

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」

研究領域事後評価用資料

研究総括：馬場 嘉信

2025 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.....	18
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.....	37
7. 総合所見	54

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の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出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 CAN CER-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」に係る

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・異分野融合等のさら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21－2.（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

2015年度に終了した国立研究開発法人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」（2008年度～2015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」（2013年度～2017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」（2014年度～2018年度）と国立研究開発法人新エネルギー・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（2014年度～2018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曝露

影響研究費」(1999 年度～2016 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」

(2017 年度発足)

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が、形成過程や生理的な意義等についてはその多くが未解明です。以上を踏まえ、本研究領域では、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 量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所 所長
(領域発足時：名古屋大学大学院工学研究科 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*	東北大学大学院薬学研究科・教授 (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	541
	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	518
	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科・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～人工細胞外小胞への展開	360
	山下 潤	東京大学大学院医学系研究科・特任教授 (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	328
	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	335
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	341
	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	404
	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	267
	華山 力成*	金沢大学ナノ生命科学研究所・教授	微粒子による生体応答の相互作用の解明と制御	498
	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	296
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	355
	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	206

	高野 裕久	京都大学大学院地球 環境学堂・名誉教授 (同・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	302
	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	254
	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	455
			総研究費	5,771

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 (2024 年 11 月 1 日現在)

²: 変更/移動のあった場合、採択時の情報を下段に括弧つきで記載

*: 1 年追加支援課題

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、領域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。

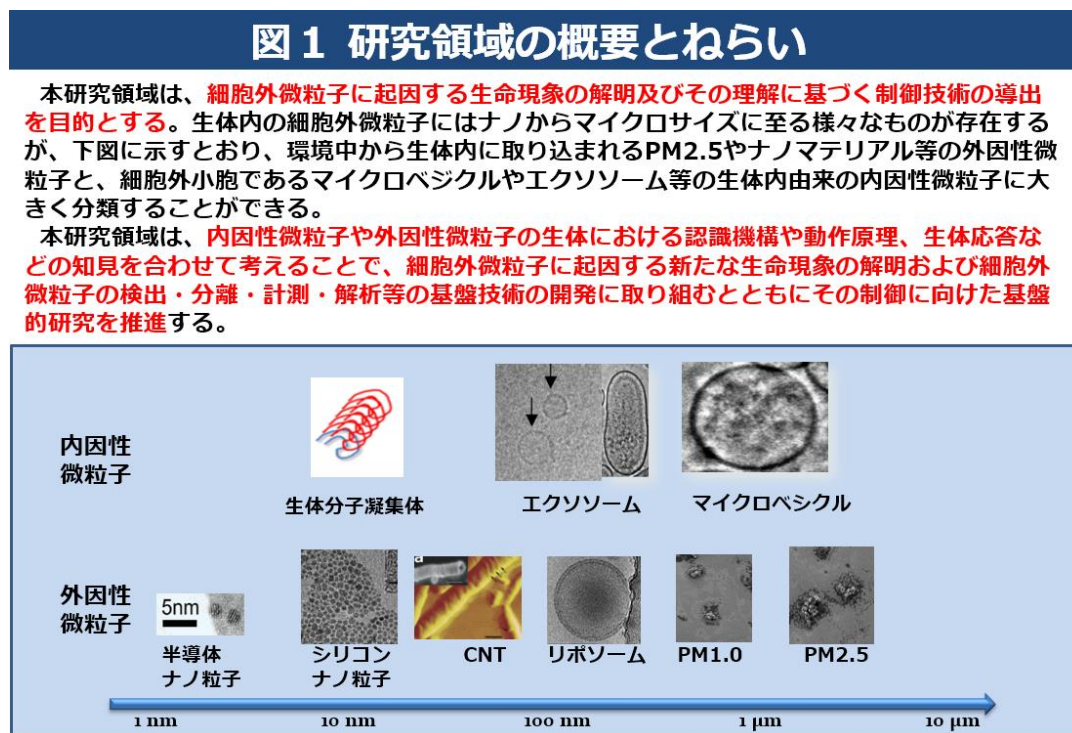
これらの評価により、評価結果の優れた研究チームに対しては、重点配分するとともに、国内外の情勢を踏まえ、顕著な成果が認められる課題で、追加支援により成果の早期実現や高度化、領域貢献が期待できるものについては、総括裁量経費等を活用し予算の追加を行うなど重点配分した。さらに、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) からのプレスリリースなど研究成果の優れている研究チームには優先配分した。領域内共同研究にはさきがけ研究者との共同研究を含め、積極的に追加予算を追加配分した。特に外因性微粒子と内因性微粒子の研究融合が期待される共同研究に重点配分した。さらに、さきがけ研究を終了した研究者の中から、特に優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

各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チームについては、1 年間の追加支援を行った。

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、研究領域の位置づけや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、図1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

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**。



いる。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、図 2 に示す通り、

図 2 本研究領域戦略目標達成に向けた研究領域の3つの柱



「(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。

研究総括は、戦略目標を達成するために、下に示す通り、本研究領域の運営方針を定め、

「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。

(3) 科学技術イノベーション創出に向けて目指したこと。

「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

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。

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、特に力点をお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た。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、3 年間で、17 名のさきがけ研究終了者を採択し、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、さきがけ編入研究者は、極めて優れた研究成果をあげており、CREST 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。

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～2024 年度に、大学院生 10 名を含む 34 名を採択し、多く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用して支援した。CREST 若手チャレンジ採択者も、極めて優れた研究成果をあげており、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ったっては、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 に関しても、粒径 0.1 μ m 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。

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。

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、以下記述の通り、例示も含めてできる限り詳細に示した。

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、以下に示す通り、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を示した。

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

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はチーム構成が極めて重要なために、本研究領域に提案に際しては、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、以下の通り選考方針として示した。

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。

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

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。各年度の採択率は表 1 上段の通りである。

採択した 16 名の研究代表者の所属は表 1 中段の通り、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、50.8 歳（30 歳台 2 名（13%）、40 歳台 6 名（37%）、50 歳台 7 名（44%）、60 歳台 1 名（6%））であった。30 歳台および 40 歳台が半数であった。

表 1

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%
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 %
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 %

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 歳台 8 名（19%）、40 歳台 22 名（54%）、50 歳台 7 名（17%）、60 歳台 4 名（10%）であった。30 歳台および 40 歳台が 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図 3-1 に示す。

