

# 研究領域「生体における微粒子の機能と制御」事後評価（課題評価）結果

## 1. 研究領域の概要

本研究領域では、生体内の微粒子の動態や機能の解明、さらにはそれらの制御に関する研究開発の推進によって、微粒子により惹起される生命現象の本質的な課題に取り組みます。

近年、環境中の様々な微粒子（外因性微粒子）の生体内への影響や、生体内で形成された微粒子（内因性微粒子）の機能が注目されています。例えば外因性微粒子では、PM2.5やカーボンナノチューブなどと疾患との関連性の研究が進められ、内因性微粒子ではエクソソームなどの体内動態や機能発現に基づく診断技術に関する研究が多数報告されています。

しかしながら、外因性微粒子については、生体内への取り込み過程、分布や局在等の挙動については多くが未解明のままとなっており、有害微粒子の対策が遅々として進んでいません。また、内因性微粒子については、細胞内での生成過程、細胞外動態、さらにはその生物学的意義について不明な点が多く、これらの微粒子を対象とした診断や治療技術の開発における本質的な課題となっています。さらに、これらの微粒子の生体内での定量分析や動態把握は、粒径の多様さや観察技術の遅れなどから、既存の技術では正確な解析が十分には行われていない状況です。

以上を踏まえ、本研究領域では、生体内の微粒子の機能の解明とその制御を目的とした研究開発を推進します。具体的には、環境や生体に影響を及ぼす微粒子の機能解明をしようとする課題、生体内の微粒子の動態解析の新技术に着目し、それを汎用的な技術に発展させようとする課題、さらには、微粒子の生理学的意義を通じた制御技術の開発から健康に寄与する新技术を創出する課題などに取り組み、環境や健康に関する各種課題解決に貢献します。

## 2. 事後評価の概要

### 2-1. 評価の目的、方法、評価項目及び基準

「戦略的創造研究推進事業（先端的低炭素化開発を除く）の実施に関する規則」における「第4章 事業の評価」の規定内容に沿って実施した。

### 2-2. 評価対象個人研究者及び研究課題

#### 2019年度採択研究課題

- (1) 岡本 章玄（物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 グループリーダー）  
レドックス環境応答能を持つ歯周病細菌由来の膜小胞
- (2) 景山 達斗（神奈川県立産業技術総合研究所「再生毛髪的大量調製革新技術開発」プロジェクト 常勤研究員）  
白髪治療に向けたメラニン微粒子の輸送システムの解明
- (3) 木村 俊介（慶應義塾大学薬学部 准教授）  
呼吸器M細胞による外因性微粒子取り込み機構とその生物学的意義の解明
- (4) 佐藤 雄介（東北大学大学院理学研究科 准教授）  
蛍光プローブの結合反応に基づくエクソソーム性質解析
- (5) 佐藤 好隆（名古屋大学大学院医学系研究科 准教授）  
内因性微粒子が駆動するウイルス関連疾患の理解
- (6) 島田 裕子（筑波大学生存ダイナミクス研究センター 助教）  
宿主内環境を支配する寄生蜂由来生体微粒子の機能解析
- (7) 末吉 健志（大阪公立大学大学院工学研究科 准教授）

エクソソームの由来判別・生体内動態解析のための粒子径分級およびアプタマータグ選抜・解析法の開発

(8) 田代 陽介 (静岡大学大学院工学領域 講師)

細菌集合体における膜小胞分泌の分子機構解明

(9) 安井 隆雄 (名古屋大学大学院工学研究科 准教授)

細胞外小胞の網羅的捕捉と機械的解析によるmiRNA分泌経路の解明

(10) 山野 友義 (金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授)

