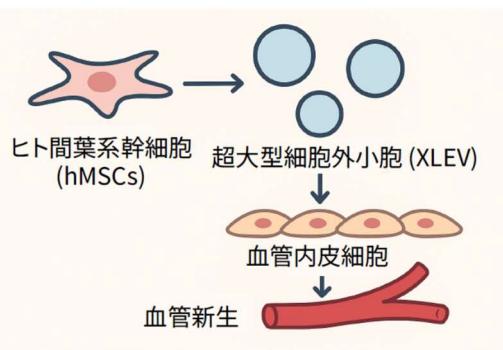


東京大学

## 血管新生を促す「超大型細胞外小胞」の分泌機構を解明 ——PI3K-Rab18-GDP シグナルによる新たな細胞間情報伝達機構——

### 発表のポイント

- ◆ 直径 600 nm を超える超大型細胞外小胞 (XLEVs) が、血管新生因子ソニックヘッジホッグ (SHH) を高濃度に含むことを発見
- ◆ PI3K-Rab18-GDP シグナル経路が、XLEVs の形成・分泌を選択的に制御する分子機構であることを解明
- ◆ XLEVs は血管内皮細胞に対して強い血管新生促進作用を示し、再生医療への応用が期待される



ヒト間葉系幹細胞由来 SHH 含有 XLEVs による血管新生促進の概念図

### 概要

東京大学大学院医学系研究科の田中庸介講師らの研究グループは、血管新生因子ソニックヘッジホッグ (SHH、注 1) を高濃度に含む直径 600 nm 超の超大型細胞外小胞 (XLEVs、注 2) が、PI3K-Rab18-GDP シグナル経路 (注 3) によって選択的に形成・分泌される分子機構を解明しました。SHH を含む XLEVs は血管内皮細胞に強い血管新生 (注 4) の促進作用を示し、従来知られていなかった細胞間情報伝達様式として、再生医療や血管再生治療への応用が期待されます。

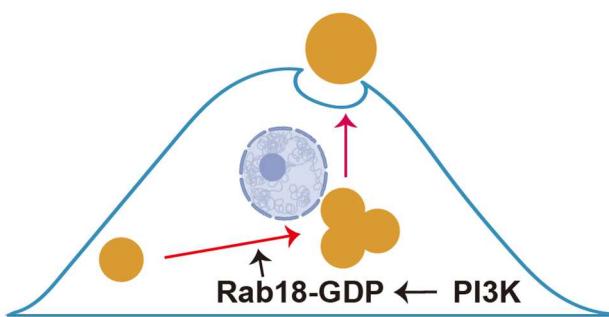


図 1 : PI3K-Rab18-GDP シグナルによる超大型細胞外小胞 (XLEVs) 分泌機構の概念図

PI3K シグナルの活性化により Rab18 が GDP 結合状態で核周囲領域に集積し、超大型細胞外小胞 (XLEVs) の形成と分泌が促進されます。本研究で明らかになった、Rab18-GDP を介した XLEVs 分泌の分子機構を模式的に示しています。

## 発表内容

細胞外小胞 (extracellular vesicles : EVs) は、細胞から分泌され、タンパク質や脂質、核酸などを他の細胞へ運搬することで、生体内の情報伝達を担っています。これまで主に研究されてきたのは直径 50~200 ナノメートル程度の小型 EV(エクソソーム)でしたが、それよりもはるかに大きい超大型細胞外小胞 (XLEVs) については、形成機構や生理的役割の多くが未解明のままでした。

研究グループは、ヒト間葉系幹細胞および線維芽細胞を用いた解析により、PI3K シグナルの活性化に伴って Rab18 が GDP 結合状態で細胞中心部（核周囲領域）に集積することを見出しました。この Rab18-GDP は、分子シャペロン Hsp90  $\alpha$  や中性スフィンゴミエリナーゼ 2 (nSMase2) と結合し、SHH を含む XLEVs の前駆構造の形成を促進します。その結果、SHH を高濃度に含む XLEVs が、細胞中心部から選択的に分泌されることが明らかになりました。

さらに、分泌された SHH-XLEVs を血管内皮細胞に作用させると、*in vitro* 血管新生モデルにおいて顕著な血管形成促進効果が観察されました。これは、SHH が XLEVs という特殊な輸送体に搭載されることで、従来の可溶性分泌とは異なる効率的な情報伝達様式を獲得している可能性を示しています。

本研究は、XLEVs が小型 EV とは異なる生物学的役割を担うことを示すとともに、PI3K-Rab18-GDP シグナルという新たな制御軸を提示しました。これらの知見は、虚血性疾患、心不全、脊髄損傷などに対する再生医療・血管再生治療の基盤技術につながることが期待されます。

