

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16307

研究課題名（和文）老化細胞除去で有害事象軽減と治療効果増強を実現する高齢血液悪性疾患の新治療戦略

研究課題名（英文）A senolysis-based therapeutic experimental model to reduce the adverse effects in aged mice

研究代表者

西 由希子（Nishi, Yukiko）

琉球大学・病院・医員

研究者番号：60793924

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：高齢リンパ腫モデルマウスを BPTES + CHOP群 BPTES単独群 CHOP単独群 無治療群にわけ、及び にはCHOP療法3コース施行し、及び にはBPTESを移植後3週間腹腔内投与した。全例でEL4生着、腫瘍死を認めたが、で腫瘍の生着が確認されず長期生存が得られたマウスを1/3に認めた。ではと比較し、生存に関しては有意な延長を認めなかったが、でと比較し血球が高値である傾向を認めた。本研究において、BPTESは抗腫瘍効果と血球減少の軽減をもたらす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

造血器腫瘍高齢患者では臓器予備能や併存疾患から抗がん剤を減量せざるを得ない場合、血球減少時の感染症の併発に伴い治療再開が遷延し、dose intensityが維持できない場合、十分な治療ができずに再発する場合も多く、高齢化が著しい我が国において、安全で有効性の高い高齢血液悪性腫瘍患者の治療戦略の確立は急務の課題である。

グルタミン代謝阻害薬によるsenolysisを活用し、高齢造血器腫瘍患者の臓器機能改善を介して、化学療法の有害事象や合併症を軽減し、若年者と同等の強度の治療を行なうことが期待される。加えて、グルタミン代謝阻害そのものによる抗腫瘍効果によって効果を増強できる可能性も期待できる。

研究成果の概要（英文）：Old mice were injected subcutaneously EL4 T-cell lymphoma cells. Mice were treated either with BPTES (an inhibitor of glutaminase 1) +CHOP, BPTES, CHOP or PBS as control. Survival and counts of peripheral blood cell were evaluated. CHOP groups were received three cycles of chemotherapy. BPTES groups were received BPTES three times a week from day 0 to day 22. Counts of white blood cell and platelet in the CHOP+BPTES group were significantly higher than those in the CHOP group ($p<0.05$). There was no significant difference in survival between the CHOP+BPTES group and CHOP group, but a prolongation of survival was observed in the BPTES group compared with the control group (Hazard Ratio 0.53). <Conclusion>Our results raise a possibility that combined use of BPTES with CHOP would reduce cytopenia caused by chemotherapy. In addition, the BPTES group showed a prolongation of survival compared to the control group, suggesting the potential antitumor effect of BPTES.

研究分野：血液内科

キーワード：Senolysis 抗がん剤

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん登録全国集計に記載された主な造血器腫瘍の6割以上が65歳以上である(Cancer Registry and Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan)。若年者と比較し高齢者の造血器腫瘍の予後は不良である(Eur J Haematol, 68:376-381, 2002)。その要因として治療抵抗性に関連する染色体異常や遺伝子発現パターンを認める頻度が高いこと、臓器予備能の低下や併存疾患のため化学療法の dose intensity が維持できないことが挙げられる。近年、グルタミン代謝阻害薬を用いて老化細胞を選択的に除去する senolysis により老化に伴う様々な臓器障害・代謝障害が改善することが報告された(Science, 371:265-270, 2021)。グルタミン代謝阻害自体にも抗腫瘍効果が報告されており(Science, 366:1013-1021, 2019)、腎がんや大腸がん、皮膚がんが臨床試験が始まっている。グルタミン代謝阻害薬による senolysis を活用し、高齢造血器腫瘍患者の臓器機能低下を改善させることにより、化学療法の有害事象や合併症を軽減し、若年者と同等の強度の治療を行なうことが期待できる。加えて、グルタミン代謝阻害そのものによる抗腫瘍効果によって既存の化学療法と異なる機序で抗腫瘍効果を増強できる可能性も期待できる。

2. 研究の目的

悪性リンパ腫の治療においては、高齢者であっても化学療法の dose intensity を維持することが治癒率と相関するが、高齢者では臓器予備能や併存疾患から抗がん剤を減量せざるを得ない場合や血球減少時の感染症の併発に伴い治療再開が遷延し、dose intensity が維持できない場合が少なくない。本研究では、グルタミン代謝阻害薬によって高齢患者の臓器機能を一時的に「若返らせる」ことで、化学療法の安全性を高める可能性をマウスモデルで検証する。Dose intensity を落とさず治療を行うことで寛解率を上げ、抗がん剤治療に伴う合併症を減少させることで患者の performance status を落とさず治療を完遂することは入院期間の短縮につながり、医療コストの削減も期待できる。

3. 研究の方法

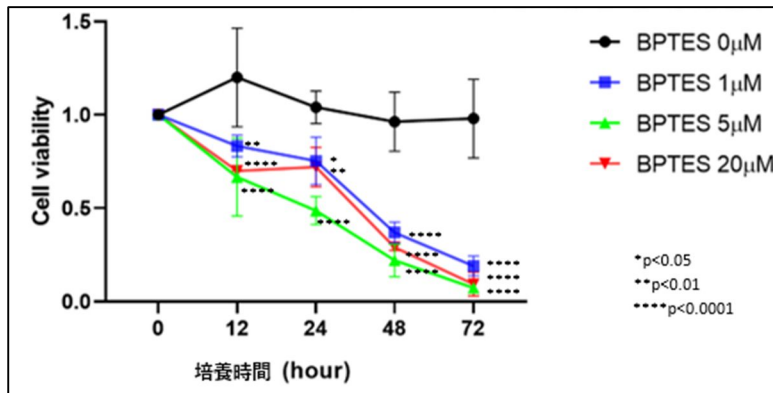
<細胞培養実験>96 ウェルプレートを用いて 2x10⁴EL4 細胞、A20 細胞を RPMI+10%FBS+bis-2-(5-phenyl-acetamido-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) ethyl sulfide (BPTES; an inhibitor of glutaminase 1) 0, 5, 25 μ M で培養し、24/48/76 時間後にトリパンブルーによる目視カウントで生細胞数を測定した。

