

癌エクソソーム中 miRNA による血管の IL-6 産生と抗癌剤耐性誘導を発見

～癌のエクソソーム miRNA-1246 阻害による抗癌剤の治療効果増強が期待～

ポイント

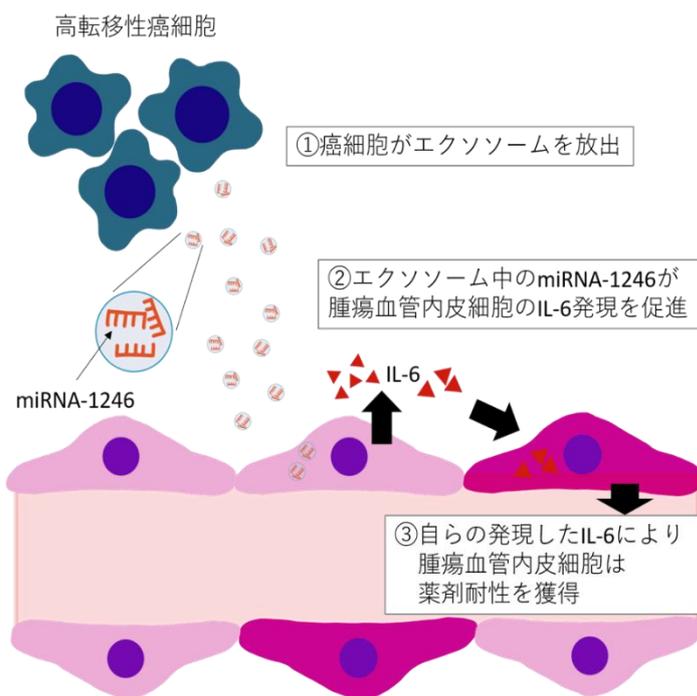
- ・癌細胞の miRNA-1246 がエクソソームにより血管内皮細胞に輸送されることを発見。
- ・癌エクソソーム miRNA-1246 による血管内皮の IL-6 産生と抗癌剤耐性が誘導されることを発見。
- ・癌の miRNA-1246 標的による抗癌剤耐性の克服・回避が期待。

概要

北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授，間石奈湖助教，同大学院歯学研究科博士課程（研究当時）の鳥居ちさほ氏，川本泰輔氏，北海道大学病院の樋田泰浩准教授，熊本大学の南 敬教授，東京医科大学の落谷孝広教授らの研究グループは，癌細胞が分泌するエクソソーム^{*1}に含まれる miRNA^{*2}によって腫瘍血管の IL-6 産生が増加し，抗癌剤耐性が誘導されることを初めて明らかにしました。

薬剤耐性は癌患者の予後を不良にする大きな要因となっており，その克服は癌治療上，重要な課題の一つです。薬剤耐性は癌細胞に生じるものとされてきましたが，研究グループは高転移性の癌細胞が分泌するエクソソームには miRNA-1246 が多く含まれており，これが腫瘍血管内皮細胞^{*3}に運搬されることで血管からの IL-6 産生が増加することを明らかにしました。さらに IL-6 により血管の抗癌剤耐性が誘導されることを見出しました。これは全く新しい薬剤耐性のメカニズムを解明した成果です。miRNA-1246 を多く含む癌のエクソソームの阻害は耐性を克服する新たな治療戦略となることが期待されます。

なお，本研究成果は，2021 年 7 月 5 日（月）公開の *Scientific Reports* 誌にオンライン掲載されました。



本研究成果の概要図

【背景】

抗癌剤治療において、薬剤耐性獲得は治療成績低下の大きな要因となり、その克服は治療上重要な課題の一つです。耐性のメカニズムとして癌細胞の異常によるものが広く知られていますが、研究グループではこれまで、腫瘍血管内皮細胞が周囲微小環境の変化により薬剤排出ポンプ P-glycoprotein : P-gp(ABCB1)の発現によりパクリタキセルなどの抗癌剤耐性を獲得しうることを報告してきました (Kikuchi et al., Cancer Res 2020)。しかし、研究グループは P-gp では排出されない他の抗癌剤 5-FU に対しても腫瘍血管が薬剤耐性をもつことを見出しました。血管内皮細胞における ABCB1 以外の耐性メカニズムとして、IL-6 などの炎症性サイトカインなどの存在が示唆されました。近年、癌細胞が自らの核酸やタンパク質などをエクソソームとよばれる直径 100nm 前後の微小胞を細胞外に分泌していること、それらを使って周囲の細胞の形質変化をもたらすことが知られるようになってきました。これらのことから、研究グループは癌細胞が分泌するエクソソーム中 miRNA の腫瘍血管内皮細胞における薬剤耐性獲得への関与について調べました。

【研究手法】

抗癌剤 5-FU に対して耐性をもつ高転移性腫瘍内の血管内皮細胞と耐性をもたない低転移性腫瘍内の血管内皮細胞を比較し IL-6 の発現量を比較しました。さらに高転移性癌細胞と低転移性癌細胞が分泌するエクソソームを単離し、それらに含まれる miRNA について網羅的に比較解析しました。低転移性癌細胞エクソソームよりも高転移癌細胞エクソソームに有意に多く含まれていた miRNA について、血管内皮細胞の IL-6 上昇や薬剤耐性誘導の有無について解析しました。

【研究成果】

高転移性腫瘍内の血管内皮細胞は低転移性腫瘍内の血管内皮細胞に比べ、IL-6 の発現レベルが有意に高く(図 1)、抗癌剤 5-FU に対して耐性を示しました。高転移性癌細胞エクソソームを正常血管内皮細胞にかけると IL-6 産生量が増加しました。そこで、低転移性癌細胞エクソソームに比べ高転移性癌細胞エクソソームに有意に多く含まれていた miRNA-1246 に着目しました(図 2)。miRNA-1246 は正常血管内皮細胞からの IL-6 産生量を増やし(図 3)、5-FU に対する耐性を誘導することが示されました(図 4)。癌患者の血中エクソソームは健常者エクソソームよりも miRNA-1246 レベルが有意に高いこともわかりました。

