

平成 23 年 6 月 8 日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2005 ～ 2009  
 課題番号：17015048  
 研究課題名（和文） がん関連遺伝子の構造、発現、機能解析によるがんの分子診断と病態の解明  
 研究課題名（英文） Molecular understanding and diagnosis of human cancer through the structural, functional and expression analysis of cancer related genes.  
 研究代表者  
 村上 善則（MURAKAMI YOSHINORI）  
 東京大学医科学研究所・教授  
 研究者番号：30182108

研究成果の概要（和文）：がん細胞と宿主の遺伝子解析を行い、がんの分子診断に有用な技術、標的分子を明らかにした。まず、我々が開発したアレル当りの遺伝子発現の高度定量的解析法である RNA Difference Plot 法を用いて、家族性腫瘍の原因遺伝子のアレル当りの発現が、その変異保因者間の表現型の予測に有用であることを見出した。次に、非小細胞肺癌、腎臓明細胞がんでは、CADM1、並びにその結合タンパク質である 4.1B ががん抑制遺伝子として働くことを見出した。一方、成人 T 細胞性白血病では CADM1 が特異的に高発現し、下流では Tiam1 が結合し、RAC タンパク質を活性化して細胞浸潤能を亢進すること、従ってこの経路が浸潤抑制の標的分子経路となることを見出した。

研究成果の概要（英文）：For the molecular diagnosis of human cancer, novel molecular targets were identified and a useful technique was developed through the genetic analysis of human cancer cells as well as the host individuals. Using RNA difference plot, a highly quantitative method to identify allele-specific gene expression that we have developed previously, we found that the allele-specific expression of the responsible genes for familial cancer were well correlated with the phenotypic variation in the carriers of the relevant gene mutations. Furthermore, we found that a cell adhesion molecule, CADM1, and its binding partner, 4.1B, act as tumor suppressors in human non-small cell lung cancer and renal clear cell carcinoma, whereas CADM1 was ectopically overexpressed in adult T-cell leukemia (ATL). In ATL, CADM1 associated with Tiam1 and enhanced the cell mobility through activation of Rac, providing a possible molecular cascade for suppressing the invasion of ATL.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	13,200,000	0	13,200,000
2006 年度	11,700,000	0	11,700,000
2007 年度	11,700,000	0	11,700,000
2008 年度	11,700,000	0	11,700,000
2009 年度	11,600,000	0	11,600,000
総計	59,900,000	0	59,900,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：アレル特異的発現、RNA difference plot, CADM1, 非小細胞肺癌、ATL

1. 研究開始当初の背景

がんの予防、診断に重要な標的分子を同

定し、宿主側の遺伝的要因、環境因子と、各臓器がんにおける遺伝子異常、並びにその相互作用を明らかにすることは、がんの個別化医療を進める上で重要である。我々は 2001 年に、非小細胞肺がんの新規がん抑制遺伝子 *CADM1* を同定した。また、2004 年にアレル当りの遺伝子発現の高度定量的解析法である RNA Difference Plot 法を確立した。そこで、RDP 法を用いた家族性腫瘍の保因者の診断、並びに *CADM1* の異常が関わる腫瘍を明らかにすることが必要と考えられた。

## 2. 研究の目的

- 1) RDP 法を用いて、家族性腫瘍の保因者における診断、変異アレルの発現量と表現型との相関を明らかにする。
- 2) 種々の上皮性腫瘍における *CADM1* とその分子経路の意義を、ゲノム、エピゲノム、遺伝子発現、タンパク質の相互作用の解析により明らかにする。
- 3) ATL による *CADM1* 異所性発現の病理学的、また生物学的意義を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### RDP 解析：

家族性腫瘍の保因者のリンパ球の mRNA を抽出し、変異アレルと野生型アレルの遺伝子発現の相対量を RDP 法によって解析する。

### CADM1、並びに関連遺伝子の発現の解析：

*CADM1* や関連分子の発現の有無は定量的 RT-PCR やノーザン・ブロット解析、*CADM1* 特異的抗体を用いた免疫組織染色、ウエスタン・ブロット解析により検討した。