T細胞分化における細胞外小胞の役割とその応用

## 2-3. 事後評価の実施時期

2023年2月2日(木曜日) 事後評価会開催

## 2-4. 評価者

### 研究総括

中野 明彦 理化学研究所光量子工学研究センター 特別顧問/東京大学 名誉教授

### 領域アドバイザー

齊藤 達哉 大阪大学大学院薬学研究科 教授

佐藤 健 群馬大学生体調節研究所 教授

塩見 美喜子 東京大学大学院理学系研究科 教授

芝 清隆 がん研究会がん研究所 部長

田名網 健雄 横河電機(株) マーケティング本部 主幹研究員

渡慶次 学 北海道大学大学院工学研究院 教授

中戸川 仁 東京工業大学生命理工学院 准教授

前田 達哉 浜松医科大学医学部 教授

山口 茂弘 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 教授

吉森 保 大阪大学大学院生命機能研究科 教授

### 外部評価者

該当なし

### 3. 総括総評

さきがけ研究領域「生体における微粒子の機能と制御」の3期生（2019年度採択）10名が最終年度を終え、事後評価の対象となった。

本研究領域では、生体内の微粒子の動態や機能の解明、さらにはそれらの制御に関する研究開発の推進によって、微粒子により惹起される生命現象の本質的な課題に取り組むことを目指し、多様な研究課題を採択し、研究者それぞれが取り組んだ。その結果、素晴らしい成果、あるいは将来大きな成果に繋がる見込みがある結果が出ており、戦略目標の達成および科学技術イノベーション創出に向けて大きく貢献したと考える。

内因性も外因性も共に、細胞外微粒子として取り扱われる材料の多くは、出自、性質の異なる多様な微粒子の混合物であり、その平均値としての作用を解析している限り、個々の微粒子の特異的な生理作用を理解することは難しい。その問題の解決のためには、単一微粒子の個別の性状解析が可能な方法論の開発がきわめて重要であり、そのための野心的な提案を意識的に採択した。3期生の中でも、細胞外小胞の粒子径に応じた分級とアダマール選別による解析法が開発され（末吉）、また高曲率脂質膜のパッキング欠損に結合する両親媒性ペプチドを利用した蛍光プローブが、さまざまな細胞外小胞の識別に利用できることが示された（佐藤（雄））。さらに、金属酸化物ナノワイヤを用いたデバイスが開発され、細胞外小胞の効率よい捕捉を可能にした（安井）。

内因性細胞外微粒子の研究においては、胸腺で産生される細胞外小胞が抗原提示を行い、T細胞分化・免疫寛容に寄与することを示し、さらに免疫制御因子を細胞外小胞上に発現させることにより、T細胞の抗原特異的な活性化を実現した（山野）。またマウス毛包オルガノイドを用いた研究で、メラノソームが色素細胞から毛母細胞へと輸送される様子を捉えることに成功した（景山）。

細菌が形成し細胞外に放出する膜小胞についても、興味深い知見が得られた。バイオフィーム中では膜小胞の形成が亢進しており、それに関わる因子が探索された（田代）。また、特定の病原菌が生産する膜小胞が電子伝達能を有することを明らかにした（岡本）。

外因性微粒子については、微粒子を体外から体内に取り込む呼吸器において、中心的な役割を果たすM細胞の存在が証明され、その分化のメカニズムが明らかになった（木村）。また、外因性微粒子としてのEpstein-Barrウイルスに対し、感染細胞が放出する内因性の細胞外小胞が感染を促進したり腫瘍形成に関与したりすることを示した（佐藤（好））。ショウジョウバエを宿主とする寄生蜂が、微粒子を含む毒液を幼虫体内に注入することによってアポトーシスを引き起こすメカニズムとその原因因子を明らかにした（島田）。

この2年余りはコロナ禍の中での領域運営となり、会議をオンラインで行わざるを得ないことが多かった。3期生は、採択直後に一度顔を合わせたきり、2年間にわたって直接対面で議論することができず、さきがけ領域の良さである、領域内の密な相互作用を体験できずに終わるのではないかと懸念された。しかしその中で、さきがけ研究者の側から提案された「解析バトル」という共同研究提案を競い合う試みで、3期生を軸に1期生、2期生も巻き込んだ連携が一気に広まり、最終年度は非常に活発な領域会議や成果報告会を開くことができた。共同研究による分野融合という目標に向け、期待をはるかに凌ぐ活動ができたのではないかと考えている。

