

エクソソームとがん

エクソソームは様々な物質から構成されており、exosome database (<http://www.exocarta.org/>) のリストによると、9,769種のタンパク質、3,408種のmRNA、2,838種のmiRNA、1,116種の脂質の存在が確認されています。特定のタンパク質や核酸などを含むエクソソームはオートクリン因子およびパラクリン因子*として作用します。このようなエクソソームの内容物は、がんの予後、あるいはがんの進行度合いを評価するマーカーとして用いることができると考えられています。

*細胞からの分泌物が細胞の機能を制御する時、比較的近い細胞に作用する分泌物をパラクリン因子、分泌物が分泌した細胞自身にも作用する分泌物をオートクリン因子と呼びます。

がんのバイオマーカーとして期待されるエクソソーム内容物

Exosomal HSP

熱ショックタンパク質 (HSP) は、細胞内でタンパク質のフォールディングを制御する分子シャペロンとして知られていますが、エクソソームを介して細胞間を移動し細胞非自律的なタンパク質の恒常性維持にも寄与すると考えられています。

- ・がん細胞は常にストレス環境 (低酸素、アシドーシス、代謝欠損、栄養素の欠乏など) にさらされていることから Hsp90 の発現量が高い。また、Hsp90 はエクソソームを介した細胞間コミュニケーションにおいて重要な役割を果たしている。
- ・Hsp90 の膜変形能は MVBs (多小胞体) と細胞膜の融合を仲介していることが明らかになっている。
- ・がん細胞から分泌される Hsp90α を表面に有するエクソソームは、オートクリンまたはパラクリン因子としてがん細胞および間質細胞の遊走を誘導する。

Exosomal miRNAs

体液 (唾液、血液、血清など) から分離したエクソソームに含まれる miRNA は、がんの予後や悪性度を判定するための非侵襲的なバイオマーカーとして期待されています。

- ・非小細胞肺癌患者と健常者の血漿から採取したエクソソームを分析したところ、miR-126 の発現が非小細胞肺癌患者において増加していた。
- ・肺癌患者の血清から採取した循環エクソソーム中の miR-23a が増加していた。miR-23a の発現レベルは血管新生作用と正の相関がある。
- ・がん幹細胞 (CSC) と対応する親細胞が分泌するエクソソームを調査したところ、6種類の miRNA (miR-1246, miR-424-5p, miR-628-5p, miR-1290, miR-675-3p, miR-590-3p) の発現が上昇し、5種類の miRNA (miR-224-5p, let-7b-5p, miR-615-3p, miR-122-5p, miR-5787) の発現が低下していた。

lncRNA (Long noncoding RNA)

腫瘍の成長、転移、血管新生を制御し、TME (腫瘍微小環境) を再構築する制御 RNA です。

lncRNAs-ATB は肝細胞がん (HCC)、大腸がん (CRC)、胃がん、肺がんなどで発現量が増加するがん関連 lncRNA である。miRNA (miR-200 ファミリー) と競合的に結合することによって上皮間葉転換 (EMT) を誘導し、腫瘍形成・成長を促進する。

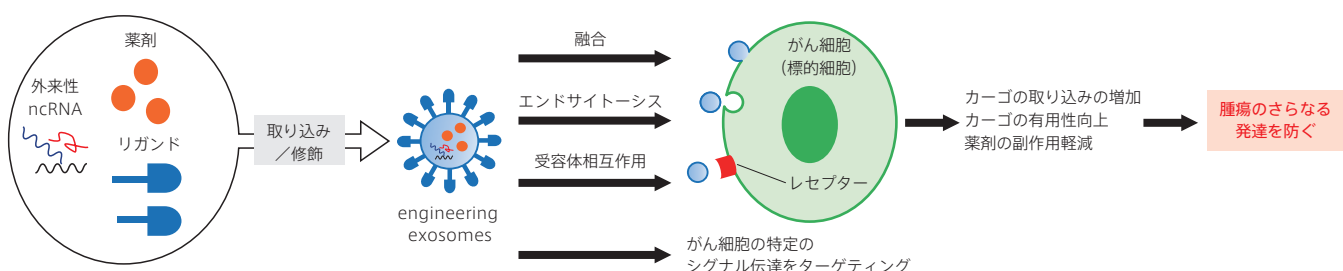
circRNA (circular RNA)

circRNA は、遺伝子や miRNA の発現調節因子として機能し、腫瘍細胞の増殖、浸潤、転移、進行など、さまざまながんの生物学的プロセスに関与していると考えられています。

膀胱上皮がん患者や転移性膀胱がん患者の血漿エクソソームでは circ-IARS の発現量が増加していた。このエクソソームを HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞) に作用させると、miR-122 や ZO-1 の発現量が低下し、腫瘍浸潤や転移が誘導された。

がん治療薬としてのエクソソーム

エクソソームを使うことで、標的細胞に治療用の miRNA やタンパク質などの薬物を安定的に運ぶことができると考えられています。リポソーム/金属ナノ粒子/ポリマーなど他の素材と比較して、エクソソームはバイオアベイラビリティ (生物学的利用能) が高く、非標的細胞に対する毒性や免疫原性を低減することができます。エクソソームに取り込ませた抗がん剤や外来性の noncoding RNA は、がん細胞やがん幹細胞の特定のシグナル伝達を直接標的とし、腫瘍の発達を防ぐと考えられています。さらにエクソソームの表面を、がん細胞の表面に発現しているレセプターに対応するリガンドで修飾することで、細胞へのエクソソームの取り込み効率を向上させることができます。



参考文献: Dai, J., et al., *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5:145 (2020). [PMID:32759948]