

## 細胞外微粒子により惹起される生体応答の機序解明と制御

(平成 29 年度設定)

### 1. 目標名

細胞外微粒子により惹起される生体応答の機序解明と制御

### 2. 概要

生物の細胞と細胞の間には、生体内で発生、若しくは外部から侵入するナノからマイクロサイズの「細胞外微粒子」が存在している。細胞外微粒子は、細胞外小胞であるマイクロベジクルやエクソソーム等の生体内由来のもの（内因性）と、PM2.5 や花粉、ナノ粒子等の体外から生体内に取り込まれるもの（外因性）に分類される。近年、内因性微粒子が多くの疾患の発症や悪性化進展に影響することが報告されており、世界的にも注目度が高い研究分野となっている。一方の外因性微粒子は環境問題との関係でも国民の関心が高く、PM2.5 等により引き起こされる生体への影響が徐々に明らかになりつつある。

内因性微粒子の研究分野では生体内の組織／細胞レベルの応答解析研究が先行しているのに対し、外因性微粒子の研究分野では微粒子の物理化学的分析や計測技術の開発に強みを持つが、両者は研究コミュニティが異なることもあり、これまでは相互に接する機会に乏しかった。そこで、本戦略目標において、これらの研究分野間の連携を図ることで、細胞外微粒子と生体の相互作用のメカニズム解明に資する研究や、微粒子自体の検出・分離・解析の技術開発において相乗効果が期待できる。

以上を踏まえ、本戦略目標では、細胞外微粒子に対する高精度・高効率な検出・分離・解析法の技術開発や、生体における細胞外微粒子の生理学的意義や生体応答機序の解明、さらには細胞外微粒子の体内動態を制御する技術への展開を目指す。これらの基盤的な研究成果は、将来における創薬・診断・治療技術等への医療応用や、食品・化粧品・素材等の微粒子と密接に関わる分野への産業応用、さらには環境対策など、社会への幅広い応用展開が期待できる。

### 3. 達成目標

本戦略目標では、細胞外微粒子に対する生体応答機序の解明やそれに必要な技術開発、微粒子の体内動態制御に向けた展開による、将来の医療や産業応用等に向けた基盤研究を推進する。

サイズや物性の異なる内因性微粒子と外因性微粒子は、異なる研究コミュニティにより研究されている。両分野が共通課題を共有し、融合するための土壌を創出することによって、これまで接点の乏しかった両者が互いの強みを強化・共有し、弱みを補うことでシナジー効果を生み出すとともに、分野融合的・集学的な研究に発展させることを目指す。

具体的には、以下の達成を目指す。

- (1) 細胞外微粒子の検出・分離・解析技術の高度化
- (2) 細胞外微粒子を介した生体応答機序の解明
- (3) 細胞外微粒子の体内動態制御に向けた展開

#### 4. 研究推進の際に見据えるべき将来の社会像

3. 「達成目標」に記載した事項の達成を通じ、以下に挙げるような社会の実現に貢献する。

- 創薬研究への展開や診断法・治療法等の創出による医療革新を実現する社会
- 安全性や新たな機能性を備えた食品・化粧品・素材等の創出による産業の持続的発展を実現する社会
- 環境対策等の社会ニーズに応えることで、国民が安全・安心して暮らせる社会

#### 5. 具体的な研究例

##### (1) 細胞外微粒子の検出・分離・解析技術の高度化

現状では難易度の高い、生体内における細胞外微粒子を取り扱う技術（検出、分離、解析）の高度化を推進する。例えば、細胞外微粒子の高効率の分離・精製デバイスや、それに必要な材料等の要素技術の開発を行う。また、人工知能等の活用も視野に入れて、細胞外微粒子の高精度での粒径・形状解析や構成成分の網羅的解析等を可能とし、生体の部位や状態に特異的に発現する微粒子の検出や、それらの生体に及ぼす影響の解明につなげる。

##### (2) 細胞外微粒子を介した生体応答機序の解明

細胞外微粒子の生体との応答機序解明を推進する。例えば、様々な生物種における細胞外微粒子の生理学的機能や、生体内での組織／細胞に特異的な認識機構等の生体応答機序の解明を行う。細胞外微粒子の環境中における生体への曝露実態の解析や、生体に取り込まれた後の体内動態情報を明らかにする。またそれに必要な、生体に近いレベルで微粒子の挙動を観察・解析・シミュレーションする手法等の開発を行う。

##### (3) 細胞外微粒子の体内動態制御に向けた展開

上記で明らかになった知見や見いだされた技術を生かしつつ、細胞外微粒子の体内動態制御に向けた展開を図る。例えば、微粒子の形成・集積・取りこみ・内包物の放出・蓄積等の組織／細胞レベルでの動態制御法の開発や、それに必要な機能性素材や観察・評価法等の技術の開発を推進する。

#### 6. 国内外の研究動向

##### (国内動向)

内因性微粒子では、「日本細胞外小胞学会」が2014年に発足し、アカデミアのみならず企業からの会員数も年々増加している。また、エクソソームをはじめとする微粒子研究は、2016年ノーベル生理学・医学賞につながった「オートファジー」とも関連があり、我が国からの世界トップレベルの研究成果の創出に向けてその機運が高まっている。

