

い治療法になると考えられる。これまでの本学生化学分野の研究においては、マクロライド系抗菌薬がオートファジーを阻害すること、さらに癌細胞にマクロライド系抗菌薬とチロシンキナーゼ阻害薬、プロテアソーム阻害薬、DNA 障害性抗癌剤などを併用すると抗癌作用が増強することが報告されている。そこで私たちはマクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシン (AZM) が癌細胞の低酸素環境におけるオートファジーを阻害して殺細胞効果を発揮するのではないかと考えて研究を行った。

非小細胞肺癌細胞株である A549 細胞を正常 (20%) または低酸素 (0.3%) 環境下で培養した。AZM は正常酸素下では A549 細胞の生存率には影響しなかったが、低酸素下では濃度依存性に殺細胞効果を発揮した。AZM は塩化コバルトを用いた疑似低酸素曝露実験においても殺細胞効果を発揮した。このような低酸素下における AZM の殺細胞効果は、カスパーゼ依存性のアポトーシスによるものであった。低酸素環境ではミトコンドリアの機能障害が生じてオートファジー (マイトファジー) の機序で除去されることが報告されているが、本研究では AZM が低酸素下のマイトファジーを阻害するために、機能障害に陥ったミトコンドリアが細胞内で蓄積してアポトーシスを引き起こしていることが明らかになった。以上の結果から、腫瘍中心部で抗癌剤耐性を獲得した肺癌細胞を除去する治療法として AZM の臨床応用が期待される。

3-8.

セリン代謝亢進による細胞外小胞の分泌を介したがん転移機構

(大学：医学総合研究所 分子細胞治療研究部門)

○山元 智史、吉岡 祐亮、落谷 孝広

(大学：分子病理学分野)

黒田 雅彦

近年、がん細胞由来の細胞外小胞はがんの発生から浸潤・転移まで影響を与えることが明らかとなっている (Kosaka, et al., JBC, 2010, Yokoi, et al., Nat. Commun., 2017)。これまでに、我々は前立腺がん細胞株特異的な細胞外小胞の分泌経路について報告した (Urabe et al., Sci. Adv., 2020)。一般的にがん細胞は細胞外小胞の分泌量が多いことを鑑みると、がん

細胞に共通した細胞外小胞分泌機構が存在すると考えられる。しかしながら、がん細胞に共通する細胞外小胞の分泌経路は明らかとなっていない。今回、我々は miRNA ライブラリーと当研究室の Exo-Screen 法を用いたスクリーニングを行い、新たに細胞外小胞分泌を制御する因子として、miR-891b およびそのターゲット遺伝子である Phosphoserine Aminotransferase 1 (PSAT1) を同定した。PSAT1 はセリン合成における代謝酵素であり、がん細胞では一般的にセリン消費が亢進している。多くのがん組織において PSAT1 発現量が上昇しており、それらの組織由来のがん細胞株において、PSAT1 をノックダウンすることで細胞外小胞の分泌が抑制されることを見出した。すなわち、PSAT1 を介した細胞外小胞分泌は複数のがん種に共通した機構であることを示唆している。次に、乳がん細胞株から樹立された高転移株 (肺転移・リンパ節転移・骨転移) における PSAT1 発現を検討した結果、各種高転移株において PSAT1 発現量の増大と細胞外小胞の分泌亢進が確認された。最後に PSAT1 の転移への影響を検討したところ、PSAT1 過剰発現細胞は破骨細胞を顕著に活性化し、骨転移を促進した。これらより、多くのがん細胞ではセリン代謝が亢進しており、セリン代謝異常が機能を持った細胞外小胞の分泌促進に寄与していることが明らかとなった。

3-9.

Circulating cancer-associated extracellular vesicles as early detection and recurrence biomarkers for pancreatic cancer

(大学：医学総合研究所 分子細胞治療研究部門)

○吉岡 祐亮、落谷 孝広

Early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is essential for improving patient survival rates, and non-invasive biomarkers are urgently required to identify patients who are eligible for curative surgery. Here, we examined extracellular vesicles (EVs) from the serum of PDAC patients to determine their ability to detect early-stage disease. EV-associated proteins purified by ultracentrifugation and affinity columns underwent proteomic analysis to identify novel PDAC markers GPRC5C and EPS8. To verify the potency of

GPRC5C- or EPS8-positive EVs as PDAC biomarkers, we analyzed EVs from PDAC patient blood samples using ultracentrifugation in two different cohorts (a total of 54 PDAC patients, 32 healthy donors, and 22 pancreatitis patients) by immunoblotting. The combination of EV-associated GPRC5C and EPS8 had high accuracy, with area under the curve (AUC) values of 0.922 and 0.946 for distinguishing early-stage PDAC patients from healthy controls in the two cohorts, respectively, and could detect PDAC patients who were negative for CA19-9. Moreover, we analyzed 30 samples taken at three time points from 10 PDAC patients who underwent surgery: before surgery, after surgery, and recurrence as an early-stage model. These proteins were detected in EVs derived from preoperative and recurrence samples. These results indicated that GPRC5C- or EPS8-positive EVs were biomarkers that have the potential to detect stage I early pancreatic cancer and small recurrent tumors detected by computed tomography.

4-1.

剖検により G-CSF 産生肺多形癌と診断した原発不明がんの一例

(医学部医学科 4 年)

○赤木 舞

(分子病理学分野)

山田 侑子、藤田 浩司、黒田 雅彦

※抄録の掲載を辞退する。

4-2.

The artificial intelligent analysis of preoperative computed tomography images contributes to highly accurate prediction of visceral pleural invasion

(社会人大学院博士課程 2 年呼吸器・甲状腺外科学分野)

○長瀬和可子

(東京医科大学 呼吸器・甲状腺外科学分野)

工藤 勇人、高橋 聡、嶋田 善久

前原 幸夫、萩原 優、垣花 昌俊

大平 達夫、池田 徳彦

(東京医科大学 放射線医学分野)

朴 辰浩

(東京医科大学 人体病理学分野)

松林 純、長尾 俊孝

Visceral pleural invasion (VPI) is one of the poor prognostic factors of lung cancer, and we previously reported a relationship between VPI and lymph node metastasis. Predicting VPI in preoperative radiological images is essential for making a decision on the surgical approach. However radiological findings previously reported to be associated with VPI might be various for subjective judgment process. Our study aimed to explore objective radiological findings to predict VPI using artificial intelligence (AI) analysis.

In this retrospective single-center study, 416 patients with surgically resected lung cancer at Tokyo Medical University Hospital between 2010 and 2017 were enrolled. We performed AI analysis for CT images of all patients by using Synapse Vincent (Fujifilm, Japan). The software distributed 28 radiological features of the tumor with each confidence score and association of the features with VPI was statistically assessed.

Of all patients, VPI was present in 281 patients (68%), Clinical stage IA in 277 patients (67%) and stage IB in 139 patients (33%). Binary logistic regression analysis for the radiological features analyzed by AI showed serrated edge ($p < 0.001$, Odds ratio 57.21, 95%CI 6.3-516.0) and pleural contact ($p < 0.001$, Odds ratio 5.24, 95%CI 2.7-10.2) as statistically significant factors related with VPI.