

令和3年3月16日

東北大学大学院生命科学研究科
科学技術振興機構(JST)

一つの細胞が異なるエクソソームを分泌する 分子機構の発見

～新たながん治療薬開発への応用に期待～

【発表のポイント】

- 私達の体を構成する細胞は、細胞外に向け小胞(エクソソーム)を分泌し、周囲の細胞の増殖や分化を制御
- 単一の細胞が性質の異なるエクソソームを分泌することを発見し、異なるエクソソームの形成を制御する分子機構を解明
- エクソソームはがん細胞の増殖や浸潤にも関与することから、本発見のがん治療薬への応用も期待

【概要】

体を構成するほぼ全ての細胞は、エクソソーム*1(細胞外の小胞)を分泌し、周囲の細胞や組織、器官の恒常性を調節しています。また、エクソソームはがんなどの病態とも密接に関連することから、その生理機能に関する研究が急速に進展しています。その一方で、性質の異なるエクソソームが同一の細胞内で生まれる詳細な分子機構は明らかではありませんでした。

東北大学大学院生命科学研究科の松井貴英助教、福田光則教授らの研究グループは、単一の細胞から性質の異なるエクソソームが相反する方向へ分泌されることを発見し、それらを生み出す二つの分子機構を解明しました。本研究は、一つの細胞が二つの異なるエクソソームを形成する分子機構の使い分けを解明した初めての報告です。本研究で解明した形成機構が、がん細胞でも機能することを検証できれば、がん転移に関わるエクソソーム形成を特異的に阻害するなど新しい疾患治療薬の開発へと応用されることが期待されます。

本研究成果は、2021年3月16日付けで、英国の国際科学誌『EMBO Reports』の電子版に掲載されます。

【背景】

エクソソームは細胞外に存在する膜に覆われた小胞で、多胞体と呼ばれる内側に多数の小胞を含む細胞小器官が細胞膜と融合し、内部の小胞が細胞外へと分泌されることで生じます（**図1**）。エクソソームにはタンパク質、核酸、脂質などの様々な生理活性物質が含まれており、近年、新たな細胞間コミュニケーションの手段として注目されています。

最近、血液や尿などの体液中には、内容物や大きさの異なる様々なエクソソームが存在することが明らかになっています。これまで、このようなエクソソームの多様性は、分泌する細胞種の違いにより生じると考えられていましたが、実際には同一の細胞からも性質の異なるエクソソームが分泌されることがわかってきました。しかしこれまで、エクソソームの多様性を解析するためのモデルやツールがほとんど確立されておらず、どのようにして一つの細胞の中で異なるエクソソームが形成されるのか、その詳細な分子機構は未解明のままでした。

【研究成果】

研究グループでは、体や器官の表面に存在し、体の内外を分ける役割を持つ上皮細胞（MDCK細胞*2）を用いて、生体の内側（側底膜）方向、生体の外側（頂端膜）方向から分泌されるエクソソームを別個に回収し、内容物の違いを検討しました。その結果、二つのエクソソームではタンパク質組成が大きく異なっていることを発見しました（**図2**）。すなわち、MDCK細胞は異なる性質のエクソソームを生み出す仕組みを研究する上で、有用なモデル細胞と言えます。

このMDCK細胞を用いた詳細な解析から、側底膜側から分泌されるエクソソームの形成にはセラミド*3と呼ばれる脂質が、頂端膜側から分泌されるエクソソームの形成にはALIX*4と呼ばれるタンパク質の機能が必要であることを突き止めました。実際に、セラミドの形成を薬理的に阻害すると、頂端膜側のエクソソーム分泌には影響を与えずに、側底膜側からのエクソソームの分泌のみが阻害されました。一方、ALIXの発現量を人為的に減少させると、側底膜側からのエクソソームの分泌には影響を与えずに、頂端膜側からのエクソソームの分泌のみが阻害されました（**図3**）。さらに、セラミドの形成とALIXの機能を同時に阻害しても、相乗効果は全く見られないことから、両者は独立に働いている（=別々にエクソソームの形成を制御する）ことが強く示唆されます（**図4**）。本研究は、単一の細胞内で、異なる分子機構により異なる性質のエクソソームが生み出されることを示した初めての報告となります。

