

ERATO 秋吉バイオナノトランスポータープロジェクト事後評価（最終評価）報告書

【研究総括】秋吉 一成（京都大学 大学院工学研究科／教授）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

落谷 孝広（国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野／分野長）

千葉 雅俊（田辺三菱製薬株式会社 CMC 本部／副本部長）

前田 瑞夫（委員長；理化学研究所／主任研究員）

丸山 一雄（帝京大学 薬学部／教授）

三浦 佳子（九州大学 大学院工学研究院／教授）

評価の概要

ERATO 秋吉バイオナノトランスポータープロジェクト（2011 年 8 月発足）は、多糖、タンパク質、核酸、脂質などのバイオ素材をもとに、生体高分子および生体分子システムの機能発現の仕組みを基盤とするバイオインスパイアードナノ微粒子（バイオナノトランスポーター）を創製する方法論の確立を目指した。さらに、それらナノ微粒子をボトムアップ的に集積したナノ構造制御された機能界面やゲルマテリアルを構築する方法論を確立し、ワクチンやがん治療、再生医療における基礎研究や実用化に向けた研究を推進することを目的とした、創造的かつ挑戦的なプロジェクトであった。

秋吉研究総括のリーダーシップのもと、①ナノゲルテクトニクス工学、②プロテオリポソーム工学、③エキソソーム工学の3つの研究グループ、さらに医療応用を担う三重大学ブランチが有機的に連携を図り研究を遂行した。三重大学ブランチについては遠方であるが、密に連携がなされ、がん治療ワクチン等の医療応用・実用化を視野に入れた研究体制の整備に取り組んだ点は評価に値する。

具体的な研究成果として、2015 年度に実施した事後評価（予備評価）までには、①ナノゲルテクトニクス工学では、多段階徐放や徐放速度の制御が可能な NanoClik マイクロスフェアや足場材料として有望な多孔性ナノゲルなど、様々なナノゲルテクトニクス材料が開発された。また、医療応用に向けてもナノゲルを基盤材料とした新規がんワクチンや経鼻ワクチンの開発も特筆される。②プロテオリポソーム工学では、膜タンパク質包埋型プロテオリポソームを自在に構築する膜タンパク質シャペロニング技術の確立に向けた成果を上げた。リポソームシャペロン法において、リポソームの影響による膜タンパク質の合成量の増加や可溶化率の上昇を明らかにするとともに、膜タンパク質の構造的特徴がリポソームによる可溶化率と相関関係を示すことも明らかにし、本手法の有用性を示す実証的知見を得た。③エキソソーム工学は、本プロジェクトで新たに立ち上げた挑戦的な研究課題である。世界的にも研究が今ほどは広まっていない黎明期から挑戦し、この新しい分野で注目される研究成果を上げるまでに至った。また、生物由来ナノ粒子キャリアとしてエキソソーム機能に着目し、ナノゲルまたはリポソームとの融合（ハイブリッド化）により生物学的および工学的な機能改変手法の確立にも取り組んだ。

その後、本事後評価（最終評価）までの2年間で特筆すべき成果として、①ナノゲルテクトニクス工学では、がんホウ素中性子捕捉療法のための両新媒性ホウ素化多糖（カルボランハイブリッドゲル）の新規設計・合成及び細胞内導入・体内動態の評価、②プロテオリポソーム工学では、エキソソームの代表的な膜タンパク質 CD9 を組み込んだプロテオリポソーム

ム（人工リポソーム）の創成と CD9 と細胞との相互作用解明、③エキソソーム工学では、エバネッセント波蛍光励起レクチンマイクロアレイによる間葉系幹細胞由来エキソソーム表面の糖鎖解析などを高く評価することができる。

これら一連の成果は、秋吉研究総括の構想やマネジメントがうまく活きた部分であり、国際的にも独自性・対抗力があるため、今後の展開が大いに期待される。本プロジェクトで創製された新規バイオマテリアルは、病気の早期診断・計測、DDS、再生医療などの先進医療を支える新素材であり、我が国の将来の医療・ヘルスケアサイエンスの領域における新産業の創出につながる重要なコア技術要素と考えられる。その一方でこの多岐にわたった研究成果の中から、現象の起源解明や将来の産業化に繋がる取組がいち早く顕在化してくることも望まれる。これらが講じられつつ、新規ドラッグデリバリーシステムとして、がん免疫治療や再生医療への応用研究について、一層精力的に取り組んでもらいたい。

