

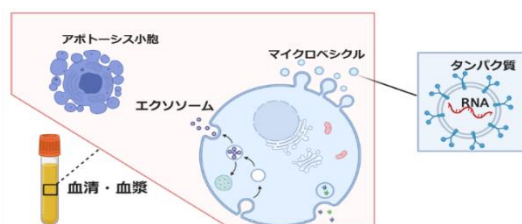


分野:生命科学・医学系 キーワード:エクソソーム、組織特異的バイオマーカー

## 血液を循環する由来組織別エクソソームマーカー候補を同定 —高精度な次世代バイオマーカー開発に期待—

### 【ポイント】

- 健常人の血液(血清及び血漿)中のエクソソームに含まれる 4000 種類余のタンパク質を解析し、カタログとして公開しました。
- このカタログを利用し、特定の組織から分泌されたエクソソームの目印となるマーカータンパク質候補を、血液を循環するエクソソームから同定しました。
- カタログに記載されたエクソソームタンパク質情報を健常人の基礎データとして利活用することで、がんや認知症をはじめとした様々な疾患の診断や病態のモニタリングのみならず、未病の段階の健康管理に役立つことが期待されます。



血清及び血漿中の、エクソソーム等の様々な細胞外小胞に含まれるタンパク質の模式図

### 【概要】

エクソソーム(細胞外小胞)<sup>※1</sup>は、分泌元の細胞のタンパク質や核酸を含むことから、様々な疾患の状態を反映した新たなバイオマーカー<sup>※2</sup>として有望視され、近年、疾患の早期診断や病態のモニタリングのバイオマーカー開発において、血液を循環するエクソソームが注目されており、精力的に研究が進められています。様々な組織から血中に分泌されたエクソソームを用いた診断は、低侵襲であることから、継続的に観察を行っても患者の負担が少なく、疾患による病態変化を瞬時に捉えることができる可能性が高いと考えられます。

本研究所創薬標的プロテオミクスプロジェクト・疾患解析化学プロジェクトの足立淳プロジェクトリーダー、宇治徳洲会病院外科 長山聡医師らの研究グループは、血液を循環するエクソソームに含まれるタンパク質をカタログとして *iScience* 誌にて公開しました。さらに、このカタログを用いて分泌した組織の目印となる組織特異的エクソソームマーカー候補を同定しました。

カタログに記載されたエクソソームタンパク質情報を健常人の基礎データとして利活用することで、がんや認知症をはじめとした様々な疾患の診断のみならず、未病の段階の健康管理に役立つことが期待されます。

## ❖ 研究の背景

細胞から血液中に分泌されるエクソソームは、タンパク質や核酸など細胞内の物質を含み、分泌元の細胞の特徴を反映しているのに加えて、血液中にも安定して存在していることから臨床検査における新たな疾患バイオマーカー開発の材料として有望視されています。

本研究グループは、2017年に血液中エクソソームから高性能な大腸がんバイオマーカータンパク質を発見しました(「従来の大腸がん検診の精度をはるかに凌駕する新しい大腸がん早期診断マーカータンパク質の発見」に係る論文掲載について)<sup>※3</sup>。今回は、最新のエクソソーム解析技術を用いて、健常人の血液(血清・血漿)中のエクソソームに含まれるタンパク質をカタログとしてまとめることにしました。

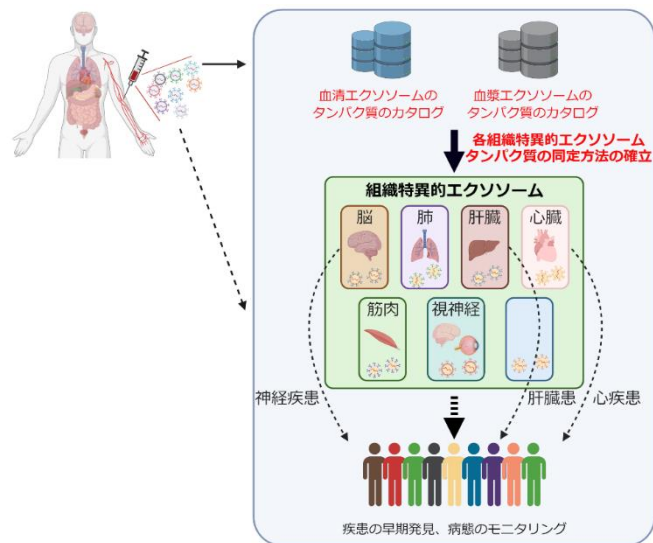
血液にはあらゆる組織、細胞から分泌されたエクソソームが混在しているため、疾患を反映するバイオマーカーが含まれている場合でも、他の組織由来のエクソソームによって変化が捉えにくくなるという問題点があります。疾患が早期であるほどその傾向は顕著となるため、ニーズの高い早期診断マーカー開発の妨げとなっています。もし、標的とする組織由来のエクソソームを精製することができると、疾患の早期であっても疾患部位から分泌されるエクソソームの変化を精度よく観察することが可能となります。上記のことから、エクソソームを分泌組織別に見分ける目印となるマーカータンパク質の同定を試みました。

