

戦略的創造研究推進事業
—CREST(チーム型研究)—

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」

研究領域中間評価用資料

研究総括：馬場 嘉信

2022年2月

目 次

1. 研究領域の概要	1
(1) 戦略目標	1
(2) 研究領域	5
(3) 研究総括	5
(4) 採択研究課題・研究費.....	6
2. 研究総括のねらい.....	8
3. 研究課題の選考について.....	11
4. 領域アドバイザーについて.....	19
5. 研究領域のマネジメントについて.....	20
6. 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況について.....	32
7. 総合所見	46

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標

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 of 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、以下の通り検討を行った。

（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動向研究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」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」に係す

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 2 1-2. (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 ネオタクソノミ」(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。

(2) 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」

(平成 29 年度発足)

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が近年注目を集めています。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、外因性微粒子や内因性微粒子の動作原理、生体の応答・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。

(3) 研究総括

馬場 嘉信 (名古屋大学 教授)

(4) 採択研究課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	所属・役職 採択時 ²	研究課題	研究費 ¹
2017年度	秋田 英 万	千葉大学大学院 薬学研究科・教授	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	487
	秋吉 一 成	京都大学大学院 工学研究科・教授	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	491
	澤田 誠	名古屋大学環境 医学研究所・教授	シグナルペプチド:細胞外微粒子機能の新規マーカー	311
	福田 光 則	東北大学大学院 生命科学研究所・教授	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	338
	山下 潤	京都大学 iPS 細胞 研究所・教授	分化再生と生体恒常性を制御するエクソソームの新しい細胞同調機能の解明とナノ粒子による生体機能制御への応用	310
	吉森 保	大阪大学大学院 生命機能研究科・教授	オートファジーによる細胞外微粒子応答と形成	323
2018年度	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	326
	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	382
	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	245
	華山 力 成	金沢大学ナノ生命 科学研究科・教授	微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御	430
	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	253
2019年度	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	324

	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	172
	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	257
	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	185
	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	406
			総研究費	5,240

¹各研究課題とも研究期間の総額，進行中の課題は予定を含む（2021年11月1日現在）

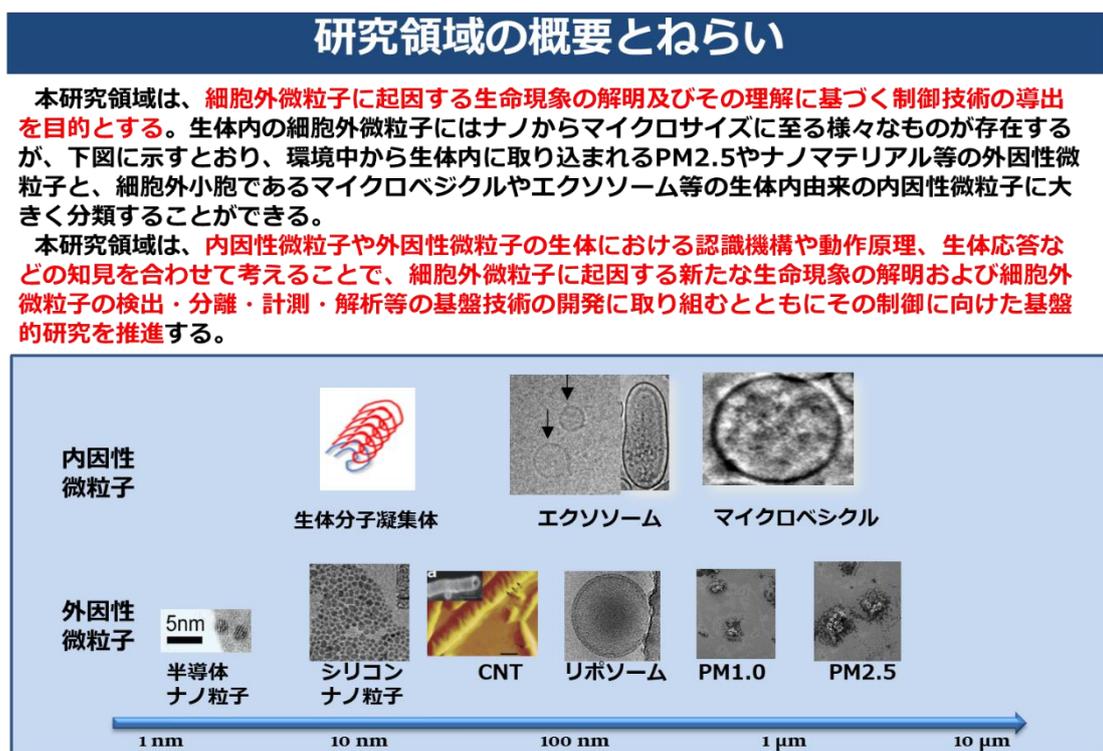
各研究チームの評価は、採択時の評価、領域会議での評価、サイトビジットでの評価、中間評価等を行っている。特に、領域会議、サイトビジット、中間評価においては、アドバイザーによる評価に基づいて、研究総括から各研究代表者・研究チームに対して、研究総括フィードバックにより、研究計画・研究体制等の見直しも含めて、研究がより進展・加速できるような研究開発マネジメントを行っている。

これらの評価により、評価結果の優れた研究チームに対しては、重点配分するとともに、国内外の情勢を踏まえ、顕著な成果が認められる課題で、追加支援により成果の早期実現や高度化、領域貢献が期待できるものについては、総括裁量経費等を活用し予算の追加を行うなど重点配分している。さらに、JSTからのプレスリリースなど研究成果の優れている研究チームには優先配分している。領域内共同研究にはさきがけ研究者との共同研究を含め、積極的に追加予算を追加配分している。特に外因性微粒子と内因性微粒子の研究融合が期待される共同研究に重点配分している。さらに、さきがけ研究を終了した研究者の中から、特に優れた成果を出した者をCRESTの分担研究者として迎え、研究の更なる進展・加速をするために、さきがけ研究終了者を受け入れる研究チームに重点的に配分している。

2. 研究総括のねらい

(1)戦略目標に対する領域設定の経緯や研究領域の位置づけを受けて、当初の領域設定を踏まえて研究総括はどのようにねらいを定めたか。

戦略目標に対する領域設定の経緯や研究領域の位置づけを受けて、当初の領域設定を踏まえて、研究総括は、下図に示す通り、研究領域の概要とねらいを定めた。



細胞外微粒子は、環境中から生体内に取り込まれる外因性微粒子と生体内由来の内因性微粒子に大別されるが、**本研究領域は双方の微粒子研究のコミュニティの融合を重視している**。

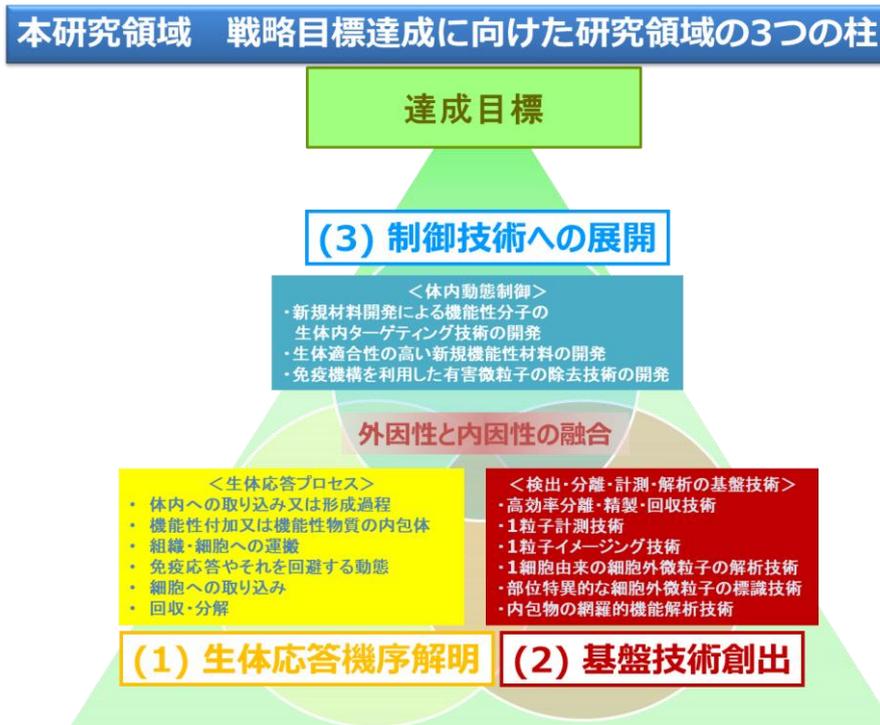
本研究領域は、**内因性微粒子と外因性微粒子の研究コミュニティの融合**を一つの特色としている。内因性微粒子あるいは外因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御、細胞外微粒子の解析技術の各研究項目において、**我が国は世界的にトップの研究成果**をあげてきた。しかしながら**各研究は、下図に示す通り、それぞれの学会・コミュニティにおいて進められてきた**。

本研究領域は、研究領域という枠組みの中でお互いの知見を持ち寄り、課題を共有することからスタートし、徐々に両者のシナジー効果を高めることによって、**これまでにない分野融合的・集学的な研究領域に発展させ、新たな生命現象の解明や革新的技術の創出につなげていく**。



従来、連携することの少なかった異なる分野、異なる学会に所属する研究者が、お互いの知

見を持ち寄り、課題を共有することで両者のシナジー効果を高めるとともに、これまでにない分野融合的・集学的な研究領域に発展させることで、新たな生命現象の解明や革新的な技術開発の創出につなげていくことを狙いとしている。



具体的には、本

研究領域の柱として、上図に示す通り、「(1)細胞外微粒子の生体・細胞への取り込み、体内動態の理解に基づく**生体応答機序解明**」

「(2)細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る**基盤技術の創出及び高度化**」

「(3)細胞外微粒子の**体内動態制御技術**に向けた基盤技術創出への展開」の3つを据えて研究開発を推進することとした。

(2)研究領域で実現をねらったこと、研究成果として目指したこと。

「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」
運営方針 研究総括 馬場嘉信

運営方針

本運営方針は、戦略目標達成に向け、CREST「細胞外微粒子」研究領域を適切に運営するために、研究総括と領域アドバイザー（AD）、科学技術振興機構（JST）の3者の合意の基に策定するものである。本方針は、常に適切な運営を維持するため、国内外の研究動向等の状況に鑑み、研究チームからのフィードバックも積極的に取り入れ、必要に応じて改訂するものとし、改訂後は速やかに領域関係者に通知する。

領域の基本理念

本研究領域では、外因性微粒子や内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する。

領域の実現すべき将来像

本研究領域の終了以降、数年から10年後に実現したい将来像として、外因性微粒子と内因性微粒子の研究コミュニティの融合を成し遂げ、これまでにない分野融合的・集学的な研究領域に発展させ、新たな生命現象の解明や革新的な技術開発の創出につなげていく。これまでの双方の研究コミュニティの接点に乏しかった現状を踏まえ、お互いの知見の持ち寄りや課題を共有することからスタートし、徐々に両者のシナジー効果を高めることによって、外因性と内因性の枠を超え『細胞外微粒子』を再定義し、従来の研究の延長に留まらない新たな『微粒子研究』を確立する。

研究総括は、戦略目標を達成するために、前項下図に示す通り、本研究領域の運営方針を定め、研究領域の実現すべき将来像等を明確化した。本運営方針は、研究総括、領域アドバイザー、JST 領域担当者の合意に基づいて作成し、研究代表者や主たる研究分担者などの研究チームからのフィードバックなどを取り入れ決定した。

本研究領域は、これまで連携や共同研究することの少なかった、外因性微粒子と内因性微粒子の研究コミュニティの融合を成し遂げ、これまでにない分野融合的・集学的な研究領域に発展させ、研究成果として、新たな生命現象の解明や革新的な技術開発の創出を目指すこととした。さらに、本研究領域は、世界でも類をみない、外因性微粒子と内因性微粒子の融合研究による、世界最先端の研究成果を得るのみならず、外因性と内因性の枠を超え『細胞外微粒子』を再定義し、従来の研究の延長に留まらない新たな『微粒子研究』と新規学問領域として『細胞外微粒子』領域の確立を実現することとした。

「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」 運営方針 研究総括 馬場嘉信

実現すべき領域の将来像に向けて、以下を実施する。

・研究支援、研究加速

領域会議やサイトビジット、Webツール等を通じて、領域内での相互理解と連携を促進し、共用機器リスト、提供技術・情報・試料・実験動物リスト等の作成・共有による共同研究の促進など、様々な面で研究を支援する。国内外の情勢を踏まえ、顕著な成果が認められる課題で、追加支援により成果の早期実現や高度化、領域貢献が期待できるものについては、総括裁量経費等を活用、予算の追加を行い、研究期間の延長も検討する。特にJSTからのプレスリリースや中間評価結果など研究成果の優れている研究チームには優先配分する。

・領域内研究連携の促進

領域全体の研究促進、成果の高度化に向けて、領域会議やwebツール等を活用し、領域内の情報共有や研究連携を促進する。領域内共同研究にはさきがけ研究者との共同研究を含め、積極的に追加予算を配分する。特に外因性微粒子と内因性微粒子の研究融合が期待される共同研究を強く推奨する。更に要素技術の集約などで新たな技術のコンセプトの提案が可能となる課題等については、総括提案による課題の連携や統合なども検討する。

・人材育成

領域内のネットワークを通じて、各専門のワークショップの開催（エクソソーム、外因性微粒子等）、共同研究促進のための研究会を組織し、大学院生を含む若手研究者向けの勉強会や技術講習、海外派遣等を支援することで人材育成を進める。更に若手研究者には、審査・選考を経て、領域目標に資する独自の研究を立案・実施してもらい、そのための研究費を配布する。

・さきがけとの連携

CREST/さきがけの枠にとらわれず、領域会議にはさきがけ「微粒子」領域の研究総括、及びさきがけ研究者の参加を促し、連携を進める。またさきがけ研究者との共同研究にも総括裁量経費等の予算を積極的に配分し、さきがけ研究者への助言や技術支援、共用機器使用等の便宜を計る。更にさきがけ研究を終了した研究者の中から、特に優れた成果を出した者をCRESTの分担研究者として迎え、研究の更なる進展・加速を支援する。

・国内連携

JST内連携として知的財産マネジメント推進部（知財部）、産学連携展開部（産連部）、未来創造研究開発推進部（未来創造部）等と連携し知的財産の形成などを推進する。またJSTのネットワークを活用し、例えばさきがけ「量子生体」、CREST「多細胞」など他領域、国内研究機関等と相互に技術やデータの共有等の連携を積極的に支援する。更にERATO集団微生物制御プロジェクトとの合同シンポジウム等を開催し、成果の迅速な展開とシンポジウム参加企業との連携を模索する

・国際連携

細胞外微粒子に関わる最新情報が常に領域内で展開されるように、研究開発動向の収集や関連機関との連携を行う。また国際シンポジウムの開催や、国際共同研究を目的とした招聘や派遣を行う。この際、必要に応じて中核となる研究課題を選定して対応を行う。更に領域内で生み出された計測技術、試薬、プロトコル等の国際標準化を目指し、領域内外で有効に活用されるよう促すとともに、領域関係者や研究機関、関連事業等が持つネットワークを通じて、成果の国際的な普及促進を計る。

(3)科学技術の進歩への貢献や科学技術イノベーション創出に向けて目指したこと。

本研究領域は、前述の通り「外因性微粒子と内因性微粒子の研究コミュニティの融合を成し遂げ、これまでにない分野融合的・集学的な研究領域に発展させ、研究成果として、新たな生命現象の解明や革新的な技術開発の創出を実現する」ことが、科学技術の進歩への貢献や科学技術イノベーション創出につながるために、外因性微粒子と内因性微粒子の研究コミュニティの分野融合を目指し、その促進を最も重視した。

研究総括は、そのために、本研究領域の運営方針において、上図に示す通り、研究支援、

研究加速、領域内研究連携の促進、人材育成、さきがけとの連携、国内連携、国際連携の方針を明確化した。

本研究領域は、領域内の CREST 研究チームのみならず本研究領域内のさきがけ研究者との連携・共同研究を促進・加速するために、総括裁量経費等を活用した研究チームへの重点的配分を行った。

さらに、外因性と内因性の枠を超えた『細胞外微粒子』研究を促進・加速するために、領域内連携と若手研究者の人材育成に、特に力点を置いた研究支援を行った。具体的には、これまで、戦略的創造研究推進事業において、実施されていなかった、さきがけ「微粒子」研究終了者を対象とする本研究領域への主たる共同研究者としての編入支援制度を、研究総括と JST 領域担当者との協力により制度設計し、さきがけ 1 期生の終了年度である 2020 年度に本制度を新設した。さきがけ研究者の研究費は、総括裁量経費を活用して支援している。さきがけ研究者の中でも優れた研究成果を達成したさきがけ研究終了者の申請課題と本研究領域の研究チームのマッチングを行い、既に、6 名のさきがけ研究終了者が、2021 年度に本研究領域の研究チームの主たる共同研究者として、細胞外微粒子領域の優れた研究成果とイノベーションの創出に大きく貢献している。

また、JST の新たな制度として、本研究領域内の主たる共同研究者以外の若手研究者を支援する若手チャレンジ制度について、研究総括と JST 領域担当者との協力により制度設計し、2020 年度に本制度を新設した。2020 年度には大学院生を含む 12 名を採択し、2021 年度には、継続採択者 9 名、大学院生 4 名を含む 11 名を新規採択し、23 名の若手研究者の研究を JST からの支援額と総括裁量経費を活用して支援している。本制度により、若手研究者を中心とした研究チーム間の共同研究が加速され、優れた研究成果とイノベーション創出に向けた研究が加速している。

3. 研究課題の選考について

(1) 研究課題の選考方針、および選考結果

研究課題の選考にあたっては、以下のような選考方針のもと選考を行った。

本研究領域は、学問領域の大きく異なる分野に属する異分野の研究者の共同研究による新たな研究提案を促進するために、本研究領域の目指す方向性と募集する研究開発課題の具体像を前項図の通り示し、研究課題の選考方針をより明確化した。さらに、研究総括は、多くの研究課題が申請されることを目指して、以下に示す通り、本研究領域の 3 本柱それぞれについて、具体的かつ詳細に選考方針を示した。

まず、「(1)細胞外微粒子の生体・細胞への取り込み、体内動態の理解に基づく生体応答機序解明」については、①外因性微粒子と②内因性微粒子それぞれの選考方針について、異分野の研究者の理解を深めるために、以下記述および次項図の通り、例示も含めてできる限り詳細に示した。

募集・選考・研究領域運営にあたっての研究総括の方針

1. 本研究領域の目指す方向性と募集する研究開発課題の具体像

本研究領域は、外因性微粒子と内因性微粒子の研究コミュニティの融合を一つの特色としている。細胞外微粒子による生体応答は、①形成過程、②体内、細胞への取り込み、③免疫応答やそれを回避する動態、④機能性物質の内包、⑤標的細胞・組織への運搬、⑥回収・分解、といった一連のプロセスを経由するが、これらのうち②と③のプロセスでは、外因性微粒子と内因性微粒子に共通の要素を見出せる可能性がある。また、微粒子の計測技術等においては、例えば、外因性微粒子用の主に物理的な手法と、内因性微粒子のバイオ技術的表面認識技術の組合せによる複合分離・分析の有用な手法が開発されることが想定される。しかしながら、これまでに双方の研究コミュニティの接点に乏しかった現状を踏まえると、両者がいきなり融合するには時期尚早の感がある。

そこで、最初から一つの研究開発課題の中で両者が融合したチーム構成を求めるのではなく、研究領域という枠組みの中でお互いの知見の持ち寄りや課題を共有することからスタートし、徐々に両者のシナジー効果を高めることによって、これまでにない分野融合的・集学的な研究領域に発展させ、新たな生命現象の解明や革新的な技術開発の創出に繋げていきたいと考えている。

以上のような領域の趣旨を踏まえ、本研究領域の柱として、「(1)細胞外微粒子の生体・細胞への取り込み、体内動態の理解に基づく生体応答機序解明」、「(2)細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化」、「(3)細胞外微粒子の生命現象の理解に基づく動態制御技術の導出」の3つを据えて研究開発を推進する。

募集・選考・研究領域運営にあたっての研究総括の方針

① 細胞外微粒子の生体・細胞への取り込み、体内動態の理解に基づく生体応答機序解明

<外因性>

ハザード（危険源）の同定は比較的進んでいるものの、曝露実態や生体・細胞への取り込み、体内動態に関しては未解明の部分が多い。

⇒ 粒子の生体への蓄積や継世代影響

⇒ 存在量や性状だけでなく、凝集やイオン化といった存在様式にも着目

<内因性>

・細胞外小胞の形成過程や放出機構、体内動態についてはその多くは実態が未解明

・分泌された小胞は「粒径」によって区別されているのが現状

⇒ 個別の疾患メカニズムの解明にフォーカスするものや細胞外小胞の内包物の機能解析に特化したものではなく、細胞外小胞の形成メカニズム等の解明やその生理的な意義を明らかにすることに重心