### 遺伝子メチル化の解析：

遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無は、重亜硫酸処理・塩基配列決定法や重亜硫酸処理・SSCP 法により解析した。

### CADM1 siRNAによる発現抑制：

*CADM1* 高発現細胞に *CADM1* siRNA をトランスフェクションして発現を抑制し、形態や結合タンパク質の変化を共焦点顕微鏡解析、ウエスタン・ブロット解析により検討した。

### Cadm1遺伝子欠損マウスの解析：

先行研究で作成した *Cadm1* 遺伝子欠損マウス (C57BL6 と Sv129 系統) を繁殖、飼育し、15ヶ月、18ヶ月、22ヶ月齢の *Cadm1* 遺伝子ホモ欠損、ヘテロ欠損、野生型マウスを解剖し、全臓器における腫瘍発生、異常の有無を肉眼的、組織学的解析により検討した。肺腫瘍

については、病理解析、ゲノムDNA、mRNA、タンパク質抽出を行い、また培養細胞樹立を試みた。

## 4. 研究成果

1. アレル特異的発現を指標とした、がん感受性に関わる遺伝子変異、多型の意義の解析：我々が開発したアレル当りの遺伝子発現の高度定量的解析法である RNA (文献 21)、Difference Plot (RDP) 法を用いて、がん関連遺伝子のアレル当りの発現の実態を、定常状態、並びに発現を誘導した状態で検討した。すなわち、不死化した健康人のリンパ球12例を用い、5Gy の放射線の照射前、並びに照射後4時間の全細胞 RNA、並びにゲノムDNAを抽出し、18個のDNA修復酵素遺伝子群のアレル当たりの発現量の実態を検討した。この結果、照射前には、17遺伝子(94%)が両アレルから均等に発現したのに対し、照射4時間後には8遺伝子(44%)が、アレル間の不均衡発現を示した。この結果から、放射線照射によって発現を誘導すると、DNA修復酵素遺伝子の発現には相当量の個体差が現れることが明らかになった。

一方、網膜芽細胞腫、遺伝性非ポリポーシス大腸がん患者の末梢血リンパ球を用いて、変異アレルと野生型アレルの発現の相対比を RDP 法で解析し、その表現型の強さとの相関を調べ、網膜芽細胞腫の患者で変異 RB1アレルの発現が保因者間で異なり、その表現型と相関する可能性を見出した。

### 2. 種々の上皮性腫瘍における CADM1 とその分子経路上の4.1B の不活化とその意義：

*CADM1* は免疫グロブリン・スーパーファミリーに属する膜糖蛋白質をコードし、大部分の上皮と脳で接着分子として作用する。さらに *CADM1* は細胞内領域でアクチン結合蛋白質4.1Bと結合し、細胞骨格の制御に関わることが示唆された。*4.1B* も肺腺癌で発現低下を示すことから同定された分子であり、肺癌抑制遺伝子の候補である。そこで我々は *CADM1* と *4.1B* とが肺における同一の腫瘍抑制経路を形成していると考え、非小細胞肺がん (NSCLC) における両遺伝子のメチル化の有無を検討した。

*CADM1* 遺伝子の5'上流からエクソン 1、イントロン1の部分には CpG アイランドが存在する。この中で特に転写開始点

直上の6箇所の CpG 配列のメチル化の程度が、*CADM1* 遺伝子の発現と強く相関することを見出した。そこで、この断片のメチル化の有無を重亜硫酸処理後の塩基配列決定、並びに SSCP 解析により検討した。この結果6箇所の CpG 配列のメチル化の様式に応じて SSCP 解析における易動度が異なり、その変化を定量的、かつアレル別に検出することができた。このような解析により、*CADM1* のメチル化は原発性 NSCLC 103 例中 45 例 (44%) に認められ、扁平上皮がん、腺がんなど、すべての組織型に見出されることが明らかになった。また、予後との関係を検討したところ、68 例の腺癌において、*TSLC1* 遺伝子にメチル化を示した症例では有意に無再発生存期間が短縮し ( $P=0.049$ )、独立した予後因子となることが示された ( $P=0.038$ ) (文献 27)。

一方、*4.1B* 遺伝子のメチル化についても同様に解析したところ、同じ原発性 NSCLC 103 例中 59 例 (57%) でプロモーター領域のメチル化が認められた。このメチル化は、扁平上皮癌ではステージ 1 の腫瘍の 90% ですでに認められたが、腺癌では臨床病期の進行に伴って有意に頻度が増加し ( $p=0.026$ )、多段階発癌における役割の違いが示唆された。さらに腺癌においては、*4.1B* 遺伝子にメチル化を示した症例では有意に無再発生存期間、並びに全生存期間が短縮した (各々、 $P=0.0011$ ,  $p=0.045$ )。また *CADM1*, *4.1B* 両遺伝子のメチル化について検討したところ、71% の NSCLC 症例で *CADM1*, *4.1B* のいずれか、或いは両方の遺伝子のメチル化が認められ、この腫瘍抑制経路が NSCLC の大部分で破綻していることが示唆された。また、腺癌について予後を検討すると、*CADM1*, *4.1B* の一方、或いは両方の遺伝子にメチル化を示した腫瘍は有意に予後が悪いことが示された。上記の結果は *CADM1*, *4.1B* の分子経路が NSCLC に重要であることを示唆するものである。同時に肺がんのメチル化傾向 (CIMP) 自体が予後不良と相関する可能性も示している。

同様な解析により、腎臓明細胞がんでも、*4.1B* のメチル化による非活性化が 55 例中 25 例 (45%) に認められ、予後不良と相関することが示された (文献 19)。

*CADM1* の機能を細胞レベルで解析する目的で、*CADM1* を相当量発現する大腸がん細胞 Caco-2 など *siRNA* により *CADM1* の発現を低下させると、上皮様細胞形態が顕著に崩れることが明らかになり、*CADM1* が上皮性を維持する上で必須であることが示唆された (文献 2)。

また、*CADM1* は、過剰発現させた場

合に、HGF によって惹起される MDCK 細胞の上皮間葉転換を抑えること、一方、細胞内領域を欠如した *CADM1 $\Delta$ CT* には、この上皮間葉転換抑制活性がないことを明らかにした。これらの事実は、*CADM1* が上皮様形態を保つのに必要であることを示している (文献 20)。

さらに、上皮細胞における *CADM1* の分子経路の解析から、新たに 4.1N, MPP1, MPP2 などの分子が *CADM1* に直接結合することを明らかにした。これらの分子もがん抑制遺伝子の候補である。また、*CADM1* の類似分子である *CADM4* も尿路上皮の細胞接着分子として働き、前立腺がんの 9 例中 9 例で発現が欠如することを明らかにした (文献 18)。

さらに、*Cadm1* 遺伝子ホモ欠損、ヘテロ欠損マウスで高率に肺腺腫、肺腺がんの自然発生を認め、ヘテロマウスの肺腫瘍では *Cadm1* 遺伝子の 2 ヒットによる不活化を認めた。また肺腫瘍では、*CADM4*, 4.1N の発現低下が認められ、*CADM1*, 4 による細胞接着経路の破綻が腫瘍形成に関わることが示唆された (文献 15)。

3. ATL による *CADM1* 異所性発現の意義：*CADM1* は ATL では特異的に過剰発現していることが宮崎大学の Sasaki らにより見出された (共同研究) (文献 27)。即ち ATL 患者 8 例の腫瘍細胞に関する約 12,000 遺伝子の発現解析により、*CADM1* が ATL 細胞で正常 CD4<sup>+</sup> 細胞と比較して 30 倍以上に発現が増加する四つの遺伝子の一つとして同定された。その後の解析で、*CADM1* は患者由来の ATL 細胞の 8 例全例、ATL 培養細胞の 7 例中 5 例で強発現を認めたが、他の T 細胞性 ALL を含む白血病、リンパ腫 36 例、また正常 CD4<sup>+</sup> 細胞 10 例では全く発現が認められなかった。さらに HTLV-1 感染 T 細胞でも 3 例中 2 例で *CADM1* の発現が認められたことから、ATL の成立に早期から関与することを示唆する。我々は、*CADM1* を発現させた T-ALL 細胞では、実験的に血管内皮細胞や線維芽細胞への接着能が亢進することを示し、*CADM1* の発現が臓器、皮膚浸潤や腫瘍形成といった ATL に特異的な病態に積極的に関与することを示唆した。さらに我々は、*CADM1* が上皮と異なり ATL では Tiam1 と結合し、RAC を活性化することにより細胞遊走、

