



東京工業大学

ナノサイズ粒子が司るがん転移の新しいストーリー

March 24, 2021

第2回 輝く女性研究者賞
受賞記念講演

星野歩子
東京工業大学 生命理工学院
准教授
ayukohoshino@bio.titech.ac.jp

5.0 μm

本日のながれ

研究内容

社会貢献・アウトリーチ活動

海外経験

がんの転移には 臓器特異性がある

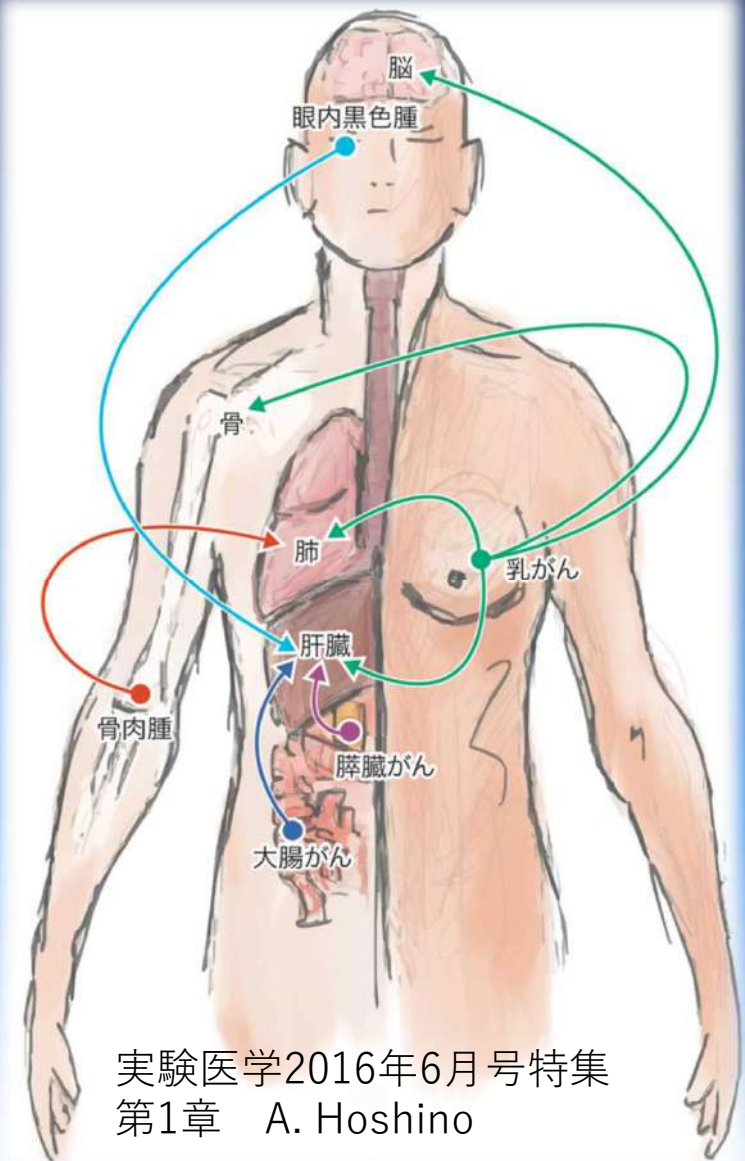
乳がん → 脳、骨、肺、肝臓

黒色腫、大腸がん、すい臓がん → 肝臓

骨肉腫 → 肺

種（がん細胞）と土壌（臓器）の関係がありそう
130年以上前から言われている：がん転移の最大の謎

がん細胞よりも先に
がん細胞の産生する
エクソソームが未来転移先へ行く



実験医学2016年6月号特集
第1章 A. Hoshino

エクソソームは全ての細胞から産生されている



東京工業大学

ゴミ処理機構だけではない

30-150 nm