①外因性微粒子

ナノマテリアル等の安全性評価をはじめとして、ハザード（危険源）の同定は比較的進んでいるものの、曝露実態や生体・細胞への取り込み、体内動態に関しては未解明の部分が多く、それらの粒子の生体への蓄積や継世代影響についても十分に研究されているとは言えない。PM2.5 に関して、粒径 0.1 μm 以下の極微小粒子が健康影響の懸念が特に大きいことが知られており、発生源によって粒子に含まれる金属・有機物質が異なるため生体への影響にも違いがあることが想像できる。また、外因性微粒子による生体応答機序の解明には、その存在量や性状だけでなく、体内に取り込まれた後の凝集やイオン化といったその存在様式にも着目することも重要となっている。

以上のような状況を踏まえ、外因性微粒子の単なるハザード同定に留まらずに、組織、細胞レベルでの認識機構から蓄積、分解まで含めた微粒子の動態の理解に基づく生体応答メカニズムの解明に挑戦する提案が重要である。

②内因性微粒子

細胞外小胞の一つであるエクソソームを活用した創薬や診断への応用が期待されている。

しかしながら、その一方で、細胞外小胞の形成過程や放出機構、体内動態についてはその多くは実態が解明されておらず、分泌された小胞は「粒径」によって区別されているのが現状であり、形成メカニズムの解明あるいは分泌を制御する因子の同定などは大きな課題の一つとも言える。また、細胞外小胞は生物種を越えて存在が確認されていることから、基礎生物学的にもその生理的な役割を解明することには大きな意義があると考えている。

このような背景を踏まえ、細胞外小胞と関連のある個別の疾患メカニズムの解明にフォーカスするものや細胞外小胞の内包物の機能解析に特化したものではなく、**細胞外小胞の形成メカニズム等の解明やその生理的な意義を明らかにすることに重心を置いた提案**が重要である。

つぎに、「(2)細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化」についても同様に、以下記述および下図の通り、例示も含めてできる限り詳細に示した。

② 細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化

・①、③の研究を推進するためには、細胞外微粒子を高効率に分離・精製する技術をはじめ、新たな基盤技術の開発やその高度化が不可欠

・エクソソーム研究で超遠心法に頼っている現状・・・ など

⇒ 特に生体中の計測では実験による実際上の限界もあるため、今後はシミュレーション技術や人工知能等の活用も視野に入れていく必要

⇒ 開発した基盤技術を将来的に汎用的な技術として実用化し展開していくためには、いずれは企業の参加が必要。必ずしも研究開始当初からの参加は求めないが、研究開発の進捗に応じた適時の参加を想定し、企業との協力・連携体制の構築を推奨。

細胞外微粒子に起因する生命現象の研究を推進するためには、**細胞外微粒子の高効率に分離・精製する技術をはじめ、新たな基盤技術の開発やその高度化が不可欠**である。また、これらの**基盤技術は「使える」技術に昇華**させることによって真に意味のあるものとなり、それらの技術が世界標準としての地位を得ることもつながる。したがって、基盤技術の開発に重心を置く研究開発課題は、自身の研究チームだけでなく、研究領域内における他チームにも開発途上の技術を適時に展開し、フィードバックを受けるなどの情報交流や共同研究についても積極的に取り組んでいただきたいと考えている。

以下に基盤技術の具体例を示すが、あくまで例示でありこれらに限定するということではない。

- ・細胞外微粒子の高効率の分離・精製・回収技術
- ・細胞外微粒子の1粒子計測技術
- ・細胞外微粒子の1粒子イメージング技術
- ・1細胞由来の細胞外微粒子の解析技術
- ・部位特異的な細胞外微粒子の標識技術
- ・細胞外微粒子の内包物の網羅的解析技術

さらに、「(3)細胞外微粒子の生命現象の理解に基づく体内動態制御技術への展開」について

は、下図に示す通り、具体例を示しながら、どのような研究が、本研究領域にとって重要か

③ 細胞外微粒子の体内動態制御に向けた基盤技術創出への展開

・細胞外微粒子の生体応答機序理解に基づく体内動態・生体機能制御技術開発が重要。

⇒ 各生体プロセス（①体内への取り込み又は形成、②機能性付加又は機能性物質の内包、③組織・細胞への運搬、④免疫応答やそれを回避する動態、⑤細胞への取り込み、⑥回収・分解）における生体応答機序の理解に基づいた制御技術の創出

（具体例）

- ・微粒子に機能性を付加又は機能性分子を内包し、生体への作用や効果を格段に高めた医薬品や食品等に関する基盤的研究
（新規材料開発による機能性分子の生体内ターゲティング技術の開発 等）
- ・安全性の担保されたナノマテリアルの開発に資する基盤的研究
（化粧品等の生体適合性の高い新規機能性材料の開発）
- ・免疫機構を利用した有害微粒子の除去技術の開発

を示した。

本研究領域の提案においては、本研究領域の3本柱の研究を加速するために、提案に際してのチーム構成が極めて重要なために、本研究領域の提案に際しては、本研究領域の3つの柱のうち少なくとも2本は取り込んだ形での分野融合的なチーム構成を推奨することを、選考方針として示した。

さらに、提案書の記載にあたっての留意事項として、下図に示す選考方針を明確化した。

2. 提案に際してのチーム構成

・3本柱のうち少なくとも**2本は取り込んだ形での分野融合的なチーム構成を推奨**

3. 提案書の記載にあたっての留意事項

・提案における生命現象の解明に取り組むにあたり、**既存技術ではボトルネックとなっている技術課題**を明確にし、それを解決するためのマイルストーンを明示するとともに、その**実現可能性を予備検討の結果とともに記載**するようにしてください。

・その際、意識していただきたいことは、目標とする基盤技術の開発における主要な技術課題を記載するのみならず、**開発の各ステップにおいて想定されるキーとなる技術開発上の問題点**、また、それを応用、実証するプロセスにおける**適用対象との関連で想定される問題点**を、それぞれ整理し明確に記載いただくことが望ましいです。

・研究開発は当初の計画通りに進むとは限らず、**進捗に応じて軌道修正**を迫られることも十分想定されます。このため、**バックアッププラン**についても記載いただくことで、目的とする技術開発の実現可能性の説得力を高めていただきたいと思います。

上記、選考方針に基づき、以下の通り選考を行った。

選考初年度である2017年度は、上記3つの柱のうち少なくとも2つは取り込んだチーム構成での提案募集を行い、**総計79件の応募があった**。これは、2017年度にCREST領域で募集を行った研究領域の中では**最多の応募数**であり、選考方針の詳細な説明により、異分野融合の共同研究による研究提案を促進することができ、本研究領域への注目度の高さが伺えた。選考では、12名の領域アドバイザーの協力を得て、厳正かつ公平に選考を進めた結果、12件の研究提案に対して面接選考を行い、最終的に6件の研究提案を採択した。

2018年度は、2017年度と同様な選考方針で選考を行い、56件の応募のうち11件の研究提案に対して面接選考を行い、最終的に5件の研究提案を採択した。

選考最終年度である2019年度には、後述の領域内におけるポートフォリオ上、これまで採択チームが少なかった基盤技術及び外因性微粒子を中心とした提案では1つの柱でも歓迎する提案募集を行い、48件の応募のうち10件の研究提案に対して面接選考を行い、最終的に5件の研究提案を採択した。

選考にあたっては、「内因性と外因性の融合との親和性や本研究領域への波及効果の面から戦略目標の達成にどのように貢献できるか」、「新たな『微粒子研究』の突破口となるポテンシャルを有しているか(従来の研究の延長に留まっていないか)」、「チャレンジングなテーマについては、予備データの提示等その実現可能性についても考慮する」といった観点を重視した。さらに、採択にあたっては、多様性の観点について重視し、多くの優れた提案の中から外因性微粒子研究と内因性微粒子研究の融合に大きく貢献し微粒子研究のするブレークスルーをもたらすと期待される意欲的な研究提案を採択した。

本研究領域は、**3年間に延べ183件の応募があり、それらのうち16件を採択し、採択率は、8.7%**であった。各年度の採択率は、右上表の通りである。

採択年度	応募件数	書類選考採択件数	面接選考採択件数	採択率
2017年度	79	12	6	7.6%
2018年度	56	11	5	8.9%
2019年度	48	10	5	10.4%
合計	183	33	16	8.7%

採択した16名の研究代表者の所属は、右中表の通り、指定国立大学法人56%、特定国立研究開発法人13%、その他の大学・研究機関31%、研究代表者の採択時の平均年齢は、右下表の通り、**50.8歳(30歳代2名(13%)、40歳代6名(37%)、50歳代7名(44%)、60歳1名(6%)であった。30歳代および40歳代が半数**であった。

所属	指定国立大学法人	特定国立研究開発法人	その他の大学・研究機関	企業
研究代表者	56%	13%	31%	0%
主たる共同研究者	41%	5%	51%	2%

さらに、採択された41名の主たる共同研究者の所属は、指定国立大学法人41%、特定国

年代	30歳台	40歳台	50歳台	60歳台
研究代表者	13%	37%	44%	6%
主たる共同研究者	19%	54%	17%	10%

立研究開発法人5%、その他の大学・研究機関51%、企業2%、主たる**共同研究者の採択時の年齢は30歳代8名(19%)、40歳代22名(54%)、50歳代7名(17%)、60歳代4名(10%)であった。30歳代および40歳代が73%**であった。

(2)研究課題採択を通じ、戦略目標を達成する上で必要な研究課題、研究者の参加が適切に得られたか

2017 年度の採択チームについて、戦略目標を達成する上で必要不可欠な本研究領域の 3 本柱との関係を示すポートフォリオを下図に示す。

下図から明らかなおとおり、3 本柱のうち、「細胞外微粒子の生体・細胞への取り込み、体内動態の理解に基づく生体応答機序解明」と「細胞外微粒子の体内動態制御技術に向けた基盤技術創出への展開」の 2 本柱を取り込んだ研究申請が、審査において非常に高く評価される結果となり、特に、細胞外微粒子の生体応答機序解明に基づく体内動態制御に重点をおく課題が多く採択

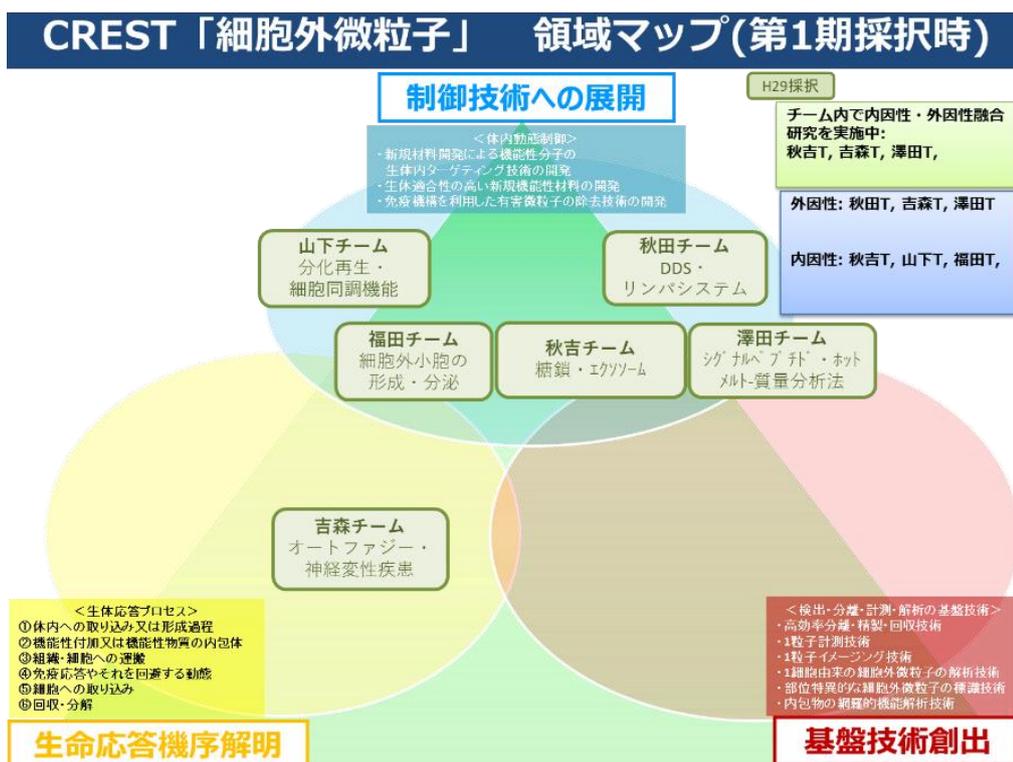
された。

内因性微粒子に重点をおく課題 3 件、外因性微粒子に重点をおく課題 3 件と内因性と外因性の

研究領域について、バランス良く採択できた。

さらに意外なことに、募集初年度から、同一研究チーム内において、外因性と内因性微粒子の融合研究が実現できる研究チームが 3 件採択された。選考方針において、「これまでに双方の研究コミュニティの接点に乏しかった現状を踏まえると、両者がいきなり融合するには時期尚早の感があります。そこで、最初から一つの研究開発課題の中で両者が融合したチーム構成を求めるのではなく、研究領域という枠組みの中でお互いの知見の持ち寄りや課題を共有することからスタートし、徐々に両者のシナジー効果を高めることによって、これまでにない分野融合的・集学的な研究領域に発展させ、新たな生命現象の解明や革新的な技術開発の創出に繋げていきたいと考えています。」と記述していたにも関わらず、選考初年度に、研究チーム内に外因性・内因性の融合領域研究を実現できる研究課題を採択できたことは、戦略目標達成に必要な研究課題と研究者の参画が得られたことを示している。

2018 年度の選考にあたっては、前項の本研究領域のポートフォリオを領域アドバイザーに示し、選考方針について、詳細な議論を行い、戦略目標の達成に向けて、ポートフォリオ



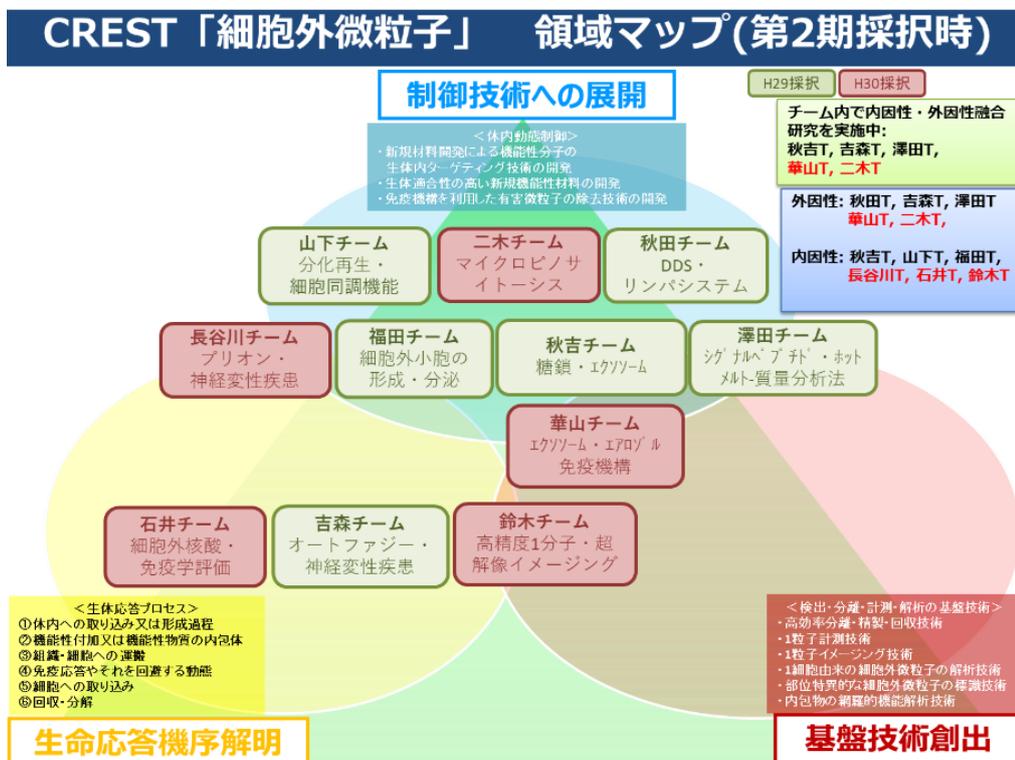
上不足している研究課題および研究者の参加を目指して、選考を行った。その結果、下図のポートフォリオに示す通り、本研究領域の3本柱のうち、初年度選考で不足していた「細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化」を含む提案が増加した。選考にあ

たっては、外因性と内因性のバランスも勘案し、戦略目標の達成に必要な研究課題を採択すること

ができた。ただし、「細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化」のテーマを中心とする研究課題と外因性微粒子のうち環境科学を中心とする研究課題の採択は十分ではなかった。

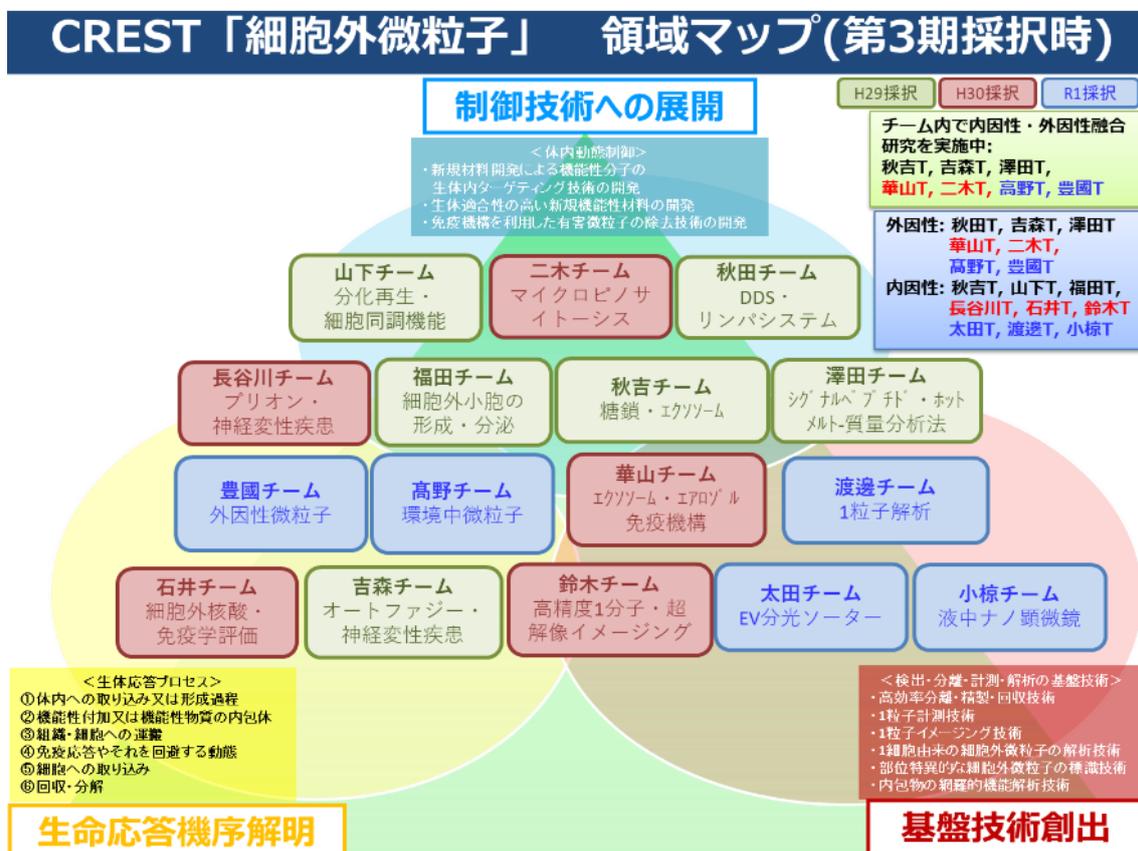
2019年度の選考にあたっては、2018年度の本研究領域ポートフォリオに基づいた領域アドバイザーとの議論により、これまで採択チームが少なかった「細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化」又は外因性微粒子のうち環境科学に関係した分野を中心とした提案では1つの柱でも提案できるように、選考方針のうち提案に際してのチーム構成を以下の通り一部変更した。

「本研究領域への提案に際しては、3つの柱のうち少なくとも2本は取り込んだ形での分野融合的なチーム構成を推奨します。2本以上を取り込んだ提案は総額5億円（間接経費を除く）を上限とします。また、「細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化」の創出に重心を置く又は外因性微粒子を対象とする場合は、上記3つの柱のうち1本のみを取り込んだチーム構成の提案も歓迎します。1本のみを取り込んだ提案は総額2億円（間接経費を除く）を上限とします。チーム構成は「外形」を重視するのではなく、研究提案に対応した最適な実施体制となっているかその「実質」で評価を行います。また、本研究領域内での共同研究等も念頭に置いていただき、是非、多分野からのオープンマ



