

審査の結果の要旨

氏名 明石 健

本研究では頭頸部癌ならびに喫煙関連肺癌における CADM1 の役割を明らかにするため、それぞれの疾患モデルである NNK 誘発肺腫瘍モデルおよび 4NQO 誘発口腔咽頭腫瘍モデルに野生型および *Cadm1* 欠損マウスを用いて検証したものであり、下記の結果を得ている。

1. 動物用 1 テスラ MRI を用いて、NNK の投与により発生した肺腫瘍を同一個体で経時的に撮影した。MRI で計測した肺腫瘍数は、肉眼的に確認された肺腫瘍数と非常に強い相関を認め、肉眼的に確認された肺腫瘍の約 80% を描出することが可能であり、マウスの肺腫瘍数のフォローアップに有用であることが示された。
2. 野生型および *Cadm1* 欠損 A/J マウスに NNK を腹腔内投与したところ、*Cadm1* 欠損マウスにおいて肺腫瘍の発生数が有意に減少した。*Cadm1* は非小細胞肺癌においてがん抑制遺伝子として働くことから、予想とは正反対の結果であり、NNK 誘発肺腫瘍モデルにおいて *Cadm1* はがん抑制遺伝子としては説明のできない未知の働きを有していると考えられた。
3. NNK 誘発肺腫瘍モデルにおいて、*Cadm1* の欠損により肺腫瘍発生数が減少した原因として、NNK の吸収や排泄、代謝的活性化に注目して解析を行った。NNK の吸収や排泄については野生型と *Cadm1* 欠損マウスで顕著な差を認めなかったが、NNK のメチル水酸化による活性化が *Cadm1* 欠損マウスで約 70% に抑制されていた。
4. NNK の水酸化に主に関与する *Cyp2a4* および *Cyp2a5* の発現量は野生型と *Cadm1* 欠損マウスで有意差を認めなかったが、マウス肺の mRNA のマイクロアレイ解析において野生型と *Cadm1* 欠損マウスとの間で変化のみられた 94 のプローブのうち 15 個をシトクロム P450 酵素群が占めていたことから、*Cadm1* がシトクロム P450 酵素群の発現に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。
5. NNK 投与から 4 時間後のマウスの肺において、DNA 付加体の量を間接的に反映する γ H2AX の発現量を免疫組織染色およびウェスタンブロット法により解析したところ、*Cadm1* 欠損マウスの方が野生型よりも少ない傾向を認めたことから、*Cadm1* 欠損マウスでは NNK 投与により発生する DNA 付加体の量が野生型マウスよりも少ない可能性が示唆された。
6. 野生型および *Cadm1* 欠損 C57BL/6 マウスに 4NQO を飲水中に混ぜて投与したところ、口腔内や咽頭に異形成、上皮内癌、浸潤癌をはじめとして過角化や炎症性変化などヒトの口腔咽頭病変と類似した様々な種類の病変の発生が確認された。病理組織学的所見はヒトの口腔咽頭病変と類似しており、頭頸部癌のモデルとして有用であることがあらた

めて確認された。

7. 野生型マウスでは、浸潤癌、上皮内癌、舌以外の部位の腫瘍、乳頭腫様の 3mm を越える腫瘍が発生したが、*Cadm1* 欠損マウスではこれらの病変が発生しなかったことから、4NQO 誘発口腔咽頭腫瘍モデルにおいて、*Cadm1* はがん促進的に働く可能性が示唆された。頭頸部癌においても *CADMI* はがん抑制的に働くことが示唆されており、サンプル数が少なく断定的ではないものの予想とは反対の結果であった。

以上、本論文は、NNK 誘発肺腫瘍モデルにおいて、*Cadm1* の欠損が NNK の代謝的活性化の抑制を通じて DNA の付加体生成を減少させ、肺腫瘍発生数を抑制する可能性を示した。さらに 4NQO 誘発肺腫瘍モデルにおいても *Cadm1* が腫瘍抑制的に働く可能性を示唆した。本研究はがんの発生、進展において *CADMI* が有する、従来のがん抑制遺伝子としては説明のできない多面的な機能の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。