

研究領域「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた 基盤技術の創出」中間評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

本研究領域は、細胞外微粒子に起因する生命現象の解明及びその理解に基づく制御技術の導出を目的とします。

生体内の細胞外微粒子にはナノからマイクロサイズに至る様々なものが存在します。それらは、環境中から生体内に取り込まれるPM2.5やナノマテリアル等の外因性微粒子と、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内因性微粒子に大別されます。

外因性微粒子は、ナノマテリアル等について安全性評価の側面から研究が進められてきたこともあり、生体における動態や応答機序等は十分には解明されていません。一方、内因性微粒子は、細胞外小胞が細胞間コミュニケーションにおいて重要な役割を果たし、がんや認知症等の多くの疾患と関連することが近年注目を集めていますが、形成過程や生理的な意義等についてはその多くが未解明です。

以上を踏まえ、本研究領域では、内因性微粒子や外因性微粒子の動作原理、生体応答・認識に関する分子機構の解明に加え、微粒子の検出・分離・計測・解析等の基盤技術の開発を一体的に取り組み、細胞外微粒子に起因する生命現象を明らかにするとともにその制御に向けた基盤的研究を推進します。

2. 中間評価の概要

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・CRESTにおける中間評価の目的、方法、評価項目及び基準に沿って実施した。

2-2. 評価対象研究代表者及び研究課題

2019年度採択研究課題

- (1) 太田 禎生（東京大学先端科学技術研究センター 准教授）
多次元・ネットワーク化計測による細胞外微粒子の多様性と動態の解明
- (2) 小椋 俊彦（産業技術総合研究所健康医工学研究部門 上級主任研究員）
革新的液中ナノ顕微鏡開発と細胞外微粒子の包括的解明
- (3) 高野 裕久（京都大学大学院地球環境学堂 教授）
環境中微粒子の体内、細胞内動態、生体・免疫応答機序の解明と外因的、
内因的健康影響決定要因、分子の同定
- (4) 豊國 伸哉（名古屋大学大学院医学系研究科 教授）
細胞外微粒子への生体応答と発がん・動脈硬化症との関連の解析
- (5) 渡邊 力也（理化学研究所開拓研究本部 主任研究員）
細胞外微粒子の1粒子解析技術の開発を基盤とした高次生命科学の新展開

2-3. 中間評価会の実施時期

2022年12月15日（木曜日）

2-4. 評価者

研究総括

馬場 嘉信 名古屋大学大学院工学研究科 教授

領域アドバイザー

一柳 優子	横浜国立大学大学院工学研究院 教授／大阪大学大学院理学研究科 熱・エントロピー科学研究センター 特任教授
今井 浩三	北海道大学遺伝子病制御研究所 客員教授
浦野 泰照	東京大学大学院薬学系研究科・医学系研究科 教授
津本 浩平	東京大学大学院工学系研究科 教授
永沼 章	東北大学 名誉教授
中山 和久	京都大学大学院薬学研究科 教授
信正 均	東レ(株) 先端融合研究所 常任理事・所長
花方 信孝	物質・材料研究機構 理事
早川 和一	金沢大学環日本海域環境研究センター 名誉教授
原田 彰宏	大阪大学大学院医学系研究科 教授
深瀬 浩一	大阪大学大学院理学研究科 教授・研究科長
吉田 佳一	(株)島津製作所 シニアアドバイザー

外部評価者

該当なし

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 多次元・ネットワーク化計測による細胞外微粒子の多様性と動態の解明

2. 研究代表者： 太田 禎生（東京大学先端科学技術研究センター 准教授）

3. 中間評価結果

本研究は、細胞外小胞(EV)のヘテロ性と、その由来を高解像度に明らかにする多次元・ネットワーク化計測技術の開発に基づく、EVの新標準分類法の確立と多様な細胞-細菌-EVの相互作用とEV動態・役割の解明を目指している。

細胞外微粒子解析に最適化した光流体計測系により、大量EVの超高速・高感度検出・解析を実現し、非標識光信号を示すEVの存在と多様性の解析に成功している。細胞由来EV集団の非標識光信号解析により、細胞種によって異なる多次元データプロファイルを示すことを発見したことに加え、EV非標識光信号解析によりEV由来を予測できる可能性を示しており、世界に先駆けた多次元・ネットワーク化計測技術の開発に成功している。これらの成果は、国際誌への論文発表などにより国際的に高く評価されると期待され、科学技術イノベーションにつながる研究が大きく進展している。

領域内の他チームおよびさきがけ研究者等との共同研究を積極的に進めており、開発した計測技術は、内因性に加え外因性の細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析において、国際競争力の極めて高い基盤技術となることが期待される。さらに、内因性EVの放出機構解明に未踏の解像度で迫るだけでなく、外因性微粒子の取込みの機構解明にも応用展開することで、本領域の目標達成に大きく貢献するとともに、世界のトップリーダーとしてさらに優れた研究成果をあげることが期待される。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 革新的液中ナノ顕微鏡開発と細胞外微粒子の包括的解明
2. 研究代表者： 小椋 俊彦（産業技術総合研究所健康医工学研究部門 上級主任研究員）
3. 中間評価結果

本研究は、革新的液中ナノ観察技術を開発し、細胞外微粒子の細胞膜への付着や取り込み、分解・排出、細胞の遺伝子発現への影響等の包括的な作用機構解明を目指している。

液中ナノ観察技術の開発においては、高機能誘電率顕微鏡の分解能 6 nm 達成、撮像時間を 10 秒に向上、周波数スペクトル分析が可能なインピーダンス顕微鏡の実現、PM2.5 やナノプラスチックの細胞取込み状態の直接観察と分析などの目標を達成しており、PM2.5 の細胞内の撮像に成功するとともに、ポリスチレンビーズや日焼け止めクリームなどをサブミクロンの分解能で観察することに成功するなど世界に先駆けた成果が得られている。これらの研究成果について、論文・口頭発表等の外部発表を多数行うとともに、産学連携を積極的に進めることにより、走査電子顕微鏡に誘電率観察を組み込んだ装置の開発に成功するなど、科学技術イノベーションにつながる研究が大きく進展している。

