

鈴木健一

岐阜大学研究推進・社会連携機構  
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

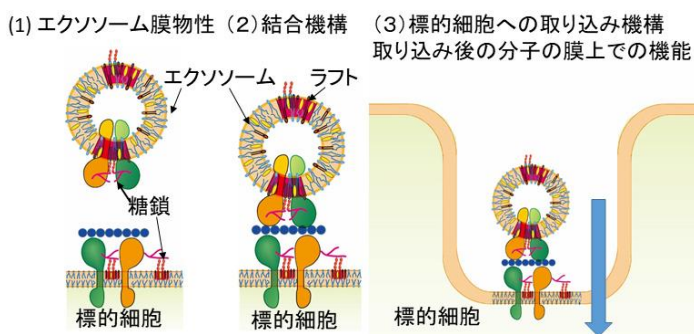
### § 1. 研究成果の概要

近年、細胞間でのタンパク質や核酸などの情報伝達分子の運搬役となって、様々な生命現象を引き起こすものとして、細胞外小胞(エクソソーム)が非常に注目されている。特にがん細胞由来のエクソソームは、固有の mRNA を内包しつつ、将来の転移先の細胞に取り込まれた後に、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シドが最も濃縮されていることが明らかになっている。ガングリオシドはインテグリン活性を制御することが知られているが、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った。

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、取り込み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 G は、超解像・1 分子観察顕微鏡と独自に開発した解析法により、がん細胞由来のエクソソームの標的細胞による取り込み経路の一部を解明した。また、マーカータンパク質の共

局在観察から、エクソソームには subtype が存在することを明らかにした。安藤 G は、シアル酸の立体選択的付加法を開発した(論文 3)。この技術で合成した光反応性ガングリオシドプローブを用いて、鈴木 G は、ガングリオシドと相互作用するインテグリン subtype の組み



合わせの一部を同定した。また、安藤 G は、固体 NMR 解析用ガングリオシドプローブの合成法を確立した。今後、花島 G が NMR 解析する。また、花島 G は、エクソソーム膜対称性やドメイン形成の NMR 解析法を確立しつつある。木塚 G は、エクソソーム中インテグリンの Glycomics 解析で N 型糖鎖構造の同定に成功した。

**【代表的な原著論文】**

1. Jyoji Morise, Kenichi G. N. Suzuki\* (\*corresponding author), Ayaka Kitagawa, Yoshihiko Wakazono, Kogo Takamiya, Taka A. Tsunoyama, Yuri L. Nemoto, Hiromu Takematsu, Akihiro Kusumi\*, Shogo Oka\*. “AMPA receptors in the synapse turnover by monomer diffusion.” *Nature Communications*, vol. 10, 5245, 2019.
2. Miyako Nakano, Sushil Mishra, Yuko Tokoro, Keiko Sato, Kazuki Nakajima, Yoshiaki Yamaguchi, Naoyuki Taniguchi, Yasuhiko Kizuka\* (\*corresponding author). “Bisecting GlcNAc is a general suppressor of terminal modification of N-glycan.” *Mol. Cell. Proteomics*, vol. 18, 2044–2057, 2019.
3. Naoko Komura, Keiichi Kato, Taro Udagawa, Sachi Asano, Hidenori Tanaka, Akihiro Imamura, Hideharu Ishida, Makoto Kiso, Hiromune Ando\* (\*corresponding author). “Constrained sialic acid donors enable selective synthesis of • -glycosides.” *Science*, vol. 364, 677–680, 2019.

## § 2. 研究実施体制

### (1) 鈴木グループ

- ① 研究代表者: 鈴木 健一 (岐阜大学高等研究院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