

解説

細胞接着分子 CADM1 の示す多彩な機能と病態への関与

村上 善則

Key words : CADM1, 免疫グロブリン・スーパーファミリー細胞接着分子 (IgCAM), がん抑制遺伝子, 腫瘍免疫, がん遺伝子

CADM1 は当初, 肺がん細胞のマウス皮下腫瘍原性を抑制する分子として同定された, 免疫グロブリン・スーパーファミリー細胞接着分子に属する膜タンパク質である。上皮や神経, 精巣などで高発現する一方, 多くの上皮性腫瘍では発現が欠如する。上皮の細胞接着に共役するがん抑制活性に加え, 活性化NK細胞やCD8⁺T細胞に認識される上皮側の抗原としても機能し, 二重の意味でがん抑制活性を示す。一方, 成人T細胞白血病や小細胞肺がんでは過剰発現して悪性化を促進し, 診断マーカーとして実用化しつつあり, 治療標的としても期待される。更に, 精子形成, シナプス形成にも関わり, その機能欠損は雄性不妊や自閉症など多彩な病態に関わる。ここでは, がんを中心にCADM1の多様な機能を紹介し, 細胞接着異常が惹起する多彩な病態について考察したい。

I がん抑制遺伝子としての細胞接着分子 CADM1

CADM1 は, 肺腺がんなどで高頻度にヘテロ接合性の消失を示す第11染色体q23断片から, 肺腺がん細胞に導入するとマウスでの腫瘍原性を抑制する活性を指標に同定されたがん抑制遺伝子である¹⁾。CADM1は免疫グロブリン・スーパーファミリー (IgSF) に属する細胞接着分子 (IgCAM) で, 上皮や神経, 精巣などで高発現する一方, 肺

腺がんなど多くのがんでは染色体欠損や遺伝子プロモーターのメチル化により不活化し, 発現が欠如する。肺上皮では, CADM1 はホモ2量体を形成して細胞膜側面全般に発現し, 細胞外の3つのIgループで隣接する上皮細胞のCADM1ホモ2量体と結合する。一方, 細胞内領域は46アミノ酸と短く, 4.1結合モチーフ, PDZ結合モチーフを介して, 各々4.1群タンパク質 (4.1B, 4.1N, 4.1G, 4.1R), MAGuK群タンパク質と結合する (図1)。前者はアクチンと結合して細胞骨格制御に関わる。後者はPDZドメインを持つアダプター分子群で, 上皮ではMPP1, 2, 3, CASKなどがCADM1と結合し, 極性制御などに関わると考えられる。

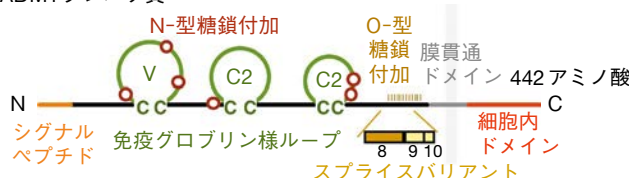
更にCADM1, 4.1群, MAGuK群タンパク質は細胞膜直下で三者複合体を形成し, がん抑制に関わる分子経路を担うと考えられ, 4.1群, MAGuK群などの発現低下もがん細胞で高頻度に認められる²⁾。培養上皮細胞でCADM1の発現を抑制すると上皮様細胞形態が失われ, CADM1複合体が上皮様細胞形態の形成, 維持に関わることを示唆される。また, CADM1は, イヌ腎細胞MDCKに増殖因子HGFを添加して誘導される*in vitro*上皮間葉転換を抑制し, 上皮様形態の維持に関わる。この作用機序は, HGF受容体METとの膜上の複合体形成によるHGF-MET経路の不

Multiple functions of a cell adhesion molecule, CADM1, and their pathological roles in various diseases

Murakami Yoshinori : 東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野 (〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1)

0370-9531/08/¥500/論文/JCOPY

A. CADM1 タンパク質



B. 上皮細胞

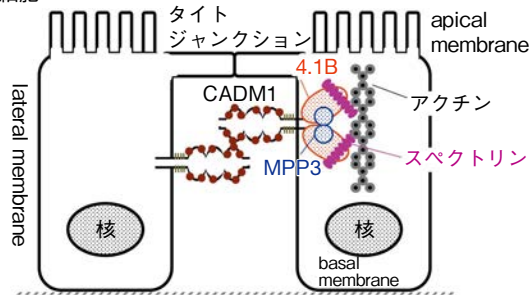


図 1 上皮細胞における CADM1 タンパク質の関わる分子経路 (文献 2 より改変)

