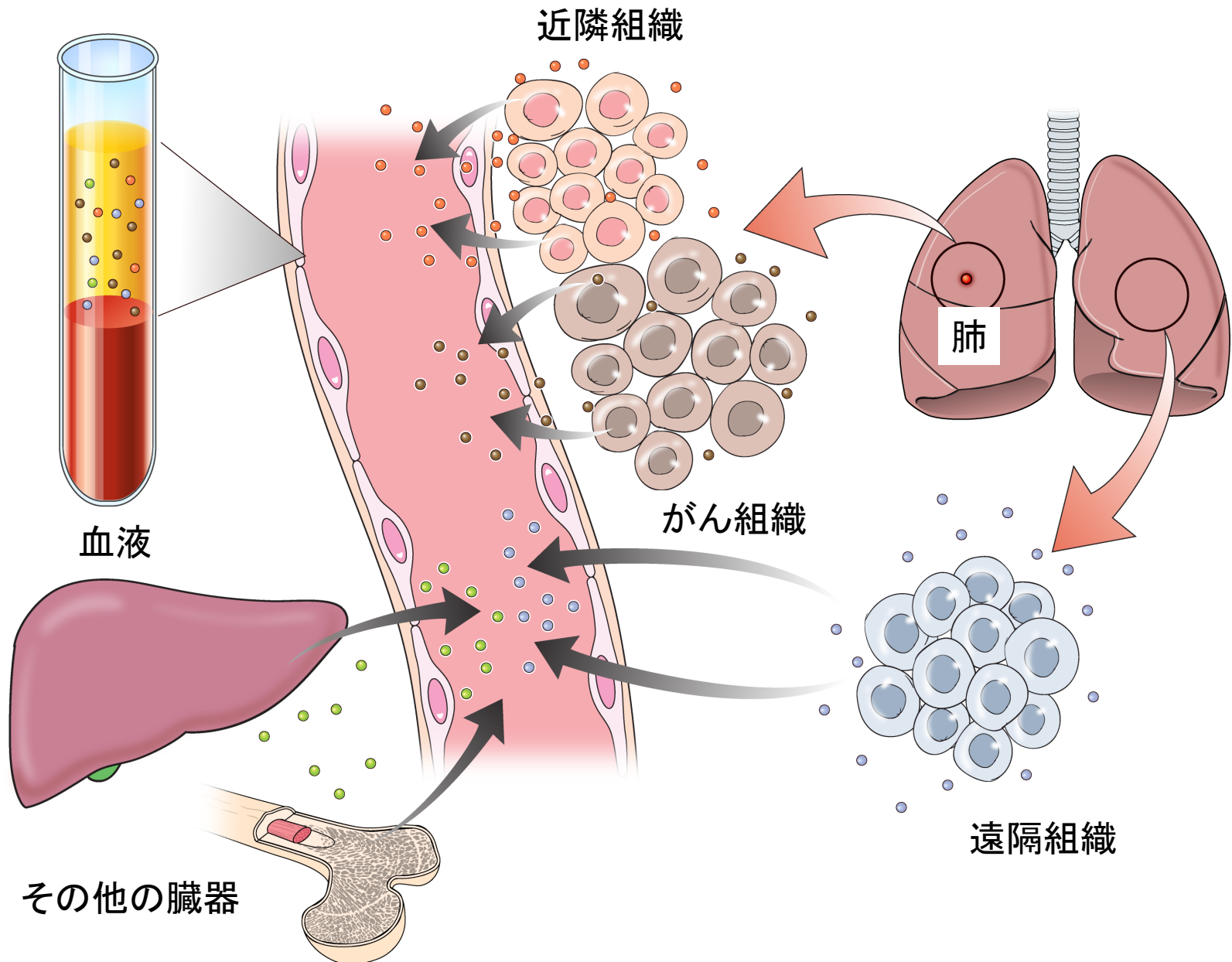


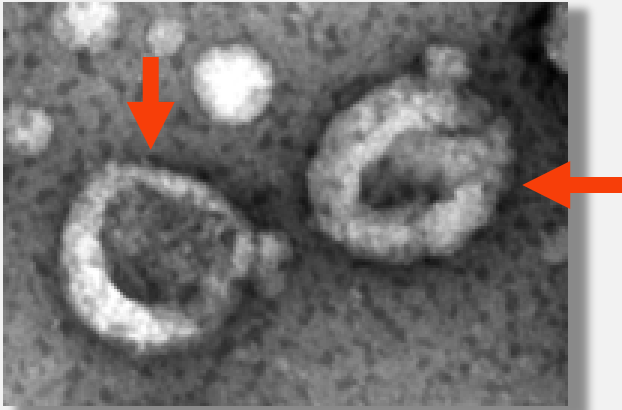
細胞外微粒子エクソソームを用いたがん診断と 特定臓器への転移機構の解明

2020年10月14日
国立研究開発法人 科学技術振興機構
東京本部 B1 大会議室

エクソソームは全ての細胞から産生されている



エクソソームには多くの細胞情報が含まれる



- ・ 血中内エクソソームの電子顕微鏡像
- ・ 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;