以上により、抗癌剤耐性のメカニズムの一つとして、癌細胞が分泌するエクソソーム内の miRNA により血管の耐性(IL-6 産生)がもたらされることが示されました。

【今後への期待】

腫瘍血管は癌細胞を養い、転移の経路となっているため、血管内皮細胞の抗癌剤耐性は治療上の大きな問題となります。癌細胞が分泌するエクソソーム中の miRNA-1246 は阻害剤の標的として、あるいは治療耐性を診断するマーカーとしての応用が期待されます。

論文情報

論文名 miRNA-1246 in extracellular vesicles secreted from metastatic tumor induces drug resistance in tumor endothelial cells (高転移性癌細胞が分泌する細胞外小胞内 miRNA-1246 は腫瘍血管内皮細胞の薬剤耐性を誘導する)

著者名 鳥居ちさほ^{1,2*}, 間石奈湖^{1,2*}, 川本泰輔^{1*}, 森本真弘^{1,2}, 秋山廣輔¹, 吉岡裕亮³, 南 敬⁴, 積田卓也¹, Mohammad Towfik Alam^{1,2}, 落谷孝広³, 樋田泰浩⁵, 樋田京子^{1,2} (1 北海道大学大学院歯学研究院, 2 北海道大学遺伝子病制御研究所, 3 東京医科大学, 4 熊本大学, 5 北海道大学病院) *共同筆頭著者

雑誌名 Scientific Reports (生命科学の国際専門誌)

DOI 10.1038/s41598-021-92879-5

公表日 2021年7月5日(月)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 樋田京子(ひだきょうこ)

T E L 011-706-4236 F A X 011-706-4239 メール khida@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

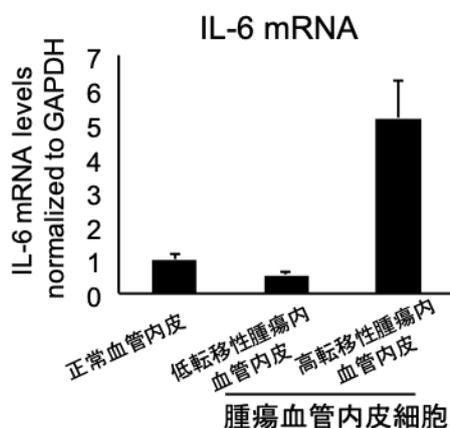


図 1. 腫瘍と正常組織における血管内皮細胞における IL-6 mRNA 発現レベル。正常組織や低転移性腫瘍に比べ高転移性腫瘍では血管内皮細胞の IL-6 の発現レベルが高か

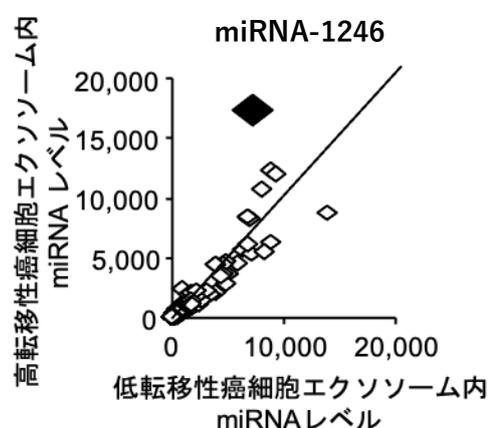


図 2. 転移能の異なる癌細胞のエクソソーム内 miRNA の比較。miRNA-1246 (◆) が他の miRNA (◇) よりも高転移性癌細胞エクソソーム内に有意に多く含まれていた。

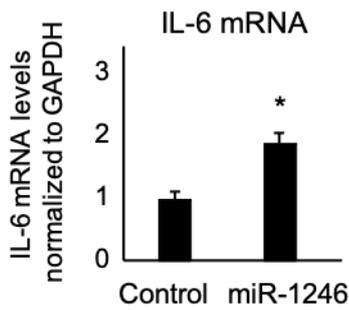


図 3. miRNA-1246 強制発現による IL-6 発現変動。
miRNA1246 導入により血管内皮細胞の
IL-6 mRNA 発現量が増加した。

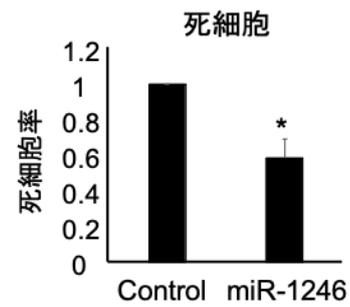


図 4. miRNA-1246 強制発現による抗癌剤への感受性
の変化。miRNA-1246 導入により、抗癌剤 5-FU に
よる血管内皮細胞の死細胞が減少し、耐性が誘導さ
れたことが示された。

【用語解説】

- *1 エクソソーム … 殆どの細胞で分泌される直径 50–150 nm 程度の膜小胞。生体内では唾液、血液、尿等の体液中で観察され、培養細胞からも分泌される。エクソソーム内には miRNA やタンパク質や RNA などが含まれており、細胞間の情報伝達を担っている可能性が指摘されている。
- *2 microRNA (miRNA) … 21-25 塩基長の 1 本鎖 RNA 分子。真核生物において遺伝子の転写後発現調節に関与している。
- *3 腫瘍血管内皮細胞 … 腫瘍組織内に誘導された血管（腫瘍血管）の内腔を覆う扁平で薄い細胞。