

「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」  
平成 29 年度採択研究代表者

H29 年度 実績報告書
-----------------

秋吉 一成

京都大学大学院工学研究科  
教授

糖鎖を基軸とするエクソソームの多様性解析と  
生体応答・制御のための基盤研究

## § 1. 研究実施体制

### (1) 京大(秋吉)グループ

- ① 研究代表者:秋吉 一成 (京都大学大学院工学研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・エクソソーム表層の糖鎖プロファイリング手法の確立
  - ・エクソソーム糖鎖の多様性に基づく分離、分類手法の確立と機能制御法の開発

### (2) 産総研グループ

- ① 主たる共同研究者:平林 淳 (産業技術総合研究所創薬基盤研究部門 首席研究員)
- ② 研究項目
  - ・レクチン工学を基盤としたエクソソーム糖鎖解析技術の開発

### (3) 三重大グループ

- ① 主たる共同研究者:瀬尾 尚宏 (三重大学大学院医学系研究科 特任講師)
- ② 研究項目
  - ・免疫細胞エクソソームの生体応答解析

### (4) 中部大グループ

- ① 主たる共同研究者:古川 鋼一 (中部大学生命健康科学部 教授)
- ② 研究項目
  - ・糖脂質リモデリングがん由来エクソソームの生体応答解析

(5)京大(大塚)グループ

① 主たる共同研究者:大塚 浩二 (京都大学大学院工学研究科 教授)

② 研究項目

・糖鎖認識に基づくエクソソームの高選択分離法の開発

## § 2. 研究実施の概要

近年、細胞外小胞であるエクソソームが、生理活性タンパク質や核酸(mRNA, miRNA)などの情報分子を輸送する細胞間情報伝達におけるシャトルとして、様々な生命現象に関与していることが明らかになってきた。しかし、エクソソームの多様性のために、分離、構造解析から機能解析技術まで、様々な課題が残されている。これまでにエクソソームを構成するタンパク質や核酸の構造、機能解析は急速に進展してきている。一方で、細胞表層の糖鎖は、細胞の種類、発生、分化、がんなどの悪性度などによって変化し、細胞の顔として様々な生体応答に関与していることが知られているが、エクソソームの糖鎖に関する機能はほとんど明らかになっていない。

本研究では、エクソソームの多様性を表す指標としてのエクソソーム表層糖鎖に着目し、その糖鎖プロファイリング技術の確立と糖鎖基盤分離システムの開発を行う。さらに、表層糖鎖の情報をコードしたエクソソームの新規サブクラス分類手法を提案し、エクソソーム糖鎖を介したシグナル伝達・生理機能の分子メカニズム解析とその制御のための基盤技術開発研究を推進する。具体的には、以下の4つの項目について研究を行なっている。

- 1) エクソソーム膜の糖鎖解析手法の確立(糖鎖プロファイリング)、
- 2) エクソソーム膜糖鎖の多様性に基づく分離、分類手法の確立(糖鎖基盤分離技術開発)、
- 3) エクソソーム膜糖鎖を介した生体応答機能の解析(生体応答解析)、
- 4) エクソソーム機能操作のための基盤技術開発(機能操作)。

産総研平林 G らにより開発されたエバネッセント波を用いた蛍光励起検出法による日本独自のレクチンアレイを用いて、エクソソームを破壊することなくその表層糖鎖情報を直接高感度で得られ、エクソソーム表層糖鎖構造のプロファイリングが可能であること、細胞の種類により表層糖鎖が異なることを明らかにしつつある。また、種々の糖脂質、ガングリオシドを高発現するがん細胞由来エクソソームに関して、糖脂質の分子種の組成、糖鎖の差異に基づいて、エクソソームの組成と膜分子のソーティングが変わる現象を見出し、詳細を検討している。さらに、シアル酸を多く提示しているエクソソームと細胞との相互作用や皮下投与によるリンパ節移行実験などにより、エクソソーム表層の糖鎖が細胞内取り込み、体内動態、組織分布などに重要であることを明らかにしつつある。

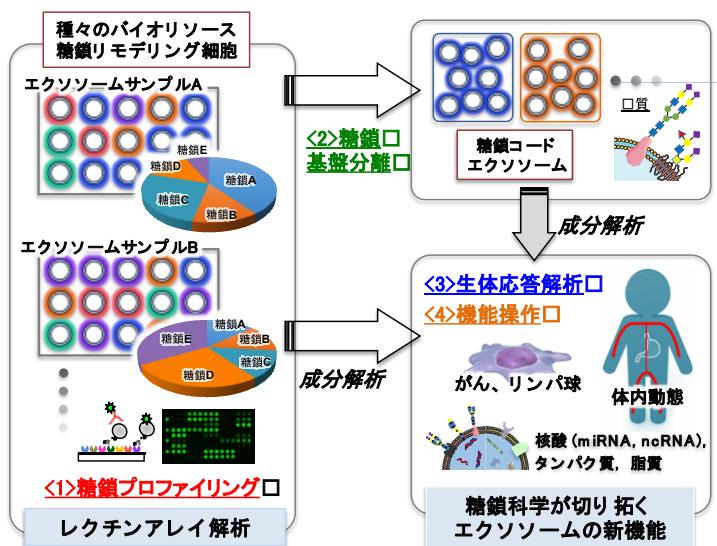


図1 本研究の概要

象を見出し、詳細を検討している。さらに、シアル酸を多く提示しているエクソソームと細胞との相互作用や皮下投与によるリンパ節移行実験などにより、エクソソーム表層の糖鎖が細胞内取り込み、体内動態、組織分布などに重要であることを明らかにしつつある。