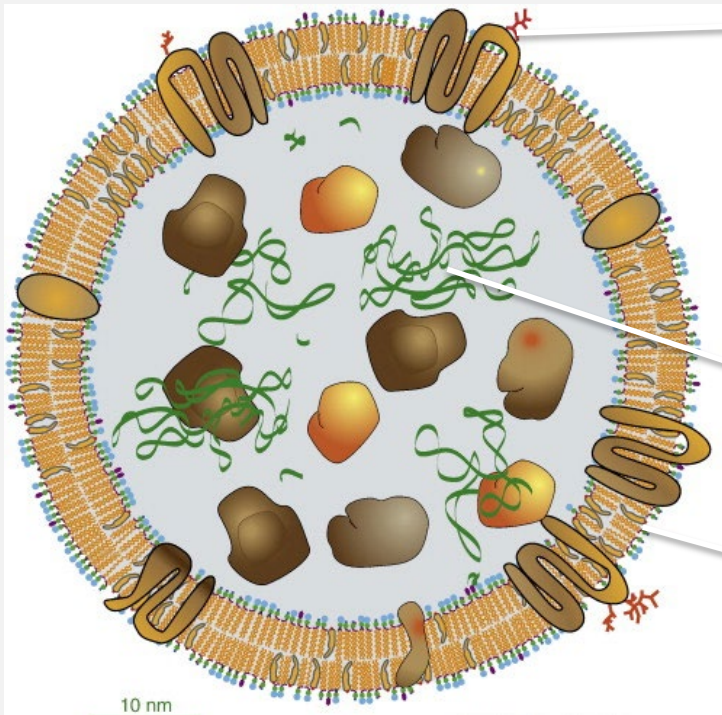
Costa-Silva et al., *NCB* 2015;

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



Exosomal protein classify cancer *versus* healthy

血漿由来エクソソーム

- ・がん患者 77サンプル (16 のがん種)
- ・健常者 43サンプル



がんの有無を判定できるか

Machine learning (機械学習)

		Predicted label (25% test set)	
		non-tumor	tumor
True label	non-tumor	9	1
	tumor	1	18

		Predicted label (25% test set)	
		non-tumor	tumor
True label	non-tumor	9	1
	tumor	0	19

47種類のタンパク パネル

Sensitivity: 95%
Specificity: 90%

372種類のタンパク パネル

Sensitivity: 100%
Specificity: 90%

← 偽陽性なし！

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

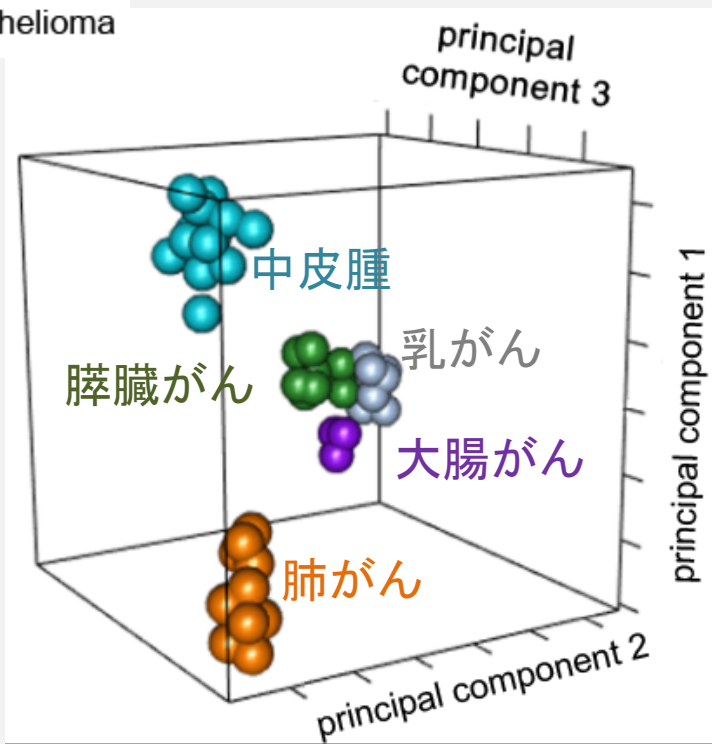
がん患者血漿
(stage I ~ IV)

→ エクソソーム単離 →

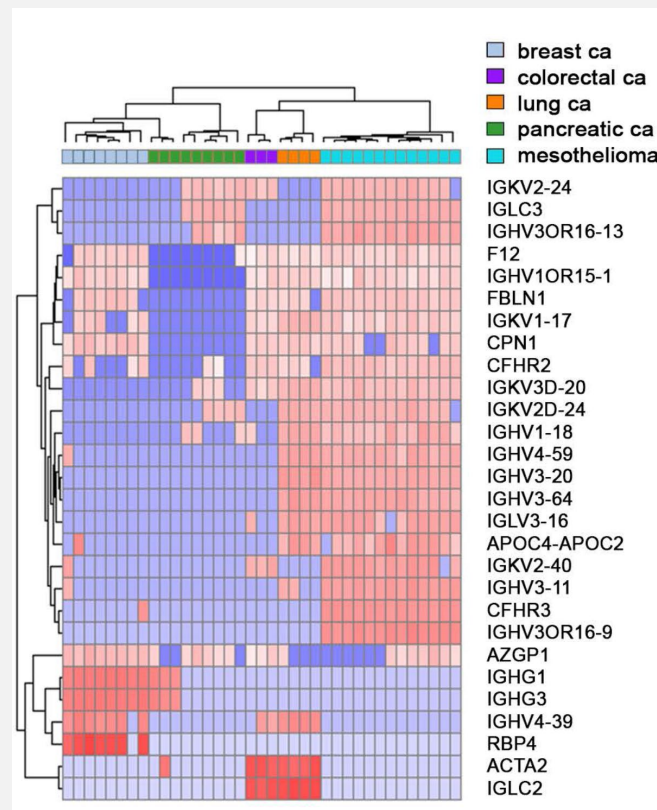
エクソソーム含有タンパク質解析
(プロテオミクス)

