

平成 30 年 5 月 31 日

## がん細胞が分泌する小胞から腫瘍促進因子を発見

### ◆発表のポイント

- ・がん細胞が分泌する細胞外小胞が口腔がんの進行に関与することを解明しました。
- ・転移性の異なる口腔がん細胞を調べたところ、高転移性の口腔がん細胞が分泌する細胞外小胞に熱ショックタンパク質の一種が多く見られました。
- ・口腔がんの早期発見、早期治療法開発に寄与する発見です。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の小野喜章大学院生、江口傑徳助教、十川千春准教授ら（歯科薬理学分野）の研究グループは、がん細胞が分泌する細胞外小胞<sup>\*1</sup>（Extracellular vesicle: EV）が口腔がんの進行に関与していることを明らかにしました。本研究成果は5月16日、英国の細胞生化学専門誌「*Journal of Cellular Biochemistry*」に掲載されました。

本研究では、転移性の高い口腔がん細胞が分泌する細胞外小胞が、細胞を修復する働きを持つ熱ショックタンパク質（Heat shock protein: HSP）をより多く含む傾向にあることが発見されました。本研究成果により見出されたHSPは、細胞外小胞に含まれる新規バイオマーカーとして、臨床への応用が期待されます。

### ◆小野さんからのひとこと

研究を始めて間も無いですが、こうして評価いただけることを大変嬉しく思います。本研究に際して、様々なご指導を頂きました多くの先生方に深謝いたします。



小野さん

### ◆江口助教からのひとこと

小胞から良いバイオマーカーが見つかっただけでなく、これを標的にして転移性癌細胞の死滅に成功しました。この先の発展が楽しみです。



江口助教

## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

がんの進行は、がん細胞からその周囲の微小環境に放出される EV と関連していることが報告されています。特に EV の一種であるエクソソームは、脂質二重膜に囲まれ、タンパク質、核酸、脂質などを豊富に含み、腫瘍微小環境に行われているドナー細胞からレシピエント細胞への分子機能の受け渡しが、がん進行における細胞間コミュニケーションを担っていることが分かってきています(図 1)。

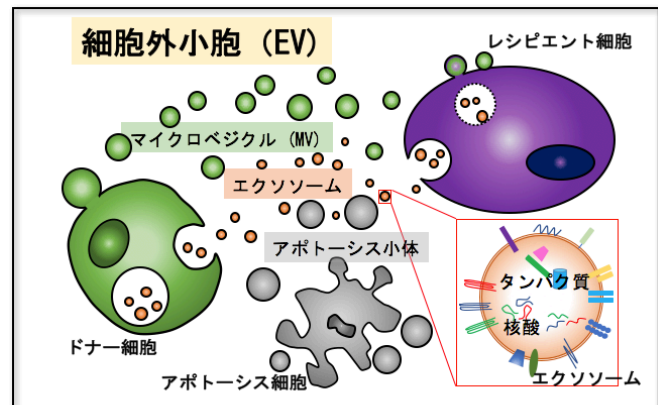


図 1 : EV を介した細胞間コミュニケーション

HSP の多くは、細胞内に恒常的に発現して分子シャペロン<sup>※3</sup>として機能していますが、熱などのストレス状況下において発現が誘導される HSP も知られています。HSP は、正常組織においては創傷治癒に働きますが、腫瘍の進展に寄与する HSP も知られており (図 2)、特に HSP の一種である HSP90 は、さまざまながん種において高発現し、腫瘍増殖および転移を促進することが報告されています。HSP90 はがん組織のみならず、正常組織においても恒常的に発現しているため、化学療法における分子標的として用いるのは困難とされてきました。また、細胞内 HSP90 の機能については以前より多くの研究がなされてきましたが、細胞外に分泌される HSP90 の機能については不明な点が多いままでした。これらの問題点を踏まえて、本研究グループでは EV 内 HSP90 に着目し、その機能を解明するとともに、EV に含まれる HSP90 ががん転移性に関わるか否かを明らかにし、新規のがん転移マーカーの同定を目指すこととしました。

#### <研究成果の内容>

小野さんらは、質量分析法と呼ばれるタンパク質種を網羅的に調べる分析方法 (プロテオミクス) を用いて、転移性の高い口腔がん細胞と転移性の低い口腔がん細胞がそれぞれ分泌する EV に、異なる特性があることを突き止めました。特に、分子シャペロンとして知られる HSP90 は高転移性の口腔がん細胞が分泌する EV において顕著に現れており、がん細胞の転移には、HSP90 が大きく関わっていることが判明しました。また、ヒトのタンパク質発現情報データベースに登録されている頭頸部がん<sup>※3</sup>499 症例の解析においても、HSP90 遺伝子の高発現症例で予後不良の傾向が示されており、今回の我々の研究結果を支持するものとなりました。

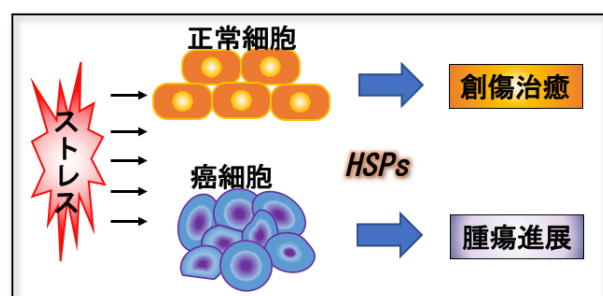


図 2 : HSP の機能

#### <社会的な意義>

口腔がんを含む頭頸部がんにおける腫瘍の浸潤・転移の悪性形質獲得の分子機構は未だ十分には



## PRESS RELEASE

解明されていません。今回の研究でそのメカニズムの一端を明らかにしたことは、浸潤・転移診断のためのバイオマーカー開発において大きな前進となりました。特に口腔がんの頸部リンパ節転移メカニズムの解明は臨床的にも重要で、口腔がんの早期発見・早期治療法開発に寄与することが予想されます。

### ■論文情報

論文名：HSP-enriched properties of extracellular vesicles involve survival of metastatic oral cancer cells

掲載紙： *Journal of Cellular Biochemistry*

著者：Kisho Ono, Takanori Eguchi, Chiharu Sogawa, Stuart K Calderwood, Junya Futagawa, Tomonari Kasai, Masaharu Seno, Kuniaki Okamoto, Akira Sasaki and Ken-ichi Kozaki

DOI：10.1002/jcb.27039

URL：<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcb.27039>

2016年5月29日に逝去された小崎 健一 教授に深く哀悼の意を捧げます。

### ■補足・用語説明

#### [1] 細胞外小胞

あらゆる細胞から放出される小胞で、その由来や大きさから主にエクソソーム、マイクロベジクル、アポトーシス小体の3つに分類される。生体内における細胞間コミュニケーションに重要な役割を果たしている。

#### [2] 分子シャペロン

タンパク質の高次構造や超分子構造の形成や修復に関与するタンパク質の総称。熱ショックタンパク質など。

#### [3] 頭頸部がん

首から上の部分で、脳を除いたところにあるがんの総称。咽頭がん、頸部食道がん、鼻腔がんなどさまざまな種類がある。口腔がん（舌がん、歯肉がんなど）も含まれる。

#### [4] 腫瘍微小環境

腫瘍の周囲に存在して栄養を送っている正常な細胞、分子、血管などのこと。腫瘍の存在によって微小環境が変化することもあれば、微小環境によって腫瘍の増殖や拡大が影響を受けることもある。



<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

助教 江口 傑徳

(電話番号) 086-235-6662

(FAX番号) 086-235-6664

(メール) eguchi@okayama-u.ac.jp



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。