

2022年6月1日

東北大学大学院生命科学研究科
科学技術振興機構(JST)

エクソソームの細胞内輸送機構を解明 ～パーキンソン病の新たな治療薬開発への応用に期待～

【発表のポイント】

- 細胞から小胞に包まれて分泌されたエクソソーム^{*1}は、周囲の細胞の増殖や分化を制御し、様々な疾患とも関連
- 細胞内で形成されたエクソソームを、細胞膜へと輸送する新たな制御分子として Rab39A 及び Rab39B を同定
- Rab39B は若年性パーキンソン病^{*2}の原因遺伝子で、疾患変異型 Rab39B のエクソソーム分泌能が低下していることを発見

【概要】

エクソソームには様々な生理活性物質が含まれており、周囲の細胞や組織、器官の恒常性を調節しているほか、パーキンソン病など様々な疾患とも密接に関連しています。しかしながら、細胞内で形成されたエクソソームがどのようにして細胞膜まで輸送され、分泌に至るのか、その詳細な分子機構はこれまで不明でした。

東北大学大学院生命科学研究科の松井貴英助教、福田光則教授らの研究グループは、エクソソームの細胞内輸送を制御する分子として、Rab39A 及び Rab39B (以下、Rab39A/B) を発見しました。Rab39A/B が正常に機能できない細胞では、エクソソームが核の周辺に蓄積し、その分泌が阻害されます。興味深いことに、Rab39B は若年性パーキンソン病の原因遺伝子として知られていますが、その発症機序は不明でした。研究グループはパーキンソン病変異型 Rab39B を発現した細胞では、野生型細胞に比べ、エクソソーム分泌が減少することも見出しました。今後、本研究成果が、Rab39B とエクソソーム分泌に着目したパーキンソン病の新たな治療薬開発へと応用されることが期待されます。

本研究成果は、2022年6月1日付けで、米国の国際科学誌『*Cell Reports*』の電子版に掲載されます。

【背景】

エクソソームは、細胞内の多胞体と呼ばれる内側に多数の小胞を含む細胞小器官が細胞膜と融合し、内部の小胞が細胞外へと分泌されることで生じます(図1)。エクソソームにはタンパク質、核酸、脂質、糖などの様々な生理活性物質が含まれており、受け渡された細胞の成長、分化の促進、恒常性の維持などに関与すると考えられています。近年、エクソソームはがんや神経変性疾患、糖尿病などの疾患との関連性も報告されており、新たな細胞間コミュニケーションの手段として注目されています。

分泌された後のエクソソームについての研究が盛んな一方で、細胞内でどのようにエクソソームが形成され、分泌に至るのか、その分子機構はほとんど明らかになっていません。特に、エクソソームを細胞外に分泌するためには、細胞内の多胞体が選択的に細胞膜方向へと輸送される必要がありますが、これまでその詳細な仕組みは解明されていませんでした。

【研究成果】

本研究グループでは、細胞内の小胞や細胞小器官の輸送を制御することが知られている低分子量Gタンパク質Rab^{*3}に着目しました。哺乳類では、Rabは約60種類存在していますが、これまで多胞体の輸送やエクソソーム分泌に関わるRabはほとんど知られていませんでした。そこで、多胞体に選択的に局在し、遺伝子欠損によりエクソソーム分泌に影響があるRabを網羅的に探索したところ、Rab39A及びRab39Bを新たに同定することに成功しました。さらに本研究グループは、Rab39A/BがUACA、BORCと呼ばれる2つの分子とタンパク質複合体を形成して、多胞体の細胞膜方向への輸送を制御していることを明らかとしました(図2)。このRab39A/B-UACA-BORC複合体が正常に機能できない細胞では、多胞体が核の周辺に蓄積してしまい(図3)、エクソソーム分泌が顕著に阻害されます。本研究で解明した分子機構は、ヒトを含む様々な動物種の細胞で観察されることから、幅広い生物種で保存されていると考えられます。

