

令和 3 年 10 月 22 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20993

研究課題名（和文）細胞接着分子CADM1による肺高悪性度神経内分泌癌の悪性化機序

研究課題名（英文）The role of cell adhesion molecule 1 (CADM1) on the high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung

研究代表者

種井 善一 (Tanei, Zen-ichi)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：90757650

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：肺高悪性度神経内分泌癌（小細胞癌，大細胞神経内分泌癌）は，早期にリンパ節転移や遠隔転移を来す予後不良の癌である．細胞接着因子である Cell Adhesion Molecule 1 (CADM1) は，非小細胞肺癌の癌抑制遺伝子として同定され，多くの進行癌で発現が低下しているが，成人 T 細胞白血病では癌遺伝子として作用し，相反する機能を有する．本研究では，CADM1 が肺高悪性度神経内分泌癌においても癌遺伝子として働く可能性を臨床病理学的な解析と実験モデルを用いた研究から明らかにした．

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では，手術検体を用いて，免疫組織化学的に CADM1 が肺高悪性度神経内分泌癌に高率に発現し，予後不良因子であることを初めて明らかにした．また，実験モデルの作製に成功した．今後，肺高悪性度神経内分泌癌における CADM1 の機能の詳細な解明や診断，治療法の開発につながると考えられる．

研究成果の概要（英文）：High-grade neuroendocrine carcinoma of the lung, such as small cell carcinoma or large cell neuroendocrine carcinoma, is a cancer with a poor prognosis that causes lymph node metastases or distant metastases at an early pathological stage. Cell Adhesion Molecule 1 (CADM1) was identified as a tumor suppressor gene in non-small cell lung cancer, and its expression is decreased in advanced cancers of various organs. CADM1, however, serves as an oncogene in adult T-cell leukemia and therefore has conflicting functions. In this study, we clarified the possibility of CADM1 playing an oncogene in lung high-grade neuroendocrine cancer from clinicopathological analyses and experimental models.

研究分野：神経病理学

キーワード：CADM1 細胞接着分子 肺神経内分泌癌 転移

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺高悪性度神経内分泌癌(小細胞癌,大細胞神経内分泌癌)は,肺癌の約 15% を占め,早期にリンパ節転移や遠隔転移を来し,全生存期間中央値約 1 年と予後不良の転帰をとる癌である.分子生物学的に,癌抑制遺伝子である TP53 や RB の不活化が高頻度に認められるが,急速な進展,増殖,転移を来す病理学的な機序は明らかではない.

Cell Adhesion Molecule 1 (CADM1) は,非小細胞肺癌の癌抑制遺伝子として同定された,細胞接着因子である.食道癌,胃癌,肝細胞癌,膵癌,前立腺癌,子宮頸癌など,多くの癌で発現低下が見出されている.また,非小細胞肺癌などで,上皮内癌から浸潤癌へと進行する過程で発現が低下することが分かっている.一方で,成人 T 細胞白血病では,発現が上昇する遺伝子として同定され,他臓器への浸潤性を促進するなどの癌遺伝子としての機能が示されている.

肺高悪性度神経内分泌癌と CADM1 の関係に関しては,細胞株を用いた研究から,その 88% で CADM1 の発現が亢進し,Tissue microarray を用いた免疫組織化学的な解析にて,29% (10/35 例) に陽性像を認めたことが示されている.

2. 研究の目的

- (1) 肺高悪性度神経内分泌癌における CADM1 の臨床病理学的な特徴を明らかにする.
- (2) CADM1 による肺高悪性度神経内分泌癌の悪性化機序の一端を明らかにする.

3. 研究の方法

- (1) 肺高悪性度神経内分泌癌(小細胞癌もしくは大細胞神経内分泌癌)と病理組織診断された,72 症例の手術検体を用いた.各症例の代表的な 1 切片に対し,CADM1 の免疫組織化学を施行した.腫瘍細胞の陽性率を測定し,10% 以上を陽性例,10% 未満を陰性例として評価した.また,CADM1 の発現と臨床的な因子(年齢,性別,生存期間)や病理組織学的な因子(組織型,病期,T 因子,N 因子,脈管侵襲,胸膜浸潤,肺内転移)との関係性を評価した.
- (2) CADM1 の発現を欠損する小細胞癌の細胞株に対して,CADM1 遺伝子を導入し,CADM1 発現株を作製した.ヌードマウスの肺に 1.5×10^6 cells を移植(同所移植)し,7 週後に解剖して,肺の腫瘍径とリンパ節転移数を計測した.

