

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03525

研究課題名（和文）免疫グロブリンスーパーファミリー分子の特性解明によるがんの新規診断、治療法の開発

研究課題名（英文）Development of novel diagnostic and therapeutic approaches to cancer by analyzing specific features of the immunoglobulin superfamily of molecules.

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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,100,000円

研究成果の概要（和文）：がんの診断、腫瘍免疫治療の拡大を目的に免疫グロブリン・スーパーファミリー（IgSF）分子群の接着、結合解析を行った。まず、小細胞肺がんにて特異的に発現するCADM1v8/9断片を血中で検出する特異抗体、抗糖鎖特異抗体を作成し、患者血清で検出するELISA系を構築した。次に、小細胞肺がん細胞の肝転移形成にCADM1ホモ結合が重要であることを示した。さらにヒト IgSF 約400分子の網羅的結合解析により、新規免疫チェックポイント候補分子対VSIG4・SIGLEC7を同定し、この阻害によるNK細胞の骨髄腫細胞に対する細胞障害能亢進を *in vitro*で確認し、特許出願した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小細胞肺がん(SCLC)は国内年間死亡数1.1万人を超える難治がんで、新規診断、治療法の開発が強く望まれる。本課題で確立したSCLC患者血清による診断系は現行のProGRP、NSEに匹敵し、予後予測が可能な点で優れ、実用化、並びに抗体薬物複合体による治療開発が期待される。また、その悪性、難治性の基盤となる臓器転移を阻止する分子経路の同定は、抗体薬を含む将来の転移抑制医薬品開発につながると期待される。がん免疫療法の中核である免疫チェックポイント阻害剤(IC1)はさらなる新規開発が望まれ、NK細胞を標的とする新規IC1としてのVSIG4-SIGLEC7阻害は独自性が高く有望で、特許出願した。

研究成果の概要（英文）：Immunoglobulin superfamily molecules (IgSF) were analyzed for their interaction and potential activity in cancer diagnosis and treatment. Firstly, CADM1v8/9 is specifically expressed in testis and small cell lung cancer (SCLC). Thus, antibodies against the fragments of CADM1v8/9 and their glycosylated products were generated and ELISA systems to detect the CADM1v8/9 in sera from SCLC patients was established with high specificity and sensitivity for diagnosis of SCLC. Then, homophilic interaction of CADM1 in SCLC and endothelial cells was demonstrated to be important for its liver metastasis in mice. Moreover, Based on a comprehensive analysis of molecular interactions between approximately 400 molecules of IgSF, VSIG4 and SIGLEC7 were identified as novel candidates for immune checkpoint molecules. Inhibition of the interaction by antibodies against VSIG4 or SIGLEC7 then enhanced the cytotoxic activity of NK cells *in vitro*. Based on this finding, a patent was filed in 2024.

研究分野：ライフサイエンス

キーワード：免疫グロブリンスーパーファミリータンパク質 肺がん がん浸潤・転移 薬剤耐性 免疫チェックポイント

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小細胞肺癌(Small Cell Lung Cancer; SCLC)は肺癌の約15%を占め、日本の年間死亡数は1.1万人、5年生存率は10%以下と予後不良な難治癌である。神経内分泌起源を示し、非小細胞肺癌とは生物学的特性も治療方針も異なり、早期から全身に転移するため手術はせず化学・放射線療法が行われる。初回療法は奏功するが、早晩治療抵抗性を示し宿主を斃す。そこで、病勢や治療後の再発を鋭敏に検出する血清マーカーが必須だが、既存マーカーである ProGRP、NSE の検出感度は各々50%、20%程度で両者合わせても50%程度であり、残る50%の症例では再発診断が遅れ、耐性腫瘍が生じる。従って、既存マーカーで検出できない約半数の例を検出する新規血清マーカーの開発が強く望まれる。また、分子標的薬は未開発で、化学療法の限界を克服する新規治療薬の、生物学的特性の解明に基づく開発が必須である。