成果の公表は本事後評価（最終評価）を実施した 2018 年 1 月時点で、発表論文 58 報、書籍・総説 25 報、学会発表 364 件などを通じて適切に外部に発せられたと認めることができる。また、成果のプレス発表、アウトリーチ活動等を通じて適切に専門分野以外の一般にもアピールされた。また研究成果の実用化を踏まえた国内外での権利化および知財管理が戦略的かつスピーディーに実施されており、既に 12 件（うち国際出願 8 件）の特許出願を行っている。

なお ERATO プロジェクト終了後の取組としては、秋吉研究総括が CREST 細胞外微粒子領域において、研究課題「糖鎖を基軸とするエクソソームの多様性解析と生体応答・制御のための基盤研究」を開始した。また三重大学ブランチが中心となって、京都大学ータカラバイオ株式会社ーファイザー株式会社と共同で、日本医療研究開発機構（AMED）の産学連携医療イノベーション創出プログラムで「T 細胞エクソソームによるがん転移阻害剤」を開始した。本プロジェクトの取組や研究成果が高く評価された表れであると考えられ、さらなる展開に期待したい。以上を総合し、本プロジェクトは、先進医療に用いる新規ナノ構造体を自在に制御・構築するための方法論を確立するとともに、生体由来ナノ材料とのハイブリッドプロセス技術の基盤を創出し、次世代ナノシステムの創製に向けての方法論の提示を着実に進めており、戦略目標「プロセスインテグレーションによる次世代ナノシステムの創製」の達成に資する十分な成果が得られたと認めることができる。

1. 研究プロジェクトの設定および運営

1-1. プロジェクトの全体構想

近年、低分子医薬品に代替するタンパク質、核酸および幹細胞等のバイオ医薬品・細胞製剤が注目されており創薬研究や医療の潮流が大きく変化してきた。それに伴い、バイオ医薬品や細胞製剤の化学的・生物学的な安定性を長期に亘り保持しつつ、時間的・空間的に放出制御や選択的輸送が可能な、さらには生体適合性と製造再現性に優れた次世代ドラッグデリバリーシステムや再生医療用材料の開発が望まれている。

このような背景のもと、本プロジェクトは、生体分子システムを規範として、種々のバイオ医薬品や分子マーカーの徐放制御や選択的輸送を行える機能性ナノ微粒子（バイオナノトランスポーター）を創製し、ワクチンやがん治療、骨再生医療など基礎研究や実用化に向けた研究を目指すことを基本構想とした。秋吉研究総括は本プロジェクト開始以前から、疎水化多糖などの会合性高分子の自己組織化により物理架橋ナノゲルが形成すること、およびそ

の分子シャペロン機能を世界に先駆けて見だし、タンパク質ナノキャリアの設計における重要な概念であることを提唱してきた。本プロジェクトの構想は、秋吉研究総括がこれまでに培い、強みとしてきた界面化学、バイオマテリアル、生物化学工学を統合して更に発展させると同時に、新規生体由来ナノ粒子キャリアとして注目されるエクソソームについても新たに研究を進めようというもので、意欲的な内容である。秋吉研究総括の強みを最大限に活かしながら、更に飛躍することを目指した創造的な内容となっており、ERATO にふさわしい構想である。

1-2. プロジェクトの目標・計画

本プロジェクトは、生体分子システムを規範として、種々のバイオ医薬品や分子マーカーの徐放制御や選択的輸送を行える機能性ナノ微粒子を①ナノゲルテクトニクス工学、②プロテオリポソーム工学、③エクソソーム工学の3つの観点から創製することで、バイオ診断・計測やがん免疫治療、細胞工学や骨再生医療などの医療応用を目指した。

①ナノゲルテクトニクス工学については、秋吉研究総括オリジナルのナノゲルを基本構成要素（ナノゲルテクトン）とした階層的ゲルマテリアルの創製と医療応用を目指した。成果への道筋が明快であって、ワクチン療法や再生医療、薬剤徐放のためのドラッグデリバリーシステムなどへの応用展開が期待される。

②プロテオリポソーム工学については、基礎に既存の分子生物学的な取り組みや知見があり、その一方で薬剤ナノキャリアとしての応用への道筋が容易に見て取れることから、一見単なる組み合わせと捉えられがちであるが、これを一つのチームで工学的視点を取り入れながら行う融合的な研究計画は評価できる。

③エクソソーム工学については、概念そのものが新しく、分野が立ち上がったばかりである。ERATO の機会を千載一遇のものとして果敢に挑戦しており、先駆的な試みとして位置づけることができる。

以上の通り、目標は大変に魅力的かつ明快である。さらに、本プロジェクトでは、メイン拠点の京都大学では基礎的な研究に、三重大学ブランチでは応用段階の医工連携に集中する計画になっており、これは斬新な進め方であり、評価できる。