機械学習
原発腫瘍を区別できるか？

N = 8 ● breast ca
N = 3 ● colorectal ca
N = 12 ● lung ca
N = 9 ● pancreatic ca
N = 15 ● mesothelioma



Hoshino et al., *Cell* 2020

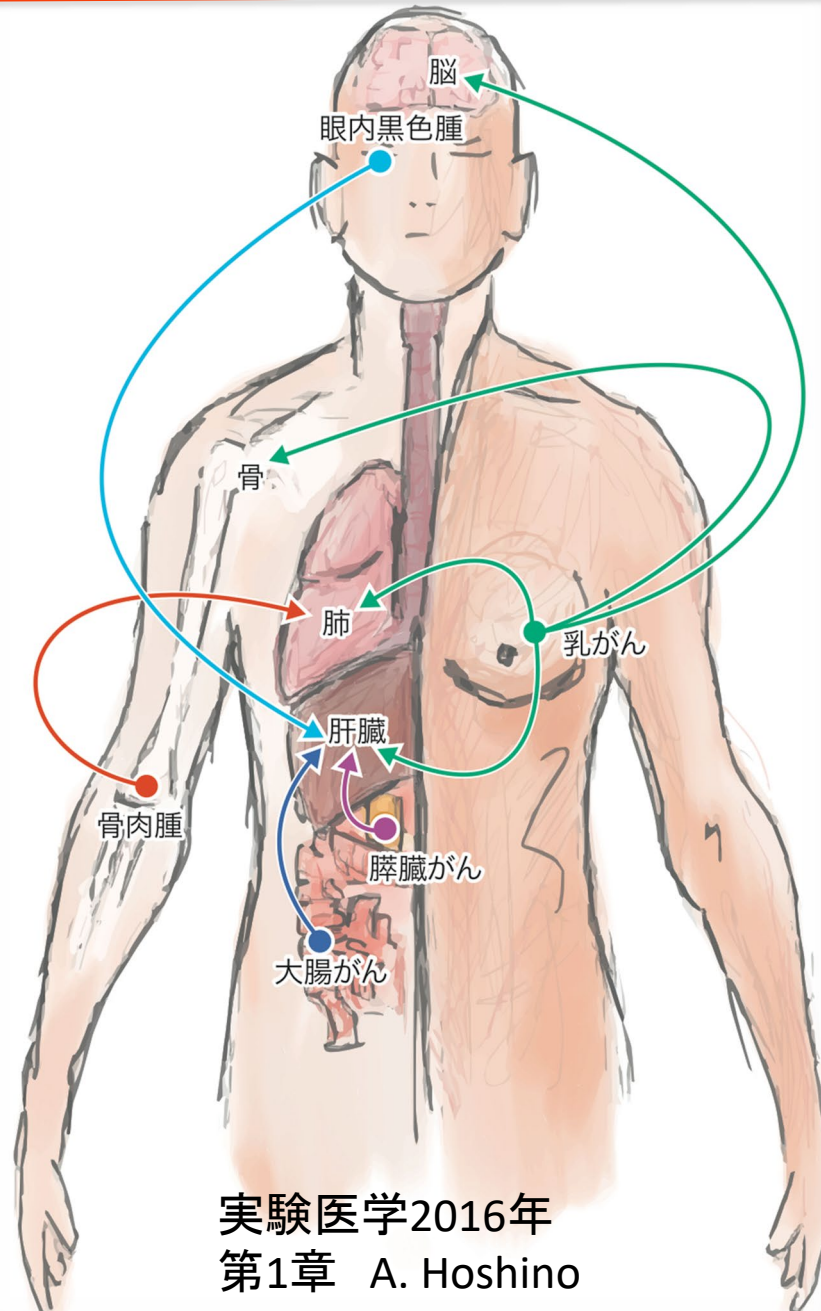


エクソソーム含有タンパク質で
がんの有無を判定、がん種の特特定ができる

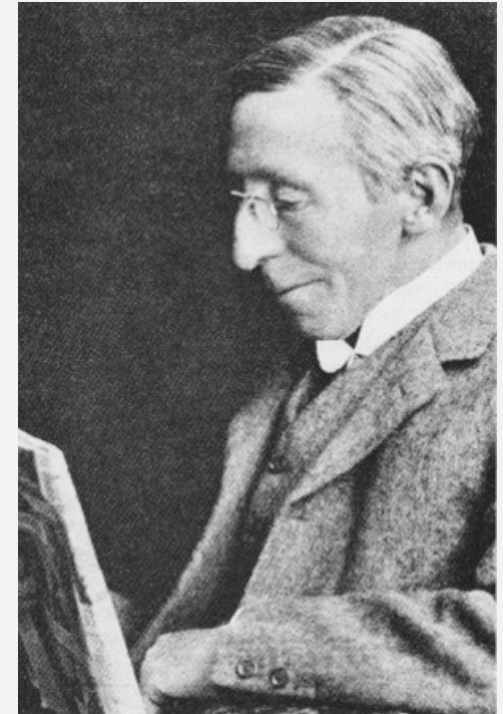