2. 研究の目的

がんの異常の本質はゲノムの異常とともに、微小環境を含めた細胞間相互作用の異常にあり、固形がんの主たる死因となる浸潤、転移、免疫抑制、薬剤耐性を抜本的に克服するためには、がん細胞と周囲細胞との接着・相互作用の実態と病理学的意義を網羅的に把握する必要がある。申請者らは、免疫グロブリン・スーパーファミリー (IgSF) 細胞接着分子が多様性に富み、臓器特性を示しながら、細胞間の選択性の高い結合を形成し、同時に増殖因子受容体等と膜表面で複合体を形成して、がんの悪性化や治療耐性に深く関わることを示してきた。ここでは、がんの新規診断法、治療法の開発を目指して、以下の3項目について研究を進める。

- 1) 小細胞肺癌の接着分子特性に基づく新規血清診断マーカーの確立と、抗体治療薬開発
- 2) 細胞接着分子による増殖因子シグナルの修飾に基づく、分子標的治療薬耐性がんの克服
- 3) ヒト IgSF 270 分子の網羅的解析による新規免疫チェックポイント分子の同定と機能解析

3. 研究の方法

- 1) 小細胞肺癌の接着分子特性に基づく新規血清診断マーカーの確立と、抗体治療薬開発：まず、CADM1v8/9 を標的とする SCLC の新規診断用血清マーカーを確立する。次に、CADM1を標的とした ADC によるSCLC 治療法の開発を目指す。さらに、CADM1の発現機構、発現腫瘍の臨床病理学的特性の解明とSCLC層別化を図る。
CADM1v8/9を標的とするSCLCの新規診断用血清マーカーの確立については、先行研究により CADM1v8/9断片に対する単クローナル抗体を作成し、患者血清80例のELISA法により、SCLCを感度47%、特異度92%で検出できる診断プロトタイプを構築した。CADM1v8/9はProGRPとは独立に発現し、SCLC30例中、ProGRP陰性の6例を独自に検出したことから、国内で年間約1,800例を新規に検出できると推定されたが、限局型SCLCの検出率は25%に留まった。そこで本研究では、早期発見を可能とする高親和性抗体を作製する。CADM1v8/9断片のスレオニン残基はO型糖鎖付加を受けるので、この糖鎖構造を決定し、CADM1v8/9ペプチドに付加してマウスに免疫し、親和性、特異性の高い抗体を作製する。予備的質量分析により神経内分泌組織に特徴的な O-型糖鎖を同定している。
次に、CADM1を標的とするADCC によるSCLC 治療法の開発については、作製済みの抗CADM1v8/9抗体は、遊離断片は認識するが、細胞表面に発現するCADM1は認識しない。そこで、細胞で発現するCADM1v8/9を認識できる単クローン抗体の作製を進める。一方で、作製済みのCADM1細胞外全断片を認識する単クローン抗体を用いたADCCによる治療実験を進める。血管内皮にはCADM1が発現しないことから、正常上皮に微量発現するCADM1が標的となる可能性は否定できないが、用量、条件の検討により、CADM1を高発現するSCLCのみの傷害が可能と考え、マウス治療実験を進める。すでに抗CADM1全断片抗体に、毒素サポリンや新規放射線核種⁶⁷Cuを標識した抗体を共同研究で作製し(*Sci Rep* 2017)、細胞死誘導効果を見出ししている。さらに、抗CADM1単鎖抗体によるCAR-T細胞も作成中で、SCLCに加え、同様にCADM1を高発現する成人T細胞白血病の治療実験も実施する。
さらに、CADM1発現機構、発現腫瘍の臨床病理学的特性の解明とSCLC層別化については、CADM1v8/9をコンパニオン診断薬とする統合的診断・治療法の開発を目指す。予備実験で、CADM1遺伝子上流に神経内分泌組織で活性化するプロモーター配列Xを見出し、その欠失・点変異体での転写活性の低下、配列X結合転写因子とCADM1との強い発現相関を見出し、CADM1が SCLCの約75%を占める神経内分泌性クラシック、バリエーション型で発現し、治療標的になると予測している。
CADM1-ADCCに加え、CADM1下流分子経路の解析による治療標的の探索を行う。予備的にPI3K, AKTをCADM1の下流に見出し、阻害剤併用実験を試みる。