近隣組織

肺がん

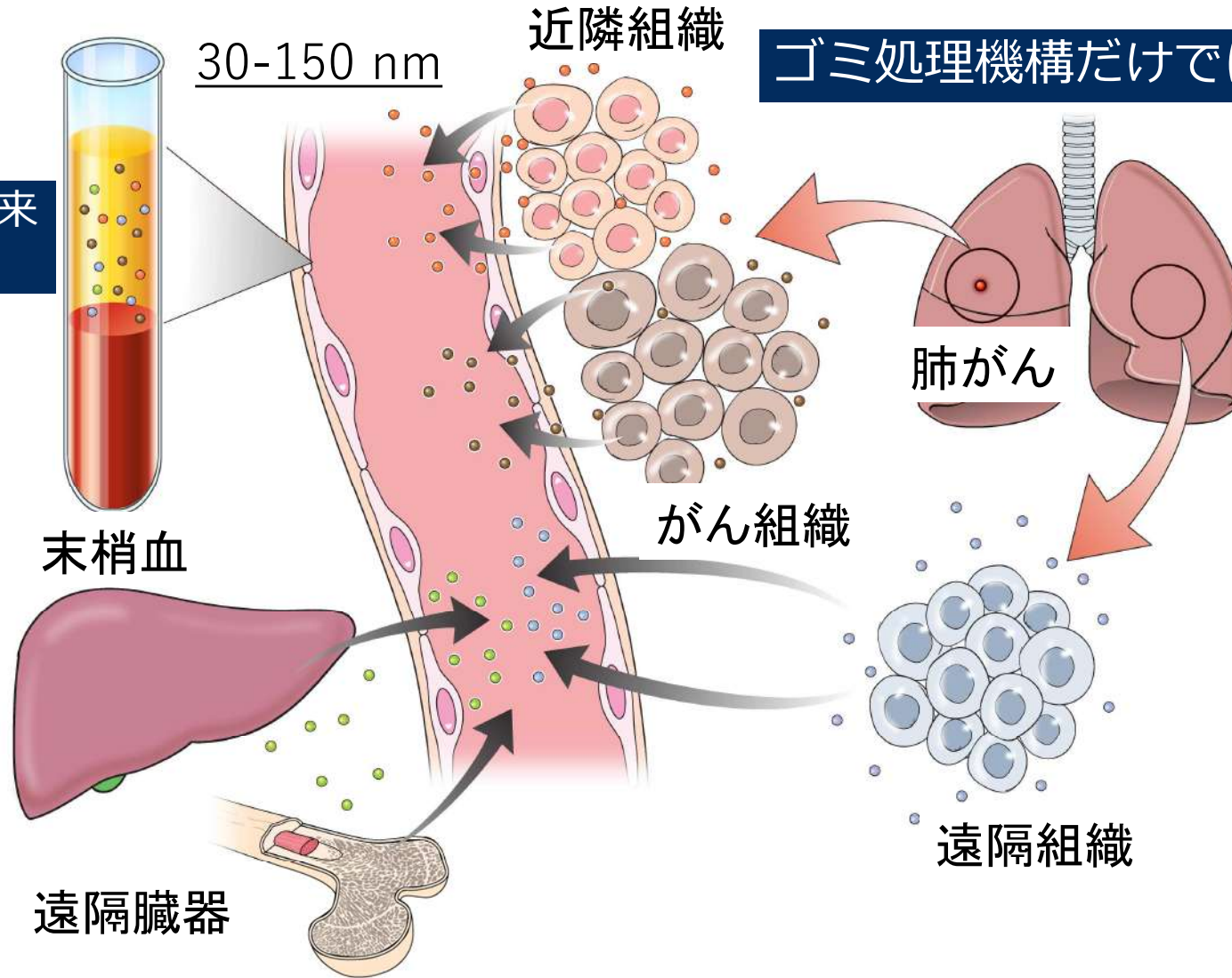
がん組織

遠隔組織

末梢血

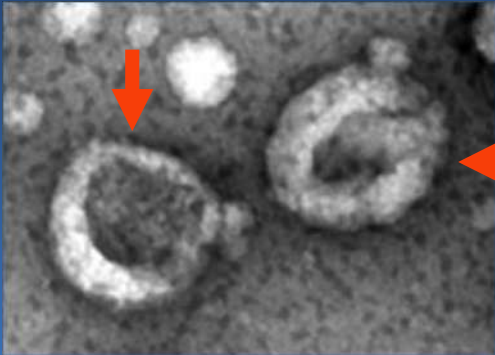
遠隔臓器

様々な組織・細胞由来
が混在している

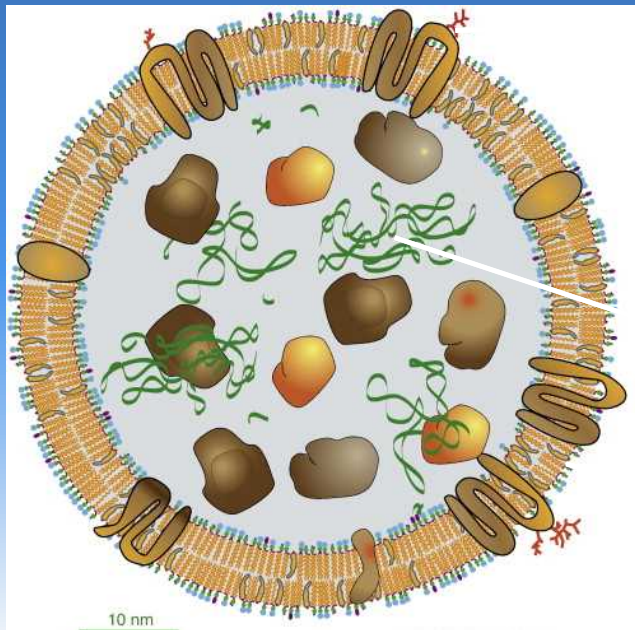




エクソソームには多くの細胞情報が含まれる



- ドーナツ型 (30-150nm)
- 1ミリの血漿から何十億～何兆個のエクソソーム
- -80度で非常に安定



タンパク質 (膜タンパク,
腫瘍性タンパク質...)

Peinado et al., *Nature Medicine* 2012;

Costa-Silva et al., *NCB* 2015;

Hoshino et al., *Nature* 2015

- 1000種類程のタンパク質を含む

DNA、RNA など 遺伝子

脂質



仮説:

「がん細胞由来のエクソソームが未来転移先に行き、
がん細胞が転移しやすい臓器に変える」

エクソソームは未来転移先へ行く？

肺転移性乳がん細胞由来
エクソソーム

24時間後
→

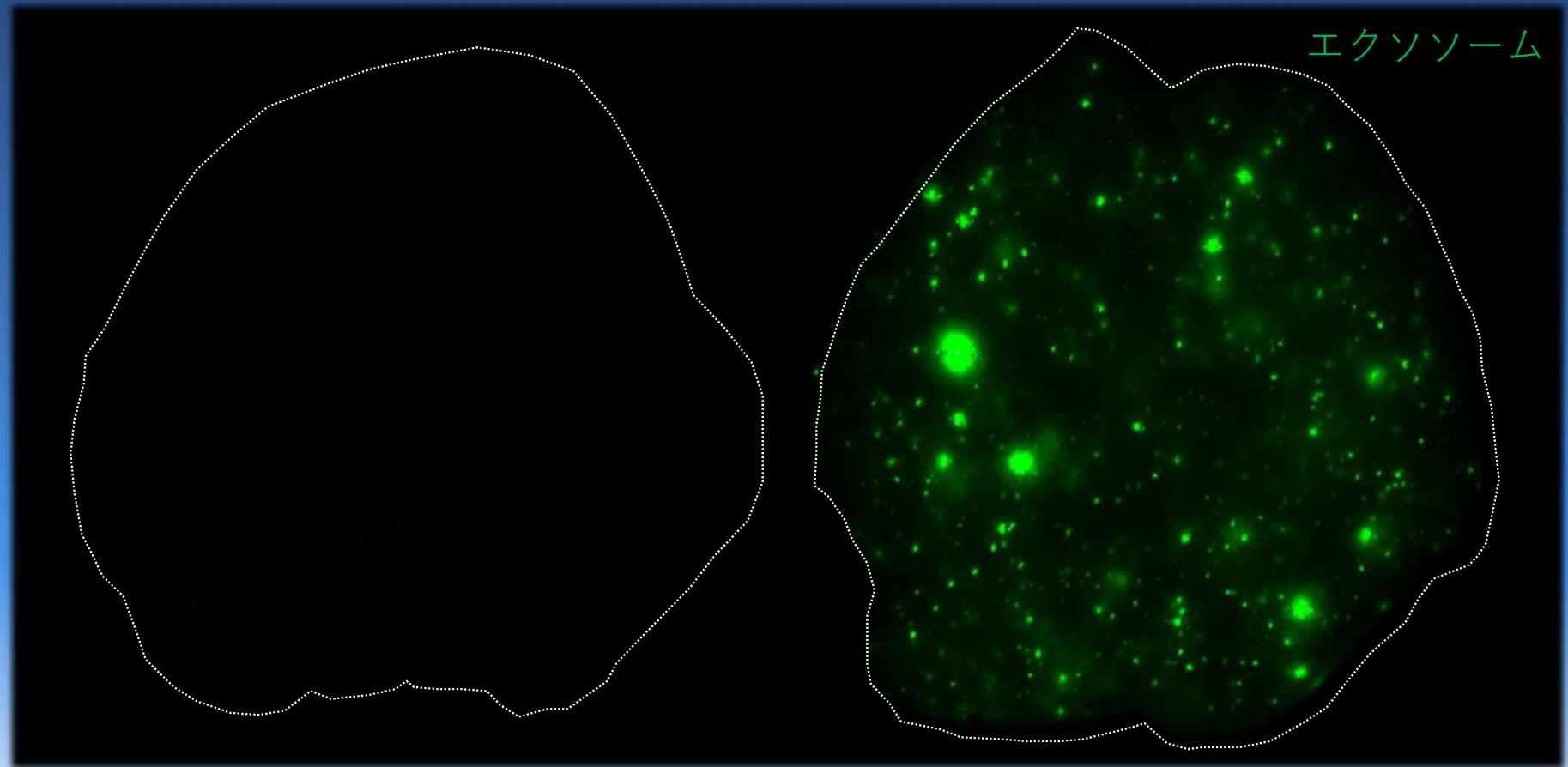
マウス臓器を調べる

エクソソームは肺へ行ってる？

がん細胞産生エクソソームは 未来転移先へがん細胞より前に到達する



東京工業大学



マウス
肺

コントロール

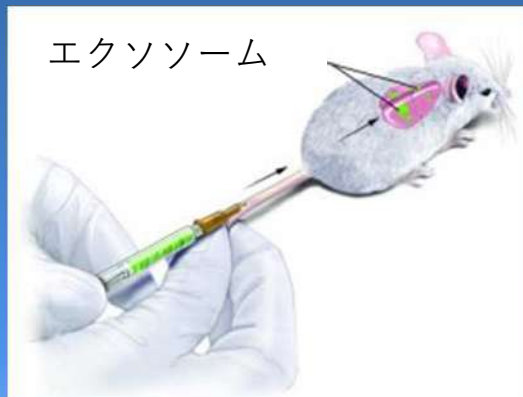
肺転移性がん細胞由来
エクソソーム

Hoshino *et al.*, **Nature** 2015



がん由来エクソソームは転移しやすい 臓器の形成を促すか？

肺転移性がん細胞由来の
エクソソームを注入する



3 週間
→
エクソソーム
が肺へ

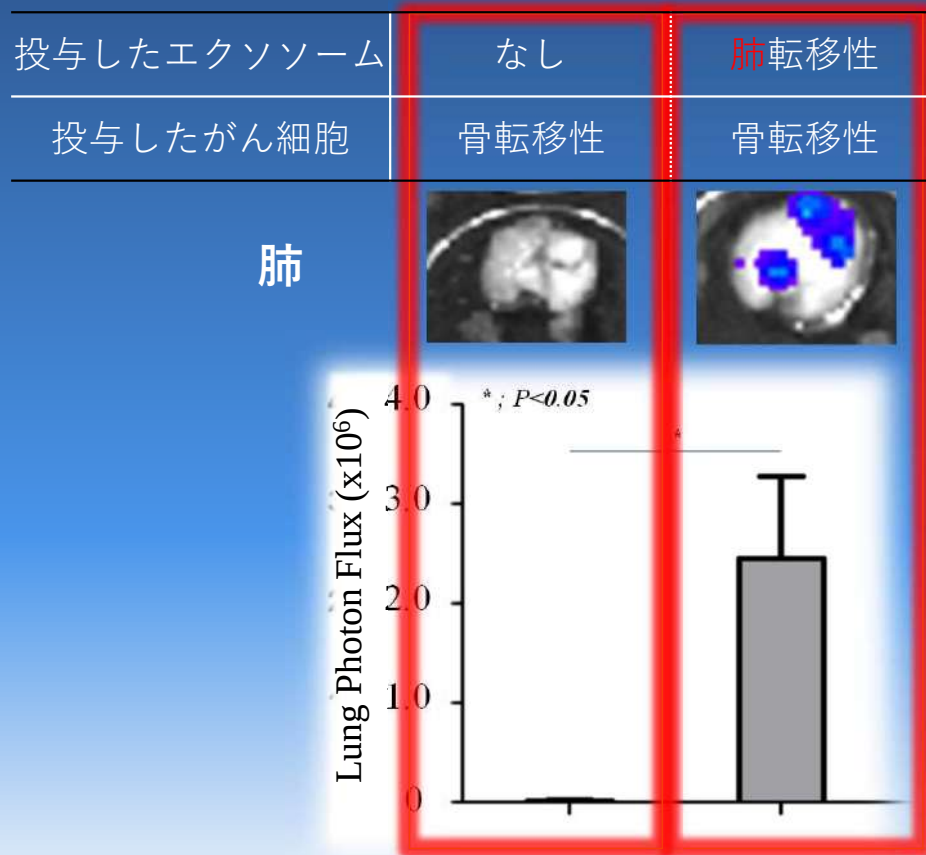