さて2015年度に実施した事後評価（予備評価）において我々評価委員は、特にプロジェクト終了に向けた取組として、実用化や産業化に直結する、あるいは優先で進めるべき有用なシーズの選別と研究リソースの重点化を提言し、その中でも世界的にも競争力がありそうな項目として、特にエクソソームに関連する分野に注目した。予備評価後のこの2年間、プロジェクトとしても各グループの成果の最大化を図るべく、冒頭の「評価の概要」や後述の「2. 研究の達成状況および得られた研究成果」にも上げたように、多岐にわたる興味深い成果を創出したと認めることができる。その一方で有用なシーズの選別は、今後さらに意識して取り組むことが望まれる。このことは、後継のCRESTやACT-Mなどの取組を通じてなされることを期待したい。

1-3. プロジェクトの運営

本プロジェクトは、「ナノゲルテクトニクス工学グループ」、「プロテオリポソーム工学グループ」、「エクソソーム工学グループ」の3つのグループを設置し、研究を推進した。ナノゲルテクトニクス工学をキーとしながら、お互いの素材の特性を補うよううまく組み合わせる等、相互に連携してプロジェクトが進むように運営されており、工夫された運営体制で

ある。また、三重大学ブランチとは、特にナノゲルやエキソソームの医療応用に向けた研究について綿密に連携した。

プロジェクト全体として、高分子化学、生物工学、分子生物学、薬学、医学等の幅広い専門領域から、多彩な専門性を有する優秀な若手研究員が結集した。さらに、各研究員がマルチディシプリナリーに活動した点に、秋吉研究総括の指導方針が感じられる。各研究員の自由な発想も積極的に取り入れ、研究員のお互いの専門性も活かし、相互連携しながら研究が遂行できるよう配慮され、柔軟な研究プロジェクト運営がなされた。三重大学ブランチについては遠方であるが、密に連携がなされており、がん治療ワクチン等の医療応用・実用化も視野に入れた研究体制の整備を意識した点は評価に値する。ナノゲルの特性を以前からよく理解した関係であることは、本プロジェクトにおいて大きな推進力となったと推察するし、医工連携を進める上で優れた運営であったと考えられる。また、秋吉研究総括のリーダーシップと人柄によって国内外の大学研究機関および民間企業等との共同研究も多数実施しており、効果的な連携・協力関係が構築されたと評価できる。

プロジェクト発足以降、ヘッドクォーターを中心に京都大学事務と密に連携し、研究実施場所の確保、研究施設の改修工事、大型研究設備・機器等の購入等の研究環境の整備等を進めてきた。第2年次の研究実施場所の移転に伴う経費の大幅削減や大学既存設備の有効活用による設備投資の削減といった工夫もなされており、研究費の執行状況は効率的かつ効果的であったと判断できる。知財管理については、第4年次から（独）工業所有権情報・研修館より知的財産プロデューサーの派遣を受け入れて万全の体制となったものの、プロジェクトの発足時から同様の支援がなされていることがより有効的であったとも感じられ、この点については1つのプロジェクトを超越して ERATO 事業全般の今後の運営を講じて行く際の参考として欲しい。またプロジェクト終了後も、研究成果の実用化を目指すにあたり、民間企業との共同開発やライセンスアウト、ベンチャー企業化も視野に入れた、知的財産権の戦略的な活用を継続して考えてもらいたい。

〔研究プロジェクトの全体構想〕〔研究プロジェクトの目標・計画〕〔研究プロジェクトの運営〕

a (的確かつ効果的である)

2. 研究の達成状況および得られた研究成果

2-1. ナノゲルテクトニクス工学グループ

ナノ微粒子とゲルの特性を合わせ持つナノサイズの高分子ゲル微粒子（ナノゲル）は、近年ナノバイオテクノロジーや DDS 分野で特に注目されている。秋吉研究総括は、1990年初頭に疎水化多糖（コレステロール修飾プルラン：CHP）などの会合性高分子の自己組織化により物理架橋ナノゲルが形成すること、およびその分子シャペロン機能を世界に先駆けて見いだしており、タンパク質含有ナノゲル粒子の DDS 設計における重要な科学的知見の発見として高く評価されている。

本グループの目標は、①ナノゲルテクトンを設計し、ボトムアップ法により機能性バルクゲルや機能性ゲル界面といった階層的ゲルマテリアルを創製すること、②そのゲルマテリアルの医療への応用可能性を探索すること、の2つである。