- 2) 細胞接着分子による増殖因子シグナルの修飾に基づく、分子標的治療薬耐性がんの克

服：まず、CADM1-MET複合体の実態を解明し、EGFR-TKI耐性肺腺がん治療への応用を目指す。次に、CADM1-CBP-SRC複合体の実態を解明し、SRC活性化大腸がんの治療への応用を目指す。具体的には、CADM1-MET複合体の実態解明と、EGFR-TKI耐性肺腺がん治療への応用については、CADM1はEGFR-TKI感受性肺腺がん細胞HCC827では発現するが、同耐性細胞 HCC827-GR5,6 では発現しない。一方GR5,6細胞に CADM1を安定導入、またはDoxにより誘導導入するとEGFR-TKI 感受性が回復し、さらにマウス皮下移植GR6腫瘍にCADM1をアデノウイルスベクターで導入後、EGFR-TKIを投与すると、単独投与群、無投与群と比較して有意に腫瘍形成が抑制される(図2)。そこで複数の他のEGFR-TKI 感受性、耐性細胞での効果を検証し、MET増幅による肺腺がんのEGFR-TKI耐性を克服する新規治療法として提案し、特許を出願する。また、CADM1-CBP-SRC複合体の実態解明と、SRC活性化大腸がんの治療への応用に関しては、CADM1をsiRNAで抑制すると大腸がん細胞のSRCが活性化され、一方CADM1欠如大腸がん細胞にCADM1を導入すると、SRCの活性化と腫瘍原性が抑制される。そこで、Dox誘導CADM1、アデノウイルスCADM1を大腸がん細胞に導入し、マウスでの腫瘍抑制を検討する。CADM1との結合を同定済みの他の新規分子についても、同様に実態解明と治療応用を図る。

- 3) ヒト IgSF 270 分子の網羅的解析による新規免疫チェックポイント分子の同定と機能解析：まず、がんの免疫チェックポイントにおける、新規相互作用の鍵分子の同定を、IgSF 270 分子群のクローニング、細胞外断片の発現と精製、alpha やSPRi を用いた網羅的分子間物理化学的結合解析法によって行う。次に、がん細胞の転移と播種における間質細胞との相互作用の鍵分子の同定を目指す。候補分子対が得られた場合には、各タンパク質に対する阻害抗体を作成して、がん細胞と免疫細胞戸野共培養系に加えることにより、免疫細胞のがん細胞への細胞障害性等が回復されるか否かなどの機能検定を行う。具体的には、がんの免疫チェックポイントにおける、新規相互作用の鍵分子の同定を目指して、がんの免疫チェックポイント分子にはCTLA-4やPD-1の様にIgSF分子群が含まれるが、中にはがん細胞側、免疫細胞側の結合分子対が未同定の受容体、リガンドが一定数知られる。これらと特異的に結合する候補分子を、クローニング済みIgSF 270分子から、Amplified Luminescent Proximity Homologous Assay (ALPHA) や、Surface Plasmon Resonance Imaging (SPRi)法により同定し、その組織発現情報や個別のがん細胞傷害実験等で検証する。予備実験で複数の候補分子を同定し、当該結合による腫瘍免疫活性の解析を進めている。次にがん細胞の転移と播種における間質細胞との相互作用の鍵分子の同定については、IgSFはがん転移にも重要である。申請者らは、ATL細胞で高発現する CADM1が、宿主組織で発現するCADM1とのトランス結合により、マウス尾静脈 肝臓の転移能を亢進するモデルを予備的に示している(図3D)。また、マウスメラノーマB16細胞の高転移株で顕著な発現増加を示す候補IgSF分子群を同定している。これら結合分子をALPHAやSPRi法にて同定し、転移経路を解明する。末期消化器がんや肺がんの胸水、腹水由来がん細胞も解析する。