ATL細胞の浸潤促進に働くことを示した。また急性ATLの患者9例のリンパ節の免疫組織染色により、CADM1は9例全例、Tiam1は9例中3例で過剰発現し、両者が共局在を示すことを見出した（文献1）。

以上の解析から、CADM1は肺がんなど上皮性腫瘍ではがん抑制遺伝子として働く。一方、ATLでは浸潤促進因子としての機能を示す。その分子機構の解明から、上皮腫瘍では質的診断マーカー、ATLでは浸潤抑制治療の標的分子となると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計27件）

1. Masuda M, Maruyama T, Ohta T, Ito A, Hayashi T, Tsukasaki K, Kamihira S, Yamaoka S, Hoshino H, Yoshida T, Watanabe T, Stanbridge EJ and Murakami Y. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) transformed cells and adult T-cell leukemia (ATL) cells. *Journal of Biological Chemistry*, 285:15511-15522, 2010
2. Sakurai-Yageta M, Masuda M, Tsuboi Y, Ito A and Murakami Y. Tumor suppressor CADM1 is involved in epithelial cell structure. *Biochem Biophys Res Commun*, 390:977-982, 2009
3. Hagiya M, Ichianagi N., Kimura BK, Murakami Y, \*Ito A: Expression of a soluble isoform of cell adhesion molecule 1 in the brain and its involvement in directional neurite outgrowth. *Am J Pathol*. 174:2278-89, 2009
4. Ando K, Ohira M, Ozaki T, Akazawa K, Suenaga Y, Nakamura Y, Koda T, Kamijo T, Murakami Y, \*Nakagawara A: TSLC1 mapped top 11q23 is a candidate tumor suppressor in neuroblastoma. *Int J Cancer*. 123:2087-2094, 2008
5. Suzuki A, Shibata T, Shimada Y, Murakami Y, Horii A, Shiratori K, Hirohashi S, Inazawa J, \*Imoto I: Identification of SMURF5 as a possible target for 7q21.3-22.1 amplification detected in a pancreatic cancer cell line by in-house array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci*. 99:986-994, 2008
6. Overmeer RM, Snijders PJF, Claassen-Kramer D, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Heideman DAM, Wilting SM, Murakami Y, Ito A, Meijer CJLM, \*Steenbergen RDM: Association between dense CADM1 promoter methylation and reduced protein expression in high-grade CIN and cervical SCC. *J Pathol*. 215:388-397, 2008
7. Hollins F, Kaur D, Yang W, Cruse G, Saunders R, Sutcliffe A, Berger P, Ito A, Brightling CE, \*Bradding P: Human airway smooth muscle promotes human lung mast cell survival, proliferation, and constitutive activation: cooperative roles for CADM1, stem cell factor, and IL-6. *J Immunol*. 181:2772-2780, 2008
8. \*Ito A, Hagiya M, Oonuma J: Nerve-mast cell and smooth muscle-mast cell interaction mediated by cell adhesion molecule-1, CADM1. *J Smooth Muscle Res*. 44:83-93, 2008
9. Koma Y, Furuno T, Hagiya M, Hamaguchi K, Nakanishi M, Masuda M, Hirota S, Yokozaki H, \*Ito A: Cell adhesion molecule 1 is a novel pancreatic-islet cell adhesion molecule that mediates nerve-islet cell interactions. *Gastroenterology*. 134:1544-1554, 2008
10. \*Ito A, Hagiya M, Mimura T, Matsumoto M, Wakayama T, Iseki S, Yokozaki H, Okada M: Expression of cell adhesion molecule 1 in malignant pleural mesothelioma as a cause of efficient adhesion and growth on mesothelium. *Lab Invest*. 88:504-514, 2008
11. Wakayama T, Sai Y, Ito A, Kato Y, Kurobo M, Murakami Y, Nakashima E, Tsuji A, Kitamura Y, \*Iseki S: Heterophilic binding of the adhesion molecules poliovirus receptor and immunoglobulin superfamily 4A in the interaction between mouse spermatogenic and Sertoli cells. *Biology Reprod*. 76:1081-1090, 2007
12. Kawasaki A, Tsuchiya N, Ohashi J, Murakami Y, Fukazawa T, Kusaoi M, Morimoto S, Matsuda K, Hashimoto H, Takasaki Y, \*Tokunaga K: Role of APRIL (TNSF13) polymorphisms in the susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Rheumatology*. 46:776-782, 2007
13. \*Ito A, Hagiya M, Oonuma