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： レドックス環境応答能を持つ歯周病細菌由来の膜小胞

2. 個人研究者名

岡本 章玄（物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 グループリーダー）

3. 事後評価結果

病原性細菌の群衆が形成するバイオフィームは、医療や生態学の観点から重要な研究対象であるが、内部の嫌気空間における細菌の代謝や共生機序は明らかになっていない。本研究で岡本氏は、バイオフィーム内部の還元エネルギーを外部へと伝達する「細胞間電子移動」を提案し、そこに細菌が形成する膜小胞（MV）が関与しているという作業仮説を立てて検証した。まずヒト口腔内の歯垢バイオフィーム内においてレドックス特性をもつMVの存在を調べるために、MV内部のDNA配列を1粒子レベルで解析する手法を開発し、MVを産生した細菌群を特定した。その上でメタプロテオーム解析を行い、レドックス酵素を多く産生する電気細菌の優先種を発見した。近縁な培養株をモデル菌として検討した結果、MV産生バイオフィームで高い導電電流が観察され、またMVが電極と細菌間の電子移動を加速することが確認されて、電気細菌が確かにMVを介した電子移動を介してバイオフィームの導電性を高めていることが示された。

バイオフィームが長距離の細胞外電子移動によって活性化する本機構は、病原細菌の不活化や検出、さらに感染症への新しい治療法や薬剤の開発へもつながる成果である。また、MVのバイオブシーとしての高いポテンシャルも明らかとなった。

岡本氏は、任期中に物質・材料研究機構のグループリーダーに昇任しており、細菌膜小胞研究を牽引する重要な立場にいる。今後ますますの活躍が期待される人材である。

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 白髪治療に向けたメラニン微粒子の輸送システムの解明

2. 個人研究者名

景山 達斗（神奈川県立産業技術総合研究所「再生毛髪的大量調製革新技術開発」プロジェクト 常勤研究員）

3. 事後評価結果

毛髪や皮膚などに色を与える色素細胞では、メラノソームと呼ばれるオルガネラがメラニン色素を合成・貯蔵する。毛髪では、この色素細胞のメラノソームがさらに隣接する毛母細胞に渡されて着色が起こることが知られているが、そのメカニズムは明らかでなかった。本課題で景山氏は、マウス胚由来の上皮系幹細胞と間葉系幹細胞を共培養し、さらに培養条件の最適化を行うことによって、ほぼ 100%の効率で長毛を再生する毛包オルガノイドの構築に成功した。この毛包オルガノイドの毛根部で、メラノソームが色素細胞から毛母細胞へ輸送される様子が観察された。さらに、様々な遺伝子のノックダウン実験により、メラノソームの細胞外への輸送に関わる因子が同定されつつある。

メラノソームが色素細胞から毛母細胞に渡される過程で、メラノソームが一旦細胞外に放出されて細胞外微粒子になるのかどうか、本領域として最も関心のあるところであるが、ライブイメージングが可能なシステムが構築できたことにより、近い将来に決着が得られるものと期待される。言うまでもなく、本研究は、白髪発生の原因究明とその治療戦略にダイレクトにつながるものであり、社会的インパクトは大きい。実際に、白髪モデルの開発にも成功している。機能的なオルガノイドの構築という発生物学的基础研究から、高齢化社会に資する応用研究に展開する、きわめて優れた研究であると評価される。

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 呼吸器M細胞による外因性微粒子取り込み機構とその生物学的意義の解明

2. 個人研究者名

木村 俊介（慶應義塾大学薬学部 准教授）

3. 事後評価結果

大気中に存在する外因性微粒子が体内に取り込まれる際には、呼吸器を介することが多いと考えられるが、そこからさらに組織内にどのように侵入するかについては、よくわかっていなかった。木村氏はこれまで、腸管のパイエル板に存在し、直径数マイクロメートルもの粒子を取り込んで粘膜免疫に寄与するM細胞にヒントを得、同様の機能をもつ細胞が呼吸器にも存在するのではないかと考え、ウイルス感染時に誘導される気管支随伴リンパ組織（BALT）にM細胞を見出した。本研究課題では、この呼吸器M細胞がどのようにして微粒子を取り込むかについて詳細な解析を行い、その鍵を握る分子を同定した。また、M細胞分化のプロセスを解析した結果、サイトカインRANKLがその受容体RANKをもつ呼吸器細胞を活性化し、M細胞を誘導することを明らかにした。さらにインフルエンザ感染においてM細胞が増加し、その病態形成に関与していることを示した。

本研究は、外因性微粒子の呼吸器における取り込みに重要な役割を果たすキープレイヤー、M細胞の実体をはじめ明らかにしたものであり、微粒子による獲得免疫応答の理解に大きく貢献するものと言える。インフルエンザ、コロナウイルス等の呼吸器感染症に対する新規治療法や、経粘膜ワクチンの開発にも展開する可能性など、今後の期待は大きい。