がんの進行にエクソソームは関わるのか？

がんの転移には臓器特異性がある



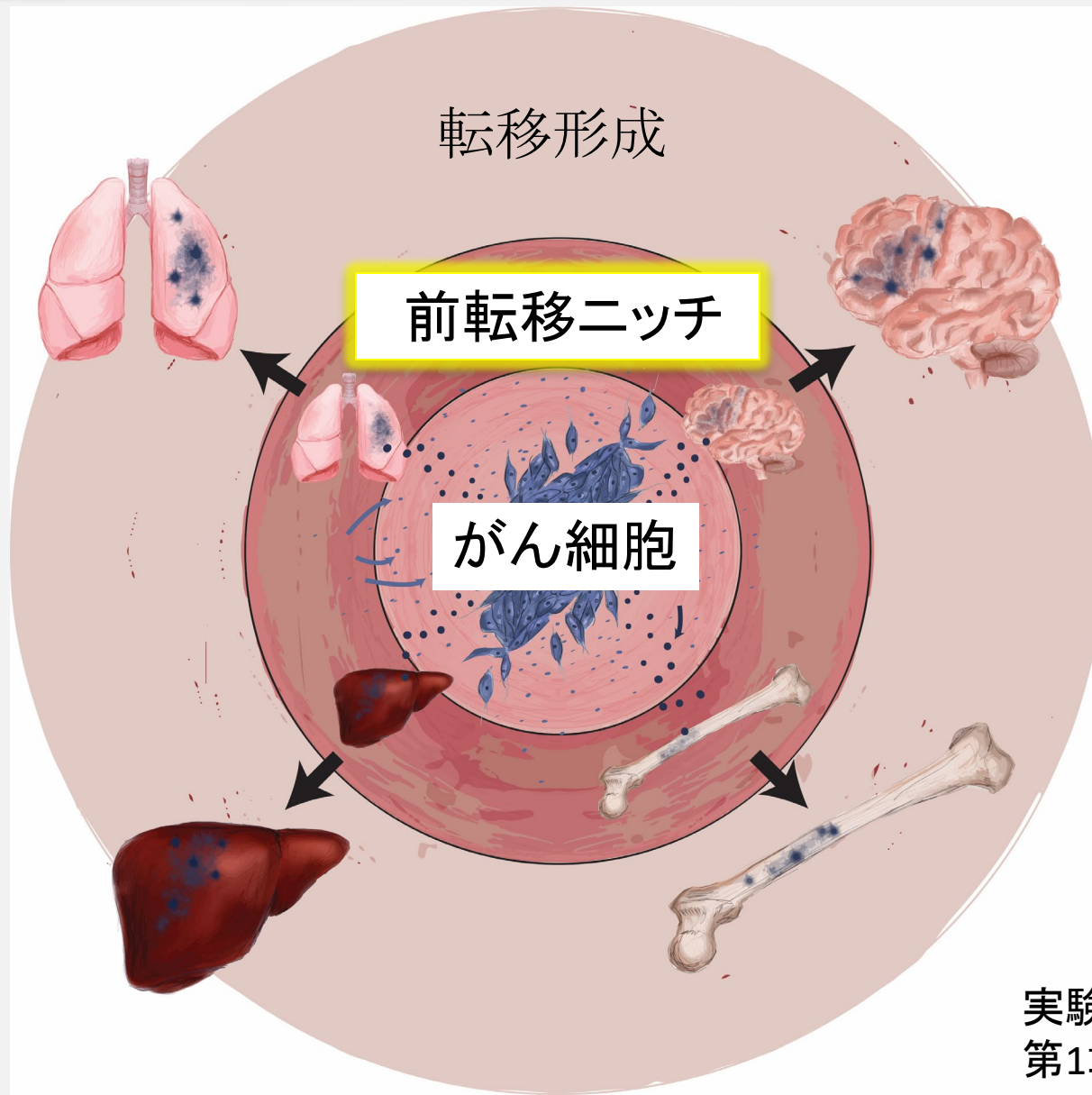
実験医学2016年
第1章 A. Hoshino



Stephen Paget (1855-1926)

種(がん細胞)と土壌(臓器)
の関係にあると仮説
1889年 *Lancet*

前転移ニッチ: がん細胞が転移先に到着する前に 転移しやすい場が形成されている

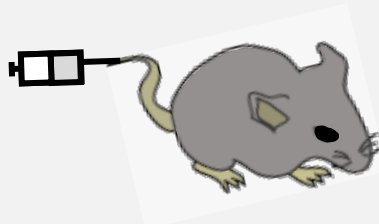


仮説:

「がん細胞由来のエクソソームが
未来転移先における前転移ニッチを形成する？」

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



尾静脈注射

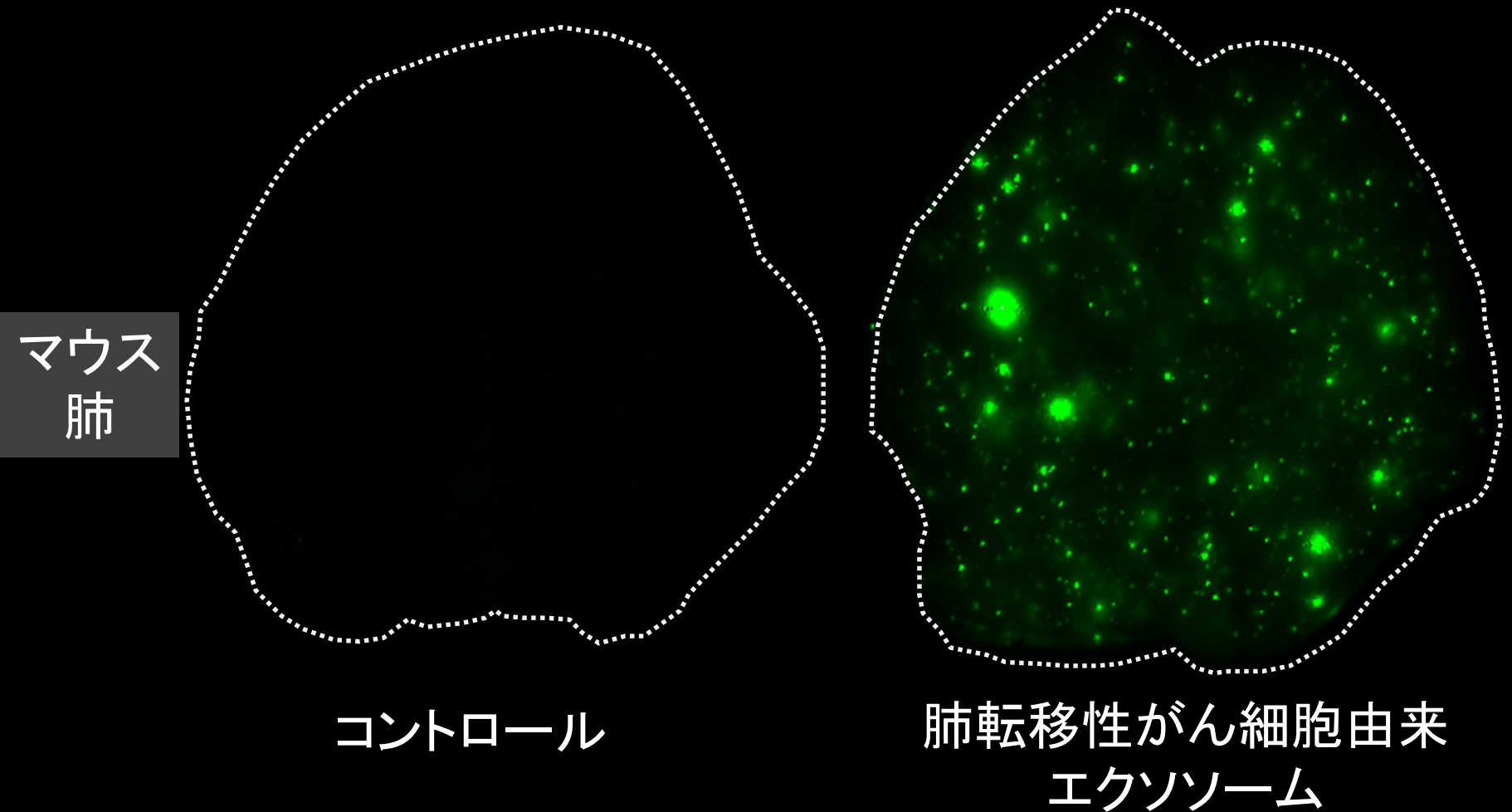
24時間後



マウス肺を調べる



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



エクソソームは前転移ニッチの形成に寄与するのか？

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

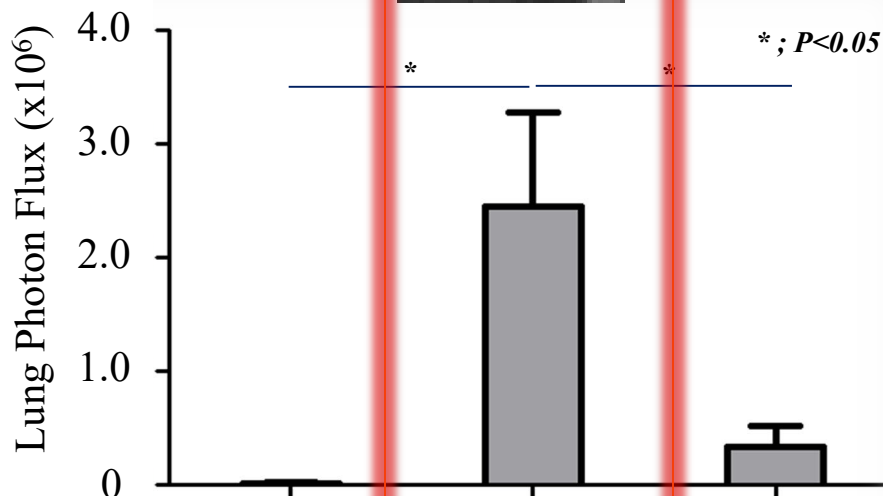
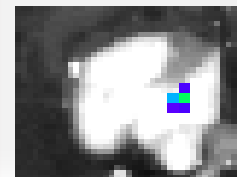
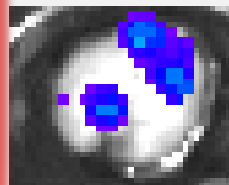
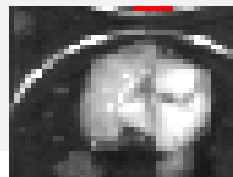
場の重要性を検証！

