

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」事後評価（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. 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・CRESTにおける事後評価の目的、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

2018年度採択研究課題

- (1) 石井 健（東京大学医科学研究所 教授）
細胞外核酸の免疫学的評価法確立と生理学的意義の解明
- (2) 鈴木 健一（岐阜大学糖鎖生命コア研究所 教授）
高精度1分子観察によるエクソソーム膜動態の解明
- (3) 長谷川 成人（東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野 分野長）
神経変性の原因となるタンパク質微粒子の形成と伝播機構
- (4) 華山 力成（金沢大学ナノ生命科学研究所 教授）
微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御
- (5) 二木 史朗（京都大学化学研究所 教授）
細胞外微粒子の細胞内運命の解析と制御

2017年度採択研究課題（1年追加支援課題）

- (1) 秋田 英万 (東北大学大学院薬学研究科 教授)
- (2) 福田 光則 (東北大学大学院生命科学研究科 教授)

2-3. 事後評価会の実施時期

2023年11月27日(月曜日)

2024年1月 各研究者からの研究報告書に基づき研究総括による事後評価(1年追加支援課題)

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 教授／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 (株)東レ先端融合研究所 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 元常務執行役員

外部評価者

該当なし

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞外核酸の免疫学的評価法確立と生理学的意義の解明

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

石井 健（東京大学医科学研究所 教授）

主たる共同研究者

Cevayir Coban（東京大学医科学研究所 教授）

河合 太郎（奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科 教授）

白崎 善隆（東京大学大学院薬学系研究科 特任助教）

3. 事後評価結果

○評点：

A 優れている

○総合評価コメント：

本研究は、細胞外核酸の免疫学的評価法確立と生理学的意義の解明を目指して研究開発を進め、本領域の目標達成と科学技術イノベーションに貢献する優れた成果が得られた。

微粒子ソーティング技術を確認して、核酸および核酸を含む微粒子の細胞外への放出機構の一部を明らかにするとともに領域内共同研究によって臨床応用のレベルにまで持って行ったことは高く評価できる。特に、細胞外核酸を放出させる物質として、ヘパリン、抗ウイルス薬、イミキモド等を同定するだけでなく、細胞死や細胞に対するストレスが細胞外に核酸を放出するトリガーとなることを明らかにした。さらに、細胞外核酸や細胞外核酸を含む微粒子が免疫応答を活性化する機構とその生理的重要性を解明し、これらの知見から新たな細胞外核酸等のアジュバントを開発した。これらの研究成果は、インパクトの高い論文誌に発表され、科学技術イノベーションにつながる優れた成果をあげたと国際的に高く評価されるとともに、本領域の目標達成にも貢献した。

今後、細胞外核酸の生理学的意義の解明につながる研究をさらに発展させ、よりインパクトの高い論文として発表することで、新たなワクチン成分や病原体に対する治療または予防薬の開発などに研究が展開することを期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 高精度 1 分子観察によるエクソソーム膜動態の解明

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

鈴木 健一（岐阜大学糖鎖生命コア研究所 教授）

主たる共同研究者

安藤 弘宗（岐阜大学糖鎖生命コア研究所 教授）

花島 慎弥（鳥取大学工学部 教授）

木塚 康彦（岐阜大学糖鎖生命コア研究所 教授）

許 岩（大阪公立大学大学院工学研究科 准教授）

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

○評点：

A 優れている

○総合評価コメント：

本研究は、高精度 1 分子観察によるエクソソーム膜動態の解明を目指して研究開発を進め、本領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する優れた成果が得られた。

超解像動画観察技術に基づいて、エクソソームの形質膜・内膜における高精度な 1 分子間相互作用観察・解析技術を開発することにより、形質膜や内膜上で非常に多くの分子間相互作用機序を解明することに成功している。さらに、エクソソームにおけるシグナル伝達機構や受容細胞との結合機構、糖鎖の生成変化機構など分子生物学的な新しい知見を得たことも高く評価できる。また、がん細胞由来エクソソームの受容細胞への特異的結合機構の解明にかかる研究成果は、将来的にがん転移機構の解明と転移予防に発展することが期待される。これらの研究成果は、インパクトの高い論文誌に発表され、科学技術イノベーションにつながる優れた成果をあげたと国際的に高く評価されるとともに、本領域の目標達成にも大きく貢献した。

