

細胞外小胞の理解と最新知見

—皮膚・毛髪科学と化粧品応用への展望—

東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 吉岡 祐亮

1. はじめに

近年、細胞外小胞 (extracellular vesicles: EVs) は、細胞間の情報伝達を担う微粒子として大きな注目を集めている。かつては、細胞内で不要となった成分を排出するための小胞と考えられていたが¹⁾²⁾、その後の研究により、タンパク質、核酸、脂質など多様な分子を内包し、受け取った細胞の機能や状態に影響を及ぼすことが明らかになってきた³⁾。このような特徴から、EVsは生体恒常性の維持や疾患の進展にも関与する重要なメッセンジャーとして認識されるようになってきている。

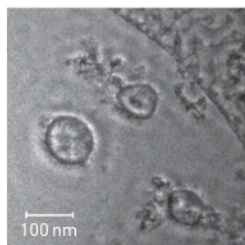
一方で、EV研究は、単に新しい機能性粒子として期待されているだけでなく、その定義や評価の難しさも併せ持つ分野である。一般に「エクソソーム」という名称は広く普及しているが、学術的にはそれを包含する概念としてEVsが用いられており、その関係を理解することが重要である⁴⁾。さらに粒子の不均一性、回収法や解析法の違い、再現性の確保など、研究を進めるうえで整理すべき課題も多い⁴⁾⁵⁾。したがって、EVsを正しく理解するためには、期待される機能だけでなく、その背景にある概念や技術的課題にも目を向ける必要がある。こうした中で、化粧品分野においてもEVsへの関心が高まっている^{6~8)}。皮膚では、恒常性の維持、炎症応答、創傷治療、老化関連変化

など、様々な生命現象に細胞間コミュニケーションが関与しており、それらを調節する因子の1つとしてEVsが注目されているためである⁶⁾。さらに近年では、動物細胞由来に加えて、植物や微生物など多様な由来の粒子にも関心が広がっており、定義や評価法に関する課題が残る一方で、化粧品分野における応用可能性が活発に議論されている^{6~8)}。

そこで本稿では、まずEVsの基本的な考え方を整理し、研究を理解するうえで重要なポイントを概説する。さらに、皮膚及び毛髪領域における最新知見を紹介するとともに、化粧品分野への展開可能性と今後の課題について述べたい。

2. EVsとは何か

EVsは、細胞から分泌される脂質二重膜に包まれた微粒子として知られており(図1)、現在では細胞間の情報伝達を担う重要な因子の1つとして認識されている⁴⁾。これらの粒子には、タンパク質、核酸、脂質など多様な分子が含まれており、受け取った細胞の機能や状態に影響を及ぼすことで、様々な生命現象に関与することが明らかになってきた³⁾。一般社会では「エクソソーム」という名称が広く用いられているが、学術的にはこれらをより包括的に捉える概念として、細胞外小胞 (extracellular vesicles: EVs) という用語が用いられている⁹⁾。EVsとは、細胞から放出される、



■図1 EVsの電子顕微鏡像

ヒト血清中に含まれるEVsをクライオ電子顕微鏡で撮影、観察した。脂質二重膜を有する100nmほどの微粒子が多く観察される。

脂質二重膜に包まれた自己複製能を持たない粒子を指し、その中にエクソソームも含まれる⁴⁾。

もともとエクソソームは、エンドソーム系を経て形成される小胞として定義されてきた。一方で、細胞外には、細胞膜から直接放出される小胞(エクソソーム)や、アポトーシスに伴って生じる小胞(アポトーシス小体)など、由来や性質の異なる多様な粒子が存在することもわかっている。もし、それぞれの粒子の生合成起源を明確に区別できるのであれば、これらの名称を適切に使い分けることが望ましい⁴⁾。しかし実際には、培養上清や体液から回収した後の粒子について、その起源を厳密に判定することは容易ではない。そのため近年では、まずは総称としてEVsを用い、必要に応じてサイズ、由来、分子マーカー、分離法などの情報を付して記載する考え方が広く受け入れられている。

「小さな袋状粒子」として捉えるのではなく、その定義、由来、構成、評価法を含めて理解することが、本分野を正しく把握する第一歩となる。

3. EV研究の理解に必要なポイント

前章で述べたように、EVsは多様な由来と性質を持つ粒子群であり、その定義や捉え方自体が本分野を理解するうえで重要となる。こうした複雑な対象であるにもかかわらず、EV研究は近年大きく発展してきた。その背景には、これらの粒子が単なる細胞由来の断片ではなく、細胞間コミュニケーションを担う機能的なメッセンジャーとして働くことが明らかになってきたことがある。一方で、この分野を理解するうえでは、機能面の面白さだけでなく、対象そのものが非常に複雑であることも意識しておく必要がある。すなわち、細胞外に放出される粒子には由来や性質の異なるものが含まれ、さらに同じ種類の小胞同士であっても、内包分子や機能が一様ではない¹⁰⁾。このようなヘテロジェニティは、EV研究の魅力の1つであると同時に、結果の解釈や比較を難しくする要因にもなっている⁴⁾。加えて、EV研究では、普遍的なEVマーカーが確立されていないことや、回収法のゴールデンスタンダードが未だ定まって

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。