

高橋 暁子

がん研究会がん研究所細胞老化プロジェクト
プロジェクトリーダー

遊離核酸断片の生体機能の解明と制御法の開発

§ 1. 研究成果の概要

内因性微粒子の新規生体機能を明らかにしその制御法を知るために、前年度から引き続き下記の研究を行った。まず、ゲノム DNA 断片や non-coding RNA (ncRNA) などの遊離核酸断片が産生され細胞外へと分泌される分子メカニズムを解析するために、さまざまな手法で若いヒト正常線維芽細胞と老化細胞から回収した細胞外小胞の MS 解析を行った。その結果、細胞質核酸と結合し細胞外小胞へ含まれる候補蛋白質が 74 種類同定された。この候補蛋白質の中からゲノム DNA 断片を細胞外小胞へと積み込む因子を決定するために、現在新しいスクリーニング方法を検討している。さらに、老化細胞で特異的に発現が誘導される ncRNA に結合する蛋白質の MS 解析を行い、いくつかの候補分子を得て解析を行った。その結果、細胞外小胞への ncRNA の積み込みを担う機能をもつ分子が含まれており、これが機能している可能性が示されたので一連の結果をまとめ現在論文を投稿中である。また、遊離核酸断片やそれを含む細胞外微粒子の機能を明らかにするために細胞外微粒子の糖鎖解析を開始し、糖鎖修飾による細胞外小胞の機能の変化を解析している。さらに、遊離核酸断片の体内動態と生体機能を解明するために、マウス生体内で細胞外小胞や遊離核酸断片の動態をイメージングにて解析を試みている。加えて、遊離核酸断片が生体内に蓄積するようなマウスモデルを作成したので、エクソソームの構成因子であるテトラスパニン (CD9/CD81) のノックアウトマウスと共に現在解析を進めている。