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 蛍光プローブの結合反応に基づくエクソソーム性質解析

2. 個人研究者名

佐藤 雄介（東北大学大学院理学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究で佐藤雄介研究者は、エクソソームに共通する高曲率性脂質膜という構造的特徴を利用し、それを認識する分子プローブを新たに設計・合成して、エクソソームの性質を簡便かつ迅速に精密解析する分析技術の創出を目指した。具体的には、高曲率性膜において特異的に発現する脂質パッキング欠損に結合する両親媒性  $\alpha$  ヘリックス (AH) ペプチドをベースとして、その末端に環境感受性色素を連結したプローブを開発し、結合に伴う蛍光応答に基づくエクソソーム解析技術を開拓した。

開発された AH ペプチドプローブは、疎水性環境を認識して蛍光を大きく増大させるナイルレッドとの組み合わせで実用に足る成果を得、さらに長鎖アルキル鎖を連結するなどさまざまな構造組織化の検討によって、さらに高感度の第二世代プローブの開発にも成功している。実際に、さまざまな種類のエクソソームを識別しうることが示された。また AH ペプチドをエクソソーム捕捉に用いる手法も注目される。

佐藤雄介氏はさきがけ期間中に准教授に昇任した。開発されたプローブは、領域内のさまざまな研究者によって利用され、応用性が高いことが実証されている。今後、臨床診断応用にも向けた展開が期待される。

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 内因性微粒子が駆動するウイルス関連疾患の理解

2. 個人研究者名

佐藤 好隆（名古屋大学大学院医学系研究科 准教授）

3. 事後評価結果

ヒトに様々な腫瘍を引き起こす Epstein-Barr ウイルス (EBV) は、成人の約 90%が感染しているとされる世界で最も多くのヒトに感染しているウイルスである。EBV は外因性の細胞外微粒子と考えることができるが、感染により内因性の細胞外微粒子 (エクソソーム等) の放出が亢進する。本研究で佐藤好隆氏は、ウイルスがその病態形成において内因性の細胞外微粒子を利用している可能性が高いと考え、両者の相互作用がウイルス関連疾患で果たす役割を明らかにすることを目指した。

EBV は、感染しても症状がないことが多いが、まれに発熱やリンパ節腫脹などの良性疾患を起こす。一方、発がんウイルスでもあり、一部のヒトにリンパ腫や上咽頭がんなどの悪性疾患を起こす。EBV 遺伝子ライブラリーを使用したスクリーニングにより、培養上清に放出される細胞外微粒子に取り込まれる EBV 遺伝子産物 BGLF2 を同定した。BGLF2 を含有する細胞外微粒子は EBV 感染を正に制御していた。また、腫瘍形成に関与する可能性のある EBV 遺伝子産物として BNRF1 を同定した。BNRF1 遺伝子を欠損させた組換え EBV によって作製した不死化 B 細胞株では、腫瘍形成が野生型に比べ著しく低下していた。

佐藤好隆氏はさきがけ期間中に准教授に昇任した。本研究により、ウイルス感染細胞からウイルス粒子と細胞外微粒子の 2 つの粒子が放出され、機能的な相互作用を生み出し、ウイルス感染および関連する病態形成に寄与していることが示唆された。本研究は、従来の疾患概念を拡大し、感染対策や治療にも大きく影響しうると期待される。



## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 宿主内環境を支配する寄生蜂由来生体微粒子の機能解析

2. 個人研究者名

島田 裕子（筑波大学生存ダイナミクス研究センター 助教）

3. 事後評価結果

寄生蜂は、他種昆虫宿主の栄養やエネルギーを一方的に奪って生活するために、宿主の免疫防御機構を打ち破る毒や麻酔等の天然生理活性物質を有している。寄生蜂ニホンアソバラコマユバチは、ショウジョウバエの幼虫に産卵し、宿主幼虫体内で孵化したハチ幼虫は宿主と共に成長し、宿主の蛹化後に捕食し宿主蛹から羽化する。この「飼い殺し型捕食寄生」において、ウイルス様粒子と呼ばれる生体微粒子が雌成虫の毒腺で産生され、産卵と同時に宿主体内に侵入することが知られている。本研究で島田氏は、この寄生蜂由来の生体微粒子を含む毒液の構成を明らかにし、寄生の分子機構を解明することを目指した。