図から明らかな通り、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。

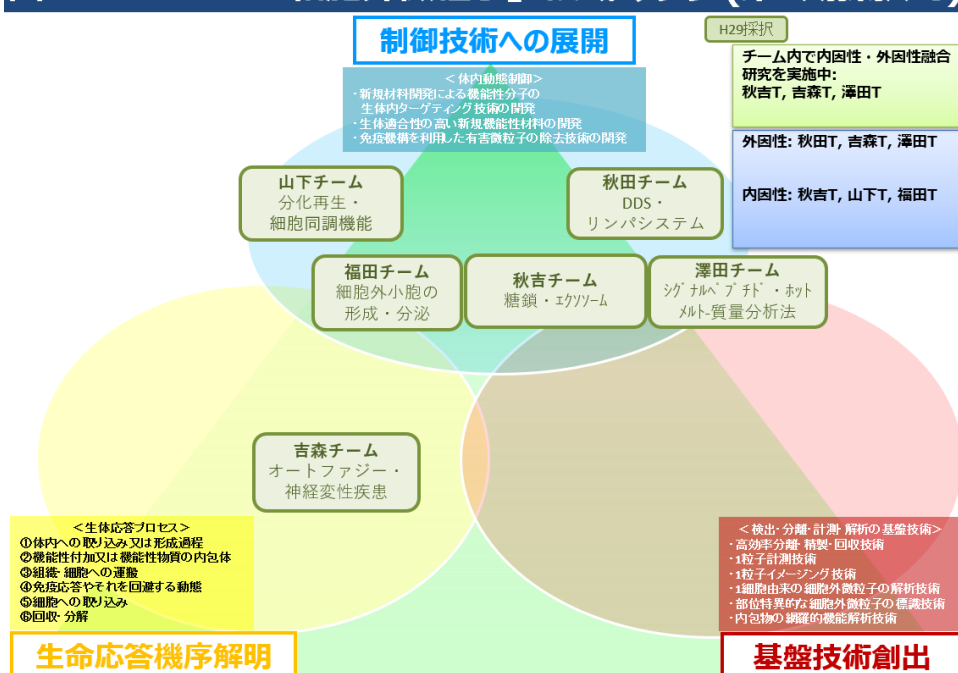
内因性微粒子に重点をおく課題 3 件、外因性微粒子に重点をおく課題 3 件と内因性と外因性の研究領域について、バランス良く採択できた。

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、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

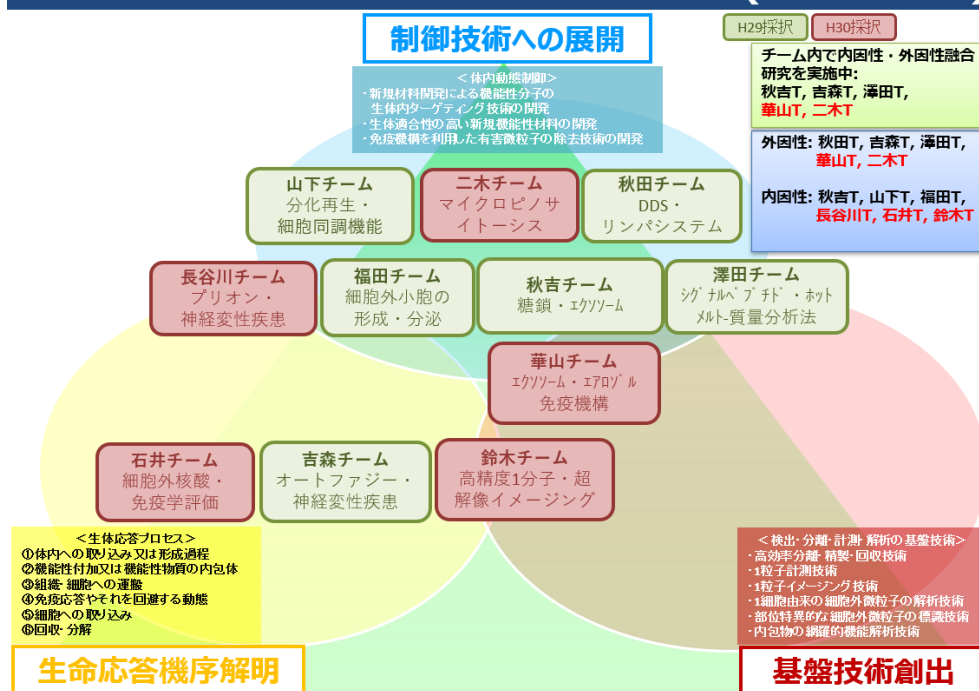
図 3-1 CREST「細胞外微粒子」領域マップ(第1期採択時)



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、図 3-2 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

図 3-2 CREST「細胞外微粒子」領域マップ(第3期採択時)



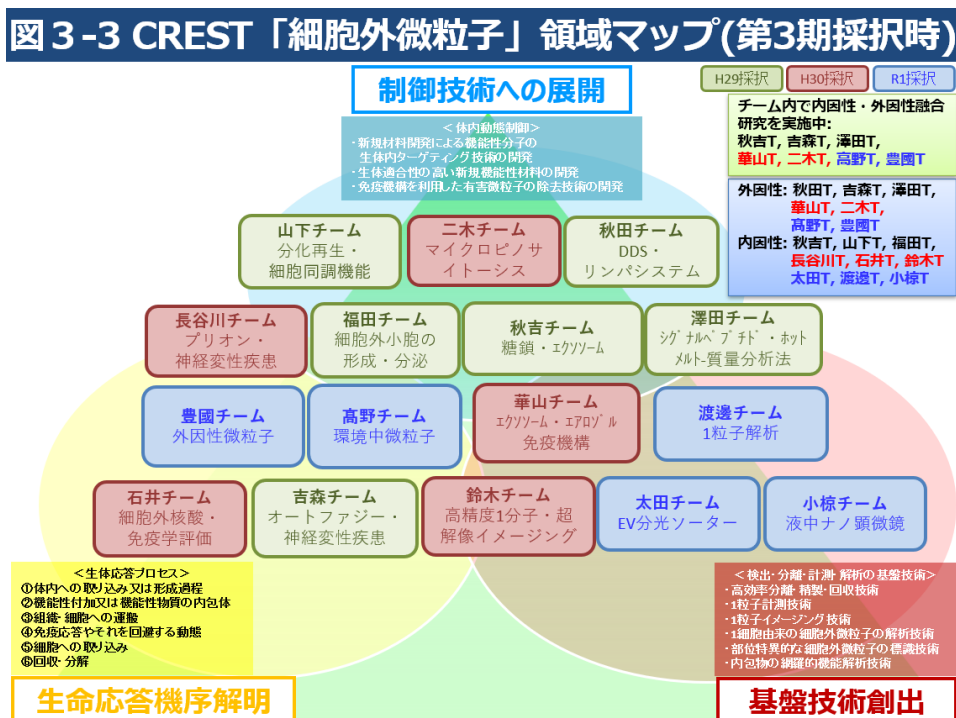
る基盤技術の創出及び高度化」を含む提案が増加した。選考にあったっては、外因性と内因性のバランスも勘案し、戦略目標の達成に必要な不可欠な研究課題を採択することができた。ただし、「細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析に係る基盤技術の創出及び高度化」のテーマを中心とする研究課題と外因性微粒子のうち環境科学を中心とする研究課題の採択は十分ではなかった。

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図 3-3 に示す。

ポートフォリオから明らかとなり、「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となり、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、以下およびポートフォリオに示す 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技術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

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	研究本部顧問		◎	
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

領域アドバイザーの先生方の専門分野、所属等は表 2 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 (図 3-3) から明らかな通り、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、若手研究者の育成等

本資料の p9～p10 に記した運営方針に従って、研究課題評価の項目について、研究総括、領域アドバイザー、JST 領域担当者の合意に基づき以下の通り明確化した。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、図 4 に示す通り、本研究領域における CREST 研究チームとさ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た。