1つ目の目標については、ナノゲルを基本単位として、ボトムアップ法によりマイクロスフェア、多孔性ゲル、ファイバー、フィルム等の様々なナノゲルテクトニクス材料の調製

法が確立されており、目標は順調に達成された。また中空構造を持つベシクル様のグライコカプセル等の新規な糖鎖マテリアルも開発されており、新たな展開として興味深い。

具体的な成果としては、ナノゲルの架橋反応を行うことで、ナノゲル架橋ゲル粒子（Nanogel-cross-linked microsphere, NanoClik マイクロスフェア）を構築する手法を開発した。NanoClik マイクロスフェアでは“薬物を封入したナノゲル”がリリースされるというユニークな特徴をもつ。また体内における NanoClik マイクロスフェア分解後の薬物の動態は、細胞への取込みやリンパ節へのデリバリーという、ナノゲル独自の特性を示す。このような特性を持つ NanoClik マイクロスフェアは、インジェクタブルな薬物の長期徐放や、徐放速度の制御、多段階の徐放、ナノゲルの特性による体内分布の制御などが実現可能な、新しい DDS キャリアとして今後の応用が期待される。また、凍結融解法により、直径数百マイクロメートルの連通多孔質構造を付与した多孔性ナノゲル架橋ハイブリッドゲルを開発している。多孔性ナノゲル架橋ハイブリッドゲルには、タンパク質、リポソームおよび細胞と容易に相互作用し複合化しえるという、従来のハイドロゲルに見られない特徴があり、組織再生の足場材料として適している。マクロファージの浸潤が見られず、生体適合性の高さを示していることから、非常に興味ある材料であると思われる。既に骨再生や MSC（間葉系幹細胞；mesenchymal stem cell）との融合をはかり、臨床応用を目的とした実験が進行していることは評価に値する。今後さらに強化してゆくためには、臨床を手がけている研究者や製薬企業等と手を組み、ナノゲル自体の CMC の確立、特に品質の規格保証を明らかにする等、より実用化を視野に入れた取り組みをしていくという展開も効果的だと考えられる。

以上は事後評価（予備評価）時点での主な成果であるが、その後本プロジェクトが終了するまでに、ホウ素原子を多量に含有し、高い疎水性を示すカルボランを水溶性多糖プルランに導入する研究に取り組んだ。この一環で、がんホウ素中性子捕捉療法のための両親媒性ホウ素化多糖（カルボランハイブリッドナノゲル）を新規に設計・合成し、細胞内導入および体内動態を評価した結果は注目に値する。この結果からは、がん化学療法への応用可能性が示唆されることが見出されており、新規がん治療法として、実用化に向けた研究の発展が期待される。また、新規テクトン（キシログルカンナノゲル）を設計し、肝臓細胞を特異的に認識するナノゲル構築に成功したことや、ベシクル構造を有する新規グライコカプセルを設計し、ベシクルの二分子膜を低分子化合物が自由に透過する現象を明らかにしたことも、興味深い成果である。

これらの成果に関する今後への期待としては、各種ナノゲルテクトニクス材料が、既存ナノ構造体と比較して、どのような特徴ある機能を発現するのか、その高次構造と機能の物性評価、およびナノオーダーでの構造制御に関わる研究についても重要だと思われるため、より詳細な検討を期待したい。

一方2つ目の目標については、まず、三重大学ブランチとの連携により、ナノゲルを用いた新規がん免疫ナノゲルワクチンの医療応用に向けた非臨床・臨床研究に取り組んだ。がん抗原として有効性の高い新規な長鎖ペプチド抗原を設計し、ナノゲルに封入した新規がんワクチンを創製した。このワクチンは、効率よくリンパ節の特定の抗原提示細胞に輸送されてキラーT細胞を誘導し、高い腫瘍抑制効果を発現することを見出した。さらに、ナノゲルワクチンと免疫チェックポイント抗体との併用により、免疫原性の低い腫瘍でも、劇的な腫瘍増殖抑制と腫瘍の完全退縮が観察された。このような免疫原性の低い腫瘍に対する効果的ながん免疫治療法の開発は、世界的に例がなく注目に値する。また、作用機序で髄質マクロファージの関与を世界で初めて解明したことも非常に興味深い成果である。今後は、リンパ節への集積性のメカニズムの解明にも期待したい。免疫原性の低い腫瘍に対する効果的ながん

免疫治療法の開発は喫緊の課題であり、多くの研究者が凌ぎを削っているが、今回の研究成果は課題解決への明るい光明を提示するものと言える。

その他にも、東京大学医科学研究所との共同研究で、肺炎球菌感染症に対する経鼻投与型ナノゲルワクチンの研究が進展した。ナノゲルと肺炎球菌抗原タンパク質（PspA）を複合させたナノゲルワクチンを作成した。マウスでの肺炎球菌の感染実験において、このナノゲルワクチンがアジュバントフリーワクチンとして非常に効果的に肺炎球菌に対する免疫を誘導できることを明らかにした。また、サルにおいてもアジュバントフリーで効果的に免疫誘導できることを明らかにした。粘膜投与ワクチンの開発は世界的に活発に行われているが、ワクチンや投与時に用いられるアジュバントの中枢神経移行による副作用の危険性などがあり、実用化の障壁となっている。本成果はそれを解決しうるものであり、本プロジェクトの大きな成果のひとつと期待でき、今後の実用化への展開に大いに期待する。