インドを持った研究者の参加を期待しています。」

2019年度の新たな選考方針に基づく採択チームを含めた、戦略目標を達成する上で必要不可欠な本研究領域の3本柱との関係を示すポートフォリオを下図に示す。



ポートフォリオから明らかなおおり、「細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化」を含む提案を多く採択するとともに、外因性微粒子のうち環境科学を中心とする研究チームを採択した。

3年間の課題採択により、上記ポートフォリオから明らかなおおり、戦略目標を達成するために必要不可欠な本研究課題の3本柱を推進する研究チームをバランス良く採択することができたことに加えて、外因性と内因性微粒子を中心に進める研究チームをバランス良く採択することができた。また、これら研究チームは、大きく異なる分野の研究者であり、さらに各分野において世界最先端の研究を推進する研究者が参画している。さらに、研究代表者および主たる共同研究者は、所属機関、年齢層など多様性を保った選考となり、世界最先端の研究成果を得るのみならず、外因性と内因性の枠を超え『細胞外微粒子』を再定義し、従来の研究の延長に留まらない新たな『微粒子研究』と新規学問領域として『細胞外微粒子』領域を確立するための、極めて優れたチーム型ネットワーク研究所としての体制を構築することができた。

4. 領域アドバイザーについて

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指し、前述の通り、本研究領域の3本柱を設定している。領域アドバイザーの人选にあたっては、以下および次項下図に示す、3つの柱について、最先端の研究を推進するとともに、関連のプロジェクト等のマネジメントにも優れた先生方を選出した。

- (1) 細胞外微粒子の生体・細胞への取り込み、体内動態の理解に基づく生体応答機序解明
永沼先生、中山先生、早川先生、原田先生
- (2) 細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化
浦野先生、津本先生、信正先生、吉田先生
- (3) 細胞外微粒子の体内動態制御に向けた基盤技術創出への展開
一柳先生、今井先生、花方先生、深瀬先生

領域アドバイザー名	専門分野	所属	役職	任期	(1)	(2)	(3)
一柳 優子	物理学・応用物性、磁性、ナノ医療	横浜国立大学 工学研究院・大阪大学大学院 理学研究科	教授 特任教授	2017年5月～2025年3月			●
今井 浩三	癌の分子診断、治療	東京大学 医科学研究所	客員教授	2017年5月～2025年3月			○
浦野 泰照	ケミカルバイオロジー、医療科学、物理分析化学、	東京大学 大学院薬学系研究科・医学系研究科	教授	2017年5月～2025年3月		○	
津本 浩平	分子医工学、生命分子工学、生命物理化学	東京大学 大学院工学系研究科	教授	2017年5月～2025年3月		◎	
永沼 章	毒性学	東北大学 大学院薬学研究科	名誉教授	2017年5月～2025年3月	●		
中山 和久	分子細胞生物学	京都大学 大学院薬学研究科	教授	2017年5月～2025年3月	○		
信正 均	固体物理、エレクトロニクス、ナノバイオ	東レ株式会社 先端融合研究所	常任理事・ 所長	2017年5月～2025年3月		◎	
花方 信孝	ナノメディシン、ナノバイオロジー	物質・材料研究機構	理事	2017年5月～2025年3月			●
早川 和一	環境衛生化学、分析化学	金沢大学 環日本海域環境研究センター	名誉教授	2017年5月～2025年3月	●		
原田 彰宏	細胞生物学、解剖学	大阪大学 大学院医学系研究科	教授	2017年5月～2025年3月	○		
深瀬 浩一	天然物有機化学、化学生物学、生体分子化学	大阪大学 大学院理学研究科	教授・ 研究科長	2017年5月～2025年3月			◎
吉田 佳一	計測機器、質量分析装置機器開発	株式会社島津製作所	シニアアドバイザー	2017年5月～2025年3月		◎	

○主に内因性微粒子研究者、●主に外因性微粒子研究者、◎内因性・外因性微粒子研究者

領域アドバイザーの先生方の専門分野、所属等は、上表の通りである。また、各先生方のうち、主に内因性微粒子の研究者は、今井先生、浦野先生、中山先生、原田先生であり、主に外因性微粒子の研究者は、一柳先生、永沼先生、花方先生、早川先生である。さらに、内因性微粒子と外因性微粒子の両者に造詣の深い研究者として、津本先生、信正先生、深瀬先生、吉田先生を選出した。

以上、本研究領域の3本柱をそれぞれ専門とする研究者をバランス良く選出することで、3本柱のうち2本を含む提案に対して、各専門の先生方の詳細な議論により、優れた研究課題を選考することが可能となった。さらに、外因性微粒子と内因性微粒子についても、各研究者をバランス良く選出することで、2019年度採択後のポートフォリオからも明らかとなり、外因性・内因性微粒子を主要に研究するチームのみならず、両者を同一チーム内で研究できる

研究チームを選考することができた。

また、領域アドバイザーの先生方の専門分野部局は、工学3名、医学2名、理学1名、薬学3名、環境科学1名、企業2名であり、所属機関は、指定国立大学7名、その他大学2名、特定国立研究開発法人1名、企業2名と、極めて広い専門分野を対象とする本研究領域において必要な研究分野を網羅できるアドバイザーを選出することにより、戦略目標を達成する上で必要な研究課題を選考することができた。

5. 研究領域のマネジメントについて

(1) 研究課題の進捗状況の把握と評価、それに基づく研究課題の指導

本研究領域中間評価用資料のp. 9～p. 10に記した運営方針に従って、研究課題の評価項目について、研究総括、領域アドバイザー、JST領域担当者の合意に基づいて、下図の通り明確化した。この評価項目は、研究代表者をはじめ、研究チームの研究者に情報共有するこ

とで、本研究領域が、チーム型ネットワーク研究所として、戦略目標達成に向け

「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」
運営方針 研究総括 馬場嘉信

領域目標達成に向けた評価項目

本研究領域では、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指し、以下の3つを本領域の柱として掲げる。

- (1) 細胞外微粒子の生体・細胞への取り込み、体内動態の理解に基づく生体応答機序解明
- (2) 細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化
- (3) 細胞外微粒子の体内動態制御に向けた基盤技術創出への展開

中間評価

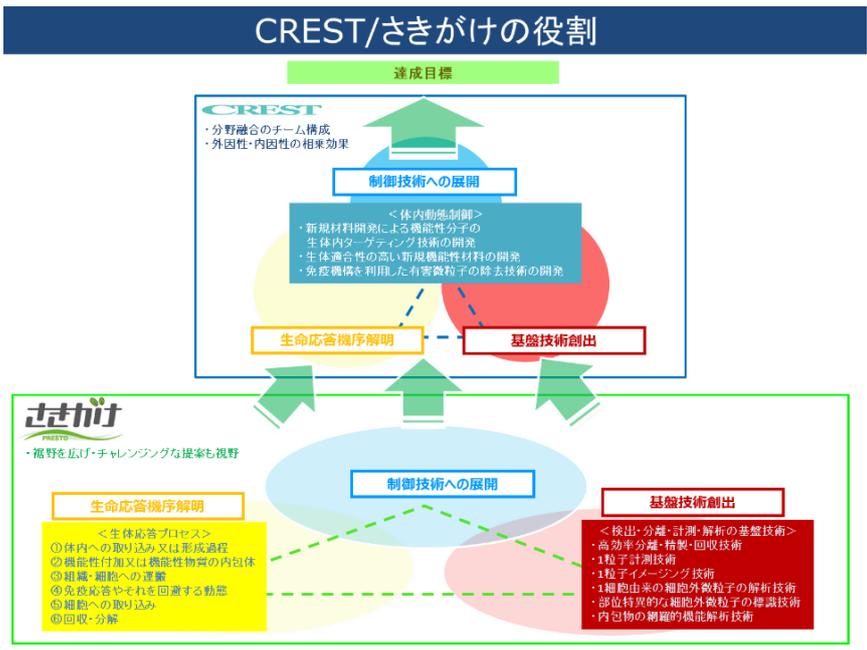
- ・ 上記の3つの柱のうち少なくとも2つは取り込んだ研究内容について、各チームの中間目標を達成している。領域会議・サイトビジット等で指摘された課題を解決している。
- ・ 各チームの目標に基づいて、外因性微粒子あるいは内因性微粒子についての従来にない新しい研究成果をあげている もしくは、成果につながる可能性が見いだされている。
- ・ 外因性・内因性微粒子の研究融合についての研究あるいは共同研究計画が進展している。

事後評価

- ・ 上記の3つの柱のうち少なくとも2つは取り込んだ研究内容について、各チームの最終目標を達成している。領域会議・サイトビジット等で指摘された課題を解決している。
- ・ 各チームの目標に基づいて、外因性微粒子あるいは内因性微粒子についての従来にない新しい研究成果をあげており、新たな分野融合的な研究領域の開拓につながる成果があがっている。
- ・ 外因性・内因性微粒子の研究融合についての研究あるいは共同研究により、外因性・内因性微粒子融合領域の新たな研究成果があがっている。

て、本研究領域の研究開発を一丸となって推進するための方針を明確化した。

さらに、右図に示すとおり、本研究領域におけるCREST研究チームとさきがけ研究者の連携体制を明確化するとともに、本研究領域内の研



研究者に情報共有することで、本研究領域における、戦略目標達成のための共同研究体制の構築を進めた。

本研究領域は、研究の進捗状況の把握と評価のために、領域会議およびサイトビジットを実施している。

領域会議は右上図に示す予定で実施した。

CREST およびさきがけの枠にとらわれず、領域会議にはさきがけ「微粒子」研究総括にご参加いただくとともに、さきがけ研究者の参加を促し、第2回領域会議以降は、さきがけ研究者にも研究紹介する機会を与え、第4回以降は、一部 CREST・さきがけ

の合同領域会議を実施し、本研究領域内の研究チーム間のみならずさきがけ研究者との共同研究を促進した。

また、さきがけ研究を終了した研究者の中から、特に優れた成果を出した者を研究チームの主たる共同研究者として編入する制度および研究チーム内の若手研究者を支援する若手チャレンジ制度を創設し、これらの若手研究者も領域会議で発表を行うことにより、戦略目標の達成を目指した本研究領域の共同研究をさらに推進・加速した。

本研究領域 領域会議(2017年度～2021年度)

領域会議は以下の予定で実施し、第4回以降は、一部CREST・さきがけの合同領域会議を実施する。CRESTチームの発表に加えて、さきがけ研究者、CREST若手チャレンジ研究者、さきがけ終了者のうちCREST分担研究者となった研究者についても発表を実施する。

2017年度	1期選考				
第1回	2018/01/12 東京	1期	6チーム	研究構想説明	
2018年度	2期選考、領域会議でのさきがけ研究連携開始				
第2回	2019/01/22-23 名古屋	1期	6チーム	研究進捗説明	
		2期	5チーム	研究構想説明	
		さきがけ1期		研究紹介	
2019年度	3期選考				
第3回	2020/01/09-10 東京	1期	6チーム	研究進捗説明	
		2期	5チーム	研究進捗説明	
		3期	5チーム	研究構想説明	
		さきがけ1期		研究紹介	
		さきがけ2期		研究紹介	
2020年度	若手チャレンジ制度新設・選考・研究実施、さきがけCREST編入制度新設・選考				
第4回	2021/01/06-08 オンライン	1期	6チーム	研究進捗説明	
		2期	5チーム	研究進捗説明	
		3期	5チーム	研究進捗説明	
		CREST若手チャレンジ		研究進捗説明	
		CREST編入さきがけ1期		研究構想説明	
		さきがけ1期(終了)		研究成果紹介	
		さきがけ2期		研究紹介	
		さきがけ3期		研究紹介	
2021年度	若手チャレンジ選考・研究実施、さきがけCREST編入実施・選考、オンライン若手交流会開始				
第5回	2022/01/31-2/2 浜松	1期	6チーム	研究進捗説明	
		2期	5チーム	研究進捗説明	
		3期	5チーム	研究進捗説明	
		CREST若手チャレンジ		研究進捗説明	
		CREST編入さきがけ1期		研究進捗説明	
		CREST編入さきがけ2期		研究構想説明	
		さきがけ2期(終了)		研究成果紹介	
		さきがけ3期		研究成果紹介	

本研究領域 領域会議(2022年度～2024年度)

領域会議は以下の予定で実施し、第4回以降は、一部CREST・さきがけの合同領域会議を実施する。CRESTチームの発表に加えて、さきがけ研究者、研究費を新たに配分したCREST若手研究者、さきがけ終了者のうちCREST分担研究者となった研究者についても発表を実施する。

2022年度	若手チャレンジ選考・研究実施、さきがけCREST編入実施・選考				
第6回	2023/01	1期	6チーム(終了)	研究成果報告	
		2期	5チーム	研究進捗説明	
		3期	5チーム	研究進捗説明	
		CREST若手チャレンジ		研究進捗説明	
		CREST編入さきがけ2期		研究進捗説明	
		CREST編入さきがけ3期		研究構想説明	
		さきがけ3期(終了)		研究成果紹介	
2023年度					
第7回	2024/01	2期	5チーム(終了)	研究成果報告	
		3期	5チーム	研究進捗説明	
		CREST若手チャレンジ		研究進捗説明	
		CREST編入さきがけ3期		研究進捗説明	
2024年度					
第8回	2025/01	3期	5チーム(終了)	研究成果報告	
		CREST若手チャレンジ		研究進捗説明	
		CREST編入さきがけ3期(終了)		研究成果報告	

来年度以降についても、前項右下図に示す通り、本研究領域の研究チームに加えて、若手チャレンジ研究者、さきがけ研究者、さきがけ研究終了者の編入者の発表を実施することで、本研究領域の共同研究と研究開発を加速する。

本研究領域のサイトビジットは、下図の通り、予定も含めて計26回にわたり、研究総括、担当領域アドバイザーとJST領域担当者が、研究代表者の研究機関を訪問して、研究進捗状況をより

本研究領域 サイトビジット(2017年度～2021年度)

正確に把握するとともに、研究現場における設備等の確認、本研究領域の研究費で購入した設備の確認を実施した。

2020年度は、コロナ禍のために、オンラインでの実施となった

ために、2021年度に現地訪問するサイトビジットを実施している。

領域会議およびサイトビジットにおいては、領域アドバイザーによる、研究進捗状況の評価を実施し、**アドバイザーの評価結果を研究総括がまとめて、研究代表者および研究チームに、以下の内容で、フィードバックを行い、研究チームの研究開発加速のための、指導・助言を行うとともに、必要な場合は、総括裁量経費等を活用した研究加速支援を実施した。さらに、研究進捗に課題があると判断された場合は、研究計画の改善、研究体制の強化等を実施した。**

年度	日付	チーム	機関
2018年度	2018年10月12日	澤田チーム	名古屋大学
	2018年10月24日	福田チーム	東北大学
	2018年11月2日	吉森チーム	大阪大学
	2018年11月21日	山下チーム	京都大学
	2018年11月28日	秋吉チーム	京都大学
2019年度	2018年12月18日	秋田チーム	千葉大学
	2019年11月11日	鈴木チーム	岐阜大学
	2019年11月15日	澤田チーム	名古屋大学(2回目)
	2019年11月20日	長谷川チーム	東京都総合医学研究所
	2019年11月25日	二木チーム	京都大学
2020年度	2019年12月3日	華山チーム	金沢大学
	2019年12月18日	石井チーム	東京大学
	2020年6月5日	澤田チーム	名古屋大学(3回目:非常事態宣言発出のため中止)
	2020年10月16日	高野チーム	京都大学(オンライン)
	2020年10月21日	渡邊チーム	理化学研究所(オンライン)
	2020年11月5日	二木チーム	京都大学(2回目:オンライン)
	2020年11月6日	豊國チーム	名古屋大学(オンライン)
	2020年11月10日	太田チーム	東京大学(オンライン)
	2020年11月17日	小椋チーム	産業技術総合研究所(オンライン)
	2021年度	2019年度探択チームのサイトビジットがオンラインになったため、2021年度に実施	
2021年8月27日		澤田チーム	名古屋大学(3回目:オンライン)
2021年12月27日		豊國チーム	名古屋大学
2021年12月28日		高野チーム	京都大学
2022年2月10日		小椋チーム	産業技術総合研究所
2022年2月25日		渡邊チーム	理化学研究所
2022年3月7日		太田チーム	東京大学
2022年3月11日	秋田チーム	東北大学(2回目:千葉大学から異動のため)	

研究総括フィードバック

1. 研究計画に対する進捗状況

- (1) 現状の課題と今後の方向性
- (2) 中間評価を見据えて重点的に取り組んで欲しい点や期待するアウトプット
- (3) 研究代表者のリーダーシップ及び研究チーム内の連携状況

2. 外因性と内因性の融合研究（研究チーム内連携及び領域におけるチーム間連携）
3. その他

サイトビジットは、通常、各研究チーム1回の予定であったが、上記、研究進捗の評価において、研究進捗に課題があると判断された研究チームについては、2回目以降のサイトビジットを実施し、きめ細やかな研究指導と研究計画・研究体制の改善を実施した。

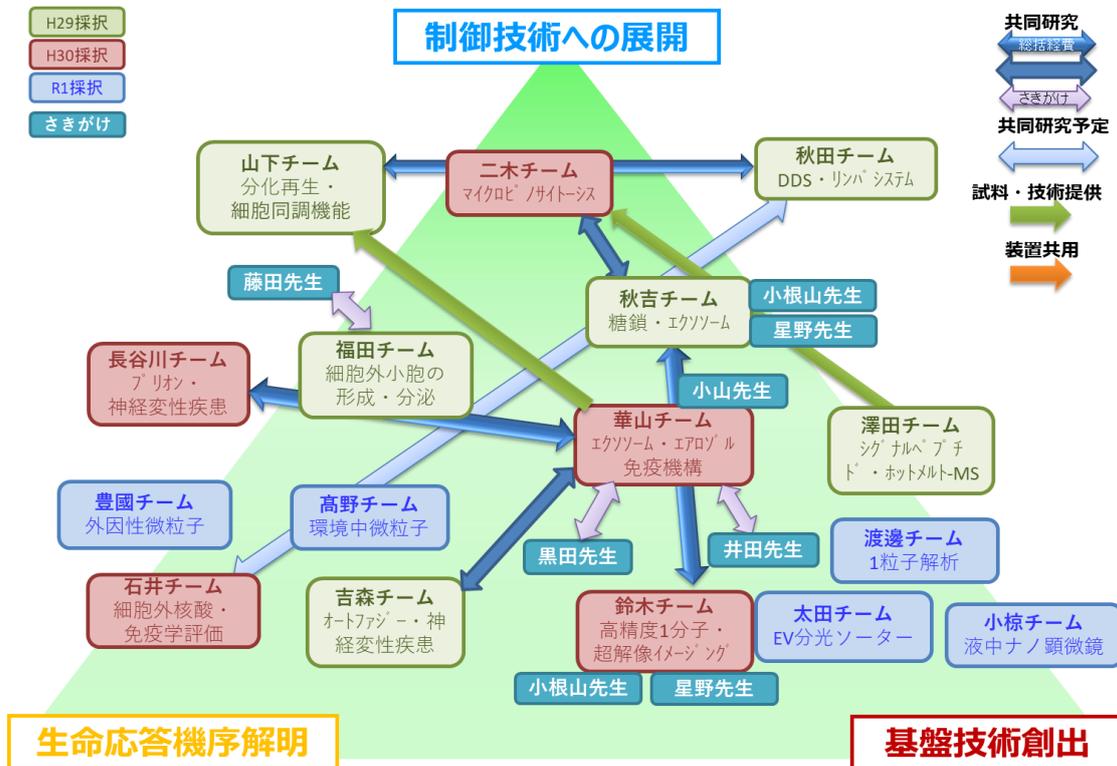
領域会議、サイトビジットにおける研究の進捗状況の評価に加えて、各研究チームの中間評価においては、より詳細な研究成果の評価を実施するとともに、今後の研究推進に向けた指導・助言を実施した。

中間評価において、評価の高かった研究チームについては、総括裁量経費を活用して、研究費を重点配分するとともに、中間評価において、領域アドバイザーから研究計画・研究体制の見直しが指摘された研究チームについては、研究計画および研究体制の大幅な見直しを実施し、研究費の減額を実施した。

