

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

2020年度
年次報告書

2018年度採択研究代表者

華山 力成

金沢大学 ナノ生命科学研究所
教授

微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御

§ 1. 研究成果の概要

本研究では、微粒子に対する生体応答に共通する原理の発見や、それらの相乗効果による生命現象を解明し制御することを目指している。本年度は、これまでに確立した解析技術を用いて、各微粒子による生体応答の機序を解析した。

● 癌進展におけるエクソソームの役割の解明

これまでに同定したエクソソームの生成制御分子を欠損させた癌細胞を用いて、神経膠腫や骨肉腫がエクソソームを介して浸潤・転移する機序を明らかにした。また、死滅した白血病細胞から放出されるエクソソームが、造血幹細胞の造血能力を低下させることを見出した。

● エアロゾルの生体内解析技術の開発

エアロゾルの細胞応答を解析するために、実大気粒子を模擬したモデル粒子を調製し、その細胞応答を解析した。さらに、生体内に取り込まれた大気微粒子に対する最初の生体バリアである肺胞表面(気液界面)を再現した細胞曝露システムを構築し、これをモデル粒子の発生、分級、凝縮成長装置と組み合わせることで、エアロゾルの細胞応答をシームレスに解析するシステムを開発した。

● 細胞外微粒子としてのミトコンドリアの解析

障害ミトコンドリアを選択的に放出する現象を発見し、それがオートファジーによるミトコンドリア細胞内分解機構(マイトファジー)と相補的に働くことを示した。さらに、マイトファジー関連遺伝子に機能喪失型の変異が入った患者において、髄液や線維芽細胞では放出ミトコンドリアが増加している事を見出した。

● 原子間力顕微鏡(AFM)によるエクソソームのナノ動態・構造の解明

高速 AFM を用いた解析により、ウイルスの病原性因子が酸性の溶液中では立体構造が変化することでエクソソームに挿入され破裂を引き起こすことを見出した。また、3D-AFM を用いて、エクソソームはナノドメインを複数もつ歪な形をしていることを見出し、癌細胞由来エクソソームは、硬度が高いことを示した。

§ 2. 研究実施体制

(1) 華山グループ

① 研究代表者: 華山 力成 (金沢大学ナノ生命科学研究所 教授)

② 研究項目

(A1) 一細胞由来エクソソームの高精度・高感度解析技術の開発

(A2) エクソソーム生成の分子機構の解明

(A3) 細胞特異的エクソソーム解析用マウスの開発

(C1) 微粒子の生体内動態・応答の解明

(C2) 細胞による対微粒子応答の解明

(C3) 対微粒子応答とその相互作用の制御法の開発

(2)瀬戸グループ

① 主たる共同研究者:瀬戸 章文 (金沢大学理工研究域 教授)

② 研究項目

(B1) エアロゾルの生体内解析技術の開発

(C1) 微粒子の生体内動態・応答の解明

(C3) 対微粒子応答とその相互作用の制御法の開発

(3)望月グループ

① 主たる共同研究者:望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

② 研究項目

(A2) エクソソーム生成の分子機構の解明

(C1) 微粒子の生体内動態・応答の解明

(C3) 対微粒子応答とその相互作用の制御法の開発

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Glioma-derived extracellular vesicles promote tumor progression by conveying WT1”, *Carcinogenesis*, vol. 41, No. 9, pp.1238-1245, 2020
- 2) “Cytoplasmic DNA accumulation preferentially triggers cell death of myeloid leukemia cells by interacting with intracellular DNA sensing pathway”, *Cell Death & Disease*, Vol. 12, No. 4, pp.1-14, 2021
- 3) “Aerosolization of colloidal nanoparticles by a residual-free atomizer”, *Aerosol Science and Technology*, vol. 54, No. 10, pp.1223-1230, 2020
- 4) “Alternative mitochondrial quality control mediated by extracellular release”, *Autophagy*, online ahead of print, pp.1-13, 2020
- 5) “High-Speed AFM Reveals Molecular Dynamics of Human Influenza A Hemagglutinin and Its Interaction with Exosomes”, *Nano Lett*, vol. 20, No. 9, pp.6320-6328, 2020
- 6) “Structural and mechanical characteristics of exosomes from osteosarcoma cells explored by 3D-atomic force microscopy”, *Nanoscale*, vol. 13, No. 13, pp.6661-6677, 2021