

大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会)



2023年3月6日
大阪公立大学

悪性黒色腫細胞の増殖を抑制する因子を明らかに 新しい予後マーカーとなる可能性に期待

<ポイント>

- ◇癌関連線維芽細胞 (CAF) *¹由来のエクソソーム*²が、悪性黒色腫*³細胞の増殖に及ぼす影響を検討。
- ◇CAF由来のエクソソームには CD9*⁴および CD63*⁴が発現しており、その中でも CD9 陽性のエクソソームは悪性黒色腫細胞の増殖を抑制。
- ◇CAF由来の CD9 陽性エクソソームが検出された患者は、非検出者より 5 年無病生存率が良好。癌の悪性度を評価する有用なマーカーとなりうる可能性。

<概要>

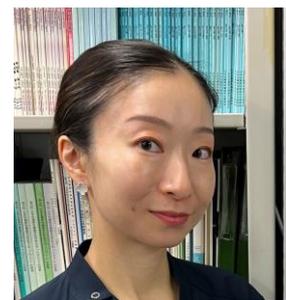
大阪市立大学大学院医学研究科 形成外科学 藤井 奈穂大学院生、元村 尚嗣教授らの研究グループは、CAF由来のエクソソームには CD9 および CD63 が発現しており、その中でも CD9 陽性のエクソソームは悪性黒色腫細胞の増殖を抑制していることを明らかにしました。

悪性黒色腫は進行性の高い皮膚がんの一種であり、早期に発見された悪性黒色腫は、外科的切除により治療が可能である場合も多いものの、遠隔転移を起こすことも少なくありません。現在は、予後指標として腫瘍の厚さや潰瘍の有無などが挙げられていますが、悪性化の可能性をより正確に評価するための有用なマーカーを発見することが、適切な治療法を開発するために必要であると考えられます。

本研究により、CD9 陽性エクソソームは悪性黒色腫の増殖を抑制しているとともに、悪性度を評価するための有用なマーカーとなりうることが示唆され、今後の治療法開発の一助となることが期待されます。

本研究成果は、国際学術誌「Anticancer Research」にオンライン掲載されました。

形成外科医として、普段は皮膚癌に対して外科的な治療を行っています。それ以外の治療法についても研究したいと以前から考えていました。本研究により、CD9 陽性エクソソームが、悪性黒色腫の悪性度を評価する有用なマーカーとなる可能性が示唆されました。さらに研究を進めることで新たな治療法の開発に繋がることが期待できます。

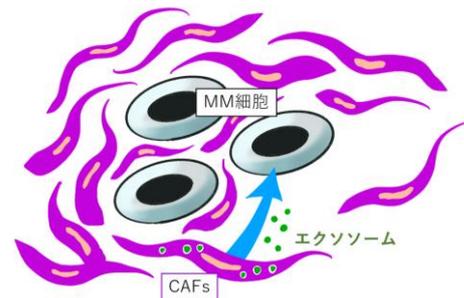


藤井 奈穂大学院生

<研究の背景>

悪性黒色腫（MM）という皮膚癌は、悪性度の高い皮膚癌のひとつです。悪性黒色腫の悪性度の指標はいくつか報告されていますが、まだ十分ではありません。小さいものでは手術で根治可能ですが、再発や転移をしてしまうことがあります。最近では免疫チェックポイント阻害剤などの治療法が適応になるものもありますが、さらなる研究が必要な分野です。

癌細胞とその周囲の間質細胞の間のコミュニケーションは、さまざまなメカニズムを通じて癌の進行を指揮しているといわれています。特に、腫瘍微小環境の主要な細胞である癌関連線維芽細胞（CAF）は、癌細胞の進行に関与していることがわかっています。また、このCAFが産生するエクソソームという小胞が、癌の進行に重要な役割を果たすことが報告されています。そこで、本研究では、CAF由来のエクソソームが悪性黒色腫細胞の増殖に及ぼす影響を検討し、その意義を評価することを目的としました。