領域会議は次頁表 3

に示す通り実施した。CREST およびさがけの枠にとらわれず、領域会議にはさがけ「生体における微粒子の機能と制御」（さがけ「微粒子」）研究総括中野明彦先生（理化学研究所光量子工学研究センター・副センター長）にご参加いただくとともに、さがけ研究者の参加を促し、第 2 回領域会議以降は、さがけ研究者にも研究紹介する機会を与え、第 4 回

「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

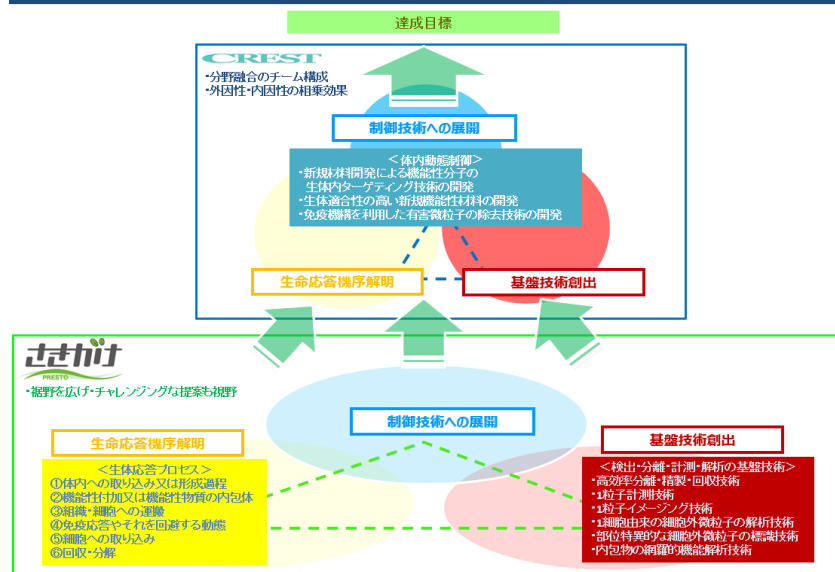
中間評価

- ・ 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。

図 4 CREST/さがけの役割



以降は、一部 CREST・さ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がけ研究者との共同研究を促進した。

後述するさ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とともに、CREST 細胞外微粒子 Young Innovator Award を創設し、これらの優秀な若手研究者を領域会議で表彰した。これらの制度創設により、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・加速するとともに、若手研究者の人材育成を進めた。

本研究領域のサイトビジットは、表4の通り、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

表3 研究領域 領域会議(2017年度～2024年度)

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	研究進捗報告
			2期	5チーム	研究構想説明
			さがけ1期・2期		研究成果報告
2019年度	3期選考				
第3回	2020/01/09-10	東京	1期・2期	11チーム	研究進捗報告
			3期	5チーム	研究構想説明
			さがけ1期・2期・3期		研究成果報告
2020年度	若手チャレンジ制度新設・選考・研究実施、さがけCREST編入制度新設・選考				
第4回	2021/01/06-08	オンライン	1期・2期・3期	16チーム	研究進捗報告
			CREST若手チャレンジ		研究進捗報告
			さがけ1期・2期・3期		研究成果報告
2021年度	若手チャレンジ選考・研究実施、さがけCREST編入選考・研究実施、オンライン若手交流会開始				
第5回	2022/01/31-2/2	浜松	1期・2期・3期	16チーム	研究進捗報告
			CREST若手チャレンジ		研究進捗報告
			CREST編入さがけ1期		研究構想説明
			さがけ2期・3期		研究成果報告
2022年度	若手チャレンジ選考・研究実施、さがけCREST編入選考・研究実施、オンライン若手交流会				
第6回	2023/01/30-2/1	熊本	1期・2期・3期	16チーム	研究進捗報告
			CREST若手チャレンジ		研究進捗報告
			CREST編入さがけ1期		研究構想説明
			CREST編入さがけ2期		研究成果報告
			さがけ3期		研究成果報告
2023年度	若手チャレンジ選考・研究実施、さがけCREST編入研究実施				
第7回	2023/9/6-7	名古屋	2期・3期	10チーム	研究成果報告
			CREST若手チャレンジ		研究進捗報告
			CREST編入さがけ2期		研究成果報告
			CREST編入さがけ3期		研究構想説明
2024年度	若手チャレンジ研究実施、さがけCREST編入研究実施				
第8回	2024/10/3-4	金沢	3期	5チーム	研究成果報告
			CREST若手チャレンジ		研究進捗報告
			CREST編入さがけ3期		研究成果報告

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	東京都総合医学研究所
	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	豊岡チーム	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	豊岡チーム	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)

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た（表 4）。

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項目の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。

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・事後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。

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、中間評価等を行った。特に、領域会議、サイトビジットにおいては、領域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。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、研究のさらなる進展・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た。

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。

さらに、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、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、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た。

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「集団微生物制御プロジェクト」の野村暢彦研究総括（筑波大学生命環境系・教授）による特別講演を実施した。さらに、CREST・さきがけ ライフ系領域横断シンポジウムを COVID-19 関連研究について、CREST「コロナ基盤」、CREST「1 細胞」、CREST「多細胞」、CREST「ゲノム合成」、さきがけ「ゲノム合成」、さきがけ「パンデミ

ック社会基盤」と連携して実施し、COVID-19 の領域間協同研究を加速した。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、領域内共同研究および領域間共同研究により、表 5 に示す特筆すべき研究成果が得られている。

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、次頁図 5 に示す通り制度設計し、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た。

本制度においては、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、二次申請を実施した。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た。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研究総括からの評価コメント等に基づいて、採択者を決定した。

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-WIP1 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(さきがけ)
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(さきがけ)

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にある通り、3年間で17名のさがけ研究終了者を採択するとともに、CREST細胞外微粒子 Young Innovator Awardを創設し、これらの優秀な若手研究者を領域会議で表彰した。さがけ編入研究者は、研究領域の研究チームの主たる共同研究者として参画することで、表6の特筆すべき成果に示

す通り、極めて優れた研究成果をあげており、CREST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。

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に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（次頁図6）。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

図5 本研究領域 さがけ「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（さがけ研究者より約書提出）
8月19日：候補者の選出@さがけ領域会議
8月25日：CRESTチームへ候補者の約書提示
さがけ研究者とCRESTチームによる共同研究立案
11月25日：二次申請（さがけ研究者・CRESTチームより共同研究立案）
二次選考：さがけ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)、龍崎泰(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)
さがけ研究者	佐藤 好隆(名古屋大学) CREST豊田チーム
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)
さがけ研究者	岡本 章玄(物質・材料研究機構) CREST豊田チーム
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]
さがけ研究者	岡本 章玄(物質・材料研究機構) CREST豊田チーム
特筆すべき成果	Carbon nanotube recognition by human Siglec-14 provokes inflammation <i>Nature Nanotech.</i> , 18, 628 (2023) [17]
さがけ研究者	中山 勝文(立命館大学) CREST豊田チーム
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。

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た。

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～2024 年度に、大学院生 10 名を含む 34 名を採択し、領域会議において CREST 細胞外微粒子 Young Innovator Award を授与するとともに、JST からの支援と総括裁量経費を活用して支援した。CREST 若手チャレンジ採択者も、表 7 にまとめた特筆すべき成果にあるように、極めて優れた研究成果をあげており、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推進され、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た。

