

2020年9月24日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 細胞老化が骨髄移植による合併症、眼慢性 GVHD に寄与することを発見 — 老化細胞選択的除去剤が GVHD に対する新規治療薬となり得る成果 —

慶應義塾大学医学部眼科学教室の坪田一男教授、小川葉子特任准教授、山根みお（研究当時：大学院医学研究科博士課程）、佐藤真理（大学院医学研究科博士課程4年）、清水映輔特任講師らは、慢性移植片対宿主病（chronic graft-versus-host disease: cGVHD）（注1）マウスモデルを用いた実験とヒトの症例から、その病態形成に細胞老化（注2）が関与することを発見しました。

老化細胞は細胞老化関連分泌形質（senescence-associated secretory phenotype: SASP）（注3）因子を分泌し慢性炎症を促進することが知られています。今回、cGVHD マウスモデル、およびヒトの cGVHD 症例の主に涙腺で、主要な SASP 因子の発現が亢進していることと、細胞老化が促進していることを発見しました。また、これより、老化細胞選択的除去剤の一つである ABT-263（Navitoclax）が眼における cGVHD の治療に役立つ可能性を着想しました。cGVHD マウスモデルに ABT-263 を投与すると、老化細胞の蓄積抑制と SASP 因子発現の低下を認め、眼における cGVHD の病態抑制効果が認められました。

骨髄移植は、血液悪性疾患に対する根治療法として広く行われていますが、晩期合併症である cGVHD は治療に対する大きなリスクとなっていました。本研究の成果によって、老化細胞選択的除去剤が眼における cGVHD 治療の選択肢の一つとなる可能性が示されました。本薬剤は、全身 cGVHD 抑制にも役立つ可能性があると考えられ、今後の研究で検証していく予定です。

本研究成果は、2020年7月3日（アメリカ東部時間）、学術科学雑誌『The FASEB Journal』に掲載されました。

### 1. 研究の背景

血液悪性疾患の根治療法である造血幹細胞移植の合併症として、慢性移植片対宿主病（chronic graft-versus-host disease: cGVHD）が知られています。cGVHD は移植後に血液提供者（ドナー）の免疫細胞が移植を受けるレシピエントの全身の標的臓器（皮膚、肝臓、肺、眼等）を攻撃する疾患です。cGVHD は眼症状としては、結膜、角膜、涙腺に高度な炎症と線維化を起し、視覚障害に陥る程の重症ドライアイを引き起こします。長期生存者の生活の質、視覚の質を低下させる要因となっています。我々は、涙腺や結膜に慢性炎症が起こる cGVHD 関連ドライアイ症例に睫毛および眉毛白髪化が伴う場合があることから、cGVHD 関連ドライアイの病態に何らかの老化現象が関与するのではないかという着想を得ました。

この仮説は、老化細胞は SASP 因子を分泌し慢性炎症を促進することが世界的に注目されていることから後押しされるものでした (Yoshimoto S et al. Nature, 2013.)。

