

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23884

研究課題名（和文）難治性卵巣癌の微小環境が誘導する抗癌剤ホルミシスとその克服へ向けての新展開

研究課題名（英文）The Effect of Chemotherapy Hormesis on Ovarian Cancer

研究代表者

玉内 学志 (Tamauchi, Satoshi)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：50845097

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：【目的】多発的な病変を形成する再発卵巣癌では、抗癌剤によって縮小する病変と増大する病変とがしばしば混在し、これは微小環境の違いによって腫瘍にデリバリーされる酸素量と抗癌剤量に偏りが生じると、かえって癌の増殖を促進させてしまうという仮説に基づき検証を行った。

【成績】NOS3は、IC50量の1/10～1/100量のCDDPを投与することで細胞増殖が有意に亢進した。この濃度帯の細胞増殖亢進は20%酸素培養に比して1%酸素培養で顕著だった。メタボローム解析では、抗癌剤からの保護作用を持つとされる還元型グルタチオン及びグルタチオン総量が、IC50/100量の細胞で増加していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低濃度の抗癌剤投与は、かえって癌細胞の増殖を亢進させ（抗癌剤ホルミシス）、低酸素状態によってこの作用が増強することが判明した。卵巣癌の腹膜微小環境においては、酸素や抗癌剤のデリバリーに不均衡が生じることとは十分あり得、抗癌剤ホルミシスを念頭において治療に当たる必要があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to examine the hypothesis that the bias in the amount of oxygen and anticancer drugs delivered to the tumor due to differences in the microenvironment may in fact promote cancer growth.

Results] Cell proliferation of NOS3 was significantly enhanced by administration of CDDP at doses 1/10 to 1/100 of IC50. The increase in cell proliferation in this concentration range was more pronounced in 1% oxygen culture than in 20% oxygen culture. Metabolome analysis showed that reduced glutathione and total glutathione, which are believed to have protective effects against anticancer drugs, were increased in cells treated with 1/100 dose of IC50.

研究分野：婦人科悪性腫瘍

キーワード：卵巣癌 抗癌剤 ホルミシス 低酸素 微小環境

### 1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は婦人科領域において最も予後不良な癌種の一つであり、進行症例の多くが再発し癌死に至る。再発卵巣癌は多発的な病変を形成するが、抗癌剤によって縮小する病変と増大する病変とがしばしば混在し、これは病変ごとの微小環境の違いがエピジェネティックに誘導する悪性形質であると考えられる。これまでの検証では、微量な抗癌剤を投与された癌細胞で、かえって細胞増殖が亢進する事象を確認しており(抗癌剤ホルミシス)、生体内においても微小環境の多様性によって腫瘍にデリバリーされる抗癌剤量に不均衡が生じ、かえって癌の増殖を促進してしまっているのではという仮説が本研究の着想である。

### 2. 研究の目的

多発的な病変を形成する再発卵巣癌では、抗癌剤によって縮小する病変と増大する病変とがしばしば混在し、これは微小環境の違いによって腫瘍にデリバリーされる酸素量と抗癌剤量に偏りが生じると、かえって癌の増殖を促進させてしまうという仮説に基づき検証を行った。

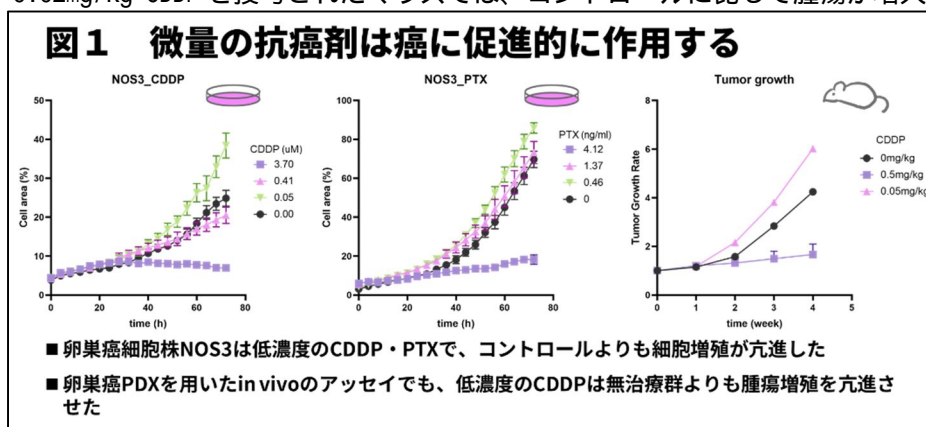
### 3. 研究の方法

漿液性卵巣癌細胞株 NOS3 を用いて、様々な培養酸素濃度や抗癌剤濃度を組み合わせ、cell growth assay を行った。漿液性卵巣癌の患者腫瘍由来モデル (PDX) において、シスプラチン (CDDP) 通常用量 (2mg/kg) とその 1/10 量および 1/100 量を毎週投与し、腫瘍増殖を評価した。NOS3 に CDDP IC<sub>50</sub> 量 (3μM) とその 1/100 量を投与する系で、メタボローム解析とプロテオーム解析を行った。