本研究領域は、コロナ禍において、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、オンライン若手交流会

図 6 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。

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・交流を進めた。

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た。

本研究領域の若手研究者は、前述のさきがけ編入や若手チャレンジ等において支援することにより、非常に優れた研究成果をあげたことが評価されて、CREST 期間中に、9名の准教授等が教授に昇任、13名の助教等が准教授に昇任しており、本研

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	→	和歌山県立医科大学 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

究領域は、細胞外微粒子領域の人材育成に大きく貢献している（表8）。

本研究領域は、国際連携を加速するためのマネジメントとして、CREST の国際強化支援策への各研究チームからの提案を奨励・支援することで、国際会議におけるシンポジウム開催や国際共同研究を加速し、*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 120, e2308088120 (2023)などの優れた国際共著論文の出版につながった。

(2) 研究領域中間評価結果への対応

研究領域の中間評価結果において、以下のご指摘をいただいた。

「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。」

本研究領域は、中間評価におけるご指摘に応えるために、中間評価以降に、さらに独創的で国際的に高い水準の研究成果を得るとともに、経済的、社会的・公共的価値の創造に結びつける研究成果をあげることで、科学技術的、経済的、社会的、公共的に大きなインパクトを世界に与えるような研究開発を加速することにより、以下に記載の極めて優れた研究成果を多数得るとともに、ベンチャー起業、細胞外微粒子創薬、細胞外微粒子解析装置実用化等の社会実装を進めた。

本研究領域の研究成果は、「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」において詳細に述べるが、総発表論文数は、1,118 報（領域中間評価時点 449 報）にのぼっており、代表的な論文だけでも、以下に示すように、多くの *Nature*, *Science*, *Cell* およびそれらの姉妹誌と各分野のトップ国際学術誌に掲載されるのみならず、既に 400 回以上引用されている論文（[] は、2024 年 12 月 1 日時点で 30 回以上引用されている論文の Citation を示す）もあるなど、Citation の高い論文が多いことから明らかなとおり、独創的で国際的に極めて高い水準の研究成果が非常に多く得られている。本研究領域の研究成果は、細胞外微粒子の研究において、多くの新しい概念の提案、生体応答におけるメカニズムの解明、基盤技術の開発につながっており、科学技術的な独創性・先行性・優位性が極めて高く、科学的に非常に大きなインパクトを世界に与えている。

本研究領域の代表的な論文：*Nature Comm.*, 9, 435 (2018) [150], *Science*, 364, 677 (2019) [58]; *Nature*, 580, 283 (2020) [357]; *Nature*, 585, 464 (2020) [439]; *Nature Cell Biol.* 22, 1252 (2020) [130]; *Adv. Funct. Mater.*, 30, 1910575 (2020) [77]; *Science Adv.* 6, aay0888 (2020) [42]; *Nature*, 598, 359 (2021) [431]; *Blood*, 138, 1490 (2021) [69]; *Commun. Biol.*, 4, 476 (2021) [140]; *Nature*, 601, 139 (2022) [146]; *Nature*, 605, 310 (2022) [95]; *Nature*, 609, 754 (2022) [49]; *Nature*, 610, 791 (2022) [178]; *Cell*, 185, 3992 (2022); *Nature Comm.*, 13, 4157 (2022); *Nature Comm.*, 13, 5207 (2022); *Science Adv.*, 8, abo 2658 (2022); *Nature*, 620, 898 (2023) [38]; *Nature Nanotech.*, 18, 628 (2023); *Nature Nanotech.*, 18, 1492 (2023); *Nature Comm.*, 14, 4675 (2023); *Science Adv.*, 9, adg3193 (2023); *Nature*, 634, 662 (2024); *Cell*, 187, 6882 (2024); *Lancet Infect. Dis.*, 24, E82 (2024); *Nature Cell Biol.*, 26, 1447 (2024) [46]; *Nature Cell Biol.* 26, 1558 (2024); *Nature Comm.*, 15, 1622 (2024); *Nature Comm.*, 15, 3816 (2024); *Nature Comm.*, 15, 7638 (2024); *Nature Comm.*, 19, 9777 (2024)

本研究領域の研究成果は、細胞外微粒子の研究において、本研究領域研究による新概念提案、メカニズム解明、疾患の病態解明等をまとめた表 9 および本研究領域成果の社会実装の表 10 に示す通り、多くの新しい概念の提案、生体応答におけるメカニズムの解明、がん・認知症・動脈硬化症などの病態解明、基盤技術の開発、医薬品や医療機器導出等医療分野への展開につながっており、科学技術的な独創性・先行性・優位性が極めて高く、科学的に非常に大きなインパクトを世界に与えるのみならず、経済的・社会的・公共的価値の創造に結びつける研究成果が得られている。

表9 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opathy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、ムコリビドーシス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することを解明 ・炎症を引き起こす細胞外微粒子の化学的特徴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 ・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
豊國T	・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	・mRNACyaria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	・細胞外核膜や細胞外核膜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膜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・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ソリン脂質が遊離し、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、リソリン脂質やレソ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関連することを解明
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

本研究領域は、科学的に非常に大きなインパクトを与えたのみならず、研究成果の社会実装・社会還元のために、知財の獲得にも積極的に取り組み、国内外特許出願総数は 114 件

(領域中間評価時点 57 件) にのぼっており、各分野における基本特許が国内外で多く出願・登録されるなど、経済的、社会的・公共的価値の創造に結びつく研究成果が得られている。

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	・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
華山T	・「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
	・エクソソーム分泌促進剤発売(日産化学)
秋吉T	・MagCapture Exosome Kit 発売(富士フイルム・和光純薬)
	・高品質エクソソーム精製カラム発売(富士フイルム・和光純薬)
山下T	・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
	・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
二木T	・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
	・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	・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
豊田T	・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)
豊田T	・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	
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
	・生体外微粒子細胞嚥下評価システム発売(東京ダイレック)
太田T	・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
高野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
渡邊T	・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
高野T	・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
渡邊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)
渡邊T	・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)
	・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
渡邊T	・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))

本研究領域は、これらの基本特許に基づき、細胞外微粒子における研究成果の社会実装を進めた。本研究領域の社会実装の表 10 に示すとおり、6 チームが 6 社のベンチャーを起業しており、渡邊チームのベンチャーは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の実用化を進めるなど、研究成果の社会実装を推進している。

細胞外微粒子領域の創薬や細胞外微粒子材料等の社会実装において、秋田チームは、開発した脂質ナノ粒子である ssPalm0-Phe を既に世界発売しており、他の研究成果についても、mRNA ワクチン開発・社会実装に向けた研究開発を進めている。また、華山チームは、エクソソーム分泌促進剤、MagCapture Exosome kit および高品質エクソソーム精製カラムを既に発売しており、さらに、エクソソーム創薬にむけた 6 社との産学協同研究を推進するなど、エクソソーム創薬をリードしている。二木チームは、高効率細胞内導入ペプチドを既に販売している。長谷川チームは、患者脳由来タウ線維のタウ凝集細胞モデルおよび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技術移転・特許実施許諾しており、認知症の創薬に向けた研究開発を推進している。豊國チームは、フェルトーシス認識モノクローナル抗体を既に発売し、カーボンナノチューブデバイス、マキシン分散技術の実用化のための共同研究を推進している。