上述のように、近年エクソソームはパーキンソン病をはじめとした神経変性疾患との関連性が報告されています。また、Rab39Bは若年性パーキンソン病の原因遺伝子の一つとして知られていますが、変異型Rab39Bによる若年性パーキンソン病発症の仕組みは全くわかっていませんでした。そこで本研究グループは、パーキンソン病変異型Rab39Bとエクソソーム分泌との関連性をさらに検討してみました。野生型細胞に比べ、Rab39A/B欠損細胞ではエクソソーム分泌が阻害されますが、この阻害はRab39A/B欠損細胞にRab39Bを再発現することで回復します。しかし、パーキンソン病変異型Rab39B(A143G変異体、G192R変異体)を発現させても、エクソソーム分泌は部分的に回復するものの、野生型細胞に比べると強く阻害されたままでした(図4)。これらの結果から、パーキンソン病変異型Rab39B発現細胞では、エクソソーム分泌の効率が低下している可能性が

強く示唆されます。本研究は、**Rab39B**と若年性パーキンソン病の関連性をエクソソーム分泌という観点から解析した初めての報告となります。

【今後の展開】

本研究で解明したエクソソームの輸送機構を、神経細胞を用いて今後解析することで、より詳細な**Rab39**とエクソソーム分泌、及びパーキンソン病との関連性を明らかにできると考えられます。また、将来的には、この機構を制御する新たなパーキンソン病治療薬の開発へと発展することも期待されます。

エクソソームは生体内のほぼ全ての細胞が分泌していると考えられています。神経細胞に限らず、様々な組織、器官の細胞でこの機構の生理的役割を解析することで、未知の細胞機能、新たな細胞間コミュニケーションの役割を発見できることが期待されます。

※本研究成果は、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業 CREST「細胞外小胞の形成・分泌とその異質性を生み出す分子機構の解明～人工細胞外小胞への展開(JPMJCR17H4)」(研究代表者:福田光則 東北大学大学院生命科学研究科教授)、独立行政法人日本学術振興会・学術研究助成基金助成金 基盤研究 C「エクソソームの多様性を生み出す分子基盤の解明(22K06197)」(研究代表者:松井貴英 東北大学大学院生命科学研究科助教)等のサポートによるものです。

【用語説明】

*1 エクソソーム

細胞内に由来する直径 50~200 nm 程度 (1 nm = 1 mm の 100 万分の 1) の細胞外の小胞。細胞内の多胞体という細胞小器官が細胞膜と融合することで、多胞体内の小胞が細胞外へと分泌されます (図1参照)。この分泌された細胞外の小胞のことをエクソソームと呼びます。一般的なホルモンなどの分泌では、ホルモンを含む分泌小胞が細胞膜と融合することで、内容物のみが細胞外へと分泌されますが、エクソソームは膜に覆われた状態で、「小胞ごと分泌」される点が大きく異なります。