今後、本研究で開発した技術を生命科学における重要な基盤技術として実用化を進め、エクソソーム膜動態のさらなる解明につなげることを期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 神経変性の原因となるタンパク質微粒子の形成と伝播機構

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

長谷川 成人（東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野 分野長）

主たる共同研究者

吉田 雪子（東京都医学総合研究所基礎医科学研究分野 主席研究員）

山田 薫（東京大学大学院医学系研究科 助教）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

本研究は、神経変性の原因となるタンパク質微粒子の形成と伝播機構の解明を目的として研究開発を進め、本領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。

神経変性疾患におけるTDP-43、 α シヌクレインおよびタウなどの異常タンパク質微粒子の構造に関して、クライオ電子顕微鏡に基づく国際共同研究により、世界的に傑出した研究成果をあげていることは、極めて高く評価できる。これらの研究成果に基づいて、パーキンソン病やレビー小体型認知症と多系統萎縮症患者脳に蓄積する α シヌクレイン線維の構造解析が実現されたことにより、 α シヌクレイン蓄積病の診断、治療につながる成果が得られている。さらに、タウオパチー患者脳由来のタウ線維による錐型依存的タウ線維形成がなされることから、異常タンパク質微粒子構造が増幅、伝播することを明らかにした成果は、病態機序の解明、診断法の開発、凝集阻害薬、核酸医薬などの治療法の開発に大きく貢献するものである。これらの研究成果は、多くの極めてインパクトの高い論文誌に発表され、国際的に極めて高く評価されている。また、科学技術イノベーションにつながる成果をあげ、本領域の目標達成にも大きく貢献した。

今後は、これらの研究成果に基づいて、異常タンパク質微粒子の蓄積・伝播機構の詳細をさらに解明することにより、神経変性疾患における予防・治療法の開発につなげることを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

華山 力成（金沢大学ナノ生命科学研究所 教授）

主たる共同研究者

瀬戸 章文（金沢大学理工研究域 教授）

望月 秀樹（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

井田 大貴（名古屋大学大学院工学研究科 特任准教授）

濱田 隆宏（岡山理科大学生命科学部 准教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

本研究は、細胞外微粒子による生体応答の相互作用を解明するとともに、細胞外微粒子による生体応答を制御することを目的として研究開発を進め、本領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。

本研究は、内因性微粒子であるエクソソームを従来法より千倍以上高感度検出できる技術を開発し、連携企業から世界販売を開始するとともに、この解析技術を用いてエクソソームの分泌抑制剤と促進剤を同定し、国際特許出願・各国移行を進めた。さらに、本研究により開発したエアロゾル細胞曝露システムは、呼吸器系細胞における様々な外因性微粒子への細胞応答を解析するシステムとして民間企業において製品化を行っており、内因性および外因性微粒子についての研究成果の社会実装を実現している。エクソソーム分泌抑制剤はがん転移や神経変性などに関わるエクソソームの産生抑制に、促進剤は組織修復や再生などに関わるエクソソームの産生促進へと応用されることで、エクソソーム創薬の実現に大きく貢献している。さらに、免疫制御機能を高めた改変エクソソームの開発を行い、がん細胞のみを特異的に攻撃する免疫細胞などを、体内に効率的に作り出す新規免疫制御法を開発した。これらの成果は、多くのインパクトの高い論文誌に発表され、国際的に極めて高く評価されている。また、領域内外の研究者や企業との積極的な連携により、科学技術イノベーションにつながる優れた成果をあげ、本領域の目標達成にも大きく貢献した。

