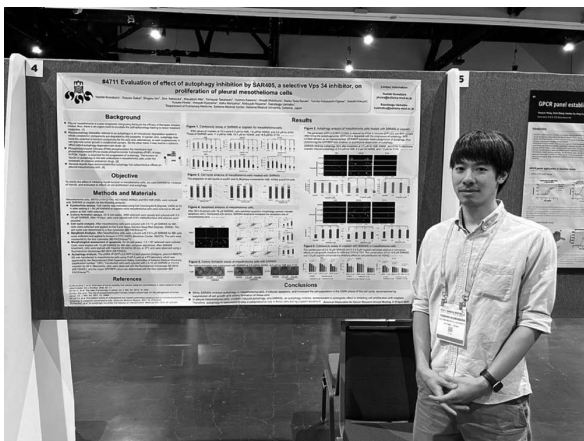


医学会 グラント 報告書

2024年度医学会 国際学会参加支援グラント報告書

American Association for Cancer Research (AACR) に参加して

研究代表者 桑原 由樹 (医学部 埼玉医科大学総合医療センター 呼吸器内科)



今回私は2024 (R6) 年度埼玉医科大学医学会 国際学会参加支援グラントに採択され、2024年4月5日から4月10日まで開催された American Association for Cancer Research (AACR) に参加し、ポスター発表を行ってきました。本誌面をお借りしその報告をさせていただきます。

現在私は埼玉医科大学医学研究科 博士課程に在籍しています。当科の研究室では、肺がんや胸膜中皮腫のがん細胞を用いた基礎研究を行っており、私も胸膜中皮腫細胞株を用いた基礎研究を行っています。研究内容としては、共同研究者の坂井浩佑先生が以前から手がけていたオートファジー研究を一部引き継ぎ、オートファジーの初期段階で重要となってくるクラス3ホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3K) 複合体 (VPS34 complex 1) を形成するVPS34を阻害することにより、胸膜中皮腫細胞にどのような影響を与えるかについて研究しています。

胸膜中皮腫はアスベスト曝露が主な原因とされています。進行した胸膜中皮腫への化学療法は、標準治療としてシスプラチンとペメトレキセドの併用療法が施行されていますが、その効果は限定的であり治療効果を長期に持続するのは困難です。従来の治療に加え、免疫チェックポイント阻害薬を治療に使用することができるようになり、これらを単剤もしくは併用して用いることで薬物療法の治療効果は改善しつつあります。しかし、一時的に良好な病勢コントロールが得られても、いずれ治療効果が認められなくなり病変は増悪していきます。そのような状況の中、従来の治

療効果を高める手段や治療抵抗性を阻止する方法が求められています。

オートファジーとは、細胞質成分がリソソームによって分解される細胞内分解システムです。オートファジーは、飢餓への適応、着床前胚発生、細胞内病原体の除去、自然免疫および適応免疫の制御など、様々な生理的過程において極めて重要な役割を果たしていることが知られています。がん細胞においては、オートファジーは細胞を保護的に機能する可能性もあれば、逆に抑制的に働く可能性もあります。オートファジーを介した細胞内リサイクルにより、がん細胞は成長が促進され、代謝の基質を提供され、ミトコンドリアの機能的プールを維持することができる一方、オートファジー依存性細胞死と呼ばれる細胞毒性作用につながる可能性もあります。

当科の研究室では、独自のオートファジー定量的評価システムとしてプラスミド pMRX-IP-GFP-LC3-RFP-LC3ΔG をレトロウイルスにより安定的に導入した胸膜中皮腫細胞株 (MSTO-H2452, NCI-H28, NCI-211H) を作成・保有しています。このプローブは、オートファジーの過程で内因性 ATG4 により同数の GFP-LC3 と RFP-LC3ΔG に切断されます。GFP-LC3 はオートファゴソームの隔離膜を裏打ちし、オートファジーの過程が進行すると分解されます。一方 RFP-LC3ΔG は隔離膜の外に存在するため、分解せずに残ります。したがって RFP-LC3ΔG は内部コントロールとして作用し、GFP-LC3 を定量的に測定することで、オートファジーが進行しているか、抑制されているかを評価することができます。フローサイトメーターで定量的に測定したり、蛍光顕微鏡を用いて視覚的にもオートファジーを捉えることができます。

そこで私たちの研究では、これらのプローブを用いつつ、胸膜中皮腫で標準的に使用される治療薬のシスプラチンが、胸膜中皮腫細胞のオートファジーに影響を与えるか検討しました。また選択的・高活性なオートファジー阻害剤である SAR405 を用い、胸膜中皮腫細胞に与える影響を検討しました。

