

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

2017年度年度採択研究代表者

2020年度 年次報告書
-----------------

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ます。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ます。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ます。

そこで現在、

- 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？
- を順次解析しています。

本年度までに、分化先導細胞由来のエクソソーム内に存在する特定のマイクロ RNA が、分化同調現象を引き起こしていることを明らかにしました。さらに同現象を外因性微粒子技術に応用し、同マイクロ RNA を含む PLGA ナノ粒子が、マウス胎仔細胞の分化誘導や成体における心機能回復に寄与しうることを示しました。また、新しいエクソソームのリアルタイムでの可視化に取り組み、隣接する細胞間でのエクソソームのやりとりを捉えることにも成功しました。

今後は、こうしたエクソソームの動態や細胞同調がさらに多くの生命現象において寄与していること、それら現象の再生医療等への応用の可能性などを検討していく予定です。

## § 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
  1. エクソソームの分化同調制御機構の解明
    - 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
    - v) 分化同調機構の再生医療等への応用の可能性の検討
    - vi) 近接細胞間におけるエクソソーム授受のライブイメージングと細胞形質の同調
  2. エクソソームによる細胞同調機構の生体機能維持における意義の解明

(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しうるナノ粒子システムの開発
  - i) 機能性 PLGA ナノ粒子の開発
  - ii) MicroRNA 封入リポソームの作成 (千葉大学・秋田グループとの共同研究)
  - iii) in vitro での機能性 PLGA ナノ粒子の薬物動態の検証
  - iv) 病態モデルでの内因性エクソソーム動態の検討
  - v) 病態モデルでの機能性 PLGA ナノ粒子の検証

【代表的な原著論文情報】

Minakawa T, Matoba T, Ishidate F, Fujiwara TK, Takehana S, Tabata Y, \*Yamashita JK.  
Extracellular vesicles synchronize cellular phenotypes of differentiating cells.  
**J Extracell Vesicles.** 10:e12147, 2021