

22R-pm22S

抗がん剤 gefitinib による EGFR 変異非小細胞肺癌におけるエクソソームの細胞内移行促進

竹中 智哉¹, ○中井 慎也¹, 片山 未来¹, 平野 まみ¹, 植野 菜摘¹, 野口 公輔¹, 中瀬 朋夏², 藤井 郁雄¹, 小林 進^{3,4}, 中瀬 生彦¹(¹阪府大院理, ²武庫川女大薬, ³ハーバード大医, ⁴国立がん研セ)

【目的】エクソソームは約 30~200 nm の細胞分泌小胞で、microRNA 等の生理活性物質が内包されている。エクソソームによる細胞間コミュニケーションは、がんの悪性化や転移に大きく関与していることが数多く報告されている。我々は近年、エクソソームの細胞内移行において、マクロピノサイトーシスが重要な経路であることを発見した[1]。しかし、がん治療に用いられる種々の抗がん剤が、エクソソームの細胞間コミュニケーションにどのような影響を及ぼしているかについてはこれまで評価されていない。本研究では、抗がん剤として臨床応用されている EGFR 阻害剤ゲフィチニブ (GF) によるエクソソームの細胞内取り込みへの影響を、GF 感受性である EGFR 変異非小細胞肺癌細胞において評価した。

【方法】EGFR 変異非小細胞肺癌細胞株 HCC827 において、GF 添加有無による、マクロピノサイトーシスマーカーであるデキストラン (70 kDa) の細胞内取り込み量を FACS にて評価した。続いて GF 処理による GFP 内包エクソソームの細胞内取り込み量への影響を FACS 及び共焦点顕微鏡で評価した。さらにドキシソルビシン内包エクソソームの GF 処理による細胞毒性への影響を評価した。

【結果】GF 処理によりマクロピノサイトーシスが阻害される一方で、エクソソームの細胞内移行が顕著に促進された。また、エクソソームにドキシソルビシンを内包させた場合、GF 処理により抗がん活性が促進されたことから、本薬剤併用によるマクロピノサイトーシスとは異なる経路でのエクソソームの細胞内移行効率の促進、及び、薬物送達への有用性が示された。

[1] I. Nakase, *et al. Sci. Rep.* 5, 10300 (2015)