

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
(2017年度～2024年度)

研究総括：馬場 嘉信

領域事後評価会
2025年2月5日(水)
(オンライン)

1. 研究領域の概要

平成29年度戦略目標

「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」

《文部科学省》

（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。

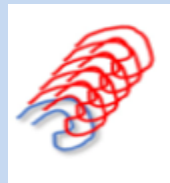
- (1) 細胞外微粒子の検出・分離・解析技術の高度化
- (2) 細胞外微粒子を介した生体応答機序の解明
- (3) 細胞外微粒子の体内動態制御に向けた展開

2. 研究総括のねらい CREST 細胞外微粒子領域

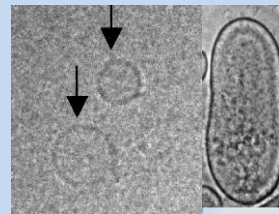
本研究領域は、細胞外微粒子に起因する生命現象の解明及びその理解に基づく制御技術の導出を目的とする。生体内の細胞外微粒子にはナノからマイクロサイズに至る様々なものが存在するが、下図に示すとおり、環境中から生体内に取り込まれるPM2.5やナノマテリアル等の外因性微粒子と、細胞外小胞であるマイクロベジクルやエクソソーム等の生体内由来の内因性微粒子に大きく分類することができる。

本研究領域は、内因性微粒子や外因性微粒子の生体における認識機構や動作原理、生体応答などの知見を合わせて考えることで、細胞外微粒子に起因する新たな生命現象の解明および細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析等の基盤技術の開発に取り組むとともにその制御に向けた基盤的研究を推進する。

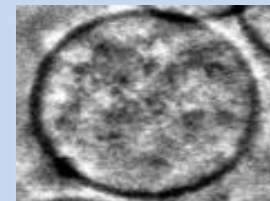
内因性 微粒子



生体分子凝集体



エクソソーム

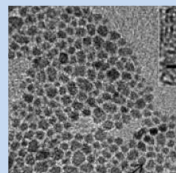


マイクロベシクル

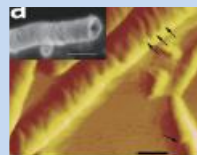
外因性 微粒子



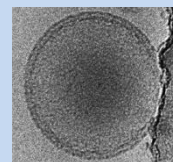
半導体
ナノ粒子



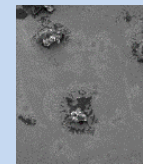
シリコン
ナノ粒子



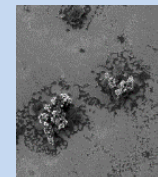
CNT



リポソーム



PM1.0



PM2.5

1 nm

10 nm

100 nm

1 μ m

10 μ m

研究領域の概要とねらい

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。**

内因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御

日本生化学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会、
日本細胞外小胞学会、日本神経科学会、
日本癌学会、日本再生医療学会、日本免疫学会
日本がん予防学会、日本抗加齢医学会

外因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御

大気環境学会、日本エアロゾル学会、
日本免疫毒性学会、日本酸化ストレス学会、
日本微量元素学会、日本色素細胞学会
日本薬学会、日本DDS学会、日本化学会

CREST「細胞外微粒子」領域
さがけ「微粒子」領域

細胞外微粒子解析技術

日本分析化学会、日本質量分析学会
日本生物物理学会、日本分子イメージング学会

達成目標

(3) 制御技術への展開

＜体内動態制御＞

- ・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
- ・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

外因性と内因性の融合

＜生体応答プロセス＞

- ・体内への取り込み又は形成過程
- ・機能性付加又は機能性物質の内包体
- ・組織・細胞への運搬
- ・免疫応答やそれを回避する動態
- ・細胞への取り込み
- ・回収・分解

＜検出・分離・計測・解析の基盤技術＞

- ・高効率分離・精製・回収技術
- ・1粒子計測技術
- ・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
- ・内包物の網羅的機能解析技術

(1) 生体応答機序解明

(2) 基盤技術創出

「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。

「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. 研究課題の選考について

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。

研究課題選考時の基本方針

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った。また、選考最終年度には、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った。

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た。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。

その結果、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。採択された研究代表者の所属は、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、50.8歳（**30歳台2名、40歳台6名、50歳台7名、60歳台1名**）であった。

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	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
2017	79	12	6	7.6%	研究代表者 主たる共同 研究者	56 %	13 %	31 %	0 %
2018	56	11	5	8.9%		41 %	5 %	51 %	2 %
2019	48	10	5	10.4%					
合計	183	33	16	8.7%	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 %

CREST「細胞外微粒子」領域マップ

制御技術への展開

<体内動態制御>

- ・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
- ・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

H29採択

H30採択

R1採択

チーム内で内因性・外因性融合研究を実施中:

秋吉T, 吉森T, 澤田T,
華山T, 二木T, 高野T, 豊國T

外因性: 秋田T, 吉森T, 澤田T
華山T, 二木T,
高野T, 豊國T

内因性: 秋吉T, 山下T, 福田T,
長谷川T, 石井T, 鈴木T
太田T, 渡邊T, 小椋T

山下チーム
分化再生・
細胞同調機能

二木チーム
マイクロピノサ
イトーシス

秋田チーム
DDS・
リンパシステム

長谷川チーム
プリオン・
神経変性疾患

福田チーム
細胞外小胞の
形成・分泌

秋吉チーム
糖鎖・エクソーム

澤田チーム
シグナルプロトタイプ・ホト
マルチ質量分析法

豊國チーム
外因性微粒子

高野チーム
環境中微粒子

華山チーム
エクソーム・エアロゾル
免疫機構

渡邊チーム
1粒子解析

石井チーム
細胞外核酸・
免疫学評価

吉森チーム
オートファジー・
神経変性疾患

鈴木チーム
高精度1分子・超
解像イメージング

太田チーム
EV分光ソーター

小椋チーム
液中ナノ顕微鏡

<生体応答プロセス>

- ①体内への取り込み又は形成過程
- ②機能性付加又は機能性物質の内包体
- 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

<検出・分離・計測・解析の基盤技術>

- ・高効率分離・精製・回収技術
- ・1粒子計測技術
- ・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
- ・内包物の網羅的機能解析技術

生命応答機序解明

:3本の柱を含む提案

基盤技術創出

4. 領域アドバイザーについて

制御技術への展開

<体内動態制御>

- ・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
- ・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

外 外因性微粒子

内 内因性微粒子



外

一柳 優子
横浜国立大学・教授、大阪大学・特任教授
専門: 応用物性、磁性、ナノ医療



内

今井 浩三
北海道大学・客員教授
専門: 癌の分子診断、治療



外

花方 信孝
物質・材料研究機構・理事
専門: ナノデバイス、ナノバイオ



内

外

深瀬 浩一
大阪大学・教授
専門: 天然物有機化学、化学生物学



外

永沼 章
東北大学・名誉教授
専門: 毒性学



内

中山 和久
京都大学・名誉教授
専門: 分子細胞生物学



外

早川 和一
金沢大学・名誉教授
専門: 環境衛生化学、分析化学



内

原田 彰宏
大阪大学・教授
専門: 細胞生物学、解剖学



内

浦野 泰照
東京大学・教授
専門: ナノバイオロジー、医療科学、物理分析化学



外

内

津本 浩平
東京大学・教授
専門: 分子医工学、生命分子工学、生命物理化学



内

外

信正 均
東レ(株)・常任理事
専門: 固体物理、エレクトロニクス、ナノバイオ



外

内

吉田 佳一
(株)島津製作所・元常務執行役員
専門: 計測機器、質量分析装置機器開発

<生体応答プロセス>

- ①体内への取り込み又は形成過程
- ②機能性付加又は機能性物質の内包体
- 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

<検出・分離・計測・解析の基盤技術>

- ・高効率分離・精製・回収技術
- ・1粒子計測技術
- ・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
- ・内包物の網羅的機能解析技術

生命応答機序解明

基盤技術創出

5. 研究領域のマネジメントについて

「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技術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。

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。

『細胞外微粒子』 バーチカル大型研究所

達成目標

CREST

- ・分野融合のチーム構成
- ・外因性・内因性の相乗効果

制御技術への展開

＜体内動態制御＞

- ・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
- ・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

生命応答機序解明

基盤技術

CREST

研究代表者: 16名
主たる共同研究者: 56名
(内17名さがけ編入者)
参画研究者: 約300名
さがけ: 33名
約 400名



・裾野を広げ・チャレンジングな提案も視野

制御技術への展開

生命応答機序解明

＜生体応答プロセス＞

- ①体内への取り込み又は形成過程
- ②機能性付加又は機能性物質の内包体
- 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

基盤技術創出

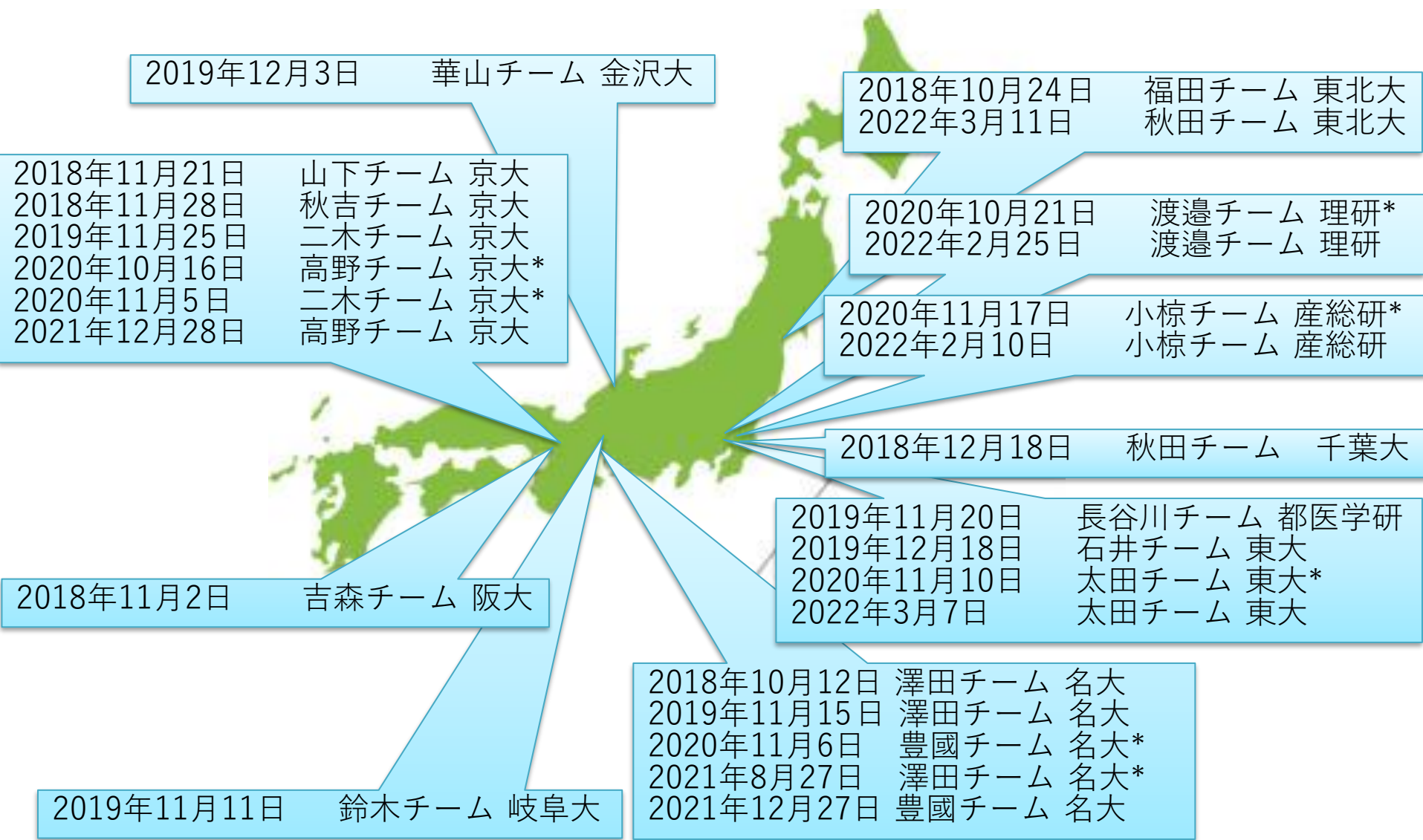
＜検出・分離・計測・解析の基盤技術＞

- ・高効率分離・精製・回収技術
- ・1粒子計測技術
- ・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
- ・内包物の網羅的機能解析技術

表 3 研究領域 領域会議(2017年度～2024年度)

2017年度 第1回	1期選考 2018/01/12 東京	1期	6チーム	研究構想説明
2018年度 第2回	2期選考、領域会議でのさきがけ研究連携開始 2019/01/22-23 名古屋	1期 2期 さきがけ1期・2期	6チーム 5チーム	研究進捗報告 研究構想説明 研究成果報告
2019年度 第3回	3期選考 2020/01/09-10 東京	1期・2期 3期 さきがけ1期・2期・3期	11チーム 5チーム	研究進捗報告 研究構想説明 研究成果報告
2020年度 第4回	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 2021/01/06-08 オンライン	1期・2期・3期 CREST若手チャレンジ さきがけ1期・2期・3期	16チーム	研究進捗報告 研究進捗報告 研究成果報告
2021年度 第5回	若手チャレンジ選考・研究実施、さきがけCREST編入選考・研究実施、オンライン若手交流会開始 2022/01/31-2/2 浜松	1期・2期・3期 CREST若手チャレンジ CREST編入さきがけ1期 さきがけ2期・3期	16チーム	研究進捗報告 研究進捗報告 研究構想説明 研究成果報告
2022年度 第6回	若手チャレンジ選考・研究実施、さきがけCREST編入選考・研究実施、オンライン若手交流会 2023/01/30-2/1 熊本	1期・2期・3期 CREST若手チャレンジ CREST編入さきがけ1期 CREST編入さきがけ2期 さきがけ3期	16チーム	研究成果報告 研究進捗報告 研究成果報告 研究構想説明 研究成果報告
2023年度 第7回	若手チャレンジ選考・研究実施、さきがけCREST編入研究実施 2023/9/6-7 名古屋	2期・3期 CREST若手チャレンジ CREST編入さきがけ2期 CREST編入さきがけ3期	10チーム	研究成果報告 研究進捗報告 研究成果報告 研究構想説明
2024年度 第8回	若手チャレンジ研究実施、さきがけCREST編入研究実施 2024/10/3-4 金沢	3期 CREST若手チャレンジ CREST編入さきがけ3期	5チーム	研究成果報告 研究進捗報告 研究成果報告

CREST「細胞外微粒子」 サイトビジット



*オンライン

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、若手研究者の育成等

- 各研究チームの評価は、採択時の評価に加えて、領域会議での評価、サイトビジットでの評価、中間評価等を行った。特に、領域会議、サイトビジットにおいては、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た。
- 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。
- 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た。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た。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CRESTの分担研究者として迎えるとともに、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、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の受け入れおよび若手チャレンジ採択者を有する研究チームに重点的に配分した。
- 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。
- 研究課題の事後評価において、最高評価A+を受けたチームのうち、さらに優れた成果が得られる可能性の高いチームについては、1年間の追加支援を行った。第1期は、秋田チームと福田チーム、第2期は、華山チームと長谷川チームが追加支援を受け、Nature, 634, 662 (2024)などの極めてインパクトの高い論文の出版や、細胞外微粒子の1粒子解析装置が企業との共同開発となるような優れた研究成果と社会実装につながった。第3期は、渡邊チームと太田チームを1年追加支援候補として選出している。
- 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、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。また、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。
- 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および研究総括裁量経費からの共同研究の追加予算支援により、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、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とともに若手チャレンジ制度による新規研究テーマを支援することにより、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た。

