

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	臓器接触を介した新規細胞外小胞作用経路の解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬・医薬生命化学・助教	氏名	疋田 智也
	研究協力者	所属・職名	薬・医薬生命化学・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬・医薬生命化学・准教授	氏名	小出 裕之
		所属・職名	薬・医薬生命化学・講師	氏名	米澤 正
	発 表 者	所属・職名	薬・医薬生命化学・助教	氏名	疋田 智也

講演題目
腎臓由来細胞外小胞による左右非対称な臓器連関と物理的移行経路の解明
研究の目的、成果及び今後の展望
【研究の目的】 多細胞生物における個体恒常性の維持には、臓器間の緻密かつ動的な連関が不可欠である。近年、細胞外小胞（EV）が、タンパク質や核酸を介した臓器コミュニケーション因子として注目されているが、既存研究の多くは血流を介した遠隔作用に留まっており、生体内における具体的な移行経路や特定の臓器へ集積する生理学的意義の解明は依然として限定的である。 本研究では、我々が独自に見出した「右腎由来 EV の十二指腸への集積」および「左腎由来 EV の脾臓へ集積」という、腎臓由来 EV の左右非対称性かつ臓器特異的な移行経路に着目する。本研究の目的は、この臓器指向性の解明とその移行経路を実証し、さらに当該経路が果たす生理学的機能を明らかにすることにある。 【研究の成果】 左右非対称な腎 EV の臓器間移行メカニズムを検証するため、腎臓の組織間隙からの EV 高純度精製法を確立し、体内動態解析を実施した。静脈内投与試験では腸管や脾臓への集積が確認されなかったことから、我々は両臓器間の解剖学的隣接性に注目した物理的直接移行経路を仮説立てた。腎臓周囲への物理的阻害試験（0.1 μm PTFE 膜の留置）を実施した結果、標的臓器への EV 移行が消失した一方で、透過性のある膜（10 μm PTFE 膜）留置モデルでは集積が維持された。このことは、腎 EV が物理的接触を介して標的臓器へ直接送達される可能性を強く示唆している。さらに、EV の局在解析により、右腎 EV は腸管上皮に、左腎 EV は脾臓胚中心へ特異的に集積することが判明した。機能解析においては、物理的遮断マウスを用い、右腎 EV 遮断による腸内細菌叢の恒常性破綻および、左腎 EV 遮断による脾臓での抗体産生能の亢進を同定した。以上の結果は、腎臓が物理的接触という新たな移行経路を介して EV を送達し、腸管の恒常性維持および過剰な免疫応答の抑制に寄与することを世界に先駆けて証明するものである。 【今後の展望】 今後は、左右腎 EV の網羅的な分子プロファイル解析を通じ、腸内環境および免疫制御を担う責任分子とその分子機構を解明する。また、慢性腎臓病における腸内細菌叢の乱れや免疫異常に対し、本 EV 経路の機能不全がどのように関与しているのかを解析する。本研究は、臓器連関の新しい概念を提示するだけでなく、腎疾患に伴う合併症の新たな治療標的の創出へと繋がる重要な基盤となる。