4. 研究成果

がんの浸潤、転移の克服、腫瘍免疫治療の拡大を目的に、免疫グロブリン・スーパーファミリー (IgSF) 細胞接着分子群を介するがん細胞と間質細胞の相互作用 の実態と病理学的意義の解明、新規結合分子対の同定を目指して解析を行った。

- 1) 小細胞肺がん(SCLC)の接着分子特性に基づく新規血清診断マーカーと、抗体治療薬開発：R4 年度までに SCLC と精巣で発現する細胞接着分子 CADM1v8/9 バリエーション産物切断断片を血中で検出する CADM1v8/9 特異抗体、抗 O-型糖鎖特異抗体を作成し、SCLC 患者血清で高感度、高特異度で検出する ELISA 系を構築した。本年度は SCLC で、CADM1v8/9 断片陽性とリンパ節転移・肝転移との相関を示し、初診時に高転移性が予測できる可能性を示した。また、企業と共同で抗 CADM1 抗体・薬物複合体を試作し、SCLC 細胞で殺細胞効果を得、マウス皮下腫瘍の抑制を検討中である。
- 2) IgSF による細胞接着、がん転移機構の解明：本年度は SCLC 細胞で過剰発現する CADM1 と血管内皮の CADM1 のホモ結合が肝臓への転移形成を亢進することを、Cadm1-KO マウス、Tie2-Cre コンディショナル Cadm1-KO マウスモデルで示し、投稿準備中である。
- 3) ヒト IgSF 389 分子の網羅的結合解析による新規免疫チェックポイントの解析：多数のヒト IgSF 分子群をクローニングし、物理化学的手法による結合活性を網羅的に解析し、新規免疫チェックポイント(IC)に関わる IgSF 分子対として、VSIG4-Siglec-7 を同定した。次いで抗 VSIG4 抗体、抗 Siglec-7 抗体を作成し、骨髄腫細胞とNK細胞の共培養系に同抗体を加えることにより、NK細胞の細胞障害性やサイトカインの分泌