本グループからは、論文および学会・会議での対外発表が数多く実施されており、プロジェクト全体から見ても大半を占めている。特許についても今後の産業化における重要な技術要素と考えられるものについては、積極的に出願されている。

2-2. プロテオリポソーム工学グループ

膜タンパク質は、生体機能発現を担う重要な機能分子であり、創薬ターゲットや次世代デバイス素子としての活用を考える上で、その機能解析は重要度を増してきている。しかし、膜タンパク質は発現やフォールディング、単離・精製が困難なことから、水溶性タンパク質と比べ研究が遅れている。秋吉研究総括はプロジェクト開始以前から、膜タンパク質をリポソームに効率よく組み込む新規シャペロン技術の開発に取り組んできた。しかし、その手法の汎用性の高さやリポソームの存在の効果を明示する確固たる知見は得られていなかった。

本グループの目標は、リポソームシャペロン法（人工細胞法）のさらなる有用性の証明や応用の可能性を探り、膜タンパク質を組み込んだリポソーム、いわゆるプロテオリポソームを自在に構築する膜タンパク質シャペロニング技術を確立することとした。

まず、リポソームへの再構成効率は再構成したい膜タンパク質そのものの性質に強く依存しており、多種多様な膜タンパク質の構造とリポソームへの再構成効率を系統立てて解析できていなかったことを踏まえ、リポソームによる膜タンパク質の可溶化とその構造的特徴の相関関係を明らかにするため、無作為に抽出した大腸菌由来の 85 種類の膜タンパク質を用いて検証することに具体的に取り組んだ。可溶化率を評価した結果、リポソームの添加により 90%以上の膜タンパク質で可溶化率が増加することを明らかにした。さらに、得られた可溶化率と膜タンパク質の構造的特徴とをバイオインフォマティクス解析し、膜タンパク質の構造的特徴の中で、特に 18 因子がリポソームによる可溶化率と相関関係を示すことも明らかにした。

また、チャネルタンパク質解析の再構成から機能解析に要する時間も従来 1 週間程度かかるものを、わずか半日以内に短縮し、ハイスループット化にも成功している。加えて、人工膜型抗体を設計することで、一段階で調製可能な標的指向型リポソームも開発し、特許出願に至っている。

以上は事後評価（予備評価）時点での主な成果であるが、その後本プロジェクトが終了するまでに、エキソソームの代表的な膜タンパク質 CD9 に着目し、CD9 組込みプロテオリポソーム（人工エキソソーム）の創成に成功している。そして CD9 と細胞との相互作用、細胞内取り込みに与える影響といった作用機序の解明にも挑戦しており、徐々に研究成果を上

げている。エキソソームの組織移行性の制御におけるエキソソーム膜タンパク質の役割が今後解明されることが期待される。

上記のように本グループでは、実践的、工学的な研究として、有用抗体の効率的な生産、膜タンパク質への適応の一般化が図られており、今後の研究に期待を持たせる結果が得られている。一方で、リポソームを用いた膜タンパク質の安定化という現象は以前から認識されているため、技術的な進歩はあるものの、本質的な新規性をどのように位置づけていくかはやや難しい側面がある。そのため、次の段階として、将来の実用化に向けて“工学”としての手法の確立、システム化を打ち出していくことが望まれる。また、膜タンパク質がリポソームに組み込まれるという単純な現象論に留まるのみならず、リポソーム脂質二分子膜中の膜タンパク質の立体構造および機能解析に関わる基礎研究の成果を提示することも重要だと思われるため、今後検討してもらいたい。

本プロジェクトで確立したリポソームシャペロン法は、新規な機能性リポソーム DDS、がん免疫療法、バイオ計測・診断などの実用化につながると考えられるが、プロテオリポソームを用いた DDS 製剤は、常に一定の物性を示すような規格化が原理的に高いハードルであり、抗体産生やバイオチップ素材への応用に活路を見いだすことも一案と考えられる。

論文発表件数としては少ない印象を持つが、学会・会議での発表は相当数に及んでいる。今後の研究の進展も踏まえ、これまでの成果の対外的な発表に十分に留意してもらいたい。

