

がんの転移先はエクソソームの糖衣(糖鎖パターン)が決定することを発見！

～がん転移の先回り治療法の開発に期待～

ポイント

- ・がん細胞の糖衣(糖鎖パターン)をまるごと写し取りナノ微粒子上に提示する方法を開発。
- ・糖衣の違いによりマウス体内へ投与したナノ微粒子の転移する臓器指向性が異なることを発見。
- ・がんの転移に先立って前転移ニッチの形成を阻害する新たな治療法の開発に期待。

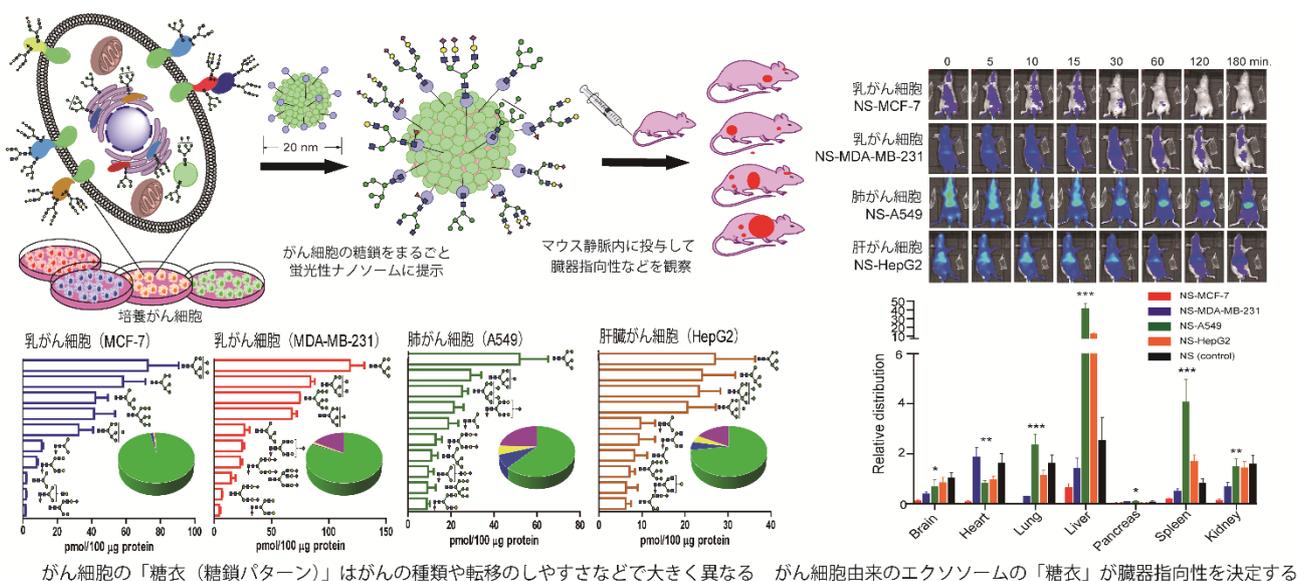
概要

北海道大学大学院先端生命科学研究所の西村紳一郎教授と北海道大学発バイオベンチャー遠友ファーマ株式会社(本社:札幌市, 代表取締役 CEO:長堀紀子)は、これまで大きな謎とされていた「がんの転移メカニズム」の解明とそのユニークな機序に基づく、新たな抗がん治療薬開発を目的とする共同研究を2020年4月から進めてきました。

このたび、抗接着性のナノソーム*¹と呼ばれる粒径20ナノメートル程度の超高性能ナノ微粒子を利用した研究により、がんの転移のしやすさや転移先(臓器・組織指向性)はがん細胞が分泌する「エクソソーム*²」というナノサイズの細胞外微粒子の表面を覆う「糖衣(glycocalyx)*³」とよばれる糖鎖のパターンが決定していることを世界で初めて明らかにしました。

この結果から、糖鎖を用いた薬物送達システム(Drug Delivery System, DDS)によってがんの転移を先回りして防ぐという全く新しいタイプのがん治療薬の開発が期待できます。

なお、本研究成果は、2021年12月9日(木) Biomaterials 誌にオンライン掲載されました。



研究方法の概要と今回明らかになった結果の説明図

【背景】

「がん」がどのような仕組みで体内の離れた組織や臓器に転移するのか（遠隔転移）？

がんの種類によってなぜ転移のしやすさや転移する場所が異なっているのか（転移臓器指向性）？

がんの臓器特異的な転移のメカニズムについての謎は、1889年に英国の外科医であるステファン・バゲット博士が“seed and soil”, 「がん細胞 (seed) は転移・増殖しやすい適切な環境が整った臓器 (soil) で転移巣をつくる」という仮説を発表してから132年を経過した現在でも大きな未解決問題とされています。

