



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和3年6月30日

岡山大学

## 軟部組織のがんにおける血液中がんマーカーを発見！ ～がんから分泌されるエクソソームを利用した新しい診断法への期待～

### ◆発表のポイント

- ・軟部組織のがん（肉腫）の一つである滑膜肉腫から分泌される細胞外小胞「エクソソーム」<sup>(1)</sup>や肉腫細胞に、モノカルボン酸トランスポーター1（MCT1）が高度に発現していることを発見しました。
- ・血液中を流れる MCT1 を発現する「エクソソーム」の量は、滑膜肉腫の患者や動物モデルにおいて腫瘍の量に相関し、治療にも反応して変動していることが分かりました。
- ・将来、滑膜肉腫に対する治療効果・再発のモニタリングや治療にも役立つことが期待されます。

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）・岡山大学病院整形外科分野の藤原智洋助教、尾崎敏文教授、岡山医療センター整形外科の横尾賢医師らのグループは、軟部肉腫の一つである滑膜肉腫から分泌されるエクソソームのタンパク質解析から、その表面に高度に発現するモノカルボン酸トランスポーター1（monocarboxylate transporter 1: MCT1）を特定し、患者の血液を流れる MCT1 陽性エクソソームの量が体内の腫瘍量と相関していることを発見しました。

これらの研究成果は令和3年4月2日、欧州の腫瘍学雑誌「*Cancers*」に掲載されました。

軟部肉腫には有用な血液腫瘍マーカーがほとんど存在しません。本研究成果は、滑膜肉腫における治療効果や再発・転移を反映する新たなモニタリングツールとなることが期待されます。また、滑膜肉腫の組織自体にも高度に発現していることが分かり、新たな治療標的となる可能性も秘めています。

### ◆研究者からのひとこと

軟部肉腫には、主要臓器（肺、胃、大腸など）のがんと違い、がんの存在を示唆する血液腫瘍マーカーがほとんどありません。そこで私たちは、がん細胞の遺伝子やタンパク質の異常を搭載して分泌される「エクソソーム」に着目しました。私たちの期待通り、滑膜肉腫から分泌されるエクソソームが血液で検出され、その表面に発現する分子が腫瘍細胞自身にも発現していました。推理小説の謎が解けたときのような清々しい気分です。新しい血液腫瘍マーカーや治療の標的として応用できるような研究を重ねて参ります。



藤原助教

## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

滑膜肉腫は、軟部肉腫の6~10%を占め、再発や転移のリスクが高い組織型の一つです。いわゆる5大がん（胃がん、大腸がん、乳がん、肝がん、肺がん）の検索のため、検診などで用いられる血液腫瘍マーカーが軟部肉腫にはほとんど存在せず、血液検査による治療への反応性の把握や再発・転移が予測できないことが問題となっています。

近年、細胞内から細胞外に分泌される50~150 nm（ナノメートル）の細胞外小胞であるエクソソームが腫瘍細胞から盛んに放出され、腫瘍の周囲の正常細胞や転移先の細胞に働きかけ、腫瘍自身が浸潤しやすい環境を作っていることが示されています。私たちのグループは、滑膜肉腫から放出されるエクソソームが新しい血液腫瘍マーカーになる可能性を期待し、研究を行いました。

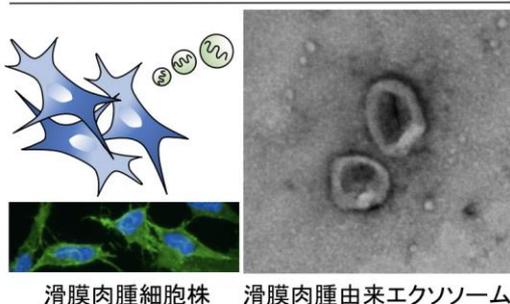
#### <研究成果の内容>

私達のグループは、滑膜肉腫の患者血液検体や細胞株から放出されるエクソソームを採取し、含有されているタンパク質の解析を行いました。その結果、滑膜肉腫由来エクソソームの表面に発現しているモノカルボン酸トランスポーター1 (monocarboxylate transporter 1: MCT1) を特定しました。

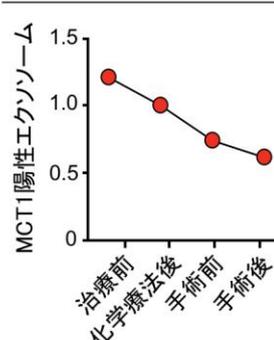
次に、滑膜肉腫患者の治療前後の血液検体において MCT1 を発現するエクソソームを解析したところ、その発現は手術後や化学療法後に減少していることが明らかになりました。マウスを用いた実験では、滑膜肉腫を移植したマウスの血液中で高度に MCT1 陽性エクソソームが発現しており、腫瘍を切除することで血液中の MCT1 陽性エクソソームが減少することも確認されました。

さらに、この MCT1 の発現を患者から切除された滑膜肉腫組織で解析しました。MCT1 が細胞質や細胞膜に発現している患者は、MCT1 が核内に発現している患者と比べて、肺転移を起こす可能性が高く予後も悪いことが明らかになりました。また、滑膜肉腫の細胞でこの MCT1 の発現を抑制すると、細胞の浸潤能力や増殖能力が抑制されることがわかりました。MCT1 の発現の程度や部位が生存予後に深く関わっており、治療の標的分子としても有望であることが示唆されました。

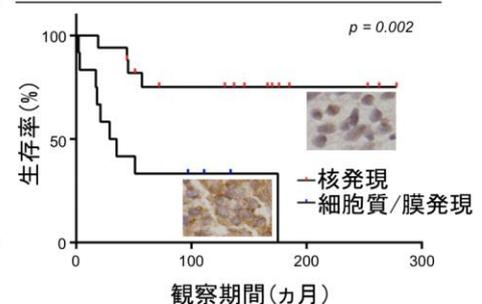
I. 滑膜肉腫細胞からの分泌エクソソームの特定



II. 患者血液中の発現推移



III. 滑膜肉腫組織におけるMCT1発現と予後



参考図 I) 滑膜肉腫細胞から分泌されたエクソソームの電子顕微鏡画像。細胞に発現する MCT1 (緑色) は、エクソソームの表面にも発現している。B) 滑膜肉腫患者の血液中 MCT1 陽性エクソソームは、治療の奏功性に沿って低下していた。C) 滑膜肉腫組織では、MCT1 が高度に発現しており、細胞質や細胞膜に発現していると生存予後が不良である。



## PRESS RELEASE

### <社会的な意義>

今回の私たちの研究成果は、血液腫瘍マーカーに乏しい軟部肉腫における新しい「分子腫瘍マーカー」の開発の第一歩となる可能性があります。今後、滑膜肉腫以外の軟部肉腫や骨に発生する肉腫から分泌される液性因子や分子の研究を行うことにより、肉腫全般における新しい診断法の創出に繋がることが期待されます。

### ■論文情報

論文名：Liquid Biopsy Targeting Monocarboxylate Transporter 1 on the Surface Membrane of Tumor-Derived Extracellular Vesicles from Synovial Sarcoma

邦題名「滑膜肉腫由来の細胞外小胞の膜表面に存在する Monocarboxylate Transporter 1 を標的としたリキッドバイオプシー」

掲載紙：Cancers

著者：Suguru Yokoo, Tomohiro Fujiwara, Aki Yoshida, Koji Uotani, Takuya Morita, Masahiro Kiyono, Joe Hasei, Eiji Nakata, Toshiyuki Kunisada, Shintaro Iwata, Tsukasa Yonemoto, Koji Ueda, Toshifumi Ozaki

DOI：https://doi.org/10.3390/cancers13081823

URL：https://www.mdpi.com/2072-6694/13/8/1823

### ■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（基盤 B・16H05449：研究代表 尾崎敏文、基盤 B・19H03784、研究代表 尾崎敏文、若手・19K18466：研究代表 横尾賢、基盤 C・17K10969：研究代表 森田卓也）、日本学術振興会海外特別研究員事業（201860336：研究代表 藤原智洋）、公益財団法人安田記念医学財団海外研究助成（2018：研究代表 藤原智洋）の支援を受けて実施しました。

### ■補足・用語説明

#### （1）エクソソーム

細胞から分泌される約 50～150 nm（ナノメートル）の細胞外小胞であり、血液・尿・唾液などに含まれます。エクソソームはタンパク質や脂質、核酸などを含んでおり、細胞間の情報伝達物質としても認識されています。腫瘍細胞は他の細胞と比較しエクソソームの分泌量が多いという報告や、転移先の細胞に吸収され転移を起こしやすくするという働きなど、多彩な機能が報告されています。

#### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医） 助教 藤原 智洋

（電話番号）086-235-7273 （FAX）086-223-9727

