

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

二木 史朗

京都大学 化学研究所
教授

細胞外微粒子の細胞内運命の解析と制御

主たる共同研究者:

江口 暁子 (三重大学 大学院医学系研究科 特任准教授)

中瀬 生彦 (大阪公立大学 大学院理学研究科 教授)

新留 琢郎 (熊本大学 大学院先端科学研究部 教授)

森井 孝 (京都大学 エネルギー理工学研究所 教授)

研究成果の概要

外因性・内因性の微粒子の細胞内取り込み様式を検証し、効果的な細胞内微粒子送達系を樹立することを目的に、本年度は以下の成果をあげた。

- (i) コアセルベートを介する抗体の細胞内一気注入: IgG の Fc 領域に結合性を有するペプチド FcBP と高分子送達ペプチド L17E の 3 量体とのコンジュゲート FcB(L17E)₃ と Alexa Fluor 488 標識 IgG (IgG-Alexa)との混合により形成されたコアセルベートにより、細胞内に IgG が一気注入されることを見出した。アクチン駆動性の細胞膜構造変化の関与も同時に見出した[1]。
- (ii) マクロピノソーム多元同時センサー系: 70 kDa デキストラン上に 3 種類の蛍光色素、ならびに、カテプシン B による切断で蛍光を発する配列を搭載した新規センサーを調製し、マクロピノソーム内の pH とカテプシン活性のリアルタイム同時検出に成功した。
- (iii) マクロピノサイトーシス関連遺伝子の探索: EGFR を高発現する A431 細胞において、ATP2B4 (細胞膜 Ca²⁺ポンプ)とマクロピノサイトーシスの関連が示唆された。
- (iv) マクロファージへの微粒子選択的送達: ジスルフィラム内包ポリ乳酸ナノ粒子がマクロピノサイトーシスによりマクロファージ由来初代培養細胞に取り込まれ、炎症抑制効果を発揮することを見出した。肝炎モデルマウスにこのナノ粒子を投与した結果、肝臓への集積と肝マクロファージとの共局在、肝炎の抑制が確認された。
- (v) 内在性微粒子の細胞内取り込み経路の探索: 障害肝細胞由来微粒子の細胞への取り込みは、マクロピノサイトーシスを含む複数のエンドサイトーシス経路が利用されていることや、主となる取り込み経路は標的細胞により異なることを見出した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Iwata et al, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 19804-19812.