

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中央病院・医長)
研究組織 受入教員 研究分担者	村上 善則 (東京大学医科学研究所・教授) 櫻井 美佳 (東京大学医科学研究所・助教)
研究報告書	
細胞接着分子 CADM1 が、肺腺がんの治療に用いられているチロシン・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 の発現の有無が治療応答性と相関し、治療効果を予測する分子マーカーとなるかどうかを明らかにするための研究を行い、以下の結果を得た。 1. 細胞接着分子 CADM1 がチロシン・キナーゼ (TK) 受容体 MET や非受容体型 TK である SRC 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、GR5、6細胞に CADM1 を強制発現させた株を作成したところ、Gefitinib 応答性が回復する結果が得られた。CADM1の発現が Gefitinib 耐性に原因として関わる知見と考えられた。 3. これに対し、Gefitinib 感受性の肺腺がん細胞 PC9 では CADM1 の発現が認められず、一方、PC9 由来で EGFR の第2の遺伝子変異を示し、Gefitinib 抵抗性を示す PC9ZD 細胞でもCADM1 の発現は認められなかった。この PC9 細胞にCADM1 発現を強制発現させた株を作成したが、Gefitinib 応答性は全く回復しなかった。 以上の結果から、CADM1 発現は MET 増幅に伴う Gefitinib 抵抗性を抑制するが、EGFR の第2の変異に伴う Gefitinib 抵抗性に関しては効果がないことから、前者を介する Gefitinib 抵抗性の克服に関わることが示唆された。	