- J, Murakami Y, Yokozaki H, Takaki M: Involvement of the SgIGSF/Necl-2 adhesion molecule in degradation of mesenteric mast cells. *J Neuro Immunol.* 184:209-213, 2007
14. Lung HL, Kwok A, Cheung L, Xie D, Cheng Y, Murakami Y, Guan X-Y, Sham JS, Chua D, Protopopov AI, Zabarovsky ER, Tsao SW, Stanbridge EJ, \*Lung ML: TSLC1 is a tumor suppressor gene associated with metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res.* 66:9385-9392, 2006
15. Yamada D, Yoshida M, Williams YN, Fukami T, Kikuchi S, Masuda M, Maruyama M, Ohta T, Nakae D, Maekawa A, Kitamura T, \*Murakami Y: Disruption of spermatogenic cell adhesion and male infertility in mice lacking TSLC1/IGSF4, an immunoglobulin superfamily cell adhesion molecule. *Mol Cell Biol.* 26:3610-3624, 2006
16. Weyden LVD, Arends MJ, Chausiaux OE, Lange UC, Surani MA, Affara N, Murakami Y, Adams DJ, \*Bradley A: Loss of TSLC1 causes male infertility due to a defect at the spermatid stage of spermatogenesis. *Mol Cell Biol.* 26:3595-3609, 2006
17. Kikuchi S, Yamada D, Fukami T, Maruyama T, Ito A, Asamura H, Matsuno Y, Onizuka M, \*Murakami Y: Hypermethylation of the TSLC1/IGSF4 promoter is associated with tobacco smoking and a poor prognosis in primary non-small cell lung cancer. *Cancer.* 106:1751-1758, 2006
18. Williams YN, Masuda M, Sakurai-Yageta M, Maruyama T, Shibuya M, Murakami Y: Cell adhesion and prostate tumor suppressor activity of TSLC2/IGSF4C, an immunoglobulin superfamily molecule homologous to TSLC1/IGSF4. *Oncogene.* 25:1446-1453, 2006
19. Yamada D, Kikuchi S, Williams YN, Sakurai-Yageta M, Masuda M, Maruyama T, Tomita K, Gutmann DH, Kakizoe T, Kitamura T, \*Murakami Y: Promoter Hypermethylation of the Potential Tumor Suppressor DAL-1/4.1B Gene in Renal Clear Cell Carcinoma. *Int J Cancer.* 118:916-923, 2006
20. Masuda M, Kikuchi S, Maruyama T, Sakurai-Yageta M, Williams YN, Ghosh HP, \*Murakami Y: TSLC(tumor suppressor in lung cancer)1 suppresses epithelial cell scattering and tubulogenesis. *J Biol Chem.* 280:42164-42171, 2005
21. Sussan TE, Pletcher MT, Murakami Y, \*Reever RH: Tumor suppressor in lung cancer 1 (TSLC1) alters tumorigenic growth properties and gene expression. *Mol Cancer.* 4:28, 2005
22. Kuroki K, Tsuchiya N, Shiroishi M, Rasubala L, Yamashita Y, Matsuta K, Fukuzawa T, Kusaoi M, Murakami Y, Takiguchi M, Juji T, Hashimoto H, Kohda D, Maenaka K, \*Tokunaga K: Extensive polymorphisms of LILRB1 (ILT2, LIR1) and their association with HLA-DRB1 shared epitope negative rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet.* 14:2469-2480, 2005
23. \*Murakami Y: Involvement of a cell adhesion molecule, TSLC1/IGSF4, in human oncogenesis. *Cancer Sci.* 96:543-552, 2005
24. Goto A, Niki T, Chi-pin L, Matsubara D, Murakami Y, Funata N, \*Fukayama M: Loss of TSLC expression in lung adenocarcinoma: relationships with histological subtypes, gender, and prognostic significance. *Cancer Sci.* 96:480-486, 2005
25. Kikuchi S, Yamada D, Fukami T, Masuda M, Sakurai-Yageta M, Williams YN, Maruyama T, Asamura H, Matsuno Y, Onizuka M, \*Murakami Y: Promoter methylation of the DAL-1/4.1B predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 11:2954-2961, 2005
26. Mototani H, Mabuchi A, Saito S, Fujioka M, Iida A, Takatori Y, Kotani A, Kubo T, Nakamura K, Sekine A, Murakami Y, Tsunoda T, Notoya K, Nakamura Y, \*Ikegawa S: A functional single nucleotide polymorphism in the core promoter region of CALM1 is associated with hip osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet.* 14:1009-1017, 2005
27. Sasaki H, Nishikata I, Shiraga T, Akamatsu E, Ishida Y, Fukami T, Hidaka T, Kubuki Y, Okayama A, Hamada K, Okabe H, Murakami Y Overexpression of a cell adhesion molecule, TSLC1, as a possible molecular marker for acute type of adult T-cell leukemia. *Blood.* 105:1204-1213, 2005