骨転移性がん細胞
(肺へ転移しないがん細胞) 投与

肺への転移量を測定

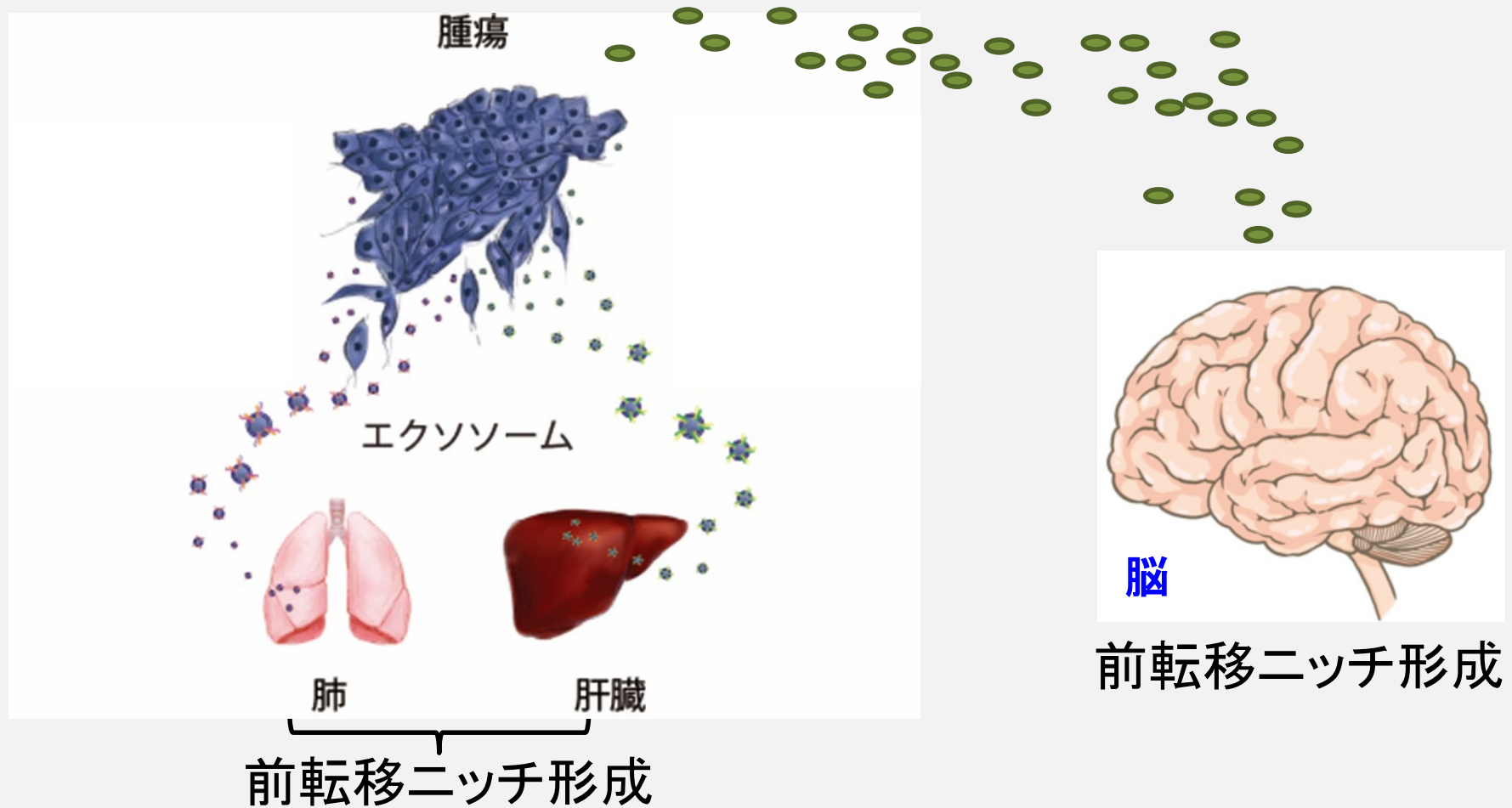
投与したエクソソーム	なし	肺転移性	骨転移性
投与したがん細胞	骨転移性	骨転移性	骨転移性

