

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### *CADMI* and *SPC25* Gene Mutations in Lung Cancer Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

肺線維症合併肺癌における *CADMI* 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, volume 2, number 11, 2021 掲載

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100232>

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は 5-30%に肺癌を合併し、相対リスクは 7-14 倍と報告されている。肺癌治療による IPF 急性増悪などの懸念から IPF 合併肺癌患者 (IPF-LC) の治療法は限定され予後は不良であるが、IPF-LC の発癌に関与する機序は未だ不明である。今回、IPF から肺癌の発生に関与する遺伝子変異と分子メカニズムを解明し、新規治療戦略を探索することを目的に研究を施行した。

日本医科大学付属病院にて手術が施行された 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、IPF-LC に関わる遺伝子変異と発現解析および機能解析を行った。次世代シーケンサーを用いた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バイオインフォマティクス解析にて 85 候補遺伝子変異を抽出した。さらに、Kaplan-Meier plotter 解析や定量的 RT-PCR 法を用いた遺伝子発現解析などから、IPF-LC に特異的な *cell adhesion molecule 1 (CADMI)* 遺伝子変異 (c.1026-1027insACC) と *spindle pole body component 25 (SPC25)* 遺伝子変異 (c.551-4\_551-2delCTA) を同定した。IPF-LC の腫瘍部では、*CADMI* が 47% (9/19) 、*SPC25* が 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 の線維化部では、*CADMI* が 26% (5/19)、*SPC25* が 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。定量的 RT-PCR と免疫染色による発現解析にて、*CADMI* 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。*SPC25* は、IPF-LC の腫瘍部にて背景肺と比較して有意な発現上昇を認めた。パスウェイ解析にて transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) シグナルが、2 つの遺伝子に共通に関与していることが示され、A549 細胞に対する TGF- $\beta$ 1 投与にて、*CADMI* 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。*SPC25* 発現は TGF- $\beta$ 1 暴露にて上昇を認めたが、*SPC25* 発現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阻害薬パクリタキセル (PTX) の A549 細胞への投与は 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。さらに、PC10 肺癌細胞に DNA メチル化阻害薬 (DNMT1 阻害薬) 5-AZA の投与にて、SPC25 発現低下と CADM1 発現上昇を認めた。

癌抑制遺伝子である CADM1 は、上皮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、IPF-LC においては、メチル化および変異にて CADM1 発現低下が起こっていると考えられた。癌遺伝子である 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活性化に関与するタンパク質であり、SPC25 過剰発現が IPF-LC の発癌に関与し、新規治療標的となる可能性が示唆された。

以上の結果から、医工連携研究により IPF-LC の発癌に関与する遺伝子変異として、*CADM1* と *SPC25* の遺伝子変異を同定した。TGF- $\beta$ 1 が共通シグナルであり、遺伝子変異による CADM1 発現低下と SPC25 発現上昇が EMT 制御を介して IPF-LC の発癌に関与していることが示唆された。さらに、IPF-LC のキードラッグである PTX に加えて、DNMT1 阻害薬が新規治療薬となる可能性が示された。

第二次審査では、*CADM1* メチル化と変異の関係、TGF- $\beta$ 1 を産生し IPF の進行に寄与する細胞、*CADM1* および *SPC25* 以外の遺伝子変異、正常肺・肺線維症・肺癌の多段階ステップの中での CADM1 と SPC25 の関与、DNMT1 阻害薬の臨床応用の可能性、今後の研究の展望、などに関する幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。

本研究は、IPF 合併肺癌の新規診断マーカーおよび治療法開発への可能性など今後の臨床応用が期待される意義ある論文と考えられた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。