2007年、ジャン・レトバル博士らが、脂質二重膜の細胞外小胞の一種であるエクソソーム内にマイクロRNAが存在することを発見し、さらに細胞が分泌するエクソソームは内包するマイクロRNAなどの遺伝情報分子を細胞間で運搬・伝達する重要な役割を担っていることが次々と明らかになりました。がん細胞が分泌するエクソソームにはマイクロRNAやインテグリンなど様々な情報・機能分子が搭載されていることから、エクソソームはがん細胞が転移先臓器に到着する前にそれらの分子を届けて“pre-metastatic niche (前転移ニッチ*⁴)”といわれる「そのがん細胞にとって転移に適した環境 (soil)」を予め準備しているのではないかと考えられています。

しかし、エクソソームが運ぶマイクロRNAや特定のタンパク質分子だけではエクソソームの臓器組織指向性や体内動態などをコントロールすることは非常に困難であるということも少しずつわかってきました。

【研究手法と成果】

西村教授らの研究チームは、独創的な抗接着性のナノ微粒子プラットフォームである「ナノソーム」を活用することで、がん細胞由来のエクソソームを模倣したナノ微粒子の作製に世界で初めて成功しました。

乳がん細胞、肺がん細胞、肝がん細胞などの糖鎖のみをまるごとナノソーム表面に提示してマウスに静脈内投与したところ、それらの体内動態、クリアランス*⁵、そして臓器指向性が糖鎖を採取したそれぞれの培養がん細胞の種類によって大きく異なることが明らかとなりました。また、その実験結果を参考にしてそれぞれのがん細胞に特徴的な糖鎖パターンを卵白糖タンパク質など大量に入手可能な糖鎖を原料に使って人工的に再現した「糖衣」をナノソームに提示してマウスに静脈内投与したところ、がん細胞由来の「糖衣」を提示したナノソームで観察された「臓器指向性」をほぼ忠実に再現することに成功しました。

今回の結果は「エクソソームはがん細胞が転移先臓器に到着する前に前転移ニッチという転移に適した環境を予め準備する」ことを支持すると同時に、「エクソソームの糖衣ががん細胞の転移先となる臓器指向性を決定している」という新しいメカニズムの存在を示唆しています。このような転移臓器指向性は臓器組織に分布する様々な免疫細胞のレクチン*⁶やパターン認識レセプター群との相互作用様式や強さの違いに依存すると考えられますが(図1)、詳細はほとんどわかっていません。

【今後への期待】

今回の発見は、がん細胞が分泌するエクソソームの表面を覆う「糖衣」がエクソソームの体内動態やクリアランスさらに原発がん細胞の転移先となる臓器指向性を決定するという、極めて重要な発見です。

がんの転移に先立って、あらかじめ選択した「前転移ニッチ」となる臓器や組織に効率よく低分子医薬品などを集中的に届けることが可能な、副作用の低い効果的な抗がん治療用薬物送達システム (drug delivery system, DDS) の実現に向け、研究チームでは引き続き本分野の研究を進めていきます。

「糖衣」を構成する糖鎖パターンの特徴はがんの種類やがん細胞ごとに異なる可能性があるため、まずそれらの糖鎖パターンとエクソソームの臓器指向性の関係を徹底的に解明することが大切です。共同研究チームでは、糖鎖を提示したナノソームやリポソームのアクティブターゲティングによる新しいDDSの研究開発も進めています（図2）。

論文情報

論文名 Antiadhesive nanosome elicits role of glycocalyx of tumor cell-derived exosomes in the organotropic cancer metastasis (抗接着性ナノソームは臓器特異的ながんの転移におけるがん細胞が分泌するエクソソームの糖衣の役割を明らかにする)

著者名 小出亨介¹, 平根望巳¹, 神部大貴¹, 横井康広², 大瀧みちる¹, 西村紳一郎^{1,2} (¹北海道大学大学院先端生命科学研究院, ²遠友ファーマ株式会社)

雑誌名 Biomaterials (バイオ・医療用材料学の専門誌)

DOI 10.1016/j.biomaterials.2021.121314

公表日 2021年12月9日(木) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 西村紳一郎 (にしむらしんいちろう)

T E L 011-706-9043 F A X 011-706-9042 メール shin@sci.hokudai.ac.jp

U R L <http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g4/index.html> <https://researchmap.jp/shin3807/>

遠友ファーマ株式会社

メール contact@enupharma.com URL <https://www.enupharma.com/>

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

遠友ファーマ株式会社 (〒001-0021 札幌市北区北21条西11丁目)