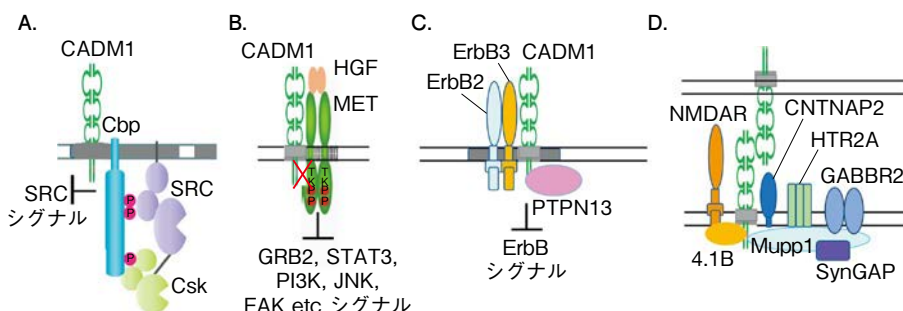


図 2 CADM1 の上皮 (A-C), 神経シナプス (D) の細胞膜ラフトにおける増殖因子受容体複合体との結合と活性抑制

A. Cbp との結合による SRC 経路の抑制。B. MET との複合体形成による HGF 経路の抑制。C. ErbB3 との結合によるホスファターゼ PTPN13 のリクルートと ErbB 経路の抑制。D. シナプス後膜における 4.1B を介する NMDAR, Mup1 を介する GABBR2 などとの複合体の形成 (文献 3-5, 19, 20 より改変)

活化によると考えられる³⁾。同様に, CADM1 は ErbB3 と結合して EGFR 経路を抑制し⁴⁾, また SRC の活性化因子である Csk 結合タンパク質 (CBP) と細胞膜上のラフトで結合し, SRC 活性を阻害する⁵⁾。細胞膜状で増殖因子受容体と複合体を形成し, その活性を抑制する機構は, 単なる接着活性とは異なる細胞接着分子の新しいがん抑制活性機構と考えられる (図 2)。なお, CADM1 の構造類似体 CADM2-4 も類似の機能を示し, 4.1 群や MAGuK 群タンパク質と結合し, 臓器特異的ながん抑制遺伝子として機能する^{6,7)}。

II 腫瘍免疫を介する CADM1 のがん抑制機構

IgSF 分子の大部分は同一, あるいは他の IgSF

分子と結合し, その一部は PD-1 と PD-L1 など, 免疫チェックポイントのリガンド・受容体としても機能する。上皮に発現する CADM1 も腫瘍免疫の誘導に関わる。活性化された NK 細胞や CD8⁺ T 細胞の細胞膜上には, IgCAM に属する Class I-restricted T cell-associated molecule (CRTAM) が発現するが, CRTAM と特異的に結合する上皮側の分子として CADM1 が同定された。免疫細胞の CRTAM と上皮細胞の CADM1 の間にトランス・ヘテロ結合が生じると NK 細胞の細胞傷害活性は亢進し, また CD8⁺ T 細胞は γ-インターフェロンを分泌し, 上皮細胞が免疫学的に排除されると考えられる。実験的にも, マウスの腹腔内に移植された CADM1 発現がん細胞は, NK 細胞に効果的に排除された。つまり, 細

