

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：医療分野研究成果展開事業産学連携医療イノベーション創出プログラム
(フィーズビリティスタディ)
Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer
ACceleration Transformative research for Medical innovation
(Feasibility Study)

研究開発課題名：がん間質間葉系細胞を傷害するマイクロ RNA 含有エクソソームによるがんの浸潤・
転移阻害剤の開発
Development of therapeutic exosome including cytotoxic miRNA against
mesenchymal tumor stroma for prevention of tumor invasion and metastasis

研究開発担当者 国立大学法人三重大学 大学院医学系研究科 教授 珠玖 洋
所属 役職 氏名：Mie University Graduate School of Medicine, Professor, Hiroshi Shiku

実施期間：平成 28 年 10 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 マウスを用いた T 細胞エクソソームの全身投与による多種腫瘍を用いた浸潤・転移
抑制効果の検討とヒト腫瘍モデルの開発
開発課題名：Study of the inhibitory effects of systemic administered T cell exosomes on
the invasion and metastasis of various tumors and development of model of
human tumors

研究開発分担者 国立大学法人三重大学 大学院医学系研究科 特任講師 瀬尾 尚宏
所属 役職 氏名：Mie University Graduate School of Medicine, Research Associate Professor,
Naohiro Seo

研究開発分担者 国立大学法人三重大学 大学院医学系研究科 特任助教 王 立楠
所属 役職 氏名：Mie University Graduate School of Medicine, Research Associate, Linan Wang

研究開発分担者 国立大学法人三重大学 大学院医学系研究科 特任助教 百瀬 文康
所属 役職 氏名：Mie University Graduate School of Medicine, Research Associate, Fumiyasu Momose

II. 成果の概要（総括研究報告）

珠玖洋教授（三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学）は、同教室の分担研究者瀬尾尚宏 特任講師と共に、フィージビリティスタディ課題『開発 miRNA 含有エクソソームのがん浸潤・転移抑制活性を、CMS5a、B16F10 以外の難治性/進行がんモデルで確認すること』『開発 miRNA 含有エクソソームの抗腫瘍活性をヒト Xenograft モデル/Systemic な投与系で確認すること』に応えるべく、マウス T 細胞エクソソームの腫瘍内投与及び全身投与による種々のがん細胞株由来の腫瘍のがん間質の間葉系細胞傷害及び浸潤/転移抑制作用の検討と、ヒトがん細胞とヒト間葉系幹細胞を用いたヒト腫瘍モデルの開発研究を行い以下の結果を得た。

1) CMS5 (BALB/c マウス由来線維肉腫株)、CT26 (BALB/c マウス由来大腸癌細胞株)、4T1 (BALB/c マウス由来乳癌細胞株)、B16F10 (C57BL/6 マウス由来メラノーマ細胞株) の皮下移植腫瘍内への CD8⁺ T 細胞エクソソームの投与が、腫瘍内 CD140a⁺ Sca-1⁺の間葉系幹細胞や ER-TR7⁺ α-SMA⁺の癌関連線維芽細胞を傷害し、癌増殖抑制効果を持つ。

2) CD8⁺ T 細胞エクソソームの全身投与では、抗転移性がん細胞株 (CMS5m 及び 4T1) を用いた皮下移植腫瘍の浸潤や肺転移を顕著に抑制する。

3) 全身投与した CD8⁺ T 細胞エクソソームは腫瘍内血管細胞や肺細胞に取り込まれていることから、2) の効果はがん細胞の腫瘍血管漏出阻害か、肺における前転移ニッチ形成阻害である可能性が高い。

4) ヒト胃がん細胞株 MKN45 やヒトメラノーマ細胞株 NW-MEL-38 とヒト間葉系幹細胞の混合細胞のヌードマウス皮下移植では、ヒト間葉系幹細胞の量に応じ腫瘍増殖が亢進する。

Professor Hiroshi Shiku (Mie University Graduate School of Medicine), together with a specialized Research Associate Professor Naohiro Seo, investigated to respond the ascribed feasibility study regarding "Confirm inhibitory activity of tumor invasion and metastasis by miRNA-embedded exosomes in the refractory/advanced tumor models other than CMS5a and B16F10" and "Confirm the antitumor activity of the developed miRNA-containing exosomes in the Xenograft model in combination with systemic administration". To response these subjects, studies of cytotoxicity against mesenchymal tumor stroma and downregulatory role for invasion and metastasis of various tumors by intratumoral and systemic administered murine T cell-released exosomes and development of human tumor model using human tumor cell lines and human mesenchymal stem cells were performed, and obtained following results.

1) CD8⁺ T cell exosome injected subcutaneous CMS5 (BALB/c mouse derived fibrosarcoma), CT26 (BALB/c mouse derived colon cancer), 4T1 (BALB/c mouse derived breast cancer), and B16F10 (C57BL/6 mouse derived melanoma) tumors showed the depletion of CD140a⁺ Sca-1⁺ mesenchymal stem cells and ER-TR7⁺ α-SMA⁺ cancer-associated fibroblasts at tumor sites and the suppression of tumor growth.

- 2) Systemic administration of CD8⁺ T cell exosomes markedly prevented invasion and lung metastasis of the subcutaneous tumor (CMS5 m and 4T1).
- 3) Since Systemic administered CD8⁺ T cells exosomes were taken up by tumoral vascular cells and lung cells, the prevention of invasion and metastasis of subcutaneous tumors by systemic administered CD8⁺ T cell exosomes is thought to be caused by inhibition of extravasation of tumor cells into tumor blood vessels or deficiency of pre-metastasis niche formation.
- 4) Subcutaneous injection on nu/nu mice of human gastric cancer cell line MKN45 or human melanoma cell line NW-MEL-38 in combination with human mesenchymal stem cells promoted tumor growth in a human mesenchymal stem cell number-dependent manner.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
特に無し
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
特に無し
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特に無し
- (4) 特許出願
特に無し