

## チロシンキナーゼ阻害剤を用いたエクソソーム産生機構に対する分泌抑制効果の解析

(名大院工<sup>1</sup>・名大未来社会<sup>2</sup>・愛知県がんセンター<sup>3</sup>) ○中山 真穂<sup>1</sup>・小野島 大介<sup>2</sup>・湯川 博<sup>2</sup>・小根山 千歳<sup>3</sup>・馬場 嘉信<sup>1,2</sup>

Analysis of the inhibitory effect of tyrosine kinase inhibitors on the mechanism of exosome production

(<sup>1</sup>Graduate School of Engineering, Nagoya University, <sup>2</sup>Institute of Innovation for Future Society, Nagoya University, <sup>3</sup>Aichi Cancer Center) ○Maho Nakayama,<sup>1</sup> Daisuke Onoshima,<sup>2</sup> Hiroshi Yukawa,<sup>2</sup> Chitose Oneyama,<sup>3</sup> Yoshinobu Baba<sup>1,2</sup>

Exosomes are small vesicles secreted by cells and have attracted attention as biomarkers that contain many important signal transmitters for cancer diagnosis. However, the mechanism of exosome production from cancer cells remains to be elucidated. In this study, we focused on the relationship between exosome secretion of cancer cells and oncogenes, and analyzed the inhibitory effect of molecular targeted drugs that inhibit tyrosine kinases on exosome secretion. PC3 prostate cancer cells were treated with Dasatinib, a molecular target drug that targets the Src oncogene, and the amount of exosome secretion was measured. The intracellular Src change that occurred during treatment were also evaluated.

The results showed that the amount of exosomes secreted from PC3 was reduced by about 50% by 25 nM of Dasatinib. In addition, exosome secretion was not altered by treatment with three other molecularly targeted drugs that do not target Src. Many Srcs with suppressed autophosphorylation were detected in PC3 after Dasatinib treatment, suggesting an increase in intracellular Srcs associated with the suppression of exosome secretion.

*Keywords : Exosome; Cancer cell; Secretion mechanism; Regulatory factors; Tyrosine kinase*

エクソソームは細胞から分泌される小胞体であり、がん診断に重要な多くの情報伝達物質を内包するバイオマーカーとして注目されている。しかし、がん細胞のエクソソーム産生機構は解明されていない部分が多い。本研究では、がん細胞のエクソソーム分泌量とがん遺伝子の関係に着目し、チロシンキナーゼを阻害する分子標的薬がエクソソーム分泌量に及ぼす抑制効果を解析した。前立腺がん細胞 PC3 に対して、がん遺伝子 Src を標的とする分子標的薬 Dasatinib を投与し、回収したエクソソームの分泌量計測や投与時に起こる細胞内 Src の変化を評価した。

結果、PC3 からのエクソソーム分泌量は Dasatinib を 25 nM 投与することで約 50% 減少した。また、Src を標的としない他の分子標的薬 3 種を投与してもエクソソーム分泌量は変化しなかった。Dasatinib を投与後の PC3 からは自己リン酸化が抑制された Src が多く検出され、エクソソームの分泌抑制に伴う細胞内 Src の増加を考察することができた。