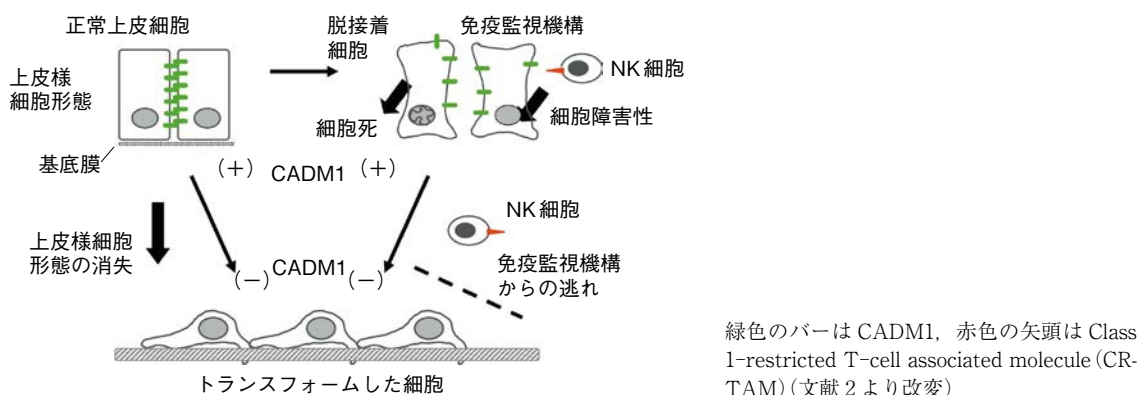


図 3 CADM1 の 2 つの面からのがん抑制機構—上皮の番人 (epithelial guardian) としての役割

胞構築の乱れた細胞の CADM1 は、NK 細胞や $CD8^+$ T 細胞により特異的に認識されるがん抗原として機能し、一方、CADM1 発現の欠如したがん細胞は免疫監視機構から回避でき、生存に有利となると推測される⁸⁾。このように、CADM1 は細胞接着に共役する上皮構造の維持と、腫瘍免疫応答の両面でがん抑制遺伝子として機能すると考えられる (図 3)。

Ⅲ 成人 T 細胞白血病における CADM1 の高発現

上皮でがん抑制遺伝子として働く CADM1 ですが、末梢血では通常発現しない。ところが、CADM1 は成人 T 細胞白血病 (ATL) で過剰発現する⁹⁾。CADM1 の発現は ATL 細胞の全例、また菌状息肉症や Sézary 症候群などの皮膚リンパ腫でも高頻度で認められるが、他の白血病、リンパ腫、正常 $CD4^+$ 細胞では認められない¹⁰⁾。一方、HTLV-1 感染細胞では CADM1 が発現し、早期から ATL 成立に関わると考えられ、HTLV-1 ウイルスタンパク質 TAX による誘導機構などが示唆されている。ATL はレトロウイルス HTLV-1 の感染を契機に、50 年以上の潜伏期を経てウイルス抗体陽性者の 5% 程度に発症する難治性白血病で、わが国では年間約 1,000 例発生する。発症後も腫瘍細胞の増加、クローン化に応じて、くすぶり型、慢性型を経て、リンパ腫型や急性型へ移行し不幸な転帰をとることから、ウイルス抗体陽性者での早期発見が重要である。そこで、末梢血の

ATL 細胞を鋭敏、定量的に検出する診断法として、CADM1 と CD7 を表面マーカーとした末梢血の FACS 解析 (HAS-Flow) が東京大学医科学研究所附属病院で確立され、広く利用されている¹¹⁾。

一方、レトロウイルスに選ばれし分子としての CADM1 の発がん機構については、ATL 細胞で、CADM1 が PDZ 結合モチーフを介して Tiam-1 と結合し、RAC を恒常的に活性化することによる細胞運動性の亢進や、CADM1 が TAX のポリユビキチン化を促進し NF- κ B を活性化する機構などが示され、CADM1 が ATL に特徴的な皮膚や臓器への浸潤を促進することが示唆される^{12,13)}。これら分子経路は、ATL の浸潤抑制の標的としても期待される。

Ⅳ 小細胞肺がんにおける CADM1 バリエーションの高発現

小細胞肺がん (SCLC) は肺がんの 15% を占める予後不良の難治がん、早期から血行性転移を示す特殊な固形がんである。この SCLC の約 80% でも CADM1 が過剰発現する。しかも、CADM1 は膜直上のエクソン 8, 9 相当部位の有無により、神経型 v(-) (8-, 9-), 上皮型 v8 (8+, 9-), 精巣型 v8/9 (8+, 9+) の 3 種のスプライシング・バリエーションが主に知られるが、SCLC では v8 と v8/9 がほぼ等量発現する¹⁴⁾。更に、SCLC に発現する CADM1 v8, v8/9 タンパク質の細胞外ドメインは各々プロテアーゼ ADMA10, ADM17 によって切断され、細胞外断片が培養細胞の培地中