転移しやすい臓器へ変えて
いるかを検証

肺へ転移しないがん細胞
(骨転移性)を投与

肺へ転移できるのか？

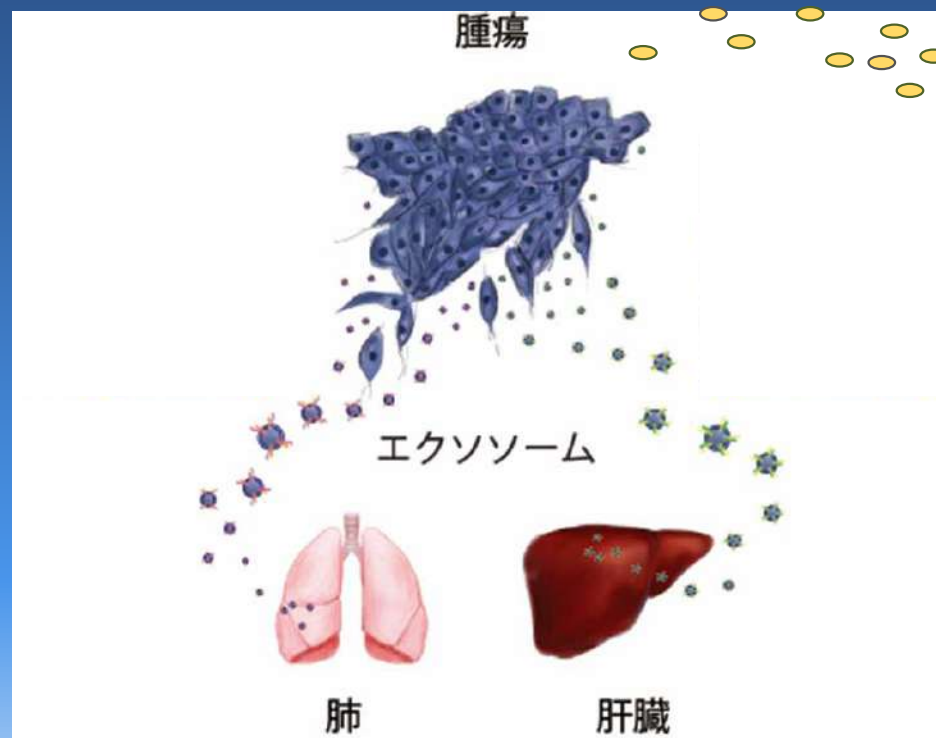


がん細胞由来のエクソソームは 臓器特異的な転移を促進する



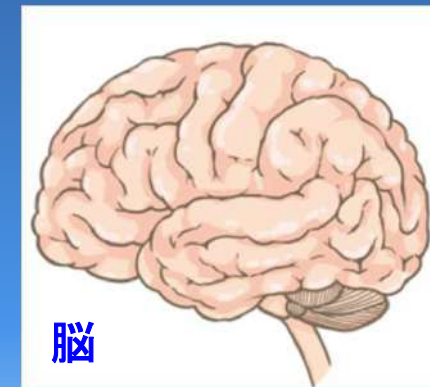
がん細胞由来エクソソームが未来転移先へ分布し、その臓器を転移促進的な形質に変化させた

