

前立腺癌細胞由来エクソソームを標的とした革新的骨転移治療薬の開発

占部文彦¹⁾³⁾、小坂展慶²⁾、落谷孝広²⁾、颯川 晋¹⁾

- 1) 東京慈恵会医科大学泌尿器科、
- 2) 東京医科大学分子細胞治療研究部門、
- 3) 国立がん研究センター研究所細胞情報学分野

【目的】本研究では前立腺癌の主要な転移先である骨の微小環境で、特に前立腺癌細胞由来のエクソソームと破骨細胞の関係に着目し、その分子基盤を解明することで新たな骨転移の治療戦略を確立することを目的とした。

【方法】前立腺癌細胞由来のエクソソームを破骨細胞前駆細胞に添加し、TRAP染色にて破骨細胞の分化を評価した。前立腺癌細胞および正常前立腺上皮細胞由来のエクソソームのプロファイルをプロテオーム解析により比較し、破骨細胞の分化をもたらす候補分子を検討した。さらに siRNA を用いたスクリーニングにより、分化をもたらすエクソソーム膜上分子を検討した。

【結果】前立腺癌細胞由来のエクソソームは Receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) 存在下に有意に破骨細胞の分化を誘導した。次に、網羅的なスクリーニングを行うことで破骨細胞の分化を誘導するエクソソーム膜上の特異的な分子である CUB domain-containing protein 1 (CDCP1) を同定し、臨床サンプルを用いて転移性前立腺癌患者での CDCP1 のエクソソームでの発現量は限局性前立腺癌患者に比較して高いことがわかった。

【結論】本研究から、前立腺癌由来エクソソーム上に存在する CDCP1 は、破骨細胞の分化に関与し、前立腺癌の骨転移の進展において重要な役割を担う可能性が示唆された。