【今後の展開】

近年、一部のがん細胞は自身の増殖、転移のために、周辺の細胞に向けてエクソソームを分泌し、受容した細胞のがん化を誘導することがわかってきてい

ます。本研究で解明した二種類のエクソソームの形成機構が、がん細胞でも機能しているかを検証することで、どちらのエクソソームの形成機構ががん細胞の増殖や転移に関与するのかが明らかになるものと考えられます。また、将来的には、これらの形成機構を制御することで新たながん治療薬開発への応用に発展することも期待されます。

※本研究成果は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 CREST「細胞外小胞の形成・分泌とその異質性を生み出す分子機構の解明～人工細胞外小胞への展開（JPMJCR17H4）」（研究代表者：福田光則 東北大学大学院生命科学研究科教授）、独立行政法人日本学術振興会・学術研究助成基金助成金 研究活動スタート支援「エクソソームの多様性を生み出す細胞内小胞輸送経路の解明（19K21174）」（研究代表者：松井貴英 東北大学大学院生命科学研究科助教）、花王芸術・科学財団 花王科学奨励賞などのサポートによるものです。

【用語説明】

*1 エクソソーム

細胞内に由来する直径 50~200 nm 程度 (1 nm = 1 mm の 100 万分の 1) の細胞外の小胞。細胞内の多胞体が細胞膜と融合することで、多胞体内の小胞が細胞外へと分泌されます (図1参照)。この分泌された細胞外の小胞のことをエクソソームと呼びます。一般的なホルモンなどの分泌では、ホルモンを含む分泌小胞が細胞膜と融合することで、内容物のみが細胞外へと分泌されますが、エクソソームは膜に覆われた状態で、「小胞ごと分泌」される点が大きく異なります。

*2 MDCK 細胞

イヌの腎臓尿細管上皮由来の細胞株。尿側 (生体の外側) に頂端膜 (図2の赤い膜)、基底膜側 (生体の内側) に側底膜 (図2の青い膜)、と呼ばれる性質の異なる二種類の細胞膜を持ちます。両者は、密着結合と呼ばれる特殊な細胞構造によって空間的、物理的に隔てられているため、それぞれの膜から分泌されたエクソソームを別個に回収することができます。