ニホンアソバラコマユバチは、寄生に際し、宿主の発生過程に必須な組織・器官は温存し、羽化後の成体本体を形成する成虫原基のみにアポトーシスやオートファジーを起こさせる。島田氏は、このアポトーシスやオートファジーを起こさせる原因因子を突き止めるため、生化学的精製の試み等を精力的に進めたが、決定打となったのがニホンアソバラコマユバチの全ゲノム配列決定と、毒腺のトランスクリプトーム解析とプロテオーム解析であった。最終的に、ノックダウンによりアポトーシスが抑制される成分2種を同定することができた。これらの個体では宿主であるハエが羽化することも確認された。

本研究で同定された毒成分は、いずれも毒液中に分泌されるタンパク質であると推定され、毒液中の微粒子との関連はいまだ明らかでないが、この寄生蜂のような非モデル生物の研究によって、地球上の多様な生物の驚くべき生存戦略の一端が明らかにされたことは、生物学的意義が大きい。

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： エクソソームの由来判別・生体内動態解析のための粒子径分級およびアプタマータグ選抜・解析法の開発

2. 個人研究者名

末吉 健志（大阪公立大学大学院工学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、エクソソーム粒子径分級とエクソソームアプタマー高効率選抜、そして機械学習に基づくアプタマー配列解析によって、エクソソームの個性に関する複雑かつ多次元な総合的情報を解析容易な配列情報であるアプタマータグに変換し、由来判別や生体内動態解析に資することを目指した。末吉氏は、まず粒子径分布によってエクソソームを分級する技術として、マイクロ・ナノ流路構造を組み合わせたナノ粒子精密分級デバイスを開発した。流路内表面の電気二重層厚さの調整によって、粒子が実効的に通過可能なナノ空間を制御し、30 nm 程度の精度で粒子径の小さなエクソソームの分級に成功した。

またアプタマー選抜のため、ポリアクリルアミドゲル充填キャピラリーデバイスを作製し、目的試料をトラップした後、電気泳動によってランダム配列核酸ライブラリーを繰り返し反応させ、高結合能核酸のみを濃縮・獲得することに成功した。予備実験で特異性の高いアプタマーが選抜されることが示され、今後、実際の生体試料についての解析が期待できる。

多種多様な内因性微粒子の個性を知るためには、さまざまなアプローチによる分離・分級・解析技術の開発がきわめて重要であり、末吉氏の技術は、アプタマーという核酸配列に翻訳した個別の微粒子の性質を、機械学習等によって多次的に解析しうるものとして有用性がある。実際の複雑系試料の中で、実証が進んでいくことを期待している。

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細菌集合体における膜小胞分泌の分子機構解明

2. 個人研究者名

田代 陽介（静岡大学大学院工学領域 講師）

3. 事後評価結果

多くの病原細菌が細胞外に放出する膜小胞は、さまざまな生物種の細胞に病原因子を運搬する機能を有しており、細菌感染制御のためには膜小胞の形成機序の解明が必須である。また病原細菌はバイオフィルムを形成することが知られているが、細菌が多様に分化した集合体であるバイオフィルムの中で、どのように膜小胞が形成されるかは明らかでなかった。本研究で田代氏は、日和見感染細菌である緑膿菌をモデルとして用い、環境条件により異なる特性の膜小胞が放出されることを見出した。バイオフィルムでは浮遊状態とは異なり、細胞外膜の湾曲によって多数の膜小胞が形成され、多糖などの繊維状物質に絡まりバイオフィルムの構成成分となっていた。トランスポゾン挿入変異株ライブラリーを構築し、膜小胞形成が低下した株を取得した。べん毛運動形成、多糖合成、バイオフィルム維持に関わる因子が膜小胞形成に関与することが示された。

田代氏は、バイオフィルム状態では酸化ストレスが膜小胞形成の誘発に関わる可能性を示唆し、また形成される膜小胞の性状解析を行い、比較的均一な組成の膜小胞が大量に生産されていることを示した。

本研究は、細菌が細胞外に放出する内因性微粒子、膜小胞の形成メカニズムに関して、重要な知見を積み重ねるものであり、真核細胞が放出する細胞外小胞の形成メカニズムが多種多様で混沌としている状況の中で、新しい観点を与える効果があると期待される。また実際、田代氏は、領域内のさまざまな共同研究ネットワークのハブとしての役割を果たした。今後、存在感のある研究者として活躍していくことを期待している。

