
研究代表者	田村 研治 (国立がん研究センター・医長)
研究組織	
受入教員	村上 善則 (東京大学医科学研究所)
研究分担者	桜井 美佳 (東京大学医科学研究所)
研究報告	
<p>細胞接着分子CADM1が、肺腺癌の治療に用いられるチロシン・キナーゼ阻害剤(TKI)の標的分子と複合体を形成し、そのシグナルを抑制することに注目し、CADM1発現の有無が治療応答性や耐性獲得と相関し、治療効果を予測する分子マーカーとなるかどうかを解明する研究を行い、以下の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 細胞接着分子CADM1がチロシン・キナーゼ(TK)受容体METと結合することを新たに見出した。 2. Gefitinib 感受性の肺腺がん細胞 H827 では CADM1 が発現し、一方、H827 由来で MET の遺伝子増幅を示し、Gefitinib 抵抗性を示す GR5, GR6 細胞では、共に CADM1 の発現が欠如することを見出した。そこで、H827 細胞における CADM1 発現抑制株、GR5, GR6 細胞にCADM1 を安定に発現する細胞株を作成したところ、Gefitinib 応答性が部分的に回復した。CADM1の発現はMET過剰発現によるGefitinib耐性に原因として関わる知見と考えられた。 3. Gefitinib 感受性の肺腺がん細胞PC9由来で、EGFRにT790M変異を持つPC9ZD細胞はGefitinib耐性を示す。PC9,PC9ZDにおいてCADM1の発現は欠除している。このPC9ZD細胞におけるCADM1安定発現株を作成したが、Gefitinibに対する応答性の回復は認めなかった。以上よりCADM1の発現はMET過剰発現によるシグナル伝達系を選択的に阻害する可能性が示された。 4. CADM1を発現させたGR5細胞は、Gefitinib耐性株であるGR5細胞と比べ、Gefitinib暴露下でcleaved PARPの増加を認めた。アポトーシスの誘導、Gefitinibに対する応答性回復の分子機構の一つであることが示唆された。 5. CADM1が Gefitinib 応答性、耐性の指標となるか否かを明らかにするため、現在、Gefitinib 治療前後のヒト肺癌組織における CADM1の発現と Gefitinib 応答性を解析中である。 6. 今後、GR5細胞におけるCADM1発現株のGefitinib応答性がマウスへの実験においても認められるか否かを検討する予定である。 	