

泌尿器科学講座
助教 占部 文彦



エクソソームを標的とした 泌尿器癌新規治療法開発への挑戦 ～Physician Scientistを目指して～

はじめに

これまでに当教室では泌尿器疾患に対する、新規診断法および治療法の開発を目指した研究を行い、先進医療の開発・普及に努めてきた。近年では、“エクソソーム”に着目した研究を展開しており、今回はその成果と今後の展望をご紹介します。

エクソソームとは

エクソソームはあらゆる細胞が分泌する脂質二重膜に包まれた細胞外小胞であり(図1)、あらゆる体液中を循環していることが知られている。エクソソームの発見は古く約30年前に報告されていたが、長らくは細胞が出すゴミとして注目されていなかった。しかし、近年このエクソソームに様々な遺伝情報(マイクロRNAやメッセンジャーRNAなど)や脂質、たんぱく質などが内包されており、これらの内包物が細胞間で受け渡されることで受け手細胞において機能し、様々な生理現象を引き起こすことがわかってきた。特に癌研究においては、癌細胞が分泌するエクソソームが、マイクロRNAをはじめとした癌特異的な遺伝情報を有するため、癌の診断や効果判定を行うバイオマーカーになり得ると期待されている。さらにエクソソームは、癌細胞の周囲の細胞や将来の転移先の細胞を制御し、自身に有利な環境に作り変えることで、癌の悪性化や遠隔転移の成立などに強く関わっていることも証明されてきた(文献1)。

血中マイクロRNAに着目した 前立腺癌早期診断モデルの確立

前立腺癌は男性特有の癌であるが、その患者数は世界的に増加傾向にある。前立腺癌の腫瘍マーカーとしてPSAが有名であるが、前立腺肥大症や前立腺炎でもその値は上昇し、特異度が高い検査とは言えない。実際、PSAによって前立腺癌が疑われ、生検を施行した場合でも癌の陽性率は40-50%程度である。そこで、癌がもつ遺伝子の一種であるマイクロRNAに着目し、特に血液中に分泌されたマイクロRNAの種類と量を測定することで、前立腺癌の新規診断モデルの構築を目指した。

本研究ではこれまでにない大規模なサンプル数を用いて、網羅的に解析を行うことで、2種類のマイクロRNA(miR-17およびmiR-1185)を用いた最適化モデル式を作成した。このモデル式は前立腺癌診断について感度、特異度ともに90%であり、さらに、あらゆる病期においても高い診断能を示した(文献2、図2)。この成果は前立腺癌の早期発見と不必要な生検の回避に大きく寄与し、適切な患者の治療方針の決定に貢献すると期待されている。

エクソソームを標的とした 新たな前立腺癌治療の開発

癌微小環境を制御し、癌の進展に寄与するエクソソームだが、これまで癌細胞特異的なエクソソームの分泌機構

を解明した報告は殆ど存在しなかった。癌細胞に特異的なエクソソーム分泌機構を解明することは、エクソソームによる細胞間コミュニケーションを遮断し、新規のがん治療法開発に繋がる可能性がある。そこで、我々は、前立腺癌細胞特異的なエクソソームの分泌機構の全容を明らかにし、新たな前立腺癌治療標的を同定することを目指した。

まず、マイクロRNAライブラリーとエクソソーム超感度測定法であるExoScreen法を用いてエクソソームの分泌遺伝子を同定するスクリーニング方法独自に確立した。このスクリーニング法を用いて前立腺癌特異的にエクソソーム分泌を抑制するマイクロRNA(miR-26a)を同定した。さらにこのmiR-26aによって発現が抑制される標的遺伝子(PFDN4、SHC4、CHORDC1)を同定することにより、前立腺癌細胞のエクソソーム分泌を制御する遺伝子群を発見した。

興味深いことに、これらのエクソソーム分泌を制御する遺伝子群を恒常的に抑制する前立腺癌細胞株をマウスに皮下移植したところ、腫瘍の増大が抑制された。その一方、それらの腫瘍にエクソソームを補充したところ、補充していない群と比較して腫瘍の増大速度が亢進することがわかった。

本研究で我々が同定した前立腺癌特異的なエクソソーム分泌関連遺伝子群と前立腺癌との関係を示した報告はこれまでになく、エクソソームを標的とした治療法の確立など、前立腺癌治療に大きく貢献する成果につながる事が

参考文献

- 1) Urabe F, et al. Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer. American Journal of Physiology Cell Physiology. 318: C29-C39, 2020.
- 2) Urabe F, et al. Large-scale circulating microRNA profiling for the liquid biopsy of prostate cancer. Clinical Cancer Research. 25: 3016-3025, 2019.
- 3) Urabe F, et al. miR-26a regulates extracellular vesicle secretion from prostate cancer cells via targeting SHC4, PFDN4 and CHORDC1. Science Advances. 6: eaay3051 2020.
- 4) Urabe F, et al. The miR-1908/SRM regulatory axis contributes to extracellular vesicle secretion in prostate cancer. Cancer Science. 111: 3258-3267, 2020.

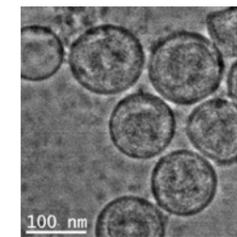


図1:
エクソソームの電子顕微鏡写真
(文献4より)

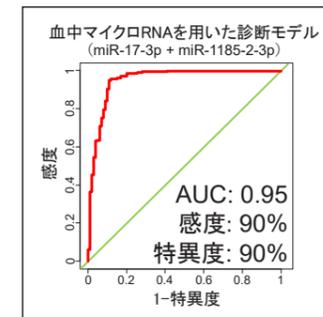


図2:
血中マイクロRNAを用いた構築したモデルの
診断能(文献2より)

期待されている(図3)。

今後の展望

当教室ではこれまでに、独自に作成した日本人前立腺癌細胞株や間質性膀胱炎の動物モデルを用い、難治性泌尿器疾患の病態解明による新規治療法開発に取り組んできた。

さらに、近年では国立がん研究センターをはじめとした近隣の研究施設とも積極的に共同研究を行い、Physician Scientistの育成にも力を入れている。特に今回ご紹介した“エクソソーム”研究で世界をリードする落谷孝広先生(東京医科大学分子細胞治療研究部門)との共同研究では、臨床的問題解決に直結するようなトランスレーショナル研究を展開することで、泌尿器癌の新たな診断法や治療法の確立を目指した研究を日々行っている。現在は、癌治療の喫緊の課題である免疫チェックポイント阻害薬の効果や副作用の予測をエクソソームの観点から検証する研究も行っている。

外科系講座である当講座は外来、手術、病棟管理など日常業務に追われることもあるが、チームワークでそれを補い、泌尿器癌治療に貢献できるような成果を生み出すべく、これからも日々研究室で一丸となって邁進していくつもりである。

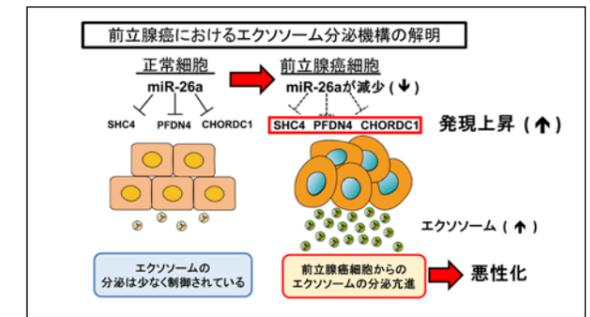


図3:
前立腺癌における特異的なエクソソーム分泌メカニズム(文献3より)