

鈴木 健一

岐阜大学研究推進・社会連携機構生命の鎖統合研究センター
教授

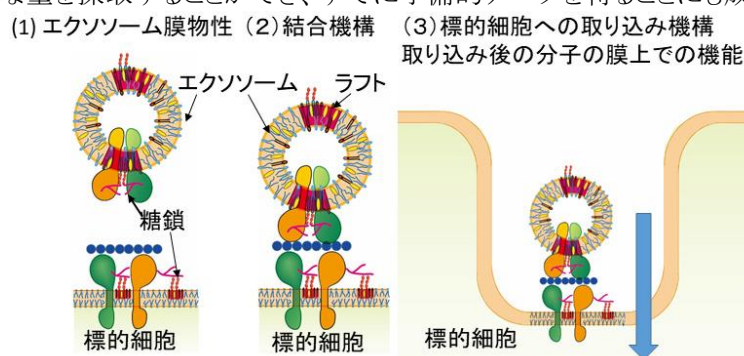
高精度 1 分子観察によるエクソソーム膜動態の解明

§ 1. 研究成果の概要

近年、細胞間でのタンパク質や核酸などの情報伝達の担い手となり、様々な生命現象を引き起こすものとして、エクソソームが注目されている。特にがん細胞由来のエクソソームは、固有の miRNA などを内包しつつ、将来のがん細胞の転移先の細胞に取り込まれた後、前転移ニッチを形成し、がん細胞が転移しやすい環境を形成していると報告されている。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する場合が多く、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。一方、最近のオミックス研究により、エクソソーム膜にはラフト親和性の脂質やタンパク質が多く含まれ、中でも糖脂質ガングリオンドが最も濃縮されている、ことが明らかになっている。しかし、標的細胞上での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、エクソソーム機能は糖鎖とラフトにより制御されるという仮説に基づき、エクソソームと標的細胞の結合、取り込み機構、標的細胞移行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、鈴木グループは、超解像・1 分子観察顕微鏡によりエクソソームの取り込み経路を明らかにするための実験系を確立した。花島グループによるエクソソームの NMR 解析には多量のエクソソームが必要であるが、十分な量を採取することができ、すでに予備的データを得ることも成功した。また、安藤グループにより合成された光反応性ガングリオンドプローブを用いて、光架橋後、質量解析や生化学アッセイを行う実験系を確立した。また、木塚グループにより、エクソソームの膜表面の様々な糖鎖改変後



に、標的細胞や細胞外マトリックスへの結合を評価する実験系も立ち上がりつつある。

【代表的な原著論文】

1. Naoko Komura, Keiichi Kato, Taro Udagawa, Sachi Asano, Hidenori Tanaka, Akihiro Imamura, Hideharu Ishida, Makoto Kiso Hiromune Ando. “Constrained sialic acid donors enable selective synthesis of α -glycosides”, *Science*, 364, pp677-680, 2019
2. Toru Matsu-ura, Hideki Shirakawa, Kenichi G. N. Suzuki, Akitoshi Miyamoto, Kotomi Sugiura, Takayuki Michikawa, Akihiro Kusumi and Katsuhiko Mikoshiba, *Sci. Rep.*, 9, 4829, 2019
3. Yo Yano, Shinya Hanashima, Tomokazu Yasuda, Hiroshi Tsuchikawa, Nobuaki Matsumori, Masanao Kinoshita, Md. Abdullah Al Sazzad, J. Peter Slotte and Michio Murata, *Biophys. J.*, 115(8), pp1530-1540, 2018

§ 2. 研究実施体制

(1)「鈴木」グループ

① 主たる共同研究者:

鈴木 健一 (岐阜大学研究推進・社会連携機構生命の鎖統合研究センター 教授)

② 研究項目

- ・高精度 1 分子イメージングによるエクソソームの結合・取り込み機構の解明
- ・エクソソーム膜物性のイメージング

(2)「安藤」グループ

① 主たる共同研究者:

安藤 弘宗 (岐阜大学研究推進・社会連携機構生命の鎖統合研究センター 教授)

② 研究項目

- ・脂質・糖脂質プローブの合成

(3)「花島」グループ

① 主たる共同研究者:花島 慎弥 (大阪大学大学院理学研究科 講師)

② 研究項目

- ・エクソソーム膜脂質の NMR 解析

(4)「木塚」グループ

① 主たる共同研究者:

木塚 康彦 (岐阜大学研究推進・社会連携機構生命の鎖統合研究センター 准教授)

② 研究項目

- ・エクソソーム膜上の N 型糖鎖の Glycomics と糖鎖構造の改変技術の開発