抑制が解除されることを示した。この成果をNK細胞を介する新規ICとして特許出願した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Yue G, Kasai Y, Yuto T, Ohashi-Kumagai Y, Sakamoto T, Ito T, Murakami Y.	4. 巻 115
2. 論文標題 IGSF3 is a homophilic cell adhesion molecule that drives lung metastasis of melanoma by promoting adhesion to vascular endothelium.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.16166.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shiraishi K, Takahashi A, Momozawa Y, Daigo Y, Murakami Y, Kubo M, Matsuda F, Kamatani Y, Hamamoto R, Matsuo K, Kohno T. et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 Identification of telomere maintenance gene variations related to lung adenocarcinoma risk by genome-wide association and whole genome sequencing analyses.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Communications	6. 最初と最後の頁 287-293
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cac2.12498.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 He Y, Koido M, Sutoh Y, Shi M, Ohtsuka-Yamasaki Y, Munter HM, BioBank Japan, Morisaki T, Nagai A, Murakami Y, Tanikawa C, Hachiya T, Matsuda K, Shimizu A, Kamatani Y.	4. 巻 55
2. 論文標題 East Asian-specific and cross-ancestry genome-wide meta-analyses provide mechanistic insights into peptic ulcer disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Genetics,	6. 最初と最後の頁 2129-2138
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41588-023-01569-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kawamura A, Matsuda K, Murakami Y, Saruta M, Kohno T, Shiraishi K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Contribution of an Asian-prevalent HLA haplotype to the risk of HBV-related hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Repor	6. 最初と最後の頁 12944,
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-40000-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Lan Q, Shi J, Shiraishi K, Choi J, Matsuo K, Murakami Y, Chanock S, Rothman N, Kohno T. et al	4. 巻 14
2. 論文標題 Genome-wide association study of lung adenocarcinoma in East Asia and comparison with a European population.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-38196-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Wang Y, Namba S, Lopera R, Kerminen S, Tsuo K, Il KL, Kanai M, Zhou W, K-H Wu, Fave M-J, Bhatta L, Awadalla P, Brumpton B, Deelen P, Faro HK, Ma R, Murakami Y, Sanna S, Smoller JW, Uzunovic J, Wolford BN, Global Biobank Meta-analysis Initiative, Willer C, Gamazon ER, Cox NJ, Surakka I, Okada Y, Martin AR, Hirbo J.	4. 巻 3
2. 論文標題 Global Biobank analyses provide lessons for developing polygenic risk scores across diverse cohorts.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Genomics	6. 最初と最後の頁 100241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xgen.2022.100241.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Akiyama M, Sakaue S, Takahashi A, Ishigaki K, Hirata M, Matsuda K, Momozawa Y, Okada Y, Ninomiya T, The Biobank Japan project, Terao C, Murakami Y, Kubo M, Kamatani Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 Genome-wide association study reveals BET1L associated with survival time in the 137,693 Japanese individuals.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43856-022-00231-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomofuji Y, Suzuki K, Kishikawa T, Shojima N, Hosoe J, Inagaki K, Matsubayashi S, Ishihara H, Watada H, Ishigaki Y, The BioBank Japan Project, Inohara H, Murakami Y, Matsuda K, Okada Y, Yamauchi T, Kadowaki T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Identification of serum metabolome signatures associated with retinal and renal complications of type 2 diabetes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Medicine,	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43856-022-00231-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi Y, Kasugai Y, Oze I, Ito H, Imoto I, Iwasaki Y, Aoi T, Hakozaiki N, Takata S, Hirata M, Sugano K, Yoshida T, Kamatani Y, Nakagawa H, Matsuda K, Murakami Y, Spurdle AB, Matsuo K, Momozawa Y.	4. 巻 388
2. 論文標題 Helicobacter pylori infection modifies gastric cancer risk associated with germline pathogenic variants in homologous recombination pathway genes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 1181-1190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa2211807)	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazawa K, Ito K, Ito M, Zou Z, Kubota M, Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Koike Y, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y, BioBank Japan Project, Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I.	4. 巻 55
2. 論文標題 Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation provides insights into disease biology and enables polygenic prediction of cardioembolic risk.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 187-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-022-01284-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okawa Y, Iwasaki Y, Johnson TA, Ebata N, Inai C, Endo M, Maejima K, Sasagawa S, Fujita M, Matsuda K, Murakami Y, Nakamura T, Hirano S, Momozawa Y, Nakagawa H.	4. 巻 78