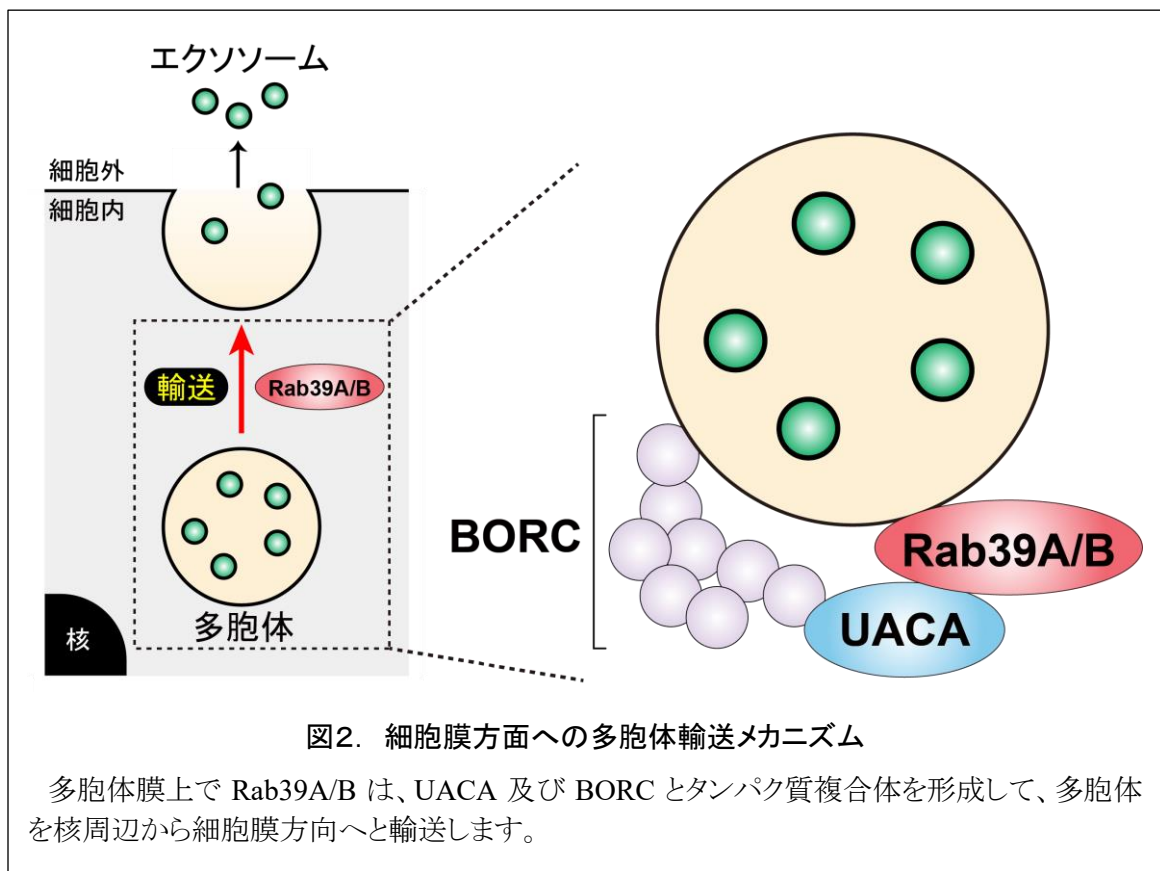
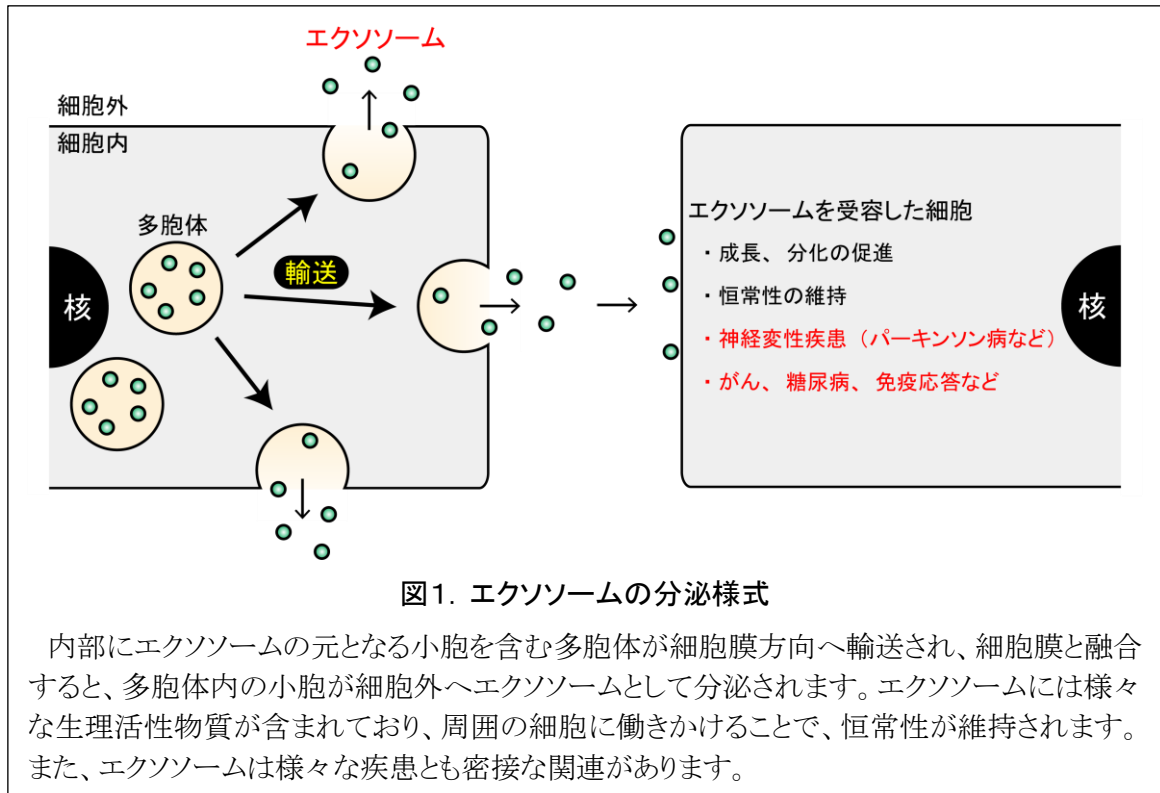
*2 パーキンソン病