肺・肝臓・脳において、がん細胞由来エクソソームが 未来転移へ行き転移促進的な臓器の形成に働くことを証明



転移促進的な臓器を形成

エクソソーム

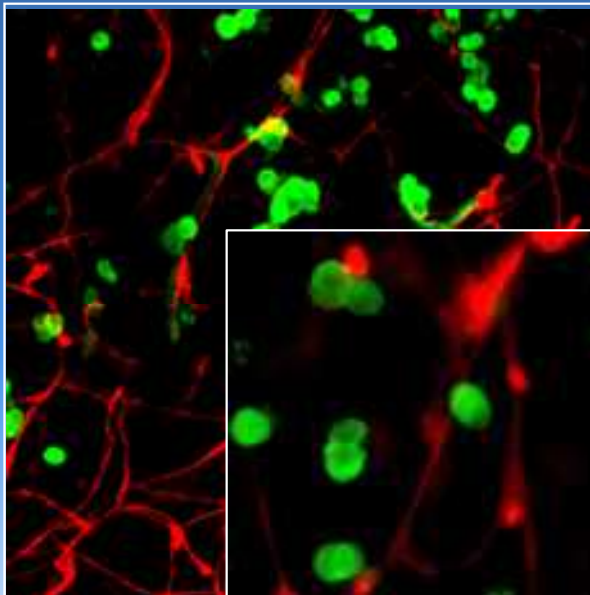


転移促進的な臓器を形成

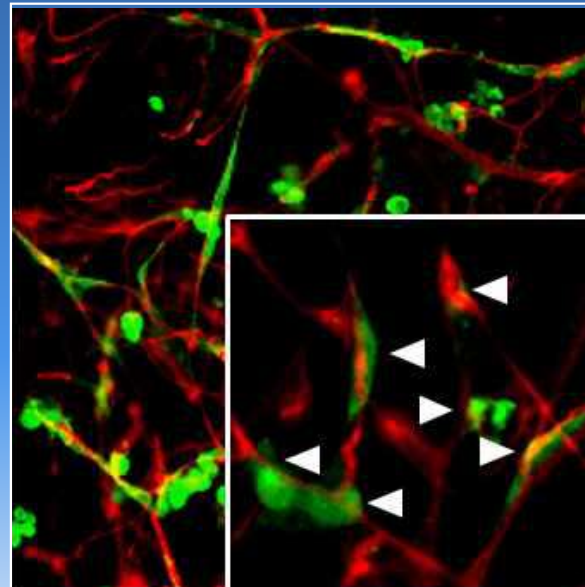


脳転移性がん細胞由来エクソソームは脳血管内皮細胞の形質を変化させ、がん細胞を接着しやすくする

コントロール



脳転移性エクソソーム添加



血管内皮細胞
脳転移性がん細胞

- 血管内皮細胞へ接着できる環境の構築
- 血管内皮細胞の増加



どうやって行き先を決定しているの？



エクソソームのプロテオミクス解析

転移先別に転移に関わる分子が異なる

エクソソーム上のインテグリンが 郵便番号の役割をしている



東京工業大学

エクソソーム



CEMIP

= 脳転移促進的



インテグリン

$\alpha_6\beta_4$

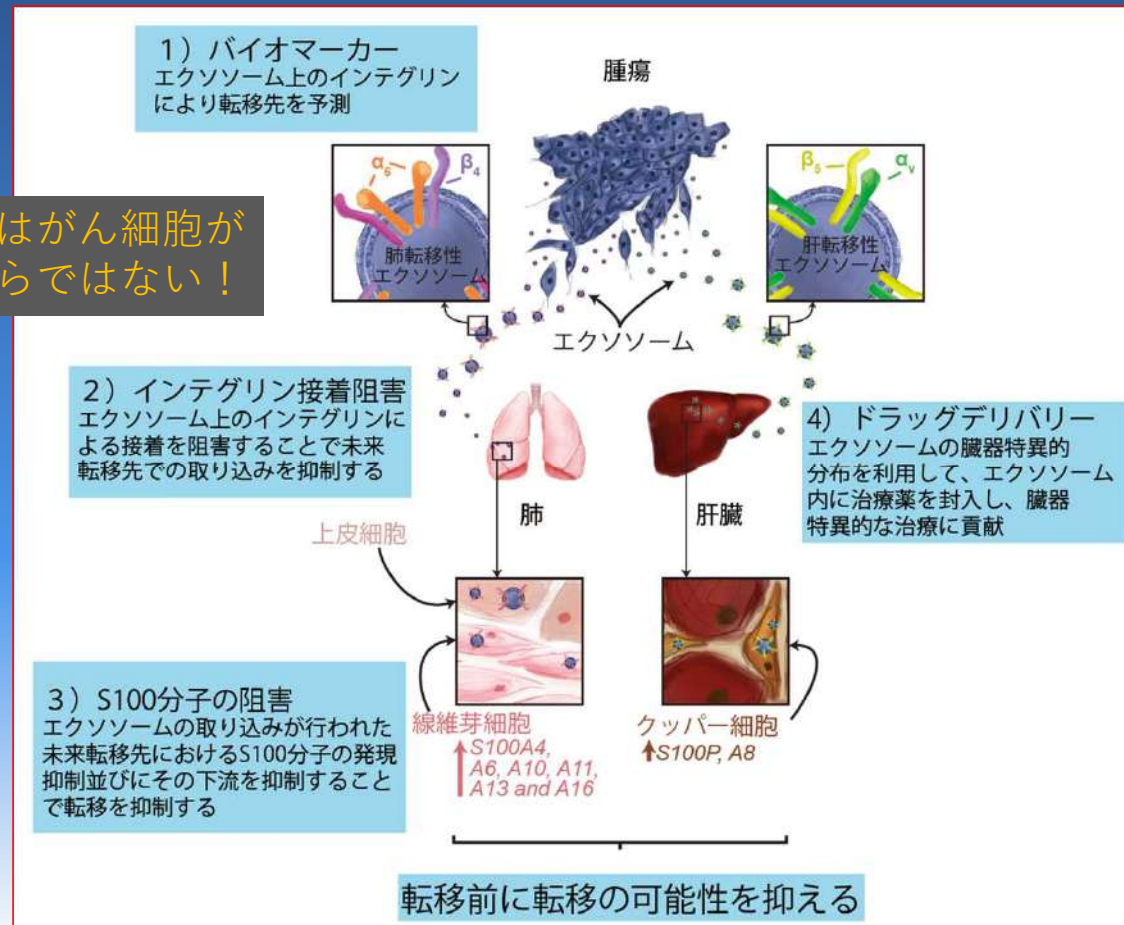
= 肺転移

$\alpha_v\beta_5$

= 肝臓転移

本業績により将来的にできる可能性のあること

がんの転移はがん細胞が到着してからではない！





血漿中のエクソソームを用いたバイオマーカー

がんか否かを判別
がん腫の特定