## ❖ 本研究の内容

健常者の血清・血漿サンプルからエクソソームを精製し、網羅的定量プロテオーム解析<sup>※4</sup>により、過去の研究をはるかに上回る4千タンパク質を超える規模で、血液中エクソソームのタンパク質のカタログの作成に成功し、iScience 誌に公開しました。本カタログの各タンパク質の血清・血漿別のシグナル強度、個人間差のデータは、次世代ヘルスケア<sup>※5</sup>にも活用可能です。また本研究では、既知のマーカーと比較して、個人間で変動が少なく、標準化に用いることが期待される新たなマーカータンパク質を複数同定しました。

さらに、本カタログと組織特異的タンパク質を規定している公共データベース(Human protein atlas, HPA<sup>※6</sup>)情報を組み合わせて解析することで、組織特異的タンパク質がエクソソームにも多数含まれていることを見出しました。

例えば、エクソソーム中に脳組織特異的なタンパク質群が確認され、これらのタンパク質は、共変動解析<sup>※7</sup>によって、個人間で似た変動パターンを示しました。ネットワーク解析によって、神経変性疾患に関連が報告されているアミロイド前駆タンパク質(APP)、微小管関連タンパク質タウ(MAPT)、プレセリニン1(PSEN1)、ハンチンチン(HTT)を介して、それぞれのタンパク質が相互作用し、エクソソームに存在していることが示唆されました。このことから、今後脳由来エクソソームを精製する技術が確立されれば、新たな脳内モニタリング技術として、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、ハンチントン病などの神経変性疾患の診断、病態のモニタリングへの応用が期待されます。



血液を循環するエクソソームのタンパク質カタログの作成とマーカータンパク質の選定方法の確立

#### ❖ 本研究成果の意義

本カタログは、疾患解析のベースとして利用することができるため、様々な疾患の新規バイオマーカーの開発から臨床応用まで、幅広い研究開発に貢献することが期待されます。また、本研究で同定した組織由来エクソソームの目印となるマーカータンパク質を用いて、各組織から血液中に分泌されたエクソソームを高純度に精製することができれば、より感度・特異度の高い診断バイオマーカーを見出すことにつながります。

以上のことより、本研究成果はがん、神経疾患、感染症など様々な疾患における早期診断、病態変化を捉えるためのモニタリングなどへの臨床応用から、病態メカニズム解明などの基礎研究、未病の段階の健康管理などに幅広く貢献することが期待されます。

#### ❖ 特記事項

本研究成果は、2020年3月1日(日本時間)に、「iScience」オンライン版に掲載されました。また、本研究は、官民研究開発投資拡大プログラム(PRISM)によってサポートされました。

#### ❖ 論文情報

##### 論文タイトル

Comprehensive proteomic profiling of plasma and serum phosphatidylserine-positive extracellular vesicles reveals tissue-specific proteins in healthy individuals

##### 著者

Satoshi Muraoka, Masayo Hirano, Junko Isoyama, Satoshi Nagayama, Takeshi Tomonaga, Jun Adachi

##### 掲載雑誌

iScience

## ❖ 用語説明

### ※1:エクソソーム(細胞外小胞)

ほとんどすべての種類の細胞から分泌される脂質二重膜で囲まれた膜小胞で、親細胞からタンパク質、核酸(マイクロRNA、メッセンジャーRNA、DNAなど)、脂質、代謝物などを運ぶ、新たな細胞間情報伝達媒体として注目されており、診断や治療に役立つバイオマーカーの開発が急速に展開されている。なお、“エクソソーム”は細胞外小胞の集団の一部であるが、本稿では細胞外小胞をエクソソームとして記述している。

### ※2:バイオマーカー

生体内の物質で、病状の変化や治療の効果の指標となるもの。バイオマーカーは、がん、神経疾患の早期発見や疾患の病態をモニタリングするだけでなく、疾患を未然に防ぐための日常的な指標として疾患の予防の他、副作用を回避した有効な治療法を選択する個別化医療への応用にも期待されている。

### ※3:2017年10月10日 プレスリリース

「従来の大腸がん検診の精度をはるかに凌駕する新しい大腸がん早期診断マーカータンパク質の発見」に係る論文掲載について」

<https://www.nibiohn.go.jp/information/nibio/2017/10/005286.html>

DOI 10.1038/s41598-017-13092-x

### ※4:網羅的定量プロテオーム解析

一度の測定で、網羅的にサンプル中のタンパク質発現量を定量する解析方法。

### ※5:次世代ヘルスケア

人間の身体、その生理機能から行動におよぶ膨大なデータと、人工知能(AI)をはじめとした最先端のIT技術を組み合わせて、個人が適切なタイミングに必要な予防・未病ケア・治療・介護を受けられるシステム

### ※6:Human protein atlas, HPA

スウェーデンの研究チームが提供しているヒトの様々な器官、組織、細胞におけるタンパク質発現、局在に関する情報のデータベース。

### ※7:共変動解析

2つの変数について、双方がどのような関係で変動しているかを解析する方法である。これにより、2つのタンパク質の関係性を解析することが可能である。

## ❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

創薬標的プロテオミクスプロジェクト・疾患解析化学プロジェクト

プロジェクトリーダー 足立 淳

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7 丁目 6 番 8 号

TEL:072-641-9862

E-mail:jun\_adachi※nibiohn.go.jp (※に@を入力して送信願います。)

<報道に関すること>

国立研究開発法人 医薬基盤・健康栄養研究所 戦略企画部

TEL:072-641-9832

E-mail:kikaku※nibiohn.go.jp (※に@を入力して送信願います。)