

公益財団法人

がん研究事業団理事長 殿

| 研究者 (職名) | 氏名 | 所属施設 | | | | | |
|-------------|---|------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|--|--|
| | 森谷 昇太 ㊞ (助教) | 施設名 東京医科大学 生化学分野 | 所在地 160-8402 新宿区新宿6-1-1 | 電話 03-3351-6141 (内線: 434) | | | |
| 研究課題 | 多発性骨髄腫の分子病態における骨髄ストローマ細胞のオートファジーの関与とその治療応用 - マクロライド抗生剤のオートファジー阻害機構の解明と臨床応用を踏まえて- | | | | | | |
| 研究目的 | オートファジー系はプロテアソーム系と並ぶ主要な細胞内タンパク分解機構である。申請者はこれら 二大タンパク分解系を同時に阻害することで多発性骨髄腫細胞に小胞体ストレス負荷増大を介した癌 細胞死が強力に誘導されることを明らかにし、「小胞体ストレス誘導療法」という新概念の癌治療法 を提唱してきた ¹⁻⁶ 。 これまでのオートファジーと癌の研究は癌細胞側に着目しているものが殆どであり、微小環境（癌細 胞とストローマ細胞の相互作用）および微小環境誘導性薬剤抵抗（CAM-DR）におけるオートファ ジーの役割については全く解明されていない。そこで本研究ではCAM-DRにおけるオートファジーの 多発性骨髄腫分子病態への関与を明らかにし、CAM-DR克服に向けた新規基盤形成を行うとともに、 これまでに見出してきた本療法の有効性を「骨髄微小環境による分子レベル」と「骨髄腫疾患モデル による治療効果」の両面から検証することを目的とする。また、マクロライド抗生剤のオートファ ジー阻害活性における標的分子を同定することで、より効率的なオートファジーの人為的制御法を開 発し、他の癌種への応用も含めた革新的癌治療戦略へと展開したい。 | | | | | | |
| 研究方法 | 骨髄腫細胞株RPMI8226, IM-9, KMS-12-PEに対して、エレクトロポレーション法(Nepa Gene)にてpEGFP-C1ベ クター(Clontech)の導入を行い、G418薬剤セレクションにてEGFP強陽性の安定発現株を樹立した。 ストローマ細胞株LP101およびAA101(日本大学 相澤信教授より供与)の単層上に各種EGFP標識骨髄腫細 胞株を播種し、プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブおよびカーフィルゾミブや、オートファジー阻害活性を持つ クラリスロマイシン、アジスロマイシン、エリスロマイシン誘導体などのマクロライドの併用投与を行うことにより、 プロテアソーム系とオートファジー系の同時阻害を試みた。48時間培養後、フローサイトメーターにてEGFP陽 性の骨髄腫細胞の生細胞数を定量評価した。 | | | | | | |
| 研究成果 | これまでの研究により、研究代表者らはクラリスロマイシン(CAM)を初めとするマクロライド抗生剤がオートファ ジーの阻害作用を持つこと、及び、プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブ(BZ)との併用により骨髄腫細胞に対し て小胞体ストレス負荷を介した殺細胞増強効果を生じることを明らかにしてきた。(Moriya S. Int J Oncol. 2013, 2015) 近年、骨髄ストローマ細胞(骨髄微小環境)と骨髄腫細胞との相互作用が骨髄腫細胞の増殖・生存を促進し、 BZへの抵抗性を生じることが報告されている。そこで骨髄微小環境下での本併用療法の有用性を検証するた めに、ストローマ細胞株と骨髄腫細胞株の共培養実験系の構築を試みた。 共培養系における細胞識別のために、まず、各種骨髄腫細胞株(RPMI8226, IM-9, KMS-12-PE)のEGFP安 定発現株を樹立した。 | | | | | | |

様式第3号

公益財団法人 東京医科大学がん研究事業団 がん研究助成金収支決算報告書

平成30年6月30日

公益財団法人

がん研究事業団理事長 殿

研究者所属施設名

東京医科大学 生化学分野

氏名

森谷 昇太 ㊞

収 支 決 算 書

(単位 円)

| 交付を受けた助成金額 | | 金 2,000,000 円 | | |
|------------|--|-------------------------------|----------------------------|--|
| 費 目 | 明 細 | 単 価 及 金 額 | 計 額 | |
| 支 出 内 訳 | 設備、備品費 | | | |
| | 消耗品費 | 試薬、抗体、各種生化学・分子生物学実験器具、培養器具類など | 品目多数のため別紙および伝票原本、預金通帳複写物参照 | |
| | 計 | | | |
| 過 △ 不足 額 | △ ¥476 | | | |
| 備 考 | 超過分 ¥476 は自己支出により補てんしました。 | | | |
| | 使用明細に関しましては、品目多数のため別紙および、預金通帳の複写を添付しました。 | | | |
| | 本学の常時取引店においては、預金通帳の振込み記録を持って領収書となります。 | | | |
| | | | | |
| | | | | |