2. 論文標題 Hereditary cancer variants and homologous recombination deficiency in biliary tract cancer.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 333-342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2022.09.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Goto A, Ohashi K, Noda M, Noto H, Ueki K, Inoue M, Nishimura R, Takahashi, Ioka T, Oshima M, Fujibayashi K, Tsuji A, Kodaira M, Tamakoshi A, Mimori K, Tanabe Y, Hara E, Matsuo K, Murakami Y, Watada H.	4. 巻 115
2. 論文標題 Third Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association Joint Committee on Diabetes and Cancer: Summary of the results of a questionnaire survey of oncologists and diabetologists. Secondary publication.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 672-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.1597	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kasai Yutaka, Gan Siew Pey, Funaki Toko, Ohashi Kumagai Yuki, Tominaga Mizuki, Shiu Shu Jen, Suzuki Daisuke, Matsubara Daisuke, Sakamoto Takeharu, Sakurai Yageta Mika, Ito Takeshi, Murakami Yoshinori	4. 巻 113
2. 論文標題 Trans homophilic interaction of CADM1 promotes organ infiltration of T cell lymphoma by adhesion to vascular endothelium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1669 ~ 1678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15307	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Momozawa Y, Rumi Sasai1, Usui Y, Shiraishi K, Iwasaki Y, Taniyama Y, Parsons MT, Sugano K, Yoshida T, Nakagawa H, Matsuo K, Murakami Y, Spurdle AB, Kubo M, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA Oncology	6. 最初と最後の頁 871 ~ 871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaoncol.2022.0476	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Usui Yoshiaki, Iwasaki Yusuke, Matsuo Keitaro, Endo Mikiko, Kamatani Yoichiro, Hirata Makoto, Sugano Kokichi, Yoshida Teruhiko, Matsuda Koichi, Murakami Yoshinori, Maeda Yoshinobu, Nakagawa Hidewaki, Momozawa Yukihide	4. 巻 113
2. 論文標題 Association between germline pathogenic variants in cancer predisposing genes and lymphoma risk	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3972 ~ 3979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15522	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sekine Yuya, Iwasaki Yusuke, Hakozaiki Nozomi, Endo Mikiko, Kamatani Yoichiro, Matsuda Koichi, Murakami Yoshinori, Sano Takeshi, Akamatsu Shusuke, Kobayashi Takashi, Nakagawa Hidewaki, Numakura Kazuyuki, Narita Shintaro, Habuchi Tomonori, Momozawa Yukihide	4. 巻 52
2. 論文標題 Prevalence and risk estimation of cancer-predisposing genes for upper urinary tract urothelial carcinoma in Japanese	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1441 ~ 1445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okawa Yuki, Iwasaki Yusuke, Johnson Todd A., Ebata Nobutaka, Inai Chihiro, Endo Mikiko, Maejima Kazuhiro, Sasagawa Shota, Fujita Masashi, Matsuda Koichi, Murakami Yoshinori, Nakamura Toru, Hirano Satoshi, Momozawa Yukihide, Nakagawa Hidewaki	4. 巻 78
2. 論文標題 Hereditary cancer variants and homologous recombination deficiency in biliary tract cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 333 ~ 342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2022.09.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, Shiraishi K, Kohno T, Matsuda K, Nakamura S, Sugano K, Yoshida T, Nakagawa H, Matsuo K, Murakami Y, Spurdle AB, Kubo M.	4. 巻 388
2. 論文標題 Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 1181 ~ 1190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa2211807	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shida D, Kuchiba A, Shibata T, Hamaguchi T, Yamasaki S, Ito M, Kobatake T, Tonooka T, Masaki T, Shiozawa M, Takii Y, Uetake H, Okamura S, Ojima H, Kazama S, Takeyama H, Kanato K, Shimada Y, Murakami Y, Kanemitsu Y.	4. 巻 114
2. 論文標題 Genomic landscape and its prognostic significance in stage III colorectal cancer: JCOG1506A1, an ancillary of JCOG0910.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akashi K, Sakai T, Fukuoka O, Saito Y, Yoshida M, Ando M, Ito T, Murakami Y, Yamasoba T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Usefulness of circulating tumor DNA by targeting human papilloma virus-derived sequences as a biomarker in p16-positive oropharyngeal cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 572-572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-04307-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato A, Tanabe M, Tsuboi Y, Niwa T, Shinozaki-Ushiku A, Seto Y, Murakami Y.	4. 巻 31
