



# がん細胞由来エクソソームに発現する インテグリンによる臓器特異性転移

Tumor exosomal integrin dictates organotropic metastasis

百瀬(前田) 采音／星野 歩子

Ayane Momose-Maeda

Ayuko Hoshino

コーネル大学医学部小児科

## SUMMARY

がん細胞は転移しやすい微小環境を転移する前の時点で形成し、転移を促進させていることが明らかにされている。しかし、がん細胞がどのようにして前転移ニッチを形成し転移先臓器を決定しているのかは謎であった。今回、当研究室ではがん細胞の産生するエクソソームががん細胞の未来転移先へ分布することを発見した。その分布は、エクソソームに発現する接着分子であるインテグリンの“郵便番号”のような役割によって規定されていた。さらに、がん

細胞由来エクソソームが“郵便番号”をもとに未来転移先へ取り込まれることで、その臓器を転移しやすい場へと変化させていることを証明した。この機構より、120年以上がん転移の最大の謎とされてきた「なぜ、がんは特定の臓器へ転移するのか」を一部解明することができた。血中エクソソームの“郵便番号”を調べることで未来転移先を予測するバイオマーカーの可能性や、転移前に転移を抑制する治療の可能性が示唆された。

In 1889, Stephen Paget first proposed that organ distribution of metastases is a non-random event, yet metastatic organotropism remains one of the greatest mysteries in cancer biology. There are a growing number of studies demonstrating that tumor-derived exosomes may alter the tumor microenvironment for pre-metastatic niche formation. We have recently demonstrated that exosomes released by lung-, liver- and brain-tropic tumor cells fuse preferentially with resident cells at their future metastatic sites, such as fibroblasts and epithelial cells in the lung, Kupffer cells in the liver, and endothelial cells in the brain. We found that tumor-derived exosome homing to organ-specific cell types prepares the pre-metastatic niche. Moreover, treatment with exosomes derived from lung-tropic models can redirect to the lung the metastatic distribution of cells that normally lack the capacity to form lung metastasis. Proteomic profiling of exosomes revealed distinct integrin expression patterns associated with each organ-specific metastatic site. Whereas exosomal  $\alpha_6\beta_4$  integrins were associated with lung metastasis, exosomal integrin  $\alpha_v\beta_5$  was linked to liver metastasis and  $\alpha_5\beta_3$  to brain metastasis. Targeting  $\alpha_6\beta_4$  and  $\alpha_v\beta_5$  integrins decreased exosome uptake and metastases in the lung and liver, respectively. Importantly, we demonstrate that exosome uptake activates a subset of pro-inflammatory *S100* family genes known to support cell migration and pre-metastatic niche formation in resident cell types specific to the recipient organ. Finally, our clinical data indicate that integrin expression profiles in circulating plasma exosomes from cancer patients could be used to predict organ-specific metastases.

## KEY WORDS

◆エクソソーム  
exosome

◆臓器特異性転移  
organotropic  
metastases

◆前転移ニッチ  
pre-metastatic niche

◆インテグリン  
integrin

◆seed and soil  
仮説  
seed and soil  
hypothesis



## はじめに

エクソソームはその発生機構より細胞内のごみ処理場といわれてきた。しかし、現在ではその生理的特徴を利用して予防・治療・再生・新薬などの医療に関する場だけではなく、加工食品、美容品などの機能向上を含めさまざまな可能性を秘めた小胞であると考えられ、多岐にわたる研究が行われている。

エクソソームとは脂質二重膜を有する細胞外小胞の一種であり、その大きさは30~120nmほどである。がん細胞を含むすべての細胞から産生されており、エンドソームの内

側に多数の小胞が形成され、これらを覆う膜が細胞膜と融合したとき、細胞外へ放出される小胞をエクソソーム(図1)と呼び、この小胞には核酸や蛋白質、脂質などが含まれている<sup>1)~3)</sup>。

がんは、そのがん種によって転移の起こりやすい臓器がおおよそ決まっている。たとえば、乳がんでは肺・肝臓・脳・骨に転移しやすいとされているが、膵臓がんでは肝臓へ、また骨肉腫では肺へ転移しやすい。がん細胞がどのようにして転移先へと向かうのかという研究は長年行われており、それに関する仮説もいくつか提唱されてきている。今回はそのなかで、がん細胞と微小環境に着目した「seed and soil(種と土壌)」仮説に注目した研究について解説す