外因性微粒子では、産業技術総合研究所を中心とした民間企業を含む「ナノ材料の産業利用を支える計測ソリューション開発コンソーシアム」において、ナノ粒子計測システムを開発中であり、産学官連携体制の基盤を有する。また、腫瘍部位への微粒子の集積機構（EPR効果）の発見など、微粒子の体内

動態の原理発見から解析、制御技術開発においても我が国の研究者が活躍している。

(国外動向)

本研究分野は、関連論文数が近年上昇傾向にあり、世界的に注目される分野となっている。内因性微粒子では、米国 NIH の大型プロジェクト (“Extracellular RNA communication” program) が 2013 年より始動し、Gordon Conference や Keystone Symposia といった国際的に権威のある会議においても 2016 年より分科会が発足している。欧州の医薬品研究開発官民パートナーシップ「革新的医薬品イニシアチブ (IMI)」の支援を受け進められている CANCER-ID プロジェクトでは、エクソソームを含めた研究が実施されている。また、外因性微粒子の計測技術及びその標準化に関して、欧州 Nano Define Project の設立等の活発な動きがある。

## 7. 検討の経緯

「戦略目標等策定指針」(平成 27 年 6 月 8 日科学技術・学術審議会戦略的基礎研究部会決定)に基づき、以下のとおり検討を行った。

(科学研究費助成事業データベース等を用いた科学計量学的手法による国内外の研究動向に関する分析資料の作成)

科学研究費助成事業データベース等を用いて、研究論文の共引用関係又は直接引用関係の分析等の科学計量学的手法を活用することにより、国内外の研究動向に関する分析資料を作成した。

(分析資料を用いた専門家へのアンケートの実施及び注目すべき研究動向の作成)

「科学技術振興機構研究開発戦略センターの各分野ユニット」、「日本医療研究開発機構のプログラムディレクター等」及び「科学技術・学術政策研究所科学技術予測センターの専門家ネットワークに参画している専門家」に対し、作成した分析資料を用いて今後注目すべき研究動向に関するアンケートを実施した。その後、アンケートの結果の分析等を行い、注目すべき研究動向として「細胞外微粒子により惹起される生体応答の機序解明と制御」及び「生体内ターゲティングに向けた部位・状態に特異的な生体機構の解明および医薬基盤技術への展開」を特定した。

(ワークショップの開催及び戦略目標の作成)

注目すべき研究動向「細胞外微粒子により惹起される生体応答の機序解明と制御」及び「生体内ターゲティングに向けた部位・状態に特異的な生体機構の解明および医薬基盤技術への展開」に関係する産学の有識者が一堂に会するワークショップを開催し、特に注目すべき国内外の動向、研究や技術開発の進展が社会的・経済的に与え得るインパクトやその結果実現し得る将来の社会像、研究期間中に達成すべき目標等などについて議論を行い、ワークショップにおける議論等を踏まえ、戦略目標を作成した。

## 8. 閣議決定文書等における関係記載

「第 5 期科学技術基本計画」(平成 28 年 1 月 22 日閣議決定)

第 4 章 (2) <1>2)

企業のみでは十分に取組まれない未踏の分野への挑戦や、分野間連携・異分野融合等の更なる推進といった観点から、国の政策的な戦略・要請に基づく基礎研究は、学術研究と共に、イノベーションの源泉として重要である。(中略) また、学際的・分野融合的な研究の充実を図る。

「日本再興戦略 2016 -第4次産業革命に向けて-」(平成28年6月2日閣議決定)

第21-2.(2)-4)-5

(中略) 医療機器等に係る実用的な評価法を世界に先駆けて提案し、規制で用いられる基準として受け入れられるよう、国際標準化を推進する。

「健康・医療戦略」(平成26年7月22日閣議決定)

2.(1)1)

(中略) 我が国の高度な科学技術を活用した各疾患の病態解明、(中略) ドラッグ・デリバリー・システム(DDS)及び革新的医薬品、医療機器等の開発等、将来の医薬品、医療機器等及び医療技術の実現に向けて期待の高い、新たな画期的シーズの育成に取り組む。(中略) 次世代型計測分析評価技術・機器・システム開発の強化を図る。

「医療分野研究開発推進計画」(平成26年7月22日健康・医療戦略推進本部決定)

1-1.(1)<2>

(中略) 発症予防・重症化予防に役立つ技術開発、先制医療や新たな医薬品や診断・治療方法の開発、医療機器等の開発が推進される社会の実現を目指す。

9. その他

平成27年度に終了した日本医療研究開発機構(AMED)のAMED-CREST「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」(平成20年度-平成27年度)では、免疫反応全体の制御に着目し、統合的に免疫制御細胞の働きを利用した医療技術開発を目標としていた。科学研究費助成事業の新学術領域研究「オートファジーの集学的研究:分子基盤から疾患まで」(平成25年度-平成29年度)では、細胞内の小胞の形成機序解明を目標としている。同「ノンコーディングRNAネオタクソミ」(平成26年度-平成30年度)と新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」プロジェクト(平成26年度-平成30年度)では、内因性微粒子の構成因子の理解や測定法につながる研究が進められている。環境省では、PM2.5に関して「大気汚染物質による暴露影響研究費」(平成11年度-平成28年度)で疫学調査等が実施されている。これらの研究と本戦略目標による系統的な研究との連携・情報共有により、新たな研究進展や成果創出の加速が期待される。