

2025年12月17日(水)

Transforming growth factor- β -induced secretion of extracellular vesicles from oral cancer cells evokes endothelial barrier instability via endothelial-mesenchymal transition

Miho Kobayashi, Kashio Fujiwara, Kazuki Takahashi, Yusuke Yoshioka, Takahiro Ochiya, Katarzyna A, Podyma-Inoue, Tetsuro Watabe

Inflammation and Regeneration, 2022 42:38

口腔がん細胞における TGF- β 誘導性細胞外分泌は、内皮-間葉転換 (EndoMT) を介して、内皮バリアの不安定化を惹起する

転移の過程では、腫瘍微小環境に豊富な TGF- β に応答してがん細胞が上皮間葉転換 (EMT) を起こし、浸潤能・転移能を獲得する。遠隔転移には血管内侵入と血管外遊走が必要で、これは内皮細胞間接着の破綻を伴う。がん細胞由来の細胞外小胞 (EV) が転移先で血管不安定化を誘導する可能性は示されているが、EMT を起こしたがん細胞由来 EV の役割は不明である。本研究では、TGF- β で EMT を誘導したヒト口腔がん細胞由来 EV の特徴を解析するとともに、これら EV が血管内皮細胞に EndoMT (内皮 - 間葉転換) を誘導して内皮バリア機能を破綻させ、血管不安定化に寄与する影響を検討した。

ヒト口腔がん細胞における TGF- β による EMT 誘導は、定量的 RT-PCR (qRT-PCR) および免疫蛍光染色で評価した。EV の特性解析は、口腔がん細胞を TGF- β 処理/未処理した条件培地から超遠心法にて EV を回収、ナノ粒子追跡解析 (NTA) と Western blotting で評価した。回収した EV をヒト臍帯動脈内皮細胞 (HUAEC)、HUAEC 単層に作用させ、qRT-PCR、免疫蛍光染色、透過性アッセイを評価した。

結果、口腔がん細胞は TGF- β に応答して EMT を起こし、上皮系および間葉系マーカーの発現が RNA レベル、タンパク質レベルの双方で変化した。TGF- β 処理細胞では、未処理細胞と比べて EV 産生が増加し、EV 組成も変化していた。TGF- β 処理口腔がん細胞由来の EV は HUAEC および HUAEC 単層において、内皮マーカーの低下と間葉系マーカーの上昇を特徴とする内皮-間葉転換 (EndMT) を誘導し、細胞間ギャップ形成と内皮バリア機能低下を引き起こした。

論文紹介者：東京歯科大学 口腔インプラント学講座 大学院3年 松原黎