

## Adaptor protein CRK regulates ErbB2 expression in exosome and promotes tumor progression and metastasis of bladder cancer

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-02-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 吉田, 一彦 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.20780/00032098">https://doi.org/10.20780/00032098</a>

## 主論文の要約

Adaptor protein CRK regulates ErbB2 expression in exosome and promotes tumor progression and metastasis of bladder cancer (シグナル伝達アダプター分子CRKは細胞外エクソソームのErbB2の発現を制御することで膀胱癌の浸潤・転移を促進する)

東京女子医科大学大学院  
外科系専攻 泌尿器科学分野  
(指導：田邊 一成教授)  
吉田 一彦

Cancer Research へ投稿予定

### 【目的】

浸潤性・転移性膀胱癌の治療はシスプラチン主体の化学療法が標準治療とされている。しかしその予後は不良であり、新たな治療法の開発が望まれる。近年、細胞間情報伝達や癌の浸潤・転移においてエクソソームという細胞外小胞が注目されている。エクソソームには様々なタンパク質や核酸物質が含まれ、細胞間の情報伝達や腫瘍微小環境の調整などに重要な役割を担っている。一方、細胞内シグナル伝達アダプター分子 CRK は、様々な癌種で細胞の増殖や運動、接着能など浸潤や転移に関与している。本研究では、浸潤性・転移性膀胱癌における新たな治療標的分子を探索・同定することを目的として CRK を介したエクソソームの機能を解析した。

### 【方法】

ヒト膀胱癌細胞株を用いて shRNA により CRK ノックダウン細胞株 (CRKi) およびコントロール細胞株を樹立した。それぞれの細胞をマウスの膀胱へ同所移植し、浸潤や転移巣形成を IVIS Spectrum で追跡した。また、細胞およびエクソソームレベルで内包分子の量を比較し、それぞれのエクソソームをレシピエン

ト細胞に取り込ませることで形質変化を検討した。*in vivo* マウス実験として、CRKi およびコントロール細胞由来エクソソームで予め免疫不全マウスを2週間 education した後、親株細胞を尾静脈投与して、転移巣の形成を追跡した。

### 【結果】

膀胱癌の CRKi 細胞ではコントロール細胞株に較べて、細胞およびエクソソームレベル共に ErbB2 の発現量が低下し、腫瘍の浸潤や転移が抑制された。コントロール細胞由来のエクソソームをレシピエント細胞（低浸潤性膀胱癌細胞株及び血管内皮細胞）に取り込ませるとレシピエント細胞の増殖能や浸潤能が上昇したが、CRKi 細胞由来では抑制された。コントロール細胞由来エクソソームで予め education されたマウスでは肺の転移巣形成が促進されたが、CRKi 細胞由来では抑制された。

### 【考察】

ErbB2 が過剰発現している膀胱癌は浸潤や転移をきたしやすく、予後不良であることが知られている。本研究により浸潤性膀胱癌細胞では CRK シグナルを介して ErbB2 の発現量が増加し、腫瘍細胞自体の増殖や浸潤を亢進させるとともに、そのエクソソームに含有される ErbB2 が予め伝達されることで転移先臓器細胞の形質転換を誘導し、膀胱癌の浸潤や転移を促進することが示唆された。

### 【結論】

CRK あるいは ErbB2 を治療標的分子とすることで膀胱癌の浸潤や転移を抑制し、予後の改善が期待できる可能性を示した。