マウス肺



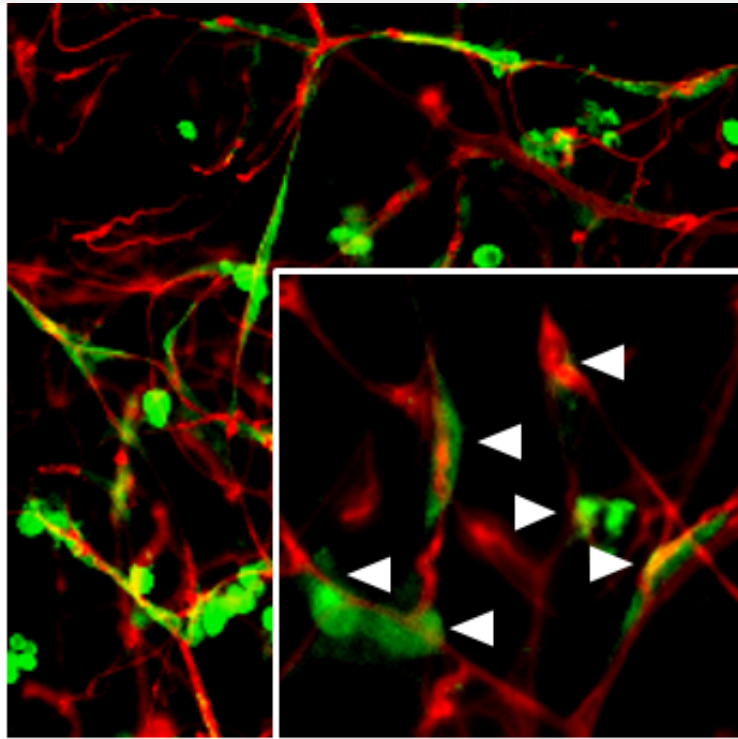
- ・ がん細胞由来エクソソームによって、特定の臓器へのがん転移が誘導された
- ・ エクソソームが臓器特異的な前転移ニッチの形成に関与することが示された

