

研究終了報告書

「エクソソームの時空間的制御による老化・疾患の革新的治療戦略の構築」

研究期間：2019年10月～2022年3月

研究者：萬代 新太郎

1. 研究のねらい

生体の全細胞が、エクソソームとも呼ばれる直径 100 nm 前後の膜小胞 (小型細胞外小胞、small extracellular vesicles、EVs) を恒常的に放出している。内部に多様なタンパク質やペプチド、DNA、マイクロ RNA (miRNA) を保有する。EVs に運搬される分子群は長らく“junk”とみなされてきたが、miRNA が実際に標的細胞内で機能するという報告を端緒に (Valadi H. *Nat Cell Biol* 2007; Kosaka N. *J Biol Chem* 2010)、国内外の研究開発が加速してきた。EVs の biogenesis、分泌、取り込みなどの動的機構や、受容した細胞内の遺伝子発現やシグナル伝達について徐々に明らかになりつつある一方で、核を持たない言わば“ミクロの細胞”とも言うべき EVs は、再生医療分野、ドラッグデリバリー、非侵襲的診断といった分野でいち早く研究開発が進んでいる。しかしながら、臓器間の情報伝達における EVs の生理的、病的役割の大部分が未解明である。

サルコペニア (骨格筋量・筋力の低下) は加齢や慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) など多様な慢性疾患によって発症し、健康寿命・生命寿命を損なう。超高齢化社会を迎え患者数は増加の一途を辿っており、その病態解明と治療開発は世界的に喫緊の課題である。本研究事業は、CKD によって EVs が伝播する未知のシグナル伝達と、それがサルコペニアを惹起する分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

(1) 概要

本 ACT-X 研究では、慢性腎臓病 (CKD) によってエクソソームとも呼ばれる小型細胞外小胞 (small Extracellular Vesicles, EVs) が伝播する未知のシグナル伝達と、それが骨格筋を萎縮させ運動機能や生命寿命を低下させる分子基盤の一部を解明した。

(2) 詳細

CKD によって不良化した EVs を受容した骨格筋に特徴的な遺伝子発現変動が誘導され、筋量・筋力が低下する機序を明らかにし、CKD モデル動物を用いて内包物の特性の一部を決定し得た。さらに EVs の機能調節薬は動物実験で尿毒症死を抑制して寿命を延長することを見出し、CKD の新たな病態解明に寄与する成果を得た。

3. 今後の展開

研究期間内に得た研究成果 (EVs の骨格筋への影響、他臓器への影響) は、2022 年度内に複数の論文発表を予定している。今後のさらなる研究により、CKD 患者の透析以外の新たな治療選択肢、EVs を標的としたバイオマーカー、治療薬シーズの開発を目指す。



4. 自己評価

疾患におけるEVsの役割について理解が進み、今後の研究展開に必要な知見が得られた。新型コロナウイルスの感染拡大時期に学内施設利用や共同研究が制限されたが、計画を随時変更しながら、概ね順調に計画を遂行できたと考えられる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

本研究課題と直接関連しない発表は、研究者の責任著者としての論文成果が3報、筆頭著者または共著者としての論文成果が10報ある。本研究課題に関連して、研究者主導で得られた論文成果は3報を予定するが、いずれも未発表である。

研究期間累積件数: 0件(未発表)

(2) 特許出願

研究期間全出願件数: 0件(特許公開前のもも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. Shintaro Mandai. Best Abstract Award (the 64th Annual Meeting of the JSN). 日本腎臓学会. 2021年6月20日.
2. Shintaro Mandai. WNK1 kinase: a novel potential player in skeletal muscle hypertrophy and sarcopenia induced by chronic kidney disease. The 43th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (MBSJ2020). 2020年12月3日.
3. 萬代新太郎. 腎臓-筋肉関連 -CKD によるサルコペニア・フレイルの最近の知見. 内科 2020;126:211-6.