2-3. エキソソーム工学グループ

エキソソームは、細胞が分泌する 50-100nm のベシクルである。mRNA や miRNA、タンパク質を内包し、他細胞に内包物を輸送し細胞間コミュニケーションを担う“シャトル”システムとして機能する、いわゆる“究極のドラッグデリバリーシステム”と考えられる。エキソソーム研究は、世界的にも歴史が浅く、研究者が凌ぎを削る、競争の激しい研究領域である。また、エキソソームのバイオマテリアル応用についても、ここ数年間、世界的に競争が激化しており、我が国としても当該研究の進展は急務である。秋吉研究総括は、エキソソーム精製から機能解析まで手探りで研究を進め、日本においてエキソソーム工学の研究領域を実質的に立ち上げた。我が国では、秋吉研究総括が本プロジェクトを始めるまではエキソソームに関する大規模プロジェクトが全く無かったことから、本プロジェクトによってエキソソーム研究が急速に進められていることは意義深い。

本グループの目標は①生物由来ナノ粒子キャリアとしてのエキソソーム機能に着眼し、生物学的・工学的な機能改変手法を確立すること、および②新規ドラッグデリバリーシステムとしてがん免疫治療や再生医療への応用展開を行うこと、の 2 つとされた。

1 つ目の研究目標は、(1)機能化ナノゲルを物理的な相互作用によりエキソソーム表面に修飾することにより機能付与する手法を構築し、エキソソームの細胞内への取り込みを飛躍的に向上させることが可能となったこと、また、(2)機能性脂質からなるリポソームとエキソソームを膜融合させることにより、リポソーム機能をエキソソームに融合させる手法の開発に目処を立てたことから、当初の目標はある程度達成されたものと評価できる。また事後評価（予備評価）以降の成果である、エバネッセント波蛍光励起レクチンマイクロアレイによる間葉系幹細胞由来エキソソーム表面の糖鎖解析は、細胞との相互作用や組織移行へのエキソソーム上の糖鎖の重要性を明示した点において注目し得る新たな知見といえる。

このような本グループが有する様々な基盤技術をベースにしたエキソソームの機能改変は、ナノゲル工学およびリポソーム工学との融合研究であり、秋吉研究総括の構想やマネジ

メントがうまく活かされた部分であると評価できる。また、国際競争が激化してきている中、エキソソームとナノゲル、またはエキソソームとプロテオリポソームを組み合わせるエキソソームハイブリッドタイプマテリアルは十分に対抗できると思われる。今後、国際的に対抗していくにあたっては、積極的に他機関と組むことを検討していくのも一案と考えられる。また、本グループは生物学と違った工学の観点でエキソソームの生成、計測、標準化、評価手法の確立をシステムティックに行おうとしている。これらの手法の確立は世界で今まさに必要とされているところであり、大いに期待される。このような中、秋吉研究総括は2017年度より、CREST細胞外微粒子領域にて「糖鎖を基軸とするエクソソームの多様性解析と生体応答・制御のための基盤研究」を推進する研究代表者として採択された。その概要によると、「糖鎖を基軸とした分離、計測、解析技術の開発、エクソソームの誕生からその組織、細胞内輸送における役割と機能、さらに医療応用に向けた研究を推進」とあり、今後の取組に期待したい。

2つ目の研究目標である、機能化エキソソームを用いたがん免疫療法の応用研究については、三重大学との緊密な連携により、特にT細胞由来エキソソーム研究を精力的に展開し世界初の興味深い発見を多数見出した。これらの成果が契機となり、三重大学ブランチが中心となって、京都大学ータカラバイオ株式会社ーファイザー株式会社と共同で、日本医療研究開発機構（AMED）の産学連携医療イノベーション創出プログラムで「T細胞エクソソームによるがん転移阻害剤」が採択された。これは2016年度にフィージビリティスタディ課題として採択された後、2017年度より本格課題として推進されることになった。

一方、エキソソームDDSの技術確立においては、まだ多くの試行錯誤と技術的なブレークスルーが必要であり、基礎研究を丹念に進めるべき時期でもあると思われる。また、エキソソームが有する様々な生物学的機能の解明とも連動させる必要があるだろう。本グループはピロリ菌由来タンパク質CagAの胃がん発症等の疾患発現とエキソソームとの関連性や、全身循環CD8+T細胞エキソソームによるがん転移に対する作用機序についても解明を進めており、今後ともエキソソームの基礎的な機能研究が着実に進展することが期待される。

論文発表および学会・会議の発表は、件数としては決して多くはないが、世界的にも注目される価値の高い重要な研究成果を、国内外で積極的に発表し、エキソソーム工学研究をリードしていると言える。秋吉教授はすでにエキソソーム工学の中心人物の一人となっており、ますます分野をリードしていくことが期待される。

