

山下 潤

京都大学 iPS 細胞研究所
教授

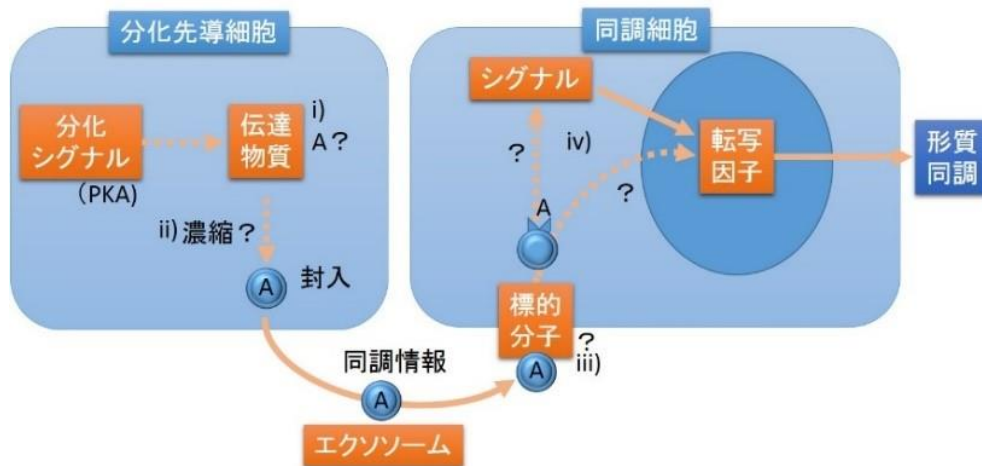
分化再生と生体恒常性を制御するエクソソームの新しい細胞同調機能
の解明とナノ粒子による生体機能制御への応用

§ 1. 研究成果の概要

研究代表者らは、多能性幹細胞の分化制御機構の研究を行って来ました。その中で、幹細胞がそれぞれの分化のスピードを細胞間で互いに調節し、分化のタイミングを同調させているらしいこと、またその同調を制御する情報がエクソソームを介してやり取りされている可能性を見いだしている。これは、「細胞は、自分自身の情報を”エクソソーム”という細胞の一部を含む小胞(小さなカプセル)に乗せて周囲の細胞に伝え、周囲の細胞も同調するよう制御している」という新しい生命現象とも考えられる。本研究課題では、そのメカニズムを解析するとともに、そのはたらきを新しいナノ粒子を用いて再現可能とすることにより、生体の様々な機能を制御する新しい方法を開発し、将来的には新しい治療法に結びつけたいと考えている。

エクソソームを介した情報の伝播と発現は、下図のような過程を経ると考えられる。そこで

- i) 分化を同調させるための情報伝達物質は何か？
 - ii) その伝達物質がどのようにエクソソーム内に濃縮・封入されるか？
 - iii) 情報を伝える先の細胞にエクソソームがどのように認識され取り込まれるか？
 - iv) エクソソームによってもたらされた情報伝達物質がどのように分化を同調させるか？
- を順次解析していくことにしている。



本年度は、昨年度に引き続き i) に関して解析を行い、エクソソーム内にある種々の物質の中で分化同調に実際に働いている情報伝達物質は何であるかを探索し、ある特定のマイクロ RNA と呼ばれる短い RNA を情報伝達物質として同定した。iv) についても解析を進め、同定したマイクロ RNA が同調細胞に取り込まれた後、分化先導細胞と同じ分子機構を活性化し、先導細胞に同調して分化させる、というメカニズムを明らかにした。さらにこうした細胞同調作用を外因性微粒子技術である PLGA ナノ粒子を用いて再現できるか検討し、同定したマイクロ RNA を含む PLGA ナノ粒子により、マウス胎仔細胞の分化を制御し細胞同調に寄与しうることを確認した。

今後は、エクソソームのリアルタイム可視化をもとにした動態解析や作用機構の解析、及び PLGA ナノ粒子等の外因性微粒子を用いた再生医療の開発などに研究を発展させていく予定である。

【代表的な原著論文】

1. Minakawa T, Kanki Y, Nakamura K, Yamashita JK, “Protein kinase A accelerates the rate of early stage differentiation of pluripotent stem cells.”, *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 524, No. 1, pp.57–63, 2020
2. Masaki Fujiwara, Tetsuya Matoba*, Jun-Ichiro Koga, Arihide Okahara, Daiki Funamoto, Kaku Nakano, Hiroyuki Tsutsui, and Kensuke Egashira, “Nanoparticle incorporating Toll-like receptor 4 inhibitor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibiting monocyte-mediated inflammation in mice.”, *Cardiovasc Res.*, vol. 115, No.7, pp. 1244–1255, 2019
3. Masaki Tokutome, Tetsuya Matoba*, Yasuhiro Nakano, Arihide Okahara, Masaki Fujiwara, Jun-Ichiro Koga, Kaku Nakano, Hiroyuki Tsutsui, and Kensuke Egashira, “Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma targeting nanomedicine promotes cardiac healing after acute myocardial infarction by skewing monocyte/macrophage polarization in preclinical animal models.”, *Cardiovasc Res.*, vol. 115, No.2, pp. 419–431. 2019

§ 2. 研究実施体制

(1) 山下グループ

① 研究代表者: 山下 潤 (京都大学 iPS 細胞研究所 教授)

② 研究項目

エクソソームによる分化同調制御機構および生体恒常性維持機構の解明

i) 同調情報伝達物質の探索・同定

ii) 情報伝達物質のエクソソームへの濃縮機構の解析

iii) エクソソームの標的分子の同定

iv) 伝達物質の同調細胞内における機能解析

(2) 的場グループ

① 主たる共同研究者: 的場 哲哉 (九州大学病院循環器内科 講師)

② 研究項目

生体内で細胞同調機能を再現するナノ粒子システムの開発

・機能性 PLGA ナノ粒子の開発

・in vitro での機能性 PLGA ナノ粒子の検証