

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 伊東 剛

本研究はがん抑制遺伝子 *CADMI* の肺腫瘍、特に肺腺がんの抑制における役割について個体レベルで明らかにするために、*Cadm1*<sup>-/-</sup> マウスと *K-ras*<sup>+LSL-G12D</sup> 肺腺がんモデルマウスの交配により *K-ras*<sup>+LSL-G12D</sup> /*Cadm1*<sup>-/-</sup> マウス (KC マウス) を作成し、発生した肺腫瘍に関して *K-ras*<sup>+LSL-G12D</sup> マウス (K マウス) との間で比較検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. K マウスおよび KC マウスに Cre 組み換え酵素を発現するアデノウィルスベクターを経気道的に肺へ投与することにより、多数の腫瘍性病変が発生した。肺表面に生じた腫瘍に関して、腫瘍の個数は両マウス間に差を認めなかったが、腫瘍径は KC マウスの方が有意に大きかった。したがって、*CADMI* は肺腫瘍の発生よりもむしろ進展を抑制することが示唆された。
2. K マウスおよび KC マウスには肺腺腫・肺腺がんおよび細気管支上皮過形成の二種類の腫瘍性病変が発生した。肺腺腫・肺腺がんに関して、腫瘍の個数は両マウス間に差を認めなかったが、腫瘍の面積は KC マウスの方が有意に大きく、組織学的悪性度も有意に高かった。一方で、細気管支上皮過形成の個数は両マウス間に差を認めなかったが、その面積は K マウスの方が有意に大きかった。したがって、*CADMI* は肺腺腫・肺腺がんの増殖抑制に働く一方で、細気管支上皮過形成に対してはその逆の働きをすることが示唆された。
3. 肺腺腫・肺腺がんは肺胞上皮の性質を有するが、一部の腫瘍に気管支上皮マーカーである *Sox2* の発現を認めた。*Sox2* 陽性の肺腺腫・肺腺がんは肺胞上皮と気管支上皮の共通の幹細胞である細気管支肺胞幹細胞から発生したと考えられ、その面積は KC マウスにおいて有意に大きかった。細気管支肺胞幹細胞からは肺腺腫・肺腺がんと細気管支上皮過形成の両方の腫瘍性病変が生じることから、KC マウスでは K マウスと比較して細気管支肺胞幹細胞から発生する肺腺腫・肺腺がんの増殖が大きく亢進したため、結果的に細気管支上皮過形成の増殖が阻害されたのではないかと考えられた。
4. *K-ras*<sup>+LSL-G12D</sup> マウスに発生した肺腺腫・肺腺がんの約 40%において *CADMI* の発現低下または欠如が認められた。*CADMI* の発現が低下・欠如した腫瘍は、*CADMI* を発現する腫瘍と比較して面積が大きく、組織学的悪性度が高いことが示された。したがって、*K-ras*<sup>+LSL-G12D</sup> マウスにおいて *CADMI* は肺腺がんの進展に伴って発現が低下することが示された。

以上、本論文は CADM1 が肺腺がんの発生よりもむしろ進展を抑制し、その欠如は肺腺がんの増大および悪性を促進することを明らかにした。さらに、本研究で作成した KC マウスは K マウスと比較して肺腫瘍全体に占める肺腺腫・肺腺がんの割合が高く、また大きい腫瘍が得られることからヒト肺腺がんのモデルとして優れており、肺腺がんに対する抗がん剤のスクリーニングや予防効果の検討を迅速かつ効果的に進めることができるものと期待される。本研究は肺腺がんの進展に関与する分子機構の解明ならびに肺腺がんモデルマウスの改良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。