実際に学会で発表した内容としては大きく分けて六項目あります。第一に、シスプラチン、SAR405 それぞれ単剤での胸膜中皮腫細胞 (MSTO-H2452, NCI-H28, NCI-211H)

への細胞増殖抑制作用と IC₅₀ の測定を行いました。第二は、プラスミド pMRX-IP-GFP-LC3-RFP-LC3ΔG を導入した胸膜中皮腫細胞にシスプラチン、SAR405 を投与した際のオートファジーの測定です。投与 24 時間後にフローサイトメーターを用い GFP/RFP 比を測定しオートファジーを定量的に評価しました。また蛍光顕微鏡を用いてオートファジー誘導・阻害を視覚的に評価し発表しました。第三は細胞周期測定です。胸膜中皮腫細胞に SAR405 を投与した際の細胞周期の変化をコントロール群と比較し発表しました。第四はアポトーシスの評価です。オートファジーを阻害するとアポトーシスが誘導されるという報告が複数あり、本研究においても、SAR405 投与によるオートファジー阻害により、アポトーシスが誘導されるのか否か、Hoechst33,342 を用いた形態の評価と、Annexin-V FITC/PI assay によるフローサイトメーターでの評価を行い発表しました。第五は、コロニー形成能の評価です。SAR405 の投与により胸膜中皮腫細胞のコロニー形成能に与える影響に関し検討、発表いたしました。第六はシスプラチン、SAR405 の併用により胸膜中皮腫細胞の増殖能に影響を与えるかどうかの検討です。IC₅₀ を参考にしながら両剤を併用投与し、胸膜中皮腫細胞の増殖を抑制することができるか、増殖が抑制された場合は相加的・相乗的な効果を与えることができるかを検討し発表いたしました。詳細な数値・画像・図表などに関しては、さらに追加の実験をした上で今後学会・論文などによって報告したいと考えています。

ディスカッションでは、各国の多数の研究者から質問が得られ、実験手法やデータに関し質疑応答を行うことができました。特にクラス IPI3K を用いた実験を行っている研究者もおり、今後の研究の参考になる意見を得ることができました。他の発表も大変意義深く、私のセッションが cellular mechanism of anticancer drug action であったということもあり、他のがん種で、私たちとは違うメカニズムを用いた抗腫瘍薬に関して学ぶことができました。

開催地のサンディエゴは、メキシコとの国境に接した街ということもあり温暖な気候で湿度も低いので、快適に過ごすことができました。中心街からタクシーで 40 分ほどのコロラド島で、アメリカ西海岸の雰囲気を味わったり、

退役した空母ミッドウェーの内部を見学したりと現地ならではの体験をすることができました。またサンディエゴはメジャーリーグのパドレスの本拠地でもあり、野球の本場でその雰囲気を感じたのも良い経験となりました。

アメリカで実感したのが物価の高さです。一般的なチェーン店の朝食で、アメリカンブレックファーストとコーヒーを注文したところ、日本では 1000 円弱の食事が、現地では日本円換算で 3000 円ほどしました。改めてアメリカのインフレと為替相場の影響を感じました。アベノミクスによる異次元緩和により、円安はすでに構造的な問題となっていますが、アメリカの好況が続き、米連邦準備制度理事会 (FRB) による利下げが想定よりも遅れることで、今後さらなる円安傾向となった場合、それが日本に与えるであろう影響を考えると、一抹の不安を感じざるを得ませんでした。

今回の学会発表をもとに、今後は新しい実験も予定しています。まず、SAR405 以外の VPS34 阻害剤を用いた実験を行い、SAR405 と同様の実験結果が得られるのかを検討してみようかと考えています。さらに、siRNA を用いてオートファジー制御で重要な遺伝子である Atg5 の発現を低下させ、薬剤を用いて VPS34 を阻害した場合と同様の効果が得られるのかを検討したいと思っています。その他、現在用いている H28, H2452, 211H に対してシスプラチンを低濃度から徐々に濃度を高めて培養することでシスプラチン耐性株を樹立し、シスプラチン耐性胸膜中皮腫細胞株に対するオートファジー阻害の影響を考察することを予定しています。シスプラチン耐性胸膜中皮腫細胞株におけるオートファジー阻害の効果を検証することで、胸膜中皮腫治療において課題となっている、シスプラチン耐性の克服に繋げることができるのではないかと考えています。

最後になりますが、今回の発表を丁寧に指導して下さった植松和嗣先生、坂井浩佑先生、本当にありがとうございました。また本グラントで旅費支援をして下さった埼玉医科大学医学会にも感謝申し上げます。引き続き臨床、研究に邁進していく所存ですので、今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