CREST さきがけ領域横断シンポジウム ～コロナ関連研究を中心に～

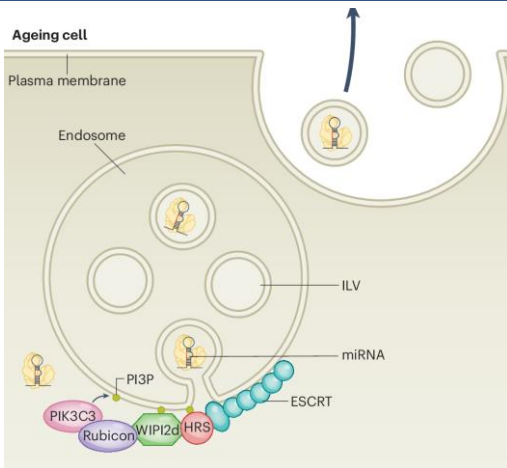
CREST	細胞外微粒子	総括	馬場嘉信
CREST・さきがけ	ゲノム合成	総括	塩見先生
CREST	コロナ基盤	総括	岩本先生
CREST	1細胞	総括	菅野先生
CREST	多細胞	総括	松田先生
さきがけ	パンデミック社会基盤	総括	押谷先生

6	14:55	15:10	15	CREST 1細胞 ※2021年度終了領域	岡田康志	理化学研究所	TBD	
	15:10	15:25	15	休憩				
7	15:25	15:40	15	CREST多細胞	永樂元次	京都大学	多能性幹細胞から誘導したヒト鼻腔オルガノイドを用いたSARS-CoV2感染モデル	CREST・さきがけ ゲノム合成 塩見総括
8	15:40	15:55	15	CRESTゲノム合成	田端和仁	東京大学	デジタルバイオアッセイによるウイルス1粒子検出	
9	15:55	16:10	15		村岡貴博	東京農工大学	ウイルス光捕捉材料	
10	16:10	16:25	15	さきがけゲノム合成	真栄城正寿	北海道大学	マイクロ流体デバイスを用いたワクチン製造技術	
11	16:25	16:40	15	さきがけパンデミック社会基盤	南木創	産業技術総合研究所	感染症拡大抑止を支援するセンシング・ハブ基盤の構築	
	16:40	17:00	20	閉会（各総括総評・コメント、事務連絡）				
	17:00	18:00	60	交流会@Zoom ブレイクアウトルーム				

領域内・領域間共同研究成果

吉森チーム、華山チーム、さがけ高橋先生

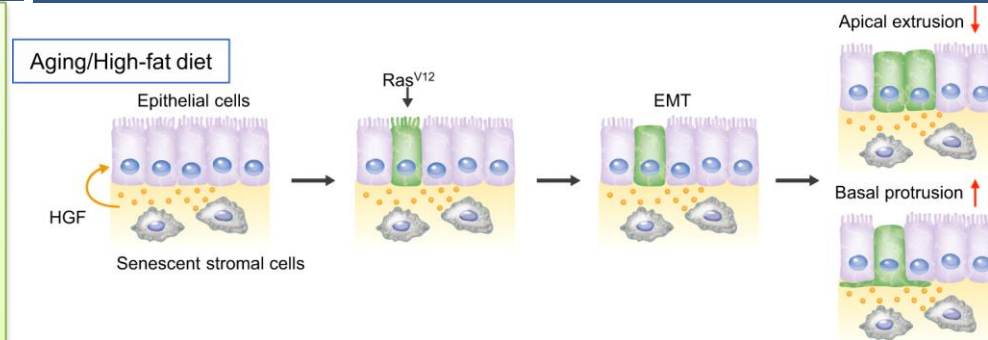
Nature Cell Biol. 26, 1558 (2024)



オートファジーの負の調節因子であるルビコンがエクソソームの放出に不可欠であることを発見し、ルビコンが細胞老化と寿命経路に関連するエクソソームマイクロRNAの運命を決定するを示した。

豊國チーム・さがけ高橋先生

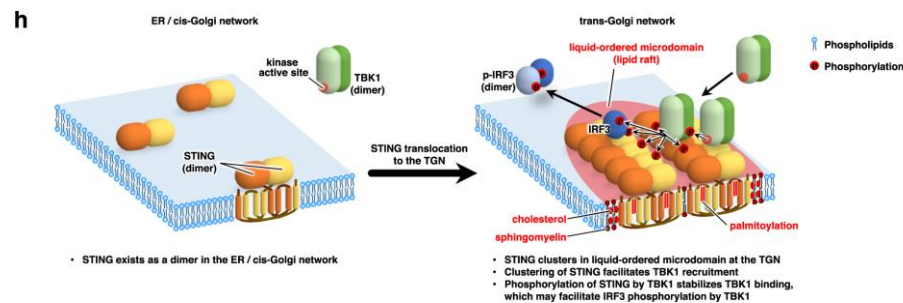
Nature Comm., 13, 4157 (2022)



細胞老化が肝細胞増殖因子(HGF)シグナル伝達を介して細胞競合による癌細胞の排除を阻害することを解明し、加齢による癌の発生の可能性があることを示した。

鈴木チーム、清水チーム(細胞内ダイナミクス)

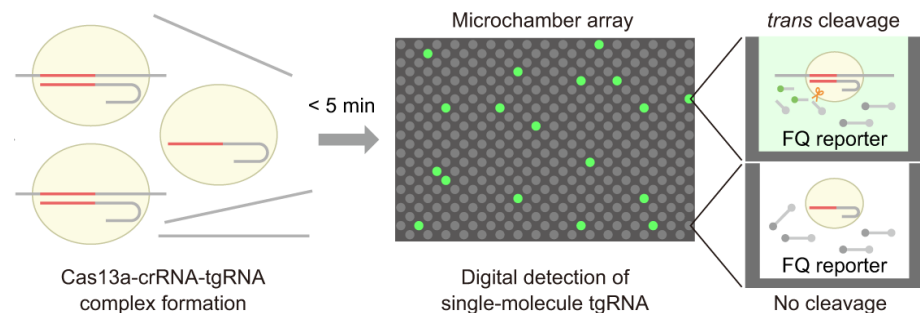
Nature Comm., 15, 220 (2024)



インターフェロン遺伝子刺激因子 (STING) の5 ミリ秒時間分解能単一分子イメージングにより、自然免疫シグナル伝達を誘発するために STING の転座が必要であるという長年の疑問を解決。

渡邊チーム、野田チーム (コロナ基盤)

Commun. Biol., 4, 476 (2021) [140]



CRISPR-Cas13 ベースの RNA 検出とマイクロチャンバーアレイ技術により、増幅フリー デジタル RNA 検出・SATORI法を開発し、5 fM レベルでの SARS-CoV-2 遺伝子 RNA の検出に成功

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

採択結果 (3年間で17名を採択・支援) CREST細胞外微粒子領域 Young Innovator Award授与

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)

2022年度： 岡本章玄(物質・材料研究機構)、佐藤好隆(名古屋大学)、佐藤雄介(東北大学)、山野友義(金沢大学)
田代陽介(静岡大学)、木村俊介(慶應義塾大学)、末吉健志(大阪公立大学)

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。

採択結果 CREST細胞外微粒子領域 Young Innovator Award授与

採択者34名(准教授1名、講師2名、助教・特任助教17名、研究員4名、院生10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10名(准教授1名、講師1名、助教1名、特任助教3名、院生4名)

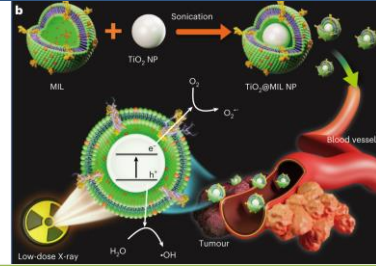
2022年度：継続採択者7名(准教授1名、助教4名、特任助教1名、研究員1名)
新規採択者10名(講師2名、助教2名、特任助教2名、研究員1名、院生3名)

2023年度：継続採択者4名(助教2名、研究員1名、院生1名)

2024年度：継続採択者1名(助教1名)
新規採択者5名(助教1名、特任助教1名、研究員1名、院生2名)

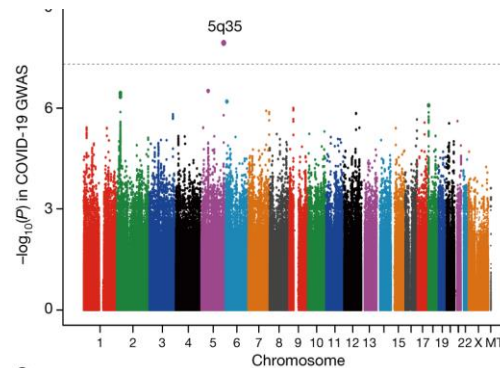
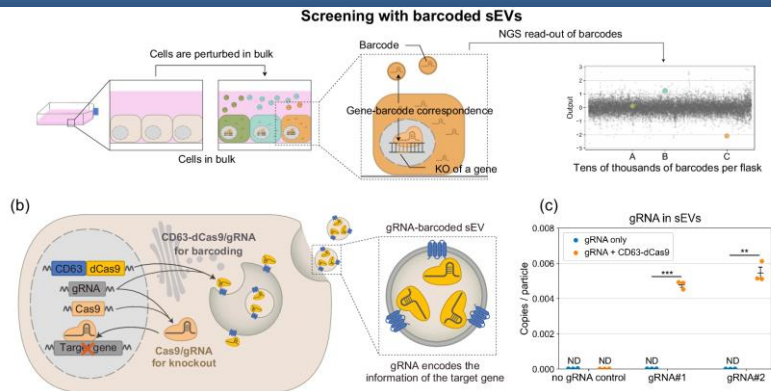
さがけ編入研究者・若手チャレンジ採択者の特筆すべき成果

岡本 章玄(NIMS) CREST豊國チーム
Nature Nanotech., 18, 1492 (2023) [12]
Cell, 187, 6882 (2024)



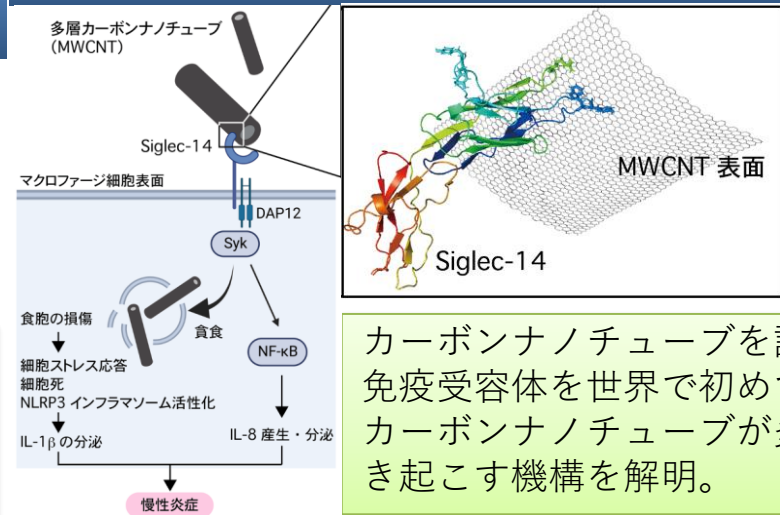
「冬眠状態」にある細菌代謝の効率的測定技術を開発、冬眠状態の機構解明と難治性感性症の新しい治療法へ。電子伝達を増加させた電気活性膜融合ナノ粒子を開発し、がん放射線治療を革新。

小嶋 良輔 (東京大学) CREST太田チーム
Nature Comm., 15, 9777 (2024)



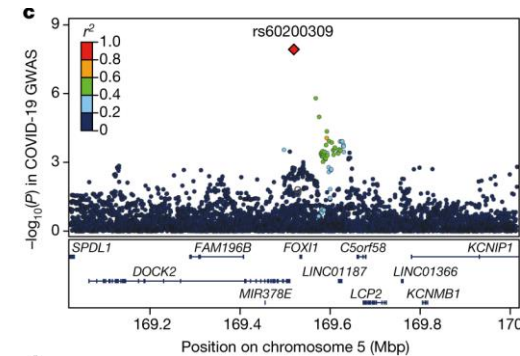
CRISPR-gRNAを用いた小さな細胞外小胞のバーコード化により、その生合成と放出調節因子の包括的かつサブポピュレーション固有の解析に成功。

中山 勝文 (立命館大学) CREST豊國チーム
Nature Nanotech., 18, 628 (2023) [17]



カーボンナノチューブを認識する免疫受容体を世界で初めて発見、カーボンナノチューブが炎症を引き起こす機構を解明。

阪本 考司(名古屋大学) CREST澤田チーム
Nature, 609, 754 (2022) [49]



日本人コホートのCOVID-19症例2,393例とを対象にゲノムワイド研究を実施、65歳未満の患者の重症化に関連する5番染色体5q35の変異を特定。

CREST「細胞外微粒子」代表者・主たる共同研究者

研究代表者: 16名

主たる共同研究者: 56名
(内17名さきがけ編入者)

山下チーム 京大iPS
秋吉チーム 京大工
二木チーム 京大化研
高野チーム 京大環境
吉森チーム 阪大医

池中 阪大医
望月 阪大医
村上 阪大歯
幸谷 阪大微研
黒田* 兵庫医大
中山* 立命館大薬

河合 奈良先端大
花島 阪大理
許* 阪公大物質
大塚 京大工
森井 京大エネ研
末吉* 阪公大物質

華山チーム 金沢大生命研

三上 新潟大学医歯
山野* 金沢大医

瀬戸 金沢大理工

市川 北大薬

渡慶次 北大工
龍崎* 北大工

教授への昇任 9名

准教授への昇任 13名

(内さきがけ編入研究者、若手
チャレンジ採択者 10名)

福田チーム 東北大生命
秋田チーム 東北大薬

森田 弘前大農
田中 宮城県がん研
櫻井 東北大薬

井田* 東北大学際研
佐藤* 東北大理

澤田チーム 名大環研
豊國チーム 名大医
鈴木チーム 岐阜大糖鎖研

瀬尾 三重大医
江口* 三重大医
古川 中部大生命
小根山* 愛知県がん研
安藤 岐阜大糖鎖研
木塚 岐阜大糖鎖研
井上 静岡大看護
橋本 名大医
佐藤 名大医
室原 名大医
佐藤* 名大医

大町 名大物質研
井田* 名大工
田代* 静岡大工

長谷川チーム 都医学研
石井チーム 東大医科研
太田チーム 東大先端研
秋田チーム 千葉大薬
小椋チーム 産総研
渡邊チーム 理研
山下チーム 東大医

吉田 都医学研
吉岡 東京医大
幸谷 東海大医
長谷 慶應大薬
Coban 東大医科研
白崎* 東大薬
山田 東大医
小嶋* 東大医
小松 東大薬
大塚 東大病院
西増 東大先端研
木村* 慶応大薬

岡田 理研
舘野 産総研
奥田 慶應大理工
岡本* NIMS
末吉* 北里大理

濱田* 岡山理大

大槻 熊本大生命
市瀬 大分県看護大学
の場 九大病院

龍崎* 九大先端研
新留 熊本大先端科学

青字:異動後
*さきがけ編入者

研究領域中間評価結果への対応

今後、得られた結果をもとに、どのような概念・基盤技術・メカニズムを解明・開発することができ、その結果、どのような社会実装・社会還元が可能となるか、具体的な道筋を示すことが望まれるとともに、様々な疾患の病態解明、医薬品や医療機器導出等医療分野への展開を高く期待したい。

秋吉チーム (A)

Nature Comm. (2018) [150]; *Small Met.* (2018) [150]; 特願2018-14320; 特願2019-12487

長谷川チーム (A)

Nature (2020a) [357]; *Nature* (2020b) [439];

Nature (2022a) [146]; *Nature* (2022b) [95]; *Nature* (2022c) [178]; *Nature* (2023) [38]; *Nature* (2024); 米国特許出願16/805203; 2023-140316; 2023-108532

福田チーム (A+)

J. Cell Biol. 218, 2035 (2019) [60]; *EMBO Rep.*, 22, e51475 (2021); *Cell Rep.*, 39, 110875 (2022); *EMBO Rep.*, 24, e54701 (2023)