研究評価に基づく研究チームへの対応等の方針の詳細は、p. 10 に示した本研究領域の運営方針によって、本研究領域内に情報共有した。

(2) チーム型のネットワーク研究所として、研究課題間や他の研究領域、国内外の他の研究機関、異分野との融合・連携・協力の推進、新たな研究コミュニティの創成

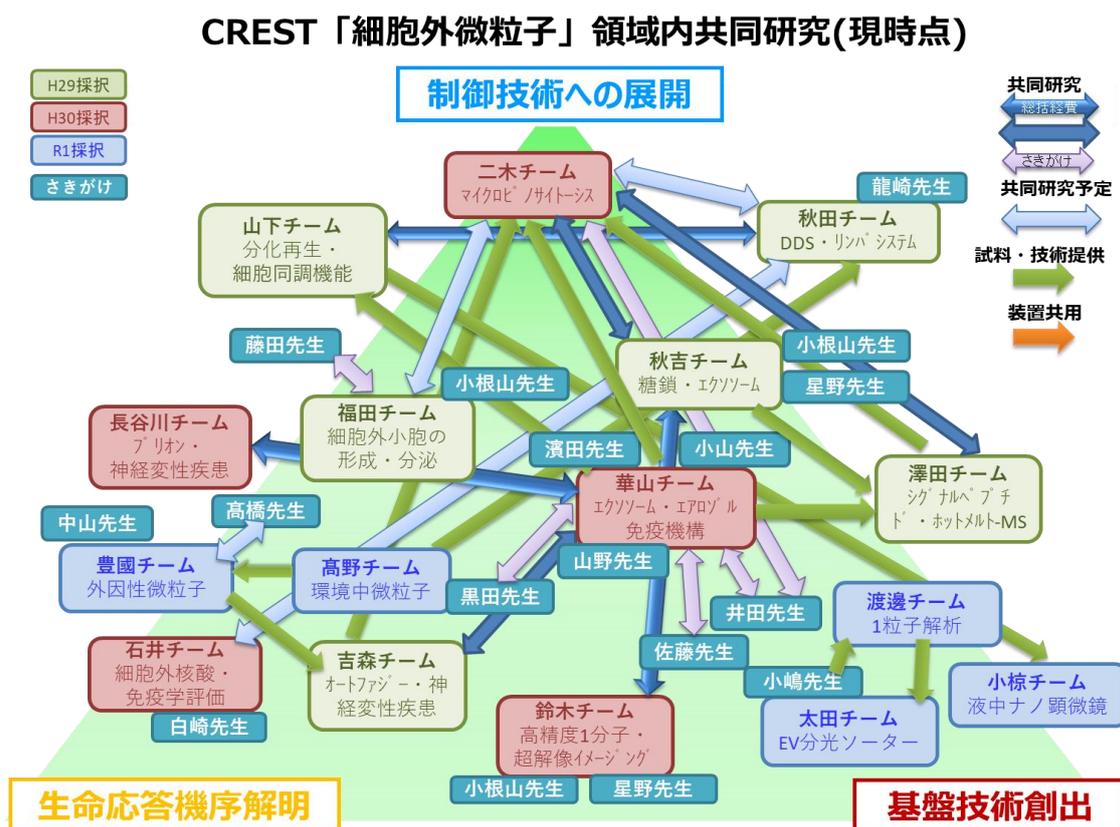
CREST「細胞外微粒子」領域内共同研究(2019年末時点)



本研究領域は、前述の通り、従来、連携することの少なかった異なる分野、異なる学会に所属する研究者が、お互いの知見を持ち寄り、課題を共有することで両者のシナジー効果を高めるとともに、これまでにない分野融合的・集学的な研究領域に発展させることで、新たな生命現象の解明や革新的な技術開発の創出につなげていくことを目標としているために、まずは、**本研究領域内の研究チーム間の共同研究およびさきがけ研究者の共同研究を促進することで、チーム型ネットワーク研究所体制を構築**することとした。

領域会議やサイトビジット、Web ツール等を通じて、領域内での相互理解と連携を促進し、共用機器リスト、提供技術・情報・試料・実験動物リスト等の作成・共有による共同研究の促進など、様々な面で研究を支援してきた。

その結果、2019 年末の第 3 期研究課題の選考終了時点において、前項の図に示すとおり、研究チーム間の共同研究のみならず、さきがけ研究者との共同研究が開始された。これらの**共同研究のうち重要なものについては、総括裁量経費等を活用し、予算の重点的配分を実施し、共同研究を推進・加速した。**



本研究領域は、運営方針に基づいた、本研究領域内の共同研究を推進する方針により、現在は、上図に示す通り、**非常に活発に研究チーム間の共同研究が進展するとともに、さきがけ研究者との共同研究に加えて、後に詳細を述べる、さきがけ「微粒子」領域で優れた研究成果をあげた研究終了者を本研究領域の研究チームに主たる共同研究者として編入することにより、さらなる共同研究の加速と戦略目標達成に向けた、優れた研究成果の創出およびイノベーション**

創出を推進している。

本研究領域は、領域内の共同研究を推進するのみならず、他の関連領域との連携を促進するために、領域会議において ERATO「集団微生物」の野村総括による特別講演を実施している。これらの取り組みおよび研究チームの研究の進展により、既に、ERATO「集団微生物」、CREST「統合 1 細胞」、「オプトバイオ」、さきがけ「反応制御」との共同研究が進展するとともに、JST ムーンショット「ウイルス-人体相互作用ネットワークの理解と制御」、JST 未来社会創造事業「共通基盤」のみならず、AMED-CREST「早期ライフステージ」、AMED-PRIME「微生物叢」、AMED「革新的がん医療実用化研究事業」などとの共同研究に加えてベンチャー企業を含めた企業との産学連携が進展している。

本研究領域は、p. 8 の図に示すとおり、大きく異なる分野のそれぞれの学会において研究を行っていた研究者を一堂に会して、これまでにない、外因性微粒子と内因性微粒子の融合研究分野を開拓し、新たな研究コミュニティを創成するために、異なる分野の国内外学会におけるシンポジウムを、下図に示す通り 26 回にわたり積極的に組織してきた。

国内学会におけるシンポジウム	
国内学会	シンポジウムテーマ
2018年9月25日 第91回 日本生化学会大会	エクソソームによる生命現象と疾患
2018年11月29日 第41回 日本分子生物学会年会	オルガネラシエアリングによる細胞協調
2019年6月6-7日 2019年 生理学研究所研究会	分泌研究の新展開:その普遍性と多様性
2020年3月27日 日本薬学会第140年会	がん研究におけるフェロトーシスの意義
2020年9月14日 第93回 日本生化学会大会	細胞外小胞の医化学
2020年9月15日 第27回日本がん予防学会 第43回日本がん疫学・分子疫学研究会総会	がん予防への新概念 がん予防におけるフェロトーシスの意義
2020年9月16日 日本分析化学会 第69年会	細胞外微粒子の研究を加速する分析化学
2020年9月16日 第61回 大気環境学会年会	コロナ禍により中止
2020年11月27,28日 第31回日本微量元素学会学術集会	生命金属科学分野の創成による生体内金属動態の統合的研究:生命金属研究のさらなる発展にむけて
2020年12月22日 第43回 日本分子生物学会年会	オルガネラQC-細胞小器官の量と質の管理機構
2021年3月28日 第126回 日本解剖学会 第98回 日本生理学会 合同大会	[日本医学会連合連携フォーラム] 細胞外小胞の制御と機能
2021年5月19日 第74回 日本酸化ストレス学会 第21回 日本NO学会 合同集会	フェロトーシス-脂質過酸化がもたらす細胞死
2021年6月26日 第21回日本抗加齢医学会	メタロミクスと抗加齢医学~命と健康の源泉となる「生命金属」の最前線から~
2021年7月27日 第29回日本Cell Death学会	フェロトーシス研究の最前線
2021年10月17,18日 第8回 日本細胞外小胞学会 学術集会	細胞外小胞バイオリジー&エンジニアリング ナノバイオシャトルの多様性と機能性
2021年10月23日 第30回 日本色素細胞学会学術大会	メラニン・チロシナーゼ
2021年10月28,29日 第42回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム	生体膜と薬物の相互作用
2021年11月3日 第94回 日本生化学会大会	細胞外膜小胞による細胞応答 ~微生物からヒトまで~
2021年11月3日 第94回 日本生化学会大会	先端技術を用いた食事・栄養成分を介した免疫-代謝ネットワークの理解と応用
2021年11月3日 第94回 日本生化学会大会	疾患における生命金属動態の破綻と創薬
2021年12月2日 第44回 日本分子生物学会年会	膜のリモデリングと組織化の分子基盤
2022年3月27-29日 第127回 日本解剖学会総会全国学術集会	環境中微粒子による生体組織への影響~新たな技術で見えてきたもの~

上表に示すとおり、日本生化学会、日本分子生物学会等の内因性微粒子を中心に研究発表・議論する学会に加えて、日本微量元素学会、日本薬学会等の外因性微粒子を中心に研究発表・議論する学会および日本分析化学会等の細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析技術を中心に研究発表・議論する学会において、シンポジウムを実施することにより、異分野との融合・連携・協力を推進した。

国際会議については、コロナ禍で多くの国際会議が中止となったが、次項上表の通り、シンポジウムを開催してきた。

国際学会におけるシンポジウム

国際学会	シンポジウム・国際学会テーマ
2019年6月3-4日	International symposium on "Bio-CHAIN", from single molecules to Highly Organized Systems
2021年3月15日	20th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International
2021年4月10日	Annual Meeting American Association for Cancer Research
2021年12月18-20日	PACIFICHEM 2021

特に、2021年のPACIFICHEM2021においては、世界で初めて細胞外微粒子を主題としたシンポジウムを開催した。本シンポジウムでは、世界中から外因性微粒子、内因性微粒子の研究者が一堂に会し、総計61件の発表が行われた。これらのうち、本研究領域からの発表数は全体の70%以上を占めており、細胞外微粒子の研究は、本研究領域が世界をリードしていることをアピールした。PACIFICHEMは、1万5千件以上の発表が行われ、2万5千人の参加者がある世界最大の国際会議の一つであり、本国際会議において、細胞外微粒子のシンポジウムを開催したことは、新しい研究コミュニティの創成につながるとともに、世界的に大きな研究潮流を生み出していることを示している。

本研究領域は、国内外学会における積極的なシンポジウムの組織に加えて、下表に示す通り、国内外学術誌に細胞外微粒子の論文・解説の特集を編集・出版するとともに、単行本の執筆・編集出版を行った。これらの国内外学術誌特集および著書等の出版により、本研究領域の成果を異分野の研究者に広くアピールするとともに、新たな共同研究を促進した。

国内外学術雑誌特集および著書等の出版

Journal/雑誌特集号	出版年、巻号ページ	特集タイトル
週刊 医学のあゆみ	2020, Vol. 272, No. 4, 285-329.	エクソソームと疾患医学
Pharma Medica	2020, Vol.38, No.7, 7-60.	がんバイオマーカーの探求
The Journal of Biochemistry	2021, Vol. 169, No. 2, 135-186.	Medical chemistry of extracellular vesicles
Drug Delivery System	2021, Vol. 36, No. 2, 87-147.	細胞外小胞が拓く創薬・診断技術の最前線
実験医学	2021, Vol. 39, No. 20, 3120-3317.	細胞外小胞の生物学
著書		出版社、出版年
決定版 エクソソーム実験ガイド		羊土社, 2020, p. 1-199.
LIFE SCIENCE (ライフサイエンス) 長生きせざるをえない時代の生命科学講義		日経BP, 2020, p. 1-352.
AI・ナノ・量子による超高感度・迅速バイオセンシング		シーエムシー出版, 2021, p. 1-245.
Extracellular Fine Particles: Chemistry, Biology, and Biomedical Applications		Springer Books, 2022

特に、PACIFICHEMの細胞外微粒子のシンポジウム等により、Springer Nature 出版社より、細胞外微粒子の単行本出版の依頼があり、研究総括を中心に、本研究領域の研究者の研究成果をまとめ、2022年～2023年出版を目指して、編集作業を進めている。本単行本が出版されれば、世界初の細胞外微粒子の単行本となる。

このような、国内外学会シンポジウムや国内外学術誌・単行本の出版等を通じて、国内外の研究機関や企業から、細胞外微粒子に対する関心が高まっており、各研究チームは、多くの研究機関との共同研究に加えて、企業との共同研究が多く進められており、既に一部の成果

は実用化され、製品の市販につながるなど社会的・経済的イノベーション創出につながっている。

(3) 研究費配分上の工夫(拡大・縮小等も含め、研究領域運営上の立場から)

各研究チームの評価は、採択時の評価に加えて、前述の通り、領域会議での評価、サイトビジットでの評価、中間評価等を行っている。特に、領域会議、サイトビジット、中間評価においては、アドバイザーによる評価に基づいて、研究総括から各研究代表者・研究チームに対して、研究総括フィードバックにより、研究計画・研究体制等の見直しも含めて、研究がより進展・加速できるような研究開発マネジメントを行っている。

これらの評価により、評価結果の優れた研究チームに対しては、重点配分するとともに、国内外の情勢を踏まえ、顕著な成果が認められる課題で、追加支援により成果の早期実現や高度化、領域貢献が期待できるものについては、総括裁量経費等を活用し予算の追加を行うなど重点配分している。さらに、JSTからのプレスリリースなど研究成果の優れている研究チームには優先配分している。領域内共同研究にはさきがけ研究者との共同研究を含め、積極的に追加予算を追加配分している。特に外因性微粒子と内因性微粒子の研究融合が期待される共同研究に重点配分している。さらに、さきがけ研究を終了した研究者の中から、特に優れた成果を出した者をCRESTの分担研究者として迎え、研究の更なる進展・加速をするために、さきがけ研究終了者を受け入れる研究チームに重点的に配分している。

また、中間評価において、研究進捗に課題が指摘された研究チームについては、研究内容および研究体制の大幅な見直しを実施し、見直し結果に基づいて、研究費の減額を実施したが、研究計画・体制の見直しで、研究目標の明確化と成果の最大化を実現した。

(4) その他マネジメントに関する特記事項(人材育成等)

本研究領域は、世界的にもほとんど研究されてこなかった、外因性微粒子と内因性微粒子の融合を目指して、大きく異なる分野の研究者の参画による融合研究を推進し、細胞外微粒子の新規学問分野を創出することを目標としている。このように、本研究領域開始前には、内因性・外因性の細胞外微粒子の融合研究を進める研究者は極めて少なかったために、新規学問分野を開拓するために、重点的に若手の人材育成を進めた。

本研究領域は、戦略的創造研究推進事業において実施されていなかった、さきがけ「微粒子」研究終了者を対象とする本研究領域への主たる共同研究者としての編入支援制度とJSTの新たな制度として、本研究領域内の主たる共同研究者以外の若手研究者を支援する若手チャレンジ制度を新設し、若手研究者の人材育成を強力に推進している。

さきがけ「微粒子」研究終了者を対象とする本研究領域への主たる共同研究者としての編入支援制度においては、前例がないために、研究総括とJST領域担当者との協力により次項の右上

に示すとおり、制度設計し、さきがけ1期生の終了年度である2020年度に本制度を新設した。さきがけ研究者の研究費は、総括裁量経費を活用して支援している。

本制度において、さ

きがけ研究者が、申請書を提出し、さきがけ領域会議において、さきがけ研究総括およびさきがけ領域アドバイザーの評価により、候補者を選出している。さらに、選出された候補者のさきがけ研究者は、本研究領域の研究チームと共同研究を立案し、二次申請を実施する。二次申請書は、さきがけ領域アドバイザー会議において審査され、最終候補者が選出される。

本研究領域の研究総括は、最終候補者について、申請内容およびさきがけ総括からの評価コメント等に基づいて、採択者を決定している。

2020年度は、6名のさきがけ研究終了者が採択され、2021年度に本研究領域の研究チームの主たる共同研究者として参画しており、研究チーム内における、細胞外微粒子領域の優れた研究成果とイノベーション創出に大きく貢献するのみならず、本研究領域内の共同研究の加速に大きく貢献している（右表）。

2021年度は、次項右上表に示す通り、4名のさきがけ研究終了者が採択され、2022年度から本研究領域の研究チームの主たる共同研究者

本研究領域 さきがけ「微粒子」研究終了者を対象とする 本研究領域への編入支援制度の新設(2020年度)

目的	優れた研究成果を修めたさきがけ「微粒子」領域の研究終了者について、CREST「細胞外微粒子」領域の個別課題への新たな編入を支援する
概要	さきがけ「微粒子」領域の研究終了者のうち、CREST「細胞外微粒子」領域のさらなる発展に資する共同研究を行うことを希望する者を、CRESTチームの「主たる共同研究者」として編入し、研究費の支援を行う
支援期間	さきがけ研究終了後最長2年間を研究総括裁量経費で支援 1期生：2021年度～2022年度（2023年3月末まで） 2期生：2022年度～2023年度（2024年3月末まで） 3期生：2023年度～2024年度（2025年3月末まで）
支援額	1件あたり最大年間500万円（直接経費）
新規採択件数	毎年3～5件（予定）
選考スケジュール（2020年度）	5月25日：一次申請（さきがけ研究者より約書提出） 8月19日：候補者の選出@さきがけ領域会議 8月25日：CRESTチームへ候補者の約書提示 さきがけ研究者とCRESTチームによる共同研究立案 11月25日：二次申請（さきがけ研究者・CRESTチームより共同研究案提出） （二次選考）さきがけAD会議（メール） 1月6日：支援提案の発表選出@合同領域会議（沼津）
採択結果	2020年度：中山勝文(立命館大学)、龍崎奏(九州大学・北海道大学)、小根山千歳(愛知県がんセンター研究所)、黒田悦史(兵庫医科大学)、小嶋良輔(東京大学)、白崎善隆(東京大学) 2021年度：許岩(大阪府立大学)、井田大貴(東北大学)、濱田隆宏(岡山理科大学)、江口暁子(三重大学)

本研究領域 さきがけ「微粒子」研究終了者を対象とする 本研究領域への編入支援制度の採択者(2020年度)

研究課題名	環境微粒子に対する生体応答分子機構の解明
さきがけ研究者	中山 勝文（立命館大学）
CREST代表者	豊岡 伸哉（名古屋大学）
研究課題名	脂質ナノ粒子における脂質組成と粒子活性の相関性に関する研究
さきがけ研究者	龍崎 奏（九州大学）
CREST代表者	秋田 英万（千葉大学）
研究課題名	細胞外小胞の異質性を制御するシグナル経路の解明
さきがけ研究者	小根山 千歳（愛知県がんセンター研究所）
CREST代表者	福田 光剛（東北大学）
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
さきがけ研究者	黒田 悦史（兵庫医科大学）
CREST代表者	高野 裕久（京都大学）
研究課題名	バーコード化EVと次世代フローサイトメーターの協奏利用によるEV研究の新展開
さきがけ研究者	小嶋 良輔（東京大学）
CREST代表者	太田 禎生（東京大学）
研究課題名	内因性微粒子の放出と細胞間伝播を可視化する技術の細胞外核酸微粒子への応用
さきがけ研究者	白崎 善隆（東京大学）
CREST代表者	石井 健（東京大学）

として研究を加速する予定である。

本制度は、本研究領域の研究の推進・加速のみならず、CREST のような大型研究プロジェクトの参画経験の少ない若手研究者に、大型研

究プロジェクトにおける、研究推進と共同研究加速の経験を積ませることにより、若手研究者が、将来の大型研究プロジェクト提案に結びつけるための支援をも目的としている。

さらに、CREST のような大型プロジェクトを推進する世界を代表する研究代表者のもとで研究を経験することにより、若手研究者が、将来、世界を牽引する研究者に大きく羽ばたくことを期待するものである。

本研究領域は、JST の新たな制度として、本研究領域内の主たる共同研究者以外の若手研究者を支援する若手チャレンジ制度を推進した。

この制度も前例が無かったために、研究総括と JST 領域担当者との協力により右に示すとおり制度設計し、2020 年度に本制度を新設した。

本制度においては、本研究領域において CREST から直接予算を配分されていない若手研究者(概ね 45 歳以下)を対象とし、優れた研

究成果を修め、本研究領域の運営方針に合致し、領域全体に資する研究を行う者の研究を JST の若手チャレンジ予算と総括裁量経費を活用して支援している(次項上表・中表)。

申請者は、申請書を研究総括に提出、研究総括による一次審査結果に基づいて、総括面接を実施して、支援者、支援額を決定した。

2020 年度には大学院生を含む 12 名を採択し、2021 年度には、継続採択者 9 名、大学院生 4 名を含む 11 名を新規採択し、23 名の若手研究者の研究を JST からの支援と総括裁量経費を活

本研究領域 さきがけ「微粒子」研究終了者を対象とする 本研究領域への編入支援制度の採択者(2021年度)

研究課題名	alfAを用いた高精度1分子観察に基づくエクソソームの不均一性解明の技術基盤の構築
さきがけ研究者	許 岩 (大阪府立大学)
CREST代表者	鈴木 健一(岐阜大学)
研究課題名	内因性微粒子の直接回収による内容物の経時評価
さきがけ研究者	井田 大貴(東北大学)
CREST代表者	華山 力成(金沢大学)
研究課題名	植物における細胞外小胞の取込みメカニズムの解明
さきがけ研究者	濱田 隆宏(岡山理科大学)
CREST代表者	華山 力成(金沢大学)
研究課題名	慢性肝疾患の臓器特異的な合併症併発メカニズムを担う障害肝細胞由来微粒子の役割
さきがけ研究者	江口 暁子(三重大学)
CREST代表者	二木 史朗(京都大学)

本研究領域 若手チャレンジ制度の新設(2020年度)

背景・趣旨

- ・領域の更なる発展に資する、領域の裾野を広げるような発展的研究を推進する目的で若手研究者には新たなモチベーションを持って研究に取り組んでもらう。
- ・CREST研究に参画している若手研究者が独立したポジションを得るための準備の一環として、独自の研究計画とそのマネージメントを学び、経験を積んでもらう。

対象・概要

- ・CREST「細胞外微粒子」研究者(研究計画書Cに登録されている者)で、CRESTから直接予算を配分されていない若手研究者(概ね45歳以下)を対象とし、優れた研究成果を修め、領域方針に合致し、領域全体に資する研究を行う者の研究を支援する。

時期

- ・2020年度から実施し、領域が終了する2024年度まで継続する。

予算・期間

- ・共同研究1件あたりの予算は、年間最大500万円、最長2年間とする。但し、所属する研究チームのCREST研究期間内に限る。
- ・毎年の支援は2~3名まで、或いは支援総額1500万円までとする。

選考・決定

- ・書類による一次審査を経て、総括面接により、支援者と支援額、支援期間を決定する
- ・面接選考では、提案者の独立性、計画遂行能力を特に重視する。

採択結果

採択者23名(准教授2名、講師1名、助教・特任助教13名、研究員2名、院生5名)

2020年度：採択者12名(助教4名、特任助教5名、研究員2名、院生1名)

2021年度：継続採択者9名(助教3名、特任助教3名、研究員2名、院生1名)

新規採択者11名(准教授2名、講師1名、助教1名、特任助教3名、院生4名)

用して支援している。本制度により、若手研究者を中心とした研究チーム間の共同研究が加速され、優れた研究成果とイノベーション創出に向けた研究が加速している。

本研究領域 若手チャレンジ2020年度採択者

新規採択者	所属	役職	チーム	グループ	課題名
木村 康義	大阪大学	特任助教	華山T	望月G	環境中外因性微粒子の脳への伝播様式と生体応答
伊藤 文哉	名古屋大学	研究員	豊國T	豊國G	外因性微粒子を起因とする内因性微粒子を介した中皮腫発がん機構の解明
上西 達也	大阪大学	助教	吉森T	吉森G	リソソームエキソサイトーシスを制御するCa ²⁺ チャネルTRPML1複合体の構造解析
田中 浩輝	千葉大学	特任助教	秋田T	秋田G	外因性有機微粒子により誘起される統合的ストレス応答および二次的に放出される内因性微粒子の解析
梅林 美和	岐阜大学	特任助教	鈴木T	鈴木G	インテグリンb1とガングリオシドGM3の相互作用の解析
皆川 朋皓	京都大学	大学院生	山下T	山下G	近接細胞間におけるエクソソーム授受のライブイメージングと細胞形質の同調
阪本 考司	名古屋大学	病院助教	澤田T	橋本G	呼吸中の細胞外小胞に利用した新しい診断指標の開発
田端 桂介	大阪大学	助教	吉森T	吉森G	細胞外微粒子により誘導されるオートファジーに関わる制御因子の新規同定と機能解析
岩山 智明	大阪大学	助教	小椋T	村上G	オルガネラ迅速単離による細胞外微粒子の解析
廣澤 幸一郎	岐阜大学	研究員	鈴木T	鈴木G	高精度3次元1分子追跡法を用いた細胞外微粒子動態の解明
櫻井 遊	千葉大学	特任助教	秋田T	秋田G	リンパ管内皮細胞が産生する免疫抑制性エクソソームとssPalmを用いた核酸搭載技術の融合による抗原特異的免疫応答の抑制技術の開発
安田 智一	大阪大学	特任助教	鈴木T	花島G	蛍光分光法によるエクソソームの膜動態解析

本研究領域 若手チャレンジ2021年度採択者

継続採択者	所属	役職	チーム	グループ	課題名
木村 康義	大阪大学	特任助教	華山T	望月G	環境中外因性微粒子の脳への伝播様式と生体応答
伊藤 文哉	名古屋大学	研究員	豊國T	豊國G	外因性微粒子を起因とする内因性微粒子を介した中皮腫発がん機構の解明
上西 達也	大阪大学	助教	吉森T	吉森G	リソソームエキソサイトーシスを制御するCa ²⁺ チャネルTRPML1複合体の構造解析
梅林 美和	岐阜大学	特任助教	鈴木T	鈴木G	インテグリンb1とガングリオシドGM3の相互作用の解析
皆川 朋皓	京都大学	大学院生	山下T	山下G	近接細胞間におけるエクソソーム授受のライブイメージングと細胞形質の同調
田端 桂介	大阪大学	助教	吉森T	吉森G	細胞外微粒子により誘導されるオートファジーに関わる制御因子の新規同定と機能解析
岩山 智明	大阪大学	助教	小椋T	村上G	オルガネラ迅速単離による細胞外微粒子の解析
廣澤 幸一郎	岐阜大学	研究員	鈴木T	鈴木G	高精度3次元1分子追跡法を用いた細胞外微粒子動態の解明
安田 智一	大阪大学	特任助教	鈴木T	花島G	蛍光分光法によるエクソソームの膜動態解析
新規採択者	所属	役職	チーム	グループ	課題名
加藤 一希	東京大学	特任助教	渡邊T	西増G	抗ウイルス免疫応答におけるユビキチンの役割の解明
前川 大志	愛媛大学	講師	二木T	二木G	マクロピノサイトーシスに必須なmembrane ruffle形成の分子基盤の解明
馬場 功士	九州大学病院	大学院生	山下T	的場G	エクソソームを介した糖尿病性血管石灰化機序の解明と治療的制御への試み
柴田 智華子	東京大学	大学院生	渡邊T	大塚G	癌細胞由来EVの特異的単離と機能解析
本田 晶子	京都大学	助教	高野T	高野G	粒子含有パーソナルケア製品によるアトピー性皮膚炎悪化機構の解明
水田 涼介	京都大学	大学院生	秋吉T	秋吉G	磁気駆動エクソソームの設計とバイオ機能評価
真栄城 正寿	北海道大学	准教授	秋田T	渡慶次G	量子センサー搭載エクソソーム様ナノ粒子の作製と細胞内動態解析への応用
服部 一輝	東京大学	特任助教	太田T	太田G	液滴内細胞間EV 送達系を用いた、EV 送達メカニズムの網羅的解析
伊藤 慎悟	熊本大学	准教授	秋田T	大槻G	細胞内小胞に発現するオーファントランスポーターによる微粒子の放出制御機構の解明
柳川 恭佑	大阪大学	大学院生	吉森T	吉森G	Rubicon による新規エクソソーム産生制御機構の解明
本岡 大社	名古屋大学	特任助教	豊國T	豊國G	アスベストおよびタルクがタンパク質を吸着することで惹起する、卵巣におけるcancer initiating eventsの解明

本研究領域は、コロナ禍においても、領域内の共同研究加速と若手研究者の人材育成推進のために、次項に示すとおりオンライン若手交流会を新設し、若手チャレンジ採択者を中心に、大学院生も含めて、若手研究者の研究発表と新たな共同研究の開拓に向けた議論・交流を進めている。

これらの制度の新設により、若手の人材育成が加速するとともに、前述の通り、本研究領域内の共同研究のみならず領域外との共同研究が加速し、細胞外微粒子領域の極めて優れた

た研究成果が生み出されるのみならず、社会的・経済的なイノベーション創出につながっている。

本研究領域 オンライン若手交流会の新設(2021年度)

概要

- ・原則木曜日15-16時、2-3週間に1度(但し、発表者の都合により変更あり)
- ・各回発表者は2名程度(各30分程度、但し発表者の希望により変更可能)
- ・各発表者の持ち時間30分の内10分以上は質疑応答の時間を確保する
- ・発表者は若手チャレンジ採択者、大学院生を含むすべての発表希望研究者
- ・発表内容は、自己紹介、所属研究室紹介、最近の進捗、現在の課題(困っていること、アドバイスが欲しいことなど)、領域内に共有出来る技術・設備、希望する共同研究・情報交換など自由
- ・参加者は総括・アドバイザー、研究代表者の先生方を含む、本領域参画研究者に限る
- ・オンライン会議開催のための連絡・調整、情報交換用に参加者メーリングリストを共有

開催方法

- ・Zoom会議
- ・司会・進行は発表者または発表者チーム

事前準備、会議後対応

- ・発表者は以下の情報を報告会前に領域担当に報告(領域担当が領域内に展開)
- ①会議日時、発表時間(それぞれスケジュールから変更のある場合)
- ②発表タイトル(必須、発表内容が分かりやすい方が良い)
- ③事前共有資料(任意、PrimeDriveにアップロード)
 - 閲覧専用Boxで共有、閲覧期間は発表前日から3日後まで
- ④参加リクエスト(任意、参加していただきたいアドバイザー、研究者の先生がいらっしゃればご自身で直接コンタクトをとるか、領域担当までお知らせ下さい。但し参加していただけるかは確約できません)
 - ・会議後、発表スライドを提出(JST事務局と総括のみ共有)
 - ・発表後に共同研究提案などあれば、ご自身で直接コンタクトをとるか、領域担当までお知らせ下さい。

本研究領域 オンライン若手交流会の新設(2021年度)

「細胞外微粒子」 オンライン交流会 (Zoom) 木曜日 15:00-16:00 (持ち時間 1人30分 : 発表 + 10分以上の質疑応答)				
日付	発表者	所属	発表タイトル	備考
6月17日	上西 達也	大阪大学 (吉森チーム)	リソソームエキソサイトーシスの理解と制御を目指して～構造生物学アプローチ～	若手チャレンジ(R3継続)
	田端 桂介	大阪大学 (吉森チーム)	細胞外因子によって誘導される細胞内オルガネラ再編成について考える	若手チャレンジ(R3継続)
7月1日	梅林 美和	岐阜大学 (鈴木チーム)	1分子可視化解析を用いた 細胞外小胞の分類 と標的細胞への取り込み機構の解明	若手チャレンジ(R3継続)
	廣澤 幸一朗	岐阜大学 (鈴木チーム)	細胞外小胞の標的細胞への結合制御:1粒子解析法による解明	若手チャレンジ(R3継続)
7月29日	磯貝 樹	岐阜大学 (鈴木チーム)	インテグリンとガングリオシドGM3の相互作用の解析	大学院修士2年
	皆川 朋皓	京都大学 (山下チーム)	近接細胞間におけるエクソソーム授受のライブイメージングと細胞形質の同調	若手チャレンジ(R3継続)
	安田 智一	大阪大学 (鈴木チーム花島G)	膜動態解析を基盤としたエクソソーム多様性と生体機能との関連の解明	若手チャレンジ(R3継続)
8月19日	木村 康義	大阪大学 (華山チーム望月G)	環境中外因性微粒子の脳への伝播様式と生体応答	若手チャレンジ(R3継続)
	伊藤 慎悟	熊本大 (秋田チーム大槻G)	細胞内小胞に発現するオーファントランスポーターによる微粒子の放出制御機構の解明	若手チャレンジ(R3新規)
9月2日	前川 大志	愛媛大学 (二木チーム)	マクロピノサイトーシスに必須なmembrane ruffle形成の分子基盤の解明	若手チャレンジ(R3新規)
	柳川 恭祐	大阪大 (吉森チーム)	Rubiconによる新規エクソソーム産生制御機構の解明	若手チャレンジ(R3新規)
9月16日	加藤 一希	東京大学 (渡邊チーム西増G)	機能的凝集体を介した自然免疫応答の理解	若手チャレンジ(R3新規)
	柴田 智華子	東京大 (渡邊チーム大塚G)	肺癌細胞由来EVの単離と機能解析	若手チャレンジ(R3新規)
10月7日	本田 晶子	京都大 (高野チーム)	粒子含有パーソナルケア製品によるアトピー性皮膚炎悪化機構の解明	若手チャレンジ(R3新規)
	本岡 大社	名古屋大 (豊園チーム)	卵巣におけるアスベストおよびタルクの発がん性の検証と発がん機序の検討	若手チャレンジ(R3新規)
10月28日	服部 一輝	東京大 (太田チーム)	マイクロ液滴を用いた、1細胞由来EVの計測	若手チャレンジ(R3新規)
	水田 涼介	京都大 (秋吉チーム)	磁気駆動細胞外小胞の設計とバイオ機能評価	若手チャレンジ(R3新規)
11月25日	志摩 喬之	大阪大学 (吉森チーム)	リソファジー特異的な新規アッセイ法の開発	
	前田 昂樹	弘前大学 (福田チーム森田G)	エクソソーム形成とESCRTの役割	大学院博士課程
12月9日	櫻井 遊	東北大学 (秋田チーム)	脂質材料ssPalmの融合によるエクソソーム内封物の細胞内動態制御	
1月13日	真栄城 正寿	北海道大 (秋田チーム渡慶次G)	量子センサー搭載エクソソーム様ナノ粒子の作製と細胞内動態解析への応用	
	阪本 考司	名古屋大学 (澤田チーム橋本G)	呼吸中の細胞外小胞に利用した新しい診断指標の開発	若手チャレンジ(R2)
2月17日	田中 浩揮	千葉大学 (秋田チーム)	呼吸中の細胞外小胞により誘起される統合的ストレス応答および二次的に放出される内因性微粒子の解析	若手チャレンジ(R2)
	工藤 海	東海大学 (渡邊チーム幸谷G)		大学院博士課程

6. 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況について

本研究領域は、戦略目標の達成に向けて、前述の運営方針に基づき、大きく異なる分野融合をはかるための共同研究の加速や若手研究者支援のための新規制度の創設など、研究領域の適切でダイナミックなマネジメントに加え、研究総括のリーダーシップのもと、領域アドバイザー、さきがけ研究総括、さきがけ領域アドバイザー、JST 領域担当、研究代表者をはじめとした研究チームの研究者およびさきがけ研究者の大きな貢献により、2017年8月の第1期研究チーム採択から約4年間に、論文総数449報、国内外特許出願総数57件、国内学会の口頭発表総数607件(うち335件は招待講演)、国際学会の口頭発表総数259件(うち191件は招待講演)の優れた研究成果をあげている。

これらの研究成果のうち代表的な成果について、(1)研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献、(2)研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献について、以下に詳細を記す。

(1)研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

科学的・技術的に重要な研究成果について、(1)-1. 内因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御、(1)-2. 外因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御、(1)-3. 細胞外微粒子の解析技術、(1)-4. 内因性微粒子と外因性微粒子の融合研究のそれぞれに代表的な成果について詳細を説明する。

(1)-1. 内因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御

秋吉チームは、右図に示すとおり、内因性微粒子の代表であるエクソソームの研究において、

世界的に極めて重要な成果をあげた。

エクソソームは、細胞が分泌する、表面を細胞膜で覆われた直径100 nm程度の細胞外小胞であり、内部

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

研究代表者: 秋吉一成(京都大学, 教授)
 戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要

細胞から産生されるエクソソームの表層糖鎖は生命現象に重要な役割を果たしていることが考えられますが、その機能はほとんど明らかになっていません。本研究では、エクソソーム糖鎖の新規プロファイリング技術を確立し、その構造多様性と機能に関するバイオサイエンスを進展させ、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糖鎖の役割と機能、さらに医療応用に向けた研究を推進します。

研究成果とインパクト

日本発の高密度レクチンアレイを用いて、エクソソーム表層糖鎖構造の非破壊高感度プロファイリング手法を確立し、この糖鎖情報をこれまで課題となっていたエクソソームの多様性、不均一性の新規指標とすることを世界に先駆けて提案しました。この研究を通じて、生命現象におけるエクソソームの生体応答機序解明とその医療応用に新展開を起こす可能性を秘めています。

今後の展開等

エクソソーム糖鎖科学研究の進展により、様々な疾患との関わりや疾患マーカーの探索、DDS等としての応用展開が進み、バイオマテリアル、生化学、分子生物学、薬学、医学分野におよぶ波及効果は大きいと予想されます。また、レクチンアレイ技術を用いた糖鎖プロファイリング解析は、エクソソーム及びその産生細胞の品質管理、標準化のひとつの指針となり、再生医療やエクソソーム創薬開発の加速につながると期待されます。

図 エクソソーム表層糖鎖のプロファイリングと生体応答機能解析

Nature Commun., 9, 435 (2018), *Small Methods* (2021) doi.org/10.1002/smt.202100785

には、20塩基程度のサイズのマイクロRNA(miRNA)、タンパク質等を含んでいる。エクソソーム内のmiRNAを解析することにより、がん発生、がん転移、認知症他の疾患の機構解明とがん等の超早期診断につながることから、エクソソーム中のmiRNA研究が世界の中心課題であった。

エクソソームの表層糖鎖は、生命現象に重要な役割を果たすことが予測されていたが、高感度高精度な糖鎖解析技術がなかったために、世界的に研究が大きく遅れていた。秋吉チームは、**世界に先駆けて、エクソソーム表層の糖鎖を非破壊で、高精度・高感度に網羅解析できる高密度レクチンアレイ解析技術の開発に成功し、世界で初めてエクソソーム表層糖鎖の詳細な解析に成功した。**さらに、**表層糖鎖の網羅解析に基づいたエクソソーム及び産生細胞の品質管理・標準化を実現するとともに、エクソソームに基づくがん治療法の開発に結実している。**これらの成果は、*Nature Comm.* (IF=14.919), *Small Met.* (IF=14.188)をはじめとしたインパクトの高い論文として多数発表されている。

秋吉チームは、これらの研究成果に基づいて、品質管理されたエクソソームの産生に成功するとともに、本エクソソームを他の研究チームに提供することで、本研究領域の共同研究の加速に大きく貢献している。

鈴木チームは、下図に示す通り、高精度1分子観察技術の開発に基づき、**エクソソーム表層の糖脂質などの分子の高精度解析とエクソソーム表面分子と細胞表面分子間の相互作用を超高精度に解析する技術の開発に成功している。**これらの成果は、エクソソームの機能制御

やエクソソーム中の分子の活性制御機構の解明に大きく貢献するものであり、エクソソームに基づく創薬や医療技術の開発に結実するものである。

これらの成果は、*Science* (IF=47.728) など極めてインパクトの高い論文をはじめ多くの論文として発表されている。

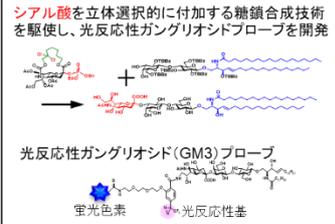
研究課題名:高精度1分子観察によるエクソソーム膜動態の解明

研究代表者:鈴木 健一(岐阜大学糖鎖生命コア研究所、教授)
 戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要

細胞間情報伝達の担い手として、細胞外小胞(エクソソーム:sEV)が注目されている。がんの臓器選択的転移の問題もsEV研究で解決できるかもしれない。しかし、分子機構まで分からず、sEV研究は混沌としていた。我々は、超解像・1粒子追跡という直接可視化法により、sEV中のインテグリンヘテロダイマーのいくつかは細胞外マトリックスに結合することを証明した。また、糖鎖合成技術を駆使した光架橋法により、インテグリンと相互作用する糖脂質ガングリオドを同定した。

シアル酸を立体選択的に付加する糖鎖合成技術を駆使し、光反応性ガングリオドプローブを開発

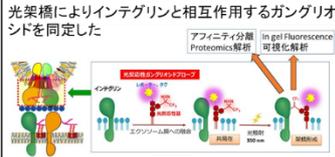


光反応性ガングリオド(GM3)プローブ

蛍光色素 + 光反応性基

光架橋によりインテグリンと相互作用するガングリオドを同定した

アフィニティ分類
Proteomics解析
In gel Fluorescence
可視化解析



今後、本研究で開発した超解像・1分子蛍光観察技術を駆使して、ガングリオドによるsEV中インテグリンの活性制御機構、sEV機能制御機構を解明していく。

研究成果とインパクト

sEV中のインテグリンヘテロダイマーが細胞外マトリックスへ結合することを証明したことは、sEVの標的細胞指向性の機構解明につながるかもしれない。また、インテグリンと相互作用するガングリオドを同定したことは、インテグリンの機能制御因子を見つけたことになり、sEVの機能制御につながるかもしれない。本研究の成果は、sEV機能の分子レベルでの解明に大きく貢献する。

今後の展開等

今後は、超解像・1分子顕微鏡技術を駆使して、sEVの細胞外マトリックス結合後の標的細胞形質膜上での信号伝達機構、その後の標的細胞によるsEVの取り込み機構、sEV中のガングリオドによるインテグリン活性制御の詳細を解明していく。これらにより、sEV機能発現および制御の機構を解明していく。

Science, 364, 677 (2019)