- 1) Murakami Y., Possible function of a cell adhesion molecule, *CADM1*, as a dependence receptor, The 4<sup>th</sup> Dependence Receptor Meeting, フランス国、ニース市、2010年3月22-26日
- 2) Nagata M, Sakurai-Yageta M, Kawai T, Ito T, Ito A, Yoshida M, Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule *CADM1/TSLC1* in oncogenesis, The 8<sup>th</sup> AACR-JCA Joint Conference on Cancer Research, 米国、ハワイ島、2010年2月5-10日
- 3) Nagata M, Sakurai-Yageta M, Masuda M, Tsuboi Y, Iwai M, Kawai T, Murakami S, Ito T, Ito A, Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule *CADM1/TSLC1* in oncogenesis, The 15<sup>th</sup> Charles Heidelberger International Symposium on Cancer Research, タイ国、ピサヌロック市、2010年1月18-21日
- 4) Nagata M, Sakurai-Yageta M, Masuda M, Tsuboi Y, Iwai M, Kawai T, Murakami S, Ito T, Ito A, Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule *CADM1/TSLC1* in oncogenesis, The First Formosan Symposium on Structural Biology of Membrane Proteins and Biomembranes, 台湾、台北市、2009年12月9, 10日
- 5) 櫻井(八下田)美佳、丸山智子、村上善則。Dynamics of *CADM1* protein in the membrane of stable adhesion and in the process of cell-cell contact formation, 第32回日本分子生物学会年会、横浜市、2009年12月9-12日
- 6) 坪井裕見、伊藤彰彦、村上善則。Proteomic analysis of cell adhesion molecule 1 (*CADM1*) complex, 第32回日本分子生物学会年会、横浜市、2009年12月9-12日
- 7) 一柳直希、伊藤彰彦、村上善則。Suppression of excessive glucagon secretion from pancreatic islet  $\alpha$  cells by cell adhesion molecule-1-mediated gap junction formation, 第32回日本分子生物学会年会、横浜市、2009年12月9-12日
- 8) 村上善則。がんの遺伝子・ゲノム研究の意義と家族性腫瘍、日本癌治療学会、横浜市、2009年10月23日
- 9) 村上善則。Involvement of a cell adhesion molecule *CADM1/TSLC1* in oncogenesis, 日本癌学会、横浜市、2009年10月1-3日
- 10) 伊藤彰彦、萩山満、村上善則。Estimation of intercellular adhesive strength using laser-induced impulsive force under general culture condition、日本癌学会、