以上に基づき研究成果を俯瞰すると、3つのテーマにそれぞれ特色があり、それらが立体的に組み合わせられて相乗効果を発揮していると思われる。中核をなすナノゲルテクノス工学は幅広い二次元展開を進めている一方で、実用化が期待されるプロテオリポソーム工学については、生命科学の手法を積極的に取り入れ、かつ工学としての視点を活かしつつプロジェクトを進めている。近年生命科学や医学分野で注目され始めた新しい課題であるエキソソーム工学については、ナノゲルやリポソームとの融合による新規ハイブリッド型機能性ナノ粒子の創製など、挑戦的な取り組みも行っている。医療応用に向けた三重大学ブランチとの共同研究も効果的に運営されている。

これらを総合すると、プロジェクト全体としての研究範囲は広範に及ぶものの、秋吉研究総括の独創性に富んだ研究課題を大きく発展されたものであり、合成化学者、物理化学者、生物学者等からなる研究チームをうまく統括して成果に結び付けたものとして極めて高い評価を与えるべきであると結論する。事後評価（予備評価）の実施時点では、ナノゲルテクノス工学グループの成果が先行していたが、本事後評価（最終評価）にかけてプロテオ

リポソーム工学およびエクソソーム工学グループからも多くの重要な成果が得られており、プロジェクト名にも冠せられている「バイオナノトランスポーター」にかかる学理構築の礎が築かれたといえる。研究成果の実用化を踏まえた国内外での権利化および知財管理は戦略的かつスピーディーに実施されており、既に 12 件（うち国際出願 8 件）の特許出願がなされている。今後とも、産業化に重要な技術要素と考えられるものについては、戦略的な特許出願を継続されることを期待する。また、本研究の発展とともに、本分野が発展していくようなプロジェクトの推進がなされており、一層の進展が望まれる。

〔研究の達成状況および得られた研究成果〕 a+（十分に高い水準にある）

3. 研究成果の科学技術、社会・経済への貢献

3-1. 科学技術への貢献

本プロジェクトでは、ナノゲルテクノロジクス工学を核となる技術として用いつつ、エクソソーム工学、プロテオリポソーム工学と言う新しい分野の開拓を先導した。エクソソームについては特に、この分野を日本のバイオマテリアル学者として取り上げ定量化していこうという試みが一定の成功を収めており、高い科学技術水準に至ったと評価できる。世界的にもまだ研究が今ほどは広まっていない黎明期より挑戦し、日本のみならず世界のエクソソーム工学研究の第一人者として本研究領域や学会活動をリードしている。また、エクソソームは診断の観点からも治療目的でも重要な対象物質であり、新しい分野であることから、国際的に見ても高く評価されるべき取組であり、エクソソームとナノゲル、エクソソームとプロテオリポソームのハイブリッドは、独自性が高く、新しい技術革新と言える。これらから特に、エクソソーム工学という新たな科学技術分野が生まれつつあり、CREST や ACT-M の採択・研究推進でさらなる飛躍が期待できると評価できる。

3-2. 社会・経済への貢献

バイオメディカル分野は我が国において、次世代産業として最も育成しなければならない分野であることから、本プロジェクトの社会、経済への貢献の期待は高い。がんの克服に向けた、一つの重要な取組としても位置付けられよう。また、再生医療、免疫療法などの新機軸は、個別化医療促進につながり、ひいては医療費削減の効果をもたらすと期待できる。

“肺炎球菌経鼻ナノゲルワクチン”は、ワクチンデリバリー技術におけるイノベーションであり、優れた治療効果のみならず、患者の投薬コンプライアンスと利便性の改善に繋がるものである。既存の肺炎球菌ワクチンは注射投与が必要であり痛みが伴うが、経鼻ナノゲルワクチンは針刺しの痛みもなく投与も簡便である。また、細胞由来のエクソソームを医療分野で応用するに当たり、株化細胞の標準化と品質保証、エクソソームの商用スケールでの生産・分離・精製技術などの一連の GMP 生産技術を確立することが必須となる。このような観点から、生物製剤や細胞製剤の生産技術・設備や周辺技術のイノベーションを誘導し、新規産業の創造にもつながると考えられる。

