

トピックス

口腔がんのpremetastatic nicheを規定するエクソソーム

奥羽大学歯学部口腔機能分子生物学講座口腔生化学分野 加藤 靖正

がんの転移は複雑で、多くの因子が関与しているが、最近エクソソームと呼ばれる微小な細胞外小胞の関与が注目されている。エクソソームはリン脂質の二重層から成る直径30-100nmの小胞で、ほとんどの細胞から分泌され、血漿のみならず、唾液、尿などにも認められている。これまでの研究成果から、エクソソームは単なる分泌小胞ではなく、細胞間コミュニケーションツールとして利用されることが解ってきた。エクソソームは分泌する細胞の由来によりその生理活性が大きく異なり、特にがんにおいては、“premetastatic niche”構築に寄与していることが示唆されている。これまでの臓器特異的転移の解釈として、1889年に Stephen Paget により提唱された seed and soil theory がある。全身に散らばった癌細胞を蒔かれた種にたとえ、がん細胞が転移して転移巣を形成できるのは、適した環境でのみ可能であるという説である。これまでは、適した環境に到達した細胞が転移巣を形成するとされていたが、premetastatic niche 説では、原発巣のがん細胞が、自身の転移先の環境を予め適した環境に整えておくというものである。この為、がん患者の血液サンプル中のエクソソームの解析は、患者の予後を決定する重要な情報を持っていると考えられる。ごく最近、口腔がんのリンパ節転移に関係する血清エクソソームのタンパク質の解析がなされた。Li¹⁾らの報告を紹介する。

彼らは、対象とした30名を、口腔がん患者（リンパ節転移あり）、口腔がん患者（リンパ節転移なし）と健常者群（HC）の3群間で比較を行った。解析した415種のタンパク質のうち、4種類（PF4V1, CXCL7, ApoA1, F13A1）のタンパク質の増減が、口腔がんのリンパ節転移成立に重要であることを見出している。その内訳は、リンパ節転移症例群の血清エクソソームで上昇する因子 F13A1, 低下する因子 PF4V1, CXCL7,

ApoA1であった。F13A1は、Coagulation factor XIII としても知られ、がんの転移を促進することが知られている。一方、血清エクソソームで発現が低下していた PF4V1 (Platelet Factor 4 Variant 1) は CXCL4 の変異体と考えられており、CXCL7は NAP-2(neutrophil-activating peptide-2) としても知られている。PF4V1や CXCL7は、抗血管新生、抗リンパ管新生、免疫細胞の分化と活性化を促進が報告されており、これらの発現が低下することは、口腔がんの premetastatic niche としてがん細胞のリンパ節への“ホーミング”に寄与していると考えられる。エクソソームの ApoA1発現は、リンパ節転移症例で特異的に低下していた。興味深いことに、喫煙や飲酒により口腔がん患者のエクソソームの ApoA1は増加したが、このような変化は、健常者が喫煙や飲酒をしても変化はなかった。ApoA1については、不明な点が多く今後の進展が期待される。残念ながらエクソソームの4因子（F13A1, ApoA1, CXCL7, PF4V1）の変動と overall survival に関連性は見られなかったが、症例を増やすことで新たな発見があるのかもしれない。

近年、リキッドバイオプシーに関する知見が増え、DNAのメチル化やマイクロRNAなどの解析が進んでいるが、エクソソームもリキッドバイオプシーにより解析される重要な項目である。エクソソームに関する研究は、仮説から実証に至った現在、がんの診断や治療平成の応用など今後の成果に期待したい。

文 献

- 1) Li, C. *et al.*: Potential markers from serum-purified exosomes for detecting oral squamous cell carcinoma metastasis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* Published Online First September 9, 2019 doi ; 10.1158/1055-9965.EPI-18-1122.