令和５年度女性研究者国際共同研究
国際共同研究PI養成プログラム 成果報告会

メチオニン制限による
乳癌細胞の細胞外小胞産生への影響

医学研究科　乳腺内分泌外科
犬伏　祥子

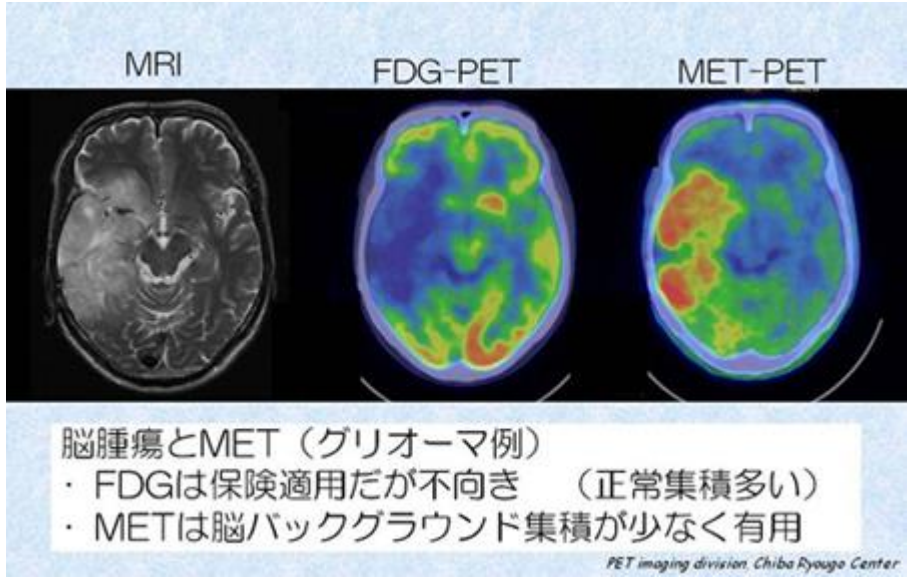
がん細胞のメチオニン中毒

- メチオニンはヒトの体内で作りだせない必須アミノ酸の一つであり、卵や乳製品、肉や魚など動物性タンパク質に多く含まれるアミノ酸の一つ。

- 癌細胞のメチオニン中毒とは、癌細胞の増殖と生存のためメチオニン要求量が正常細胞よりかなり高くなる現象。この現象を発見したRobert M. Hoffman先生の名前からHoffman effectとも呼ばれる。

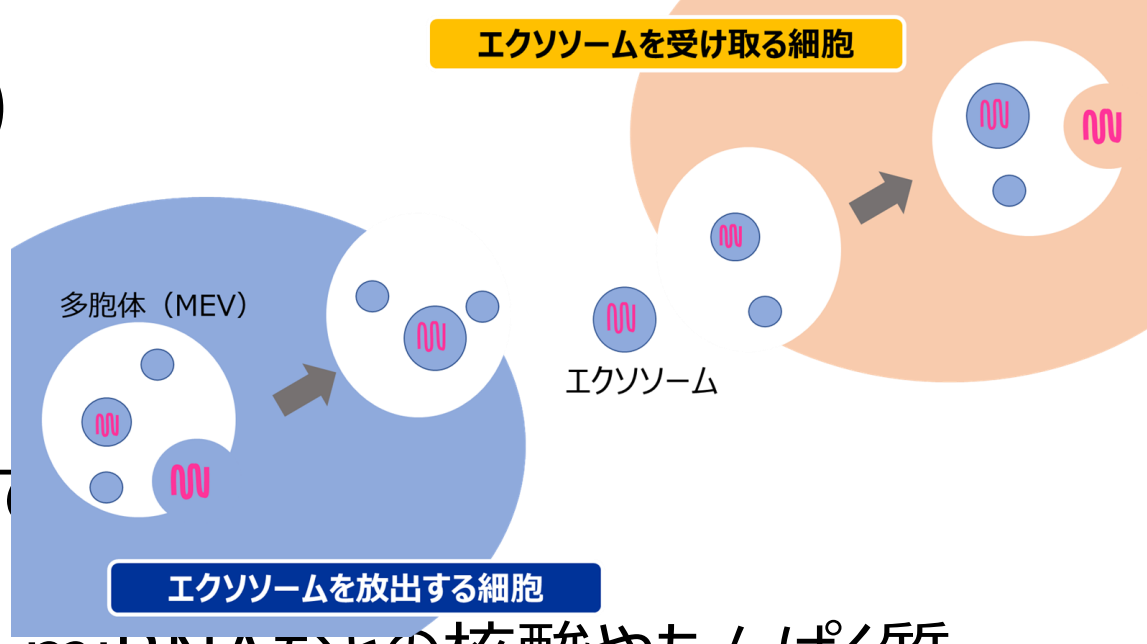
- 同様に癌細胞のグルコース中毒を利用したPET-CTによるがん検診が有名であるが、脳の正常細胞ではグルコースの取り込みが多いことから脳腫瘍においてはメチオニンを利用したMET-PETの方が有用性が高い（右図）。