メール contact@enupharma.com URL <https://www.enupharma.com/>

【参考図】

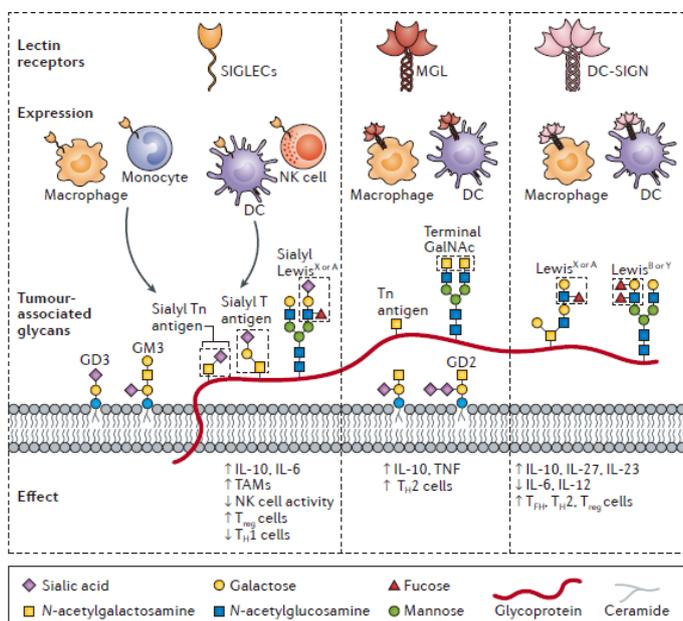


図1 がん細胞が分泌するエクソソームの糖衣の役割：がん細胞やがん細胞が分泌するエクソソームの膜表面タンパク質の糖鎖の構造プロファイル（糖鎖パターン）は臓器や組織に分布する様々な免疫担当細胞のレクチンやパターン認識レセプターによって認識されている。「糖衣（糖鎖パターン）」はそれらのレセプター群との結合の特異性やトータルとしての強さを決定していると考えられる。

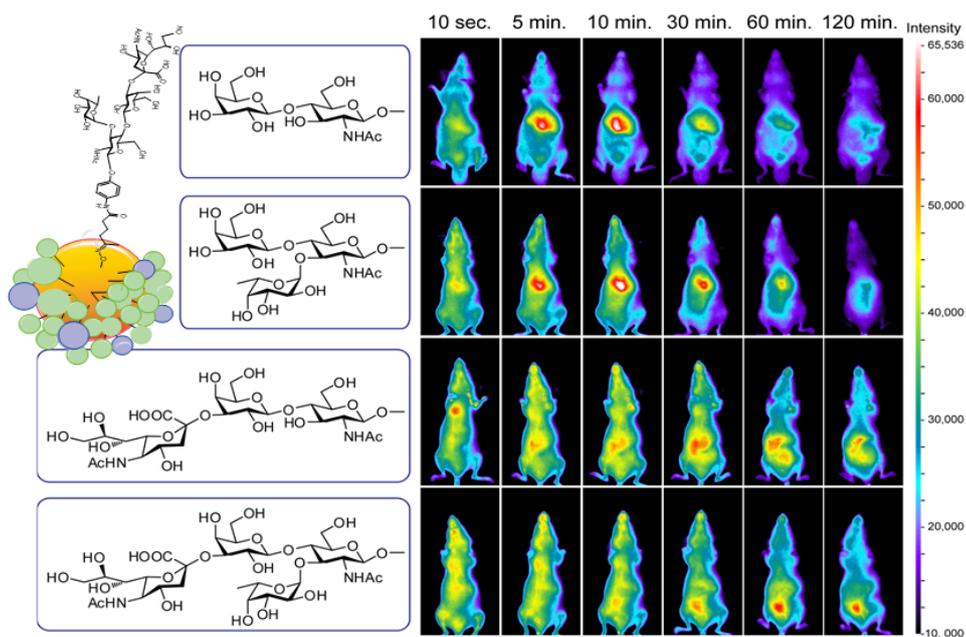


図2 人工的に合成した糖鎖の提示によりナノソーム(エクソソームモデル)の体内動態をコントロールすることができる様子の事例 (西村ら, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12507-12517)

【用語解説】

- *1 ナノソーム … リン脂質単分子膜などで被覆された直径 20~30 nm の機能性ナノ微粒子こと。
- *2 エクソソーム … 細胞が分泌する 30~50 nm 程度の細胞外微粒子のこと。
- *3 糖衣 (glycocalyx) … 糖タンパク質や糖脂質に結合するたくさんの糖鎖分子全体が細胞やエクソソームなどの膜表面を覆っている様子のことを「糖衣」という。
- *4 前転移ニッチ… がん細胞が転移前に予め生着して増殖しやすい環境を整える場所のこと。
- *5 クリアランス… 生体内に投与された物質や化合物あるいは侵入した異物や病原菌などが肝臓や腎臓の機能により体外に排泄される仕組み, およびその効率のこと。
- *6 レクチン… 糖鎖の精密構造を認識・結合するタンパク質の総称。