細胞外微粒子解析装置等の社会実装においては、図 7 の通り、渡邊チームは、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 法に基づく基礎研究用のウイルス等の自動小型検出装置を企業と共同開発し、2025 年に上市予定である(図 7 左上)。また、SATORI 法の医療分野等への応用に向けて、臨床研究体制を整備し、多施設臨床性能試験を進めるなど研究開発を加速している。また、前述のベンチャーから、1 分子プロファイリング技術の実用化を進めている。華山チームは、細胞外微粒子の 1 粒子解析装置を企業と共同開発中であるとともに、日本発革新的エクソソーム創薬実現にむけた研究開発を加速している。さ



らに、生体外微粒子細胞曝露評価システムおよびエアロゾル制御装置を既に発売しており、実大気微粒子分級捕集システムも発売予定である（図7右上）。太田チームは、**世界最速・大量細胞外小胞解析装置の実用化**進めているのに加え、ナノ粒子解析技術、非標識光スペクトル微生物解析技術等の社会実装を目指して、多くの産学連携を推進している（図7左下）。

小椋チームは、**高機能走査電子誘電率顕微鏡の市販用プロトタイプ**を企業と共同開発しており、**2023年度に上市**している（図7右下）。秋田チームは、**ベンチトップ型ナノ粒子作製装置**を北大発ベンチャーから既に実用化している。

本研究領域は、研究領域中間評価結果への対応により、細胞外微粒子研究の様々な分野において、社会実装・社会還元が可能な研究開発目標を明確化するとともに、具体的な道筋を示しており、様々な疾患の病態解明につながる優れた研究成果に基づいて、上記の通り、多くのベンチャー起業ならびに、創薬、細胞外微粒子材料の社会実装から、細胞外微粒子解析装置や医療機器の開発を強力に推進している。

(3) その他マネジメントに関する特記事項（人材育成等）

前述の通り、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。本研究領域は、JSTからのプレスリリース実施など研究成果の優れている研究チームには研究費を優先配分するという運営方針により、研究チームのプレスリリースを促進するマネジメントを実施し、JST領域担当者と研究チームの連携により、JSTを通じたプレスリリース等を積極的に推進することにより、本研究期間内に229件もテレビ・新聞報道およびプレスリリースを実施した（表11）。

主な報道に示すとおり、NHK、テレビ朝日、フジテレビ、TBS、日本テレビなどの全国放送での報道に加え、朝日新聞、毎日新聞、読売新聞、日本経済新聞などの新聞報道や、多くのWebニュースなどを通して社会に広く情報発信・アウトリーチを推進した。さらに、社会的・経済的価値の創造に大きく貢献できる成果を多くあげており、これらの成果は、既に、企業等との連携やベンチャー起業により実用化し、市販品も国際的に販売され、テレビ・新聞・Webニュースなどで報道されるなど、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。

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、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
2021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
2022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
2023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
2024年	

これらの積極的な報道・アウトリーチにより、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も多く実施しており、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。

これらの研究成果は、科学的・技術的な貢献と社会的・経済的な貢献が、高く評価されており、表 12 にまとめた代表的な受賞・受章に示す通り数多くの受賞者・受章者を輩出した。本研究領域は、JST を通じて、研究者を文部科学大臣表彰に推薦するなど、研究代表者や若手研究者が

様々な賞を受賞することを目指したマネジメントを実施することで、代表的な受賞・受章に示す通り、研究代表者および主たる共同研究者や若手研究者は、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・学会賞をはじめ、

表12 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, 2022
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

257 件もの賞等を受章・受賞している。

本研究領域は、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するためのマネジメントとして、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、研究総括、領域アドバイザー、研究代表者が、38 件以上にわたり積極的に組織してきた。

内因性微粒子を中心に研究発表・議論する学会では、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に加え

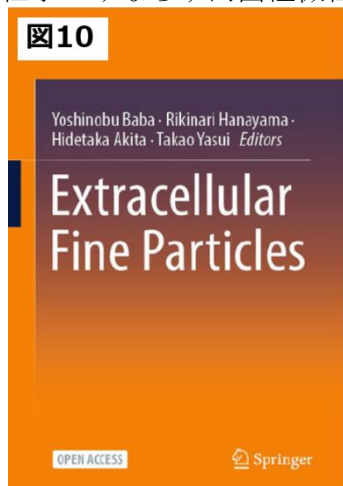
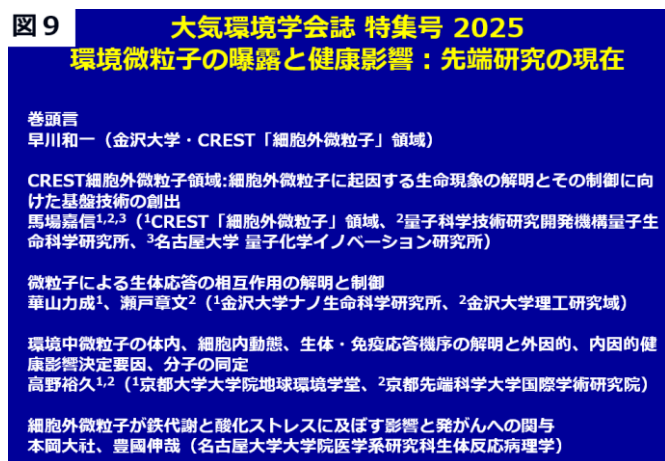
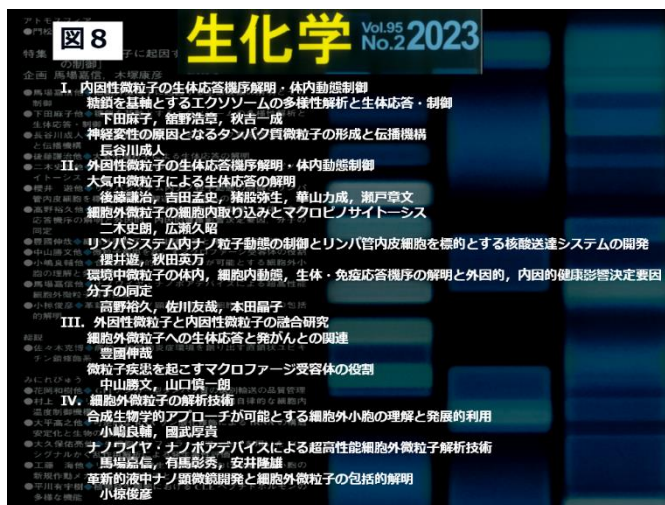
て、外因性微粒子を中心に研究発表・議論する学会である日本薬学会、大気環境学会、日本微量元素学会、日本色素細胞学会、日本 NO 学会、日本製粒物理学会、日本 DDS 学会等および細胞外微粒子の検出・分離・計測・解析技術を中心に研究発表・議論する学会である日本分析化学会、日本生物物理学会等において、シンポジウムを実施することにより、異分野との融合・連携・協力を推進した。さらに、細胞外微粒子の医学・創薬応用を目指して、日本癌学会、日本病理学会、日本がん予防学会、日本疫学・分子疫学研究会、日本生理学会、日本解剖学会、日本酸化ストレス学会、日本抗加齢医学会、日本 Cell Death 学会、日本薬学会、日本 DDS 学会等において、本研究領域の最先端研究成果を発表するシンポジウムを 38 件以上にわたり実施することで、外因性微粒子と内因性微粒子の融合研究分野の開拓と研究成果の医療・創薬応用を加速した。