吉森チーム (A)

Nature Cell Biol. (2020) [130]; *Nature Cell Biol.* (2024); *Cell Rep.* (2022); *Autophagy* (2021) [64]; PCT/JP2021/033391; PCT/JP2021/033389; PCT/JP2021/013879; PCT/JP2019/029502

二木チーム (A)

Angew. Chem. Int. Ed. (ACIE) (2021a); *ACIE* (2021b); *ACIE* (2020) [40]; *ACS Appl. Mat.&Int.* (2023); *ACS Appl. Mat.&Int.* (2024) 特許第7068711号、US 11,179,471 B2; PCT/JP2020/029120; 2023-031510

高野チーム (A)

Environ. Res., 185, 1107222 (2021) [41]; *Environ. Health Per.*, 131, EHP11072 (2023); 特願2022-161670; 特許7397428

豊國チーム (A+)

Blood (2021) [69]; *Redox Biology* (2021) [62]; *Nature Nanotech.* (2023a); *Nature Nanotech.* (2023b); *Nature Cell Biol.* (2024) [46]; *Cell* (2024); *Nature Comm.* (2022a); *Nature Comm.* (2022b); *Nature Comm.*, (2023); *Nature Comm.*, (2024a); *Nature Comm.* (2024b); *Nature Comm.* (2024c); 特願2022-014432; 特許第7360161号、WO2021/149582; 特許7545702号

論文: 1,118 (449)

特許: 114 (57)

(): 中間評価時点

チーム (A+)

ACS Nano (2023); *ACS Appl. Mat.&Int.* (2023); 2023-0302; PCT/JP2020/036196; 特願2021-033030; 特許6942376号PCT/JP2018/015550

チーム (A+)

Nano Lett. (2023); *J. Extracell. Ves.* (2021); *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2023); *Science Adv.* (2023); *Autophagy* (2021) [38]; *Environ Geochem Health*, (2023) PCT/JP2019/051079; PCT/JP2020/015310; PCT/JP2021/007778

石井チーム (A)

J. Experimental Medicine, 219, e20211336 (2022); *Cell*, 185, 3992 (2022); *Nature Comm.*, 13, 5207 (2022); *Lancet Infect. Dis.*, 24, E82 (2024); *Cell Rep.*, 43, 113981 (2024); PCT/JP/2023/042988; 2023-021253; 2024-19384

鈴木チーム (A)

Science, 364, 677 (2019) [58]; *Science Adv.*, 8, abo 2658 (2022); *Nature Comm.*, 15, 220 (2024); *Nature Comm.*, 16, (2025); 特願2022-132291

太田チーム (A+)

Nature Comm. (2024); *Small Sci.* (2022); *Small Met.* (2023); *Adv. Opt. Mat.* (2023); *Small Met.* (2024); PCT 63/499732; 63/422611; 特願2021-157113

渡邊チーム (A+)

Science Adv. (2020)[42]; *Commun. Biol.* (2021) [140]; *Commun. Biol.* (2022) [36]; *Cell Metab.* (2022); *J. Am. Chem. Soc.*, (2022); *Adv. Sci.*, (2023); *J. Am. Chem. Soc.* (2024); WO2022/145354; WO2023/112886; WO2023/195542; 特願2024-051018; 特開 2021-121246; WO2023/210644

小椋チーム (A)

ACS Appl. Mat.&Int., 14, 26507 (2022); *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 120, e2308088120 (2023); 特願2021-087424; 2023-091666; 2024-068925

(); 事後評価結果

[] は30回以上引用されている論文のCitation

本研究領域研究による新概念提案、メカニズム解明、疾患の病態解明等

秋吉T	・ がん転移性の高いスフィンゴ糖脂質高発現細胞から産生されるエクソソームががん形質を増強するのみならず細胞シグナルを増強することなどエクソソーム糖脂質の機能を世界で初めて解明 ・ ヒトiPS細胞由来エクソソームの表層糖鎖が再生医療に用いる細胞治療製品の品質管理に有効であることを実証 ・ アルツハイマー病やすい臓がんの疾患の早期診断においても、患者の血清由来エクソソームの糖鎖プロファイリングが有用であることを実証
長谷川T	・ 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できたことにより、αシヌクレイン蓄積病の診断、治療につながる成果 ・ タウオパチー患者脳由来のタウ線維による鋳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、伝播することを解明
吉森T	・ 細胞外微粒子によるリソソーム損傷時に働く転写因子としてTFEBを新たに同定し、損傷リソソーム除去とその後に起こるリソソーム新生に関わる新たな信号伝達経路とその生理的意義を世界に先駆けて解明 ・ オートファジーの主要構成要素LC3が、ムコリピドosis IV型と呼ばれるリソソーム病の原因因子であるカルシウムチャネルTRPML1と相互作用することで、TFEB活性を調節することを解明
高野T	・ 外因性微粒子のうち代表的なディーゼル粉じん、黄砂及び酸化チタンについて、細胞毒性発現に大きな違いが有ることを解明 ・ 炎症を引き起こす細胞外微粒子の化学的的特性解析およびマイクロプラスチック (MP)の経口曝露による生活習慣病の悪化などの影響解明
豊國T	・ アスベスト繊維の中皮腫発がん性についてフェロトシスを基軸とする研究を展開し、外因性微粒子である24量体としてナノ微粒子を形成するフェリチンが、内因性微粒子である細胞外小胞を介して細胞外へ分泌される発がん機構を世界で初めて解明 ・ 動脈硬化症の新たなリスク因子としてカーボンナノチューブ (CNT) 呼吸器系曝露を発見し、そのメカニズムとして、CCL17-CCR8経路が関与することを解明 ・ CNTを認識する受容体としてSiglec-14を発見するとともに、CNT毒性発現を担っていることを明らかにしており、毒性発現を回避するCNT設計や健康被害の治療方法確立に貢献
華山T	・ エクソソームの分泌抑制剤と促進剤を同定し、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することで、エクソソーム創薬の実現に貢献
山下T	・ 幹細胞分化時に細胞が、エクソソームを介して情報をやり取りし、相互の分化段階や細胞形質を同調させることを世界に先駆けて解明
太田T	・ 細胞外小胞 (EV) 放出メカニズムが細胞ごとに異なり分裂時の細胞でEV放出が増加することを発見するなど、細胞外微粒子の多様性と動態の解明
渡邊T	・ エプスタイン・バール・ウイルス (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 (sPLA2) の相関関係が見いだされ、それらの酵素活性により、当該エクソソームから多価脂肪酸やリゾリン脂質が遊離し、標的細胞での取り込みの増加や本来エクソソームを取り込まない細胞に対しても、リゾリン脂質やレゾルビンの受容体であるGPCRを活性化することを解明 ・ ヒトリンパ腫を効果的に再現するヒト化EBV感染マウスにおいて、sPLA2がエクソソームを加水分解する事がリンパ腫形成に必須であること、ヒトリンパ腫においてもsPLA2の腫瘍組織における発現が著明に生命予後と相関することを解明
小椋T	・ がんの近赤外線免疫療法によるがん治療においてがん細胞破壊状態の直接観察などによる機構解明 ・ メラニン色素細胞におけるメラニン色素小胞の生成過程の機構解明につながる解析

本研究領域研究成果の社会実装

ベンチャー起業

- 吉森T・阪大発ベンチャー AutoPahyGO社起業
- 石井T・Anosia社起業
- 小椋T・名大発ベンチャー イルミメディカル社起業(佐藤先生)
- 渡邊T・理研ベンチャー コウソミル社起業**
- 二木T・熊本大発ベンチャー チャーリーラボ社起業(新留先生)
- 華山T・エクソソーム創薬のためのベンチャー起業予定

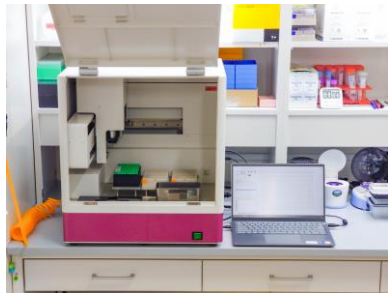
創薬・細胞外微粒子材料等

- | | |
|------|---|
| 秋田T | <ul style="list-style-type: none"> ・ ssPalmO-Phe世界発売(日油株式会社; 商品名: COATSOME SS-OP) ・ AMED「脂質ナノ粒子を基盤としたワクチンプラットフォームの構築」採択、国産RNAワクチン開発 ・ 「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」のシナジー拠点として採択された大阪大学において大学発RNAワクチン技術を開発 |
| 華山T | <ul style="list-style-type: none"> ・ エクソソーム分泌促進剤発売(日産化学) ・ MagCapture Exosome Kit 発売(富士フィルム・和光純薬) ・ 高品質エクソソーム精製カラム発売(富士フィルム・和光純薬) ・ エクソソーム創薬実現のために6社との産学協同研究、7件国際特許出願 |
| 秋吉T | <ul style="list-style-type: none"> ・ AMED「実用化に向けての展開 AMED 再生医療実用化研究開発事業」採択、CAR-T分泌エクソソームの効果解析と臨床応用を推進 |
| 山下T | <ul style="list-style-type: none"> ・ EV、miR-132含有人工ナノ粒子等の製品開発に関して、タカラバイオ株式会社出資・東京大学社会連携講座開設、特任教授に就任、将来的な商品化のために技術供与 |
| 二木T | <ul style="list-style-type: none"> ・ 高効率細胞内導入ペプチドSN1-LK15発売(コスモバイオ) |
| 長谷川T | <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者脳由来タウ繊維のタウ凝集細胞モデルを企業にノウハウ・サンプル提供、技術移転 ・ タウ病変を誘導するタウオパチーマウスモデルを企業にサンプル提供・特許実施許諾 |
| 豊國T | <ul style="list-style-type: none"> ・ フェロトキシスを認識するモノクローナル抗体HNEJ-1発売(Cayman Chemical社) ・ NEDO「官民による若手研究者発掘支援事業共同研究フェーズ」採択、カーボンナノチューブデバイス開発(大町先生) ・ NEDO「官民による若手研究者発掘支援事業マッチングサポートフェーズ」採択、マキシン分散技術について企業数社に材料提供、共同研究(大町先生) |

細胞外微粒子解析装置等の社会実装

渡邊チーム

新型コロナウイルスの世界最速デジタル検出技術
2025年上市予定(バイオテック社と共同開発)



新型コロナウイルスの

多施設臨床性能試験



東京都健康長寿医療センター



東京医科歯科大学附属病院

華山チーム

超解像フローサイトメーターによる1粒子解析装置
(Sony社と共同開発中)



超解像フロー
サイトメーター
1粒子解析装置
エクソソーム
創薬品質管理応用

日本発の革新的エクソソーム創薬の実現に向けて



報道総数：229件

全国放送: NHK、テレビ朝日、フジテレビ、TBS、日本テレビ等
新聞報道: 朝日新聞、毎日新聞、読売新聞、日本経済新聞等
多くのWebニュース

受賞・受章総数: 257

紫綬褒章、文部科学大臣表彰、クラリベイト引用栄誉賞、
日本学士院学術奨励賞、多くの関連学会・学会賞

世界最速・大量細胞外小胞解析装置開発
現存の市販装置に比較し、最高レベルの感度を維持しながら、
二桁以上の高速化(>10万粒子/秒)を実現
JST・A-STEPに採択され、迅速な実用化を推進

水溶液中、細胞内にある多種多様な微粒子を
非侵襲・非染色で高分解能(4.5 nm)解析できる
高機能走査電子誘電率顕微鏡を実用化

国内学会・国際学会におけるシンポジウム・ワークショップ

国内外学会 シンポジウム 38件

内因性微粒子を中心に研究発表・議論する学会

日本生化学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会、日本細胞外小胞学会、生体膜と薬物の相互作用シンポジウム等

外因性微粒子を中心に研究発表・議論する学会

日本薬学会、大気環境学会、日本微量元素学会、日本色素細胞学会、日本NO学会、日本製粒物理学会、日本DDS学会

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

日本分析化学会、日本生物物理学会等

細胞外微粒子の医学・創薬応用

日本癌学会、日本病理学会、日本がん予防学会、日本疫学・分子疫学研究會、日本生理学会、日本解剖学会、日本酸化ストレス学会、日本抗加齢医学会、日本Cell Death学会、日本薬学会、日本DDS学会等

PACIFICHEM 2021; Extracellular Fine Particles

全発表数61; Invited Oral: 25; Contributed Oral: 16; Posters: 20

PACIFICHEM 2025



The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2025
Honolulu, Hawaii, Dec. 15 - 20, 2025, <https://pacifichem.org/>

**Extracellular Fine Particles:
Chemistry, Biology, and Biomedical Applications**

国内外学術雑誌特集および著書等の出版



生化学 Vol.95 No.2 2023

- 特集「細胞外微粒子の制御」企画 馬場嘉信, 長谷川成人
- I. 内因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御
 - 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 下田麻子, 下田麻子, 館野浩章, 秋吉一成
 - 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 長谷川成人
 - 後藤謙治, 長谷川成人
- II. 外因性微粒子の生体応答機序解明・体内動態制御
 - 大気中微粒子による生体応答の解明 後藤謙治, 吉田孟史, 猪股弥生, 華山力成, 瀬戸章文
 - 細胞外微粒子の細胞内取り込みとマクロファージサイトソーム 二木史朗, 広瀬久昭
 - 豊田信子, 長谷川成人
 - 中山勝文, 山口慎一郎
 - 小嶋良輔, 秋田英方
 - 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の同定 馬場嘉信, 長谷川成人
 - 小嶋良輔, 中川友哉, 本田晶子
- III. 外因性微粒子と内因性微粒子の融合研究
 - 細胞外微粒子への生体応答と発がんとの関連 佐々木孝一, 豊國伸哉
 - 微粒子疾患を起こすマクロファージ受容体の役割 中山勝文, 山口慎一郎
- IV. 細胞外微粒子の解析技術
 - 合成生物学的アプローチが可能とする細胞外小胞の理解と発展的利用 大平高志, 小嶋良輔, 國武厚貴
 - ナノワイヤ・ナノポアデバイスによる超高性能細胞外微粒子解析技術 馬場嘉信, 有馬彰泰, 安井隆雄
 - 革新的液相ナノ顕微鏡開発と細胞外微粒子の包括的解明 小嶋良輔
 - 平川有希, 主観筋におけるCLEペプチドホルモンの多様な機能

大気環境学会誌

Journal of
Japan
Society
for
Atmospheric
Environment

2025

Vol. 60

No.1

- CREST細胞外微粒子領域: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 馬場嘉信
- 微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御 華山力成, 瀬戸章文
- 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 高野裕久
- 細胞外微粒子が鉄代謝と酸化ストレスに及ぼす影響と発がんへの関与 本岡大社, 豊國伸哉

Extracellular Fine Particles, Springer Nature, 2025

<https://link.springer.com/book/9789819770663>

1. Biogenesis of endogenous fine particles

Fukuda, Mitsunori	Tohoku University	Mechanisms of asymmetrical exosome biogenesis: molecular basis of exosomal heterogeneity
Oneyama, Chitose	Aichi Cancer Center	Elucidation of the mechanisms that regulate the biogenesis of extracellular vesicles
Kizuka, Yasuhiko	Gifu University	Glycan remodeling by small extracellular vesicles
Hanayama, Rikinari	Kanazawa University	Neurodegenerative disorder and extracellular vesicles
Yoshimori, Tamotsu	Osaka University	Pathways to repair or remove lysosomal dysfunction
Okamoto, akihiro	Hokkaido University	Harnessing DNA and Energy Cargo in Extracellular Vesicles
Shiba, Kiyotaka	The Cancer Institute of JFCR	Particulars of Oral Cavity Cancer

