

低酸素環境下培養がん細胞由来エクソソームの血管新生に対する影響

○田所 弘子^{1,4}, 梅津 知宏^{2,4}, 大屋敷 一馬^{2,3}, 平野 俊彦¹, 大屋敷 純子⁴(¹東京薬大薬, ²東京医大先端分子, ³東京医大血内, ⁴東京医大医総研)

目的: がん治療において栄養や酸素供給を阻害する抗血管新生薬を用いた治療が注目を集めたが生存期間延長効果は期待されていたほどではなく、血管新生の複雑さが明らかとなった。複雑さの一端として細胞外へ放出される分泌小胞(50~100nm) exosomes と exosomes に含まれる 18~25 塩基の非翻訳 RNA である microRNA(miRNA)の関与に着目した。miRNA は主に mRNA の分解と翻訳阻害に関わり標的となる複数の遺伝子を制御する。我々はがん細胞由来の exosomes が血管内皮細胞へ移動し、血管新生が促進される事を見出した。本研究では低酸素状態においてがん細胞由来 exosomes が血管内皮細胞の挙動に及ぼす影響を検討した。

方法: ヒト白血病細胞株 K562 を酸素濃度 1%(低酸素状態)で培養し、細胞上清より exosomes を抽出し、酸素濃度 20%(通常酸素状態)で培養している血管内皮細胞(HUVECs)へ添加し tube formation assay を行った。低酸素状態で発現が上昇する miRNA を、PCR アレイを用いて解析した。低酸素状態で発現が上昇する miR-210 のターゲットであり抗血管新生因子である Ephrin-A3 を western blot にて測定した。

結果: 低酸素状態で分泌された exosome が HUVECs の tube formation を有意に促進した。PCR アレイの結果より通常酸素状態と比べ低酸素状態で細胞内、exosomes 内で共に発現上昇する miRNAs として miR-210 が抽出された。低酸素状態で放出された exosomes は Ephrin-A3 発現を有意に阻害した。

考察: 低酸素状態で放出された exosomes に含まれる miR-210 が tube formation 促進へ関与する可能性が示された。また、低酸素状態で発現変動した因子が抗血管新生因子に影響を与え血管新生に関与する。そのため、抗血管新生薬の次なるターゲットとして exosomes が有望であると考えられる。