

令和3年 12月2日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201980368

氏名 佐藤 裕基

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

- 1 派遣先: 都市名 ポストン市 (国名 米国)
- 2 研究課題名 (和文) : 膵癌の発症・進展に伴うサルコペニア発症メカニズムの解明
- 3 派遣期間: 令和 2年 2月 1日 ~ 令和 2年 5月 2日
令和 3年 5月 1日 ~ 令和 3年 9月 12日 (227 日間)
- 4 受入機関名・部局名: Harvard Medical School, Department of Surgery
- 5 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)
実験項目①: 膵癌ヒト患者腫瘍移植モデル(Patient-derived xenograft; PDX) を用いた膵癌と骨格筋量の関連
派遣先では複数のPDXを試料として、腫瘍細胞および間質の解析に加えて、PDX作製に用いたマウスより筋肉を採取した。また複数のPDXから樹立した細胞株を用いて、Transwellを用いた非接触状態での筋芽細胞との共培養実験を行った。その結果、筋芽細胞の分化抑制を確認し、分化マーカーとなるmRNA発現量の間に関連関係が認められるサイトカインXを発見した。また、これらの細胞株の培養上清を用いて筋芽細胞を培養したところ、共培養実験と同様の分化抑制が認められた。以上の結果より腫瘍細胞から放出されるサイトカインXが筋芽細胞の分化を抑制し、膵癌における骨格筋量低下を誘導していると考えた。
実験項目②: PDXにおける膵癌による骨格筋量低下を予防・治療する薬剤の選定
PDXモデル (皮下移植腫瘍) を用いて、サイトカインXの中和抗体を腹腔内投与したところ、下肢筋肉量の抑制が有意に解除されることを確認した。このモデルでは、腫瘍細胞のみならず間質からもサイトカインXが分泌されていることが確認され、骨格筋量低下において腫瘍間質も一定の関与も考えられた。また、この中和抗体を腫瘍細胞の培養上清中に混和して筋芽細胞を培養したところ、筋芽細胞の分化抑制が中和抗体の濃度依存的に解除されることが確認され、サイトカインXは膵癌における骨格筋量低下に対する有望な治療標的となると考えた。しかし、中和抗体では完全な骨格筋量の解除 (対照群と同等) には至らず、さらに網羅的な候補薬剤の探索が必要と考え、現在、派遣先研究室に加え、同院消化器科、がん研究センターと共同で後続計画を立案中である。

6 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

① 研究成果発表などの見通し

上記本研究成果は、現在派遣先研究室と共同で論文を執筆中である。追加のデータが必要となる場合には、派遣先研究室のResearch fellowと共同で研究を遂行する予定である。また、本研究に関連して、申請者が所属している研究室ではマウス膵癌細胞を用いた同様の実験を展開している。すでにRNA-seqなどの網羅的解析データを得ており、サイトカインXの経路がマウス膵癌細胞との共培養で有意に活性化していることを見出している。このように、国内で補完的研究を進めることで、今回の派遣プログラムで得た知見の論文化を第一目標としている。

② 今後の研究計画の方向性

現在、サイトカインXに関与する経路を中心としてドラッグリポジショニング（ヒトでの安全性や体内動態が確認されている既承認薬について、新たな薬効を見いだすこと）の選定を進めている。既に複数の候補薬剤が選定され、実験的に骨格筋量の低下を抑制する効果があるか検討を進める計画である。また、派遣先研究室にはPDXモデルと紐付けられた臨床検体が2000検体以上保管されており、ドナーの臨床病理学的情報に加えて、保存血清も研究目的に使用可能である。このため複数のPDXを用いてサイトカインXの骨格筋量に与える影響について検討すると同時に、その血清中のサイトカインXの発現量をELISAで測定する予定である。また各種の臨床病理学的パラメータ（放射線画像、血液検査所見など）のデータベースを用いて、上記サイトカインXの発現量と臨床像の比較を行うことにより、より質の高い研究が展開できる。本計画について、派遣先研究室のResearch fellowと責任者、およびマサチューセッツ総合病院外科責任者と共同で進めており、トランスレーショナル・リサーチに向けた発展的研究となる予定である。

申請者は、帰国前より日本の自施設において、膵癌患者の骨格筋量低下に関する前向き観察研究を展開する計画をたて、9月末に倫理委員会の承認を得た。この計画では、前向きに血清を採取する予定であり、派遣先研究室のPDXモデルでの検討と歩調を合わせ飛躍的な研究の発展を期待している。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

2020年の渡航直後に生じたCOVID-19の影響により、研究室が一時閉鎖となったが、日本学術振興会のサポートを頂き一時帰国が可能となった。同ラボの研究が本格的に再開された2021年春に、再渡航後のチャンスを受け、今後の検討に備えた強固な基礎的データを得ることができた。

派遣先研究室では、渡航前には想定できなかったような大きな研究環境の違いに直面した。研究室のミーティングは毎週月曜日に行われ、常にデータのアップデートが求められる。特に米国では自律的に研究を遂行することが求められ、日本よりも一つひとつの実験系の立案やデータの解釈などを深く考えるようになり、方法論や検出系に関するより多くの知識の習得につながった。派遣先研究室では、ほぼ24時間体制で研究を行う状況である一方、研究室間の交流が活発であり、やる気のある研究者に対する支援が手厚かった。このようなサポートの元に研究を遂行でき、短期間で成果を上げることができた。特に研究室間の交流においては、マサチューセッツ総合病院の消化器内科、がん研究センターの協力を得ることにより、データ解析を多角的に行うことができた。また、ボストンは研究者同士のネットワークが緊密で、周辺のコミュニティーからも多くのことを学べた。日本では決して出会うことのできなかった異分野との研究者交流や、有益な情報や人脈という、大きな財産を得ることができた。これは、博士後期課程の学生という研究の方向性や発想が柔軟に変更できる若手研究者であったからこそ可能であったと考えられる。その意味で、申請者の今回の留学はまさしく「挑戦」であり、派遣先研究室の責任者との交渉、発展的研究に向けた研究協力の依頼など、日本国内ではできない貴重な経験をさせて頂いた。5ヶ月間という短い期間であったが、最先端の機器やシステム化された研究リソースに囲まれ、時間を自由に使える環境で、思い存分、研究に打ち込むことができた。申請者にとってこれほどScienceに没頭した経験はなく、また「わくわくするような」研究期間であった。申請者は渡航中に査読あり論文2篇を派遣先研究室で完成させ、現在さらに1篇を投稿中、2篇（1篇は共著）を執筆中である。

このような出来事は、申請者の研究者人生を大きく変える貴重な経験であり、今後も今回得られた国際的ネットワークを基盤として、より大きなBasic scienceの扉を開きたいと考えている。