- PDXモデルなどの実験においては、メチオニン制限下においてがん細胞の増殖が抑えられることや、化学療法や放射線療法において、メチオニン制限と併用することによる相乗効果が明らかとなっている。



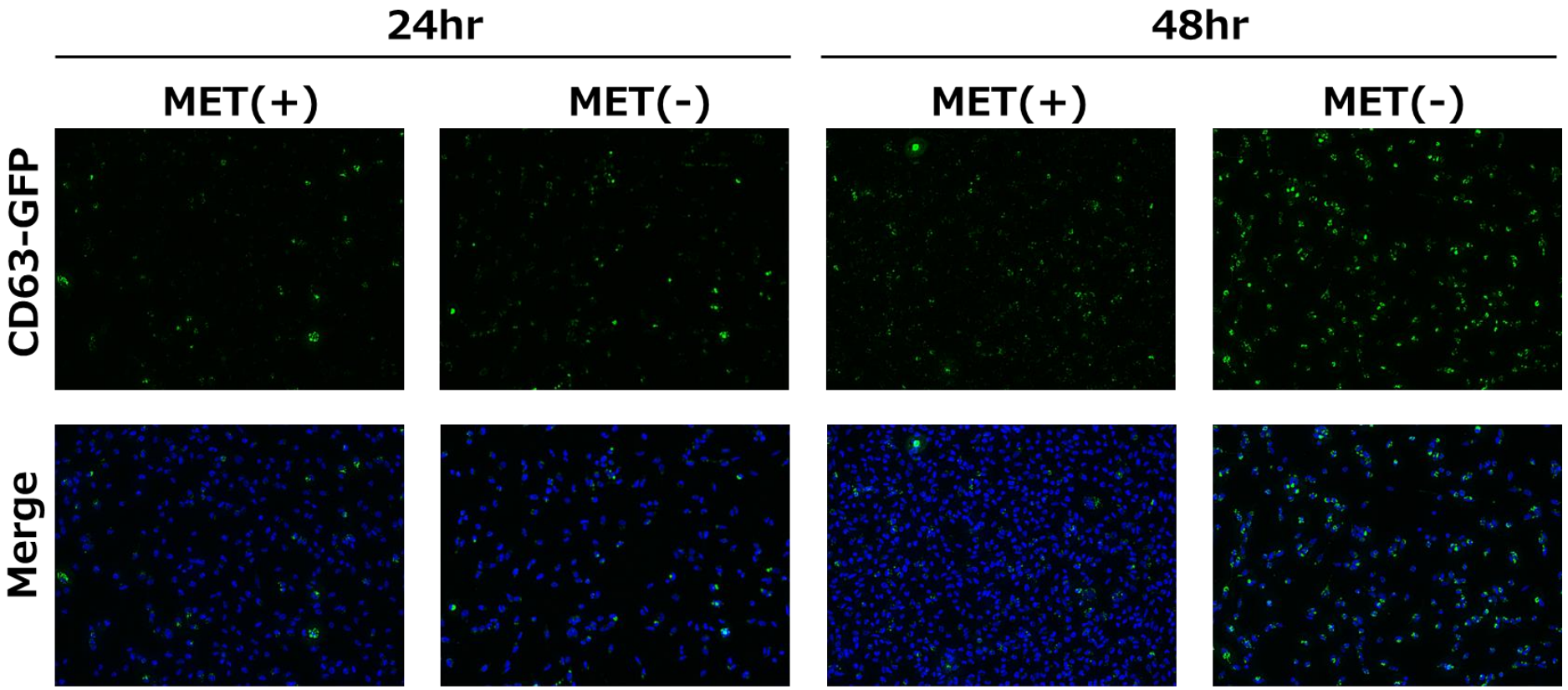
千葉大学　脳神経外科HPより参照

細胞外小胞体（EV, エクソソーム）

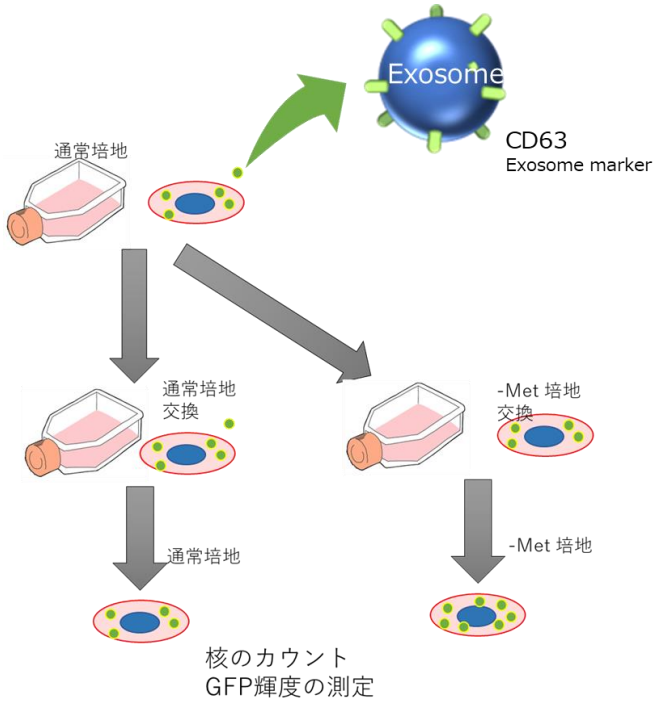


- 生体内のあらゆる細胞から分泌される
- 直径50-150nmの脂質二重膜で構成されて
- エクソソームには細胞由来のDNAやmRNA、miRNAなどの核酸やたんぱく質、脂質などが含まれている
- 細胞から分泌されたエクソソームは他の細胞に取り込まれ、その機能が働く
- がんの増殖や転移に大きく影響を及ぼす
- 種々の体液に含まれることから、疾患の早期診断ツールとして活用が期待

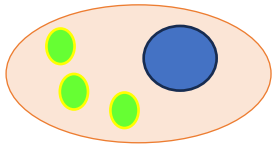
結果1: メチオニン制限による細胞内のCD63-GFPの発現変化(1)

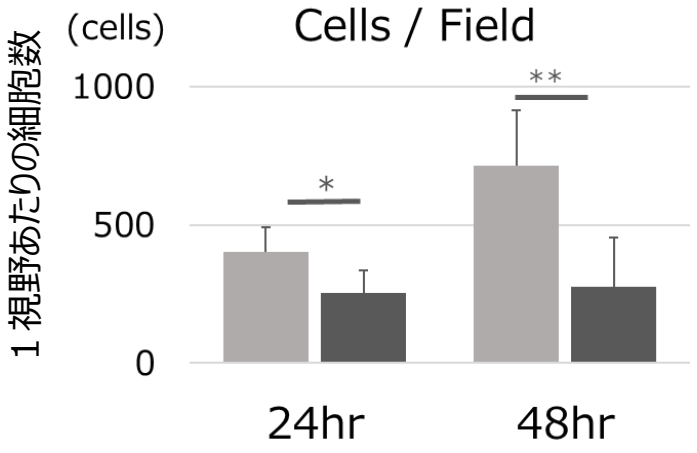


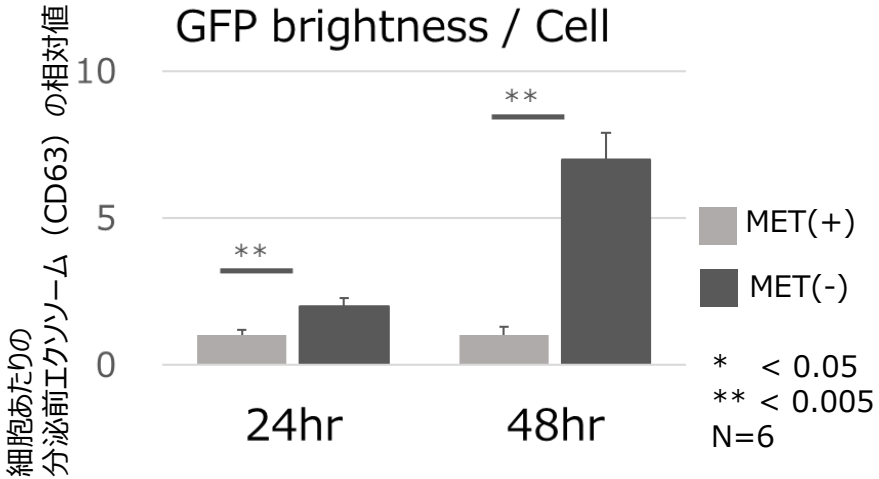
Nuclei:Hoechst33342(blue)