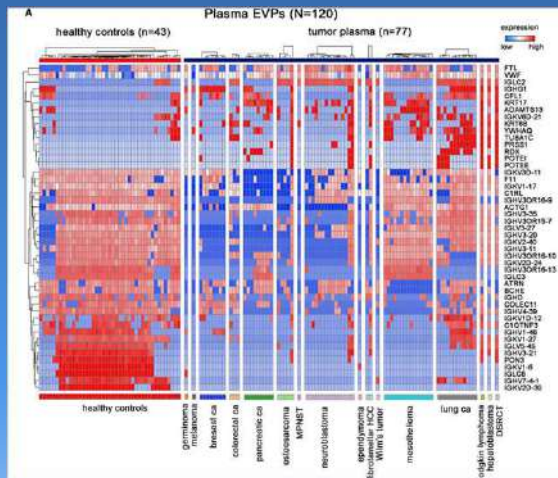


血漿由来エクソソームによりがんの有無を判別できる

- 血漿由来エクソソームサンプル
- ・ がん患者 77サンプル
 - ・ 健常者 43サンプル

機械学習

がんの有無を判定



エクソソームの
プロテオミクスデータ

		Predicted label	
		non-tumor	tumor
True label	non-tumor	9	1
	tumor	1	18

感度: 95%
特異度: 90%

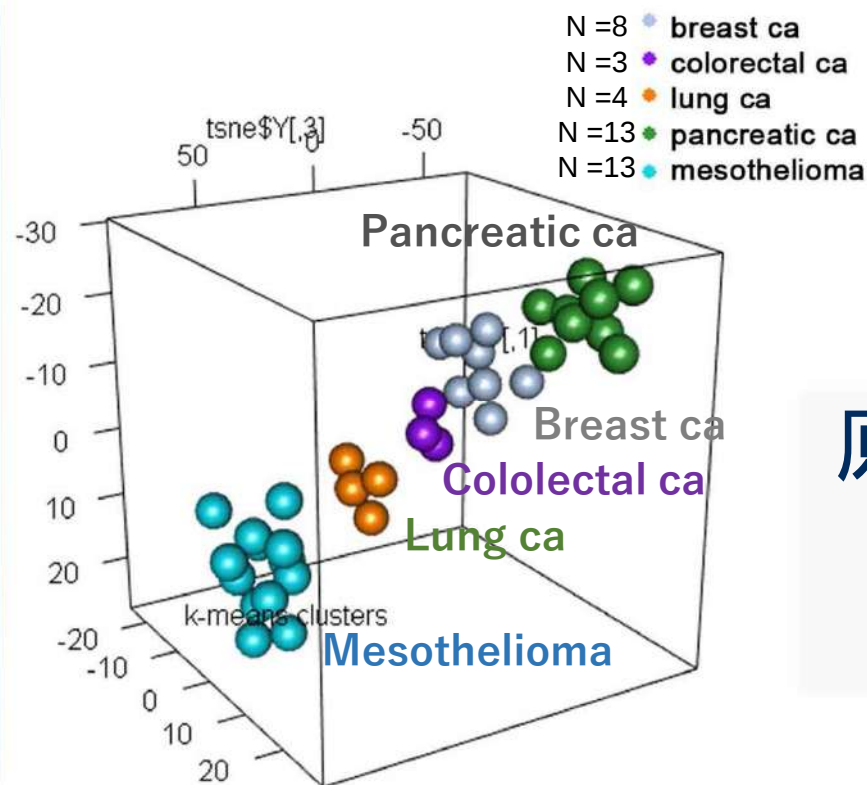
高い精度で判別可能

血漿由来エクソソーム含有タンパク質により 原発巣を特定できる



東京工業大学

ステージ I ~ IV 患者



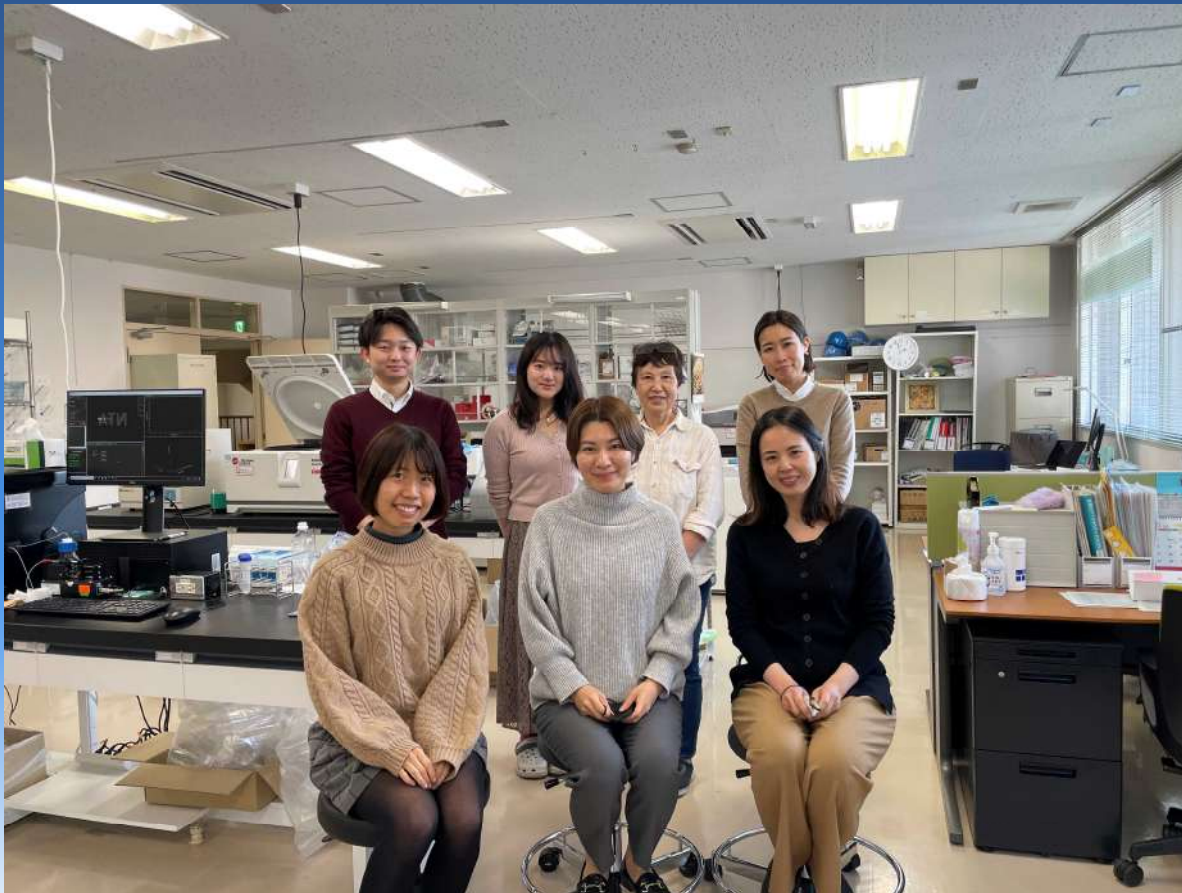
原発不明がんの患者さんにも使用できる
のではないかと

東京工業大学 生命理工学院



東京工業大学

Be inspired by the message inside



職歴 (星野)

- 2008-2011 東京大学大学院博士過程
(がんセンター東病院病理部)
- 2010 visiting graduate student 留学生
(Weill Cornell Medicine)
- 2011 Postdoctoral Associate
(同上)
- 2015 Research Associate 8年半
(同上)
- 2016 Instructor / Susan Komen
scholar
(同上)
- 2019- Adjunct Assistant Professor
(同上)
- 2019-2020 講師 東京大学 IRCN
2020年3月着任
東京工業大学 生命理工学院 准教授



東京工業大学

研究以外の社会貢献・アウトリーチ活動など

- ・ 日本から学生(高校生、大学生)の受け入れやイベント企画(5年間で50人以上)
- ・ Patient advocate(がん患者・支援者)との交流

Required: Advocate Mentor

申請に絶対に必要！

Susan G. Komen® has a strong commitment to including breast cancer patient advocates to provide the patient perspective in the design and implementation of both research projects and Postdoctoral Development Plans. A

アカデミアは社会に貢献すべき場所というマインド

専門性のない人に自分の研究の魅力を説明するスキルの向上

どんな研究が求められているか

経験談から将来の研究テーマになり得る内容

違う視点から自分の研究をみる機会の重要性