<マウス実験>

- (1). 80 週齢の雌 C57BL6/J マウスの右側腹部に EL4 細胞 (B6 由来 T 細胞リンパ腫) を 5x10³ cells/0.2ml PBS の細胞数で皮下注射し、老齢リンパ腫モデルを作製した。
- (2). モデルマウスを各群 6 匹に分けて BPTES + CHOP 群 BPTES 群 CHOP 群 コントロール群 を準備した。及び 群には CHOP 療法として EL4 移植後 day8, 15 22 に CY 100mg/kg, ADR 6mg/kg, VCR 0.1mg/kg, DEX 0.2mg/kg を腹腔内投与した (J Transl Med, 14:323, 2016)。及び 群にはグルタミン代謝阻害薬として BPTES 0.25mg/マウス体重 20g を週 3 回、3 週間腹腔内投与した。抗腫瘍効果の検証のために各群のマウスの生存、抗がん剤の副作用評価として体重、血液検査による血算・肝腎機能を評価した。

4. 研究成果

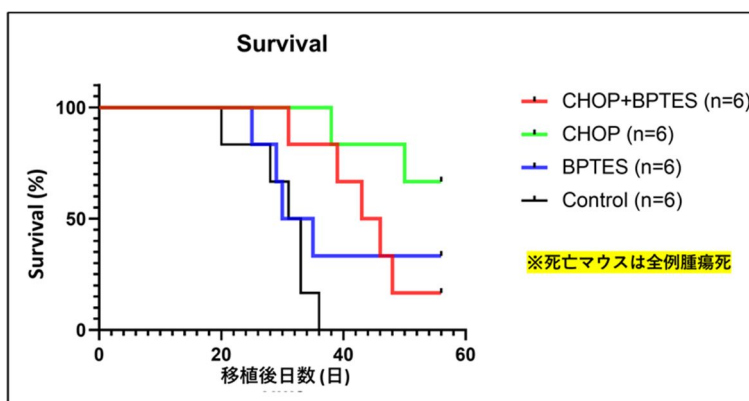
EL4 に関しては、BPTES 添加培地では BPTES 用量依存的に非添加培地による培養と比較し 10-20% 程度の生細胞数であった(図 1)。A20 に関しては 48 時間、72 時間後では BPTES 添加培地ではい



ずれの群も約 50%の生細胞数であった。BPTES を添加することで腫瘍細胞増殖が抑制されることが示唆された。

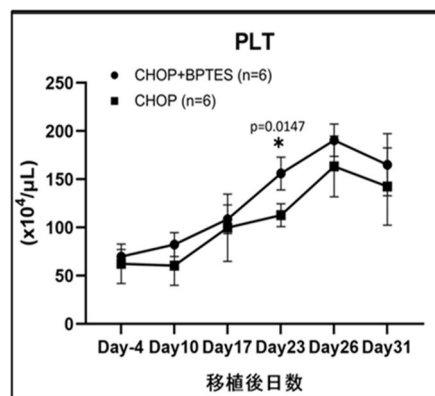
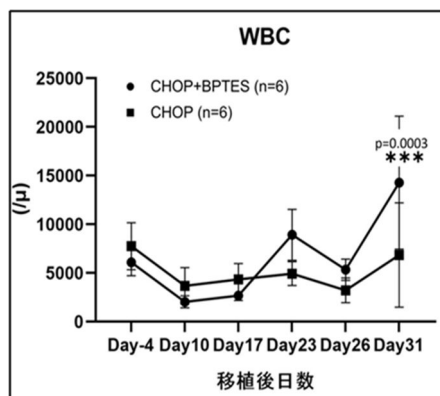
(図 1)

BPTES 添加培地で EL4 細胞増殖は抑制された。



(図 2)

CHOP + BPTES 群で CHOP 単独群と比較し生存の延長は認めなかったが、BPTES 単独群で腫瘍生着の無い個体を 33%に認めた。



(図 3)

CHOP + BPTES 群で CHOP 単独群より白血球・血小板が高値となる傾向であったが、有意差は明らかではなかった。

< 考察と展望 >

BPTES 単独投与群で EL4 細胞の生着を認めない個体を一定数認めたこと、BPTES 添加培地で EL4 細胞の増殖抑制を認めたことから、BPTES が EL4 に対し抗腫瘍効果を有する可能性がある。

グルタミンを阻害することで腫瘍の増殖を抑える(Science, 366:1013-1021, 2019)との報告もあり、抗腫瘍効果の機序に関連している可能性がある。EL4 以外の腫瘍細胞に対する検証は今後の検討課題である。

化学療法に BPTES を併用することで、化学療法による血球減少を軽減できる可能性を検討したが、本研究の薬剤投与量がマウスの骨髄抑制誘導には十分でなく、差が明らかとならなかった可能性が考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 西由希子、島袋康貴、宮城理子、中島知、北村紗希子、友利昌平、花城多恵子、玉城啓太、森近一穂、仲地佐和子、岡本土毅、福島卓也、森島聡子、益崎裕章
2 . 発表標題 Senolysisを活用して加齢時の化学療法の有害事象を軽減するマウスモデルの解析
3 . 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4 . 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------