に結実するものである。

福田チームは、エクソソームをはじめとした細胞外小胞の形成・分泌における異質性を生み出す分子機構の解明を進め、前項下図に示す通り、**上皮細胞の異なる細胞膜(頂端膜と側底膜)から放出されるエクソソームの蛋白質組成が異なることを見出し、両者の形成・輸送の分子機構が全く異なることを世界で初めて明らかにした**。本成果は、細胞外微粒子の細胞内取り込み機序の解明につながるなど、細胞外微粒子の基礎研究に大きな貢献をなすものである。本研究成果は、*J. Cell Biol.* (IF=10.539), *EMBO Rep.* (IF=8.807) などのインパクトの高い論文として発表されている。

(1)-2. 外因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御

刺激性微粒子などの外因性微粒子は、細胞内に取り込まれた後に、リソソームに損傷を与え細胞に有害な影響を及ぼすことが知られていた。

吉森チームは、**外因性微粒子が細胞内に取り込まれた後に、リソファジーに加えて、オートファジーやリソソーム生合成を制御する TFEB の働きによっても傷ついたリソソームが修復されることを、世界に先駆けて明らかにした(下図)**。TFEB の活性化は様々な病態抑制、寿命延長などにつながる。本研究成果をもとにした **TFEB 活性化因子の新しいスクリーニング方法を確立しており(特願 2020-63351)**、将来的に、特異的活性剤の開発に結実するものと期待される。本研究成果は、*Nature Cell Biol.* (IF=28.828), *Autophagy* (IF=16.016), *Movement Disorders* (IF=10.338) など極めてインパクトの高い論文として発表されている。

吉森
チーム
は、さら
に本研
究成果
を医学
応用・社
会実装
を進める
ために、
医学系
研究科
の多くの
研究グ
ループと
の共同
研究体制を構築するとともにベンチャー企業を創業している。



研究課題名: オートファジーによる細胞外微粒子応答と形成

研究代表者: 吉森 保(大阪大学 大学院生命機能研究科、教授)

戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要

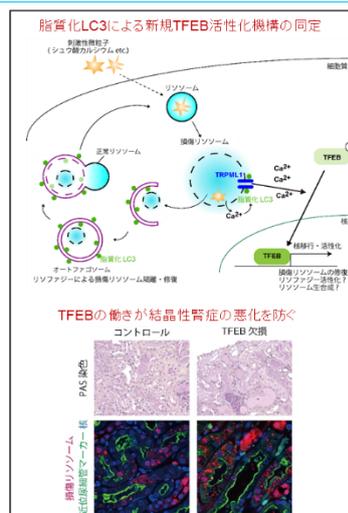
シュウ酸カルシウムなどの様々な刺激性微粒子は細胞内に取り込まれた後、リソソームを傷つけることが知られています。リソソームが損傷を受けると、酸性の内容物が細胞質へ出てまいり、細胞にとって有害となりますが、細胞がこれにどのように対処しているかはまだよく分かっていません。これまでに、我々は細胞内分解システムとして知られるオートファジーが「傷ついたリソソームを選択的に隔離、修復することで(リソファジー)、細胞の恒常性が維持されていることを見出していました。今回、我々は、リソファジーに加えて、オートファジーやリソソーム生合成を制御するTFEBの働きによっても傷ついたリソソームが修復されることを明らかにしました。さらに、マウスやヒト検体を用いた解析から、この新しいメカニズムは、シュウ酸カルシウム結晶などが腎臓の尿管管に蓄積し、リソソームの障害を伴って発症することが知られている結晶性腎症の病態悪化を防ぐ重要な防衛機構であることが分かりました。

研究成果とインパクト

本研究により、細胞が傷ついたリソソームをどのように修復しているかを明らかにすることで、細胞の理解を進めました。また、本研究成果は結晶性腎症に限らずリソソーム損傷を伴う多くの病気の治療に応用できる可能性があると考えられます。また、リソソーム上のカルシウムチャネルTRPML1はムコリビドーシスIV型と呼ばれるリソソーム病の原因遺伝子として知られており、このTRPML1の人為的活性化はTFEB活性化を介したリソソーム機能亢進やオートファジーの活性化を通して、リソソーム病や神経変性疾患を含む多くの病態改善に寄与することが分かっています。そのため、世界中でTRPML1のアゴニスト探索が盛んに行われています。LC3がTRPML1と相互作用しTFEBの活性を調節し得るという今回の発見が、今後効果的なアゴニストの探索にも役立つことが期待されます。

今後の展開等

TFEBはオートファジー・リソソーム生合成のマスター転写因子として知られ、その活性化は様々な病態抑制、寿命延長などにつながるため、その活性化メカニズムに注目が集まっています。現在、本研究成果をもとにしたTFEB活性化因子の新しいスクリーニング方法を確立しており(特願2020-63351)リソソーム損傷を修復する活性を有する化合物のスクリーニング方法、将来的には薬剤スクリーニングにより特異的活性剤の同定に結びつけたい。



Nature Cell Biology, 22, 1252(2020); *Autophagy*, 17, 2962(2021);
Movement Disorders, 35, 256 (2020); 特願2020-63351

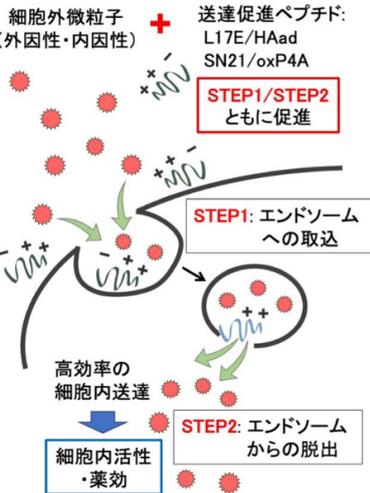
二木チムは、細胞外微粒子の細胞内の取り込みの中心的経路の一つである、マクロピノサイトーシスを誘導し、微粒子や抗体の細胞内送達を促進

JST 細胞外微粒子の細胞内運命の解析と制御

研究代表者: 二木 史朗(京都大学化学研究所 教授)
戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要

マクロピノサイトーシスは細胞外微粒子の細胞内への取込の中心的経路の一つです。本研究では、マクロピノサイトーシスを誘導・制御する細胞内外の要因を探りつつ、この経路を利用した効果的な細胞内送達系を樹立することを目指しています。マクロピノサイトーシスを誘導し、微粒子や抗体の細胞内送達を促進するペプチドを創出する一方、更なる効率化に向けた取込様式の解析系を樹立しました。また、新規機序によるマクロピノサイトーシス阻害剤が、がん細胞増殖抑制効果を有することを見出しました。



研究成果とインパクト

マクロピノサイトーシスによる細胞内送達ペプチドの高活性化を図り、研究開始時の1/20濃度で同等の送達能を発揮するペプチドを得ました。また、細胞内送達ペプチドと抗体により形成される液滴を介して、抗体を細胞内に一気注入できることを見出しました。研究成果は論文として高い評価を得るとともに、送達ペプチドは細胞導入試薬として市販されています。

今後の展開等

細胞内送達ペプチド(HAad)に関しては米国特許が成立した。欧州、日本に關しても移行手続き中であり、送達ペプチドの微粒子や抗体などのタンパク質のin vivo送達への適用可能性に關しても検討を始めている。In vivo送達に關して一定の成果を得られれば、JSTの大学シーズの実用化や産学連携・技術移転に向けたプログラム等も活用して更に展開する。

ACIE, 60, 19804(2021); *ACIE*, 60, 11928(2021); *ACIE*, 59, 19990(2020).
米国特許: US 11,179,471 B2 (Nov 23, 2021); *ACIE (Angew. Chem. Int. Ed.)*

するペプチドを創出する一方、さらなる効率化に向けた取込様式の解析系を樹立した。また、**新規機序によるマクロピノサイトーシス阻害剤が、がん細胞増殖抑制効果を有することを世界に先駆けて見出した(上図)**。マクロピノサイトーシスによる細胞内送達ペプチドの高活性化を図り、研究開始時の 1/20 濃度で同等の送達能を発揮するペプチドの開発に成功している。

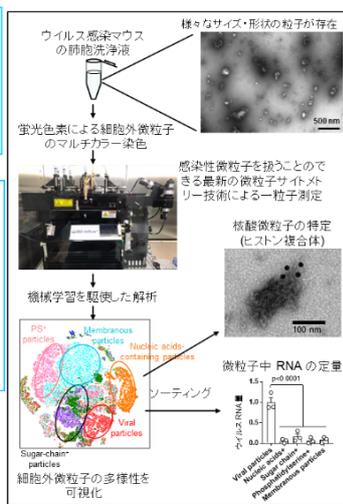
また、細胞内送達ペプチドと抗体により形成される液滴を介して、抗体を細胞内に一気注入できることを見出した。

JST 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

研究代表者: 石井健 東京大学 医科学研究所 感染免疫部門 ワクチン科学分野 教授
戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要

核酸は、細胞内にある遺伝子情報であるが、細胞の外にも核酸が存在し、細胞外微粒子として環境応答や体内の生命現象に何らかの影響を及ぼしていると考えられている。本研究は、核酸を含む微粒子もしくは細胞外に核酸を誘導する微粒子群に対する免疫学的生体応答の仕組みと生理的意義を探索することを目的とし、細胞外核酸を一分子レベルで計測する技術や、その体内での制御技術の開発を目指す。



研究成果とインパクト

生体由来サンプル中の細胞外微粒子をマルチカラー染色し、フローサイトメトリーを用いて、細胞と同時に網羅的に、一粒子レベルで解析する手法を構築した。本解析法の特徴として、膜構造を有しない微粒子も検出可能であるとともに各粒子をソーティングにより単離することができる。非膜性の核酸微粒子のソーティングに関する報告はなく、今後、細胞外核酸の生理的意義を理解する上で重要な技術と考える。本技術を利用した課題の1つとして、細胞外核酸の放出が活性化されるマラリア感染症の研究を推進している。本年度は、細胞外核酸に対する免疫応答の解明を、核酸受容体下流のキナーゼTBK1に着目して推進し、抗体産生におけるTBK1の必須の役割を発見した。今後、治療薬やワクチン開発への貢献が期待される。

今後の展開等

- ・フローサイトメトリーによる定量解析とタイムラプス顕微鏡による定性解析の融合(東京大学白崎善隆先生との共同研究)
- ・ヒト由来試料中の細胞外微粒子解析への応用(名古屋大学阪本考司先生との共同研究、東京大学バイオバンクジャパンとの連携)

Journal of Experimental Medicine, (2021) doi.org/10.1084/jem.20211336

本研究成果は、*Angew.*

Chem. Int. Ed. (ACIE) (IF=15.336)³ 報など、インパクトの高い論文として発表されている。さらに、細胞内送達ペプチド(HAad)に関しては**特許・PCT 出願**を行い、**米国特許が成立し、欧州、日本に関しても移行手続き中であり、細胞導入試薬として市販されいる。**

(1)-3. 細胞外微粒子の解析技術

石井チームは、細胞外微粒子をマルチカラー染色し、フローサイトメトリーを用いて、細胞と同時に網羅的に、一粒子レベルで解析する手法を構築した。本解析法は、核酸やタンパク質会合体など膜構造を有しない微粒子も検出可能であるとともに各粒子をソーティングにより単離することができる。非膜性の核酸微粒子のソーティングに関する報告はなく、今後、細胞外核酸の生理的意義を理解する上で重要な技術となる(前項下図)。

本研究成果は、*J. Experimental Medicine* (IF=14.307) などインパクトの高い論文として発表されている。

鈴木チームは、高精度1分子観察のために、超解像動画観察技術を開発・改善し、今まで不可能であった生細胞の構造を高空間分解能で、リアルタイムで2色同時に追跡することを可能と

した(右図)。これは、**標的細胞によるエクソソームの取り込み経路やエクソソーム直下の信号伝達の研究のための基盤技術**となる。

JST 高精度1分子観察によるエクソソーム膜動態の解明

研究代表者: 鈴木 健一(岐阜大学、教授)
 戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要

細胞間情報伝達の担い手として、エクソソームが非常に注目されている。がんの臓器選択的転移などの問題もエクソソームで解決できるかもしれない。しかし、エクソソーム研究は混沌としていた。我々は、1粒子追跡法によりエクソソームにはサブタイプがあることを証明し、標的細胞膜構造の超解像動画観察とエクソソーム1粒子追跡を同時に行うことで、エクソソームサブタイプの取り込み経路を見出した。さらに、標的細胞膜上でのエクソソームの信号伝達誘起も発見した。

【顕微鏡法の開発・改善】

研究成果とインパクト

我々は、超解像動画観察技術を開発・改善し、今まで不可能であった生細胞の構造を高空間分解能で、リアルタイムで2色同時に追跡することを可能とした。これは、標的細胞によるエクソソームの取り込み経路やエクソソーム直下の信号伝達の研究のための基盤技術となった。本研究の成果は、エクソソーム研究の混沌とした状況を打破し、分子レベルでの機構解明に大きく貢献する。

【超解像顕微鏡を用いたエクソソーム膜動態の解明】

今後の展開等

上記の顕微鏡技術を駆使して、エクソソーム直下の標的細胞形質膜上の信号伝達機構や、エクソソームの標的細胞への結合に必要なインテグリン活性の制御機構を解明していく。これを領域内の秋吉チームとの連携の元で進めていく。また、エクソソームの平面膜化と分子間相互作用の観察技術の特許化していく。これらにより、エクソソームによる標的細胞改変機構を解明していく。

【今後の展開】

エクソソームによる標的細胞改変機構解明に向けた
 1)エクソソーム直下の信号伝達可視化解析
 2)エクソソーム(インテグリン)結合制御機構の解明
 3)エクソソームの平面膜化と分子間相互作用の検出

る。本研究の成果は、**エクソソーム研究における、分子レベルでの機構解明に大きく貢献する。**本研究成果は、現在、論文準備中である。

(1)-4. 内因性微粒子と外因性微粒子の融合研究

小椋チームは、**走査電子誘電率顕微鏡**を開発し、環境中の **PM2.5 が細胞に及ぼす影響**を解析した。PM2.5 は、細胞内部に多く取り込まれ、その凝集塊周囲に脂質が多く含まれる内膜が観察された(次項右上図)。本研究成果は、*Sci. Rep.* (IF=4.142) などの論文として発表している。

本走査電子誘電率顕微鏡は、外因性微粒子のみならず、内因性微粒子の解析にも応用可能であり、戦略目標達成に必要な、外因性・内因性の融合研究に大きく貢献するものである。

JST 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

研究代表者:小椋 俊彦(産業技術総合研究所、上級主任研究員)
 戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要
 本研究では、細胞外微粒子が細胞へ及ぼす影響や細胞外微粒子と細胞との相互作用の解明と、これを解析するための革新的な液中ナノ観察技術の開発を目指している。我々が開発を進めている走査電子誘電率顕微鏡は、溶液中の試料を10 nm以下の分解能で、固定・染色なしに直接そのまま観察が可能である。これを用いて、これまで観察が困難であった、環境中微粒子の細胞への影響等を直接観察し、分析を行った。

研究成果とインパクト
 走査電子誘電率顕微鏡を用いて、環境中のPM2.5が細胞に及ぼす影響を解析した(*Sci Rep.* 2021, 11, 228)。大気中より採取されたPM2.5を培養細胞に添加し、誘電率顕微鏡により直接観察を行った(図1)。その結果、PM2.5添加5時間後には、細胞内部にPM2.5が多く取り込まれ、その凝集塊周囲に脂質が多く含まれる内膜が観察された(図2)。またPM2.5が細胞表面ではなく細胞内部に存在することを、共焦点レーザーラマン顕微鏡により確認した。本観察方法は他の様々な液体試料の直接観察に応用が可能である。

今後の展開等
 ・本方法を用いた医薬品、食品、化粧品、材料・化学、機械、石油化学等の様々な試料の液中観察、及びNEDOプロジェクトへの参画
 ・エクソソームやメラノソーム等の細胞外微粒子の直接観察と分析
 ・液中ナノ観察技術と既存のラマン顕微鏡との新たな相互分析法の開発

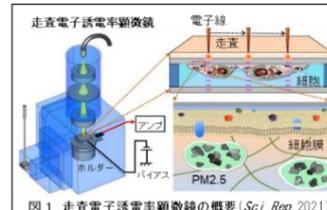


図1 走査電子誘電率顕微鏡の概要 (*Sci Rep.* 2021)

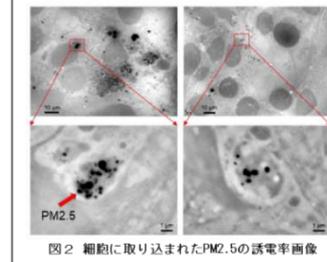


図2 細胞に取り込まれたPM2.5の誘電率画像

Sci. Rep., 11, 228 (2021).

豊國チームは、外因性微粒子である24量体としてナノ微粒子を形成してFe(III)を貯蔵するタンパク質であるフェリチンの細胞外への分泌機構を世界で初めて明らかにした(右下図)。

さらに、フェリチンの内因性微粒子である細胞外小胞を介した詳細な分泌機構を明らかにしている。

これらの研究成果は、様々な病態と鉄代謝の関係を明らかにすることに大きく貢献するものである。本研究成果は、*Blood* (IF=23.629) などの極めてインパクトの高い論文として発表されている。

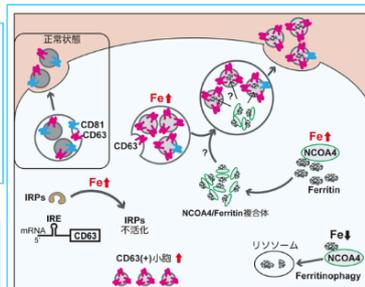
JST 研究課題名:細胞外微粒子への生体応答と発がん・動脈硬化症との関連の解析

研究代表者:豊國 伸哉(名古屋大学医学系研究科、教授)
 戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要
 細胞外小胞のマーカーであるCD63の発現がIron-regulatory protein (IRP)-Iron-responsive element (IRE)システムを介した鉄により制御されており、細胞外小胞によるフェリチン分泌に重要であることを見いだした。フェリチンを分泌するための細胞外小胞のマーカーであり、細胞外小胞の分泌過程に関わるCD63遺伝子が、他の鉄代謝遺伝子と同様の転写後修飾により翻訳の制御を受けることが判明した。

研究成果とインパクト
 今回、24量体としてナノ微粒子を形成してFe(III)を貯蔵するタンパク質であるフェリチンの細胞外への分泌機構を世界で初めて明らかにした。細胞外小胞との関係からもインパクトは極めて大きく、2021年に*Blood*誌に掲載された。この「余分な鉄をシェアする」という新規コンセプトは将来的に創薬にも大きく寄与することが期待される。
 Yanatori I, Toyokuni S *et al.* CD63 is regulated by iron via the IRE/IRP system and is important for ferritin secretion by extracellular vesicles. *Blood* 138: 1490-1503, 2021

今後の展開等
 フェリチンの細胞外小胞を介した詳細な分泌機構が初めて明らかになった。細胞外小胞のマーカーであるCD63が細胞内の鉄の多寡に依存する機構の解明は、種々の病態と鉄代謝の関係を明らかにするのにすぐに貢献すると考えられる。種によってはCD63にIREが存在しないことも判明し、進化に関連した研究への発展が期待される。領域内外との連携を進め、細胞内・外微粒子の相互関連やその受容体の研究に発展させる予定である。



- ・24量体としてナノ微粒子を形成してFe(III)を4,500分子まで貯蔵するタンパク質であるフェリチンはすべての独立生命体に存在するがその分泌機構は不明であった。
- ・フェリチンは細胞外小胞として分泌される。
- ・CD63依存性である。
- ・CD63はIRP/IREシステムにより細胞内の鉄の制御を受ける。
- ・細胞内の鉄が多くなると、鉄は安全なフェリチンのかたちで、他の鉄を必要とする細胞とシェアされる。

Blood 138: 1490-1503 (2021)

これらの研究成果は、科学的・技術的な貢献と後述の社会的・経済的な貢献が、高く評価され、研究代表者および主たる共同研究者は、紫綬褒章、文部科学大臣表彰、日本学士院学術奨

代表的な受賞・受章		
2018年3月21日	秋吉先生	日本化学会 学会賞 受賞
2018年4月24日	秋吉先生	文部科学大臣表彰 科学技術賞 受賞
2018年9月13日	渡慶次先生	日本分析化学会 学会賞
2019年5月19日	二木先生	ハンガリー科学アカデミー 名譽会員 選出
2019年10月3日	長谷先生	日本食品免疫学会 学会賞 受賞
2019年11月3日	吉森先生	紫綬褒章 受章
2019年11月19日	吉森先生	Highly Cited Researcher 2019 選出
2019年12月12日	石井先生	日本免疫学会 学会賞 受賞
2019年12月24日	西増先生	日本学術振興会賞
2020年2月18日	西増先生	日本学士院学術奨励賞
2020年3月25日	二木先生	日本薬学会 学会賞 受賞
2020年11月18日	吉森先生	Highly Cited Researcher 2020 選出
2020年12月3日	長谷先生	日本免疫学会 学会賞 受賞
2021年2月2日	高野先生	遠山椿吉賞 受賞
2021年5月20日	豊國先生	日本酸化ストレス学会 学会賞 受賞
2021年10月19日	太田先生	堀場雅夫賞 受賞
2021年11月16日	吉森先生	Highly Cited Researcher 2021 選出

参考資料：主な代表的業績のインパクトファクター

Journal	Impact Factor
<i>Nature</i>	49.962
<i>Science</i>	47.728
<i>Nature Cell Biology</i>	28.824
<i>J. Extracellular Vesicles</i>	25.841
<i>Blood</i>	23.629
<i>Adv. Funct. Mater.</i>	18.808
<i>Eur. Respir. J.</i>	16.67
<i>Autophagy</i>	16.016
<i>ACIE (Angew. Chem. Int. Ed.)</i>	15.336
<i>Nature Commun.</i>	14.919
<i>J. Experimental Medicine</i>	14.307
<i>Small Methods</i>	14.188
<i>Science Adv.</i>	14.136
<i>J. Cell Biol.</i>	10.539
<i>Movement Disorders</i>	10.338

励賞、学会賞をはじめ多数受章・受賞している。

代表的な受賞・受章を下図に示す。

研究成果の代表的な業績についてのインパクトファクターを上図に参考資料として示す。

(2)研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

社会的・経済的な観点から重要な研究成果について、(2)-1. 内因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御、(2)-2. 外因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御、(2)-3. 細胞外微粒子の解析技術、(2)-4. 内因性微粒子と外因性微粒子の融合研究のそれぞれに代表的な成果について詳細を説明する。

(2)-1. 内因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御

山下チームは、近接する細胞同士が、各々の分化段階や細胞形質を同調させている現象(細胞形質同調)を新たに発見し、それが細胞外小胞によって担われていることを世界に先駆けて解明した(次項上図)。

細胞形質同調には、特定のマイクロRNA(miR-132)が関わっていることを見出し、miR-132を含んだ人工のナノ粒子を作製してマウスの胚に添加したところ、心筋細胞への分化が促進されることを確認した。本研究成果は、*J. Extracellular Vesicles* (IF=25.841) など極めてインパクトの高い論文として発表されるとともに、特許出願しており、今後、低侵襲の新しい心臓再生治療法として、社会的に極めてインパクトの高い新規治療法の開発が期待されるため、現在、AMED 事業において社会実装に向けた研究開発への展開を進めている。

研究課題名:分化再生と生体恒常性を制御するエクソソームの新しい細胞同調機能の解明とナノ粒子による生体機能制御への応用

研究代表者: 山下 潤 (京都大学iPS細胞研究所、教授)
 戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要

- ◆近接する細胞同士が、各々の分化段階や細胞形質を同調させている現象 (細胞形質同調)を新たに発見し、それが細胞外小胞によって担われていることを解明しました。
- ◆細胞形質同調にはmiR-132というマイクロRNAが関わっていることを見出し、miR-132を含んだ人工のナノ粒子を作製してマウスの胚に添加したところ、心筋細胞への分化が促進されることを確認しました。

研究成果とインパクト

米科学誌Journal of Extracellular Vesiclesに掲載 (Minakawa, 2021).