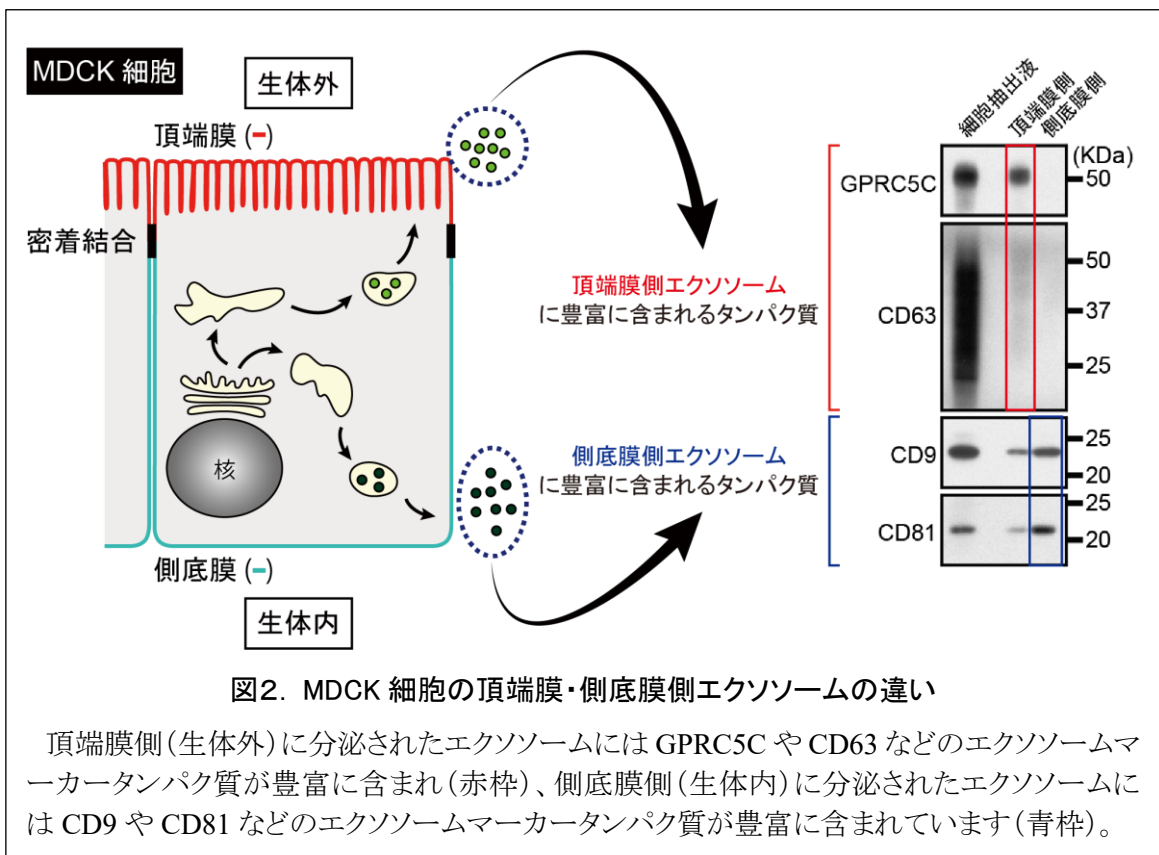
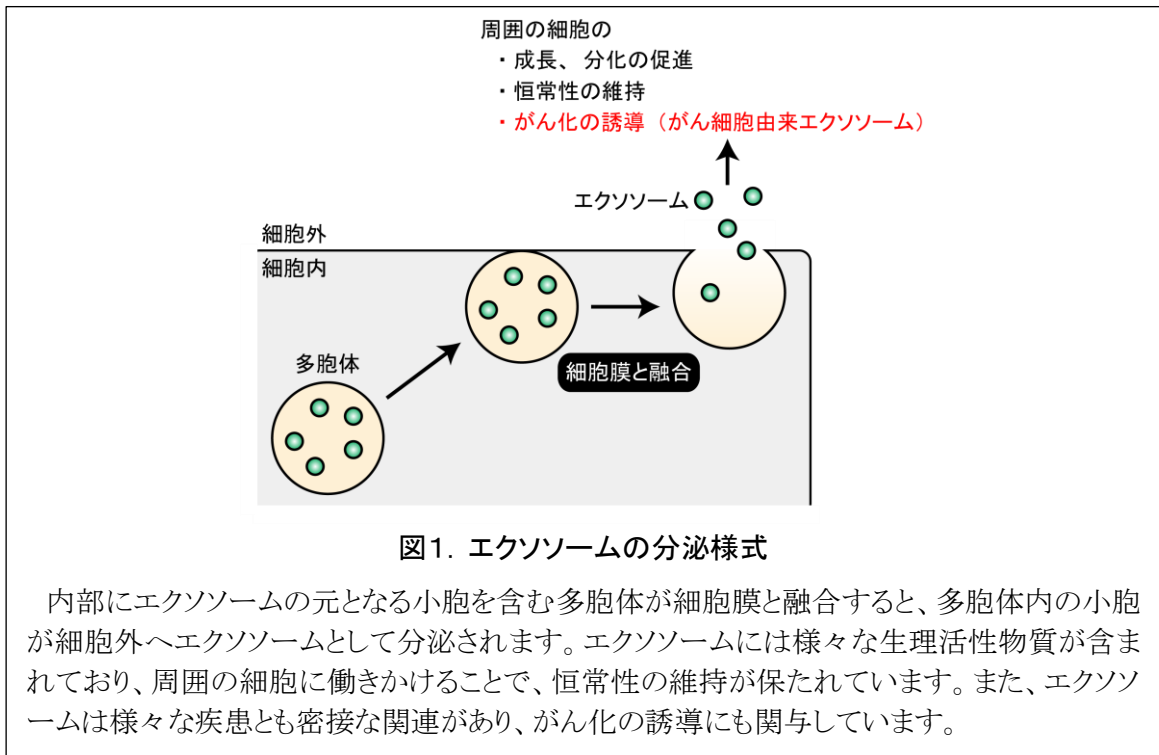
*3 セラミド