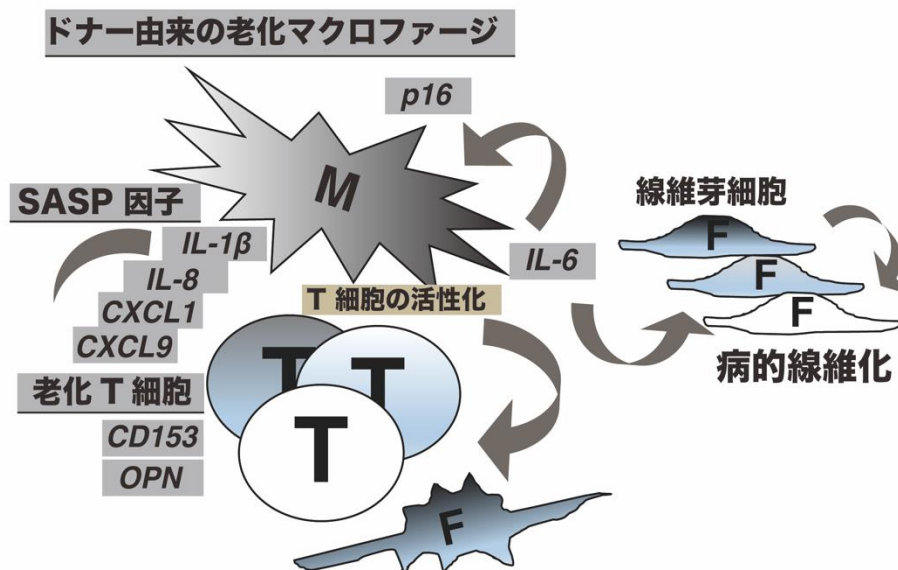
## 2. 研究の成果

### (1) cGVHD と細胞老化、SASP の関係

cGVHD マウスモデルの涙腺において、老化マーカーである p16 を発現するマクロファージおよび CD153・PD-1・OPN を発現する老化 T 細胞の浸潤を認めました。また、SASP 因子である IL-18・IL-6・IL-8・CXCL1・CXCL9 の発現が亢進していることを見出しました。また、ヒトの cGVHD 症例で、IL-6 の血清中蛋白濃度の上昇、涙腺の導管周囲における IL-6・IL-8 の発現を確認しました。

### (2) 細胞老化と眼 cGVHD 病態メカニズム

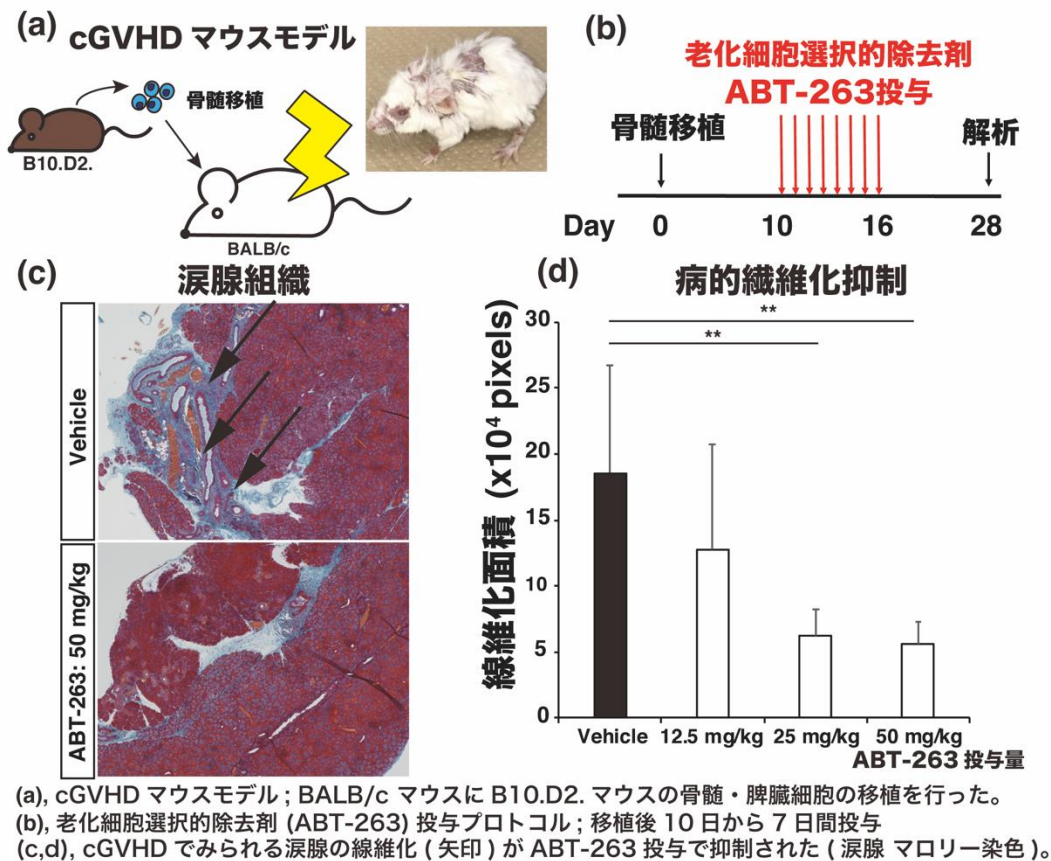
cGVHD モデルマウス作成時に、ドナーとして GFP 発現マウスを使用することで、眼における cGVHD の病態形成に関わる老化したマクロファージが主にドナー細胞由来 (GFP 陽性) であることを明らかにしました。また、cGVHD マウスから採取したマクロファージを T 細胞と共培養したところ、細胞老化マーカー p16 と SASP 因子 IL-6 の発現が促進されました。このことから、マクロファージが T 細胞と相互作用を持つことで細胞老化および SASP 分泌が促進され cGVHD の病態形成に寄与することが示唆されました (図 1)。



