

肝臓の全身性転移モジュレーターとしての役割: 病原体関連エクソソームハブ仮説の批判的評価

セクション1: エクソソームドクトリン: 細胞間コミュニケーションと転移前ニッチ

1.1. 生物学的メッセンジャーとしての細胞外小胞 (EV)

細胞間コミュニケーションの理解は、従来のホルモン、神経、あるいは直接的な細胞接触によるシグナル伝達の枠組みを大きく超えて進化している。このパラダイムシフトの中心に位置するのが、細胞外小胞 (Extracellular Vesicles, EVs)、特にエクソソームである。エクソソームは、細胞が分泌する直径30~150 nm程度の脂質二重膜に囲まれたナノ粒子であり、その起源はエンドソーム系にある¹。その生成過程は、細胞膜が内側に陥入して初期エンドソームを形成し、それが多胞体 (multivesicular body, MVB) へと成熟する。このMVBの内部には、内腔小胞 (intraluminal vesicles, ILVs) が形成され、MVBが細胞膜と融合することでILVsがエクソソームとして細胞外へ放出される⁵。

エクソソームの真の重要性は、その内部に保持される多様な「カーゴ (積み荷)」にある。これらには、タンパク質、脂質、そしてメッセンジャーRNA (mRNA)、マイクロRNA (miRNA)、DNAといった核酸が含まれており、その組成は分泌した親細胞の状態を色濃く反映している¹。エクソソームは、このカーゴを標的となる受容細胞に送達し、内部に取り込ませることで、遺伝情報の水平伝播を実現する⁵。これにより、受容細胞の表現型や生物学的機能が変化し、遠隔にある細胞の代謝にまで影響を及ぼしうることが示唆されている¹⁰。この現象は、身体における全く新しいコミュニケーション様式として認識されており、特にエクソソームによって運ばれるmiRNAは、血中を安定して移動し遠隔の細胞に作用することから、ホルモンのような役割を担う可能性が指摘されている¹⁰。

1.2. 「種と土壌」仮説の再訪: 転移前ニッチ (PMN) の現代的コンセプト

がん転移のメカニズムを説明する古典的な理論として、1889年にStephen Pagetが提唱した「種と土壌 (seed and soil)」仮説がある。この仮説は、がん細胞 (種) がどこにでも生着するのではなく、特定の臓器 (土壌) との親和性によって転移が成立するとした。この概念は、現代の分子生物学の進展により、「転移前ニッチ (Pre-Metastatic Niche, PMN)」という、より具体的かつ分子レベルで定義されたコンセプトへと昇華した¹³。

PMNとは、原発腫瘍から分泌される因子によって、がん細胞が到達するよりも「前」に、遠隔臓器内に形成される微小環境のことである¹¹。この微小環境は、がん細胞の生着、生存、増殖を促進するように「準備」された状態にあり、言わば転移の「種」にとって肥沃な「土壌」を提供する。この分野の先駆的研究者であるDavid Lyden博士らの研究により、PMNの形成には血管透過性の亢進、局所的な炎症、免疫抑制状態の誘導、細胞外マトリックス (Extracellular Matrix, ECM) の再構成といった、複雑かつ多段階のプロセスが関与していることが明らかにされている¹¹。

1.3. PMN形成と臓器特異的転移におけるエクソソームの中心的な役割

PMN形成を誘導する主要なメディエーターとして、エクソソームが中心的な役割を担っていることが、近年の研究で次々と明らかにされている。原発腫瘍から放出される腫瘍由来エクソソーム (Tumor-Derived Exosomes, TDEs) は、血流やリンパ流を介して遠隔臓器に到達し、PMNの形成を指揮する主要な情報伝達媒体として機能する¹¹。

Lyden博士らの研究は、TDEsが骨髄由来細胞や常在の間質細胞を「教育」し、転移を促進する微小環境を構築する過程を詳細に解明した¹³。特に重要な発見は、エクソソームの表面に発現するタンパク質、中でもインテグリンファミリーが、エクソソームがどの臓器にホーミングするかを決定する「郵便番号 (zip code)」や「接着剤 (glue)」として機能するという知見である¹³。例えば、特定のインテグリンを発現するエクソソームは、肺や肝臓の特定の細胞に選択的に結合し、その臓器に特異的なPMNを形成する。これにより、がんの種類によって転移しやすい臓器が異なる「臓器特異性 (organotropism)」の分子基盤が説明可能となった²³。

この一連の知見は、エクソソームが単なる細胞の老廃物ではなく、目的を持って遠隔環境を能動的に再プログラムする、高度に洗練された長距離コミュニケーションツールであることを示している。この確立されたメカニズムは、本稿で検証する「病原体がこのシステムを乗っ取ることで、がん転移を促進しうる」という仮説の生物学的基盤を提供するものである。

セクション2: 肝臓: エクソソームの生体内分布とクリアランスの主要な結節点

2.1. 肝臓におけるエクソソーム取り込みの生理学的メカニズム

本稿で検証する仮説の第一段階は、循環するエクソソームが肝臓に「蓄積」することである。この現象は、肝臓の生理学的な機能に深く根差している。肝臓は、体循環に入ったナノ粒子や高分子化合物を捕捉し、代謝・解毒する主要な臓器であり、エクソソームも例外ではない。複数の研究が、全身に投与されたエクソソームが優先的に肝臓に集積し、クリアランスされることを一貫して示している²⁵。

この肝臓でのエクソソーム取り込みには、複数の細胞種が関与している。主要な役割を担うのは、肝臓に常在するマクロファージであるクッパー細胞 (Kupffer cells) であり、異物を貪食する能力に長けている²⁵。しかし、クッパー細胞だけでなく、肝類洞内皮細胞 (Liver Sinusoidal Endothelial Cells, LSECs) や、肝臓の実質細胞である肝細胞 (hepatocytes) も、エクソソームの取り込みに積極的に関与していることが報告されている²⁵。

取り込みの分子メカニズムは多様であり、クラスリン依存性エンドサイトーシス、カベオリン依存性エンドサイトーシス、マクロピノサイトーシス、そしてファゴサイトーシス (貪食) といった、複数のエンドサイトーシス経路が利用される³。これらの経路がどのように選択されるかは、エクソソームの表面特性や受容細胞の種類によって異なると考えられている。

2.2. 肝臓への集積を左右する因子

エクソソームの肝臓への集積は、ランダムな現象ではない。その生体内分布 (biodistribution) は、エクソソーム自体の物理化学的特性に大きく影響される。具体的には、エクソソームを分泌した細胞の由来、エクソソームのサイズ、そして膜を構成するタンパク質、脂質、糖鎖の組成などが、肝臓への集積性を決定する重要な因子となる²⁶。

特に、直径が比較的小さいエクソソーム (small EVs) は、全身投与後、最初の1時間以内に肝

臓での集積がピークに達することが示されている²⁵。この迅速な肝臓への集積と血中からのクリアランスは、マクロファージや好中球といった循環する食細胞による捕捉に加え、補体系を含む自然免疫システムによっても媒介されることが報告されている²⁶。重要な点は、エクソソームは血中からは速やかに消失する一方で、肝臓や脾臓といった組織内では24時間以上にわたって長期的に保持される傾向があることである²⁶。

2.3. 仮説の「蓄積」段階への示唆

これらの生理学的な知見は、本稿の仮説の第一段階、すなわち「ウイルスや細菌に由来するエクソソームが肝臓に蓄積する」という前提を強力に裏付ける。腫瘍由来エクソソームが血行性およびリンパ行性に肝臓へ到達することは広く知られているが¹⁴、そのメカニズムは、肝臓が持つ生理的なフィルター機能に依存している。したがって、病原体に由来するエクソソームも、その物理化学的特性が他のエクソソームと大きく異ならない限り、同様に肝臓に捕捉・蓄積されると考えるのが合理的である。

この事実は、肝臓が体内で循環するあらゆるエクソソームにとって、自然な「シンク(受け皿)」として機能することを示唆している。これは病的な標的化ではなく、基本的な生物学的プロセスである。したがって、仮説の妥当性を検証する上での次の重要な問いは、「肝臓に取り込まれた後、何が起るのか？」ということになる。

セクション3: 病原体由来エクソソーム: 全身への影響を及ぼすための宿主機構の乗っ取り

3.1. ウイルス由来エクソソーム: メカニズムと肝臓への影響

ウイルスは、自身の増殖と拡散のために、宿主の細胞内機構を巧みに利用する。エクソソームの生合成・分泌経路もその例外ではなく、多くのウイルスがこのシステムを乗っ取ることが知られている³²。ウイルスは、自身の核酸(RNAやDNA)やタンパク質といった構成成分をエクソソーム内にパッケージングさせる。これにより、ウイルス粒子は宿主の免疫システム(特に中和抗体)から保護された「トロイの木馬」として、細胞から細胞へと伝播することが可能になる³³

特に、B型肝炎ウイルス(HBV)やC型肝炎ウイルス(HCV)のような肝親和性ウイルスにおいて、この現象は顕著である。

- **B型肝炎ウイルス(HBV)**: HBVに感染した肝細胞から分泌されるエクソソームには、HBV DNA、ウイルスの転写産物(HBx遺伝子など)、その他のウイルス関連因子が含まれていることが報告されている³⁹。これらのエクソソームは、ナチュラルキラー(NK)細胞などの免疫細胞の機能を抑制し、ウイルスの免疫逃避を促進する³⁹。本稿の仮説にとって極めて重要な知見として、HBV感染肝細胞に由来する細胞外小胞が、マウスの体内において肝臓以外の遠隔臓器である骨髄や腸に取り込まれたという報告がある³⁹。これは、肝臓を起点とした病原性因子の全身的な拡散が起こりうることを直接的に示す証拠である。
- **C型肝炎ウイルス(HCV)**: 同様に、HCV感染肝細胞もウイルスRNAを含むエクソソームを放出する⁴³。これらのエクソソームは、従来のウイルス受容体を介さない経路で、未感染の肝細胞へのウイルス伝播を媒介することができ、ウイルスの感染拡大に寄与している⁴⁴。

3.2. 細菌由来細胞外小胞(BEV)と腸-肝軸

細菌、特に腸内細菌叢もまた、細胞外小胞(Bacterial Extracellular Vesicles, BEVs)を大量に放出し、宿主とのコミュニケーションに関与している。腸管と肝臓は門脈を介して密接に連絡しており、この「腸-肝軸」は肝臓の健康と疾患において中心的な役割を果たす。腸内細菌が産生したBEVは、腸管バリアを通過して門脈に入り、全身循環に先立ってまず肝臓に到達する⁴⁶。

これらのBEVは、リポ多糖(LPS)や細菌DNAといった強力な病原体関連分子パターン(Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs)をカーゴとして運ぶ⁴⁶。BEVが肝臓に到達すると、これらのPAMPsがクッパー細胞などの免疫細胞を刺激し、LPS/TLR4経路やTGF- β 経路といった炎症性シグナル伝達系を活性化させる。これにより、脂肪性肝疾患、肝線維症、さらには肝細胞癌といった慢性肝疾患の進行が促進されることが示唆されている⁴⁶。さらに、BEVは発がんを促進する可能性も指摘されており、がん遺伝子の調節や免疫活性への影響を介して作用すると考えられている⁴⁹。

3.3. 病原体関連エクソソームのカーゴ分析

病原体由来エクソソームが宿主に与える影響は、そのカーゴに依存する。ウイルス由来エクソソームは、ウイルス自身の遺伝物質や、宿主の免疫応答を巧みに操作するタンパク質を運ぶ³³。一方、細菌由来BEVIは、LPSのような強力な炎症誘発物質を全身に送り届ける役割を担う⁴⁶。

興味深いことに、これらのメカニズムは、がん細胞がエクソソームを利用する戦略と驚くほど類似している。がん細胞が転移を促進するためにエクソソームを悪用するのと同様に、病原体もまた、自身の生存と病態の進行を有利にするためにエクソソームの機能を乗っ取るのである³²。この「病原性模倣(Pathogenic Mimicry)」とでも言うべき現象は、本稿の仮説の核心をなす。つまり、病原体由来エクソソームが肝臓に与える下流の影響は、腫瘍由来エクソソームが引き起こす現象と機能的に等価である可能性が高い。TDEsがPMNを形成できるのであれば、強力な生物活性分子を搭載した病原体由来EVsが同様の、あるいは類似した状態を誘導することは十分に考えられる。

表1: 病態形成と転移におけるエクソソームのペイロード比較

以下の表は、異なる病態(がん、ウイルス感染、細菌)に由来するエクソソームが運ぶカーゴとその機能を比較し、本稿で提唱する「病原性模倣」の概念を視覚的に示すものである。分子レベルでの特異性は異なるものの、肝臓における標的細胞や活性化されるシグナル伝達経路、そして最終的に引き起こされる病理学的状態において、顕著な機能的収束が見られる。

起源	主要なエクソソームカーゴ	肝臓における主要な標的細胞	活性化される主要なシグナル伝達経路	結果として生じる病理学的状態
腫瘍細胞 (例: 膵臓癌、大腸癌)	MIF、インテグリン、miR-21、S100タンパク質 ¹⁴	クッパー細胞、肝星細胞(HSC) ⁵⁴	TGF- β 、S100/Src、TLR7 ¹⁴	転移前ニッチ(PMN)形成(線維化、炎症、免疫抑制)
ウイルス感染細胞 (例: HBV、HCV)	HBV-DNA、HBx、HCV-RNA、Ago2/miR-122複合体 ³⁹	肝細胞、NK細胞、マクロファージ ³⁹	RIG-I、NF- κ B、PD-L1発現亢進 ³⁶	ウイルス持続感染、免疫逃避、炎症
細菌 (例: 腸内細菌叢)	LPS、細菌DNA、病原性因子 ⁴⁶	クッパー細胞、肝細胞 ⁴⁶	LPS/TLR4、cGAS/STING、TGF- β ⁴⁶	慢性炎症、代謝異常、線維化

セクション4: 肥沃な「土壌」としての肝臓: エクソソームを介したPMN形成のレビュー

4.1. カノニカルモデル: 遠隔の腫瘍はいかにして肝臓を転移のために準備するか

仮説を検証するにあたり、まず基準となるモデル、すなわち肝臓が転移の「標的」としてどのように準備されるかを理解することが不可欠である。肝臓は、大腸癌、膵臓癌、乳癌、肺癌など、多くの固形がんにおける好発転移部位である¹⁴。これらの原発腫瘍から放出されたTDEsが血流を介して肝臓に到達し、PMNを形成するというのが、現在広く受け入れられているカノニカルモデルである¹¹。

4.2. 肝臓PMN形成の分子カスケード

肝臓におけるPMN形成は、TDEsに含まれる特定のカーゴが引き金となり、複数の細胞種が連動して進行する精緻な分子カスケードである。

- **クッパー細胞の活性化:** このカスケードの起点となるのが、肝臓の免疫細胞であるクッパー細胞である。例えば、膵臓癌(PDAC)細胞由来のエクソソームは、マクロファージ遊走阻止因子(Macrophage Migration Inhibitory Factor, MIF)というタンパク質を豊富に含んでいる⁵⁴。このエクソソームがクッパー細胞に取り込まれると、クッパー細胞はTGF- β (Transforming Growth Factor- β)を大量に分泌するようになる⁵⁴。
- **肝星細胞(HSC)の活性化と線維化:** クッパー細胞から分泌されたTGF- β は、次に肝星細胞(Hepatic Stellate Cells, HSCs)に作用する。HSCsは通常、静止状態でビタミンAを貯蔵しているが、TGF- β の刺激を受けると活性化し、筋線維芽細胞様の性質を獲得する。活性化したHSCsは、フィブロネクチンなどの細胞外マトリックス成分を過剰に産生し、肝臓内に線維性の微小環境、すなわち「線維化」を引き起こす²⁰。
- **炎症と免疫細胞の動員:** この線維化と並行して、TDEsは炎症反応も惹起する。TDEs表面のインテグリンがクッパー細胞に結合することで、S100ファミリータンパク質などの炎症性メディエーターの産生が誘導される¹⁴。こうして形成された線維性かつ炎症性のニッチは、骨髄からマクロファージや好中球といった新たな免疫細胞を呼び寄せ、これらの細胞

がさらに転移細胞の生存と増殖をサポートする¹⁴。

- 免疫抑制: さらにTDEsは、転移細胞が宿主の免疫監視から逃れるための環境も作り出す。TDEsがPD-L1を運んでいれば、がん細胞を攻撃するはずのCD8+ T細胞の機能を抑制できる。また、TGF- β 1を運んでいれば、NK細胞の細胞傷害活性を阻害することができる¹⁴。

4.3. 結果として生じる転移促進的微小環境

これらの分子カスケードが複合的に作用した結果、肝臓には「炎症」「線維化」「血管新生と血管透過性の亢進」、そして「免疫抑制」という4つの特徴を併せ持つ、転移に極めて有利な微小環境、すなわちPMNが完成する¹⁴。この準備された「土壌」に、血流に乗ってやってきたがん細胞(種)が生着し、効率的に転移巣を形成するのである。この詳細なカノニカルモデルは、病原体由来エクソソームが同様の現象を引き起こしうるかを評価するための、完璧な比較対象となる。

セクション5:「肝臓ハブ」仮説の批判的分析: 蓄積から全身への再分泌まで

本セクションでは、これまでの議論を統合し、ユーザーの核心的な問い、すなわち「ウイルス・細菌由来のエクソソームが肝臓に蓄積し、そこから全身にエクソソームが放出される」という仮説を批判的に分析する。

5.1. 病原体による肝臓の再プログラミング: 病原体EVはPMNを形成しうるか?

カノニカルなPMN形成モデルと、病原体由来EVが肝臓に与える影響を比較すると、驚くべき機能的収束が見られる。

第一に、腸内細菌由来のBEVは、肝臓においてTGF- β シグナル伝達経路を活性化することが報告されている⁴⁶。これは、膵臓癌エクソソームがHSCを介して線維化を誘導する際に利用するのと「全く同じ」経路である⁵⁴。

第二に、BEVはLPSをカーゴとして運び、クッパー細胞のTLR4を介して強力な炎症反応を引き起こす⁴⁶。これもまた、TDEsがS100タンパク質などを介して炎症を惹起するプロセスと機能的に類似して

いる 14。

第三に、HBVやHCVによる慢性ウイルス性肝炎は、それ自体が長期的な炎症と線維化を特徴とする病態であり、結果として形成される肝臓の微小環境は、病理学的にPMNと酷似している³⁸。これらの証拠は、病原体由来のEVに慢性的に曝露されることで、肝臓内にPMNと機能的・分子的に類似した状態が誘導されうる、という仮説を強く支持する。

5.2. 再分泌の謎：受動的通過か、能動的再プログラミングと二次的シグナル伝達か

仮説の最も推測的な部分は、「肝臓が変化した後、何が起こるか」である。入手可能なデータは、肝臓が単に病原体EVをそのまま「再分泌」という単純なモデルを支持しない。むしろ、より複雑な「能動的再プログラミング」のプロセスを示唆している。

肝細胞、クッパー細胞、HSCといった肝臓の構成細胞は、受動的な導管ではなく、それ自体がエクソソームを活発に産生・分泌する能力を持っている²。これらの細胞が、アルコール、脂質、あるいは本稿の文脈で言えば病原体EVといった病理的な刺激を受けると、分泌するエクソソームの量とカーゴの内容が著しく変化することが知られている⁹。

したがって、肝臓は病原体EVを単純に通過させるのではなく、それを取り込んで「再プログラミング」され、その結果として、この新たな病理的状态のシグネチャーを運ぶ「自己由来の、新しいエクソソーム集団」を分泌すると考えるのが妥当である。

5.3. 「再分泌」されるエクソソームの特性評価：ストレスを受けた肝臓の病的シグネチャー

この肝臓由来の新しいエクソソームは、どのようなカーゴを運ぶのだろうか。他の肝疾患の研究から類推すると、これらのエクソソームは炎症促進性および線維化促進性のカーゴで満たされている可能性が高い。例えば、アルコール性肝疾患では、肝細胞由来のエクソソームがmiR-27aのレベルを増加させ、単球の分化を誘導する⁹。非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)では、脂質ストレスを受けた肝細胞がマクロファージを活性化するEVを放出する⁹。HBV/HCV感染症では、放出されるエクソソームがウイルス成分と免疫を調節する宿主因子を運ぶ³⁹。

これらの知見に基づけば、病原体EVによって慢性的に刺激された肝臓は、炎症性サイトカイン、線維化メディエーター、そして場合によっては免疫抑制分子を含む、独自の病的カクテル

を搭載したエクソソームを分泌すると推測される。

5.4. 全身への伝播: 肝臓由来エクソソームは遠隔臓器を教育しうるか？

仮説の最後の、そして最も重要な連鎖は、「この新しい肝臓由来エクソソームは全身に作用しうるか？」という問いである。この点に関して、直接的な証拠が存在する。前述の通り、HBV感染肝細胞に由来するエクソソームが、マウスの骨髄や腸に取り込まれることが確認されている³⁹。これは、この仮説にとって画期的な発見である。さらに、肝臓原発のがんである肝細胞癌（HCC）に由来するエクソソームが、肺に到達してPMNを形成することも報告されている。このプロセスは、miR-4508といったエクソソーム性miRNAによって媒介される⁶¹。

これらの事実は、肝臓由来のエクソソームが遠隔臓器に到達し、そこを再プログラミングするという原理が確立されていることを意味する。したがって、「がんではないが病的に変化した肝臓」に由来するエクソソームが同様の振る舞いをし、全身に転移促進的な状態を伝播させることは、極めて妥当性の高い推論である。

この一連の分析から、「肝臓ハブ」仮説は、単純なフィルターと再分泌のメカニズムではなく、全身性の病態を形成する「ハブ・アンド・スポーク」モデルとして理解するのが最も適切である。肝臓が中心的な「ハブ」となり、そこから全身の遠隔臓器に向けて、病的にプログラムされたエクソソームという「スポーク」が伸びていく。このモデルは、局所的な慢性感染がいかんにして全身のがん転移に深刻な影響を及ぼしうるかを、肝臓を重要な増幅器として位置づけることで、エレガントに説明する。

表2: 「肝臓ハブ」仮説の証拠マトリックス

以下の表は、本稿で検証している「肝臓ハブ」仮説を構成する各ステップについて、利用可能なエビデンスを体系的に評価し、仮説の確からしさと今後の研究課題を明確にすることを目的とする。

仮説のステップ	支持するエビデンス(出典IDと概要)	反証またはニュアンス(出典ID)	知識のギャップ／推論が必要な点
ステップ1: 病原体由来EV	²⁵ : 全身投与されたエクソ	なし	このステップは基本的な生

が肝臓に蓄積する。	ソームの生体内分布研究で、肝臓への迅速かつ高い集積が一貫して示されている。		理学に基づき、確固たる証拠に裏付けられている。		
ステップ2: 病原体由来EVが肝臓にPMN様の状態(炎症、線維化、免疫抑制)を誘導する。	⁴⁶ : 細菌BEVと膵臓癌TDEが、共にTGF- β 経路を活性化するという経路の収束が見られる。	⁴⁶ : BEV搭載のLPSがTLR4を介して炎症を惹起する。	⁵⁶ : 慢性ウイルス性肝炎自体がPMN様の微小環境を形成する。	なし	証拠は強力だが、異なる研究からの知見を統合した推論である。病原体EVがPMNの「全要素」を完全に再現するかは未解明。
ステップ3: 再プログラミングされた肝細胞が、病的に変化した新しいエクソソーム集団を分泌する。	⁹ : アルコールや脂質などの病的刺激に応答して、肝細胞が分泌するエクソソームの量と内容が変化することが示されている。	²⁵ : 単純な「再分泌」ではなく、細胞自身の生合成機構を介した「能動的な再プログラミング」であることを示唆している。	病原体EVによる刺激に特化した、分泌エクソソームの網羅的なカーゴ解析が不足している。		
ステップ4: この新しい肝臓由来エクソソームが全身の遠隔臓器に到達する。	³⁹ : HBV感染肝細胞由来EVが、マウスの骨髄や腸に取り込まれたという直接的な証拠。	⁶¹ : HCC(肝臓原発癌)由来エクソソームが肺に到達し、PMNを形成する。	なし	原理は確立されているが、「非がん性の病的肝臓」由来エクソソームの生体内分布データは限定的。	
ステップ5: この肝臓由来エクソソームが、遠隔部位を準備することで、非肝臓原発腫瘍からの転移を促進する。	なし	なし	これが最大の推論的飛躍。各構成要素(ステップ1~4)は存在するが、病原体誘導性の肝臓エクソソームが		

			「遠隔の非肝臓原発腫瘍」の転移を促進したことを直接示した単一の研究は、提示された資料には存在しない。これが最も重要な今後の研究課題である。
--	--	--	---

セクション6: 非HCC肝臓発転移の妥当なメカニズムモデル

6.1. 証拠の統合: 「病原体-肝臓-転移」軸の段階的プロセス

これまでの分析を統合し、「ハブ・アンド・スポーク」モデルを具体的なシナリオとして提示する。

1. 起点(病原体EVの供給源): 腸内細菌叢の異常(dysbiosis)などにより、病原体由来のEV(特にBEV)が慢性的に産生され、腸管バリアを越えて門脈に流入する。
2. ハブの形成(肝臓の再プログラミング): これらのEVは肝臓に集積し、クッパー細胞やHSCを刺激する。TGF- β 経路やTLR4経路の活性化を通じて、肝臓内には慢性的な炎症と線維化が進行し、PMNIに酷似した微小環境が形成される。
3. スポークの放射(病的エクソソームの全身への放出): この炎症を起こした「病的ハブ」となった肝臓は、炎症性サイトカインや線維化関連因子、免疫抑制分子などをカーゴとして含む、自己由来の新しいエクソソームを全身の血流へと放出する。
4. 遠隔臓器の準備: これらの肝臓由来エクソソームは、肺や骨髄といった遠隔臓器に到達する。そこで局所的な炎症や免疫抑制を引き起こし、二次的なPMNを形成、すなわち遠隔の「土壌」を準備する。
5. 転移の成立: この全身的に転移しやすい状態が整った後、身体のどこか(例: 乳房、大腸)に原発腫瘍が発生する。この原発巣から血流に乗ったがん細胞は、既に肝臓によって準備されていた遠隔臓器の肥沃な「土壌」に効率的に生着し、転移巣を形成する。

このモデルは、局所的な慢性感染や炎症が、いかにして全身的ながんの悪性化、特に転移能の獲得に寄与しうるかについて、肝臓を介した具体的な分子メカニズムを提供するものであ

る。

6.2. 本仮説と確立されたパラダイムとの区別

本稿で提示したモデルは、既存の転移パラダイムとは明確に区別されるべきである。

- 標準的なPMN形成との違い: 標準モデルでは、PMNを形成するエクソソームの供給源は「原発腫瘍そのもの」である。一方、本モデルでは、供給源は「非がん性だが病的に変化した肝臓」であり、原発腫瘍の存在とは独立して、全身が転移しやすい状態に準備される点が異なる。
- 肝転移との違い: 本モデルは、がんが肝臓「へ」転移するメカニズムではなく、肝臓「から」発信されるシグナルが、全身の他の臓器「へ」の転移を促進するメカニズムを論じている。肝臓は転移の終着点ではなく、転移を増幅させる中継点・司令塔として機能する。

6.3. 臨床シナリオと潜在的意義

このモデルは、いくつかの臨床的な謎を説明する上で新たな視点を提供する可能性がある。例えば、炎症性腸疾患（IBD）や慢性ウイルス性肝炎といった慢性炎症性疾患の患者が、炎症の直接的な原因とはならない臓器のがんであっても、転移リスクや予後が悪い傾向にある理由を説明できるかもしれない。また、原発巣が不明でありながら、全身に転移巣が広がる「原発不明がん」の一部において、背景にこのような肝臓をハブとした全身性の転移促進状態が存在する可能性も考えられる。

セクション7: 現在の課題、今後の方向性、および専門家による結論

7.1. エクソソーム研究における技術的ハードル

本稿で提示した仮説は魅力的であるが、その検証にはエクソソーム研究分野全体が直面して

いる技術的な課題が伴う。主要な課題として、体液中に存在する多種多様な小胞の中から、目的とする特定のエクソソーム集団を効率的かつ高純度に分離・精製することの難しさが挙げられる⁶³。分離・解析手法の標準化もいまだ途上であり、研究室間で結果を比較することを困難にしている⁶⁴。

さらに、エクソソーム内に含まれる膨大なカーゴの中から、生物活性を担う真の「有効成分」を特定することも大きな挑戦である⁶⁶。ある研究者が指摘するように、全身循環においては、健康な細胞から分泌される正常なエクソソームが圧倒的多数を占めており、その中から希少な病的エクソソームを検出するのは、干し草の中から針を探すようなものである⁶³。これらの技術的障壁は、本仮説を臨床検体で証明する上での大きなハードルとなる。

7.2. 主要な未解決問題と今後の研究

「肝臓ハブ」仮説を検証し、その臨床的意義を明らかにするためには、以下のような研究が不可欠である。

1. 病的肝臓由来エクソソームの特性解析: がんを発症していないが、IBD、NASH、慢性肝炎といった慢性肝臓炎症を有する患者群から血中エクソソームを分離し、そのカーゴ(特にmiRNAやタンパク質)を網羅的に解析する。これにより、本仮説における「スポーク」の実体を明らかにすることができる。
2. 動物モデルでの機能検証: 上記で同定された「炎症性肝臓」由来のエクソソームを、がんを移植した動物モデル(例: 乳癌や肺癌の同所移植モデル)に投与する。これにより、これらのエクソソームが実際に遠隔転移を促進するかどうかを直接的に検証できる。
3. 特異的バイオマーカーの探索: 病的な肝臓から分泌されるエクソソームに特異的に発現する表面タンパク質やカーゴ分子を同定する。これが実現すれば、血液検査(リキッドバイオプシー)によって、がん患者の転移リスクを層別化したり、ハイリスク群に予防的介入を行ったりする道が開ける⁶⁷。

7.3. 結論: 専門家による評価

ウイルスや細菌に由来するエクソソームが肝臓に蓄積し、そこを転移促進的なシグナルを発信する「ハブ」として再プログラミングし、結果として全身性の転移を促進するという仮説は、メカニズム的に非常に妥当性が高く、説得力がある。しかし、現時点では、仮説の各ステップを裏付ける証拠が異なる研究から断片的に得られている段階であり、一連のプロセスを単一の

研究で直接的に証明したものはなく、依然として推測の域を出ない。

この仮説の最大の強みは、病原体とがんにおけるシグナル伝達経路の顕著な「収束」にあり、生物学的な基盤は強固である。その真の価値は、感染症や腸内環境といった環境・生活習慣因子が、いかにして全身的ながんの進行に関与するのかを、肝臓という中心のかつ増幅的な臓器を介して結びつけた点にある。

エクソソーム研究には依然として多くの技術的課題が存在するものの⁶³、この研究領域は、がんの全身病としての側面を理解する上で、極めて有望かつ重要なフロンティアである。本仮説は、肝臓を単なる転移の受動的な「標的」としてではなく、転移プロセスにおける能動的な「共謀者」として捉え直す、新たな視点を提供するものである。今後の研究により、この仮説が実証されれば、がんの予防、診断、治療戦略に大きな変革をもたらす可能性を秘めている。

引用文献

1. Exosomes in liver pathology - PubMed, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26988731/>
2. Advances on liver cell-derived exosomes in liver diseases - PubMed, 6月 16, 2025
にアクセス、<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247543/>
3. Internalization of Exosomes through Receptor-Mediated Endocytosis - AACR
Journals, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://aacrjournals.org/mcr/article/17/2/337/90046/Internalization-of-Exosomes-through-Receptor>
4. The therapeutic potential of exosomes derived from different cell sources in liver
diseases, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8917924/>
5. Exosomes as therapeutic vehicles in liver diseases - PMC, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8106083/>
6. Extracellular Vesicles and Metastasis - PMC - National Institutes of Health (NIH) |,
6月 16, 2025にアクセス、<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7328450/>
7. Biogenesis and secretion of EVs. Two mechanisms of EV biogenesis are... -
ResearchGate, 6月 16, 2025にアクセス、
https://www.researchgate.net/figure/Biogenesis-and-secretion-of-EVs-Two-mechanisms-of-EV-biogenesis-are-illustrated-The_fig1_347196002
8. Roles of Macrophages and Exosomes in Liver Diseases - Frontiers, 6月 16, 2025に
アクセス、
<https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2020.583691/full>
9. Exosomes in liver pathology - PMC - PubMed Central, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4912847/>
10. What is an Exosome? (Episode 1) - YouTube, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.youtube.com/watch?v=sE2krsErbwI&pp=OgcJCdgAo7VqN5tD>
11. The Key Role of Exosomes on the Pre-metastatic Niche Formation in Tumors -
PMC, 6月 16, 2025にアクセス、<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8476876/>

12. Liquid Biopsy Talks: miRNA in Exosome Research with Dr. Brian Adams - YouTube, 6月 16, 2025にアクセス、<https://www.youtube.com/watch?v=OLmNzjirWKI>
13. Dr. David Lyden Wins Paget-Ewing Award from Metastasis Research Society | Newsroom, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://news.weill.cornell.edu/news/2024/01/dr-david-lyden-wins-paget-ewing-award-from-metastasis-research-society>
14. Tumour-derived exosomes in liver metastasis: A Pandora's box - PMC - PubMed Central, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10542622/>
15. Roles of exosomes in liver metastases: Novel diagnosis and treatment choices - PubMed, 6月 16, 2025にアクセス、<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093975/>
16. Exosome-Mediated Metastasis: Communication from a Distance - PubMed, 6月 16, 2025にアクセス、<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063754/>
17. Metastasis and Exosome Developmental Laboratory - POETIC - Advancing Cancer Therapies for Children - Pediatric Oncology Experimental Therapeutics Investigators' Consortium, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://poeticphase1.org/program/metastasis-and-exosome-developmental-laboratory/>
18. The Key Role of Exosomes on the Pre-metastatic Niche Formation in Tumors - Frontiers, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.frontiersin.org/journals/molecular-biosciences/articles/10.3389/fmolb.2021.703640/pdf>
19. Extracellular vesicles and particles as mediators of long-range communication in cancer: connecting biological function to clinical applications, 6月 16, 2025にアクセス、<https://www.oaepublish.com/articles/evcna.2023.37>
20. A niche role for cancer exosomes in metastasis. - Scholars@Duke publication, 6月 16, 2025にアクセス、<https://scholars.duke.edu/display/pub1074074>
21. Exosomes-mediated tumor metastasis through reshaping tumor microenvironment and distant niche | Request PDF - ResearchGate, 6月 16, 2025にアクセス、
https://www.researchgate.net/publication/366016498_Exosomes-mediated_tumor_metastasis_through_reshaping_tumor_microenvironment_and_distant_niche
22. David Lyden - Weill Cornell Graduate School of Medical Sciences, 6月 16, 2025にアクセス、<https://gradschool.weill.cornell.edu/faculty/david-lyden>
23. Diagnosis and treatment of metastatic disease by imaging extracellular vesicles - YouTube, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.youtube.com/watch?v=mVqw3V64Ywc>
24. Exosomal tetraspanins mediate cancer metastasis by altering host microenvironment, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.oncotarget.com/article/19119/text/>
25. Role of Extracellular Vesicles in Liver Diseases - MDPI, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.mdpi.com/2075-1729/13/5/1117>
26. Biodistribution of Exosomes and Engineering Strategies for Targeted Delivery of Therapeutic Exosomes - PMC - PubMed Central, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8325750/>

27. Biodistribution and Delivery Efficiency of Unmodified Tumor-Derived Exosomes - PMC, 6月 16, 2025にアクセス、<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4441346/>
28. Biodistribution of Exosomes and Engineering Strategies for Targeted Delivery of Therapeutic Exosomes - PubMed, 6月 16, 2025にアクセス、<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34260047/>
29. Biodistribution of extracellular vesicles following administration into animals: A systematic review - PubMed, 6月 16, 2025にアクセス、<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34194679/>
30. of the different mechanisms of exosomes uptake. Exosome uptake occurs... | Download Scientific Diagram - ResearchGate, 6月 16, 2025にアクセス、https://www.researchgate.net/figure/of-the-different-mechanisms-of-exosomes-uptake-Exosome-uptake-occurs-in-one-of-three_fig3_348880278
31. Full article: Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake, 6月 16, 2025にアクセス、<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/jev.v3.24641>
32. pmc.ncbi.nlm.nih.gov, 6月 16, 2025にアクセス、<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5957004/#:~:text=Viral%20and%20bacterial%20pathogens%20can,distant%20cells%20and%20systemic%20responses>
33. Exosomes in viral infection: Effects for pathogenesis and treatment strategies, 6月 16, 2025にアクセス、https://www.researchgate.net/publication/377267287_Exosomes_in_viral_infection_Effects_for_pathogenesis_and_treatment_strategies
34. Exosome and virus infection - Frontiers, 6月 16, 2025にアクセス、<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1154217/full>
35. Role of Extracellular Vesicles in Viral and Bacterial Infections: Pathogenesis, Diagnostics, and Therapeutics - Bibliothèque nationale - a-z.lu, 6月 16, 2025にアクセス、https://www.a-z.lu/discovery/fulldisplay?docid=cdi_pubmedcentral_primary_oai_pubmedcentral_nih_gov_5957004&context=PC&vid=352LUX_BNL:BIBNET_UNION&lang=fr&search_scope=DN_and_CI_UCV&adaptor=Primo%20Central&tab=DiscoveryNetwork_UCV&query=creator%2Cexact%2C%20Hu%2C%20Ye%20%2CAND&facet=creator%2Cexact%2C%20Hu%2C%20Ye%20&mode=advanced&offset=0
36. Exosome and virus infection - PMC - PubMed Central, 6月 16, 2025にアクセス、<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10098074/>
37. Exosomal MicroRNA and Protein Profiles of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Cells - MDPI, 6月 16, 2025にアクセス、<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/17/13098>
38. Exosomal miR-142-3p secreted by hepatitis B virus (HBV)-hepatocellular carcinoma (HCC) cells promotes ferroptosis of M1-type macrophages through SLC3A2 and the mechanism of HCC progression - Journal of Gastrointestinal Oncology, 6月 16, 2025にアクセス、<https://jgo.amegroups.org/article/view/63455/html>
39. Extracellular Vesicles in Viral Liver Diseases - PMC, 6月 16, 2025にアクセス、<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11598962/>
40. Exosomal MicroRNA and Protein Profiles of Hepatitis B Virus-Related

