

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) 細胞接着分子 CADM1 による小細胞肺がん等の診断マーカー確立と治療を目指す研究
(英語) Development of diagnostic marker and treatment of small-cell lung cancer by targeting CADM1
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 人癌病因遺伝子分野 教授 村上善則
所属 役職 氏名： (英語) Yoshinori Murakami, Professor, Division of Molecular Pathology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
- 実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 抗 CADM1 抗体の SCLC 診断・治療への応用
開発課題名： (英語) Application of anti-CADM1 antibodies for diagnosis and treatment of SCLC
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 人癌病因遺伝子分野 教授 村上善則
所属 役職 氏名： (英語) Yoshinori Murakami, Professor, Division of Molecular Pathology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
- 分担研究 (日本語) 抗 CADM1 抗体の SCLC 診断・治療への応用
開発課題名： (英語) Application of anti-CADM1 antibodies for diagnosis and treatment of SCLC
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 人癌病因遺伝子分野 助教 伊東剛
所属 役職 氏名： (英語) Takeshi Ito, Assistant Professor, Division of Molecular Pathology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
- 分担研究 (日本語) 抗 CADM1 抗体の作成
開発課題名： (英語) Generation of anti-CADM1 antibodies

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学先端科学技術センター 計量生物医学分野 特任准教授 岩成宏子

所属 役職 氏名: (英語) Hiroko Iwanari, Specially Appointed Associate Professor, Department of Quantitative Biology and Medicine, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo

分担研究 (日本語) SCLC 患者血清の収集と臨床的意義の解析

開発課題名: (英語) Collection of serum samples from SCLC patients and analysis of the clinical significance

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 科長 田村研治

所属 役職 氏名: (英語) Kenji Tamura, Department Chief, Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital

分担研究 (日本語) 病理学的研究

開発課題名: (英語) Pathological analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科人体病理学 助教 種井善一

所属 役職 氏名: (英語) Zenichi Tanei, Assistant Professor, Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

小細胞肺癌 (small-cell lung cancer; SCLC) は日本の肺がんの約 15%を占め、年間 1 万人以上が死亡する難治がんの代表である。早期から全身へ転移すること、鋭敏な病勢マーカーが少ないことから、SCLC の診断・治療薬開発が強く望まれている。細胞接着分子 CADM1 は SCLC で高発現し、しかも正常組織では精巢のみに発現する exon8 及び 9 を含むスプライスバリエント (v8/9) を発現し、さらに CADM1 v8/9 の発現が SCLC の悪性形質を促進し、がん遺伝子様の働きをする。そこで本研究は CADM1v8/9 に特異的な抗体を作成し、CADM1v8/9 を標的とした血清診断法の開発、ならびに診断と共役し CADM1 を標的とする抗体治療薬開発を目的として行う。

岩成宏子特任准教授 (東京大学先端科学技術センター)、田村研治科長 (国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科) らのグループとともに、抗 CADM1v8/9 特異的抗体を作成し、CADM1v8/9 を検出する ELISA の構築、さらに SCLC 患者血清を用いた検証を行った。

英文

Small-cell lung cancer (SCLC), accounting for approximately 15% of all lung cancer in Japan, is one of the typical intractable cancers, of which more than 10,000 patients die every year. Since SCLC shows early metastases while lacks the sensitive prognosis markers, development of novel diagnostic

markers and molecular targeted therapies are definitely required to overcome SCLC.

SCLC cells overexpress a cell adhesion molecule CADM1 with a specific splicing variant containing both exon 8 and 9 (v8/9), which is only observed in testis among all normal tissues. In addition, CADM1v8/9 promotes the malignant features of SCLC, thereby it functions like an oncoprotein.

Here, we generated antibodies specific to CADM1v8/9 and constructed a prototype ELISA for the detection of CADM1v8/9, which was subsequently validated using the sera from SCLC patients.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 1件）

1. Shirakabe K, Omura T, Shibagaki Y, Mihara E, Homma K, Kato Y, Yoshimura A, Murakami Y, Takagi J, Hattori S, Ogawa Y. Mechanistic insights into ectodomain shedding: susceptibility of CADM1 adhesion molecule is determined by alternative splicing and O-glycosylation. *Scientific Reports*, 2017, 7: 46174.
2. 伊東剛, 村上善則. 小細胞肺癌特異的 CADM1 スプライスバリエントを標的とした診断・治療法の開発. *がん分子標的治療*, 2016, Vol. 14, No. 4, pp. 87-90.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Murakami Y. Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human oncogenesis. Keynote Lecture, The 3rd Symposium of Max Planck – The Univ. Tokyo Center for Integrative Inflammalogy. 2016年11月29日、ドイツ国ベルリン市、国外。
2. Ito T, Tsuchiya T, Kuwano H, and Murakami Y. Roles of a cell adhesion molecule CADM1 in apoptosis induction, cancer invasion and metastasis. The 15th Karolinska Institute Cancer Retreat. 2016年9月27日、スウェーデン国ストックホルム市、国外。
3. Ito T, Tsuboi Y, Tsuchiya T, Oba M and Murakami Y. Roles of a cell adhesion molecule CADM1 in apoptosis induction, cancer invasion and metastasis. The 21st International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research. 2016年5月27日、ロシア国モスクワ市、国外。
4. Murakami Y, Ito T, Tsuchiya T, Kuwano H, Kumagai Y, Tamura K, Nakajima A. Dual roles of a cell adhesion molecule, CADM1, in human oncogenesis and its application to diagnosis and treatment of cancer. Oral Presentation. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016年4月6日、京都市、国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし