

京都大学教育研究振興財団助成事業
成果報告書

平成29年5月30日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会長 辻井 昭雄 様

所属部局・研究科 医学研究科泌尿器科学

職名・学年 博士課程4年

氏名 北 悠希

助成の種類	平成29年度 ・ 国際研究集会発表助成		
研究集会名	2017米国泌尿器科学会		
発表形式	<input type="checkbox"/> 招待 ・ <input type="checkbox"/> 口頭 ・ <input checked="" type="checkbox"/> ポスター ・ <input type="checkbox"/> その他()		
発表題目	High-throughput chemical screening for sensitization of bladder cancer to gemcitabine and cisplatin chemotherapy		
開催場所	アメリカ合衆国・ボストン		
渡航期間	平成29年5月12日 ～ 平成29年5月17日		
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()		
会計報告	交付を受けた助成金額	250,000円	
	使用した助成金額	250,000円	
	返納すべき助成金額	円	
	助成金の使途内訳	航空券	150,000円
		宿泊費	110,870円
学会参加費		12,000円	
上記のうち250,000円分			
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 採択から実際の渡航までの期間が短かったのですが、迅速にご対応いただき学会に間に合いました。費用面の負担が大きく軽減されることは大変ありがたく、貴重な海外発表の機会を得ることができました。貴財団と関係各位に厚く御礼申し上げます。		

研究集会名：2017 米国泌尿器科学会、2017AUA

開催場所：アメリカ合衆国、ボストン

開催期間：平成 28 年 5 月 12 日～5 月 16 日

発表題目名：High-throughput chemical screening for sensitization of bladder cancer to gemcitabine and cisplatin chemotherapy

【学会の概要】

米国泌尿器科学会は全世界の泌尿器科学の医師・研究者が集まる世界最大の泌尿器科学会で、講演の範囲も泌尿器科学に関わる基礎および臨床の全ての領域に渡ります。本年も非常に多くの演題が発表され、様々な視点から行われている研究成果を聞くことができ、多くの刺激を受けることができました。

【発表の概要】

膀胱癌による死亡者数は世界的にみて増加傾向にあり、本邦でも年間約 13,000 人が死亡しており、人口分布の変動により、さらに罹患数・死亡数が増加することが予想されています。膀胱癌は非筋層浸潤性膀胱癌と筋層浸潤性膀胱癌に分類されますが、筋層浸潤性膀胱癌は経尿道的に完全切除が困難で、高率にリンパ節や他臓器への転移を伴っており、筋層浸潤性膀胱癌あるいは転移性の膀胱癌は 5 年生存率がそれぞれ 50%および 20%と非常に予後不良です。GC(Gemcitabine + Cisplatin)療法はこのような進行性膀胱癌に対する現在の標準治療ですが、奏効率は 50%前後と低く、いったん縮小した腫瘍が早期に薬剤耐性を獲得するケースが多いことが問題です。しかしこれらの治療成績を凌駕する薬剤の登場は 20 年以上ありません。そこで私たちは、GC 療法に対する耐性を克服するために、GC との共投与で増感作用を持つ薬剤を化合物スクリーニングにより探索しました。まずハイスループットスクリーニングとして 2100 の化合物と GC を 2 種の膀胱癌細胞株に共投与し、3 日後の増殖抑制の程度を定量化して、ヒット化合物を同定しました。1 次スクリーニングで 26 の化合物を同定し、その中でも嫌酒薬として FDA に認可されている Disulfiram(DSF)でもっとも強い相乗効果を認めました。続いて Combination index assay により、DSF が Gemcitabine ではなく Cisplatin と相乗効果を認めることを確認しました。そこで私たちは Cisplatin が銅トランスポーターを介して取込み・排出されることと DSF が銅のキレーターとして働くことに着目し、その相乗効果のメカニズムを追求しました。その結果、GC と DSF の併用により銅トランスポーターである ATP7A の細胞内局在が変化し、これによって Pt の DNA 架橋量が増加することで活性酸素種が増大し、最終的にアポトーシスが誘導されることを、*in vitro* の実験系で示すことができました。さらに膀胱癌細胞株の皮下移植マウスモデルにおいて GC と DSF を共投与すると、GC 投与群より腫瘍増大が抑制されることを示しました。一方、共投与による体重減少などの副作用は認めませんでした。以上より DSF を化学療法増感剤としてリポジショニングすることが、実現可能で有効な治療法となりうるという内容を発表いたしました。発表形式は moderated poster で、ポスター前での質疑応答および聴衆の前での短時間のプレゼンテーションを行いま

した。多くの質問や建設的な意見をいただき、少なからぬ反響を感じました。特に今後どう臨床につなげていくかというところがやはり焦点となりましたが、参加者との議論を通じて、いろいろなアイデアを得ることができました。臨床応用へはまだまだ克服しなければならないハードルがあるのですが、一日も早く患者さんへと還元できるよう、引き続き本研究を進めて行くことに対する強いモチベーションを得ることができました。

【謝辞】

この度の国際研究集会への参加および発表を通じて、自己研鑽のための貴重な経験を得ることができ、また多くの研究者との交流・情報交換をすることができました。最後になりますが、このような機会を与えていただきました京都大学教育研究振興財団の関係者各位に心より御礼申し上げます。