

一話 題一

多種多様な細胞外小胞

日本医科大学先端医学研究所遺伝子制御学部門
松井 貴英

はじめに

細胞外小胞は生体内に存在するほぼすべての細胞が分泌する脂質二重膜に包まれた小胞で、様々な生理活性分子(タンパク質、脂質、microRNAなどの核酸、糖など)が含まれており、新たな細胞間コミュニケーションとして近年着目されている^{1,2}。また、細胞外小胞はバクテリアから植物、動物に至るまで多くの生物で存在が確認されており²、様々なモデル生物、臓器、培養細胞などを用いて幅広い研究が行われている。

細胞外小胞の存在が初めて報告されたのは1967年のことで、血小板(platelet)から分泌されるplatelet-dustと名付けられた小胞状の物質が、電子顕微鏡の観察により発見されたのが始まりである³。dustと付くように、当時、細胞外小胞は細胞内の不要タンパク質を細胞外に排出するゴミ袋のようなものと考えられていた。それから50年以上経ち、現在ではがんや神経変性疾患などの様々な疾患との関連も報告されている⁴。また、インスリンなどのホルモンや神経伝達物質とは異なり細胞外小胞は脂質膜に包まれているため、分泌後も内容物が体液流などの物理刺激による影響を受けにくく、体液中を長距離でも安定して輸送される。この特徴から細胞外小胞は創薬、特にドラッグデリバリーシステムへの応用も期待されている。

細胞外小胞は、サイズや細胞内での形成場所の違いなどにより分類される⁵。本稿では、生合成経路の異なる2種類の細胞外小胞、エクソソームとエクトソームに着目し、その由来や性質について簡単に紹介したい。

エクソソーム

エクソソームは直径50~200 nm程度の細胞外小胞で、内腔小胞を持つ細胞小器官(オルガネラ)であるmulti-vesicular body (MVB, 後期エンドソームとも呼ばれる)に由来する⁶。細胞内に存在するMVBの多くはリソソームと融合し分解されるが、一部のMVBは細胞膜と融合し内腔小胞を細胞外へと分泌する。この細胞外に分泌された内腔小胞をエクソソームと呼ぶ。エクソソームには特定のタンパク質や脂質、さらには核酸や糖などが豊富に含まれていることがわかってきており、その生理作用やがんなどの疾患との関連性について、これまで多くの研究がなされている^{6,7}。エクソソームの形成機構はいくつか報告

があるが^{1,6,7}、その全容は明らかになっておらず、特にMVBがリソソームと融合し分解されるのか、細胞膜と融合しエクソソームを分泌するのか、その分岐を制御する分子機構は解明されていない。また最近では、単一の細胞がサイズや内容物の異なる様々なエクソソームを分泌する、すなわちエクソソームに多様性があることが報告されている⁸。しかし単一の細胞内でエクソソームの多様性が生み出される分子機構に関しても多くのことが未解明である。

近年、細胞外小胞=エクソソームと認識されることも多々あるが、実際には下記のエクトソームも知られている。

エクトソーム

エクトソームは直径100~10,000 nmほどの細胞外小胞で、細胞膜が直接細胞外へ出芽することで生じる。エクトソームには特定のタンパク質やmicroRNAが含まれていること⁹、Notchシグナル伝達への関与が報告されているが¹⁰、その形成機構や生理機能に関しては十分には解明されていない。

最近では特定の細胞種から分泌されるエクトソームも報告されている。例えば、オンコソームと呼ばれるエクトソームは、がん関連タンパク質の過剰発現やそれらの過剰活性化などにより分泌されるがん細胞特異的な細胞外小胞で、多様ながん関連タンパク質が含まれている^{11,12}。また、細胞膜上の小器官であるフィロポディア、シリア、微絨毛などがちぎれて生じる細胞外小胞¹³や、細胞移動の際に生じるretraction fiberで形成されるマイグラソーム¹⁴など、特定の細胞膜領域に由来する細胞外小胞も知られており、日々新しいエクトソームが報告されている。

近年、細胞がアポトーシスを起こすと、死細胞の細胞膜から直径500~2,000 nmほどのアポトーシス小体と呼ばれる小胞が形成されることが知られている¹⁵。アポトーシス小体にはDNAや核タンパク質、小胞体などの細胞小器官や、リン脂質のフォスファチジルセリンなどが豊富に含まれている^{2,15}。その由来からエクトソームの一種と推測されるが、一般的な細胞外小胞とは形成時の細胞状態が大きく異なることから、新たな細胞外小胞とも考えられている。こちらに関しても、形成機構や生理機能に関する知見はあまりない。

おわりに

近年、細胞外小胞に関する論文は爆発的に増加しており、様々な細胞が隣接、もしくは遠方の細胞と細胞外小胞を介してコミュニケーションをとることが明らかとなってきた。一方で、細胞の中で細胞外小胞がどのように形成されるのか、受容細胞側はどのように細胞外小胞を取り込むのか、など基本的な問題が未解明である。今後、細胞

外小胞研究分野のさらなる発展により、これらの問題に対する答えが明らかになることを期待したい。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Jeppesen DK, Zhang Q, Franklin JL, Coffey RJ: Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities. *Trends Cell Biol* 2023; 33: 667–681.
2. Jeppesen DK, Zhang Q, Coffey RJ: Extracellular vesicles and nanoparticles at a glance. *J Cell Sci* 2024; 137: jcs260201.
3. Wolf P: The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol* 1967; 13: 269–288.
4. Kalluri R, McAndrews KM: The role of extracellular vesicles in cancer. *Cell* 2023; 186: 1610–1626.
5. Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, et al: Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles* 2024; 13: e12404.
6. Kalluri R, LeBleu VS: The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science* 2020; 367: eaau6977.
7. Pegtel DM, Gould SJ: Exosomes. *Annu Rev Biochem* 2019; 88: 487–514.
8. Matsui T, Osaki F, Hiragi S, Sakamaki Y, Fukuda M: ALIX and ceramide differentially control polarized small extracellular vesicle release from epithelial cells. *EMBO Rep* 2021; 22: e51475.
9. Yanez-Mo M, Barreiro O, Gordon-Alonso M, Salazar-Valdes M, Sanchez-Madrid F: Tetraspanin-enriched microdomains: a functional unit in cell plasma membranes. *Trends Cell Biol* 2009; 19: 434–446.
10. Wang Q, Lu Q: Plasma membrane-derived extracellular microvesicles mediate non-canonical intercellular NOTCH signaling. *Nat Commun* 2017; 8: 709.
11. Minciacchi VR, Spinelli C, Reis-Sobreiro M, et al: MYC Mediates Large Oncosome-Induced Fibroblast Reprogramming in Prostate Cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 2306–2317.
12. Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al: Reassessment of Exosome Composition. *Cell* 2019; 177: 428–445.e18.
13. Nishimura T, Oyama T, Hu HT, et al: Filopodium-derived vesicles produced by MIM enhance the migration of recipient cells. *Dev Cell* 2021; 56: 842–859.e8.
14. Ma L, Li Y, Peng J, et al: Discovery of the migrasome, an organelle mediating release of cytoplasmic contents during cell migration. *Cell Res* 2015; 25: 24–38.
15. Battistelli M, Falcieri E: Apoptotic Bodies: Particular Extracellular Vesicles Involved in Intercellular Communication. *Biology (Basel)* 2020; 9: 21.

(受付 : 2025 年 3 月 12 日)

(受理 : 2025 年 4 月 9 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。