### 4. 研究成果

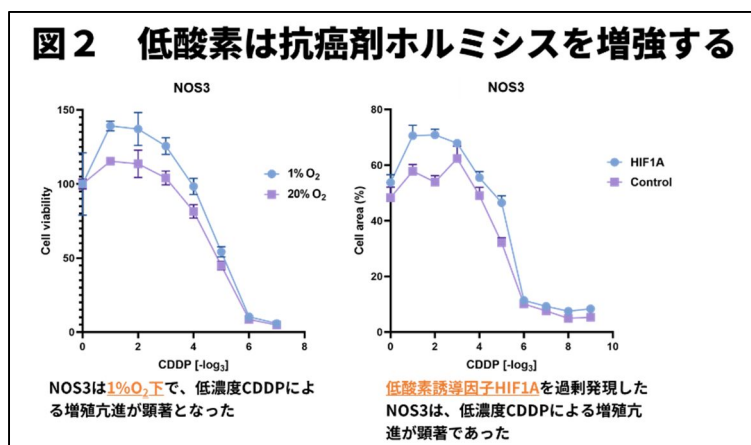
#### (1) 抗がん剤ホルミシス現象の実証

NOS3 は、IC<sub>50</sub> 量の 1/10 ~ 1/100 量の CDDP を投与することで細胞増殖が有意に亢進した。PDX において、0.02mg/kg CDDP を投与されたマウスでは、コントロールに比して腫瘍が増大した。



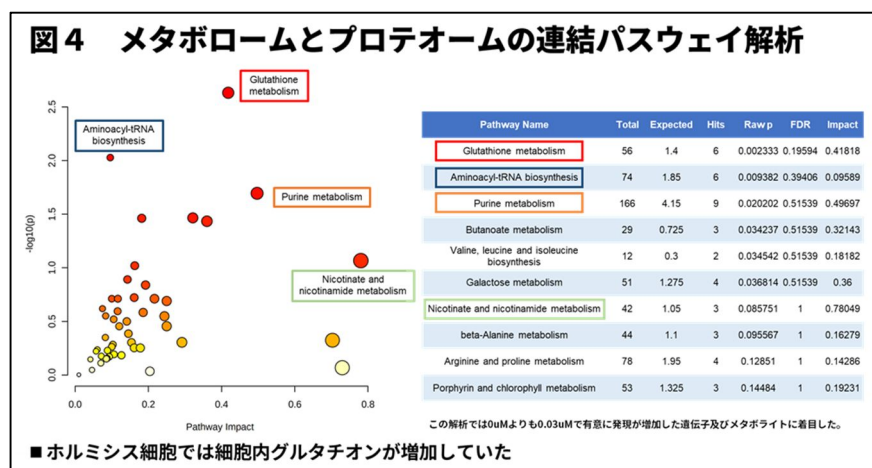
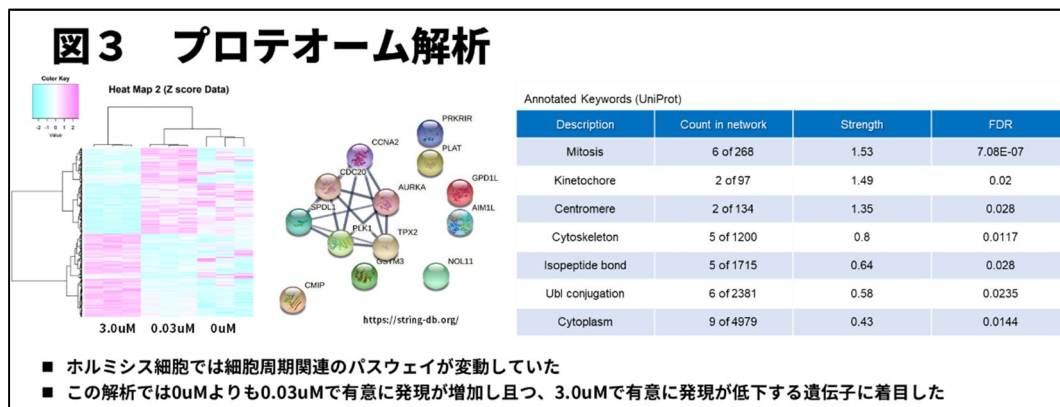
#### (2) 低酸素が誘導する抗癌剤ホルミシス

低濃度の抗癌剤による細胞増殖亢進作用は 20%酸素培養に比して 1%酸素培養で顕著だった。また低酸素誘導因子である HIF1A を過剰発現した株では、この濃度帯の細胞増殖亢進作用が増強した。



#### (3) ホルミシス細胞のマルチオミクス解析

メタボローム解析では、抗癌剤からの保護作用を持つとされる還元型グルタチオン及びグルタチオン総量が、 $IC_{50}$  1/100 量の細胞で増加していた。また、プロテオームの GO 解析では、細胞周期に関連するタンパク発現が有意に上昇していた。



以上のことから、低濃度の抗癌剤投与は、かえって癌細胞の増殖を亢進させ（抗癌剤ホルミシス）、低酸素状態によってこの作用が増強することが判明した。卵巣癌の腹膜微小環境においては、酸素や抗癌剤のデリバリーに不均衡が生じることは十分あり得、抗癌剤ホルミシスを念頭において治療に当たる必要があると考えられる。

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<br>玉内学志                              |
| 2. 発表標題<br>難治性卵巣癌の微小環境が誘導する抗癌剤ホルミシスとその克服へ向けて |
| 3. 学会等名<br>第73回日本産科婦人科学会学術講演会                |
| 4. 発表年<br>2021年                              |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|