横浜市、2009年10月1-3日

- 11) 永田正義、山田大介、河合剛人、岩井美和子、桜井美佳、伊藤彰彦、村上善則。Estimation of intercellular adhesive strength using laser-induced impulsive force under general culture condition、日本癌学会、横浜市、2009年10月1-3日
- 12) 伊東剛、桜井美佳、村上善則。Mechanism of transcriptional regulation of the *CADM1* gene during the neural differentiation of murine embryonal carcinoma cells, P19, induced by retinoic acid、日本癌学会、横浜市、2009年10月1-3日
- 13) 萩山満、一柳直希、伊藤彰彦、村上善則。Expression of a soluble form of *CADM1* in the brain and its involvement in directional neurite outgrowth、日本癌学会、横浜市、2009年10月1-3日
- 14) Murakami Y. Involvement of a tumor suppressor *CADM1/TSLC1* in lung tumorigenesis. The 13<sup>th</sup> Japan-Korea Cancer Research Workshop. Symposium. 韓国、大田市、2008年12月12-14日。
- 15) 尾鼻孝滋、菊池慎二、丸山智子、坪井裕見、伊藤彰彦、浅村尚生、金井弥栄、村上善則。非小細胞肺癌では*CADM1/TSLC1*、4.1Bのメチル化による不活化と、EGFR、KRAS2の変異は独立して生じる。第67回日本癌学会総会。口頭発表。名古屋、2008年10月28日-30日。
- 16) 伊藤彰彦、萩山満、村上善則。新規膵島細胞接着分子 *CADM1* は神経-島細胞相互作用を促進し、膵島細胞腫瘍のホルモン機能性に関与する。第67回日本癌学会総会。口頭発表。名古屋、2008年10月28日-30日。
- 17) 村上善則、櫻井(八下田)美佳、永田政義、坪井裕見、岩井美和子、尾鼻孝滋、伊藤彰彦。細胞接着分子 *CADM1/TSLC1* の異常による肺腫瘍形成の分子機構。第67回日本癌学会総会。シンポジウム。名古屋、2008年10月28日-30日。
- 18) 尾鼻孝滋、菊池慎二、丸山智子、坪井裕見、伊藤彰彦、浅村尚生、金井弥栄、村上善則。非小細胞肺癌では*CADM1/TSLC1*、4.1Bのメチル化による不活化と、EGFR、KRAS2の変異は独立して生じる。第53回日本人類遺伝学会大会。口頭発表。横浜、2008年9月27日-30日。

19) 村上善則。がんオミックス研究の現状。第53回日本人類遺伝学会大会。シンポジウム。横浜、2008年9月27日-30日。

20) Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule, *CADM1/TSLC1* in lung oncogenesis. The 14th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research. Invited speaker. 中国、ウルムチ市、2008年9月19-25日。

21) 村上善則、永田政義、尾鼻孝滋、菊池慎二、櫻井(八下田)美佳、坪井裕見、岩井美和子、伊藤彰彦。がん抑制遺伝子 *CADM1/TSLC1* による肺がん抑制機構の解析。第23回日本肺癌学会ワークショップ。シンポジウム。横浜、2008年7月19日。

22) 櫻井(八下田)美佳、坪井裕見、増田万里、山田大介、永田政義、尾鼻孝滋、村上善則。がん抑制蛋白質 *TSLC1/CADM1* による上皮様形態形成と腫瘍抑制の分子機構の解析。第30回日本分子生物学会年会、シンポジウム。横浜、2007年12月11-15日。

23) 増田万里、増田智子、伊藤彰彦、大田力、村上善則。成人 T 細胞白血病 (ATL) において細胞接着分子 *TSLC1.CADM1* が惹起する低分子量 G 蛋白質 *Rac* の活性化とその下流分子の解析。第30回日本分子生物学会年会、示説。横浜、2007年12月11-15日。

24) Nagata M, Obana T, Sakurai-Yageta M, Tsuboi Y, Yamada D, Masuda M, Ichihara H, Masuda T, Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule, *TSLC1/CADM1*, in lung tumorigenesis. International Symposium on Cell Polarity and Future Medicine, 示説。葉山、2007年12月9-10日。

