

細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創
出

2018 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

鈴木 健一

岐阜大学 糖鎖生命コア研究所
教授

高精度 1 分子観察によるエクソソーム膜動態の解明

主たる共同研究者:

安藤 弘宗 (岐阜大学 糖鎖生命コア研究所 教授)
木塚 康彦 (岐阜大学 糖鎖生命コア研究所 教授)
許 岩 (大阪公立大学 大学院工学研究科 准教授)
花島 慎弥 (鳥取大学 工学部 教授)

研究成果の概要

がん細胞由来の細胞外小胞は、他臓器の細胞に取り込まれた後に、がん細胞が転移しやすい環境を形成すると言われている。エクソソームと標的細胞との結合には、インテグリンと細胞外マトリックスが関与し、エクソソーム膜上のインテグリンの種類が、標的細胞を決めると報告されているが、直接的な証拠がなかった。一方、エクソソーム膜には、ラフト脂質、中でも糖脂質ガングリオシドが濃縮していて、インテグリン活性を制御することが知られている。しかし、エクソソームに関する分子レベルの機構は不明である。本研究では、エクソソームと標的細胞の結合、取り込み機構、取り込み後のエクソソーム由来分子の機能発現を解明する。

今年度、鈴木 G は、独自開発した超解像・1分子観察法により、細胞外小胞が誘起したシグナル伝達が、それ自身の取り込みを促進することを見出した。また、細胞外小胞は、その調整法や粒径によらず、ECM への選択性があることを発見した。細胞外小胞内標的細胞への結合を制御する因子を詳細に明らかにした。また、安藤 G は、GD2, GD3 などの光反応性プローブを合成に成功し、鈴木 G がインテグリンとの反応を検証中である。花島 G は、ナノディスク上でインテグリンβ1 と同位体標識ガングリオシドの相互作用を計測する準備を進めた。木塚 G は、インテグリンの N 型糖鎖の解析を進めた。また、糖転移酵素欠損細胞株を樹立し、その細胞由来の細胞外小胞の ECM への結合を鈴木 G が評価している。また、許 G は、ナノ流体デバイスの中でも、特別な aifa 構造を用いて、細胞外小胞を粒径ごとに分画することに成功した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) M. Takahashi, N. Komura, Y. Yoshida, E. Yamaguchi, A. Hasegawa, H.N. Tanaka, A. Imamura, H. Ishida, K. G. N. Suzuki, H. Ando. “Development of lacto-series ganglioside fluorescent probe using late-stage sialylation and behavior analysis with single-molecule imaging”, RSC Chemical Biology, vol. 3, No. 7, pp. 868-885, 2022.
- 2) T. Hirata, Y. Harada, K. M. Hirose, Y. Tokoro, K. G. N. Suzuki, Y. Kizuka. “N-acetylglucosaminyltransferase-V (GnT-V)-enriched small extracellular vesicles mediate N-glycan remodeling in recipient cells”, iScience, vol. 26, No. 1, 105747, 2022.
- 3) T. Yasuda, H. Watanabe, K. M. Hirose, K. G. N. Suzuki, K. Suga, S. Hanashima. “Fluorescence spectroscopic analysis of lateral and transbilayer fluidity of exosome membrane”, Langmuir, vol. 38, No. 48, pp. 14695-14703, 2022.
- 4) H. Kawagishi, S. Funano, Y. Tanaka, Y. Xu. “Flexible glass-based hybrid nanofluidic device to enable the active regulation of single-molecule flows”, Nano Letters, vol. 23, No. 6, pp. 2210-2218, 2023.