に遊離する。そこで筆者らは、CADM1v8/9 の切断断片のエクソン 9 相当領域のペプチドを免疫して抗体を作製し、SCLC 患者血清中の CADM1v8/9 断片を特異的に検出することにより、SCLC を感度 50% 程度、特異度 94% で検出できる診断系を開発した¹⁵⁾。CADM1v8/9 が既存マーカー Pro-GRP, NSE で検出できない SCLC を診断できる例も見いだされ、新規血清マーカーとして期待される。また、SCLC 細胞の CADM1 を抑制すると腫瘍形成能が低下することから、SCLC の治療標的分子の候補としても期待される¹⁶⁾。数ある腫瘍のなかで、高浸潤性の ATL、高転移性の固形がん SCLC で CADM1 が高発現することも、膜タンパク質の浸潤、転移の意義において興味深い。

V シナプス接着分子としての機能と自閉症、肥満

CADM1 はシナプス接着分子 SynCAM1 としても知られ、シナプス前膜、後膜に発現してトランス・ホモ結合によりシナプス形成に関わる¹⁷⁾。興味深いことに、*Cadm1* 遺伝子欠損マウスは自閉症に対応する表現型を示し、ヒト自閉症症例のゲノム解析で *CADM1* 遺伝子のまれなバリエーション配列が散見される¹⁸⁾。実験的に CADM1 を過剰発現すると興奮性シナプス数が増加し、興奮性シナプスの形成維持に関与すると考えられる。これらの分子基盤として、シナプスの CADM1 が 4.1B を介して NMDA 受容体、また Muppl を介して GABBR2 を各々リクルートする機構が示唆されている^{19,20)}。更に、ゲノム網羅的関連解析 (GWAS) により肥満との関連 (CADM1, 2) が見いだされ、視床下部や海馬ニューロンの CADM1 過剰発現が肥満とエネルギー消費の低下を誘発することが示されるなど、CADM2, 3 分子と共に多彩なヒト精神・神経疾患への関与が示唆される²¹⁾。

VI 精子形成に必須な精子細胞接着分子としての機能

Cadm1 遺伝子欠損マウスは雄が不妊となり、成熟精子数は 1 万分の 1 程度、運動率は 1% 以下で無精子症を示し、精子の前駆細胞とみられる PAS 染色陽性細胞が精細管内に滑脱する²²⁾。

精巣は CADM1 の高発現臓器の一つで、精細管上皮の精祖細胞、精母細胞、また、分化した精子細胞の二相性に CADM1 が発現する。*Cadm1* 欠損マウスでは、精子形成の分化途中のステップ 7 で精子細胞がセルトリ細胞から滑脱すると考えられ、CADM1 はこの段階の細胞接着に必須であると予想される。一方、支持細胞であるセルトリ細胞には CADM1 の発現を認めず、セルトリ細胞側の結合分子は未同定である。ヒトの男性不妊の原因遺伝子は、接着分子も含め 100 以上同定されている。現時点で CADM1 の異常の報告はないが、男性不妊への関与が示唆される。

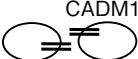
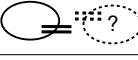
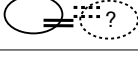
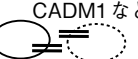
VII CADM1 の多彩な機能と関与する病態

CADM1 は前述のほか、肥満細胞に発現して、神経細胞などの CADM1 とのトランス結合によりヒスタミン顆粒を放出し、種々のアレルギー反応や神経炎、腹膜炎などを惹起することがマウスモデルで示されている²³⁾。上皮、腫瘍免疫、神経シナプス、精子形成、ATL、SCLC、マスト細胞における CADM1 の細胞接着の実態と生理的意義、その異常と惹起される病態を表にまとめた。*Cadm1* 遺伝子欠損マウスが正常に発生、発達することから、胎生致死や奇形などの病態に関わるものとは考えないが、一見健康に見えるヒト成人の疾患の原因となっている可能性は十分に考えられ、細胞接着異常に起因するヒト疾患との関連の更なる探求が待たれる。

おわりに

細胞接着分子 CADM1 の多様な機能をまとめた。CADM1 に限らず、ヒトで 400 種を超える IgCAM 分子群全体を考えても、その機能欠損が胎生致死を示す例はほとんどないが、上皮や神経、免疫などの領域でユニークな機能を示し、がんや精神・神経疾患、腫瘍免疫を含む免疫病態における重要な働きが次々と報告されている。IgCAM の構造多様性に基づく時間的・空間的な細胞間の選択的結合性が、これら多彩な生命現象と病態に関わっていると想定される。CADM1 の一連の研究は、その典型例を示してきたと思う。今後、より広範な IgCAM の研究の発展が望まれる。