領域内の他チームとの共同研究を積極的に進めており、今後、技術開発をさらに推進することで、外因性および内因性細胞外微粒子の作用機構が解明され、本領域の目標達成に大きく貢献する優れた成果につながることを期待される。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 環境中微粒子の体内、細胞内動態、生体・免疫応答機序の解明と外因的、内因的健康影響決定要因、分子の同定

2. 研究代表者： 高野 裕久（京都大学大学院地球環境学堂 教授）

3. 中間評価結果

本研究は、呼吸器・アレルギー疾患を悪化させる外因性細胞外微粒子について、生体・免疫応答へのエントリー経路、生体・免疫応答機序が異なることを示すとともに、外因性細胞外微粒子を医学・生物学的に類型化することにより、外因性細胞外微粒子の疾患、健康影響の発現機序を解明することを目指している。

新規開発の3次元再構築技術により環境中微粒子曝露肺を解析し、酸化チタン粒子、ディーゼル排気粒子、黄砂等の曝露による気管支随伴リンパ組織(BALT)形成を確認し、アレルゲンとの同時曝露によりBALTが発達すること、BALTとは異なるB細胞の集塊が血管に付随して形成されること、マクロファージが血管と気管支を鞘状に覆うことなどを発見した。さらに、ライソソーム内でイオン化する微粒子が肺胞マクロファージの活性化に関与することを、Znイオン吸着型シリカ等を用いて確認するとともに、微粒子による抗体誘導機構の解析で、IgE誘導のみが消失するモデルを見出すなど、優れた研究成果が得られており、これらの現象のメカニズム解明につながることを期待される。

今後は、領域内の他チーム等との連携をさらに強化し、これまで発見した現象のメカニズム解明を加速することで、外因性細胞外微粒子の疾患、健康影響の発現機序の解明につなげることにより、本領域の目標達成に大きく貢献する優れた成果につながることを期待される。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 細胞外微粒子への生体応答と発がん・動脈硬化症との関連の解析

2. 研究代表者： 豊國 伸哉（名古屋大学大学院医学系研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究は、外因性細胞外微粒子が、がんならびに動脈硬化症の発症や進展に及ぼす影響を解明することを目指している。

本研究は、タルクなどによる発がんにおいて、細胞外小胞(EV)マーカーである CD63 の発現が Iron-regulatory protein-Iron-responsive element システムを介した鉄により制御されること、フェリチンの細胞外への分泌が EV によること、鉄過剰状態で鉄充填フェリチン含有 EV を放出することなど、外因性と内因性細胞外微粒子の関連を世界に先駆けて明らかにした。また、アスベストを貪食しフェロトーシスを起こすマクロファージも鉄搭載フェリチン EV を放出し、発がんの標的である中皮細胞はこの EV を取り込むことにより、酸化的 DNA 傷害を起こすことを見出した。さらに、動脈硬化については、カーボンナノチューブや PM2.5 が、ヒト臍帯静脈内皮細胞およびマウスマクロファージ培養細胞などの炎症応答を惹起することを発見した。これらの成果は、インパクトの高い論文として発表されており、科学技術イノベーションにつながる研究が大きく進展している。

領域内の他チームおよびさきがけ研究者等との共同研究を積極的に進めており、今後も、細胞外微粒子が、がんおよび動脈硬化症の発症等に及ぼす影響の解明と外因性と内因性細胞外微粒子の関連を解明することにより、本領域の目標達成に大きく貢献するとともに、世界のトップリーダーとしてさらに優れた研究成果をあげることが期待される。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 細胞外微粒子の1粒子解析技術の開発を基盤とした高次生命科学の新展開

2. 研究代表者： 渡邊 力也（理化学研究所開拓研究本部 主任研究員）

3. 中間評価結果

本研究は、細胞外微粒子の組成や機能を1粒子ごとに網羅的に解析できる革新技術を開発し、細胞外微粒子と疾患との相関を1粒子レベルの感度で理解する次世代の研究手法を確立するとともに、疾患の制御に向けた新規医薬技術基盤の実現につなげることを目標としている。

CRISPR-Cas13a の核酸検出技術にマイクロチップ技術を融合させることにより、核酸の増幅段階を経ずにウイルス RNA を1分子定量可能な新規技術である SATORI 法を世界に先駆けて開発している。

本技術は、ウイルス由来の RNA 遺伝子を非増幅・高感度・短時間で解析できる新規技術であり、COVID-19 の臨床検体を用いた POC では、陽性・陰性診断および変異株診断において 98%以上の正解率を達成するのみならず、計測から陽性陰性・変異株診断までの一貫した自動化を実現した。さらに、1粒子プロファイリングに基づいた腫瘍由来エクソソームのカタログ化については、EBV 感染リンパ腫由来のエクソソームとリン脂質加水分解酵素の相関関係を見出した。これらの研究成果は、インパクトの高い論文として発表されているのに加えて、多数報道され社会的に大きな注目を集めるなど、科学技術イノベーションにつながる研究が大きく進展している。

領域内の他チームやさきがけ研究者等との共同研究を積極的に進めており、今後、細胞外微粒子の1粒子計測技術開発および PCR に代わりうる汎用性の高い感染症診断法の開発に結実することで、本領域の目標達成に大きく貢献するとともに、世界のトップリーダーとしてさらに優れた研究成果をあげることが期待される。