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、米国がん学会、磁性微粒子国際会議等でシンポジウムを開催した。特に、2021 年の PACIFICHEM 2021 においては、研究総括が Organizer となり、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参加し、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。

PACIFICHEM 2021 は、コロナ禍の影響で、残念ながらオンライン開催であったが、次回の PACIFICHEM 2025 は、2025 年 12 月 15～20 日にハワイで開催予定である。本研究領域は、2025 年 3 月末に終了予定であるが、本研究領域に参画している CREST・さきがけの研究者の先生方のご賛同を得て、研究総括が、Organizer として PACIFICHEM 2025 に細胞外微粒子のシンポジウムを提案しており、本提案は採択され、2025 年 12 月 15 日～16 日にホノルルコンベンションセンターにおいて、シンポジウムを開催予定であり、本研究領域の研究成果を、世界最大の国際会議において世界に大きくアピールする予定である。

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、国内外学術誌および著書等において、総説・解説等を 382 件出版している。さらに、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、融合研究領域の開拓のためのマネジメントとして、研究総括、領域アドバイザー、研究代表者が、企画・編集などをつとめ、週刊医学のあゆみ、*The Journal of Biochemistry, Drug Delivery System, Archives of Biochemistry and Biophysics*, 実験医学、生化学、大気環境学会誌等の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、「エクソソーム実験ガイド」、「AI・ナノ・量子による超高感度・迅速バイオセンシング」などの単行本の執筆・編集出版を行った。

さらに、本研究領域の集大成として、内因性微粒子研究の中心学会である日本生化学会の学会誌・生化学 95, pp. 133-216 (2023)に、研究総括が、細胞外微粒子領域特集号を企画・編集し、内因性微粒子のみならず外因性微粒子およびそれらの融合研究を含んだ研究成果について、12 件の総説・開設を出版し、本研究領域の研究成果を大きくアピールした (図 8)。さらに、外因性微粒子研究の中心学会である大気環境学会誌において、研究総括および領域アドバイザーの早川和一先生 (金沢大学・名誉教授) が、環境微粒子の曝露と健康医療: 先端研究の現在について特集号を企画・編集し、2025 年に出版する予定であり、外因性微粒子のみならず内因性微粒子およ



びそれら

の融合研究の研究成果についての 4 件の総説・開設を出版し、大気環境関連の学会においても、本研究領域の研究成果をアピールする予定である (図 9)。

さらに、PACIFICHEM の細胞外微粒子のシンポジウム等の国際的なアウトリーチ活動により、Springer Nature 出版社より、細胞外微粒子の単行本出版の招待があり、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た世界初の細胞外微粒子の単行本を企画・編集・出版した (図 10)。

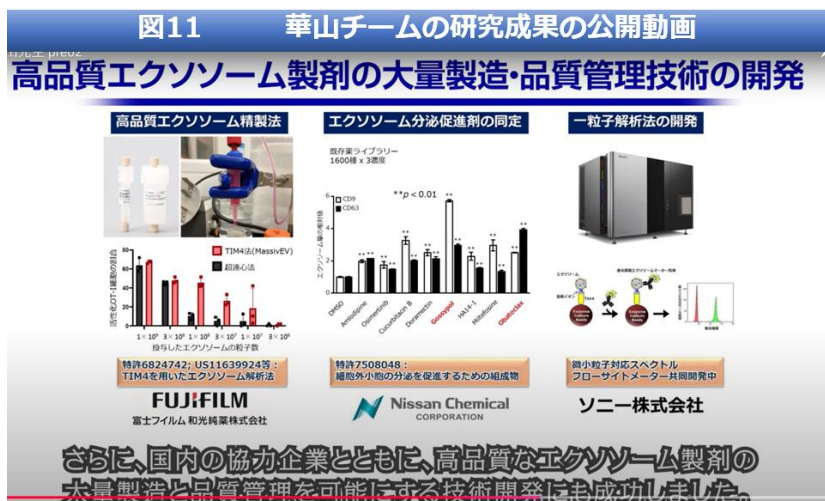
本単行本は、研究総括に加えて、CREST 研究代表者である華山先生、秋田先生とさきがけ研究者である安井先生が Editor として企画・編集し、CREST およびさきがけ研究者ならびに領域アドバイザーに総説・解説を執筆依頼し、表 13 に示す通り、全 19 章、約 400 ページの大著として出版した。本単行本は、内因性微粒子と外因性微粒子の両者についての細胞

表13 Extracellular Fine Particles, Springer Nature, 2024
Eds.: Y. Baba, R. Hanayama, H. Akita, T. Yasui

1. Biogenesis of endogenous fine particles		
Fukuda, Mitsunori	Tohoku University	Mechanisms of asymmetrical exosome release from polarized epithelial cells: implications for the molecular basis of <u>exosomal</u> heterogeneity
Oneyama, Chitose	Aichi Cancer Center	Elucidation of the mechanisms that regulate the quantity and quality of exosomes un cancer
Kizuka, Yasuhiko	Gifu University	Glycan remodeling by small extracellular vesicles
Hanayama, Rikinar	Kanazawa University	Neurodegenerative disorder and fine particulate matter
Yoshimori, Tamotsu	Osaka University	Pathways to repair or remove lysosomes damaged by extracellular fine particles
Okamoto, akihiro	Hokkaido University	Harnessing DNA and Energy Cargo: Unveiling the Active Biogenesis and Applications of Bacterial Extracellular Vesicles
Shiba, Kiyotaka	The Cancer Institute of JFCR	Particulars of Oral Cavity
2. Exogenous fine particles		
Akita, Hidetaka	Chiba University	Control of the particle trafficking and dynamics of the lymphatic system and of the cellular microenvironment
Takano, Hirohisa	Kyoto University	Relationship between bio-distribution of environmental particles and induction of biological and immune response in the respiratory system
Ogura, Toshihiko	AIST	Direct observation of biological fine particles in water by scanning electron assisted dielectric microscopy
Tovokuni, Shinya	Nagoya University	Extracellular fine fiber-induced carcinogenesis and its prevention
Kuroda, Etsushi	Hyogo College of Medicine	Analysis of immune responses induced by inhaled fine particulates.
Ichihyanagi, Yuko	Yokohama National University	Magnetic nanoparticles for diagnostics and therapy
3. New technologies for fine particle analysis		
Suzuki, Kenichi	Gifu University	Membrane dynamics of exosomes as revealed by sin-gle-molecule imaging
Ota, Sadao	The University of Tokyo	High dimensional cytometry for studying heterogeneous small particles
Watanabe, Rikiya	RIKEN	Toward Digital Bioanalysis of Extracellular Vesicles
Futaki, Shiroh	Kyoto University	Macropinocytosis and the related actin-driven cellular uptake pathways for extracellular fine particles
Yasui, Takao	Tokyo Institute of Technology	Extracellular vesicle isolation and analysis using nanowires
Tokeshi, Manabu	Hokkaido University	Engineered and artificial exosomes for non-viral drug delivery nanocarriers