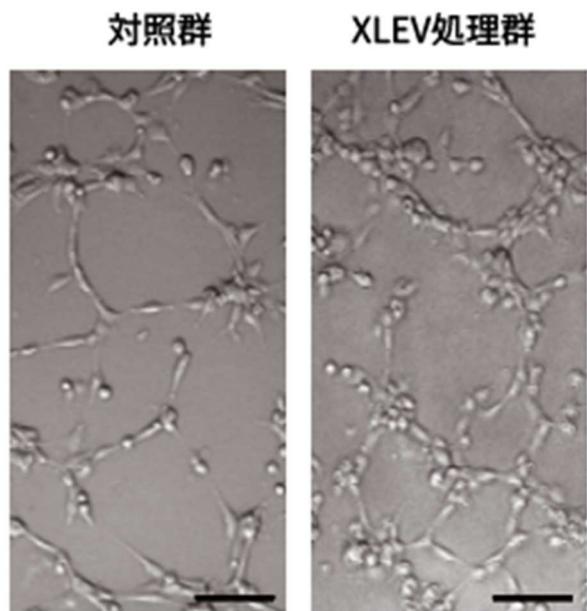


図 2 : SHH 含有 XLEVs による血管新生促進効果

ヒト血管内皮細胞 (HUVECs) を用いた *in vitro* 血管新生モデルの代表的な顕微鏡像。SHH 含有超大型細胞外小胞 (XLEVs) を添加した条件では、血管内皮細胞が鎖状に連結し、環状の管腔様構造を形成する様子が顕著に観察されました。

なお、本研究は東京大学医学部動物実験委員会、遺伝子組換え生物等委員会、倫理委員会の承認のもと実施されました。

## ○関連情報：

「プレスリリース①なぜ指は5本になるのか？ 体の座標を決める仕組みの解明」(2022/10/10)  
<https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400198364.pdf>

「プレスリリース②なぜわれわれの内臓は左右非対称なのか？」(2023/07/07)  
<https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400218603.pdf>

「プレスリリース③糖尿病を遠ざけるキネシン-1分子モーター」(2024/09/24)  
<https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400247611.pdf>

## 発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科・医学部

王 碩 学術専門職員

今井 理雄 学部学生

金子 佑哉 修士課程大学院生

田中 康介 講師

## 論文情報

雑誌名：Journal of Extracellular Biology (JExBio、オープンアクセス)

題名：Unconventional secretion of angiogenic sonic hedgehog-containing extra-large extracellular vesicles is driven by PI3K-Rab18-GDP signaling

著者名：Shuo Wang, Rio Imai, Yuya Kaneko, Yosuke Tanaka\*

DOI: 10.1002/jex2.70112

URL: <https://doi.org/10.1002/jex2.70112>

## 研究助成

本研究は、東京大学GAPファンド(第8期、第12期、第14期)、AMED橋渡し研究(課題番号JP22ym0126805、JP25ym0126805j0004、東京大学拠点)、AMED-BINDS(JP25ama121002)、科研費「糖尿病を予防するキネシン分子モーターによる蛋白質品質管理の空間的制御機構の解明(課題番号:20K06634)」、「代謝疾患・器官再生・初期発生にかかる特殊細胞外分泌機構の解明(課題番号:25K09626)」の支援により実施されました。

## 用語解説

(注1) ソニック・ヘッジホッグ (Sonic hedgehog : SHH)

発生過程や組織再生に重要な役割を果たす分泌タンパク質。細胞の増殖や分化、血管形成を制御することが知られており、本研究ではXLEVsに搭載されることで強い血管新生活性を示すことが示唆された。

(注 2) 超大型細胞外小胞 (Extra-large extracellular vesicles : XLEVs)

細胞から分泌される膜に包まれた粒子である細胞外小胞 (EV) のうち、直径が 600 ナノメートルを超える非常に大きな小胞。本研究では、血管新生を促進するシグナル分子を高濃度に含む新しいタイプの EV として同定された。

(注 3) PI3K-Rab18-GDP シグナル経路

細胞内シグナル伝達因子 PI3K と、小胞輸送を制御する低分子量 GTP 結合タンパク質 Rab18 (GDP 結合型) からなる新たに同定された経路。本研究では、この経路が XLEVs の形成と分泌を選択的に促進することを示した。

(注 4) 血管新生

既存の血管から新しい血管が形成される現象。発生、創傷治癒、組織再生などに不可欠な過程であり、本研究では XLEVs が血管内皮細胞の鎖状連結や環状構造形成を促進することが示された。

## 問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻

細胞生物学・解剖学講座 細胞構築学分野 分子細胞ダイナミクス領域

講師 田中 庸介 (たなか ようすけ)

Tel : 090-8088-3745 E-mail : mtanaka@g. ecc. u-tokyo. ac. jp

<https://www.yosuket1969.com/>

〈機関窓口〉

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m. u-tokyo. ac. jp