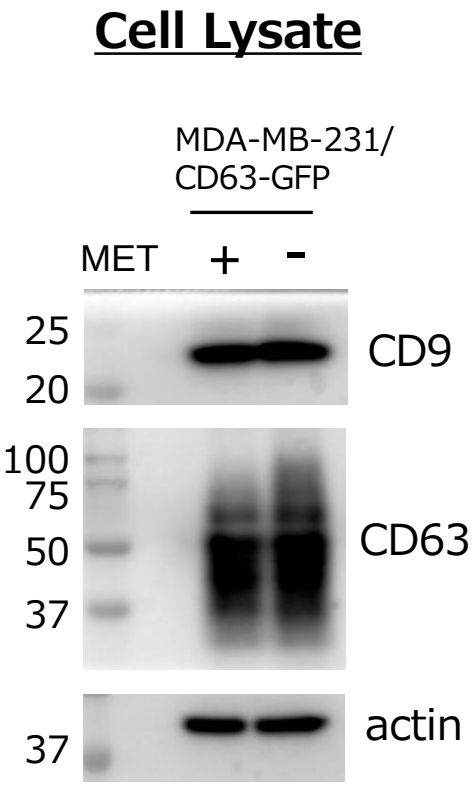


結果1: メチオニン制限による細胞内のCD63-GFPの発現変化(2)



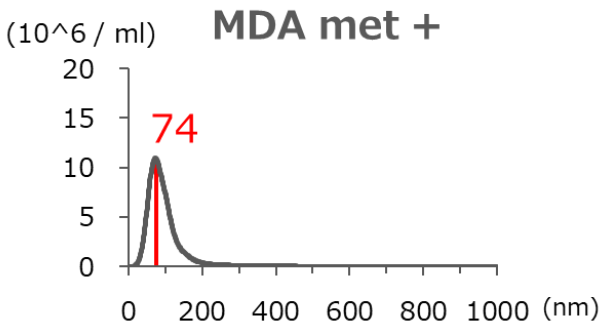


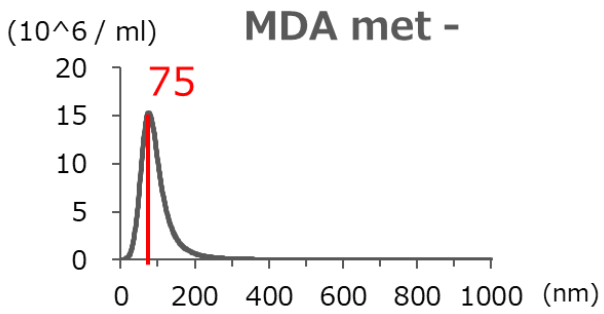




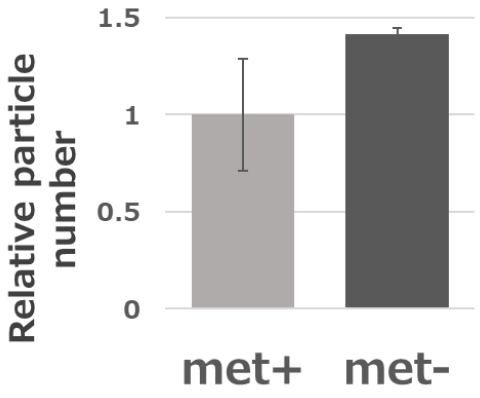
メチオニン制限培地（MET-)でMDA-MB-231-CD63-GFP細胞を培養した結果から、これまでの報告通り、**細胞増殖が停止している**ことが明らかとなり、さらにGFPの輝度を解析したところ、**１細胞あたりのCD63-GFPの発現量が増大**していることが明らかとなった。

結果2: メチオニン制限による細胞外小胞の分泌変化



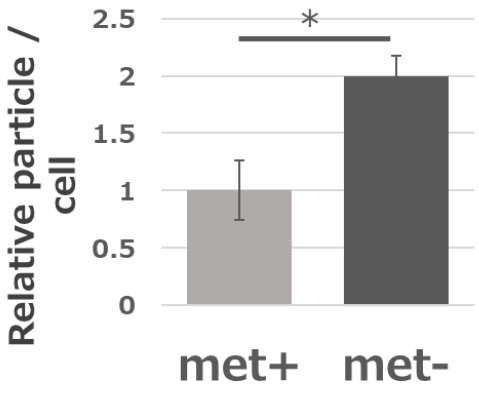


エクソソームの粒子数



	Particles / ml (×10^8)
Met +	7.69 ± 2.21
Met -	10.87 ± 0.25

細胞あたりの エクソソーム分泌量



* < 0.05

	Particles/cell (×10^2)
Met +	1.58 ± 0.41
Met -	3.16 ± 0.29

まとめ

- MDA-MB-231-CD63-GFP細胞（乳癌培養細胞株）においても過去の報告と同様にメチオニン制限に伴い、細胞の増殖が停止した
- メチオニン制限により、１細胞あたりのエクソソーム産生、分泌が増加することを明らかにした
- メチオニン制限下でのエクソソーム分泌の詳細な機序や、分泌されたエクソソームの変化などについて今後詳細に解析し、臨床応用につなげたい