2. 論文標題 Circulating tumor DNA harboring the BRAF V600E mutation may predict poor outcomes of primary papillary thyroid cancer patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 1822-1828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2021.0267	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murakami F, Tsuboi Y, Takahashi Y, Horimoto Y, Mogushi K, Ito T, Emi M, Matsubara D, Shibata T, Saito M, Murakami Y.	4. 巻 112
2. 論文標題 Short somatic alterations at the site of copy number variation in breast cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 444-453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14630	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Funaki T, Ito T, Tanei Z, Goto A, Niki T, Matsubara D, Murakami Y. Funaki T, Ito T, Tanei Z, Goto A, Niki T, Matsubara D, Murakami Y.	4. 巻 534
2. 論文標題 CADM1 promotes malignant features of small-cell lung cancer by recruiting 4.1R to the plasma membrane.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 172-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murakami F, Tsuboi Y, Takahashi Y, Horimoto Y, Mogushi K, Ito T, Emi M, Matsubara D, Shibata T, Saito M, Murakami Y.	4. 巻 112
2. 論文標題 Short somatic alterations at the site of copy number variation in breast cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 444-453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14630	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuboi Y, Oyama M, Kozuka-Hata H, Ito A, Matsubara D, Murakami Y.	4. 巻 529
2. 論文標題 CADM1 suppresses c-Src activation by binding with Cbp on membrane lipid rafts and intervenes colon carcinogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 854-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.103.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Murakami Y,
2. 発表標題 Cell context-dependent roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human oncogenesis.
3. 学会等名 The 25th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ito T, Nagata M, Nie J, Matsubara D, Murakami Y.
2. 発表標題 CADM1 suppresses lung adenocarcinoma by attenuating autophagy through the RB pathway.
3. 学会等名 The 82nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Guo Y, Ito T, Murakami Y.
2. 発表標題 Trans-homophilic interaction of IGSF3 drives melanoma metastasis by promoting the adhesion to the vascular endothelium.
3. 学会等名 The 82nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association,
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 笠井優、伊東剛、村上善則。
2. 発表標題 細胞接着分子 CADM1 のトランス結合における踏査就職の役割。
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊東剛、郭悦、村上善則。
2. 発表標題 IGSF3は血管内皮細胞との接着を促進して悪性黒色腫の肺転移を引き起こす。
3. 学会等名 第32回日本がん転移学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ito T, Funaki T, Iwanari H, Mitani A, Tanaka G, Hamakubo T, Nagase T, Murakami Y.
2. 発表標題 CADM1 is a serum marker and a potential therapeutic target for small-cell lung cancer.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research, Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Murakami Y, Ito T, Funaki T, Iwanari H, Mitani A, Tanaka G, Hamakubo T, Nagase T.
2. 発表標題 CADM1 is a serum marker for small-cell lung cancer associated with poor prognosis and metastasis.
3. 学会等名 The 2nd JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 笠井優、坂本毅治、伊東剛、村上善則
2. 発表標題 T細胞リンパ腫と血管内皮細胞間における細胞接着分子CADM1のトランス・ホモフィリック結合は臓器浸潤を促進する。
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小宮みこ、水澤舞、坪井裕見、笠井優、伊東剛、村上善則
2. 発表標題 Siglec-7はVSIG4に対する抑制性受容体であり、NK細胞の免疫チェックポイントを制御する。
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河原舞理恵、船城桐子、富永みずき、坂本毅治、伊東剛、村上善則
2. 発表標題 マウスモデルを用いた細胞接着分子 CADM1による小細胞肺癌悪性化機構の解析
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河原舞理恵、船城桐子、富永みずき、坂本毅治、伊東剛、村上善則
2. 発表標題 遺伝子改変マウスモデルを用いた小細胞肺癌の悪性化における細胞接着分子CADM1の解析
3. 学会等名 第32回日本がん転移学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Daigo Y, Murakami Y
2. 発表標題 Acceleration of cancer research by effective use of human biobanks and integrative omics technologies.
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsuda K, Murakami Y
2. 発表標題 Cancer Genome Research by using Biobank Japan dataset.
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ito T, Suzuki T, Murakami Y
2. 発表標題 Mechanical analysis of gefitinib resistance of lung adenocarcinoma caused by MET amplification
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kasai Y, Sakamoto T, Ito T, Murakami Y
2. 発表標題 Trans@homophilic interaction of CADM1 promotes organ infiltration of T-cell lymphoma by adhesion to vascular endothelium
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akashi K, Ito T, Murakami Y
2. 発表標題 Magnetic resonance system enables measurement of the number of lung tumors over time in a mouse
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sato A, Tanabe M, Tsuboi Y, Ueno T, Takahashi S, Seto
2. 発表標題 Circulating tumor DNA detection of PIK3CA mutated breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yue Guo, Takeshi Ito, Yoshinori Murakami
