

4-2.

Salivary metabolomics with machine learning for colorectal cancer detection

(消化器・小児外科学分野)

○桑原 寛、有働竜太郎、田子 友哉、
笠原 健大、真崎 純一、榎本 正統、
石崎 哲央、勝又 健次、永川 裕一

(低侵襲医療開発総合センター)

杉本 昌弘

As the worldwide prevalence of colorectal cancer (CRC) increases, it is vital to reduce its morbidity and mortality by early detection. The saliva-based test is an ideal noninvasive tool for CRC detection. Here, we explored the salivary biomarkers to distinguish patients with CRC from those with adenoma (AD) and healthy controls (HC).

[Methods] Saliva samples were collected from CRC, AD, and HC subjects. Untargeted salivary metabolite profiling was conducted using capillary electrophoresis and liquid chromatography-mass spectrometry. An alternative decision tree (ADTree)-based machine learning (ML) method was used to assess the discrimination abilities of the quantified metabolites.

[Results] A total of 2,602 saliva samples were collected from subjects with CRC ($m=231$), AD ($n=54$), and HC ($n=2,317$). Data were randomly divided into training ($n=1,301$) and validation data ($n=1,301$). The clustering analysis showed a clear consistency of aberrant metabolites between the two groups. ADTree model was optimized by cross-validation (CV) using training data, and the developed model was validated using validation datasets. The model discriminating CRC + AD from HC showed the area under the receiver operating curves (AUC) of 0.860 (95% confidential interval [CI]: 0.828-0.891) for CV and 0.870 (95% CI: 0.837-0.903) for the validation dataset. The other model discriminating CRC from AD + HC showed 0.879 (95% CI: 0.851-0.907) and 0.870 (95% CI: 0.838-0.902).

[Conclusions] Salivary metabolomics with ML demonstrated in this study showed high accuracy and versatility to detect CRC.

4-3.

細胞内タンパク質分解系の同時阻害は NOXA の分解を抑制することで骨髄腫における間質細胞誘導性ボルテゾミブ耐性を克服する

(生化学分野)

○森谷 昇太、風間 宏美、高野 直治、
平本 正樹、宮澤 啓介

我々は clarithromycin (CAM) がオートファジーの阻害作用を持つこと及び、プロテアソーム阻害剤 bortezomib (BZ) との併用で骨髄腫 (MM) 細胞株に対して小胞体 (ER) stress 負荷を介した殺細胞増強効果が生じることを報告してきた。BZ と CAM の併用投与は MM の治療抵抗性の原因となる間質細胞の存在下においても MM 細胞株に強力な殺細胞作用を示した (第 184 回東京医科大学医学会総会)。

間質細胞誘導性薬剤耐性の分子機構を解明するために、MM 細胞株とヒト骨髄間質細胞株を共培養して BZ を投与後、MM 細胞株を分取して解析すると、MM 単独培養時に比べて、ROS や ER stress マーカー ATF3 および ER stress 性細胞死促進タンパク質の NOXA の減弱が生じていた。しかし、CAM の併用添加は間質細胞株の存在下においても、これらを著しく増大させた。

両薬剤の併用は NOXA の転写を増大させたが、cycloheximide 添加実験によって NOXA の半減期を解析したところ、BZ、CAM 単独では、NOXA は 3 時間以内に減衰を認めたが、BZ と CAM の併用は NOXA の減衰を抑制したため、NOXA は ER stress による転写制御のみならず、プロテアソーム系およびオートファジー系の両分解制御を受けていることが示唆された。これを確認するために、内在性 promoter の転写制御を受けない Flag-NOXA を導入して解析すると、過剰発現系にも関わらず、Flag-NOXA のタンパク量は低く保たれていたが、オートファジー欠損細胞株では Flag-NOXA の発現量は高く保たれており、BZ 単剤投与のみで更なる蓄積を認めた。NOXA を欠損した MM 細胞株では BZ と CAM による殺細胞増強効果が大きく緩和され、更に、MM 細胞株への ROS の scavenger の添加は細胞死を抑制し、BZ と CAM による ATF3 や NOXA の誘導を阻害した。