外微粒子の生体応答機序解明、基盤技術開発、制御技術開発を全て含んでおり、本研究領域の優れた研究成果を世界にアピールする、世界初の細胞外微粒子の単行本である。さらに、研究総括裁量経費を活用することで、全ての章を Open Access 化しており、世界中から多くのアクセスが期待されるものであり、世界の細胞外微粒子研究をさらに発展させるのに大きく貢献するものである。

本研究領域は、研究課題中間評価および事後評価において、最高評価である A+ を受けた研究チームの研究成果



の公開動画について、研究総括裁量経費を活用して作成し、JST のホームページ等を通じて公開し、今後の社会実装に向けた取り組みを加速している（前頁図 11）。

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、既に多く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。

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、本研究領域期間内（2024 年 12 月 1 日時点）に、論文総数 1,118 報（領域中間評価時点 449 報）、国内外特許出願総数 114 件（領域中間評価時点 57 件）、国内学会口頭発表総数 1,623 件（うち 900 件招待講演（領域中間評価時点：国内学会口頭発表総数 607 件（うち 335 件招待講演））、国際学会口頭発表総数 520 件（うち 366 件招待講演（領域中間評価時点：国際学会口頭発表総数 259 件（うち 191 件招待講演））、書籍・総説等 382 件、受賞 257 件、テレビ・新聞報道等 229 件、学会等シンポジウム・ワークショップ開催 220 件などの優れた研究成果をあげた。

本研究領域は、独創的で国際的に極めて高い水準の研究成果を数多くあげるのみならず、経済的社会的・公共的価値の創造と社会実装につながる研究成果が多く得られている。これらの研究成果のうち代表的な成果について、(1)細胞外微粒子の生体応答機序解明と制御技術への展開、(2)細胞外微粒子の基盤技術創出と生体応答機序解明・制御技術への展開に関して、以下に詳細を記す。

(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

細胞外微粒子の生体応答機序解明と制御技術への展開に関して、独創的で国際的に極めて高い水準の研究成果および経済的社会的・公共的価値の創造と社会実装につながる研究成果について、(1)-1. 内因性微粒子を基盤とした研究成果、(1)-2. 外因性微粒子を基盤とした研究成果、(1)-3. 内因性微粒子と外因性微粒子の融合研究を基盤とした研究成果のそれぞれに代表的な成果について詳細を説明する。

なお、引用している論文の後に記載した[]は、2024 年 12 月 1 日時点で 30 回以上引用されている論文の Citation を示す。

(1)-1. 内因性微粒子を基盤とした研究成果

秋吉チームは、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 100nm 程度の細胞外小胞であり、内部には、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、糖鎖を基軸としてエクソソームの多様性を解明するとともに、エクソソームの生体応答解明と制御を目的として研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた (図 12)。エクソソーム表層

糖鎖解析のための超高感度レクチンマイクロアレイを開発し、エクソソーム集団の糖鎖プロファイリングパターンが、細胞外小胞の多様性、不均一性の新規指標として有用で

図12 研究課題名 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」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ァイリング手法を確立し、エクソソームの多様性、不均一性の指標として、表層糖鎖パターンが有用であることを明らかにした。この手法を利用して、間葉系幹細胞やiPS細胞の新規分化マーカーレクチンの発見や疾患診断への有用性を見いだした。また、糖鎖認識を利用したレクチン固定化高分子カラムや陰イオン交換法を利用した新規エクソソーム分離法を見出し、細胞外小胞サブクラス分離による機能性エクソソームの新規大量分取法を開発し、今後の医療応用に向けた重要な基盤技術となり得る。

今後の展開等

本手法は様々な生命現象(老化、免疫など)や疾患における、エクソソーム糖鎖機能の解明や新規なマーカー探索に有用である。さらに、ドラッグデリバリーシステム(DDS)や再生医療応用における品質管理などへの波及効果は大きい。

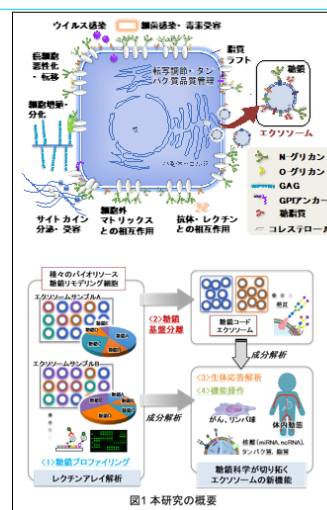


図1 本研究の概要

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。

あることを世界に先駆けて明らかにした。糖鎖遺伝子操作により糖脂質リモデリングエクソソームの構築に成功し、転移性の高い GD2 高発現細胞から産生されるエクソソームは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明らかにした。さらに、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明らかにした。また、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示した。さらに、レクチン固定化スポンジモノリスカラムを開発し、糖鎖認識を利用した新規分離精製手法を開発するとともに、限外濾過法と陰イオン交換法を用いた機能的な高純度エクソソームの大量調製法を開発した。これらの

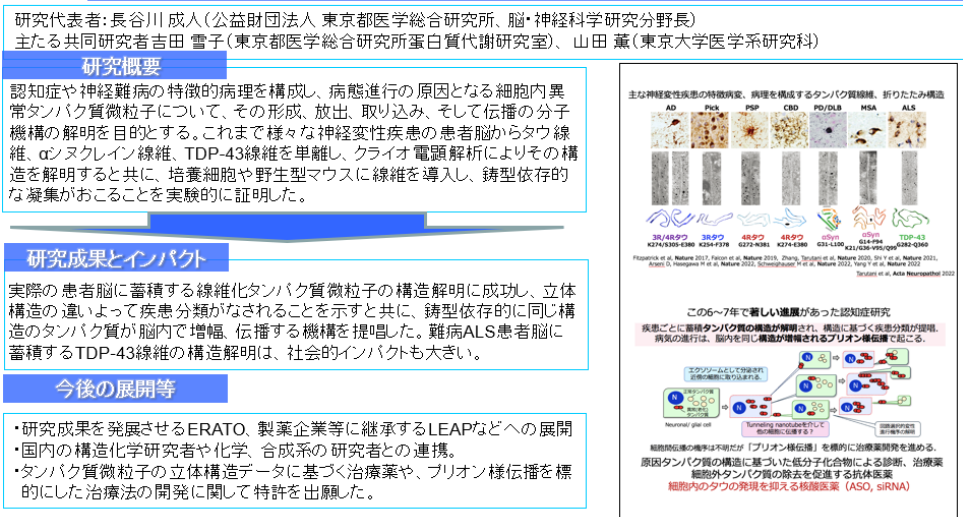
成果は、*Nature Comm.*, 9, 435 (2018) [150], *Small Met.*, 6, e2100785 (2022), *J. Extracell. Ves.*, 11, e12205 (2022) などをはじめとしたインパクトの高い論文として発表し、非常に多くの Citation を得るのみならず、特願 2018-14320；特願 2019-124875；特願 2019-142358 など特許出願にもつながっており、国際的に極めて高く評価されている。領域内外の研究者や企業との積極的な連携により、科学技術イノベーションにつながる成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。今後は、これらの優れた研究成果をさらに発展させることにより、糖鎖を基軸としたエクソソーム工学の進展と医学・生命科学の分野への大きな貢献が期待される。