2. Exogenous fine particles

Akita, Hidetaka	Chiba University	Control of the particle trafficking and microenvironment
Takano, Hirohisa	Kyoto University	Relationship between bio-distribution and immune response in the respiratory tract
Ogura, Toshihiko	AIST	Direct observation of biological fine particles by microscopy
Toyokuni, Shinya	Nagoya University	Extracellular fine fiber-induced cancer
Kuroda, Etsushi	Hyogo College of Medicine	Analysis of immune responses induced by fine particles
Ichiiyanagi, Yuko	Yokohama National University	Magnetic nanoparticles for diagnosis and therapy

3. New technologies for fine particle analysis

Suzuki, Kenichi	Gifu University	Membrane dynamics of exosomes
Ota, Sadao	The University of Tokyo	High dimensional cytometry for single cell analysis
Watanabe, Rikiya	RIKEN	Toward Digital Bioanalysis of Extracellular Vesicles
Futaki, Shiroh	Kyoto University	Macropinocytosis and the related particles
Yasui, Takao	Tokyo Institute of Technology	Extracellular vesicle isolation and analysis
Tokeshi, Manabu	Hokkaido University	Engineered and artificial exosomes

Yoshinobu Baba · Rikinari Hanayama ·
Hidetaka Akita · Takao Yasui *Editors*

Extracellular Fine Particles

OPEN ACCESS

 Springer

細胞外小胞エクソソームによる次世代創薬の開発

金沢大学 華山 力成

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

(1) 細胞外微粒子の生体応答機序解明と制御技術への展開

(1)-1. 内因性微粒子を基

秋吉チーム

Nature Comm. (2018) [150]; *Small Met.* (2018) [150];
特願2018-14320; 特願2019-124875; 特

論文: 1,118 (449)

特許: 114 (57)

国内外学会口頭発表: 2,143 (866)

国内学会招待講演: 900 (335)

国際学会招待講演: 366 (191)

書籍・総説: 382

受賞: 257

報道: 229

シンポジウム等: 220

(); 事後評価 (課題評価) 結果

谷川チーム (A+)

e (2020b) [439]; *Nature* (2021) [431]; *Nature* (2022c) [178]; *Nature* (2023) [95];
特許出願16/805203; 特願2023-140316; 特願2023-108532

(1)-2. 外因性微粒子を基

吉森チーム

Nature Cell Biol. (2020) [130]; *Nature Cell Biol.* (2021) [64]; PCT/JP2021/031379; PCT/JP2021/013879; PCT/JP2019/029129

二木チーム (A)

E (2021a); *ACIE* (2021b); *ACIE* (2020) [40]; *ACS Appl. Mat.&Int.* (2024) [23];
特許第11,179,471 B2; PCT/JP2020/029120; 特願2023-031510

(1)-3. 内因性微粒子と外因性微粒子の相互作用

豊國チーム

Blood (2021) [69]; *Redox Biology* (2021) [62]; *Nature Nanotech.* (2023a); *Nature Nanotech.* (2023b); *Nature Cell Biol.* (2024) [46]; *Cell* (2024); *Nature Comm.* (2022a); *Nature Comm.* (2022b); *Nature Comm.*, (2023); *Nature Comm.*, (2024a); *Nature Comm.* (2024b); *Nature Comm.* (2024c);
特願2022-014432; 特許第7360161号, WO2021/149582; 特許7545702号

(): 中間評価時点

結果

秋田チーム (A+)

Adv. Funct. Mater., (2020) [77]; *ACS Nano* (2023); *ACS Appl. Mat.&Int.* (2020) [60]; PCT/JP2019/12302; PCT/JP2020/036196; 特願2021-161235; 特願2022-017619; 特願2022-025530; 特許第6942376号
PCT/JP2018/015550

華山チーム (A+)

Nano Lett. (2023); *J. Extracell., Ves.* (2021); *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2023); *Science Adv.* (2023); *Autophagy* (2021) [38]; *Environ Geochem Health*, (2023) PCT/JP2019/051079; PCT/JP2020/015310; PCT/JP2021/007778

(2) 細胞外微粒子の基盤技術創出と生体応答機序解明・制御技術への展開

鈴木チーム (A)

Science, (2019) [58]; *Science Adv.* (2022); *Nature Comm.*, (2024); *Nature Comm.*, (2025); 特願2022-132291

小椋チーム (A)

ACS Appl. Mat.&Int. (2022); *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2023); 特願2021-087424; 特願2023-091666; 特願2024-068925

太田チーム (A+)

Nature Comm. (2024); *Small Sci.* (2022); *Small Met.* (2023); *Adv. Opt. Mat.* (2023); *Small Met.* (2024); PCT 63/499732; 63/422611; 特願2021-157113

渡邊チーム (A+)

Science Adv. (2020)[42]; *Commun. Biol.* (2021) [140]; *Commun. Biol.* (2022) [36]; *Cell Metab.* (2022); *J. Am. Chem. Soc.*, (2022); *J. Am. Chem. Soc.* (2024); WO2022/145354; WO2023/112886; WO2023/195542;

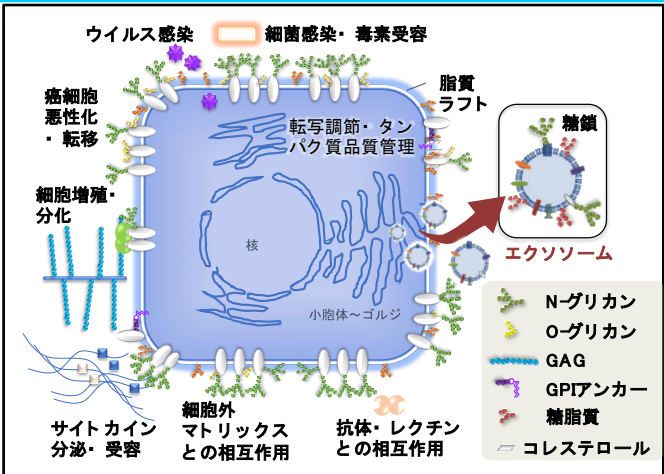
研究代表者: 秋吉一成 (京都大学、教授)
戦略的創造研究推進事業 CREST「細胞外微粒子」研究領域

研究概要

本研究では、これまで未解明なエクソソーム糖鎖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役割と機能、さらに医療応用に向けた研究を推進した。

研究成果とインパクト

本研究では、高感度レクチンマイクロアレイ解析による表層糖鎖の新規プロフ



- ・ **エクソソーム表層糖鎖解析の超高感度レクチンマイクロアレイ法を開発、エクソソーム集団の糖鎖プロファイリングが、細胞外小胞の多様性、不均一性の新規指標として有用であることを世界に先駆けて解明**
- ・ **がん転移性の高いスフィンゴ糖脂質高発現細胞から産生されるエクソソームががん形質を増強するのみならず細胞シグナルを増強することなどエクソソーム糖脂質の機能を世界で初めて解明**
- ・ **ヒトiPS細胞由来エクソソームの表層糖鎖が再生医療に用いる細胞治療製品の品質管理に有効であることを実証**
- ・ **アルツハイマー病やすい臓がんの疾患の早期診断においても、患者の血清由来エクソソームの糖鎖プロファイリングが有用であることを実証**
- ・ **AMED「実用化に向けての展開 AMED 再生医療実用化研究開発事業」採択、CAR-T分泌エクソソームの効果解析と臨床応用を推進**

は八とい。

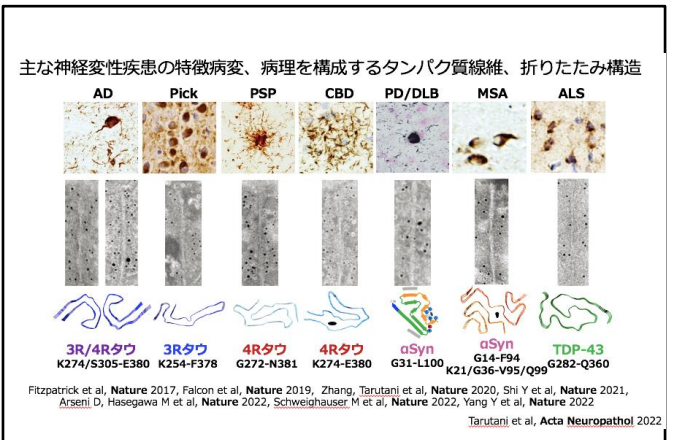
図1 本研究の概要

Nature Comm., 9, 435 (2018) [150]; *Small Met.*, 6, e2100785 (2022);
J. Extracell. Ves., 11, e12205 (2022); 特願2018-14320; 特願2019-124875; 特願2019-142358
[]は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

図13 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

研究代表者：長谷川 成人(公益財団法人 東京都医学総合研究所、脳・神経科学研究分野長)
主たる共同研究者吉田 雪子(東京都医学総合研究所蛋白質代謝研究室)、山田 薫(東京大学医学系研究科)

研究概要
認知症や神経難病の特徴的病理を構成し、病態進行の原因となる細胞内異常タンパク質微粒子について、その形成、放出、取り込み、そして伝播の分子機構の解明を目的とする。これまで様々な神経変性疾患の患者脳からタウ線維、 α シヌクレイン線維、TDP-43線維を単離し、クライオ電顕解析によりその構造を解明すると共に、培養細胞や野生型マウスに線維を導入し、鋳型依存的な凝集がおこることを実験的に証明した。



研究成果とインパクト

- ・ **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**
- ・ 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できたことにより、 α シヌクレイン蓄積病の診断、治療につながる成果
- ・ タウオパチー患者脳由来のタウ線維による鋳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、伝播することを解明
- ・ 患者脳由来タウ繊維のタウ凝集細胞モデルを企業にノウハウ・サンプル提供、技術移転
- ・ タウ病変を誘導するタウオパチーマウスモデルを企業にサンプル提供・特許実施許諾

Nature, 580, 283 (2020) [357]; *Nature*, 585, 464 (2020) [439]; *Nature*, 598, 359 (2021) [431]; *Nature*, 601, 139 (2022) [146]; *Nature*, 605, 310 (2022) [95]; *Nature*, 610, 791 (2022) [178]; *Nature*, 620, 898 (2023) [38]; *Nature*, 634, 662 (2024) 米国特許出願16/805203; 特願2023-140316; 特願2023-108532 []は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

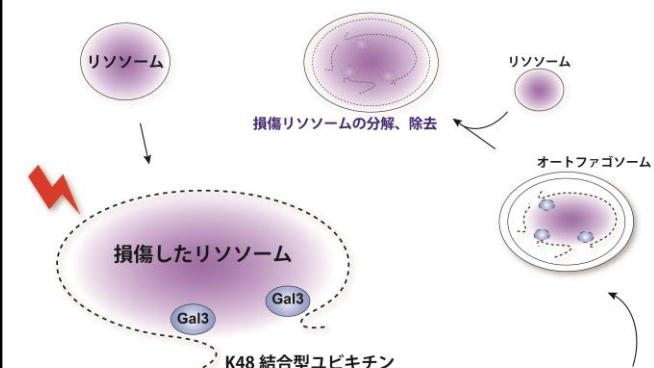
研究代表者：吉森 保(大阪大学 大学院生命機能研究科、教授)

研究概要

尿酸結晶やアミロイド繊維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しまい、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、除去すること(リソファジー)を見出していました。損傷リソソームを選択的に分解するには、まず損傷部位を選択的に認識する必要があり、それには損傷部位のユビキチン化が重要だと考えられてきました。しかし、多くの組織では損傷リソソームがどのように認識され、ユビキチン化されるのか分かっていませんでした。今回、我々は様々な組織で発現しているCUL4A-DDB1-WDFY1タンパク質複合体が、E3リガーゼとしてはたらき、損傷したリソソーム上のLAMP2をユビキチン化することを明らかにしました。

オートファジーが損傷したリソソームを除去する仕組みを解明

—膜損傷の認識に必要なユビキチン化酵素の発見—



研究成果とインパクト

- 細胞外微粒子によるリソソーム損傷時に働く転写因子としてTFEBを新たに同定し、損傷リソソーム除去とその後起こるリソソーム新生に関わる新たな信号伝達経路とその生理的意義を世界に先駆けて解明
- リソソームの損傷を認識しオートファゴソームを形成するリソファジーの分子機構の研究を進め、リソファジーに働くE3リガーゼ複合体を同定し、リソファジーの初期段階の分子機構を解明
- エクソソームの形成・放出におけるオートファジーの役割を解明し、外因性と内因性微粒子の関連解明に大きく貢献
- オートファジーの主要構成要素LC3が、ムコリピドーシスIV型と呼ばれるリソソーム病の原因因子であるカルシウムチャネルTRPML1と相互作用することで、TFEB活性を調節することを解明
- 阪大発ベンチャー AutoPahyGO社起業

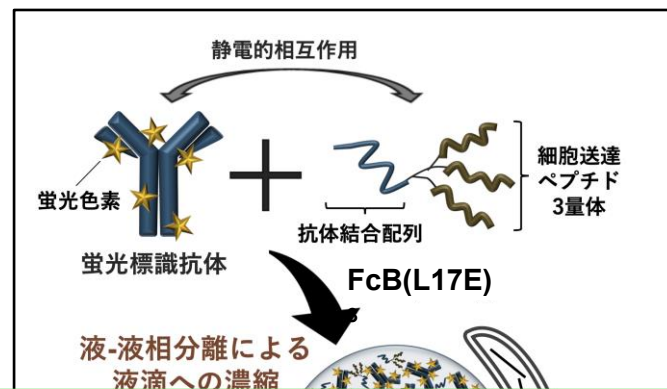
Nature Cell Biol. 22, 1252 (2020) [130]; *Nature Cell Biol.* 26, 1558 (2024); *Cell Rep.*, 40, 11349 (2022); *Autophagy*, 17, 2962 (2021) [64]; PCT/JP2021/033391; PCT/JP2021/033389; PCT/JP2021/013879; PCT/JP2019/029502
[]は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

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)、新留琢郎(熊本大学)、中瀬生彦(大阪公立大学)、江口暁子(三重大学)

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取込の中心的経路の一つである。本研究は、新しい細胞環境検出系を用いて種々の細胞外微粒子の細胞への移行様式を明らかにし、効果的な細胞内送達系を樹立することを目的に研究を進めた。細胞内送達ペプチド存在下に形成される液滴・コアセルベートを介するIgG抗体の細胞内高速流入現象を見出し、マクロピノサイトーシス誘導機序の検討とこれを利用した細胞内送達法の開発、マクロピノソーム内環境多元同時センサーや肝マクロファージへの選択的微粒子送達も達成した。



- 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するペプチドを創出するとともに、さらなる効率化に向けた取込様式解析系を樹立
- 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解明
- 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
- 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
- 高効率細胞内導入ペプチドSN1-LK15発売(コスモバイオ)
- 熊本大発ベンチャー チャーリーラボ社起業(新留先生)

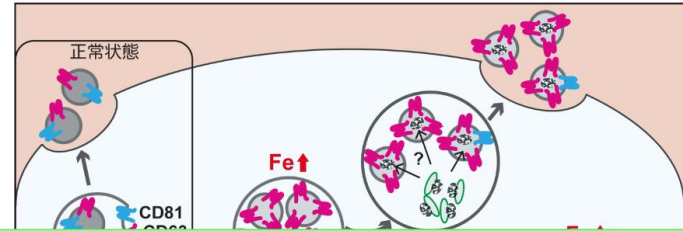
Angew. Chem. Int. Ed. (ACIE), 60, 19804 (2021); *ACIE*, 60, 11928 (2021); *ACIE*, 59, 19990(2020) [40]; *ACS Appl. Mat.&Int.*, 15, 47855 (2023); *ACS Appl. Mat.&Int.*, 16, 17059 (2024) 特許第7068711号、米国特許US 11,179,471 B2; PCT/JP2020/029120; 特願2023-031510 []は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

研究代表者：豊國 伸哉(名古屋大学 教授)

主たる共同研究者 室原 豊明(名古屋大学)、大町 遼(和歌山県立医科大学)、中山 勝文(立命館大学)