表 CADM1 の細胞接着を介する多彩な機能と、機能不全による病態への関与

組織	CADM1 発現細胞	相手細胞	下流分子	共役機能	病的意義
上皮	上皮細胞 (構成的) 	上皮細胞 (構成的)	4.1B, 4.1N MPP1-3 Pals2, CASK など	上皮様 細胞形態 (TSLC1/Nect-2)	腫瘍形成
腫瘍免疫	がん細胞 (構成的) 	NK 細胞 (誘導)	4.1B, 4.1N MPP1-3 Pals2, CASK など	細胞傷害 IF- γ 産生	免疫監視* 腫瘍拒絶*
	抗原提示細胞 	CD8 ⁺ T (誘導)			
シナプス	シナプス前膜 (構成的) 	シナプス後膜 (構成的)	CASK, 4.1B Syntenin Muppl など	シナプス形成 (SynCAM1)	自閉症 肥満 (摂食行動? 代謝)
精巣	精子細胞 (構成的) 	セルトリ細胞 (構成的?)	?	精子成熟 (SgISGF)	雄性不妊*
ATL	ATL 細胞 (過剰発現) 	血管内皮?	Tiam-1 など	接着, 浸潤	ATL の浸潤
小細胞 肺がん	SCLC 細胞 (過剰発現) 	血管内皮?	4.1R など	接着, 増殖 転移	SCLC の増殖, 転 移
マスト細胞	マスト細胞 (構成的) 	線維芽細胞 平滑筋細胞 神経細胞 (構成的)	?	ホメオスタシス ヒスタミン遊離	腹膜炎*, 喘息* 神経炎* アトピー性皮膚炎

* はマウスでの病態

(文献 2 より改変)

●文 献

- Kuramochi M, Fukuhara H, Nobukuni T et al : *Nat Genet.* **27** : 427-430, 2001
- Murakami Y : *Cancer Sci.* **96** : 543-552, 2005
- Masuda M, Kikuchi S, Maruyama T et al : *J Biol Chem.* **280** : 42164-42171, 2005
- Kawano S, Ikeda W, Kishimoto M et al : *J Biol Chem.* **284** : 23793-23805, 2009
- Tsuboi Y, Oyama M, Kozuka-Hata H et al : *Biochem Biophys Res Commun.* **529** : 854-860, 2020
- Yageta M, Kuramochi M, Masuda M et al : *Cancer Res.* **62** : 5129-5133, 2002
- Nagata M, Sakurai-Yageta M, Yamada D et al : *Int J Cancer.* **130** : 1329-1337, 2012
- Fuchs A, Colonna M : *Semin Cancer Biol.* **16** : 359-366, 2006
- Sasaki H, Nishikata I, Shiraga T et al : *Blood.* **105** : 1204-1213, 2005
- Sawada Y, Mashima E, Saito-Sasaki N, Nakamura M : *Int J Mol Sci.* **21** : 9732, 2020
- Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E et al : *Clin Cancer Res.* **20** : 2851-2861, 2014
- Masuda M, Maruyama T, Ohta T et al : *J Biol Chem.* **285** : 15511-15522, 2010
- Pujari R, Hunte R, Thomas R et al : *PLoS Pathog.* **11** : e1004721, 2015
- Kikuchi S, Iwai M, Sakurai-Yageta M et al : *Cancer Sci.* **103** : 1051-1057, 2012
- CADM1v9 認識抗体 PCT 出願 (2019/3/15 出願) (国内出願, 2018/3/15, T0529KP007)
- Funaki T, Ito T, Tanei ZI et al : *Biochem Biophys Res Commun.* **534** : 172-178, 2021
- Biederer T, Sara Y, Mozhayeva M et al : *Science.* **297** : 1525-1531, 2002
- Prasad A, Sdano MA, Vanzo RJ et al : *BMC Med Genet.* **19** : 46, 2018
- Hoy JL, Constable JR, Vicini S et al : *Mol Cell Neurosci.* **42** : 466-483, 2009
- Tanabe Y, Fujita E, Hayashi YK et al : *Cell Biol Int.* **37** : 731-736, 2013
- Rathjen T, Yan X, Kononenko NL et al : *Nat Neurosci.* **20** : 1096-1103, 2017
- Yamada D, Yoshida M, Williams YN et al : *Mol Cell Biol.* **26** : 3610-3624, 2006
- Yoneshige A, Hagiyaama M, Fujita M, Ito A : *Front Cell Dev Biol.* **3** : 75, 2015