医学会 グラント 報告書

2024年度医学会 国際学会参加支援グラント報告書

Digestive Disease Week® (DDW) 2024 に参加して

研究代表者 宮口 和也 (医学部 埼玉医科大学病院 消化器内科)



ホワイトハウス前にて

この度、2024年5月18日～23日にかけてアメリカ、ワシントンDCで開催された、「Digestive Disease Week® (DDW) 2024」に参加いたしました。新型コロナウイルス流行後初めての現地での国際学会の参加となりました。

学会の参加に際して2024年度埼玉医科大学医学会 国際学会参加支援グラントに採択いただき、支援を賜りました。

関係者の皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。また本研究に際してご指導いただきました当教室の今枝博之先生、都築義和先生、研究にご協力いただきました患者様に深く御礼申し上げます。

今回、私は5月20日のTopic Forum Session (What is the Evidence Telling Us in 2024? RCT's In AI in Endoscopy)にてARTIFICIAL INTELLIGENCE-ASSISTED LINKED COLOR IMAGING VERSUS LINKED COLOR IMAGING FOR COLORECTAL ADENOMA DETECTION: THE RANDOMIZED CONTROLLED TRIALをオーラル発表で行いました。

大腸内視鏡の課題として大腸ポリープの見逃しが問題となっています。大腸腺腫検出率 (Adenoma Detection Rate; ADR) は、大腸癌の発生率を低下させ、大腸内視鏡検査の質を評価するための重要な指標と言われており、白色光イメージング (WLI) は病変の検出に使用されてきました。

近年、LASEREOシステムの画像強調観察の一つであるLinked Color Imaging (LCI) の使用が高いADRにつながっていることが報告されています。当科でも慶應義塾大学、杏林大学との多施設前向き試験でLCIがWLIと比較して1回検査あたりの腺腫検出数 (Adenoma Per Colonoscopy; APC) が高いことを報告しました。さらにArtificial intelligence (AI) を用いたRCTも既に報告されており、ADRの向上が示されています。

今回、我々はADRを向上させる因子としてLCIとAI支援システムに着目した世界初のRCTを行いました。LCIによる内視鏡検査単独群とAI併用群でADRおよびAPCを評価し、ADRでは(58.8% vs. 43.5%, $p=0.001$)、APCでは(1.13 ± 1.65 vs. 0.94 ± 1.42 , $p=0.001$)といずれにおいても、内視鏡経験年数にかかわらずLCI単独群に比べLCI、AI併用群で有意に高いことが証明されました。また特に平坦な病変、上行結腸、 ≤ 9 mmの病変で有意差を認めました。

今後の研究の発展につながる意見を数多くいただくことができ、非常に有意義な学会になったと感じております。これからも国際学会での発表を通して、自身の研究成果の発信を継続していきたいと思っております。

今回、初めての国際学会への参加、また現地でも一人ということもあり、英語で研究内容の説明やディスカッションを行うことに、大変苦労しました。

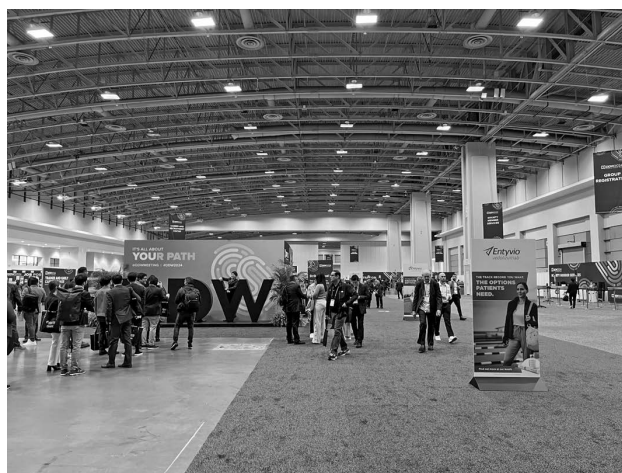
この学会のために英語を毎日こつこつと勉強してきましたが、特に質疑応答では、自分の言いたいことを相手にスムーズに伝えることができず、英語学習を今後もつづけなければならないと向上心に拍車がかかりました。

ワシントンは高校生以来2回目の訪問で、文化、歴史、政治、多様性が融合された活気ある街である印象でした。一人で食事をしていると現地の方が隣に座り一緒に食事、会話を楽しむなど海外ならではの貴重な経験もしました。

また、学会全体では、企業展示ブースの規模の大きさや最新の研究結果が大きくアピールされており日本の学会との違いを感じました。著名な先生方の講演や他国の研究者の発表を聴講し、臨床研究へのモチベーションが刺激されました。引き続き消化管の臨床研究に精進していきたいと考えておりますので今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお祈り申し上げます。



発表会場



メインホール



私が発表したオーラル会場