

澤田 誠

名古屋大学環境医学研究所
教授

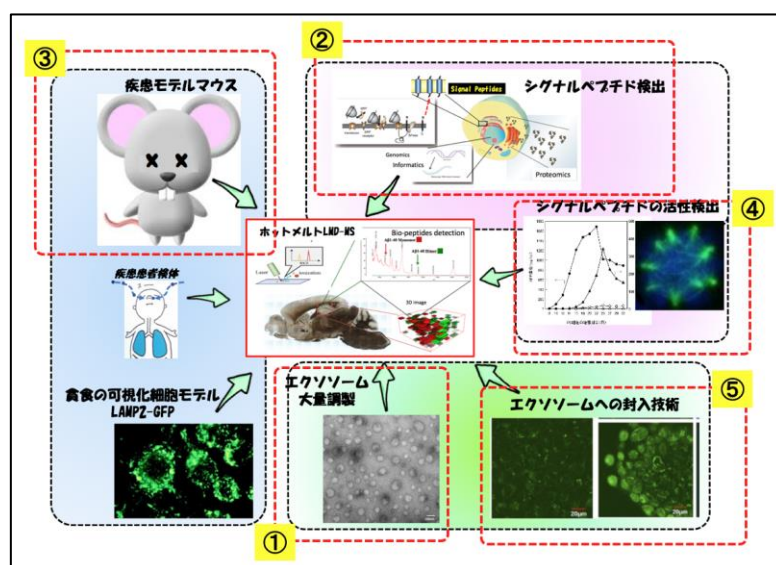
シグナルペプチド:細胞外微粒子機能の新規マーカー

§ 1. 研究成果の概要

環境中の微粒子は様々な生体作用を誘発し同時に生体もエクソソームと呼ばれる生体由来微粒子を産生して防御反応などの生体応答が生じます。私たちは独自に開発したホットメルト-質量分析法でこのエクソソーム中に多量のペプチド分子が含まれていることを見出しました。検出されたペプチドの中には種々の生物活性を持つものがあり、エクソソームが担う生体調節機構の一端を担っている可能性があります。そこで、(1) 微粒子を効率よくとり出せる技術と組み合わせて質量分析を行って特異的なペプチドを同定する、(2) 細胞間の調節機能を担っているペプチドの本態を明らかにし領域が目指している細胞外微粒子に起因する生命現象の解明に貢献、さらに、(3) ペプチドなどの高分子を効率よくエクソソームに封入する技術を使ってエクソソームが持っている標的化機能を利用した新規な生体機能制御法の開発を目指して研究を行います。

右図は研究計画の項目を図示したのですが、2018 年度は赤点線枠で囲った①～⑤の項目について検討して計画に沿った進展が得られました。

具体的には、①について、超遠心法を使ってヒト由来材料から高純度なエクソソームを大量にできるようにな



った、②について、精製したエクソソーム抽出物を分画することによってこれまで同定されていないペプチドを検出することができるようになったこと、転移性が高いがん細胞由来のエクソソーム分画には低転移性がん細胞にないピークがあることを検出したこと、③について、肺の障害や発がんを誘発する細胞外微粒子による疾患のモデルマウスを作成してその病変における貪食細胞や炎症細胞の動体を特定できるようになったこと、④については、がん細胞の増殖抑制にシグナルペプチドが有効性を示したこと、つまりエクソソーム中に含まれて細胞外に放出されることが予想される新たな生物活性制御因子としてシグナルペプチドの活性が発見できた、⑤について、人工封入型のエクソソームを作るための空胞化に有効な因子の配列をある程度絞り込めたことなど、研究プロジェクトが着実に推進していると言えます。

【代表的な原著論文】

1. Masaya Hagiwara, Ikuhiko Nakase, "Epidermal growth factor induced macropinocytosis directs branch formation of lung epithelial cells", *Biochem, Biophys. Res. Commun.*, 507(1-4), pp297-303, 2018
2. Takatani Y, Ono K, Suzuki H, Inaba M, Sawada M, Matsuda N. Inducible nitric oxide synthase during the late phase of sepsis is associated with hypothermia and immune cell migration. *Lab Invest.*, 98(5), pp629-639, 2018
3. Teramachi R, Kondoh Y, Kataoka K, Taniguchi H, Matsuda T, Kimura T, Yokoyama T, Yamano Y, Furukawa T, Sakamoto K, Hashimoto N, Hasegawa Y. "Outcomes with newly proposed classification of acute respiratory deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis." *Respir Med.*, 143, pp147-152, 2018

§ 2. 研究実施体制

(1)「澤田(中核)」グループ(研究機関別)

- ① 研究代表者:澤田 誠 (名古屋大学環境医学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 質量分析によるバルクエクソソームのペプチドプロファイル分析
 - ・ ホットメルト LMD 技術で細胞内顆粒を切り出す手法の開発
 - ・ エクソソーム回収精製及び大量調製:協力機関コスモバイオ

(2)「長谷川(共同研究 G1)」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者:長谷川 好規 (名古屋大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 非生物性微小粒子誘導肺傷害モデルマウスの作成
 - ・ モデルマウスからの貪食細胞、および、免疫細胞の分離

(3)「吉田(共同研究 G2)」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者:吉田 徹彦 (東亜合成株式会社先端科学研究所、所長)
- ② 研究項目
 - ・ エクソソーム内包シグナルペプチドの生物活性の解析
 - ・ シグナルペプチドの合成と安定化修飾
 - ・ ECEx の作成

(4)「宇佐美(共同研究 G3)」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者:宇佐美 徳子 (高エネルギー加速器研究機構、講師)
- ② 研究項目
 - ・ モデル貪食細胞へのX線マイクロビーム照射による細胞内小胞の除去
 - ・ 転移性がん細胞のX線マイクロビーム照射による形質変化とエクソソーム分析