

144 乳がんの新規治療法に役立つ高機能細胞外小胞の開発	Vuong Cat Khanh
------------------------------	-----------------

【目的】 トリプルネガティブ乳がん (TNBC) に対する効果的な治療は確立されておらず、そのため TNBC は予後が悪く、死亡率が高い。ほとんどの乳がん治療は癌細胞を直接標的としているが、マーカーの欠如と高い再発率により、TNBC の治療への応用は限られている。TNBC のような進行性のがんの場合、がん細胞を標的とするだけでなく、腫瘍内微小環境の発達を阻害する効果的な方法を見つける必要がある。我々はこれまでの研究で、臍帯のウォートンゼリー (WJ) 部分から単離された間葉系幹細胞 (MSC) に由来する細胞外小胞 (EV) の能力を明らかにした。そこで本研究では、1) ウォートンゼリー-MSC 由来の EV (WJ-EV) により取り込まれた乳がん細胞 (BCC) が腫瘍内微小環境に関与する数種類の細胞に及ぼす影響を明らかにすること、2) TNBC 治療の新たな戦略として、高い抗がん能力を持つ WJ-EV を開発することを目的とした。

【方法】 WJ-EV は、臍帯のウォートンゼリー部分に由来する MSC から分離されたものである。癌関連線維芽細胞および内皮細胞などの腫瘍内微小環境に関与する様々な細胞に対する BCC を取り込んだ WJ-EV の影響を検査した。さらに、重要な miRNA とそれに関連した WJ-EV が BCC の発症を阻害するメカニズムを明らかにした。MSC におけるこの miRNA の過剰発現により、高レベルの重要な miRNA を有する改変 WJ-EV が単離され、BCC を阻害する誘導効果を元の WJ-EV と比較した。

【結果】 WJ-EV を取り込んだ BCC (wBCC) が、TNBC の生体内での発生や転移能力、内皮細胞の血管新生能力、癌関連線維芽細胞の生成を減少させることを示した。注目すべきことに、BCC に対する WJ-EV の阻害効果は、HIF1 α の発現を下方制御する WJ-EV から BCC への miRNA-125b の移動に関係している。さらに、WJ-MSC における miRNA-125b の過剰発現により、高レベルの miRNA-125b を含む改変 WJ-EV を生成した。これらの改変された WJ-EV を BCC が取り込むことにより、BCC の増殖および幹細胞性に対する、より強力な阻害効果がもたらされた。以上のことから我々の研究は、BCC を阻害し、腫瘍内微小環境における細胞クロストークを遮断することで TNBC の進行を阻害する、高い抗がん能力を持つ改変 WJ-EV を miRNA-125b の過剰発現により生成する可能性があることを示唆した。

TNBC の増殖および転移を阻害する「高機能型 WJ-EV」の作製