肺・肝臓・脳において、がん細胞由来エクソソームが前転移ニッチを形成し転移促進的に働くことを証明

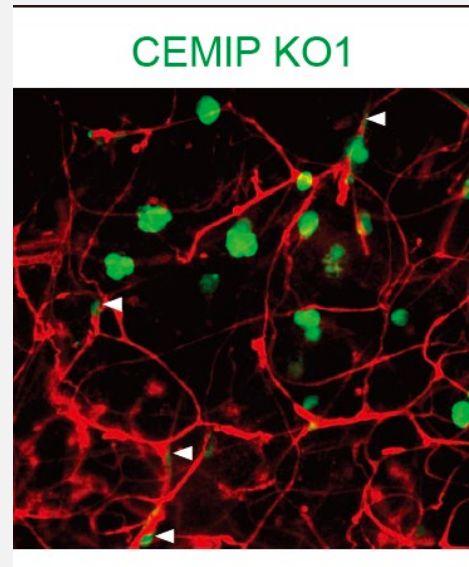


エクソソーム上のCEMIPが脳内血管内皮細胞に取り込まれることでがん細胞が血管に抱き付きやすくなる

脳転移性がん細胞エクソソーム添加後



CEMIPを含まないエクソソーム添加後



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

どうやって行き先を決定
しているのか？

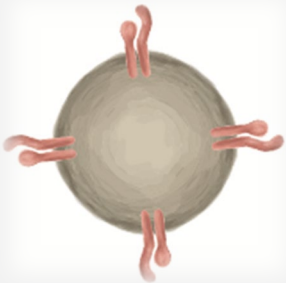


エクソソームのプロテオミクス解析

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

エクソソーム



CEMIP

= 脳転移促進的

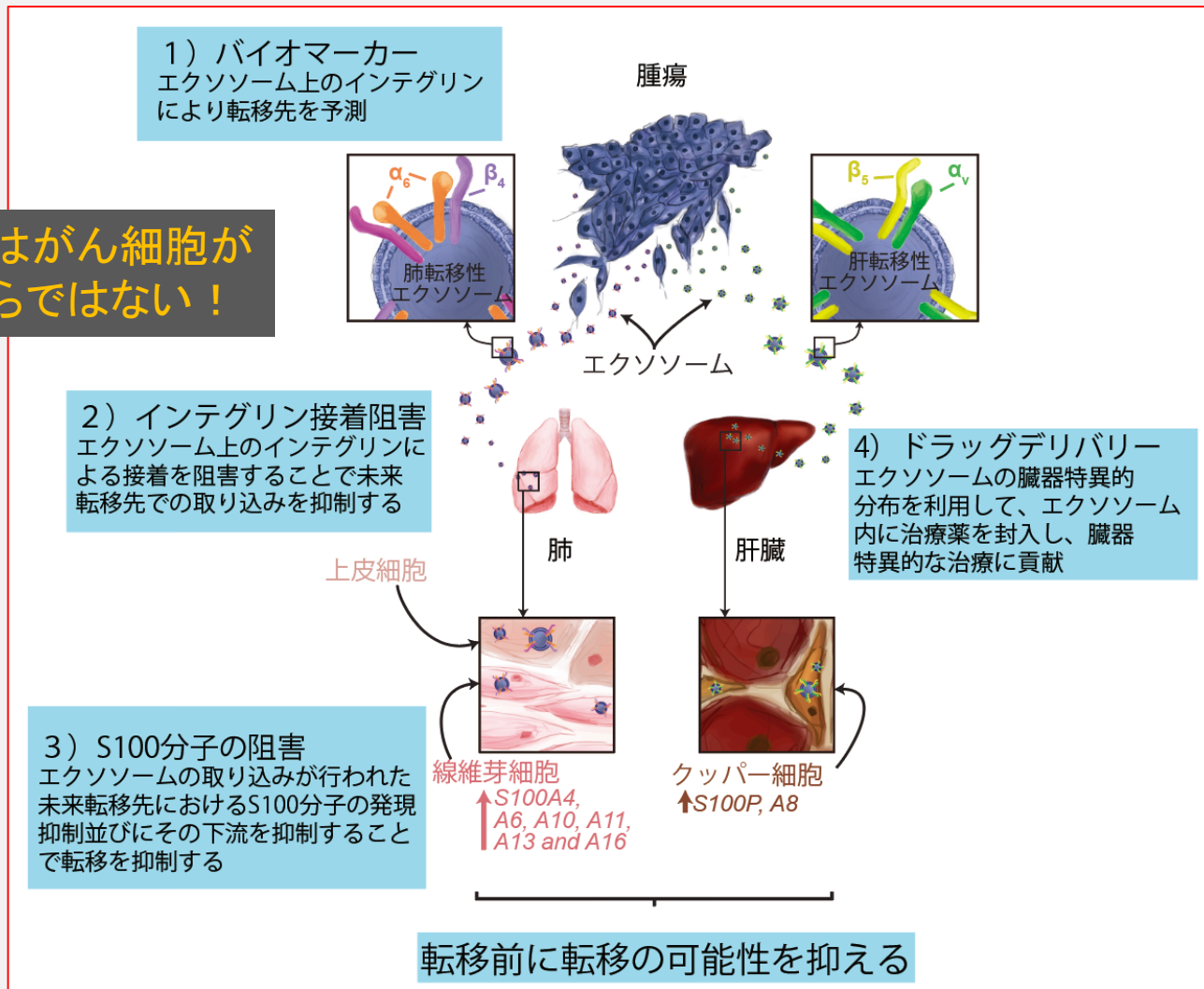


インテグリン $\alpha_6\beta_4$ = 肺転移
 $\alpha_v\beta_5$ = 肝臓転移

本業績により将来的にできる可能性のあること

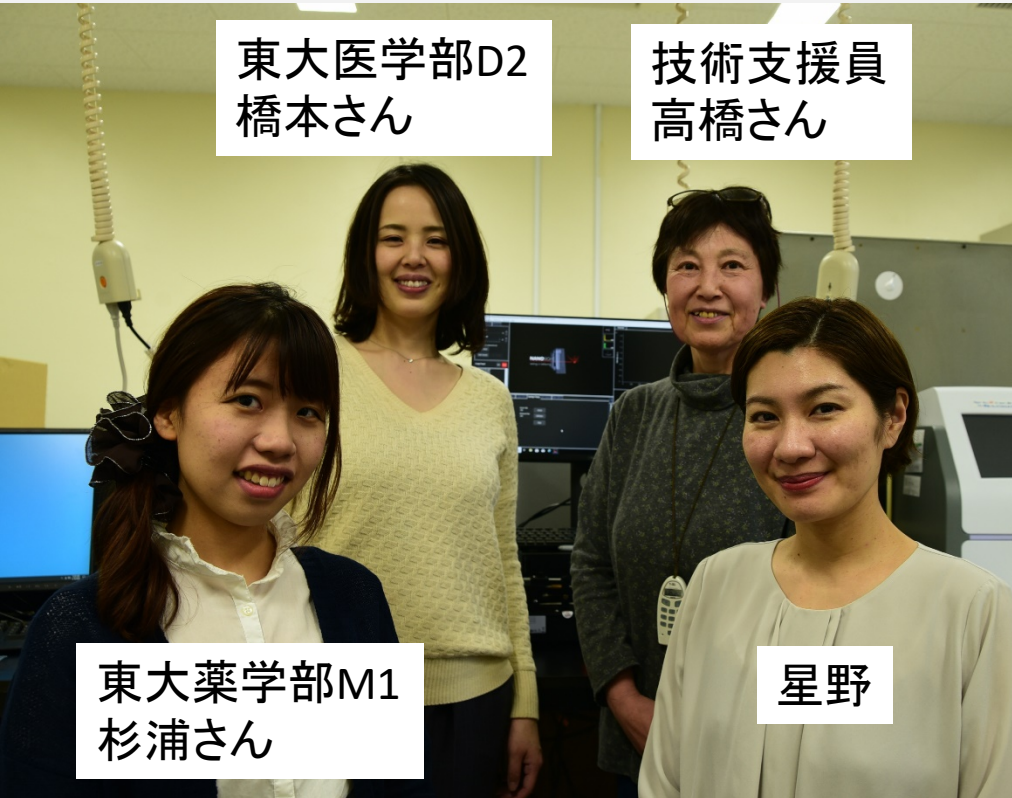
* エクソソームを用いたがんの有無を判定・がん種を特定するバイオマーカーの開発

がんの転移はがん細胞が到着してからではない！



東京工業大学 生命理工学院

Be inspired by the message inside



東大医学部D2
橋本さん

技術支援員
高橋さん

東大薬学部M1
杉浦さん

星野

Hoshino lab. Member

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
(Weill Cornell Medicine) 留学生

2011 Postdoctoral Associate
(同上)

2015 Research Associate
(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

8年半