4. 研究成果

- (1) 手術検体の免疫組織化学的な解析の結果,肺高悪性度神経内分泌癌の CADM1 陽性率は,約 70% (51/72 例)であった.また,臨床病理学的に CADM1 陽性例はリンパ節転移が有意に多かった.白金製材による化学療法が施行されなかった症例を解析すると,

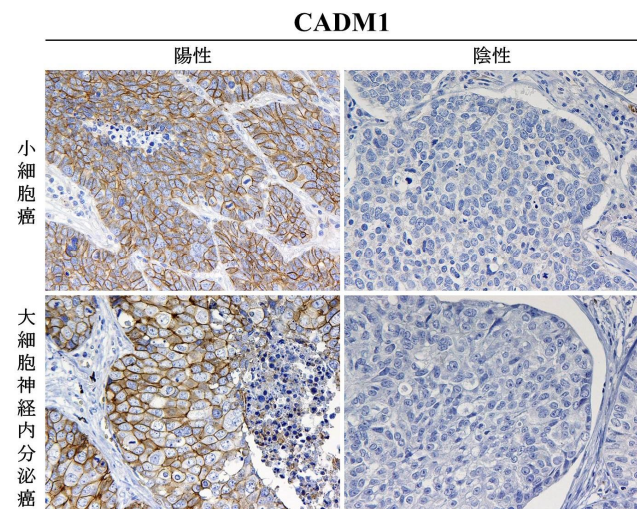


図. CADM1 の免疫組織化学. 細胞膜に陽性像を認める.

CADM1 陽性例は陰性例に比べ、予後不良であった (unpublished data) .

(2) CADM1 発現株とベクター (CADM1 陰性) で、肺腫瘍径に有意差は見出せなかった。しかし、CADM1 発現株では、リンパ節転移数が有意に増加していた (unpublished data) .

本研究では、手術検体を用いて、免疫組織化学的に CADM1 が肺高悪性度神経内分泌癌に高率に発現し、予後不良因子であることを初めて明らかにした。また、CADM1 が肺高悪性度神経内分泌癌の悪性化に関与する可能性を、実験モデルを用いて示した。今後、肺高悪性度神経内分泌癌における CADM1 の機能の詳細な解明や診断、治療法の開発につながると考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. CADM1 promotes malignant features of small-cell lung cancer by recruiting 4.1R to the plasma membrane. Funaki T, Ito T, Tanei ZI, Goto A, Niki T, Matsubara D, Murakami Y. Biochem Biophys Res Commun. 2021 Jan 1;534:172-178.

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 種井 善一 , 船城 桐子 , 伊東 剛 , 松原 大祐 , 深山 正久 , 村上 善則 . 肺高悪性度神経内分泌癌における細胞接着分子 CADM1 の発現と病理学的特徴 . 第 108 回日本病理学会総会
2. 村上 善則 , 船城 桐子 , 坪井 裕見 , 種井 善一 , 松原 大祐 , 大場 基 , 伊東 剛 , がんの浸潤と転移 , 今までとこれから 細胞接着分子 CADM1 のがん浸潤 , 転移における役割 . 第 77 回日本癌学会総会
3. 種井 善一 , 中岡 寛樹 , 尾辻 和尊 , 多田 敬一郎 , 森川 鉄平 , 佐々木 毅 , 坂本 毅治 , 村上 善則 , 深山 正久 . 乳癌間質中の線維芽細胞における低酸素応答活性化因子 Mint3 および L1CAM の発現 . 第 106 回日本病理学会総会
4. 種井 善一 , 池村 雅子 , 日向 宗利 , 佐藤 健一郎 , 岩田 淳 , 深山 正久 , 村山 繁雄 . An autopsy case of MM2-Thalamic Creutzfeldt-Jakob disease . 第 19 回国際神経病理学会

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別：

○取得状況（計 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。