

平成 30 年 7 月 26 日

がん細胞が細胞外小胞を使い、分子標的抗体医薬を排出することを発見

◆発表のポイント

- ・頭頸部がんの一種である口腔扁平上皮がん細胞に、抗体医薬のセツキシマブを作用させると、がん細胞の悪性形質転換を部分的に抑制できましたが、その抑制効果は不完全でした。
- ・その原因を探ったところ、口腔扁平上皮がん細胞は、直径 150 nm 程度の小胞にセツキシマブを載せて細胞外へと分泌することが明らかになりました。
- ・がん細胞が薬を排出するこの現象は、従来にない「新しい薬剤耐性メカニズム」と目され、さらなる研究開発や新たな治療法への応用が期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の江口傑徳助教、藤原敏史大学院生らとハーバード大学医学部のスチュアート・カルダーウッド博士らの共同研究チームは、口腔扁平上皮がん細胞が、分子標的抗体医薬の一種であるセツキシマブを細胞外小胞 (Extracellular Vesicles: EV) ^[1] とともに分泌することを明らかにしました。この抗体医薬排出現象は「新しい薬剤耐性メカニズム」と目され、7 月 13 日、生化学・生物物理学速報誌「*Biochemical and Biophysical Research Communications*」オンライン版に掲載されました。

頭頸部がん^[2]や進行性大腸がんの多くは、上皮成長因子受容体 (EGFR) ^[3] の働きで進行します。このため EGFR を狙い撃ちできる抗体医薬であるセツキシマブが臨床で使われていますが、頭頸部がんの一種である口腔扁平上皮がん細胞にセツキシマブを作用させると、がん細胞の悪性形質転換を抑制できたものの、その抑制効果は不完全でした。

この不完全抑制の原因を探ったところ、口腔扁平上皮がん細胞は、直径 150 nm 程度の小胞にセツキシマブを載せて細胞外へと分泌することが明らかになりました。

この研究によって明らかになった「がん細胞が、細胞外小胞を使って薬を排出する」という現象は、がん研究、創薬、がん医療に一石を投じるものであり、さらなる研究開発や新たな治療法への応用が期待されます。

「がん細胞は、小胞を使って抗体医薬を排出するのではないか」という仮説が、現実のものとなってしまいました。攻撃しても、がん細胞は巧みに対応してきました。がん細胞は、自らにとって不利益となるような物質を、排出する特性を有すようです。



江口助教

PRESS RELEASE

■発表内容

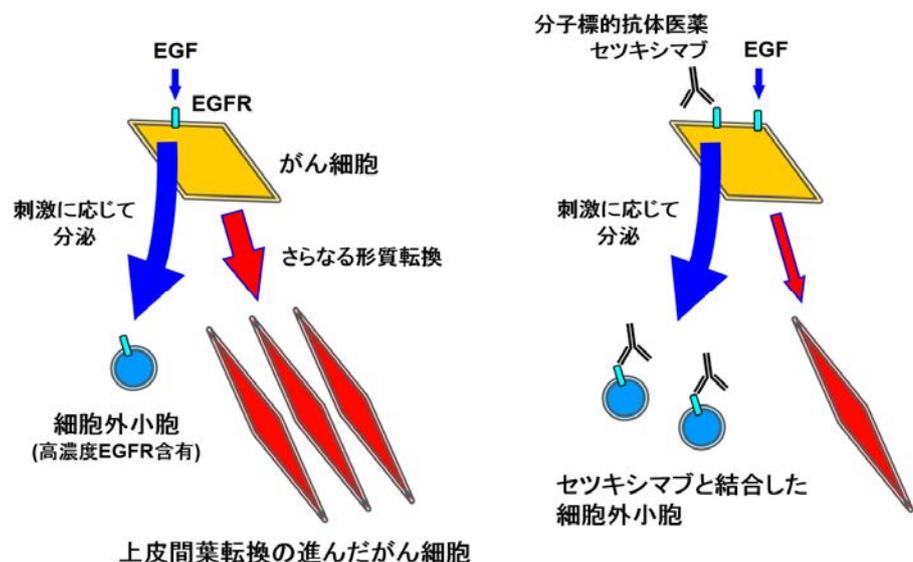
<現状>

口腔扁平上皮がんなどの頭頸部がんでは、上皮成長因子受容体（EGFR）の遺伝子増幅や発現の上昇、シグナル伝達の増強が頻発しており、活性化されたEGFRによるシグナルががん細胞の増殖、生存、形質転換を促進することが知られています。また、このEGFRシグナルは、タバコに含まれるニコチンによっても増強され、がんをさらに進行させます。このため、頭頸部がんに対して、EGFRを狙い撃ちできる分子標的抗体医薬「セツキシマブ」が使用されています。セツキシマブのEGFRへの標的性は大変高く、上皮成長因子（EGF）のEGFRへの結合性に対して約5倍であると報告されています。このことから、セツキシマブがEGFRシグナルを遮断・抑制することによる、口腔扁平上皮がんの治療効果が期待されています。

<研究成果の内容>

江口助教らは、口腔扁平上皮がん細胞が、EGFRを含む細胞外小胞（EGFR-EV）を分泌することを報告してきました（Ono K, Eguchi T, *et. al.*, 2018, *J Cell Biochem*）。そこで、セツキシマブでがん細胞を攻撃しようとしても、がん細胞は細胞外小胞とともにセツキシマブを排出しようとするとの仮説を立てて研究を行いました。

口腔扁平上皮がん細胞は、EGFによる刺激に応じて、悪性形質転換の一種である上皮間葉転換（EMT）^[4]を起こしました。セツキシマブは、EGF誘導性のEMTを抑制したものの、その抑制効果は完全ではなく、一部のがん細胞は形質転換したままでした。



そこで、細胞外小胞が関係しているかもしれないと考えて、培養皿の上で増殖させたがん細胞の培養上清から細胞外小胞を抽出し、電子顕微鏡解析、粒子径分布解析、ウェスタンブロット解析などを繰り返しました。その結果、口腔扁平上皮がん細胞は、EGF刺激を受けた場合でも、セツキシマブによる攻撃を受けた場合でも、EGFRを高濃度に含む細胞外小胞を盛んに分泌することが分かってきました。さらに、がん細胞に作用させたセツキシマブは、EGFR含有細胞外小胞と結合して、がん細胞から排出されることが明らかとなりました。

<社会的な意義>

がん細胞や病原微生物に対して、薬が奏功することも多く、人類はその恩恵を受けてきました。その一方で、病原体の薬に対する耐性（薬剤耐性）という現象が知られてきました。分子標的薬や



PRESS RELEASE

抗体医薬は、最新医療として期待され、臨床応用されています。しかしながら本研究では、がん細胞が、細胞外小胞を使って薬を排出するという新しい現象が明らかになりました。この報告は、がん研究、創薬、がん医療に一石を投じ、今後のがん研究、創薬、がん医療を進歩させることで人類に貢献するものと期待されます。

■論文情報

論文名：Anti-EGFR antibody cetuximab is secreted by oral squamous cell carcinoma and alters EGF-driven mesenchymal transition

掲載紙： *Biochemical and Biophysical Research Communications*

著者：Toshifumi Fujiwara, Takanori Eguchi, Chiharu Sogawa, Kisho Ono, Jun Murakami, Soichiro Ibaragi, Jun-ichi Asaumi, Kuniaki Okamoto, Stuart K Calderwood, Ken-ichi Kozaki

DOI：10.1016/j.bbrc.2018.07.035

URL： <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X18315304>

2016年5月29日に逝去された小崎 健一 教授に深く哀悼の意を捧げます。

■補足・用語説明

[1] 細胞外小胞

細胞から放出される脂質二重膜で囲まれた小胞は、総じて細胞外小胞 (Extracellular Vesicles: EVs) と呼ばれている。EVs は、タンパク質、核酸、脂質、糖質、ミネラルなどのさまざまな分子種を含有し、細胞からの分子分泌や生体における細胞間コミュニケーションにおいて重要な役割を果たすことが明らかにされつつある。その発生機序からエクソソーム、微小胞 (Microvesicles)、基質小胞 (Matrix Vesicles)、アポトーシス小体 (Apoptotic Bodies) などに分類されている。

[2] 頭頸部がん

首から上の部分で、口腔などの、脳を除いたところにあるがんの総称。口腔がん (舌がん、歯肉がんなど)、咽頭がん、頸部食道がん、鼻腔がんなどが含まれる。

[3] 上皮成長因子受容体 (EGFR)

細胞の増殖や成長に深く関わる上皮成長因子 (EGF) やその類似因子と結合する受容体であり、糖タンパク質の一種。EGF などのリガンドの結合によって EGFR が活性化され、細胞内へとシグナル伝達を行う。これにより細胞の増殖、生存、分化が促進される。正常な上皮系細胞も EGFR を持つが、様々ながん細胞で EGFR の過剰や変異が見つかっている。この EGFR 異常ががんの進行に深く関わることが分かっている。

[4] 上皮間葉転換 (Epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)

細胞同士の接着性をもつ上皮系細胞などが、その接着性を失い、移動可能になる現象。上皮系



PRESS RELEASE

細胞に由来する固形がんの多くは、発がんやがん進展の過程で EMT によって、運動能、遊走能、浸潤能、転移能を獲得していくとの報告がある。EMT は多段階かつ複雑な現象であり、さまざまな EMT が知られてきている。がん細胞は、周囲の環境や刺激に応じて EMT を起こしたり、逆に接着性を再獲得して間葉上皮転換 (Mesenchymal-epithelial transition) したりと可塑性を持つことが多い。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

助教 江口 傑徳

(電話番号) 086-235-6662

(FAX番号) 086-235-6664

(メール) eguchi@okayama-u.ac.jp



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。