研究概要

ヒトでは、細胞外小胞のマーカーの1つであるCD63の発現がIron-regulatory protein (IRP)-Iron-responsive element (IRE)システムを介して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。細胞内鉄が潤沢なとき、鉄搭載フェリチンが細胞外小胞により分泌されること



- ・ **アスベスト繊維の中皮腫発がん性についてフェロトーシスを基軸とする研究を展開し、外因性微粒子である24量体としてナノ微粒子を形成するフェリチンが、内因性微粒子である細胞外小胞を介して細胞外へ分泌される発がん機構を世界で初めて解明**
- ・ 動脈硬化症の新たなリスク因子としてカーボンナノチューブ(CNT)呼吸器系曝露を発見し、そのメカニズムとして、CCL17-CCR8 経路が関与することを解明
- ・ CNTを認識する受容体としてSiglec-14を発見するとともに、CNT毒性発現を担っていることを明らかにしており、毒性発現を回避するCNT設計や健康被害の治療方法確立に貢献
- ・ 健康影響に不明な点が多い環境中外因性微粒子の健康影響の機序解明とその防止対策に非常に重要な成果
- ・ フェロトーシスを認識するモノクローナル抗体HNEJ-1発売(Cayman Chemical社)
- ・ NEDO「官民による若手研究者発掘支援事業共同研究フェーズ」採択、カーボンナノチューブデバイス開発(大町先生)
- ・ NEDO「官民による若手研究者発掘支援事業マッチングサポートフェーズ」採択、マキシン分散技術について企業数社に材料提供、共同研究(大町先生)

である。

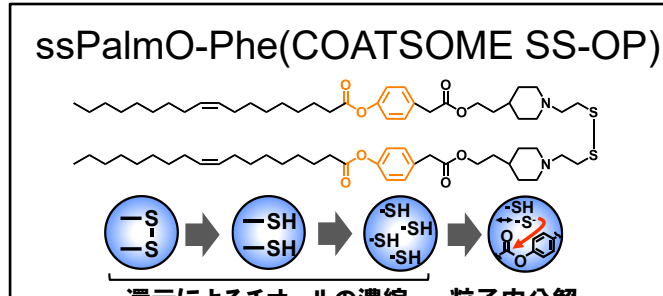
とシニアされる。

Blood, 138, 1490 (2021) [69]; *Redox Biology*, 21, 102174(2021) [62]; *Nature Nanotech.*, 18, 628 (2023); *Nature Nanotech.*, 18, 1492 (2023); *Nature Cell Biol.*, 26, 1447 (2024) [46]; *Cell*, 187, 6882 (2024); *Nature Comm.*, 13, 4157 (2022); *Nature Comm.*, 13, 4157 (2022); *Nature Comm.*, 14, 4675 (2023); *Nature Comm.*, 15, 1622 (2024); *Nature Comm.*, 15, 3816 (2024); *Nature Comm.*, 15, 7638 (2024); 特願2022-014432; 特許第7360161号, WO2021/149582; 特許7545702号 []は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

研究代表者:秋田 英万(東北大学、教授)

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(SS-OP)を開発した。



- リンパ節内での外因性微粒子である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内因性微粒子であ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発見
- mRNAキャリアの材料として細胞内で自発的に自己分解する新規自己分解性脂質ナノ粒子(ssPalmO-phe)の開発・実用化とmRNAワクチンへの応用展開
- 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
- 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
- ssPalmO-Phe世界発売(日油株式会社; 商品名: COATSOME SS-OP)
- AMED「脂質ナノ粒子を基盤としたワクチンプラットフォームの構築」採択、国産RNAワクチン開発
- 「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」のシナジー拠点として採択された大阪大学において大学発RNAワクチン技術を開発
- ベンチトップ型ナノ粒子作製装置実用化(北大発ベンチャー・ライラックファーマ社)

Adv. Funct. Mater., 30, 1910575 (2020) [77]; *ACS Nano*, 17, 2588 (2023); *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 12, 34011 (2020) [60] ; PCT/JP2019/12302; PCT/JP2020/036196; 特願2021-161235; 特願2022-017619; 特願2022-025530; 特許第6942376号PCT/JP2018/015550³⁶
 |は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

図20 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

研究代表者:華山 力成(金沢大学 教授)

主たる共同研究者 瀬戸 章文(金沢大学)、望月 秀樹(大阪大学)、井田 大貴(名古屋大学)、濱田 隆宏(岡山理科大学)

- ・ 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、この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・各国移行を進めるとともに、エクソソーム分泌促進剤、MagCapture Exosome Kit、高品質エクソソーム精製カラムなどとして企業と連携して発売
- ・ エクソソームの分泌抑制剤と促進剤を同定し、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することで、エクソソーム創薬の実現に貢献
- ・ エクソソーム分泌促進剤発売(日産化学)
- ・ MagCapture Exosome Kit 発売(富士フィルム・和光純薬)
- ・ 高品質エクソソーム精製カラム発売(富士フィルム・和光純薬)
- ・ エクソソーム創薬実現のために6社との産学協同研究、7件国際特許出願
- ・ 超解像フローサイトメーターによる1粒子解析装置をSonyと共同開発中
- ・ 生体外微粒子細胞曝露評価システム発売(東京ダイレック)
- ・ エアロゾル制御装置発売(パナソニック)
- ・ 実大気微粒子分級捕集システム発売予定
- ・ 華山先生は、エクソソーム創薬の実現に向けて、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・副部会長(2021年~2023年)として、細胞外小胞の医療応用展開を先導
- ・ 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。
- ・ EVの治療製剤化における安全性評価、活性成分の品質特性理解、製造における恒常性の確保、生産工程管理、非臨床試験の評価戦略、臨床試験上の留意事項などについて、2023年1月に世界初となるガイドライン「エクソソームを含む細胞外小胞(EV)を利用した治療用製剤に関する報告書」を公表。
- ・ 本ガイドラインは、英文学術誌(Pharm Res, 41, 1573 (2024))に総説として発表し、国際標準化と臨床研究応用を先導。

e2512506120 (2023);, Science Adv., adg5195 (2023); Autophagy, 17, 2962 (2021) [58];

Environ Geochem Health, 45, 5879 (2023) PCT/JP2019/051079; PCT/JP2020/015310; 37

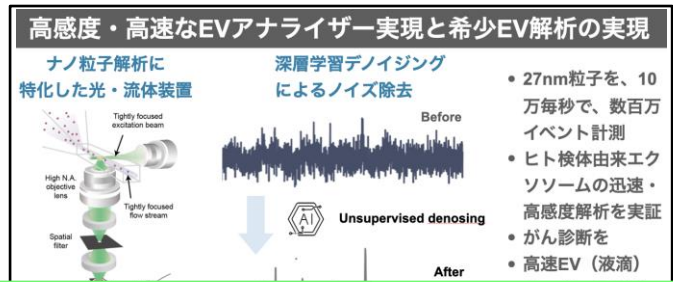
PCT/JP2021/007778 [1]は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

図24 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)
主たる共同研究者 吉岡 祐亮(東京医科大学)、長谷 耕二(慶應義塾大学)、小嶋 良輔(東京大学)、末吉 健志(北里大学)

研究概要

光、流体、機械学習技術を用いて、世界最速で高感度なEVアナライザーとEVソーターを開発した。これらを応用して大規模で高解像なナノ微粒子や細菌集団の統合解析法を開発し、EVの分類や検出、そして診断を実現した。他方、マイクロ液滴・ハイドロゲル・光・遺伝子編集技術を組みあわせ、様々なバーコーディング法を開発し、1細胞・1細菌単位の解像度で、EV放出の動態や制御因



- 1細胞外小胞(EV)ナノメトリー技術の開発を進め、世界最小クラス(30 nm)のナノ粒子について、世界最速・大量EV解析技術を開発し、現存の市販装置に比較し、最高レベルの感度を維持しながら、二桁以上の高速化(> 10万粒子/秒)を実現するとともに、特定疾患バイオマーカーEVの定量検出に成功
- 非標識光学解析技術開発により、細菌などの非標識分類に成功するとともに、光学核酸バーコーディングビーズによる細胞外微粒子の多様性検出技術開発など、多くのEV解析技術の開発
- 世界最高性能の解析技術を駆使した1細胞レベル解析から、細胞外小胞(EV)放出メカニズムが細胞ごとに異なり分裂時の細胞でEV放出が増加することを発見するなど細胞外微粒子の多様性と動態の解明
- JST A-STEP採択、世界最速・大量細胞外小胞解析装置実用化(企業との共同開発)
- NEDO「官民による若手研究者発掘支援事業」採択、微生物解析技術への応用・実用化
- ナノ粒子解析技術に関して民間企業2社と共同研究中
- 1粒子自家蛍光スペクトル解析技術に関して、民間企業3社と共同研究を協議中
- JST CREST(細胞を遊ぶ領域)・JST GteXで、光学核酸バーコーディングをタンパク質工学に応用する技術開発、AMEDで、同技術の造血器腫瘍細胞解析に応用する技術開発
- JST ASPIREで、UKとの微生物解析技術の開発、USとの細胞解析技術開発

微生物解析技術の開発、USとの細胞解析技術の開発に応用展開が進む。
EV産生細胞(COOS-106327) EV産生細胞(COOS-106327)
Kunitake, Mizuno, Ota, Kojima, et al., Nature Communications 2024

Nature Comm., 19, 9777 (2024); *Small Sci.*, 2, 2100126 (2022); *Small Met.*, 8, 2301318 (2023); *Adv. Opt. Mat.*, 12, 2302564 (2023); *Small Met.*, 9, (2024); PCT 63/499732(米国仮出願); 63/422611(米国仮出願); 特願2021-157113

25 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 主任研究員)

主たる共同研究者: 小松 徹(東京大学)、西増 弘志(東京大学)、幸谷 愛(大阪大学)、大塚 基之(東京大学)

- **CRISPR-Cas (RNA 誘導型核酸分解酵素) による核酸検出技術とマイクロチップによる生体分子の 1 分子検出技術を融合することで、核酸の非増幅・迅速デジタル検出技術を開発**
- 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の世界的な流行に対応し、コロナ禍対応の追加予算配分により、新型コロナウイルスの世界最速デジタル検出技術 (SATORI 法) に展開するとともに、臨床現場のニーズに対応すべく自動小型検出装置を企業と共同開発
- がんの細胞外小胞に含まれる酵素をデジタル測定する 1 分子酵素活性プロファイリング技術 (SEAP 法) を開発し、血液中の酵素の活性異常の検出およびがんの早期診断に応用できることを実証
- エプスタイン・バール・ウイルス(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(sPLA2)の相関関係が見いだされ、それらの酵素活性により、当該エクソソームから多価脂肪酸やリゾリン脂質が遊離し、標的細胞での取り込みの増加や本来エクソソームを取り込まない細胞に対しても、リゾリン脂質やレゾルビンの受容体であるGPCRを活性化することを解明
- ヒトリンパ腫を効果的に再現するヒト化EBV感染マウスにおいて、sPLA2がエクソソームを加水分解する事がリンパ腫形成に必須であること、ヒトリンパ腫においてもsPLA2の腫瘍組織における発現が著明に生命予後と相関することを解明
- 理研ベンチャー コウソミル社起業
- 新型コロナウイルスの世界最速デジタル検出技術であるSATORI法基礎研究用自動小型検出装置(バイオテック社) 2025年上市予定
- SATORI法実用化(シスメックス社) SATORI法を医療分野で実用化するために、東京科学大学病院、東京都健康長寿医療センターとの臨床検体を用いた性能評価を実施し、感度・得意度ともに90%以上を達成
- マイクロチップを用いた酵素の 1 分子プロファイリング法 (SEAP 法) 実用化(コウソミル(株))

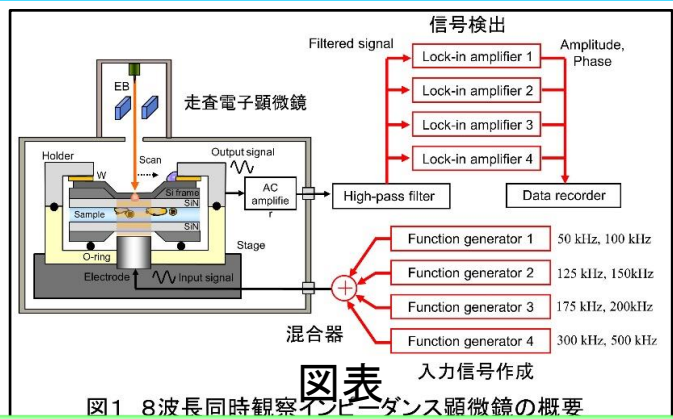
Science Adv. 6, aay0888 (2020)[42]; *Commun. Biol.*, 4, 476 (2021) [140]; *Commun. Biol.*, 5, 473 (2022) [36]; *Cell Metab.*, 34, 615 (2022); *J. Am. Chem. Soc.*, 144, 19778 (2022); *Adv. Sci.*, 11, 2306559(2023); *J. Am. Chem. Soc.*, 146, 521 (2024); WO2022/145354; WO2023/112886; WO2023/195542; 特願2024-051018; 特開 2021-121246; WO2023/210644 []は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

図26 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(国立研究開発法人産業技術総合研究所 上級主任研究員)
主たる共同研究者 佐藤 和秀 (名古屋大学高等研究院大学院医学系研究科 特任講師)、村上 伸也(大阪大学大学院歯学研究科 教授)、田代 陽介(静岡大学学術院工学領域 准教授)

研究概要

本研究提案は、革新的な液中ナノ観察技術の開発を行い、これを用いた細胞外微粒子の細胞機能への影響や細胞との相互作用の解明を目標とする。これまで我々は、非染色・非固定の生きた細胞を直接観察可能な走査電子誘電率顕微鏡を開発してきた。本提案では、誘電率顕微鏡の高機能化と新たなインピーダンス顕微鏡の開発を行い、環境中のナノ微粒子やメラニン色素細胞、エクソソーム等の構造解析を進め細胞外微粒子の包括的な解明に結び付ける。



- ・ **非標識・非固定で生きたままの細胞内における細胞外微粒子を高分解能(4.5 nm)で観察可能な高機能走査電子誘電率顕微鏡の開発に成功するとともに、市販用装置を企業と共同開発**
- ・ **細胞外微粒子のスペクトル成分や3次元 構造の解析を実現できる多波長走査電子インピーダンス顕微鏡と3次元インピーダンス顕微鏡を開発するなど、液中で細胞内部の微粒子等を、存在環境のままナノレベルで観察できる優れた顕微鏡技術の開発に成功**
- ・ **がんの近赤外線免疫療法によるがん治療においてがん細胞破壊状態の直接観察などによる機構解明**
- ・ **国際共同研究により、メラニン色素細胞におけるメラニン色素小胞の生成過程の機構解明につながる解析**
- ・ **高機能走査電子誘電率顕微鏡(日立ハイテク社)市販装置の開発、2023年上市**
- ・ **多波長走査電子インピーダンス顕微鏡と3次元インピーダンス顕微鏡の開発**

・インピーダンス顕微鏡の特許を取得し、装置メーカーとの共同研究を行う。

図2 SiN膜の表面進行波の光学シミュレーション解析 (Optics Express, T. Ogura, 2023)

7. 総合所見 研究領域としての戦略目標の達成状況

本戦略の達成目標および研究推進の際に見据えるべき将来の社会像は、以下の通りである。

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

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、上記(1)～(3)の目標について、非常に多くの極めて優れた科学・技術的に重要な成果に加えて、研究成果の社会実装と社会的・経済的なイノベーション創出につながる多くの極めて優れた成果をあげており、細胞外微粒子の分野融合的・集学的な研究が進展している。

本研究領域で得られた研究成果に基づき、④研究推進の際に見据えるべき将来の社会像について、

- ・エクソソーム創薬の展開や細胞外微粒子によるがん、認知症、動脈硬化症、糖尿病などの疾患機序解明に基づき、新規診断法や治療法の創出につながっており、医療革新を実現する社会の構築に大きく貢献する研究成果が得られている。