中脳のドーパミン神経が徐々に死滅することで、手足のふるえや歩行障害などの運動障害を呈するとともに、認知症、うつ、自律神経機能の低下を生じる疾患。一般的には、50歳以上で発症すると考えられていますが、40歳未満でも発症すること(若年性パーキンソン病)が知られています。Rab39Bは、若年性の家族性パーキンソン病に特異的な原因遺伝子の一つです。

*3 低分子量 G タンパク質 Rab

細胞内の小胞や細胞小器官の輸送を適切に行うためには交通整理人(制御タンパク質)の存在が不可欠です。この交通整理人の一つとして全ての真核生物に存在しているのが低分子量 G タンパク質 Rab です。ヒトを含む哺乳類は約 60 種類の Rab 遺伝子を共通に持っており、それぞれの Rab が固有の小胞輸送経路を制御する(例えば、本研究で明らかになった Rab39A/B は多胞体の輸送に関与する)と考えられています。

【図及び説明】



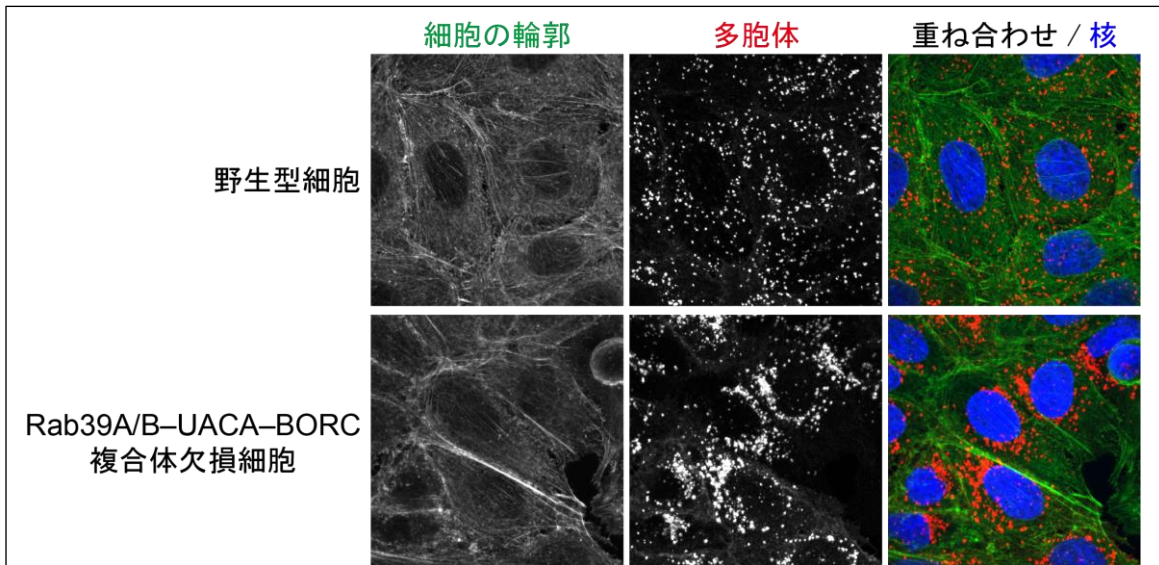


図3. Rab39A/B-UACA-BORC 複合体欠損細胞における多胞体の細胞内局在
ゲノム編集(CRISPR)により作製した Rab39A/B-UACA-BORC 複合体が正常に機能できない細胞では、多胞体が細胞膜方向へ輸送できず、核周辺に蓄積してしまいます。