細胞内に存在するスフィンゴ脂質の一種。細胞膜や多胞体膜に多く存在し、膜の曲がり度合い (曲率) を制御することが知られています。セラミドはスフィンゴミエリナーゼと呼ばれる酵素によって形成され、本研究では GW4869 という特異的な阻害剤を用いてその活性を阻害しています。

*4 ALIX

多胞体膜上に特異的に存在するタンパク質。Syndecan1、Syntenin1 と呼ばれる二つのタンパク質と三者複合体を形成することで、多胞体でのエクソソームの形成を制御します。

【図及び説明】



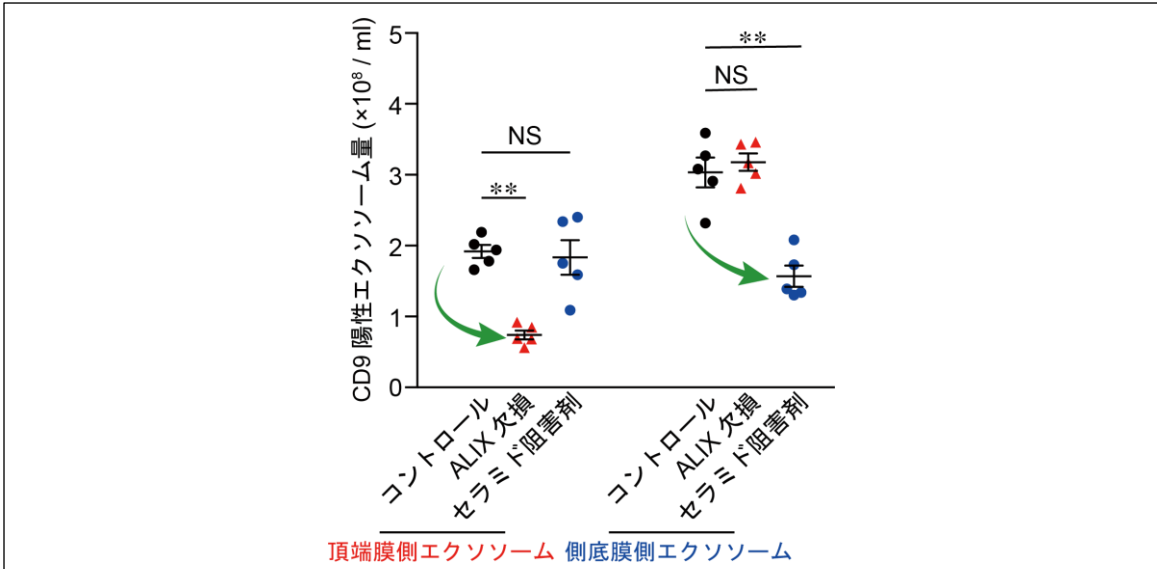


図3. 頂端膜側エクソソーム、側底膜側エクソソームの分泌阻害

ALIX の欠損により、頂端膜側のエクソソーム分泌が阻害されますが、側底膜側のエクソソーム分泌は阻害されません（左側）。一方、セラミド形成の阻害剤処理により、頂端膜側のエクソソーム分泌は影響を受けませんが、側底膜側のエクソソーム分泌は阻害されます（右側）。従って、ALIX は頂端膜側のエクソソーム形成に、セラミドは側底膜側のエクソソーム形成に必要と考えられます。