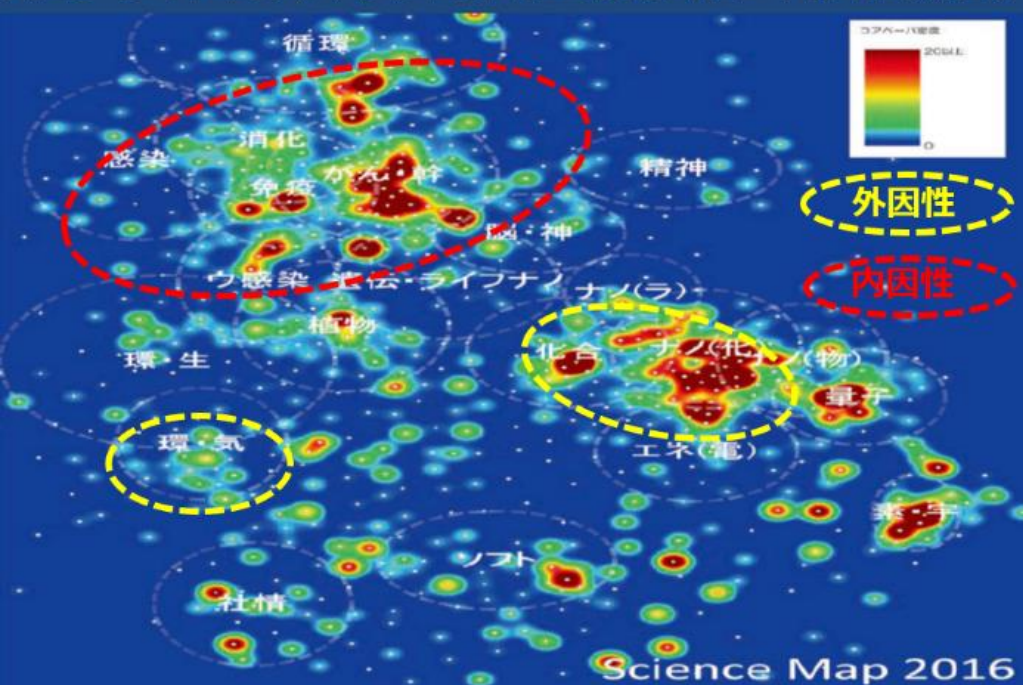
- ・細胞外微粒子の生体応答機序解明に基づき、安全性や新たな機能性を備えたカーボンナノチューブデバイスやマキシムデバイス等の創出による産業の持続的発展を実現する社会に貢献する研究成果が得られている。

- ・新型コロナウイルス、PM2.5、マイクロプラスチックなどの環境対策に貢献する多くの研究成果が得られており、国民が安全・安心して暮らせる社会の構築に大きく貢献する研究成果が得られている。

本研究領域は、非常に多くの極めて優れた国際的な最先端研究を牽引する研究成果に加え、研究成果の社会実装と社会的・経済的なイノベーション創出につながる多くの極めて優れた成果をあげており、戦略目標を達成していると考えている。

7. 総合所見 研究領域としての戦略目標の達成状況

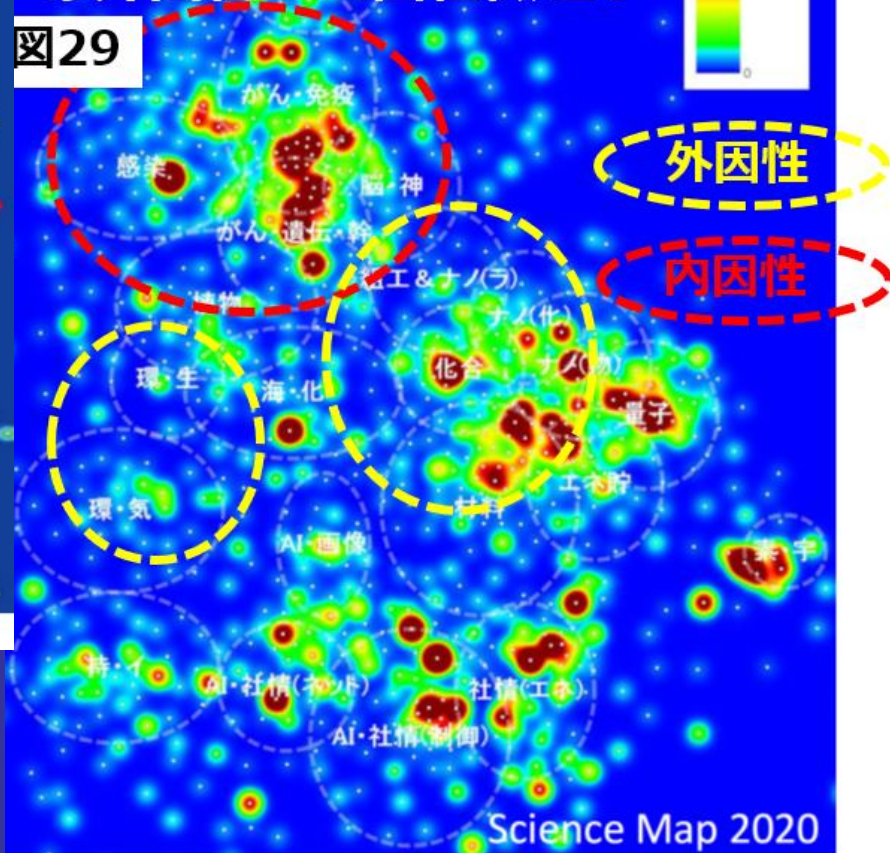
図28 サイエンスマップ2016上の外因性・内因性微粒子



文部科学省 科学技術・学術政策研究所, サイエンスマップ2016, NISTEP REPORT No. 178, 2018年10月

サイエンスマップ2020上の外因性・内因性微粒子

図29



Science Map 2020, NISTEP REPORT No.196, Mar. 2023
<https://www.nistep.go.jp/research/science-and-technology-indicators-and-scientometrics/sciencemap>

CREST「細胞外微粒子」領域 今後の展開

細胞外微粒子研究国際標準化

新たな『微粒子研究』
を確立

若手研究者人材育成

細胞外微粒子研究プラットフォーム構築

外因性・内因性微粒子
研究コミュニティ融合

国内外学会・アクトリー等情報発信

オンライン細胞外微粒子コミュニティ構築

外因性・内因性融合研究加速

国際連携促進・書籍出版

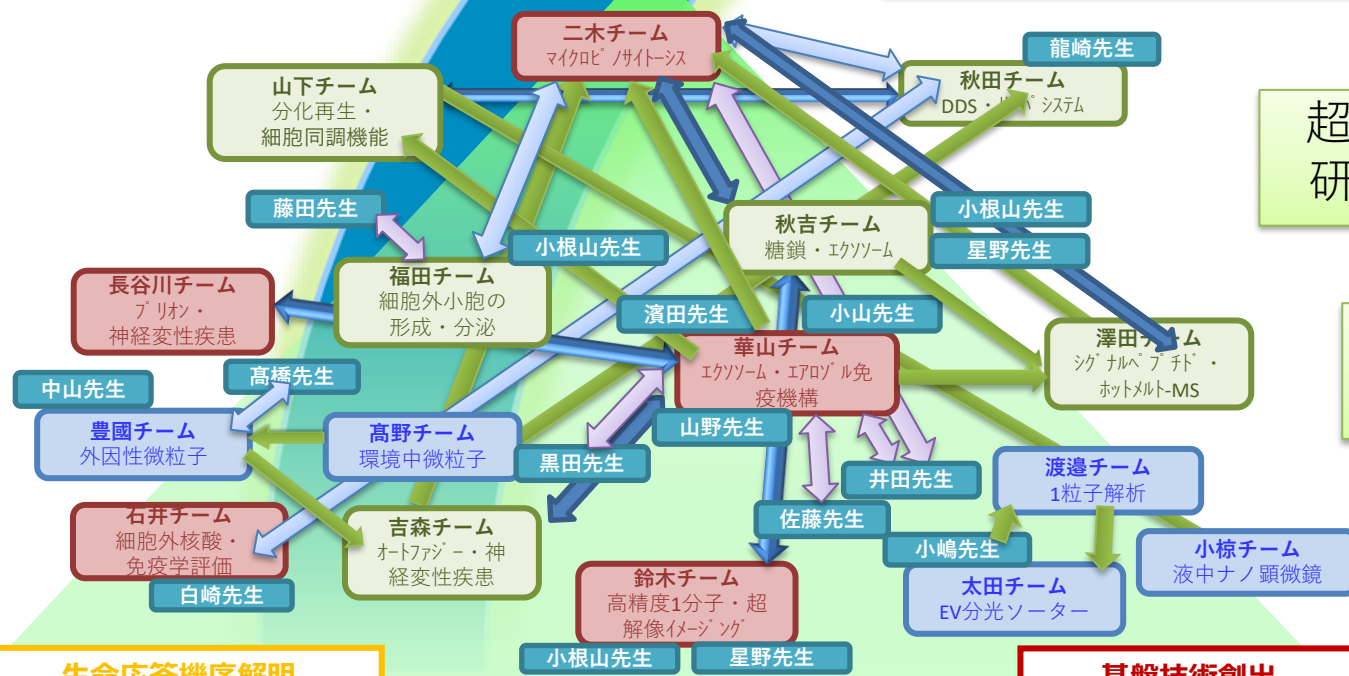
領域内共同研究加速

他領域・他国プロとの共同研究促進

制御技術への展開

超学会細胞外微粒子
研究コンソ(仮)構築

地球圏微粒子研究(仮)
戦略目標提案





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

(2017年度～2024年度)

研究総括：馬場 嘉信

ご清聴ありがとうございます。

領域事後評価会
2025年2月5日(水)
(オンライン)

参考資料

表 2

領域アドバイザー名	専門分野	所属	役職	(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			●
今井 浩三	癌の分子診断、治療	北海道大学遺伝子病制御研究所	客員教授			○
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・医学系研究科	教授		○	
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		◎	
永沼 章	毒性学	東北大学大学院薬学研究科	名誉教授	●		
中山 和久	分子細胞生物学	京都大学大学院薬学研究科	名誉教授	○		
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	常任理事		◎	
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			●
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	●		
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	○		
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			◎
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	元常務執行役員		◎	

○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

表 4 本研究領域 サイトビジット(2017年度～2021年度)

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
	2018年12月18日	秋田チーム	千葉大学
2019年度	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	東京都医学総合研究所
	2019年11月25日	二木チーム	京都大学
	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年度	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年度採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)

CREST「細胞外微粒子」領域会議・サイトビジット

2019年度 東京両国KFCホール
(2020.1.9-10)



2019年11月20日
長谷川チーム 都医学研



2021年12月28日
高野チーム 京大



2021年12月27日
豊國チーム 名大

表 5 - 1 本研究領域 領域内共同研究の特筆すべき成果

特筆すべき成果	The stress-responsive cytotoxic effect of diesel exhaust particles on lymphatic endothelial cells <i>Sci. Rep.</i> , 14, 10503 (2024)
共同研究チーム	秋田チーム 高野チーム
特筆すべき成果	The Rubicon-WIPI axis regulates exosome biogenesis during ageing <i>Nature Cell Biol.</i> 26, 1558 (2024)
共同研究チーム	吉森チーム 華山チーム 高橋暁子先生(さがけ)
特筆すべき成果	Hepatocyte growth factor derived from senescent cells attenuates cell competition-induced apical elimination of oncogenic cells <i>Nature Comm.</i> , 13, 4157 (2022)
共同研究チーム	豊國チーム 高橋暁子先生(さがけ)

表 5 - 2 本研究領域 他領域との共同研究の特筆すべき成果

特筆すべき成果	Single-molecule localization microscopy reveals STING clustering at the trans-Golgi network through palmitoylation-dependent accumulation of cholesterol <i>Nature Comm.</i> , 15, 220 (2024).
共同研究チーム	鈴木チーム 清水チーム(細胞内ダイナミクス)
特筆すべき成果	Amplification-free RNA detection with CRISPR-Cas13 <i>Commun. Biol.</i> , 4, 476 (2021) [140]
共同研究チーム	渡邊チーム 野田チーム (コロナ基盤)
特筆すべき成果	Automated amplification-free digital RNA detection platform for rapid and sensitive SARS-CoV-2 diagnosis <i>Commun. Biol.</i> , 5, 473 (2022) [36]
共同研究チーム	渡邊チーム 野田チーム (コロナ基盤)

[]は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

図5 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、採択件数

1件あたり最大年間500万円（直接経費）、毎年3～5件（予定）

選考スケジュール（2020年度の場合）

5月25日：一次申請（さきがけ研究者より釣書提出）

8月19日：候補者の選出@さきがけ領域会議

8月25日：CRESTチームへ候補者の釣書提示

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

1月6日：CREST研究総括による支援提案の選出、発表@合同領域会議（沼津）

採択結果（3年間で17名を採択・支援）

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)

2022年度：岡本章玄(物質・材料研究機構)、佐藤好隆(名古屋大学)、佐藤雄介(東北大学)、山野友義(金沢大学)、田代陽介(静岡大学)、木村俊介(慶應義塾大学)、末吉健志(大阪公立大学)

表 6 本研究領域 さきがけ編入研究者の特筆すべき成果

特筆すべき成果	Cullin-5 deficiency promotes chimeric antigen receptor T cell effector functions potentially via the modulation of JAK/STAT signaling pathway <i>Nature Comm.</i> , 15, 10376 (2024)
さきがけ研究者	佐藤 好隆（名古屋大学） CREST豊國チーム
特筆すべき成果	Mechanistic study of a low-power bacterial maintenance state using high-throughput electrochemistry <i>Cell</i> , 187, 6882 (2024)
さきがけ研究者	岡本 章玄（物質・材料研究機構） CREST豊國チーム
特筆すべき成果	Barcoding of small extracellular vesicles with CRISPR-gRNA enables comprehensive, subpopulation-specific analysis of their biogenesis and release regulators <i>Nature Comm.</i> , 15, 9777 (2024)
さきがけ研究者	小嶋 良輔（東京大学） CREST太田チーム
特筆すべき成果	Electroactive membrane fusion-liposome for increased electron transfer to enhance radiodynamic therapy <i>Nature Nanotech.</i> , 18, 1492 (2023) [12]
さきがけ研究者	岡本 章玄（物質・材料研究機構） CREST豊國チーム
特筆すべき成果	Carbon nanotube recognition by human Siglec-14 provokes inflammation <i>Nature Nanotech.</i> , 18, 628 (2023) [17]
さきがけ研究者	中山 勝文（立命館大学） CREST豊國チーム
特筆すべき成果	A mass spectrometric method for in-depth profiling of phosphoinositide regioisomers and their disease-associated regulation <i>Nature Comm.</i> , 13, 83 (2022) [24]
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福田チーム

[]は10回以上引用されている論文のCitationを示す。

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34名(准教授1名、講師2名、助教・特任助教17名、研究員4名、院生10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10名(准教授1名、講師1名、助教1名、特任助教3名、院生4名)

2022年度：継続採択者7名(准教授1名、助教4名、特任助教1名、研究員1名)

新規採択者10名(講師2名、助教2名、特任助教2名、研究員1名、院生3名)

2023年度：継続採択者4名(助教2名、研究員1名、院生1名)

2024年度：継続採択者1名(助教1名)

新規採択者5名(助教1名、特任助教1名、研究生1名、院生2名)

表 7 本研究領域CREST若手チャレンジ採択者の特筆すべき成果

特筆すべき成果	Palmitoylation of ULK1 by ZDHHC13 plays a crucial role in autophagy. <i>Nature Comm.</i> , 15, 7194 (2024)
若手チャレンジ採択者	田端 桂介（大阪大学） CREST吉森チーム
特筆すべき成果	Barcoding of small extracellular vesicles with CRISPR-gRNA enables comprehensive, subpopulation-specific analysis of their biogenesis and release regulators <i>Nature Comm.</i> , 15, 9777 (2024)
若手チャレンジ採択者	國武 厚貴（東京大学） CREST太田チーム
特筆すべき成果	Protein kinase N promotes cardiac fibrosis in heart failure by fibroblast-to-myofibroblast conversion <i>Nature Comm.</i> , 15, 7638 (2024)
若手チャレンジ採択者	加藤 勝洋（名古屋大学） CREST豊國チーム
特筆すべき成果	The Rubicon-WIPI axis regulates exosome biogenesis during aging <i>Nat Cell Biol.</i> , 26, 1558-1570 (2024)
若手チャレンジ採択者	柳川 恭佑（大阪大学） CREST吉森チーム
特筆すべき成果	Lysophagy protects against propagation of α-synuclein aggregation through ruptured lysosomal vesicles <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> , 121, e2312306120 (2023)
若手チャレンジ採択者	角田 溪太（大阪大学） CREST吉森チーム
特筆すべき成果	Identification of CUL4A-DDB1-WDFY1 as an E3 ubiquitin ligase complex involved in initiation of lysophagy <i>Cell Rep.</i> , 40, 111349 (2022)
若手チャレンジ採択者	田端 桂介（大阪大学） CREST吉森チーム
特筆すべき成果	The whole blood transcriptional regulation landscape in 465 COVID-19 infected samples from Japan COVID-19 Task Force <i>Nature Comm.</i> , 13, 4830 (2022)
若手チャレンジ採択者	阪本 考司(名古屋大学) CREST澤田チーム
特筆すべき成果	DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19 <i>Nature</i> , 609, 754 (2022) [49]
若手チャレンジ採択者	阪本 考司(名古屋大学) CREST澤田チーム

[]は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

表 8 人材育成 若手研究者の教授・准教授への昇任

教授への昇任 9名

花島先生	鈴木T	大阪大学	准教授	→	鳥取大学	教授
木塚先生	鈴木T	岐阜大学	准教授	→	岐阜大学	教授
柴田先生	華山T	金沢大学	准教授	→	金沢大学	教授
高橋先生	華山T	金沢大学	准教授	→	名古屋大学	教授
村川先生	華山T	理研	チームリーダー	→	京都大学	教授
東 先生	華山T	金沢大学	准教授	→	産業医科大学	教授
中村先生	吉森T	大阪大学	准教授	→	奈良県立医科大学	教授
永井先生	華山T	大阪大学	特任教授	→	近畿大学	教授
*末吉先生	太田T	大阪公立大学	准教授	→	北里大学	教授

准教授への昇任 13名

*龍崎先生	秋田T	九州大学	助教	→	北海道大学	准教授
田中先生	秋田T	千葉大学	助教	→	東北大学	准教授
*白崎先生	石井T	東京大学	助教	→	東京大学	准教授
奥野先生	華山T	大阪大学	助教	→	大阪大学	准教授
*小嶋先生	太田T	東京大学	助教	→	東京大学	准教授
*江口先生	秋吉T	三重大学	特任講師	→	三重大学	准教授
*田代先生	小椋T	静岡大学	助教	→	静岡大学	准教授
大町先生	豊國T	名古屋大学	助教	→	和歌山県立医科大	准教授
**田端先生	吉森T	大阪大学	助教	→	順天堂大学	准教授
*山野先生	華山T	金沢大学	助教	→	金沢大学	准教授
*佐藤先生	豊國T	名古屋大学	助教	→	名古屋大学	准教授
*井田先生	華山T	東北大学	助教	→	名古屋大学	特任准教授
的場先生	山下T	九州大学	講師	→	九州大学	診療准教授

*さきがけ編入研究者、**若手チャレンジ採択者

本研究領域研究による新概念提案、メカニズム解明、疾患の病態解明等

秋吉T	・がん転移性の高いスフィンゴ糖脂質高発現細胞から産生されるエクソソームががん形質を増強するのみならず細胞シグナルを増強することなどエクソソーム糖脂質の機能を世界で初めて解明 ・ヒトiPS細胞由来エクソソームの表層糖鎖が再生医療に用いる細胞治療製品の品質管理に有効であることを実証 ・アルツハイマー病やすい臓がんの疾患の早期診断においても、患者の血清由来エクソソームの糖鎖プロファイリングが有用であることを実証
長谷川T	・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できたことにより、αシヌクレイン蓄積病の診断、治療につながる成果 ・タウオパチー患者脳由来のタウ線維による鋳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、伝播することを解明
福田T	・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解明
吉森T	・細胞外微粒子によるリソソーム損傷時に働く転写因子としてTFEBを新たに同定し、損傷リソソーム除去とその後に起こるリソソーム新生に関わる新たな信号伝達経路とその生理的意義を世界に先駆けて解明 ・オートファジーの主要構成要素LC3が、ムコリピドーシスIV型と呼ばれるリソソーム病の原因因子であるカルシウムチャネルTRPML1と相互作用することで、TFEB活性を調節することを解明
二木T	・新規機序によるマクロピノサイトシス阻害剤が、がん細胞増殖抑制効果を有することを世界に先駆けて解明
高野T	・外因性微粒子のうち代表的なディーゼル粉じん、黄砂及び酸化チタンについて、細胞毒性発現に大きな違いが有ることを解明 ・炎症を引き起こす細胞外微粒子の化学的特性解析およびマイクロプラスチック (MP) の経口曝露による生活習慣病の悪化などの影響解明
豊國T	・アスベスト繊維の中皮腫発がん性についてフェロトーシスを基軸とする研究を展開し、外因性微粒子である24量体としてナノ微粒子を形成するフェリチンが、内因性微粒子である細胞外小胞を介して細胞外へ分泌される発がん機構を世界で初めて解明 ・動脈硬化症の新たなリスク因子としてカーボンナノチューブ (CNT) 呼吸器系曝露を発見し、そのメカニズムとして、CCL17-CCR8 経路が関与することを解明 ・CNTを認識する受容体としてSiglec-14を発見するとともに、CNT毒性発現を担っていることを明らかにしており、毒性発現を回避するCNT設計や健康被害の治療方法確立に貢献

秋田T	・ mRNAキャリアの材料として細胞内で自発的に自己分解する新規自己分解性脂質ナノ粒子 (ssPalmO-phe)の開発・実用化とmRNAワクチンへの応用展開
華山T	・ エクソソームの分泌抑制剤と促進剤を同定し、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することで、エクソソーム創薬の実現に貢献
石井T	・ 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するとともに、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
山下T	・ 幹細胞分化時に細胞が、エクソソームを介して情報をやり取りし、相互の分化段階や細胞形質を同調させることを世界に先駆けて解明 ・ 細胞形質同調に特定のマイクロ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添加で心筋細胞への分化が促進されることを確認
鈴木T	・ 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
太田T	・ 細胞外小胞(EV)放出メカニズムが細胞ごとに異なり分裂時の細胞でEV放出が増加することを発見するなど、細胞外微粒子の多様性と動態の解明
渡邊T	・ エプスタイン・バール・ウイルス(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 (sPLA2) の相関関係が見いだされ、それらの酵素活性により、当該エクソソームから多価脂肪酸やリゾリン脂質が遊離し、標的細胞での取り込みの増加や本来エクソソームを取り込まない細胞に対しても、リゾリン脂質やレゾルビンの受容体であるGPCRを活性化することを解明 ・ ヒトリンパ腫を効果的に再現するヒト化EBV感染マウスにおいて、sPLA2がエクソソームを加水分解する事がリンパ腫形成に必須であること、ヒトリンパ腫においてもsPLA2の腫瘍組織における発現が著明に生命予後と相関することを解明
小椋T	・ がんの近赤外線免疫療法によるがん治療においてがん細胞破壊状態の直接観察などによる機構解明 ・ メラニン色素細胞におけるメラニン色素小胞の生成過程の機構解明につながる解析
澤田T	・ 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 ・ 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

表10 本研究領域研究成果の社会実装

ベンチャー起業

- 吉森T・阪大発ベンチャー AutoPahyGO社起業
- 石井T・Anosia社起業
- 小椋T・名大発ベンチャー イルミメディカル社起業(佐藤先生)
- 渡邊T・理研ベンチャー コウソミル社起業**
- 二木T・熊本大発ベンチャー チャーリーラボ社起業(新留先生)
- 華山T・エクソソーム創薬のためのベンチャー起業予定

創薬・細胞外微粒子材料等

- | | |
|------|---|
| 秋田T | <ul style="list-style-type: none"> ・ssPalmO-Phe世界発売(日油株式会社; 商品名: COATSOME SS-OP) ・AMED「脂質ナノ粒子を基盤としたワクチンプラットフォームの構築」採択、国産RNAワクチン開発 ・「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」のシナジー拠点として採択された大阪大学において大学発RNAワクチン技術を開発 |
| 華山T | <ul style="list-style-type: none"> ・エクソソーム分泌促進剤発売(日産化学) ・MagCapture Exosome Kit 発売(富士フィルム・和光純薬) ・高品質エクソソーム精製カラム発売(富士フィルム・和光純薬) ・エクソソーム創薬実現のために6社との産学協同研究、7件国際特許出願 |
| 秋吉T | <ul style="list-style-type: none"> ・AMED「実用化に向けての展開 AMED 再生医療実用化研究開発事業」採択、CAR-T分泌エクソソームの効果解析と臨床応用を推進 |
| 山下T | <ul style="list-style-type: none"> ・EV、miR-132含有人工ナノ粒子等の製品開発に関して、タカラバイオ株式会社出資・東京大学社会連携講座開設、特任教授に就任、将来的な商品化のために技術供与 |
| 二木T | <ul style="list-style-type: none"> ・高効率細胞内導入ペプチドSN1-LK15発売(コスモバイオ) |
| 長谷川T | <ul style="list-style-type: none"> ・患者脳由来タウ繊維のタウ凝集細胞モデルを企業にノウハウ・サンプル提供、技術移転 ・タウ病変を誘導するタウオパチーマウスモデルを企業にサンプル提供・特許実施許諾 |
| 豊國T | <ul style="list-style-type: none"> ・フェロトシスを認識するモノクローナル抗体HNEJ-1発売(Cayman Chemical社) ・NEDO「官民による若手研究者発掘支援事業共同研究フェーズ」採択、カーボンナノチューブデバイス開発(大町先生) ・NEDO「官民による若手研究者発掘支援事業マッチングサポートフェーズ」採択、マキシン分散技術について企業数社に材料提供、共同研究(大町先生) |

表10 本研究領域研究成果の社会実装

細胞外微粒子解析装置等

秋田T	・ベンチトップ型ナノ粒子作製装置実用化(北大発ベンチャー・ライラックファーマ社)
小椋T	・高機能走査電子誘電率顕微鏡(日立ハイテク社)市販装置の開発、2023年上市 ・多波長走査電子インピーダンス顕微鏡と3次元インピーダンス顕微鏡の開発
華山T	・超解像フローサイトメーターによる1粒子解析装置をSonyと共同開発中 ・生体外微粒子細胞曝露評価システム発売(東京ダイレック) ・エアロゾル制御装置発売(パナソニック) ・実大気微粒子分級捕集システム発売予定
太田T	・JST A-STEP採択、世界最速・大量細胞外小胞解析装置実用化(企業との共同開発) ・NEDO「官民による若手研究者発掘支援事業」採択、微生物解析技術への応用・実用化 ・ナノ粒子解析技術に関して民間企業2社と共同研究中 ・1粒子自家蛍光スペクトル解析技術に関して、民間企業3社と共同研究を協議中 ・JST CREST(細胞を遊ぶ領域)・JST GteXで、光学核酸バーコーディングをタンパク質工学に応用する技術開発、AMEDで、同技術の造血器腫瘍細胞解析に応用する技術開発 ・JST ASPIREで、UKとの微生物解析技術の開発、USとの細胞解析技術開発
高野T	・広視野高解像3次元解析受託事業化に向け、民間企業1社及び新潟大学社会連携推進機構と協議中 ・独自開発したサイクロン技術の応用展開に向け、民間企業3社と共同研究中(奥田G) ・独自開発した水溶性フィルター技術の応用展開に向け、民間企業1社及び医療系研究機関と共同研究中(奥田G)
渡邊T	・新型コロナウイルスの世界最速デジタル検出技術であるSATORI法基礎研究用自動小型検出装置(バイオテック社)2025年上市予定 ・SATORI法実用化(シスメックス社)医療分野、農業・畜産分野等の装置開発中 ・マイクロチップを用いた酵素の1分子プロファイリング法実用化(コウソミル(株))

表11 主な報道（報道総数: 229件）複数記載は複数回報道されたもの

2018年	日刊工業新聞、日経産業新聞、日刊工業新聞、神戸新聞
2019年	朝日新聞、NHK、朝日新聞、読売新聞、日本経済新聞、科学新聞、中日新聞、日刊工業新聞、日経産業新聞、関西テレビ
2020年	朝日新聞、毎日新聞、読売新聞、日本経済新聞、日経バイオテク、日刊工業新聞、日本経済新聞、日刊工業新聞、
2021年	テレビ朝日、フジテレビ、朝日新聞、毎日新聞、読売テレビ、京都新聞、フジテレビ、NHK、TBS、テレビ朝日、日刊工業新聞、日本経済新聞、毎日新聞、朝日新聞、読売新聞、熊本日日新聞、科学新聞、日本経済新聞、朝日新聞
2022年	読売新聞、朝日新聞、毎日新聞、日本経済新聞、京都新聞、NHKワールド、日経産業新聞、東京新聞、科学新聞、読売新聞、東京新聞、日刊工業新聞、日本経済新聞、日経バイオテク、NHK、青森放送、日本経済新聞、朝日新聞、読売新聞
2023年	NHK、日本テレビ、東京新聞、中日新聞、朝日新聞、日経産業新聞、日経バイオテク、日本経済新聞、朝日新聞、熊本放送、朝日新聞
2024年	毎日新聞、朝日新聞、日経バイオテク、日本経済新聞、科学新聞

代表的な受賞・受章（受賞・受章総数: 257）

2018年4月24日	秋吉先生	文部科学大臣表彰 科学技術賞
2018年 8 月30日	山下先生	日本ベンチャー学会会長賞
2019年5月19日	二木先生	ハンガリー科学アカデミー 名誉会員 選出
2019年11月3日	吉森先生	紫綬褒章
2019年12月12日	石井先生	日本免疫学会 学会賞
2019年12月24日	西増先生	日本学術振興会賞
2019年～2021年	吉森先生	Highly Cited Researcher 2019, 2020, 2021
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
2020年12月3日	長谷先生	日本免疫学会 学会賞
2021年2月2日	高野先生	遠山椿吉賞
2021年5月20日	豊國先生	日本酸化ストレス学会 学会賞
2021年10月19日	太田先生	堀場雅夫賞
2021年10月19日	佐藤先生	堀場雅夫賞
2022年2月22日	佐藤先生	内閣府日本オープンイノベーション大賞・厚生労働大臣賞
2022年4月1日	長谷先生	文部科学大臣表彰 科学技術賞
2022年4月1日	太田先生	文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2022年4月15日	秋吉先生	市村学術賞
2022年4月1日	長谷川先生	日本神経科学会 時実利彦記念賞
2022年9月21日	長谷川先生	クラリベイト引用栄誉賞
2022年9月30日	幸谷先生	日本癌学会女性科学者賞
2023年4月19日	秋田先生	文部科学大臣表彰 科学技術賞
2023年4月19日	奥田先生	文部科学大臣表彰 科学技術賞
2023年4月19日	木下先生	文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2023年4月19日	小嶋先生	文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2024年3月8日	高野先生	日本衛生学会 第26回学会賞
2024年4月16日	太田先生	神戸賞Young Investigator 賞
2024年4月19日	真栄城先生	文部科学大臣表彰 若手科学者賞