25) Nagata M, Obana T, Tsuboi Y, Sakurai-Yageta M, Masuda T, Ichihara H, Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule, *TSLC1/CADM1*, in lung tumorigenesis. The 14th East Asia Joint Symposium on Biomedical Research, シンポジウム。東京、2007年11月13-14日。

26) Nagata M, Yamada D, Obana T, Masuda M, Ichihara H, Maruyama T, Yoshida M, Tsutsumi M, Murakami Y. Male infertility and spontaneous development of lung tumor in mice lacking the tumor suppressor gene, *Tslc1/Cadm1*. 日本癌学会、口演。横浜、2007年10月3-5日。

27) Masuda M, Kikuchi S, Maruyama T, Ito A, Murakami Y. *TSLC1/CADM1* induces lamellipodia formation through activation of *Rac* in the HTLV-1 infected T cells and the ATL cells. 日本癌学会、口演。

横浜、2007年10月3-5日。

28) Ando K, Ohira M, Ozaki T, Koide K, Kageyama H, Nakagawa A, Akazawa K, Murakami Y. Nakagawara A. *TSLC1* mapped to 11q23 is candidate tumor suppressor in neuroblastoma. 日本癌学会、口演。横浜、2007年10月3-5日。

29) 村上善則。肺癌の発生、進展に関わる癌抑制遺伝子 *TSLC1/CADM1*。第52回日本人類遺伝学会大会、シンポジウム。東京、2007年9月12-15日。

30) Murakami Y. Kikuchi S, Yamada D, Nagata M, Obana T, Masuda M, Tsuboi Y, Usui S, Ichihara H, Maruyama T. Involvement of a Tumor Suppressor *TSLC1/CADM1* in Lung Tumorigenesis in Human and the Gene-deficient Mice. The 12th World Conference on Lung Cancer, 口演。韓国京城市、2007年9月2-5日。

31) 山田大介、永田政義、尾鼻孝滋、増田万里、市原博美、増田智子、吉田緑、堤雅弘、北村唯一、村上善則。ヒト家族性腫瘍のモデルとしての *Tslc1/Cadm1* 遺伝子欠損マウスの解析。第12回家族性腫瘍学会。高知、2007年6月16日。

32) Masuda M, Kikuchi S, Maruyama T, Ito A, Murakami Y. *TSLC1* induces lamellipodia formation through activation of *Rac* in the HTLV-1 infected T cells and the ATL cells. The 13th International Conference in Human retrovirology. HTLV-1 and related viruses, 口演。箱根、2007年5月22-25日。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計3件)

1.名称:「小細胞肺がんの診断のための方法、システムおよび組成物ならびに関連するスクリーニング方法」

発明者:村上善則

権利者:国立がんセンター

種類:PCT

番号:PCT/JP2006/325937号

出願年月日:2008年6月28日

国内外の別:国外

2.名称:「小細胞肺がんの診断のための方法、システムおよび組成物ならびに関連するスクリーニング方法」

発明者：村上善則  
権利者：国立がんセンター  
番号：特願 2005-380332  
出願年月日：2005年12月28日  
国内外の別：国内

3.名称：「がんの診断、処置および／または予防、および／または浸潤・転移の抑制のための方法」

発明者：村上善則、増田万里  
権利者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団  
番号：特願 2005-266127  
出願年月日：2005年9月13日  
国内外の別：国内

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ  
東京大学医科学研究所 癌・細胞増殖部門  
人癌病因遺伝子分野  
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/hitogan/index.html>

読売新聞、2006年8月6日、朝刊14面  
「がん抑制遺伝 TSLC1 不妊・ぜんそくにも関連」

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

村上 善則 (MURAKAMI YOSHINORI)  
東京大学・医科学研究所・教授  
研究者番号：30182108

### (2)研究分担者

増田 万里 (MASUDA MARI) (H19)  
国立がんセンター研究所・研究員  
研究者番号：70435717

伊藤 彰彦 (ITO AKIHIKO) (H20-H21)  
東京大学・医科学研究所・准教授  
研究者番号：80273647

桜井 美佳 (SAKURAI MIKA) (H20-H21)  
東京大学・医科学研究所・助教  
研究者番号：80508359