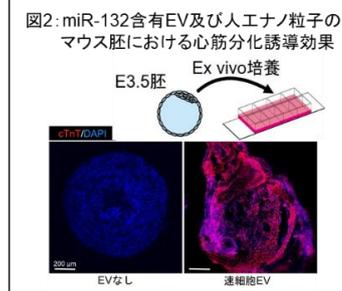
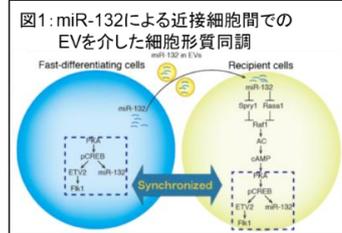
- 細胞形質同調という新しい生命現象を発見。
- 近接細胞間でのEVの新しい役割を発見。

➢ 細胞生物学における新たな研究ターゲット、研究領域の開拓につながる

➢ EVや人工ナノ粒子を用いた細胞形質の制御、再生、抗老化等、様々な新しい工学技術の開発基盤となる。

今後の展開等

- ・miR-132を用いた心筋分化誘導・心臓再生に関して特許申請済。
- ・低侵襲の新しい心臓再生治療法として (AMED事業を通した) 研究開発。
- ・近接細胞間のEV交換のリアルタイムモニタリングを中心とした新しいEV機能の解析



Journal of Extracellular Vesicles, 10, e12147(2021).

(2)-2. 外因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御

秋田チームは、細胞内で自発的に自己分解する新規脂質として ssPalmO-Phe を開発し、医療応用が期待される mRNA を用いた遺伝子導入技術に応用した(右図)。本技術の遺伝子導入効率は他法と比較して有意に高く、ラットにおける単回投与毒性は低いことが明らかとなった。これらの結果から、

ssPalmO-Phe は遺伝子治療に有用な素材であることが示された。本研究成果は、*Adv. Funct. Mater.* (IF=18.808) などインパクトの高い

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

研究代表者: 秋田 英万 (千葉大学、教授)
 戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要

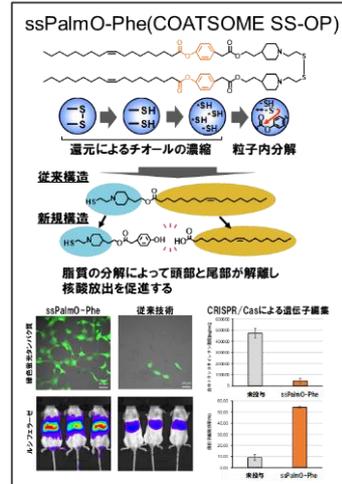
mRNAを用いた遺伝子導入技術は、医療や研究等における様々な応用が考えられる。核酸は膜透過性を持たず分解性が高いため、生体への導入に際してはmRNAキャリアが必須となる近年我々は、ジスルフィド脂質を構成成分として含むナノ粒子を還元環境に曝露すると、粒子内部で特異的に加水分解が起きることを見出した。そこで本分解反応をmRNAキャリアに応用し、細胞内で自発的に自己分解する新規脂質としてssPalmO-Phe(ssOP)を開発した。

研究成果とインパクト

開発したssPalmO-Phe (ssOP)は還元剤存在下において、予想された様式で自己分解反応を示した。また、本材料の遺伝子導入効率は非分解型の材料やsiRNA医薬品の主成分と比較して有意に高かった。さらに、ラットにおける単回投与毒性は低いことが明らかとなった。これらの結果から、ssPalmO-PheはmRNAを基盤とする遺伝子治療に有用な素材であることが示された。

今後の展開等

- ・研究成果に関して特許を出願済みである。 PCT/JP2019/012302
- ・ssPalmO-Pheは日油株式会社から市販され国内外で評価が進んでいる (商品名: COATSOME SS-OP)
- ・毒性や免疫刺激性の低いssPalmO-Pheは現在主流のアプリケーションであるmRNAワクチンに加えてタンパク質補充量や遺伝子編集などへの応用に適している。



Adv. Funct. Mater., 30: 1910575 (2020); PCT/JP2019/012302

論文として発表されているのに加えて、PCT 出願されている。さらに、ssPalmO-Phe は、日油(株)から商品名:COATSOME SS-OP として市販されており、国内外で遺伝子治療に応用されている。

(2)-3. 細胞外微粒子の解析技術

太田チームは、1 細胞外小胞 (EV) 粒度 EV ナノメトリー技術の開発を進め、**現存唯一のナノ粒子を解析できる nanoFCM (Flow Cytometry) 技術より約 2 桁高速化を実現し、直径 27nm (EV ≒ 30nm) のポリスチレン粒子を検出することに成功している**(下図)。さらに、非標識自家蛍光スペクトル解析により、細菌や微生物の高速・高精度な分類を達成するとともに、細胞種間で EV 特性の違いを発見することに成功した。また、1 細胞粒度: EV 動態解析に資する並列・多角計測の手法を開発し、従来技術より 1 桁高スループットかつ、2 桁高流速な三次元画像 FCM を実現し

た。さらに、**顕微鏡とシーケンサーを繋ぐ Image & DNA (ID)-coding 法を実現するとともに、1 細胞毎の EV 分泌を高感度に並列に計測するアレイ化液滴技術を実現している。**本研究

成果は、*Analyst* (IF=4.616) などの論文として発表するとともに、特許を出願し実用化を進めている。

本技術の実用化を通じて、戦略目標達成のために本研究領域の外因性・内因性融合研究の加速と社会的・経済的に大きなインパクトを与える成果へと結実するものである。

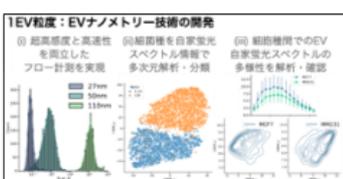
渡邊チームは、細胞外微粒子の 1 粒子解析技術開発を進めており、**疾患由来エクソソームの新規解析技術の研究開発により、疾患関連酵素の 1 分子プロファイリング技術の開発に成功したの**に加えて、この優れた技術をコロナ禍対応に応用展開している。本技術開発は、追加予算配分により進められ、**新型コロナウイルスの世界最速デジタル検出技術の開発に成功した**

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

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)
戦略的創造研究推進事業 CREST 「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」研究領域

研究概要

細胞外微粒子 (EV: Extracellular Vesicles) の多様な性質や役割の解明に向け、①1 微粒子を高速かつ高感度に検出し、ラベルフリー情報も捉える解析・単離する FCM Flow Cytometry 技術の開発と、②1 細菌・1 細胞単位に網羅的に機構をとらえる様々な多角解析技術の開発を進めている。さらに開発技術を用いて、細胞間や、細胞と細菌での微粒子を介したコミュニケーションの解明を計画しており、そのための微粒子回収技術も開発してきた。



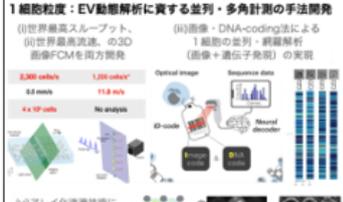
1EV粒度: EVナノメトリー技術の開発

- ① 超高感度と高速性を開示したフロア計測を実現
- ② 細菌種も自家蛍光スペクトル情報で多次元解析・分類
- ③ 細胞種間でのEV自家蛍光スペクトルの多様性を解析・確認

研究成果とインパクト

1EV粒度EVナノメトリー技術の開発 現存唯一のナノ粒子を解析できる nanoFCM 技術より約 2 桁速く、直径 27nm (EV ≒ 30nm 想定) のポリスチレン粒子を検出達成。非標識自家蛍光スペクトル解析により、(i) 細菌や微生物の高速・高精度な分類を達成、また (ii) 細胞種間で EV 特性の違いを発見。

1細胞粒度EV動態解析に資する並列・多角計測の手法開発 従来技術より 1 桁高スループット(i)、二桁高流速な三次元画像 FCM を実現、(ii) 顕微鏡とシーケンサーを繋ぐ Image & DNA (ID)-coding 法を実現、(iii) 1 細胞毎の EV 分泌を高感度に並列に計測するアレイ化液滴技術を実現

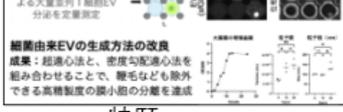


1細胞粒度: EV動態解析に資する並列・多角計測の手法開発

- (i) 世界最高スループット、1細胞FCMを両方開発
- (ii) 画像・DNA-coding法による1細胞の並列・高感度解析(画像+遺伝子発現)の実現

今後の展開等

技術開発 ①世界初のEVソーターを開発して、アナライザーと共に実用化、②1細胞多角解析技術のスケールアップと実用化 **生物学研究**: ①自家蛍光スペクトルによる非標識な生物・医学的判別手法開発 ②細胞間相互作用、細胞-細菌間相互作用、感染・免疫における多角解析、**領域内外連携** 国際的な多角1細胞発生トラック研究機構検討中



細菌由来EVの生成方法の改良

成果: 超遠心法と、密度勾配遠心法を組み合わせることで、膜もとも除外できる高純度の膜小胞の分離を達成

Analyst in press (2021), 特願2020-152331, 特願2020-065988, 特願2021-157113

(右図)。本研究成果は、*Science Adv.* (IF=14.136)などインパクトの高い論文および基本特許

出願に結実しており、現在、実用化を進めている。

秋田チームは、脂質ナノ粒子の粒径を流量依存的に20~100 nmの範囲で制御・合成することができるiLINPデバイス

の開発に成功している(右下図)。本研究成果は、*ACS Appl. Bio. Mater.* (IF=3.25)および特許出願につながっており、ベンチャー企業との連携により、細胞外微粒子の作製装置実用化を進めている。

JST 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

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)
戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要	今後の展開等
本研究では、理学・工学・医学の異分野融合により、生体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ます。そして、それらを疾患由来のエクソソームへと応用することで、疾患との相関関係を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し、生物学・医学にまたがる新知見の創出、ならびに、疾患の制御に向けた新規医薬技術基盤の実現につなげます。	疾患由来エクソソームの新規解析技術開発により、基本特許を出願しており、今後は、この技術に基づいて、新型コロナウイルス感染症診断等のデジタルリキッドバイオブジー技術開発および疾患由来エクソソームの新規解析技術の開発を加速する。
研究成果とインパクト 疾患由来エクソソームの新規解析技術の研究開発により、疾患関連酵素の1分子プロファイリング技術の開発に成功した。さらに、本技術を基盤として、SARS-Cov 2の解析技術開発に応用展開することで、新型コロナウイルスの世界最速デジタル検出技術の開発に成功した。	特願2021-199642; 2021-96839; 2020-219481; 2020-169092; 2019-125564

新型コロナウイルスの世界最速デジタル検出技術

Sci. Adv., 6, aay0888(2020); *Commun. Biol.* 4, 476 (2021);
特願2021-199642; 2021-96839; 2020-219481; 2020-169092; 2019-125564

(2)-4. 内因性微粒子と外因性微粒子の融合研究

華山チームは、チーム内および領域内共同研究により、内因性微粒子と外因性微粒子の融合研究を進め、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

JST 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

研究代表者:秋田 英万(千葉大学、教授)
戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要	研究成果とインパクト	今後の展開等
脂質ナノ粒子の体内動態は、脂質組成や粒子表面のリガンドなどに加えて粒子サイズも重要な因子である。本研究では、これまでに開発してきたマイクロ流体デバイス(iLINP)を基に、精密に粒径が制御されたナノ粒子の製造技術を開発する。また、本技術の実用化に向けて、企業と共同でベンチトップ型ナノ粒子作製装置の開発、および、ガラス製iLINPデバイスによるナノ粒子大量生産システムの開発に取り組んだ。	iLINPデバイスは、脂質ナノ粒子の粒径を流量依存的に20~100 nmの範囲で制御することができる。競合技術と比較して、作製できる粒径範囲が広い。また、中性ナノ粒子やアニオン性ナノ粒子であっても、70%以上の核酸搭載率を達成した。これは、競合技術の2倍以上の搭載率であり、エクソソーム様ナノ粒子の作製が可能である(<i>ACS Appl. Bio Mater.</i> 2021, 4, 1783)。	・iLINPデバイスは、JST さきがけ(ゲノム合成)において、ナノ粒子による長鎖DNAの細胞への導入法確立への展開を進めている。 ・iLINPデバイスを基盤とした特許が成立(特許第6942376号(PCT/JP2018/015550))し、関連特許についても出願済みおよび出願手続き中である(PCT/JP2019/043420、PCT/JP2019/039347)。デバイスだけでなく応用も含めて、幅広い知財戦略のもとに実用化を進めている。

ベンチトップ型ナノ粒子作製装置

ACS Appl. Bio Mater. 4, 1783 (2021). PCT/JP2018/015550; JP2019/043420; JP2019/039347

した(下図)。更に、既存薬化合物ライブラリーからエクソソームの分泌抑制剤と促進剤を新たに同定し特許出願した。また、エアロゾル化の為の噴霧乾燥装置を新たに開発し、これを荷電・分級・凝縮成長・細胞曝露装置と組み合わせた世界に数例しかないエアロゾル細胞曝露システムを構築した。本研究成果は、*Sci. Rep.* (IF=4.142) などの論文や PCT 出願に結実している。

さらに、華山先生は、PMDA エクソソームを含む細胞外小胞を利用した治療用製剤に関する

JST 微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御

研究代表者: 華山 力成(金沢大学ナノ生命科学研究所、教授)
 戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域

研究概要

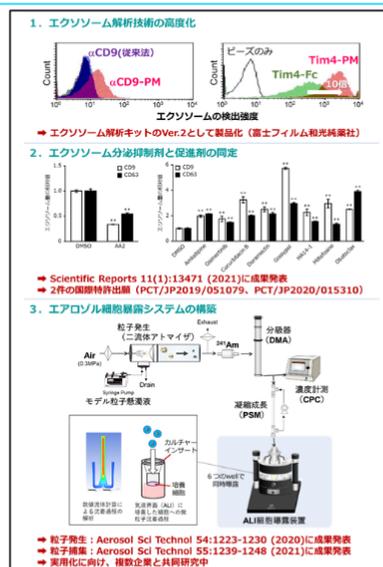
エクソソームの高精度・高感度解析技術を確立し、網羅的スクリーニングと組み合わせ、エクソソーム生成を制御する分子と薬剤を同定した。この分子を欠損させることでエクソソーム放出を細胞特異的に阻害するモデルマウスを作製し、癌や神経変性疾患におけるエクソソームの新たな機能を複数解明した。更に、エアロゾルへの細胞応答を解析するためのツールとして、微粒子の分級・捕集・追跡を可能とするエアロゾル細胞曝露システムを構築した。

研究成果とインパクト

従来法より千倍以上にエクソソームを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した。更に、既存薬化合物ライブラリーからエクソソームの分泌抑制剤と促進剤を新たに同定し特許出願した。また、エアロゾル化の為の噴霧乾燥装置を新たに開発し、これを荷電・分級・凝縮成長・細胞曝露装置と組み合わせた世界に数例しかないエアロゾル細胞曝露システムを構築した。

今後の展開等

- ・エクソソーム研究は、AMED先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業に採択
- ・エクソソーム分泌抑制剤・促進剤は数社とライセンス交渉中
- ・神経細胞由来エクソソームに関し、複数の国内大学・企業と共同研究を開始
- ・エアロゾルモデル粒子は、領域内の澤田チーム・吉森チームにも提供
- ・エアロゾル発生・捕集技術は、コロナウイルス対策法として7社と共同研究中



Sci. Rep., 11, 13471 (2021); PCT/JP2019/051079; PCT/JP2020/015310

専門部会・副部会長として、細胞外小胞の医療応用展開を先導している。また、本専門部会には、秋吉先生、二木先生、瀬尾先生(秋吉チーム)、吉岡先生(太田チーム)も重要な役割を果たしており、本研究領域に参画している研究者は細胞外微粒子の医療応用を推進している。

高野チームは、マウス肺の全体像から1細胞レベルの局在までを可視化することのできる広視野かつ高解像度な3D画像構築に成功し(次項上図)、細胞外微粒子により肺内細胞集塊の構成が異なることを示した。さらに、PM2.5がSARS-CoV-2の細胞内侵入口を拡げる可能性を示した。本研究成果は、*Environmental Res.* (IF=6.28) などの論文として発表されており、今後は、細胞環境分析学的技術の創出と実用化を進める予定である。

澤田チームは、細胞外微粒子に含まれる希少ペプチドの疾患バイオマーカーとしての有用性を証し、アルツハイマー病患者に特異的なペプチドピーク4種類を同定することに成功した。



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

研究代表者:高野 裕久(京都大学 地球環境学堂、教授)

戦略的創造研究推進事業 CREST「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」研究領域
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

研究概要

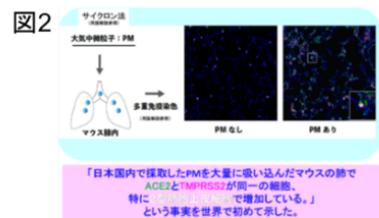
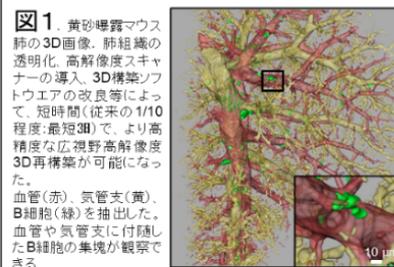
呼吸器・アレルギー疾患を悪化させる環境中微粒子の中でも、生体応答へのエンタリー経路や生体応答機序は異なることを示し、その相違により環境中微粒子を医学・生物学的(内因的)に類型化するとともに、多様な環境中PM2.5の生体応答機序を解明する。特に、PM2.5の健康影響を決定する要因や分子を、外因(環境分析学)と内因(医学・生物学)の双方向から同定し、両者の因果関係を分子とその変化を基に明らかにする。