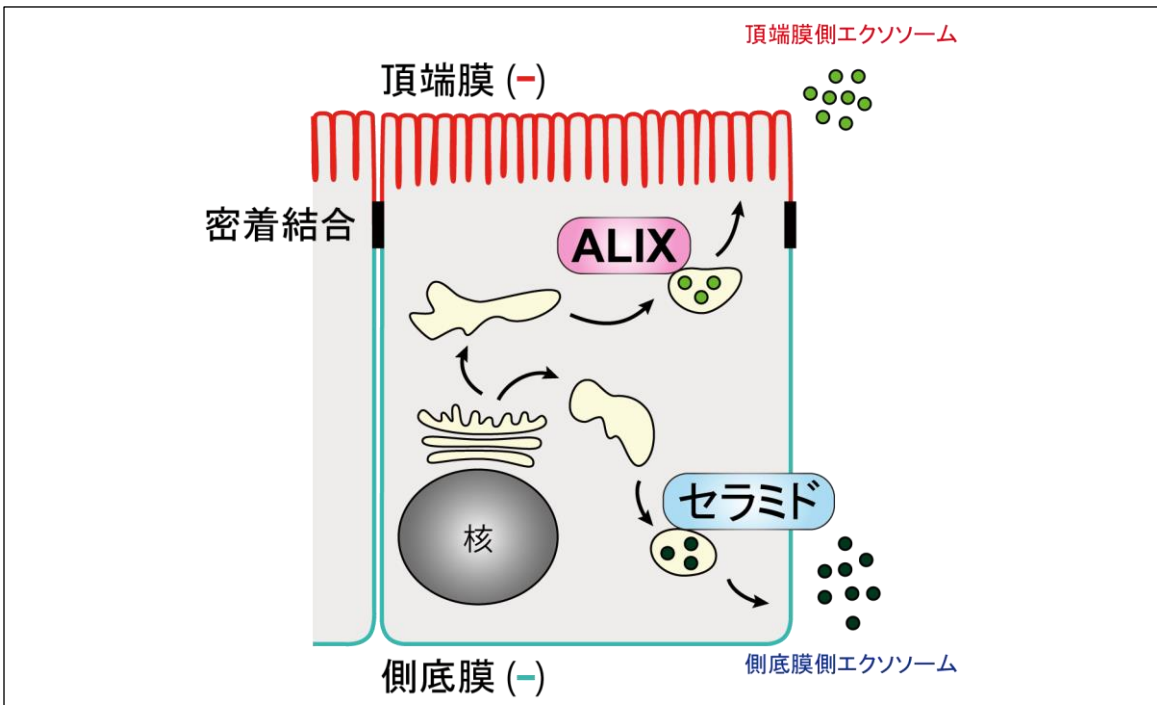


図4. MDCK 細胞から分泌される性質の異なるエクソソームの形成機構

MDCK 細胞は頂端膜側、側底膜側から性質の異なるエクソソームを分泌しており、頂端膜側から分泌されるエクソソーム形成は ALIX が、側底膜側から分泌されるエクソソーム形成はセラミドがそれぞれ制御しています。

【論文題目】

題目: ALIX and ceramide differentially control polarized small extracellular vesicle release from epithelial cells

著者: Takahide Matsui, Futaba Osaki, Shu Hiragi, Yuriko Sakamaki & Mitsunori Fukuda

筆頭著者情報: 松井貴英 (東北大学大学院生命科学研究科)

雑誌: *EMBO Reports* 22, e51475

DOI: 10.15252/embr.202051475

URL: <https://www.embopress.org/doi/10.15252/embr.202051475>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 松井 貴英 (まつい たかひで)

電話番号: 022-795-3641

Eメール: takahide.matsui.c1@tohoku.ac.jp

東北大学大学院生命科学研究科

担当 福田 光則 (ふくだ みつのり)

電話番号: 022-795-7731

Eメール: nori@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

電話番号: 03-5214-8404 FAX: 03-5214-8432

Eメール: jstkoho@jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーション
シヨングループ

担当 保田 睦子 (やすだ むつこ)

電話番号: 03-3512-3524 FAX: 03-3222-2064

Eメール: crest@jst.go.jp