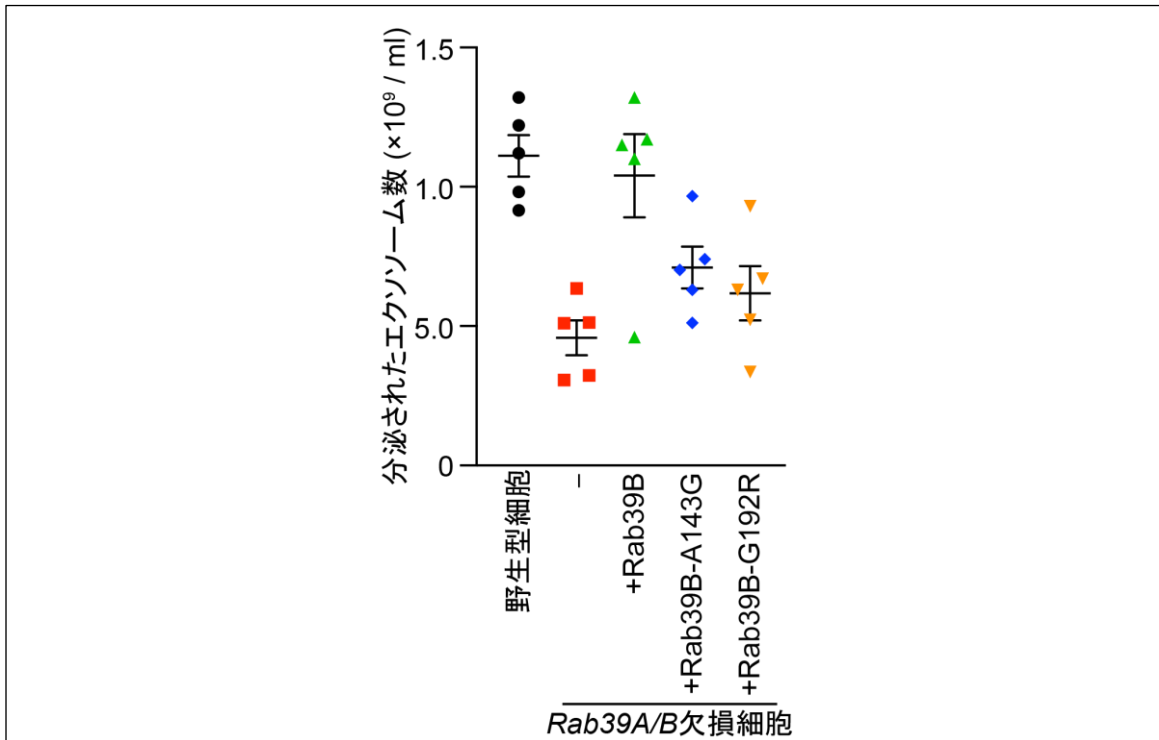


図4. パーキンソン病変異型 Rab39B 発現細胞におけるエクソソーム分泌

Rab39A/B の欠損により分泌エクソソーム数は減少しますが、Rab39B の再発現により野生型細胞と変わらない程度にまで回復します。一方、パーキンソン病変異型 Rab39B を再発現させても、わずかにしか回復しません。従って、変異型 Rab39B 発現細胞では効率的なエクソソーム分泌が行えないと考えられます。

【論文題目】

題目: Rab39 and its effector UACA regulate basolateral exosome release from polarized epithelial cells

著者: Takahide Matsui, Yuriko Sakamaki, Shumpei Nakashima & Mitsunori Fukuda

筆頭著者情報: 松井貴英 (東北大学大学院生命科学研究科)

雑誌: *Cell Reports*

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110875>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 松井 貴英 (まつい たかひで)

電話番号: 022-795-3641

Eメール: takahide.matsui.c1@tohoku.ac.jp

東北大学大学院生命科学研究科

担当 福田 光則 (ふくだ みつのり)

電話番号: 022-795-7731

Eメール: nori@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

電話番号: 03-5214-8404 FAX: 03-5214-8432

Eメール: jstkoho@jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーション
シヨングループ

担当 保田 睦子 (やすだ むつこ)

電話番号: 03-3512-3524 FAX: 03-3222-2064

Eメール: crest@jst.go.jp