研究成果とインパクト

- ・マウス肺の全体像から1細胞レベルの局在までを可視化することのできる広視野かつ高解像度な3D画像構築に成功した(図1)。
- ・各粒子により肺内細胞集塊の構成(生体応答機序)が異なることを示した。
- ・ラマン顕微鏡下に、非染色下で粒子局在を3D解析することに成功した。
- ・ラマン-光学顕微鏡により粒子局在と生体応答の同視野観察に成功した。
- ・PMがSARS-CoV-2の細胞内侵入口を拡げる可能性を示した(図2)。

今後の展開等

- ・PM2.5による健康影響の予防・治療法開発に展開。
- ・個々人が吸入する多様なPM2.5の健康リスク診断に展開。
- ・健康影響低減に向けた発生源、成分対策等の新技術開発に展開。
- ・細胞環境分析学的技術を創出し、新技術、産業応用に展開。
- ・新国民病「アレルギー」対策に活用し、臨床医療、予防医療に貢献。



① Exposure to particulate matter upregulates ACE2 and TMPRSS2 expression in the murine lung. *Environmental Research* 195:110722, 2021 J
② Application of three-dimensional Raman imaging to determination of the relationship between cellular localization of diesel exhaust particles and the toxicity. *Toxicology: Mechanisms and Methods* (in press)

Environmental Research 195:110722 (2021)

さらに、外因性微粒子による呼吸器疾患発症メカニズムとその病態を制御する因子候補を同定した(下図)。本研究成果は、*Eur. Respir. J.* (IF=16.67), *Part Fiber Toxicology* (IF=9.4) などの



シグナルペプチド:細胞外微粒子機能の新規マーカー

研究代表者:澤田 誠(名古屋大学・環境医学研究所、教授)
戦略的創造研究推進事業 CREST「細胞外微粒子」研究領域

研究概要

- ・シグナルペプチド(SP)が細胞外微粒子(EVs)の新しいバイオマーカーとなる可能性
- ①細胞外微粒子に含まれる希少ペプチドの疾患バイオマーカーとしての有用性を証し、精度の高いデータをもとに多変量解析を行いOPLS-DA Splotより信頼度80%以上より正確なAD患者に特徴的なペプチドピーク4種類を同定することに成功した(WO2020-003360; 特願2018-503407)。
- ②外因性微粒子による呼吸器疾患発症メカニズムとその病態を制御する因子候補を同定した(Inoue et al *Part Fibre Toxicol.* 18 #21, 2021; *Eur Respir J*, ePub doi: 10.1183/13993003.03397-2020)。

研究成果とインパクト

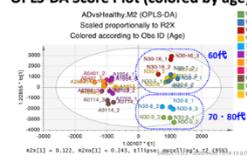
細胞外微粒子に含まれるSPのような希少ペプチドをホットメルト-MALDI法で分析することが疾患等のバイオマーカー検出において有用であることが示された。図に示すように、OPLS-DA Score plotでは年齢や疾患ステージなど、検出成分の内包する情報によりさらに詳細なプロファイリングができる可能性がある。

今後の展開等

- ・AD患者サンプルの例数を増やし、年齢別または疾患ステージ別の特徴的な成分について分析を行う。また、AD患者だけでなくパーキンソン病患者、ALS患者、多発性硬化症患者についても同様の解析を行う。
- ・呼吸器からEVsを回収することに成功したことから、外來性因子による呼吸器疾患発症と呼吸中のEVsでのバイオマーカーの検出により新規な診断法の開発を目指す
- ・新規疾患バイオマーカーの探索は国内外で注目されており、本テーマについて海外企業、大手製薬企業、CROなどが興味を示している。これらの企業と連携し実用化に向けた開発を行う。

ヒトCSF中の短鎖ペプチド多変量解析によるバイオマーカー候補の同定

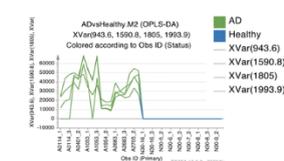
OPLS-DA Score Plot (colored by age)



OPLS-DA S-plot



OPLS-DA Variable Trend Plot



Part Fibre Toxicol., 18, 21, (2021); *Eur Respir J*, (2021)10.1183/13993003.03397-2020

インパクトの高い論文および特許出願に結実している。

上述の通り、本研究領域は、科学的・技術的に非常に優れた研究成果をあげており、**国内外の研究と比較して、国際的にも極めて高い水準である。**これらの成果は、下図に示すとおり

20件のプレスリリースとして社会に情報発信している。さらに、社会的・経済的価値の創造に大きく貢献でき成果を多くあげており、一部の成果は、**既に**

プレスリリース	
2019年5月9日	福田T 可溶性蛋白質の分泌を制御する必須因子としてRab6を同定！ ～ゴルジ体での可溶性蛋白質と膜蛋白質の選別に新たな仕組みを示唆～
2019年7月12日	秋田T 微小カプセル製造機 -ナノ技術で薬効高く-
2020年6月22日	華山T 細胞外小胞による神経膠腫の進展機構を解明
2020年6月24日	秋田T 細胞の中で自発的に内封物を放出するナノカプセルを開発 ～mRNAを用いた遺伝子治療の実現を加速～
2020年6月24日	豊國T アスベスト繊維（石綿）による発がんメカニズムの解明 傷ついたリソソームを修復する新たなメカニズムを発見 ～リソソーム損傷を伴う結晶性腎症などへの新規治療法開発に期待～
2020年9月23日	吉森T 細胞内の不良ミトコンドリアを処理する新たな機構を解明 ～遺伝性パーキンソン病の治療法開発に期待～
2020年11月30日	華山T がん悪液質において脂肪組織を減少させる原因物質を特定 大気汚染が新型コロナウイルス感染症の発症、重症化をきたすメカニズムの一端を解明 -PM2.5が新型コロナウイルスの細胞侵入口を拡大する-
2021年2月3日	高野T 一つの細胞が異なるエクソソームを分泌する分子機構の発見 ～新たながん治療薬開発への応用に期待～
2021年3月16日	福田T 混ぜるだけでインスリンの経口投与を可能にする方法を開発 新型コロナウイルスの超高度・世界最速検出技術を開発 -汎用的な感染症診断技術としての応用展開に期待-
2021年3月19日	秋田T 細胞外小胞による骨肉腫の進展機構を解明 エクソソームの形状分布解析に成功 ~新しいがん診断指標として期待~
2021年4月16日	渡邊T CD63はIRE-IRPを介して鉄によって制御されており、細胞外小胞によるフェリチン分泌に重要である
2021年5月11日	華山T ナノ素材による健康被害のメカニズムが明らかに！ 抗体を液滴に濃縮し細胞内へ高速輸送 -クモ毒改良ペプチドと抗体による液-液相分離の誘起と抗体の細胞内輸送-
2021年5月12日	秋田T フェロトローシス依存的細胞外小胞(FedEVs)によるアスベスト発がん機構の解明 表面糖鎖パターン解析による細胞外小胞の多様性評価 -糖鎖を改変し、細胞との相互作用を制御する-
2021年7月21日	豊國T 感染やワクチンにおける免疫記憶に必須なB細胞シグナル因子を発見
2021年7月25日	澤田T
2021年8月6日	二木T
2021年11月2日	豊國T
2021年12月7日	秋吉T
2021年12月15日	石井T

企業等との連携により、実用化し、市販品も国際的に販売されるなど、研究成果の社会実装のみならず、新規産業分野の開拓にもつながる極めて優れた成果をあげている。

本研究領域は、科学的・技術的に非常にレベルが高く、さらに、社会的・経済的にも非常に重要な研究

市民・高校生等向けアウトリーチ	
2018年2月8日	吉森T ノーベル賞のオートファジーって何だろう？ 2017年度天枝アカデミア 大阪府立天王寺高等学校
2019年4月11日	華山T 【脳科学の達人2018】華山 力成 “脳における微粒子との戦い” 【第41回日本神経科学大会 市民公開講座】
2019年7月27日	吉森T 細胞内宇宙へようこそ～ノーベル賞のオートファジーの謎に迫る～ SEEDS2019開校式記念講義
2019年10月29日	華山T 『ココカラ』Research37【細胞間のメッセンジャー！エクソソームって何だ？】 金沢大学研究紹介動画
2019年10月～12月	吉森T 大阪大学SEEDSプログラム（大阪大学による高校生向け研究プログラム） 研究室にて高校生1名を受入れ
2019年12月15日	華山T 金沢大学市民公開講座「顕微鏡で見る生命」
2020年7月1日～31日	豊國T 第109回日本病理学会総会 市民公開講座：病理学研究の楽しみ（オンライン） オートファジー～病気と老化に対抗する細胞の守護者～
2020年11月29日	吉森T 大阪サイエンスアカデミア第4回 大阪府立天王寺高等学校（Web開催）
2021年3月20日	豊國T 名古屋大学オープンレクチャー2021 がんはどうしてできるかのほなし（ウェブ開催）
2021年7月7日	福田T 仙台城南高等学校「高校生のための東北大学講座」
2021年8月2日～6日	吉森T 大阪大学SEEDSプログラム（大阪大学による高校生向け研究プログラム） 研究室にて高校生2名を受入れ
2021年9月～現在	吉森T 大阪大学SEEDSプログラム（大阪大学による高校生向け研究プログラム） 研究室にて高校生1名を受入れ
2021年9月26日	太田T 東京大学先端科学技術研究センター 特別講座 Tokyo Leading Academy【テクノロジーが支える健康】
2021年10月9日	華山T 石川県立七尾高等学校「模擬講義」
2021年11月12日	吉森T 日本を拠点に研究し、英語で世界を駆け巡る論文を書く 神奈川県立鶴岡高等学校1年グローバル教育講演会
2021年11月20日	高野T 京都大学ELCAS 2021「大気汚染と健康影響」
2021年11月30日	高野T 京都大学テクノサイエンスヒル桂の実（みのり）VOL.2 ～インダストリアルデイ2021～「環境中微粒子が生体システムに与える影響」
2021年12月4日	高野T 京都大学ELCAS 2021「大気汚染と健康影響」

成果について、右図に示すとおり、市民・高校生等に向けてアウトリーチ活動を極めて活発に進めている。

アウトリーチ活動により、**本研究領域において開発された技術が、社会実装されたときに、これらの新規技術の社会受容性を高めるとともに、本研究領域の研究開発への社会・産業界からの投資が促進・加速されることが期待される。**さらに、高校生等に対するアウトリーチ活動により、**将来、本研究領域のような異分野融合領域の研究にチャレンジする若手研究者の人材育成に結実するものと期待している。**

7. 総合所見

(1) 研究領域のマネジメント

本研究領域は、戦略目標を達成するために、世界でも類をみない、外因性微粒子と内因性微粒子の融合研究による、世界最先端の研究成果を得るのみならず、外因性と内因性の枠を超え『細胞外微粒子』を再定義し、従来の研究の延長に留まらない新たな『微粒子研究』と新規学問領域として『細胞外微粒子』領域を確立することを目標としている。

本研究領域は、p. 9～p. 10 に示す運営方針により、研究支援、研究加速、領域内研究連携の促進、人材育成、さきがけとの連携、国内連携、国際連携などの方針を明確化し、研究領域を運営している。本研究領域は、領域内の CREST 研究チームのみならず本研究領域内のさきがけ研究者との連携・共同研究を促進・加速するために、総括裁量経費等を活用した研究チームへの重点的配分を行った。さらに、外因性と内因性の枠を超えた『細胞外微粒子』研究を促進・加速するために、領域内連携と若手研究者の人材育成に、特に力点をおいた研究領域の運営を行っている。

本研究領域は、戦略的創造研究推進事業において実施されていなかった、さきがけ「微粒子」研究終了者を対象とする本研究領域への主たる共同研究者としての編入支援制度と JST の新たな制度として、本研究領域内の主たる共同研究者以外の若手研究者を支援する若手チャレンジ制度を新設し、若手研究者の人材育成を強力に推進している。

本研究領域は、中間評価、領域会議、サイトビジット等において、研究チームの評価を実施し、各アドバイザーの評価結果を研究総括がまとめて、研究代表者および研究チームに、以下の内容で、フィードバックを行い、研究チームの研究開発加速のための、指導・助言を行うとともに、必要な場合は、総括裁量経費等を活用した研究加速支援を実施した。さらに、研究進捗に課題があると判断された場合は、研究計画の改善、研究体制の強化等を実施した。

(2) 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況

本研究領域は、戦略目標の達成に向けて、上述の運営方針に基づき、大きく異なる分野融合をはかるための共同研究の加速や若手研究者支援のための新規制度の創設など、研究領域の適切でダイナミックなマネジメントに加え、研究総括のリーダーシップのもと、領域アドバイザー、さきがけ研究総括、さきがけ領域アドバイザー、JST 領域担当、研究代表者を

はじめとした研究チームの研究者およびさきがけ研究者の大きな貢献により、2017年8月の第1期研究チーム採択から約4年間に、論文総数449報、国内外特許出願総数57件、国内学会の口頭発表総数607件(うち335件は招待講演)、国際学会の口頭発表総数259件(うち191件は招待講演)の優れた研究成果をあげている。

内因性微粒子に関する研究においては、秋吉チーム、鈴木チーム、長谷川チーム、福田チームの研究成果により、細胞外小胞、細胞外タンパク質微粒子等において、世界の研究を先導する研究成果が多く得られ、当該分野の新規学問領域を切り拓いている。さらに、山下チームは、内因性微粒子による低侵襲の新しい心臓再生治療法に結びつく社会・経済的なイノベーションにつながる成果をあげている。これらの成果は、*Nature, Science* をはじめとした非常にインパクトの高い論文として発表されていることから明らかな通り、世界最先端の研究成果が得られており、戦略目標の達成に大きく貢献している。

外因性微粒子に関する研究においては、吉森チーム、二木チームの研究成果により、外因性微粒子が細胞内に取り込まれる機構解明につながる世界をリードする研究成果が多く得られ *Nature Cell Biol., ACIE* をはじめとした非常に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、二木チームが開発した細胞内送達ペプチドは、米国特許が成立し、欧州、日本に関しても移行手続き中であり、製品化・実用化にも成功している。さらに、秋田チームは、細胞内で自己分解する新規脂質による外因性微粒子により、遺伝子治療に応用可能な研究成果を得ており、本技術は既に市販され、国内外に遺伝子治療に応用されるなど、戦略目標の達成に大きく貢献している。

外因性微粒子と内因性微粒子の融合研究においては、石井チーム、鈴木チーム、小椋チーム、太田チーム、渡邊チーム、秋田チームが、外因性と内因性の融合研究に必要な、細胞外微粒子について、様々なタイプの超高性能・超高速解析技術や微粒子のハイスループット合成技術の開発に成功しており、全ての解析技術が、世界初か世界最高性能を達成している。さらに、豊國チーム、華山チーム、高野チーム、澤田チームは、外因性微粒子と内因性微粒子の生体応答機序を解明するとともに、両者に関わる疾患に関する診断・治療技術の開発につながる世界最先端の研究成果を得ているなど、戦略目標の達成に大きく貢献している。

以上、本研究領域は、領域内外の共同研究を活発化するとともに、若手の人材育成・活用を加速することにより、多くの優れた科学・技術的に重要な成果に加えて、社会的・経済的なイノベーション創出につながる優れた成果を上げており、戦略目標の達成に向けて強力に研究開発を推進している。

(3) 本研究領域を設定したことの意義と妥当性(研究開始以前と現時点との比較を念頭にして)

本研究領域を設定したことによって、世界で初めて外因性微粒子と内因性微粒子の融合領域が進むとともに、外因性微粒子および内因性微粒子そのものの生体応答機序の解明、体内動態制御に関する研究が大きく展開したのみならず、細胞外微粒子の検出・分離・解析技

術の開発が大きく進展し、細胞外微粒子の新たな学問領域を開拓していることは、科学・技術的にも社会・経済的な観点からも大きく貢献している。

本領域の研究開始前は、外因性微粒子と内因性微粒子の融合研究はおろか、外因性微粒子および内因性微粒子そのものでも、細かく細分化された学問分野において、個別研究しか行われていなかった。さらにこれらの研究成果も、別々の学会で発表されていた。例えば、内因性微粒子研究においては、タンパク質会合体の研究と細胞外小胞の研究は個別分野で研究されており、外因性微粒子では、PM2.5 と他のナノ微粒子は異なる学会で研究されているような状況であった。

本研究領域が設定されたことにより、外因性微粒子と内因性微粒子の研究コミュニティの融合を成し遂げ、これまでにない分野融合的・集学的な研究領域に発展させ、新たな生命現象の解明や革新的な技術開発の創出を実現する事が可能になり、世界でも類をみない、外因性微粒子と内因性微粒子の融合研究による、世界最先端の研究成果を得るのみならず、外因性と内因性の枠を超え『細胞外微粒子』を再定義し、従来の研究の延長に留まらない新たな『微粒子研究』と新規学問領域として『細胞外微粒子』領域を確立することにつながるものであり、世界の科学技術の発展に大きく貢献するものである。

(4) 科学技術イノベーション創出に向けた、今後への期待、展望、課題

本研究領域は、細胞外微粒子による、がん治療法、認知症・脳神経変性疾患の治療薬・治療法、遺伝子治療法、低侵襲心臓再生治療法を実現できる基盤技術の開発と国内外基本特許出願に加えて、細胞外微粒子の超高性能解析技術である走査電子誘導率顕微鏡、1細胞外小胞粒度ナノメトリー、COVID-19 世界最速デジタル検出技術、細胞外微粒子ハイスループット合成技術などの基盤技術開発と基本特許出願を積極的に進めており、科学技術イノベーション創出に向けた基盤研究を大きく進展させている。

今後は、医療分野への応用については、AMED 等の国家プロジェクトや製薬企業、医療機器企業との連携を促進することにより、社会的・経済的にさらに大きな貢献をなす成果が得られると期待される。本研究領域の研究代表者等は、PMDA エクソソームを含む細胞外小胞を利用した治療用製剤に関する専門部会において、細胞外小胞の医療応用展開を先導しており、本研究領域の優れた成果に基づいたレギュラトリーサイエンスへの展開を主導することで、医療分野への応用展開を加速している。

本研究領域は、戦略目標である細胞外微粒子の検出・分離・解析技術の高度化においても、多くの優れた基盤技術開発に成功しており、これらの成果は、今後、企業所属等の領域アドバイザーの指導のもと、企業との連携や、ベンチャー起業や起業したベンチャー企業との緊密な連携により、実用化・製品化につながるものと期待され、COVID-19 などの社会的課題の解決や PM2.5 等の環境内微粒子の生体影響の解明など、医療分野のみならず他の多くの分野に大きな波及効果が期待される。

(5) 所感、その他

外因性微粒子と内因性微粒子の融合研究を目指して、細胞外微粒子という世界的にも非常に新しくかつチャレンジングな新規学問領域を開拓するという本研究領域の戦略目標の設定は、本中間評価用資料にも記載したとおり、予想を大きく超えた研究成果につながるとともにイノベーションの創出に大きく貢献している。さらに、本研究領域が開始されてから、COVID-19 という人類史上まれなパンデミックが発生し、細胞外微粒子研究の重要性が再認識されるとともに、本研究領域の戦略目標が先見的に設定されていたことが、COVID-19 に向けた対応を加速するのに、大きく貢献しており、本戦略目標の設定は、非常に時機を得たものであった。

COVID-19 による死亡者数は、2021 年 12 月 24 日現在で約 538 万人と報道されているが、WHO は、大気中の微粒子が原因により世界で年間 700 万人が命を落としているというショッキングなデータを発表している。これは、COVID-19 の 2 年間の死亡者数を 1 年間で超えるものである。さらに、英国の予測によると、薬剤耐性菌の対策を怠ると、2050 年には世界で年間 1,000 万人が薬剤耐性菌により命を落とし、世界の年間 GDP が 900 兆円程度減少することを報告しており、薬剤耐性菌は将来のパンデミックの恐れがあるサイレント・パンデミックと呼ばれている。

これだけを見ても、地球上の微粒子の研究は、将来の人類の危機を未然に防ぐために極めて重要であることが明確である。本研究領域により、細胞外微粒子の研究は大きく進展しているが、地球上の微粒子全体を捉える研究は端緒についたばかりである。地球上の微粒子の全体像はまだ解明されておらず、地球上にどれだけの微粒子があるのかさえも正確な情報はない。数少ない情報である、細胞外小胞・エクソソーム(体液中に $10^{10} \sim 10^{12}$ 個/mL)、腸内細菌($10^{12} \sim 10^{13}$ 個/人)、PM2.5・大気中微粒子(WHO 基準値以下で $10^8 \sim 10^9$ 個/m³)のみを考えると莫大な数の微粒子が地球上に存在しており、地球規模の微粒子動態やその生体影響は、ほとんど知られていない。

本戦略目標設定が極めて重要であったことを鑑みて、将来の戦略目標において、地球上の微粒子を総合的に理解し、微粒子の動態を地球レベルで解明するとともに、これら微粒子の生体影響を詳細に研究するための戦略目標設定が重要である。

以上