

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

2019年度採択研究代表者

2021年度 実績報告書

渡邊 力也

理化学研究所開拓研究本部

主任研究員

細胞外微粒子の1粒子解析技術の開発を基盤とした高次生命科学の新展開

§ 1. 研究成果の概要

生体内には脂質膜で覆われた多種多様な微粒子が存在する。それらは、物質輸送や情報伝達などの様々な生理的機能を媒介するだけでなく、癌や認知症などの疾患とも関連することが多々報告されている。すなわち、生体微粒子の組成や機能を正しく理解することは、疾患の成り立ちの理解を可能とし、その診断・治療法を与える重要な鍵となる。一方、生体微粒子は、その多様性のため、生体試料から取り出して精微に分析することが極めて難しく、大きな研究上の障害となってきた。本研究では、理学・工学・医学に跨る異分野融合研究を推進することで、生体微粒子の組成や機能を1粒子ごとに解析可能な革新技術を世界に先駆けて開発する。そして、疾患モデル動物や実際の患者由来の血清から抽出したエクソソームへと適応することで、「個々の微粒子がどのような組成・機能をもち、高次生命機能・疾患へと繋がるのか」を物理化学的視点から明らかにし、その本質的な理解の実現を目指す。

2021年度は、エクソソームの組成・機能の1粒子解析を実現すべく、その基盤技術となる核酸の迅速デジタル検出技術やその発展型である全自動装置の開発(代表論文1,2)、および、リンパ腫由来のエクソソームに関する新知見の創出に成功した(代表論文3)。



§ 2. 研究実施体制

(1) 渡邊グループ

- ① 研究代表者: 渡邊力也 (理化学研究所開拓研究本部 主任研究員)
- ② 研究項目
 - ・マイクロチップ技術の開発/最適化
 - ・1粒子プロファイリング技術の開発

(2) 小松グループ

- ① 主たる共同研究者: 小松徹 (東京大学大学院薬学系研究科 特任助教)
- ② 研究項目
 - ・蛍光プローブの開発/最適化

(3) 西増グループ

- ① 主たる共同研究者: 西増弘志 (東京大学先端科学技術研究センター 教授)
- ② 研究項目
 - ・核酸検出系の開発/最適化

(4) 幸谷グループ

- ① 主たる共同研究者: 幸谷愛 (東海大学医学部 教授)
- ② 研究項目
 - ・EBVリンパ腫由来のエクソソームの組成/機能のカタログ化

(5) 大塚グループ

- ① 主たる共同研究者: 大塚基之 (東京大学医学部附属病院 講師)
- ② 研究項目
 - ・膵癌由来のエクソソームの組成/機能のカタログ化

【代表的な原著論文】

1. Shinoda, H., Taguchi, Y., Nakagawa, R., Makino, A., Okazaki, S., Nakano, M., Muramoto, Y., Takahashi, C., Takahashi, I., Ando, J., Noda, T., *Nureki, O., *Nishimasu, H., & *Watanabe, R. “Amplification-free RNA detection with CRISPR-Cas13” *Commun. Biol.* (2021)
2. Shinoda, H., Iida, T., Makino, A., Yoshimura, M., Ishikawa, J., Ando, J., Murai, K., Sugiyama, K., Muramoto, Y., Nakano, M., Kiga, K., Cui, L., Nureki, O., Takeuchi, H., Noda, T., *Nishimasu, H., & *Watanabe, R. “Automated amplification-free digital RNA detection platform for rapid and sensitive SARS-CoV-2 diagnosis” *Commun. Biol.* (in press)
3. Kudo, K., Miki, Y., Carreras, J., Nakayama, S., Nakamoto, Y., Ito, M., Nagashima, E., Yamamoto, K., Higuchi, H., Morita, SY., Inoue, A., Aoki, J., Ando, K., Nakamura, N., *Murakami, M., & *Kotani, A.. “Secreted phospholipase A₂ modifies extracellular vesicles and

accelerates B cell lymphoma". *Cell Metab.* (2022)