2. 発表標題 Identification of IgSF molecules that promote lung metastasis of mouse melanoma cells through cancer and stromal interactions by comprehensive screening of gene expression
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mai Mizusawa, Yuki Azuma, Takeshi Ito, Yoshinori Murakami
2. 発表標題 The identification of novel immune checkpoint molecules using a protein library of the immunoglobulin superfamily molecules
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Y, Murakami Y
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomnaga M, Funaki T, Ito T, Murakami Y
2. 発表標題 Analysis of the role of CADM1 in malignant progression of small-cell lung cancer using Rb1/Trp53-floxed mouse models
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koniya M, Ito T, Muramatsu M, Miyamura Y, Nishiyama K, Suzuki T, Murakami Y
2. 発表標題 NFAT indicates nucleocytoplasmic damped oscillation in vascular endothelial cells via its feedback modulation
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinohara Y, Tsuboi Y, Ito T, Murakami Y
2. 発表標題 Analysis of the regulatory mechanism of alternative splicing of the CADM1 gene
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sho K, Ito A, Nagata M, Matsubara D, Murakami Y
2. 発表標題 Analysis of the tumor suppressor function of CADM1 in a mouse model of lung adenocarcinoma
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeshi Ito, Daisuke Matsubara, Toko Funaki, Kenji Tamura, Takahide Nagase, Yoshinori Murakami.
2. 発表標題 The extracellular fragments of a CADM1 variant isoform can be a serum marker for small-cell lung cancer.
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of Japanese Cancer Association,
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshinori Murakami.
2. 発表標題 Comprehensive analysis of human cancer on the basis of cohort and biobanks.
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yutaka Kasai, Takeharu Sakamoto, Takeshi Ito, Yoshinori Murakami.
2. 発表標題 CADM1 promotes organ infiltration of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) cells.
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of Japanese Cancer Association
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toko Funaki, Takeshi Ito, Yoshinori Murakami.
2. 発表標題 CADM1 promotes malignant features of small-cell lung cancer by recruiting 4.1R to the plasma membrane.
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of Japanese Cancer Association
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Ogishima S, Murakami Y, Goto Y, Morisaki M, Imoto S, Matsuda K, Hirata M, Yokota H, Ohneda K, Nagami F, Nobukuni T, Nagaie S, Miyamoto Y, Hattori K, Tomita T, Noiri E, Shiraiishi K, Matsumura R, Kitajima K, Kawano S, Morita M, Nishihara H, Nakae H, Ikeda J, Takagi T.
2 . 発表標題 Biobank Network for Promotion of Utilization of Biobank toward Realization of Genomic Medicine in Japan.
3 . 学会等名 Annual Meeting of International Society for Biological and Environmental Repositories 2021 (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Tsuchiya T, Kuwano H, Ito T, Nagata M, Kawai T, Matsubara D, Okamoto I, Tamura K, Nakajima J, Oba M, Murakami Y.
2 . 発表標題 Novel mechanisms of EGFR-TKI resistance and clonal evolution of lung adenocarcinoma by over expression of a cell adhesion molecule, CADM1.
3 . 学会等名 AACR Special Conference, Tumor Heterogeneity (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Ito T, Funaki T, Iwanari H, Tanaka G, Nagase T, Hamakubo T, Murakami Y. Development of a novel serum marker for detecting small cell lung cancer by targeting a Cell Adhesion Molecule 1 (CADM1).
2 . 発表標題 Development of a novel serum marker for detecting small cell lung cancer by targeting a Cell Adhesion Molecule 1 (CADM1).
3 . 学会等名 2020 Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Yoshinori Murakami, Koichi Matsuda, Takayuki Morisaki, Yukihide Momozawa, Toshiki Watanabe, Yataro Daigo, Kenji Wakai.
2 . 発表標題 Cohorts and biobanks as essential resources for accelerating precision medicine in cancer.
3 . 学会等名 The 79th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Core Symposium. (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 VSIG4とSiglec-7との分子間相互作用に対する抗VSIG4、抗Siglec-7阻害抗体	発明者 伊東剛、村上善則	権利者 東京大学TLO
産業財産権の種類、番号 特許、PTC出願（米国）	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野 https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/lab/cancerbiology/section01.html 人癌病因遺伝子分野におけるがん研究 https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/hitogan/index.html 人癌病因遺伝子分野におけるがん研究 https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/hitogan/index.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊東 剛 (Ito Takeshi) (20733075)	東京大学・医科学研究所・助教 (12601)	
研究分担者	松原 大祐 (Matsubara Daisuke) (80415554)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	富谷 智明 (Tomiya Tomoaki) (90227637)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------