

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現」（細胞接着分子 CADM1 を標的とした小細胞肺癌の新規診断・治療法の開発）

2. 研究開発代表者： 国立大学法人東京大学医科学研究所 助教 伊東 剛

3. 研究開発の成果

・小細胞肺癌の診断法確立 小細胞肺癌では、培養細胞の 90%、手術摘出腫瘍組織の 40%以上で細胞接着分子 CADM1 が高発現している。しかも、小細胞肺癌で発現する CADM1 分子は、スプライスバリエント v8/9 である。このバリエントは、正常では精巣に発現するのみであり、精巣を除けば小細胞肺癌に特異的であること、特異的バリエントに対応する部位は細胞膜タンパク質である CADM1 の細胞外であること、さらに実験的に CADM1 の細胞外ドメインはプロテアーゼによって切断される。以上のことから、CADM1v8/9 バリエントは、小細胞肺癌の有望な診断マーカーになり得ると考えられた。そこで、本研究では、CADM1v8/9 バリエントに対するモノクローナル抗体を、マウスを用いて作成し、複数の候補抗体を得た。これらの中には、CADM1v8/9 の細胞抽出物を特異的に認識する抗体や、高い親和性をもって CADM1 タンパク質を検出できる抗体が含まれ、従来、唯一得られていたトリ由来の抗 CADM1 抗体と同等以上の親和性を示すことが明らかになった。本抗体システムを用いて、小細胞肺癌の組織などを用いた診断法を確立するための実験を行い、一定の結果を得た。

・CADM1 を標的分子とする小細胞肺癌の新規治療法の検討 小細胞肺癌では分子標的薬が確立されていない。我々は、手術摘出小細胞肺癌の 40%以上で細胞接着分子 CADM1 分子が高発現していることを見出した。また、CADM1 を発現する小細胞肺癌細胞はほぼすべて、浮遊培養が可能であるが、CADM1 を発現しない小細胞肺癌細胞は、浮遊状態では増殖せず、壁付着性の増殖を示す。そこで小細胞肺癌細胞において、CADM1 の発現を特異的 shRNA を用いて抑制したところ、スフェロイド形成能が著明に低下し、浮遊培養状態は示すが、シート状の増殖を示した。さらに、これらの細胞を免疫不全マウス皮下に移植したところ、腫瘍形成能が著明低下した。以上の事実は、CADM1 が小細胞肺癌の増殖を抑制する標的分子となる可能性を示している。そこで、本研究では、CADM1 が小細胞肺癌の治療標的として有用であるかどうかの検討を行い、一定の結果を得たが、さらなる解析が必要と思われた。