

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。

以上より、間質細胞によるMMのBZ耐性の原因の一つにROS-ER stress-NOXAの一連の経路の減弱が考えられる。この克服にBZとCAMの併用による細胞内タンパク質分解系の同時阻害の有用性が示唆された。

4-4.

IgG4 関連眼疾患の治療経過中に複数の悪性リンパ腫を発症した1例

(眼科)

○曾根久美子、馬詰和比古、後藤 浩

(膠原病内科)

林 映

(血液内科)

片桐誠一郎

【緒言】 IgG4 関連眼疾患の治療中に、頸部および後腹膜リンパ節 (LN) にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) および濾胞性リンパ腫 (FL) が発症した1例を経験したので報告する。

【症例】 41歳、男性。2011年に他院で両側の涙腺腫大を契機にIgG4関連眼疾患と診断され、しばらくの間、ステロイドの内服治療が行われたが、自己中断となった。4年間の未治療期間の後、症状の再燃と悪化を認めたため、2017年に精査加療目的に東京医大眼科を紹介受診した。両側の眼瞼腫脹と結膜充血を認め、矯正視力は右眼0.4、左眼0.5であった。限界中心フリッカーは測定不能、眼窩単純CTでは両側涙腺の著しい腫大等を認めた。ベタメタゾン6mgの点滴静注による治療を開始し、以後はプレドニゾン (PSL) の内服に切り替え、視機能も改善していったためPSLを減量していった。しかし、15mgまで減量した時点で増悪傾向を示した。また、経過中に撮像した胸腹骨盤CTで腹部大動脈周囲と後腹膜の腫瘤と、左顎下LNおよび両側外腸骨動脈周囲のLN腫脹が確認されたため膠原病内科併診となり、PSLの増量とアザチオプリンが併用となった。その後、頸部および後腹膜リンパ節の生検が行われたところ、前者はFL、後者はDLBCLと診断された。その後は血液内科でR-CHOP療法が行われ、現在に至っている。

【結論】 IgG4 関連眼疾患ではその経過中に、MALTリンパ腫以外の複数の組織型からなる悪性リンパ腫

を併発することがある。

5-1.

中長期的低栄養状態と加齢による骨格筋萎縮機序の解明

(病態生理学分野)

○今村 拓磨、石田ひかる、内藤 英美、

和田 英治、林 由起子

【背景】 短期的な絶食により骨格筋内のオートファジーが亢進し、筋萎縮が生じることが知られているが、中長期的な低栄養状態が骨格筋に与える影響は十分に分かっていない。近年、加齢に伴う筋萎縮が注目されている中、中長期的な低栄養状態と加齢による筋萎縮過程の変化に着目した。

【目的】 加齢と中長期的低栄養状態がマウス骨格筋に与える影響を明らかにする。

【方法】 野生型マウス (C57Bl/6J) を若齢 (4ヶ月齢) と初老齢 (20ヶ月齢) まで通常飼育後、それぞれ個別飼育に変更し、エサの減量負荷を7日間行った。エサの量は通常摂取量 (平均3~4g) の1/3程度となるよう、1日1gと設定した。コントロール群はエサを自由摂取させ通常飼育した。減量負荷後、各群のマウスから速筋である長指伸筋 (EDL) と遅筋であるヒラメ筋 (SOL) を採取し筋重量を測定後、免疫染色並びに定量的PCR法を用いた遺伝子発現解析、Western Blot法によるタンパク質発現解析を行った。

【結果・考察】 筋重量と組織学的解析から、低栄養負荷により若齢と初老齢マウスで、またEDLとSOLで同程度の筋萎縮が確認できた。興味深いことに、低栄養7日後の骨格筋では、オートファジー関連分子の発現に大きな変化はなく、代わりにユビキチン-プロテアソーム系の遺伝子群が増加していた。この変化は特に若齢マウスで顕著であった。また、若齢マウスでのみ顕著に増加している2つの興味深い遺伝子を見出した。以上の結果より、若齢と初老齢マウスでは中期的低栄養による筋萎縮過程が異なることが示唆された。今後、若齢マウスでのみ著増した2つの分子の経時的な発現変化を中心に、中期的低栄養状態における骨格筋エネルギー代謝と筋萎縮機序の変化について解析を進めていきたい。