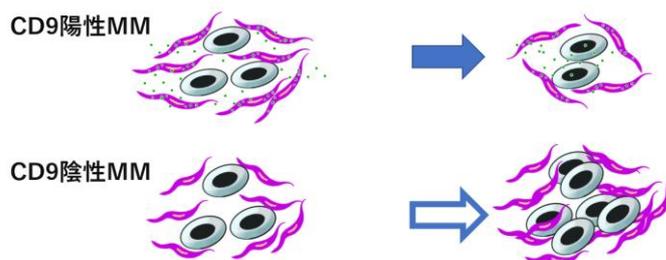
CAF由来のエクソソームの役割

<研究の内容>

今回の研究では、まず初めに3名の悪性黒色腫患者から樹立したCAF由来のエクソソームにおけるCD9、CD63、CD81^{*4}の発現についてウェスタンブロッティング法^{*5}により検討しました。その結果、CAF由来のエクソソームにはCD9およびCD63が発現していること（陽性）が明らかになりました。

また、CAF由来のエクソソームを悪性黒色腫細胞に添加したところ、CD9陽性のエクソソームが悪性黒色腫細胞の増殖能を抑制していることがわかりました。

さらに90名の悪性黒色腫患者の組織において、CD9、CD63、CD81を染色して評価したところ、CAF由来のCD9陽性エクソソームが検出された患者の方が、CD9陰性患者に比べて予後が良いことがわかりました。



CD9陽性エクソソームの存在下では癌細胞の増殖が抑制される

<期待される効果・今後の展開>

CD9陽性エクソソームは、悪性黒色腫の悪性度を評価する新しいマーカーになる可能性があります。今後、CD9陽性エクソソーム中の、悪性黒色腫細胞の増殖を抑制する因子が同定できれば、新しい治療法の開発に結びつく可能性があると考えます。

<資金情報>

本研究は科研費（日本学術振興会科学研究費補助金第19K10011号）の交付を受けて実施しました。

<用語解説>

※1 癌関連線維芽細胞（Cancer-associated fibroblasts, CAF）：

癌細胞の周囲にある線維芽細胞（間質を構成する繊維を産生する細胞）のこと。

※2 エクソソーム：

様々な細胞から分泌される直径100nm前後の細胞外小胞。細胞間の情報伝達を行っているといわれている。

※3 悪性黒色腫 (malignant melanoma、MM) :

メラノサイトが癌化した皮膚悪性腫瘍。いわゆる、「足の裏の黒子が大きくなってきた」などで心配される皮膚腫瘍。近年世界で増加傾向にある。日本では人口 10 万人あたり 1~2 人程度の発生率であるが、日本でも増加してきている。

※4 CD9・CD63・CD81 :

テトラスパニンという、タンパク質の一種。細胞膜を 4 回貫通する構造をもつ膜タンパクファミリーの仲間である。CD とは cluster of differentiation の略。もともとは白血球の分化にかかわる抗体の分析の際に発見されたものであるが、解析の結果、エクソソームには CD9、CD63、CD81 が含まれることが多く、エクソソームの表面マーカーとして知られている。

※5 ウェスタンブロッティング法 :

タンパク質混合物から特定のタンパク質を検出する手法。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Anticancer Research

【論文名】 CD9-positive Exosomes Derived from Cancer-associated Fibroblasts Might Inhibit the Proliferation of Malignant Melanoma Cells

【著者】 Naho Fujii, Masakazu Yashiro, Takaharu Hatano, Heishiro Fujikawa, Hisashi Motomura.

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.21873/anticanres.16130>

(掲載日 : 2022 年 12 月 30 日)

【研究内容に関する問い合わせ先】

医学研究科 形成外科学

担当 : 藤井 奈穂

TEL : 06-6645-3892

E-mail : t21578r@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

広報課 担当 : 久保

TEL : 06-6605-3411

E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp