

「がん難民」をつくらないために標準治療^{プラス}

統合医療で がんに克つ

2023

10
vol.184

特別
インタビュー

シリーズ
医療の現場から

特集

法政大学教授 下北沢西口クリニック
宮川路子 院長に訊く
私のがん治療
水素とビタミンCの「宮川メソッド」により標準治療の副作用を軽減し、免疫力を落とさないようにしてください

統合医療希望クリニック
堀田由浩 院長に訊く
がんになった原因を解決するとともに、リンパ球と樹状細胞の2種類の免疫細胞療法で治療しています
——スポーツにたとえれば有力選手がリンパ球で、優秀なコーチが樹状細胞になります

**がん治療でも重要な
歯科・医科連携**
がん治療でも重要な機能性医学的な医科歯科連携
齊藤進 BFLクリニックリコード法認定歯科医師
発がん物質が消失する救世主と新型コロナウイルスワクチン接種後の症例
松谷英子 医療法人社団英仙会ひらおかデンタルクリニック理事長
歯科とがんのかかわり
藤井佳朗 新神戸歯科名誉院長
がん治療の背景となる歯周病克服への道筋
本田俊一 医療法人慈慶会ほんだ歯科理事長



連載
第27回

統合 医療は

患者さん本位の医療とは あきらめない



古田一徳
医療法人社団ケーイー
ふるたクリニック 理事長

川崎市百合ヶ丘で「みなさまに本場に役立つクリニック」をモットーとした「ふるたクリニック」の理事長をしています。今回は、「エクソソームとがんについて」についてお話しします。

エクソソームとがんについて

再生医療の進歩にともなって、幹細胞培養上清液とともに「エクソソーム」(Exosome) という言葉がよくでてくるようになりました。エクソソームの働きは、研究が盛んにおこなわれ、エクソソームを利用したがん治療のために創薬の研究もおこなわれています。本稿では、エクソソームとは何

か？ から述べたいと思います。
● **そもそもエクソソームとは何なのか**

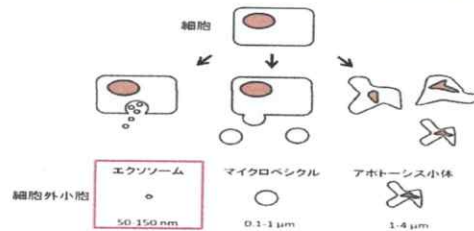
2007年ごろからエクソソームとよばれる物質が注目を浴びてきました。この年の Jan Lotvall 博士の論文、報告が影響しているといわれています。この物質

は細胞から放たれ、細胞どうし、臓器どうしで会話するようなメカニズムを担う働きが明らかになってきています。

エクソソームは、血液を駆けめぐる微細な物質で、細胞間でさまざまな指令のやり取りをするメッセージで、細胞から分泌される直径50〜150nm(ナノメートル・10億分の1メートル)の顆粒状の物質とされています。その表面は細胞膜由来の脂質、タンパク質を含み、内部には核酸(マイクロRNA、メッセンジャーRNA、DNAなど)や、タンパク質など細胞内の物質を含んでいます。

エクソソームは細胞外小胞(Extracellular vesicle) というものの一種とされており、細胞外小胞にはエクソソームのほかにマイクロベシクル、アポトーシス小体というものがあり、それぞれ産生機構や大きさが異なります(図1)。

エクソソームは、エンドサイトリス(細胞が細胞外の物質を取り込む機構の一種)により細胞内にできたエンドソームがさらに陥入することで作られた膜小胞が、細胞外に放出されたものです



【エクソソームは細胞外小胞の1つ】
細胞外小胞は産生機構や大きさによってエクソソーム、マイクロベシクル、アポトーシス小体に大きく分類される。エクソソームはエンドソーム由来の小胞、マイクロベシクルは細胞から直接分泌された小胞、アポトーシス小体は細胞死により生じた細胞断片である。ナノメートル(nanometre, 記号: nm)は、国際単位系の長さの単位で、10⁻⁹メートル(10億分の1メートル)(μm: マイクロメートル、100万分の1メートル)

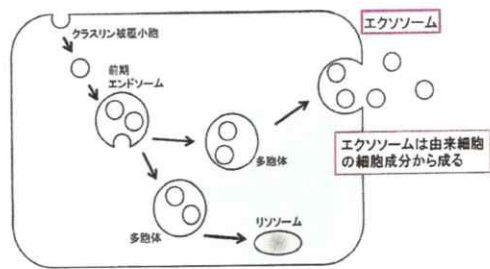
エクソソームは細胞からのメッセージ!? | 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所 (tmahlg.jp) から引用

(図2)。

エクソソームには、共通に含まれるタンパク質があります。表面にはテトラスパニン類(CD9、CD63、CD81など)やインテグリン類などの膜タンパク質、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子が、また内部には多胞体形成に関連するタンパク質(Tsg101、Alix)、熱ショックタンパク質(HSP)が多く存在することが知られています。

図3では脂質二重膜に囲まれたRNA、DNA、タンパク質、代

図1



【エクソソームのできかた】
エクソソームはエンドソーム内に作られる膜小胞が細胞外に分泌されたものである。

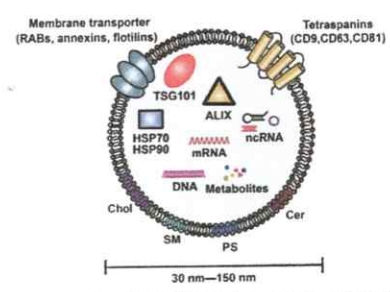
エクソソームは細胞からのメッセージ!? | 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所 (tmghij.jp) から引用

謝物を含むエクソソームの構造を模式的に示しています。エクソソームの表面には細胞膜成分が、内部には細胞内の物質が含まれるため、分泌された元の細胞の特徴を反映していると考えられています。

エクソソームはどんなことをしているのか?

細胞から分泌されたエクソソームは、細胞と細胞の間に存在するだけでなく体液（血液、髄液、尿など）にも存在しており、体中を

図2



脂質二重膜に囲まれたRNA、DNA、タンパク質、代謝物を含むエクソソームの構造を模式的に示す。エクソソームには共通して含まれているとされるタンパク質がいくつかある。また、エクソソームは細胞内のタンパク質、核酸などを含むため、由来する細胞の特徴を反映していると考えられている。

The biology, function, and applications of exosomes in cancer
Acta Pharmaceutica Sinica B
Volume 11, Issue 5, September 2021, Pages 2783-2797 から引用

循環しています。エクソソームの重要な機能として注目されているのは、細胞間の情報伝達に使われているということ。前述のようにエクソソームはその内部に核酸、タンパク質などを含んでいます。分泌した細胞の核酸（マイクロRNA、メッセンジャーRNA）がエクソソームを介して受け取り側の細胞に伝達され、機能していることが報告されたことから、エクソソームは細胞間のコミュニケーションツールとして働いていると考えられています（図4）。

図3

近年、エクソソームはさまざまな病気に関わっていることが示唆されています。その代表が「がん」との関係です。最近では、悪性度の高いがん細胞から放出されたエクソソームが悪性度の低い細胞に働きかけ、その細胞の性質を変化させることを証明した報告も出ています（図5）。

がん細胞から放出されるエクソソームは、がん細胞の生存、悪性化、転移などに関与し、がん細胞に有利に働くように機能していると考えられています。たとえば、マウスに肺転移性のがん細胞由来のエクソソームを事前に静脈投与して、その後骨転移性のがん細胞を静脈投与すると細胞自体には肺転移能がないにもかかわらず、エクソソームの事前投与により肺への転移が増加することが報告されています。

がん細胞から分泌されるエクソソームは、がんが生存しやすいように細胞外の環境を整える、免疫細胞を抑制する、新生血管を誘導する、さらには他の細胞の性質を変化させるものと考えられているようです。

乳がんの脳転移について

東京医科大学の落谷孝広特任教授の著書『「がん」は止められる』（KAWADE夢新書）によると、乳がんの患者さんで脳に転移のある方と、ない方の血液をそれぞれ調べ、エクソソームに含まれるマイクロRNAを比較されています。その結果、脳転移のある方にはあり、転移のない方からは検出されないマイクロRNAを発見しています。

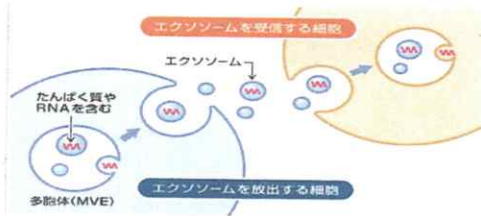
エクソソームの生理機能

乳がん細胞は、まず先遣隊としてエクソソームを派遣します。そのエクソソームが血液脳関門に到達すると、マイクロRNA (miR-101c) で関門に穴を開けます。そして、後から来たがん細胞がここを通過して脳転移をおこすということを発見しています。

エクソソームはもともと、網状赤血球が成熟期に膜機能を調節するために分泌する膜外タンパク質であると考えられています。1996年、Raposoらは、Bリンパ球のような免疫細胞が抗原提示小胞を分泌することを発見しました。分泌されたエクソソームは、

エフエクターCD4+T細胞の抗がん活性を直接刺激したと報告しています。2007年にValadiらは、細胞がエクソソーム中のRNAを介して遺伝物質を交換できることを発見しています。これらの発見により、多くの科学者たちはエクソソームの組成と機能について理解を深め、病気の診断や治療にどのように利用できるかを考え始めたようです。

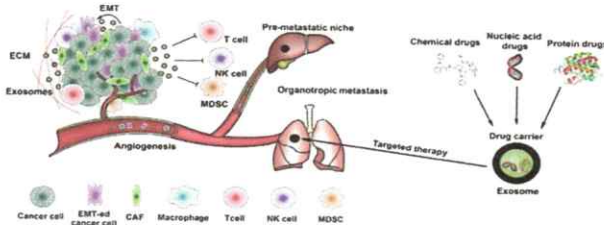
エクソソームは、受け取った細胞内に特定の成分を放出することで、物質輸送やシグナル伝達に広



エクソソームは多胞体という形で細胞内において形成されたのちに、細胞外に放出され血液を含め広く体液を循環することで、細胞同士のコミュニケーションの手段となっていることがわかっています。

新しい診断、治療：「エクソソーム」の可能性 | 同友会メ
ディカルニュース (do-yukai.com) から引用

図4



腫瘍転移と標的治療におけるエクソソームの模式図。

エクソソームは腫瘍微小環境における上皮間葉転換、血管新生、細胞外マトリックスのリモデリングを促進する。エクソソームはまた、腫瘍細胞が免疫監視から逃れるのを助け、前転移ニッチの形成を促進し、がん細胞が遠隔臓器に侵入してコロニー形成するのを可能にする。低分子薬物、タンパク質、核酸を含むさまざまな種類の治療用ペイロードをエクソソームに封入し、腫瘍組織に標的を定めることができる。

The biology, function, and applications of exosomes in cancer
Acta Pharmaceutica Sinica B
Volume 11, Issue 9, September 2021, Pages 2783-2797 から引用

く関与しています。膵臓がん細胞では、KRAS変異がマクロロサイトシスとエクソソームの吸収を促進するという報告があり、またメラノーマ細胞は、エクソソームと細胞膜の融合を促進することによって、エクソソーム成分を吸収するという報告があります。さらに、エクソソームには、抗原提示や免疫寛容などの免疫調節活性もあるといわれています。

これらのエクソソームは、抗原提示細胞と相互作用することで、間接的にナイーブT細胞やB細胞を活性化し、CD4+T細胞の増殖を促進する可能性があるようです。

一方、腫瘍由来エクソソームはPD-L1依存的にマウスの樹状細胞の成熟を阻害し、それによってT細胞を介した免疫応答を低下させたという報告があります。エクソソームが運ぶ核酸は、自然免疫活性と適応免疫活性を制御する可能性があり、間葉系幹細胞や腫瘍細胞由来のエクソソームもまた、免疫応答において特別な役割を演じたエクソソームは、いくつ

かのウイルスの感染に関与しているといわれています。

免疫 エクソソームとがん

多くの研究が、エクソソームとがんの発生や進行との密接な関係を実証しています。腫瘍微小環境では、エクソソームは腫瘍細胞、免疫細胞、間質細胞の間で生物活性分子を伝達し、がん細胞が免疫監視から逃れ、免疫寛容を誘導するのを助けることができます。これとは対照的に、免疫細胞由来のエクソソームは、がん細胞を免疫

監視から逃れさせたり、免疫寛容を誘導したりします。この免疫細胞由来のエクソソームは、腫瘍の成長、増殖、転移を抑制するといわれています。

エクソソームは、人間の体においてエクソソームと、がん転移のように体によくないエクソソームがあるのです。

エクソソームと幹細胞培養上清液について

よくある質問です。エクソソームと幹細胞培養上清液は、両方とも細胞培養に関連していますが、異なるものです。エクソソームとは前述してきたように、細胞が放出する小さな細胞外小胞子で、直径が50~150 nm程度のものです。

細胞内の機能分子や情報を含んでおり、細胞間相互作用、細胞内通信、代謝の調節などに関与しています。また、病態生理学的状態の診断や治療法の開発にも利用されており、エクソソームは、細胞培養上清液から分離することができます。

一方、幹細胞培養上清液は、幹細胞を培養する過程で放出される培養上清液であり、サイトカイン

1986年 北里大学医学部卒業、外科入局。1987年 長野厚生連北信総合病院。1989年 元国立小児病院外科。1992年 北里大学外科助手。1995年 新潟中条中央病院外科医長。1997年 前国立大蔵病院外科(現国立成育センター)。1999年 北里大学医学部外科診療講師。2001

年ドイツ・ベルリンフンボルト大学一般・移植外科(短期留学)。2005年 北里大学医学部外科専任講師。北里大学外科肝胆臓主任。2010年 北里大学外科准教授。北里大学外科非常勤講師を経てふるたクリニックを開設。医療法人社団ケーイーふるたクリニック 理事長

(成長因子)、ホルモン、細胞外マトリックス、RNA、エクソソームなどが含まれています。幹細胞培養上清液は、幹細胞を増殖させ、分化させるための環境を提供するために用いられます。

エクソソームと幹細胞培養上清液は同じですかという質問もよくされます。幹細胞培養上清液に含まれる成分は、幹細胞が放出するエクソソームを含む場合がありますが、エクソソームと幹細胞培養上清液は異なるものです。

エクソソームは細胞が放出する小胞子であり、幹細胞培養上清液は幹細胞を培養する際に放出される成分の混合物です。エクソソームは細胞から分泌される物質であるため、もちろん「幹細胞」からも分泌されます。

マイクロRNAについて

最近、マイクロRNAという言葉もよく聞かれます。昔、高校などの生物学の授業で習ったのは、「細胞の核内でDNAによって保存されている遺伝情報は、RNA(詳しくはメッセンジャーRNA:mRNA)に写し換えられ、このmRNAの情報を基に細胞質でタンパク質が合成される」というこ

とだったと思います。合成されたタンパク質が状況に応じてバランスよく作られることで、細胞そしてその集合体である組織・臓器が正しく機能することが出来ます。

この「バランスよく作る」という調整役を担っている因子の一つがマイクロRNAです。マイクロRNAはmRNAと同じRNAの間ですが、mRNAと比べてとても小さく、そしてタンパク質を合成する情報を持っていません。

現在までにヒトでは約2700種類のマイクロRNAが見つかっているようです。では、この小さなマイクロRNAが、どのようにしてタンパク質合成を調節しているのでしょうか？

マイクロRNAはmRNAに結合することができ、1つのマイクロRNAが結合できるmRNAが複数(およそ100種類以上)あることが知られています。マイクロRNAがその標的となる複数のmRNAに結合すると、それぞれのmRNAからタンパク質への合成が抑制されます。しかも、タンパク質合成を完全にOFFにするのではなく、あるタンパク質は20%のOFF、別のタンパク質は

50%のOFFといった抑制をしているといわれています。

がん抑制遺伝子のmRNAに結合することができるマイクロRNAが必要以上に増やしてしまうと、結果としてがん抑制機能を持つタンパク質は減ってしまいます。逆に、がん遺伝子のmRNAに結合するマイクロRNAが減ることによって、タンパク質合成が抑制されていたがん遺伝子産物(細胞増殖を促進するタンパク質)が増えてしまいます。

このように、タンパク質合成の調整役であるマイクロRNAの異常な振る舞いによって、細胞増殖などに関係するタンパク質量がアンバランスとなり、その結果がんの発生に関わっていることが明らかになっています。今回はエクソソームとはどういうことを説明しました。次回はエクソソームとがん治療についてご説明したいと思います。

参考文献

- ① Jan Lavie and Had Vukob: Cell to Cell Signaling via Exosomes Through exRNA. Cell Adhesion & Migration 13, 156-158, July/August/September 2007.
- ② Jinyi Liang, Liwen Ren, Sha Lab, Wan Lab, Xianglin Zheng, Yihui Yang, Weiqi Fu, Jie Yi, Jimna Wang, Guanhua Du. The biology, function, and applications of exosomes in cancer. Acta Pharmaceutica Sinica B: Acta Pharmaceutica Sinica B, Volume 11, Issue 9, September 2021, Pages 2783-2797
- ③ C. Harding, J. Heuser, P. Stahl. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the

transferrin receptor in rat reticulocytes. J Cell Biol. 97, 329-339 (1983).

④ B. T. Pan, R. M. Johnstone. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. Cell 33, 967-978 (1983).

⑤ R. M. Johnstone, M. Adam, J. R. Hammond, L. Orr, C. Turbide. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). J Biol Chem 262, 9117-9120 (1987)

⑥ N. Kosaka, H. Yoshida, T. Ohta, T. Kuroda, M. Hirose, M. Taniuchi, et al. A novel intracellular marker for cancer diagnosis and prognosis. Cancer Sci 101(10): 2067-2072 (2010)

⑦ Koppes G, Ripman HW, Storzvogel W, Leppelker R, Harding CV, Mehta CJ, et al. B-lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. J Exp Med 1996;183:1161-1172

⑧ Kametani S, Lichten VS, Sugimoto H, Yang S, Ranao CE, Mito S, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. Nature 2017;546:498-503

⑨ Parolini I, Federici C, Ruggi C, Lugli L, Palleschi S, De Milito A, et al. Microenvironmental pH is a key factor for exosome traffic in tumor cells. J Biol Chem 2009;284:34211-122

⑩ Zhivogel L, Rognault A, Lorz A, Wolfers J, Flament C, Tenza D, et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. Nat Med 1998;4:394-600

⑪ Montecarlo A, Shufesky WJ, Stolz DB, Sullivan MG, Wang Z, Divito SJ, et al. Exosomes as a short-range mechanism to spread alloantigen between dendritic cells during T cell allorecognition. J Immunol 2008;180:3081-690

⑫ Chen C, Huang AC, Zhang W, Zhang G, Wu M, Xu W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. Nature 2018;560:382-6

⑬ Ning Y, Shen K, Wu Q, Sun X, Bai Y, Xie Y, et al. Tumor exosomes block dendritic cells maturation to decrease the T cell immune response. Immunol Lett 2018;199:36-43

⑭ Grenshaw BJ, Gu L, Sims B, Matthews QL. Exosome biogenesis and biological function in response to viral infections. Open Virol J 2018;12:134-48

⑮ Meshkini L, Yousefi H, Aref AR, Ahadi AM, Malaei F, Alahari SK. Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance. Mol Cancer 2019;18:75

⑯ Leibov VS, Kaluri R. Exosomes as a multicomponent biomarker platform in cancer. Trends Cancer 2020;6:767-74

⑰ Kim H, Kim DW, Cho JAO. Exploring the key communicator role of exosomes in cancer microenvironment through proteomics. Proteome Sci 2019;17:5