

示している。しかし、感染細胞では原虫と LC3, Ub の共局在は観察されなかった。原虫は、エンドサイトーシスにより細胞に侵入し、parasitophorous vacuole (PV) と呼ばれる膜に包まれるが、その後 PV 膜を壊し細胞質で増殖する。今回の結果より、感染細胞では、原虫自身は標的として認識されないが、何らかの分子が標的として Ub 化されており、その候補として PV 膜タンパク質が考えられる。本研究で、原虫がオートファジーの標的として認識されず、オートファゴソームが形成されないという可能性が示唆された。

## 20. *Trypanosoma cruzi* 感染は飢餓誘導性のオートファジーを抑制する

新城 翔子<sup>1</sup>, 植松 亜美<sup>1</sup>, 瀬戸 絵理<sup>2</sup>

鬼塚 陽子<sup>1</sup>, 嶋田 淳子<sup>1</sup>

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大院・医・分子予防医学)

**【背景】** オートファジーは細胞内の大規模タンパク質分解系で、栄養飢餓などのストレスで活性化される。また、感染細胞の除去に重要であることが知られている。これまでに、細胞内寄生原虫である *Trypanosoma cruzi* は、感染宿主細胞のオートファジーの初期過程を誘導するが、その後のオートファジー経路を阻害することを明らかにした。そこで本研究では、飢餓誘導性のオートファジーにおける *T. cruzi* 感染の影響を調べることを目的とした。**【方法】** ヒト線維肉腫細胞 HT1080 細胞に、LC3 (オートファジー関連タンパク質) と GFP を融合した遺伝子をトランスフェクションし、GFP-LC3 発現細胞を樹立した。*T. cruzi* 感染、アミノ酸飢餓、およびそれらの組み合わせによりオートファジーを誘導した。LysoTracker を用いて蛍光顕微鏡下でオートリソソーム形成を観察した。さらに、蛍光抗体法により LC3 の局在変化、ウェスタンブロット法や免疫沈降法により LC3 の発現解析、LC3 の脂質化を検討した。**【結果と考察】** アミノ酸飢餓 1 h 処理により LysoTracker の蛍光強度は顕著に増加したが、*T. cruzi* 感染 9 h 後の細胞ではコントロールと同レベルであった。しかし、感染 9 h 後に飢餓 1 h 処理した細胞では、飢餓 1 h 処理のみ行った細胞に比べて LysoTracker の蛍光強度が有意に低かった。この結果は *T. cruzi* 感染はアミノ酸飢餓誘導性のオートリソソーム形成を著しく抑制していることを示唆している。オートファジーを抑制する宿主因子として、c-FLIP が知られている。これまでに、我々は *T. cruzi* 感染により宿主の c-FLIP の発現が上昇していることを明らかにした。c-FLIP は LC3 の脂質化の過程を阻害するので、原虫感染で上昇した c-FLIP によりオートファジー経路が阻害され、飢餓誘導性のオートファジーが進行しない可能性が示唆された。

## 21. パラフィン包埋切片を用いた遺伝子変異とコピー数変化の解析によるグリオーマの分子遺伝学的分類

山田 勢至<sup>1,2</sup>, Caterina Giannini<sup>1</sup>

Robert Jenkins<sup>1</sup>, 横尾 英明<sup>2</sup>

(1 Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic

(2 群馬大院・医・病態病理学)

**【背景】** 近年我々は、グリオーマが *IDH*・*TERT* promoter 領域の遺伝子変異および染色体 1p19q 共欠失の有無に基づき、分子遺伝学的に 5 つのグループ (Triple-Positive, *IDH* Mutation Only, *TERT* Mutation Only, *TERT* and *IDH* Mutation, Triple-Negative) に分類されることを報告した。この検討さらに発展させ、50 の遺伝子変異とコピー数異常の解析によって各グループ間の特徴的な異常を詳細に調べた。**【方法】** Mayo Clinic で手術された 148 例のパラフィン包埋切片 (FFPE) より DNA を抽出し、次世代シーケンシングによる遺伝子変異の解析と、OncoScan Array プラットフォームを用いたコピー数変化の同定を行った。**【結果】** 148 例は、Triple-Positive 34 例 (23%), *IDH* Mutation Only 40 例 (27%), *TERT* Mutation Only 64 例 (44%), *TERT* and *IDH* Mutation 6 例 (4%), Triple-Negative 2 例 (1%) に分類された。*IDH* Mutation Only のほぼ全例において 2 つの *TP53* 遺伝子変異、もしくは 1 つの *TP53* 遺伝子変異と染色体 17p のコピー数変化を伴わないヘテロ接合性消失 (cnLOH) の両方、を認めた。染色体末端領域における 15MB 以下のコピー数変化は、*TERT* Mutation Only に比して *IDH* Mutation Only で有意に多かった ( $p < 0.001$ )。Triple-Positive では染色体 9p の部分欠失もしくは cnLOH を持つ症例は有意に予後良好であった ( $p = 0.024$ )。**【結論】** FFPE を用いた分子遺伝学的解析によるグリオーマの分類は、臨床像の予測、個々の症例に応じた治療法の選択、および腫瘍発生のメカニズム解明に有用であると考えられた。

## 22. Evaluation of Diffusion Weighted MR Imaging and <sup>18</sup>F FDG PET for Monitoring Triple Negative Breast Cancer Response to Cisplatin Treatment

Nguyen Thu Huong, Hirofumi Hanaoka,

Takahito Nakajima and Yoshito Tsushima

(Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine)

**【Background】** The utility of platinum agents for triple negative breast cancer (TNBC) therapy is controversial since sometimes Cisplatin resistance occurs. In this study, we planned to evaluate the usefulness of <sup>18</sup>F-FDG PET and diffusion weighted MR imaging (DWI) as the early predictor for Cisplatin treatment. **【Methods】** Cisplatin was intraperitoneally injected into TNBC tumor bearing mice.