今後は、これらの優れた研究成果をさらに発展させることにより、がんなどの様々な疾患や感染症に対する効果的かつ副作用のないエクソソーム創薬が実現されることを期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞外微粒子の細胞内運命の解析と制御

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

二木 史朗（京都大学化学研究所 教授）

主たる共同研究者

森井 孝（京都大学エネルギー理工学研究所 教授）

新留 琢郎（熊本大学大学院先端科学研究部 教授）

中瀬 生彦（大阪公立大学大学院理学研究科 教授）

江口 暁子（三重大学大学院医学系研究科 特任准教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A 優れている

○総合評価コメント：

本研究は、細胞外微粒子の細胞内運命の解析と制御を目指して研究開発を進め、本領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する優れた成果が得られた。

本研究は、細胞外微粒子の細胞内移行ゲートとしてのマクロピノサイトーシスの理解を深め、細胞内への医薬品を含む細胞外微粒子の新規の送達方法を実現した。特に、細胞内抗体送達ペプチド L17E の 3 量体と負電荷を付与した抗体との混合により液滴が生成し、これが細胞膜と接触して取り込まれながら、液滴の崩壊による抗体の細胞内への流入と細胞全体への分布が迅速に起こることを発見したことは高く評価できる。本技術は、液滴を用いた細胞内送達概念の一般性や拡張性があり、高分子多糖プルランと L17E とのコンジュゲートによっても効果的な抗体の細胞内送達が可能であり、抗体医薬品などの患部への高効率な送達に貢献するものと期待される。これらの研究成果は、インパクトの高い論文誌に発表され、科学技術イノベーションにつながる優れた成果をあげたと国際的に高く評価されるとともに、本領域の目標達成にも大きく貢献した。

今後、マクロピノサイトーシスのメカニズムをさらに詳細に解明することで、抗体医薬などのバイオ医薬品の患部への高精度な送達を実現し、新たな疾患の治療技術への応用などに研究が展開することを期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： リンパシステム内ナノ粒子動態・コミュニケーションの包括的制御と創薬基盤開発

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

秋田 英万（東北大学大学院薬学研究科・教授）

主たる共同研究者

市川 聡（北海道大学大学院薬学研究院・教授）

渡慶次 学（北海道大学大学院工学研究院・教授）

大槻 純男（熊本大学大学院生命科学研究部・教授）

岡田 峰陽（理化学研究所統合生命医科学研究センター・チームリーダー）

龍崎 奏（北海道大学大学院理学研究院・准教授）

田中 浩揮（千葉大学大学院薬学研究院・助教）

3. 事後評価結果

○評点（2022年度事後評価時）：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

（以下、2022年度課題事後評価時のコメント）

本研究は、細胞外微粒子のリンパシステム内の動態とコミュニケーションの包括的制御を目指すとともに、創薬基盤の開発を目的として研究開発を進め、本領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。

リンパ節内での脂質ナノ粒子の動態をリアルタイムに観察可能な手法を開発し、異なる表面物性・サイズを持つ脂質ナノ粒子の動態を解析し、リンパ節内動態を制御できる脂質ナノ粒子を見出すとともに、リンパ内皮細胞から産生されるエクソソームが免疫活性化を抑える役割を持つことを見出した。さらに、ビタミンEを足場とする脂質ナノ粒子のRNA/DNA ワクチンとしての有用性を世界に先駆けて示すとともに、脂質ナノ粒子の粒径を精密に制御し大量生産できるマイクロ流体デバイスの開発および mRNA 創薬のための Ready-to-Use 製剤技術の開発など、いずれも国際的に高く評価される成果をあげている。特に、mRNA キャリアの材料として新規自己分解性脂質ナノ粒子(ssPalm0-phe)の開発は、インパクトの高い論文となるとともに全世界の企業、大学へ供給されている。また、開発した脂質ナノ粒子生産用マイクロ流体デバイスは、北大発ベンチャーから実用化され GMP 対応製造装置の開発へ発展している。領域内外の研究者や企業との積極的な連携により、科学技術イノベーションにつながる国際的に高く評価された成果をあげるとともに、本領域の目標達成に大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。