〔科学技術への貢献〕〔社会・経済への貢献〕 a+（十分な貢献が期待できる）

4. その他特記すべき事項

4-1. 若手研究者支援

人材育成については、秋吉研究総括のオリジナルな業績、人柄、ならびに挑戦的な構想に惹かれて優秀な研究員や技術員が集まり、またリベラルな気風が人材育成に大きな効果を及ぼしていると考えられる。プロジェクトには期間中で延べ 25 名が参画したが、およそ半数は既に国内外のアカデミアポジションや民間企業の研究開発部署に就職し活躍しており、育成に成功している。また、若手研究者が、国内外の学会等で口頭／ポスター発表する機会も、教育・人材育成の一環として数多く提供されている。また、研究員に学生の指導を任せる取り組みも行っており、共同での研究を推奨することで、学生による論文投稿や賞の獲得が多数見られた。このような、プロジェクト外の学生への教育波及効果も、秋吉研究総括の育成方針によるものであり、高く評価できることである。一方で、研究総括自身がグループリーダーを務め、秋吉研究室のスタッフが兼務している部分も大きいことがやや懸念される。有期の職であるものの、思い切った博士研究員の採用と育成も有効であったと考えられる。

4-2. アウトリーチ活動

アウトリーチについては、研究成果の普及活動にも積極的に取り組んでいる。具体的には、プロジェクトホームページで対外的に情報発信に努めるとともに、高校生向け科学講座「グローバルサイエンスキャンパス ELCAS2015」や一般市民と研究者が語り合う「京都大学アカデミックデイ」（2015 年から毎年）への出展、甲陽学院中学校化学部や Norwegian University of Science and Technology の学生見学受け入れなど、「国民と科学・技術対話」を重視したアウトリーチ活動に積極的に取り組んだ。

5. 総合評価

本プロジェクトでは、秋吉研究総括のリーダーシップのもと、多彩な専門性を有する若手研究者が英知を結集し、生体高分子および生体分子システムの機能発現の仕組みを基盤とする“バイオナノトランスポーター”という斬新な研究領域の開拓に積極果敢に取り組んだ。

プロジェクトの研究は、ナノゲルテクトニクス工学、プロテオリポソーム工学およびエキソソーム工学の 3 つのテーマから構成され、研究内容は幅広く、生体分子とその本来の特性や機能発現の仕組みの両者を合目的的に組み込んだナノゲル粒子のマテリアルサイエンスから、構造と機能が合理的に精密制御された機能性バイオマテリアルの創製と医療応用に及んだ。秋吉研究総括のリーダーシップと研究者としての個性が十分に発揮され、時代を先駆けたイノベティブな基盤研究としての成果を上げたと評価できる。事後評価（予備評価）の実施時点では、ナノゲルテクトニクス工学グループの成果が先行していたが、本事後評価（最終評価）にかけてプロテオリポソーム工学およびエキソソーム工学グループからも多くの重要な成果が得られており、プロジェクト名にも冠せられている「バイオナノトランスポーター」にかかる学理構築の礎が築かれたといえる。特にエキソソームが関わる研究で、今後の成果が期待できるが、ここは特に、後継の CREST での取組を通じた進展が望まれる。

さらに、本プロジェクトでは、三重大大学をはじめとしたアカデミアや民間企業とも積極的な共同研究を展開しており、産業化の出口を意識した開発研究も同時に推進されている。本研究成果は、バイオ医薬の機能制御可能な DDS システム、がん治療、ワクチン、再生医療などに活用可能な新規機能性医療用素材の創製にも繋がるものであり、医薬品や医療にイノ

ベーションを誘起することが期待される。医薬品産業は経済成長を担う重要な産業として期待されており、成長産業の柱の1つとして位置づけられている。本研究プロジェクトの成果は、医薬品産業やヘルスケア関連産業といった我が国の経済成長を担う重要な産業の強化・活性化・成長に繋がると期待されるものであり、今後の研究の進展が大いに期待される。その意味でも、後継のACT-Mでの取組を通じた進展が望まれる。

今一度プロジェクト全般へ望むことを最後に述べたい。それはまず、有用なシーズの選別とさらなる深耕化である。本プロジェクトの期間を通じて実に多岐にわたる研究成果が上がったことを踏まえ、見出された現象の解明を深く理解することや将来の産業化に繋がる取組が顕在化することである。また、「工学」の本質は設計論であることから、ナノゲルの意義を明らかにし、その医療応用における取組方法の体系化を図っていくことにも期待したい。

以上を総合的に判断すると、本プロジェクトは、生物学と工学の融合により、先進医療に用いる新規ナノ構造体を自在に制御・構築するための方法論を確立するとともに、生体由来ナノ材料とのハイブリッドプロセス技術の基盤を創出し、次世代ナノシステムの創製に向けての方法論を提示することを目指すものであり、戦略目標「プロセスインテグレーションによる次世代ナノシステムの創製」の達成に資する十分な成果が得られたと評価する。

〔総合評価〕 A+（戦略目標の達成に資する十分な成果が得られた）

以上