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞外小胞の網羅的捕捉と機械的解析による miRNA 分泌経路の解明

2. 個人研究者名

安井 隆雄（名古屋大学大学院工学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、安井氏が自ら開発した金属酸化物ナノワイヤを用いたデバイスをベースに、細胞外小胞の網羅的捕捉技術、細胞外小胞 miRNA の選択的抽出技術、miRNA プロファイルの機械学習解析技術の開発が進められた。従来の超遠心法では細胞外小胞の分離効率の低さがしばしば問題になっていたが、安井氏が開発した ZnO ナノワイヤとマイクロ流路を組み合わせたデバイスでは、99%という高い捕捉率を達成した。微量試料で解析できるため、マウス試料や貴重な臨床検体への展開が可能になり、がん関連 miRNA プロファイルの取得、診断・治療・薬効バイオマーカー候補の探索が大規模に行われ、きわめて有効な成果が示された。希少な脳腫瘍についても尿バイオプシーによってきわめて高い正確度で診断できることが示された。

安井氏による本研究は、超遠心法に比べてはるかに効率のよい、ナノワイヤによる細胞外小胞の網羅的捕捉法の利点を生かし、従来はその捕捉効率の低さにより見出すことが困難であった、がん発生に伴う細胞外小胞の生成・機能発現・分解排泄過程時の miRNA 分泌経路の解明等を可能にした画期的なものである。すでに臨床応用も進められつつある。

内因性の細胞外微粒子である細胞外小胞を、尿中から検出して病気を診断するリキッドバイオプシーを実用化するための最先端の技術とあってよいものであり、細胞外微粒子を利用して医療応用を図るといふ、本領域が目指す戦略目標の達成に大きく寄与するものとして、きわめて高く評価される。単に応用を目指すだけでなく、高効率捕捉のメカニズムに迫る基礎研究も進め、領域内の他の研究者たちに大きな刺激を与えた。安井氏はさきがけ卒業後に東京工業大学教授に昇任が内定しており、今後のさらなる活躍が期待される。

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： T細胞分化における細胞外小胞の役割とその応用

2. 個人研究者名

山野 友義（金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授）

3. 事後評価結果

胸腺における T 細胞の自己免疫寛容の誘導は、自己反応性の T 細胞から自己を守る上で必須であり、その破綻は自己免疫疾患を引き起こす。この現象は獲得免疫の根幹をなすものであり、これまで多くの研究がなされてきている。一方、胸腺には細胞外小胞（EV）が多く存在することが知られており、その EV 中には組織特異的抗原が含まれていることが報告されている。本研究で山野氏は、胸腺 EV そのものが直接抗原提示を行う能力があることを発見し、胸腺 EV の T 細胞分化と免疫寛容に与える影響を解明することを目指した。また、胸腺 EV が抗原提示細胞と同様に機能することができるのなら、人工的に、抗原提示細胞と同等かそれ以上の機能を持った抗原提示小胞が作製できないかと考え、複数の免疫制御因子を同時にエクソソーム上に載せることで、免疫を正または負に制御する人工抗原提示小胞の開発を進めた。

胸腺 EV 上に MHC および補助シグナル分子の発現があり、胸腺 EV が直接 T 細胞に抗原提示をすることで T 細胞分化に寄与すること、また胸腺抗原提示細胞を模倣する細胞が放出する EV を用いても抗原特異的 T 細胞を活性化させることが示された。一方、テトラスパニンと融合させることで目的のタンパク質を自在にエクソソーム上に発現させる系を作製し、複数の免疫制御因子が同じ場で作用する効果を解析した。実際、抗原-MHC クラス I 複合体、補助シグナル分子、IL-2 を同時にエクソソーム上に発現させた人工抗原提示小胞が、抗原特異的 CD8T 細胞を活性化させることに成功するなど、さまざまな成果を得た。

山野氏はさきがけ期間中に准教授に昇任している。本研究は、T 細胞の自己免疫寛容というきわめて重要なイベントに、細胞外小胞が直接関与しうることを示しただけでなく、複数の機能分子を載せた人工 EV がさまざまな免疫制御を実行することができる可能性を拓くものであり、臨床における新しい治療法への展開にも大きな期待をもたせるものである。