- Hepatocellular Carcinoma Cells - PubMed, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37685904/>
41. Exosomal MicroRNA and Protein Profiles of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Cells (Journal Article) | NSF PAGES, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://par.nsf.gov/biblio/10511220-exosomal-microrna-protein-profiles-hepatitis-virus-related-hepatocellular-carcinoma-cells>
 42. The Role of Exosomes in Viral Hepatitis and Its Associated Liver Diseases - Frontiers, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.782485/full>
 43. Hepatocyte exosomes mediate liver repair and regeneration via sphingosine-1-phosphate, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4843792/>
 44. Exosomes from Hepatitis C Infected Patients Transmit HCV Infection and Contain Replication Competent Viral RNA in Complex with Ago2-miR122-HSP90 | PLOS Pathogens, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004424>
 45. Exosomes from HCV J6/JFH-1 infected Huh7.5 cells transmit HCV infection... | Download Scientific Diagram - ResearchGate, 6月 16, 2025にアクセス、
https://www.researchgate.net/figure/Exosomes-from-HCV-J6-JFH-1-infected-Huh75-cells-transmit-HCV-infection-to-the-human_fig3_266571924
 46. Bacterial Extracellular Vesicles: Emerging Mediators of ... - Frontiers, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2025.1620829/full>
 47. Gut microbiota-derived extracellular vesicles form a distinct entity from gut microbiota | mSystems - ASM Journals, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://journals.asm.org/doi/10.1128/msystems.00311-25>
 48. Crosstalk between gut microbiota and metastasis in colorectal cancer: implication of neutrophil extracellular traps - Frontiers, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1296783/full>
 49. The emerging role of bacterial extracellular vesicles in human cancers - PMC, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11460218/>
 50. Bacterial Extracellular Vesicles in Oncology: Molecular Mechanisms and Future Clinical Applications - PMC - PubMed Central, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12153730/>
 51. Bacterial Extracellular Vesicles in Gastrointestinal Tract Cancer: An Unexplored Territory, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/21/5450>
 52. Stephen Gould - Exosome Biogenesis and the Budding of Proteins and Viruses - YouTube, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.youtube.com/watch?v=x42qw4QQR1k>
 53. Pathogens in Exosomes - YouTube, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.youtube.com/watch?v=gFTaITfnfqQ>

54. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation ..., 6月 16, 2025にアクセス、<https://vivo.weill.cornell.edu/display/pubid25985394>
55. A review on exosome-based cancer therapy - OAE Publishing Inc., 6月 16, 2025にアクセス、<https://www.oaepublish.com/articles/2394-4722.2020.79>
56. The regulatory role and mechanism of exosomes in hepatic fibrosis - PMC - PubMed Central, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10722150/>
57. H-TEX-mediated signaling between hepatocellular carcinoma cells and macrophages and exosome-targeted therapy for hepatocellular carcinoma - Frontiers, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.997726/epub>
58. Exosomes in chronic liver disease | Request PDF - ResearchGate, 6月 16, 2025にアクセス、
https://www.researchgate.net/publication/366831217_EXOSOMES_IN_CHRONIC_LIVER_DISEASE
59. The Role of Extracellular Vesicles in Liver Pathogenesis - PMC, 6月 16, 2025にアクセス、<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9552020/>
60. Alcohol Promotes Exosome Biogenesis and Release via Modulating Rabs and miR-192 Expression in Human Hepatocytes - Frontiers, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2021.787356/full>
61. Role of nuclear Met-derived exosomes in hepatocellular carcinoma metastasis and lung premetastatic niche formation | Request PDF - ResearchGate, 6月 16, 2025にアクセス、
https://www.researchgate.net/publication/305336791_Role_of_nuclear_Met-derived_exosomes_in_hepatocellular_carcinoma_metastasis_and_lung_premetastatic_niche_formation
62. Hypoxia-induced exosomes facilitate lung pre- metastatic niche ..., 6月 16, 2025にアクセス、<https://www.ijbs.com/v19p4744.pdf>
63. Tumour-secreted exosomes in metastasis and their potential use in liquid biopsies by Hector Peinado - YouTube, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.youtube.com/watch?v=0Scz5yMXLBY>
64. Exosomes Exploiting The Diagnostic And Therapeutic Potential Of Nature'S Biological Nanoparticles - YouTube, 6月 16, 2025にアクセス、
<https://www.youtube.com/watch?v=A3V2BpvOOo4>
65. Are Exosomes A New Technology? - Oncology Support Network - YouTube, 6月 16, 2025にアクセス、https://www.youtube.com/watch?v=tv-Rw40t_q4
66. Common Challenges in Extracellular Vesicle Research - YouTube, 6月 16, 2025にアクセス、<https://www.youtube.com/watch?v=BX1jRrZdZKY>
67. Extracellular vesicles and the metastatic niche in liquid biopsy - YouTube, 6月 16, 2025にアクセス、<https://www.youtube.com/watch?v=lqxC22WJ-w4>