

論文内容の要旨

CADM1 and SPC25 Gene Mutations in Lung Cancer Patients
with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

肺線維症合併肺癌における CADM1 と SPC25 遺伝子変異

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野
大学院生 福泉 彩

JTO Clinical and Research Reports 2021 年 掲載予定

【背景】

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は 5-30%に肺癌を合併し、IPF を有さない患者群と比較して相対リスクは 7-14 倍と報告されている。肺癌の治療による IPF 急性増悪などの懸念から IPF を有する肺癌患者 (IPF-LC) の治療法は限定されており、予後は不良である。IPF-LC の発癌に関わる分子メカニズム、責任遺伝子は未だ不明であり、有望な治療標的が特定されていない。

【目的】

IPF から肺癌が発生する分子メカニズムと責任遺伝子を解明し、新規治療戦略を探索することを目的に研究を施行した。

【方法】

日本医科大学付属病院にて外科手術が実施された IPF-LC 19 例の腫瘍部と線維化部および IPF を有さない肺癌患者 (non-IPF-LC) 10 例の腫瘍部と正常肺を用いて、次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を施行し、IPF-LC に関わる候補遺伝子について発現解析および機能解析を行った。

【結果】

全エクソーム解析にて、IPF-LC に関わる 8,868 の候補遺伝子変異をスクリーニングし、東京理科大学との医工連携研究によるランダムフォレスト解析にて、85 候補遺伝子を抽出した。さらに、IPF-LC における特異的発現、肺癌または IPF に対する文献報告、Kaplan-Meier plotter を用いたデータマイニング、RT-PCR 法を用いた遺伝子発現解析から、IPF-LC に特異的な CADM1 遺伝子変異 (c.1026-1027insACC) と SPC25 遺伝子変異 (c.551-4_551-2delCTA) を同定した。

IPF-LC の腫瘍組織では、CADM1 と SPC25 がそれぞれ 47% (9/19) 、53% (10/19) の頻度で変異し、36% (7/19) では両変異を有していた。IPF-LC 症例の線維化部では、CADM1 と SPC25 がそれぞれ 26% (5/19) と 32% (6/19) の頻度で変異しており、発生母地からの変異が認められた。パスウェイ解析にて、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) シグナルが、2 つの遺伝子に共通に関与していることを明らかにした。

癌抑制遺伝子である CADM1 遺伝子は、IPF-LC の線維化部で発現が上昇し、腫瘍部では有意に発現が低下していた。IPF-LC 背景肺 18/19 例では CADM1 のメチル化が認められた。II 型肺胞上皮由来の A549 細胞株に TGF- β 投与したところ、CADM1 発現上昇、E-Cadherin 低下を認め、上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition : EMT) の関与が示唆された。癌遺伝子である SPC25 遺伝子は、IPF-LC の腫瘍部にて背景肺と比較して有意に発現が上昇していた。SPC25 遺伝子発現抑制にて CD133 やリン酸化 Akt、Erk 発現低下を認め、細胞増殖が抑制された。TGF- β 投与下にて、SPC25 抑制にて細胞増殖抑制を認めた。

肺癌に対する治療薬である微小管障害薬パクリタキセル (PTX) の A549 細胞株への投与は SPC25 発現を低下させ、G2/M arrest とアポトーシス活性を誘導した。プラチナ製剤抗癌薬であるカルボプラチン (CBDCA) 投与においても、アポトーシス活性が誘導された。さらに、PC10 肺癌細胞株に DNA メチル化障害薬 5-AZA を投与することで、SPC25 の発現低下と CADM1 の発現上昇を認めた。

【考察】

CADM1 は、上皮の細胞間相互作用に関与する免疫グロブリンスーパーファミリーの膜貫通型タンパク質をコードしている癌抑制遺伝子であるが、IPF-LCにおいては、メチル化および変異により CADM1 発現低下が惹起されている可能性が示唆された。

SPC25 は、キネトコアと微小管の相互作用や紡錘体チェックポイントの活性化に関与するタンパク質であり、肺癌での過剰発現が報告されているが、SPC25 過剰発現が IPF-LC の発癌に関与しており、新規治療標的となる可能性が示唆された。IPF-LC に対する治療薬に関しては、PTX と CBDCA および 5-AZA が有効である可能性が示唆された。

【結論】

IPF-LC に関連する遺伝子変異として、CADM1 と SPC25 の遺伝子変異を同定した。CADM1 と SPC25 は IPF-LC の診断マーカーおよび治療標的となり得る可能性がある。