

## 細胞外小胞研究の現状と展望

*The current state and perspectives on extracellular vesicle research*

大阪国際がんセンター研究所糖鎖オンコロジー部チームリーダー 原田陽一郎 Yoichiro Harada

Key words : 細胞外小胞, エクソソーム, マイクロベシクル, 不均一性

### ▶ はじめに ◀

細胞外小胞は、エクソソームやマイクロベシクルを含む数10から数1,000ナノメートルの大きさの分泌小胞の総称であり、タンパク質や核酸、脂質の放出と伝播を媒介することで様々な生理現象や疾患の進展に関与する。現在、間葉系幹細胞などが分泌するエクソソームを用いたエクソソーム補充療法の開発が本格化する一方、基礎研究では研究手法の限界や再現性の乏しさなどの問題が顕在化している。本稿では、細胞外小胞研究の現状について最近のトピックスを交えて解説するとともに、次世代の細胞外研究を切り拓く突破口について基礎研究者の視点から議論したい。

### ▶ 細胞外小胞とは ◀

細胞外小胞という用語が使用されるようになったのは比較的最近のことである。細胞が分泌する小胞には、その起源や大きさによってエクソソーム、マイクロベシクル、アポトーシス小体、オンコソーム、プロスタソームといった様々な名称で呼ばれる小胞が存在する。これらの細胞外小胞はそれぞれ特徴的な分子発現パターンを持つものの、それぞれの小胞を明確に定義するマーカーや分離

手法が存在しない。また、今後さらに新種の小胞や粒子が発見される可能性もある。このような背景から、研究コミュニティの混乱を避けるために International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) ではこれらの小胞をまとめて細胞外小胞と総称することを推奨している<sup>1)</sup>。

### ▶ 細胞外小胞の機能 ◀

細胞外小胞は、細胞膜とエンドソームを起源とする2種類の小胞から構成されると考えられる。本稿では、細胞膜から出芽して分泌される小胞をマイクロベシクル、エンドソーム膜が内側に貫入して形成される小胞をエクソソームと呼ぶ(図1)。現在では小胞の起源に加え、エクソソームはテトラスパニン(CD9, CD63, CD81)を含む小胞であると定義する論文が増えているが<sup>2)3)</sup>、それを裏付ける決定的な科学的根拠はまだない。

細胞外小胞に関する報告は、エクソソームと名付けられた小胞に関するものがマイクロベシクルよりも圧倒的に多い。エクソソームは、網状赤血球から成熟赤血球への分化においてトランスフェリン受容体の放出を担う膜小胞として1983年に同定された<sup>4)</sup>。成熟赤血球はもはや鉄を取り込む必要がない。このことから、エクソソームは赤血球