図14 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

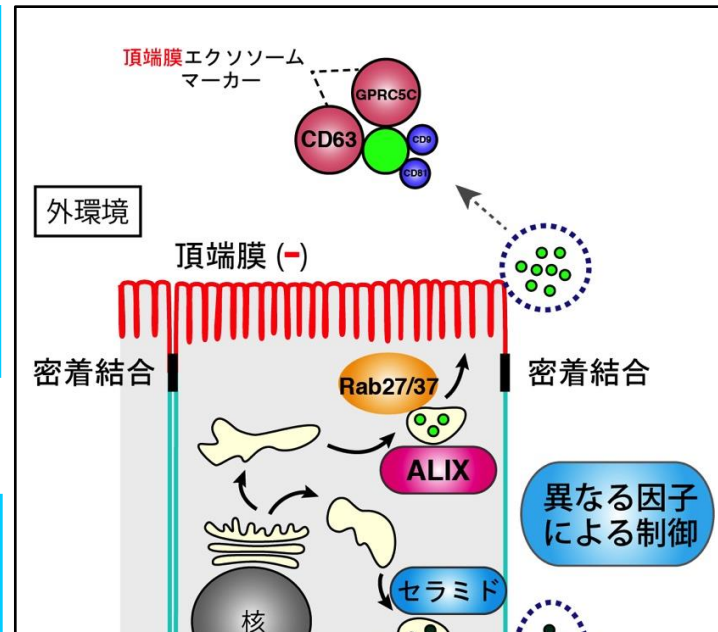
研究代表者: 福田 光則 (東北大学大学院生命科学研究科 教授)

研究概要

近年、一つの細胞から異質性を示す多様なエクソソーム (細胞外小胞) が放出されることが明らかになってきたが、その多様性を生み出す仕組みはこれまで明らかではなかった。本研究では、二種類の異なる細胞膜 (頂端膜と側底膜) を持つ上皮細胞を用いて、それぞれの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 (右図のマーカー分子) を見出し、両者の形成・輸送・融合の分子機構が全く異なることを初めて明らかにした。今回同定したRab39などの制御因子は、上皮細胞以外にも発現が見られ、エクソソームの多様性を生み出す普遍的な機構である可能性が示唆された。

研究成果とインパクト

本研究により、エクソソームの元となる多胞体の輸送には、複数のRab分子が独立に機能することが明らかになった。今回分子機構の解明に用いたRabバックアウット細胞のコレクションは、世界的にも類を見ない網羅的な独自



- 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
- 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解明
- 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解明

数の共同研究が進行しており、既に3件の国際共同論文を発表している。

Cell Struct. Funct. (2023) 48, 187–198

J. Cell Biol. 218, 2035 (2019) [60]; *EMBO Rep.*, 22, e51475 (2021); *Cell Rep.*, 39, 110875 (2022); *EMBO Rep.*, 24, e54701 (2023) []は30回以上引用されている論文のCitationを示す。 61

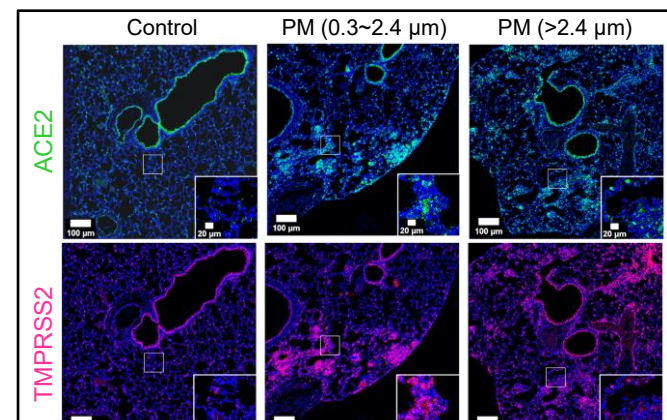
研究課題名：環境中微粒子の体内、細胞内動態、生体・免疫応答機序の解明と外因的、内因的健康影響決定要因、分子の同定

研究代表者：高野 裕久(京都大学 地球環境学堂 非常勤研究員・名誉教授)

主たる共同研究者 三上剛和(新潟大)、井上健一郎(静岡県立大)、奥田知明(慶應大)、黒田悦史(兵庫医大)、濱口真英(京府医大)、木村俊介(慶應大)

研究概要

呼吸器・アレルギー疾患、及び、生活習慣病を悪化させる環境中微粒子(一般環境中のPM2.5、黄砂、金属粒子、ディーゼル排気微粒子、マイクロプラスチック等)を主対象に、その体内への侵入経路、体内動態と健康影響発現機序を明らかにした。特に、環境中微粒子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に基づいて明らかにした。



研究成果とインパクト

- マウス臓器の全体像から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3次元画像構築技術の開発により、臓器内細胞、細胞内微粒子、及び細胞外微粒子の存在を一画像で可視化を実現
- 外因性微粒子のうち代表的なディーゼル粉じん、黄砂及び酸化チタンについて、細胞毒性発現に大きな違いが有ることを解明
- 炎症を引き起こす細胞外微粒子の化学的特性解析およびマイクロプラスチック(MP)の経口曝露による生活習慣病の悪化などの影響解明
- 広視野高解像3次元解析受託事業化に向け、民間企業1社及び新潟大学社会連携推進機構と協議中
- 独自開発したサイクロン技術の応用展開に向け、民間企業3社と共同研究中(奥田G)
- 独自開発した水溶性フィルター技術の応用展開に向け、民間企業1社及び医療系研究機関と共同研究中(奥田G)

Environ. Res., 185, 1107222 (2021) [41]; *Environ. Health Per.*, 131, EHP11072 (2023); 特願2022-161670; 特許7397428

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

研究代表者:石井健(東京大学医科学研究所 ワクチン科学分野 教授)
主たる共同研究者: Coban Cevayir(東京大学医科学研究所 マラリア免疫学分野 教授)、河合太郎(奈良先端科学技術大学院大学 分子免疫制御 教授)、白崎善隆(東京大学先端科学技術研究センター 光量子イメージング分野 准教授)

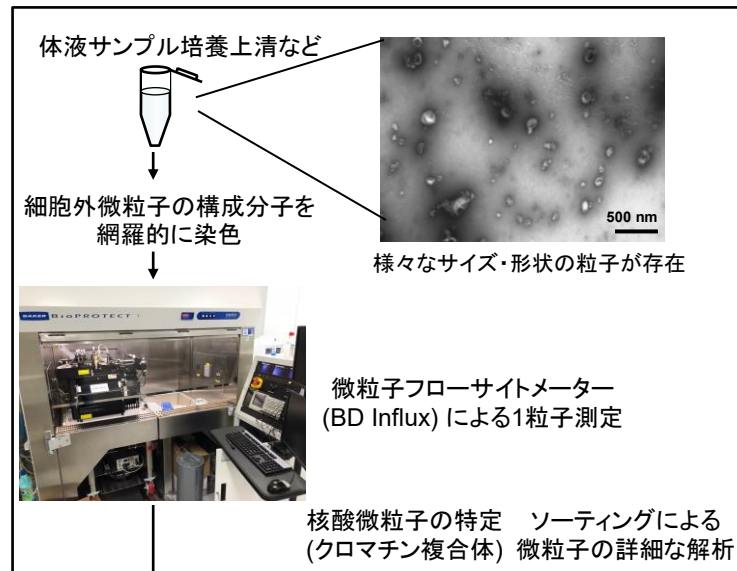
研究概要

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生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、その生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

細胞外微粒子の構成分子を網羅的にマルチカラー染色し、高解像度フローサイトメトリーにより1粒子レベルで解析することにより、生体サンプル中に含まれる様々な微粒子の構成分子を網羅的に解析することが可能となった。

- ・ 微粒子ソーティング技術確立して、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共に領域内共同研究によって臨床応用推進
- ・ 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とともに、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解明
- ・ 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するとともに、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
- ・ Anosia社起業



J. Experimental Medicine, 219, e20211336 (2022); *Cell*, 185, 3992 (2022); *Nature Comm.*, 13, 5207 (2022); *Lancet Infect. Dis.*, 24, E82 (2024); *Cell Rep.*, 43, 113981 (2024);
PCT/JP/2023/042988; 特願2023-021253; 特願2024-19384

図23 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)
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)、花島 慎弥(鳥取大学大学院工学研究科)、木塚 康彦(岐阜大学糖鎖生命コア研究所)、許 岩(大阪公立大学大学院工学研究科)、佐藤 雄介(東北大学大学院理学研究科)

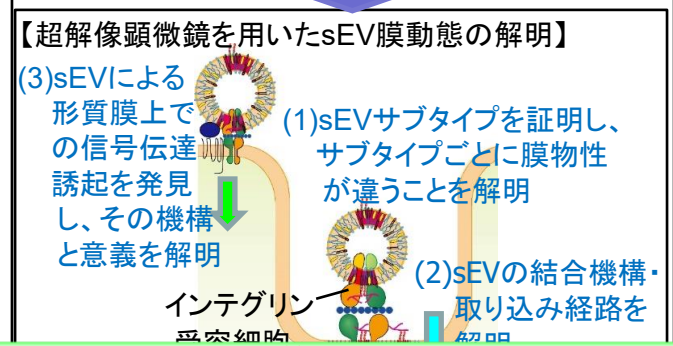
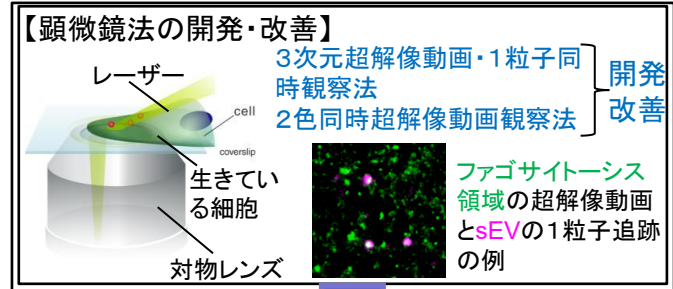
研究概要

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。特にがん細胞由来sEVは、がん転移に関わると言われている。しかし、sEVが受容細胞に結合し、取り込まれる分子機序は不明であった。本研究では、独自開発した3次元1分子・超解像動画観察法により、sEVサブタイプが存在を証明し、異なる膜物性を持つことを見出した。また、sEVの受容細胞への結合とそれに続く信号伝達機構、sEVの取り込み機構を詳細に解明できた。

研究成果とインパクト

我々は、3次元多色超解像動画観察・解析技術を開発・改善し、今まで不可能であった生細胞中の構造を高空間分解能(20nm)で、疑似リアルタイムで2色同時観察することに成功した。これにより、上記の通りsEVと受容細胞の膜動態のかなりの部分を解明しただけでなく、細胞形質膜や内膜系での多くの分子間相互作用の機序を解明するための強力な手法を開発できた。

- 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
- 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
- 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より、がん転移機構の解明と転移予防に発展することが期待



sEVと平面膜に展開し、2色1分子観察する技術の特許出願中である。

Science, 364, 677 (2019) [58]; *Science Adv.*, 8, abo 2658 (2022); *Nature Comm.*, 15, 220 (2024); *Nature Comm.*, 16, in press (2025). 特願2022-132291
[]は、30回以上引用されている論文のCitationを示す。

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 (東京大学大学院医学系研究科 特任教授)

主たる共同研究者 皆川朋皓 (東京大学大学院医学系研究科 特任助教)、的場哲哉 (九州大学医学部)

研究概要

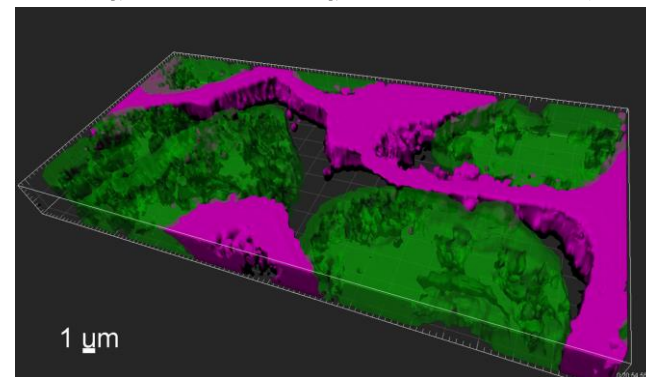
- ◆細胞外小胞(EV)を介して、隣接する細胞同士が互いにその形質を同調させている現象(細胞形質同調)を新たに発見しました。
- ◆多能性幹細胞の分化早期にはmir-132というマイクロRNAが関わっており、miR-132を含む人工ナノ粒子を用いて心筋を分化誘導したり心筋梗塞を改善したりできることを確認しました。
- ◆隣接細胞間での新しい小胞交換による細胞間コミュニケーションを発見

研究成果とインパクト

- EVによる細胞同調現象は細胞形質など様々な生命現象に関与している。
- EV内の分子と人工ナノ粒子を用いてEVの効果を再現できる。

- ・ **幹細胞分化時に細胞が、エクソソームを介して情報をやり取りし、相互の分化段階や細胞形質を同調させることを世界に先駆けて解明**
- ・ 細胞形質同調に特定のマイクロ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添加で心筋細胞への分化が促進されることを確認
- ・ EV、miR-132含有人工ナノ粒子等の製品開発に関して、タカラバイオ株式会社出資・東京大学社会連携講座開設、特任教授に就任、将来的な商品化のために技術供与

図1: 隣接細胞間EV交換のリアルタイム観察



赤: 細胞形質膜及びEV, 緑: 細胞核

図2: 3D電顕による細胞間小胞の解析



J. Extracellular Vesicle, 11, e12147 (2021); PCT/JP2022/013676

図27 研究課題名 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)

主たる共同研究者:橋本 直純 (名古屋大学・医学研究科)、吉田 徹彦 (東亜合成)、中瀬 生彦 (大阪府立大学)

研究概要

- ・アルツハイマー病患者由来脳脊髄液由来のEVから病態に特異的なシグナルペプチドを検出、アルツハイマー病の新規なバイオマーカーの可能性

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さらに検討するために、現行のMALDI-TOF MSで最高感度を誇るUltrafleXtreamで再検証し、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%以上でより正確なAD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。この4種類のペプチドについてvariable trend plotを表示したところ、AD患者固有の成分であることがわかった。

研究成果とインパクト

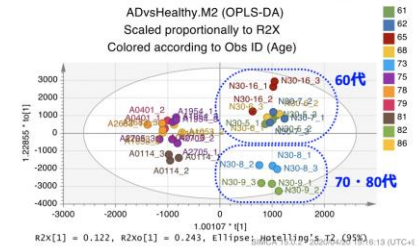
細胞外微粒子に含まれるSPのような希少ペプチドをホットメルト-MALDI法で分析することが疾患等のバイオマーカー検出において有用であることが示された。図に示すように、OPLS-DA Score plotでは年齢や疾患ステージなど、検出成分の内包する情報によりさらに詳細なプロファイリングができる可能性がある。

今後の展開等

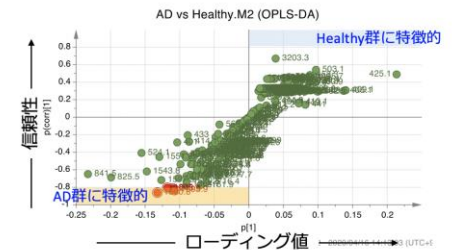
- ・AD患者サンプルの例数を増やし、年齢別または疾患ステージ別の特徴的な成分について分析を行う。また、AD患者だけでなくパーキンソン病患者、ALS患者、多発性硬化症患者についても同様の解析を行う。新疾患バイオマーカーの探索は国内外で注目されお

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



- ・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
- ・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

Nature, 607, 151 (2022) [15], Nature Comm., 13, 1850 (2022), Biochem Biophys Res Commun 560, 21 (2021), Nano Lett., 22, 9805 (2022); 米国特許9829467; 特許第6583795号; 特許第6799851号; 米国特許10627316; 欧州特許(独、仏、英)328224; 第特許6562404号; 欧州特許(独、仏、英)15796600.3; 特許第6611610号; US16/452802 [1]は30回以上引用されている論文のCitationを示す。