【図 1】 cGVHD と老化細胞・SASP の関係

### (3) 老化細胞選択的除去剤 ABT-263、IL-6 阻害剤 MR-16 の眼 cGVHD 抑制効果

アポトーシスを制御する Bcl-2 タンパク質ファミリーに作用する老化細胞除去剤 ABT-263、また SASP 因子である IL-6 に対する抗体 (MR-16) を同モデルマウスに投与するとドライアイ所見の改善、涙腺の病的線維化抑制、炎症マーカー、SASP 因子の発現抑制を認め、老化細胞と SASP は cGVHD の効果的な治療ターゲットであることを見出しました (図 2)。



【図 2】 老化細胞選択的除去剤の cGVHD 抑制効果

### 3. 意義・今後の展開

本研究は、眼における cGVHD の病態形成に対する細胞老化および SASP の関与を明らかにし、これらが効果的な治療ターゲットであることを示しました。今回有効性が示された老化細胞選択的除去剤 ABT-263 は、マウスにおいて健康寿命の延長効果や神経変性疾患の改善効果が報告されており、加齢性疾患に広く効果がある可能性について現在世界中で検証が行われています (Chang J. et al. Nature Medicine, 2016. Zhu Y. et al. Aging Cell, 2016. Baker D. et al. Nature, 2016.)。ABT-263 は、ヒトにおいても肺小細胞癌や血液悪性疾患に対する抗癌剤として既に臨床研究が行われており、安全性も確立されつつある薬剤です (Rudin C. et al. Clin Cancer Res, 2012. )。今後、細胞老化が cGVHD の病態を増悪させるメカニズムをさらに追及し、眼症状だけでなく全身症状に対する老化細胞選択的除去剤の抑制効果についても検討を行い、本薬剤の臨床応用への可能性を探索したいと考えています。

### 4. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 18K09421、JSPS 科研費 26462668、JSPS 科研費 20K18394、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト「霊長類ミクロ・マクロコネクトーム解析及びマーマセット脳科学研究支援」・「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明 (中核拠点)」、慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート 基軸 PJ 研究推進プログラム <長寿>、2014 年度公益社団法人日本女医会学術研究助成、2019 年度 公益財団法人赤枝医学研究財団 研究助成、2018-19 期 JSR 株式会社研究助成 JKIC 学術開発プロジェクトの支援によって行われました。

## 5. 論文

英文タイトル : Senescence-associated secretory phenotype promotes chronic ocular graft-vs-host disease in mice and humans

タイトル和訳 : 細胞老化関連分泌形質が眼慢性移植片対宿主病を促進する

著者名 : 山根みお、佐藤真理、清水映輔、芝田晋介、早野元詞、谷口智憲、神宿元、小川護、鈴木孝典、向井慎、榛村重人、岡野栄之、竹内勤、河上裕、小川葉子\*、坪田一男

掲載誌 : The FASEB Journal

DOI : 10.1096/fj.201900218R

### 【用語解説】

(注1) 移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease: GVHD) : 血液悪性疾患等の根治療法としての造血幹細胞移植の後に生じる晩期合併症のうちの1つです。GVHDは、ドナー(造血幹細胞提供者)の移植片とレシピエント(移植希望者)の細胞、または組織との間に生じる免疫応答で、眼、口腔、肺、皮膚、腸管、肝臓が標的臓器となります。

(注2) 細胞老化 : 細胞老化とは、細胞が分裂を停止し、増殖できなくなった状態が不可逆的に引き起こされることです。近年、細胞老化を起こした細胞(老化細胞)は単に増殖能を失うだけでなく、さまざまな生理活性物質を分泌し周辺の正常細胞の機能に影響を及ぼすことが明らかになってきました。

(注3) 細胞老化関連分泌形質 (senescence-associated secretory phenotype: SASP) : 細胞老化を起こした細胞は、さまざまな炎症性サイトカインやケモカイン、細胞外マトリクス分解酵素等、炎症や発がん促進作用のある種々の分泌蛋白質を発現することが明らかになっています。これらの分泌蛋白質をまとめて細胞老化関連分泌形質 (senescence-associated secretory phenotype: SASP) と呼びます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 眼科学教室

大学院博士課程 佐藤真理 (さとう しんり)

特任准教授 小川葉子 (おがわ ようこ)

TEL : 03-5363-3972 FAX : 03-3359-8302 E-mail: yoko.z7@keio.jp

#### 【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp <http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。