今後は、リンパシステム内の細胞外微粒子動態制御に基づく、世界標準の創薬基盤が構築されることが期待される。

（2024年1月追記）

本課題は、秋田グループに絞り、期間を1年間延長し、脂質ナノ粒子の自己免疫疾患治療への応用、新規脂質化アジュバントの免疫活性化機構の解析、Ready-to-Use 製剤の開発を実施した。その結果、ホスファチジルセリン搭載脂質ナノ粒子に基づく、自己抗原発現mRNAを搭載したRNA 製剤を開発するとともに、自己免疫疾患モデルマウスに対する治療効果を見出し、その免疫学的な機構を解明した。さらに、液剤型Ready-to-Use製剤によりがん治療などを可能にするRNAワクチン製剤を開発した。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、1年間の期間延長により、今後のイノベーションに向けた展開をより一層後押しする成果が得られた。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：細胞外小胞の形成・分泌とその異質性を生み出す分子機構の解明
～人工細胞外小胞への展開
2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者
福田 光則（東北大学大学院生命科学研究科・教授）
主たる共同研究者
森田 英嗣（弘前大学農学生命科学部・准教授）
田中 伸幸（宮城県立がんセンター研究所がん先進治療開発研究部・部長）
小根山 千歳（愛知県がんセンター研究所腫瘍制御学分野・分野長）

3. 後評価結果

○評点（2022年度事後評価時）：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

（以下、2022年度課題事後評価時のコメント）

本研究は、細胞外小胞の異質性を生み出す分子機構の解明を目指すとともに、人工細胞外小胞への展開を目的として研究開発を進め、本領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。

上皮細胞を用いて、頂端膜と側底膜から放出される組成の異なるエクソソームの形成・輸送・分泌の分子機構の違いを世界に先駆けて解明するなど優れた成果を上げた。頂端膜エクソソームでは、ALIX 依存的な内腔小胞の形成、側底膜エクソソームではスフィンゴミエリナーゼ/セラミド代謝依存的な内腔小胞が形成されることを世界で初めて明らかにした。さらに、上皮細胞の頂端膜と側底膜エクソソームの元となる多胞体の細胞膜への輸送に異なるセットの Rab 分子（Rab27/37 と Rab39）が関与することを明らかにし、特に側底膜エクソソームの分泌には Rab39-UACA-BORC 複合体が機能することを見出すとともに、Rab ノックアウト細胞株を開発し、Rab6 が基底膜成分を含む可溶性蛋白質の分泌全般に必須であることを見出すなど、多くの国際的に高く評価される優れた成果が得られた。また、抗原を取り込ませた被膜小胞を樹状細胞に取り込ませることで、細胞傷害性 T 細胞を介した細胞性免疫を誘導できることを明らかにしており応用展開が期待される。これらの研究成果は、インパクトの高い論文として発表するなど、国際的に極めて高く評価されている。領域内外の研究者との積極的な連携により、科学技術イノベーションにつながる成果をあげるとともに、本領域の目標達成に大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。

今後、細胞外小胞の異質性を生み出す分子機構のさらなる解明につながる研究を展開することにより、細胞外微粒子の科学のフロンティアをさらに開拓することが期待される。

（2024年1月追記）

本課題は、福田グループに絞り、期間を1年間延長し、エクソソームの放出機構を解明するために、エクソソームの元になる多胞体の細胞膜融合に関する研究を実施した。その結果、頂端膜側ではVAMP5-SNAP47-STX1複合体が特異的に、側底膜側ではVAMP5-SNAP47-STX1/4の2種類の複合体が機能することを初めて見出し、多胞体と細胞膜の融合レベルでも多様なエクソソームが産生されることを明確化するとともに論文として発表した。1年間の期間延長により、今後のイノベーションに向けた展開をより一層後押しする成果が得られた。