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するのみならず、AMED「再生医療実用化研究開発事業」に採択され、エクソソームの臨床応用を推進するなど、領域内外の研究者や企業との積極的な連携により、科学技術イノベーションにつながる成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。今後は、これらの優れた研究成果をさらに発展させることにより、糖鎖を基軸としたエクソソーム工学の進展と医学・生命科学の分野への大きな貢献が期待される。

長谷川チームは、細胞外微粒子の一つであるタンパク質会合体による微粒子の研究において、世界を先導する研究を展開している (図 13)。

内因性微粒子は、エクソソームのように生体膜内に核酸やタンパク質を内包するものだけでなく、

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



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。

に示すようにタンパク質や核酸の会合体なども含まれる。長谷川チームは、神経変性の原因となるタンパク質微粒子の形成と伝播機構の解明を目的として研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。

神経変性疾患におけるTDP-43、 α シヌクレインおよびタウなどの異常タンパク質微粒子

の構造に関して、クライオ電子顕微鏡に基づく国際共同研究により、世界的に傑出した研究成果をあげていることは、極めて高く評価できる。これらの研究成果に基づいて、パーキンソン病やレビー小体型認知症と多系統萎縮症患者脳に蓄積する α シヌクレイン線維の構造解析が実現できたことにより、 α シヌクレイン蓄積病の診断、治療につながる成果が得られている。さらに、タウオパチー患者脳由来のタウ線維による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、伝播することを明らかにした成果は、病態機序の解明、診断法の開発、凝集阻害薬、核酸医薬などの治療法の開発に大きく貢献するものである。これらの研究成果は、*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)など多くの極めてインパクトの高い論文として発表し、極めて多くのCitationを得るのみならず、米国特許出願16/805203; 特願2023-140316; 特願2023-108532等の国内外特許を出願するなど、国際的に極めて高く評価されており、科学技術イノベーションにつながる成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。これらの研究成果に基づいて、既に、患者脳由来タウ線維のタウ凝集細胞モデルを企業に技術移転したのに加え、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特許実施許諾するなど、神経変性疾患における予防・治療法の開発を加速している。

福田チームは、細胞外小胞の異質性を生み出す分子機構の解明を目指すとともに、人工細胞外小胞への展開を目的として研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた (図 14)。

上皮細胞を用いて、頂端膜と側底膜から放出される組成の異なるエクソソームの形成・輸送・分泌の分子機構の違いを世界に先駆けて解明するなど優れた成果を上げ

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所 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。

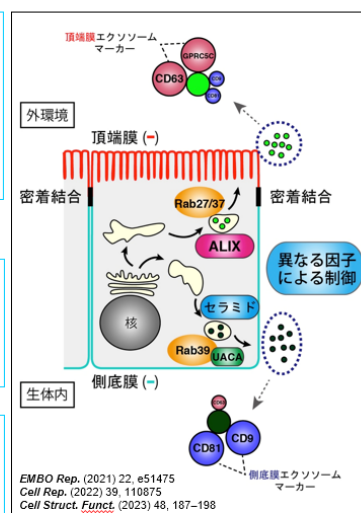
研究成果とインパクト

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ノックアウ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の解析ツールであり、様々な小胞輸送経路の解析に有用であることから、今後、当該研究分野の発展に大いに貢献するものと考えられる。

今後の展開等

Rab39Bの変異でパーキンソン病などの神経変性疾患が発症することから、正常な神経機能におけるエクソソームの重要性が今後明らかになるものと期待される。また、上記の解析ツールに関して、国内外の多くの研究者と複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。

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。



た。頂端膜エクソソームでは、ALIX 依存的な内腔小胞の形成、側底膜エクソソームではスフィンゴミエリナーゼ/セラミド代謝依存的な内腔小胞が形成されることを世界で初めて明らかにした。さらに、上皮細胞の頂端膜と側底膜エクソソームの元となる多胞体の細胞膜への輸送に異なるセットの Rab 分子 (Rab27/37 と Rab39) が関与することを明らかにし、特に側底膜エクソソームの分泌には Rab39-UACA-BORC 複合体が機能することを見出すとともに、Rab ノックアウト細胞株を開発し、Rab6 が基底膜成分を含む可溶性蛋白質の分泌全般に必須であることを見出すなど、多くの国際的に高く評価される優れた成果が得られた。また、抗原を取り込ませた被膜小胞を樹状細胞に取り込ませることで、細胞傷害性 T 細胞を介した細胞性免疫を誘導できることを明らかにしており応用展開が期待される。これらの研究成果は、*J. Cell Biol.* 218, 2035 (2019) [60]; *EMBO Rep.*, 22, e51475 (2021); *Cell Rep.*, 39, 110875 (2022); *EMBO Rep.*, 24, e54701 (2023) などインパクトの高い論文として発表し、多くの Citation を得るのみならず、国際的に極めて高く評価されている。領域内外の研究者との積極的な連携により、科学技術イノベーションにつながる成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。今後、細胞外小胞の異質性を生み出す分子機構のさらなる解明につながる研究を展開することにより、細胞外微粒子の科学のフロンティアをさらに開拓することが期待される。

(1)-2. 外因性微粒子を基盤とした研究成果

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、細胞外微粒子のオートファジーによる応答など細胞外微粒子の生体応答

の解明を目指して研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する優れた成果が得られた (図 15)。

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

図15 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)

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(リソソーム)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。

研究成果とインパクト

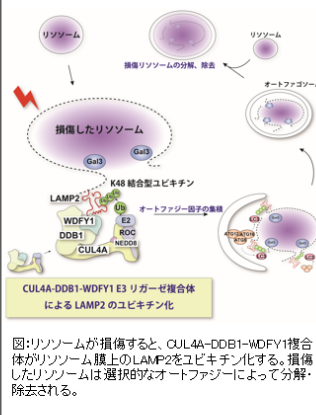
本研究成果により、リソソーム膜が損傷するとリソソーム膜タンパク質のLAMP2がCUL4A複合体によってユビキチン化され、損傷リソソームはオートファジーにより除去されることがわかりました。リソソーム膜は、尿酸結晶やアミロイド繊維などの刺激性微粒子によって損傷されると言われていますので、アルツハイマーなどの神経変性疾患や糖尿病などのアミロイド繊維関連疾患の発症機構の解明に貢献すると期待されます。また近年、損傷リソソームの増加が老化の要因であることが報告されていることから、老化進行の理解にもつながると期待されます。

今後の展開等

損傷リソソームの認識にはユビキチン化が必要であることを今回明らかにしましたが、脱ユビキチン化反応もまた選択的な損傷リソソームの除去に重要であることが報告されています。我々は脱ユビキチン化に関与する因子やその他の候補因子の同定に成功しています。領域内外と連携して(国際連携を含む)、細胞外微粒子により誘導されるリソソーム損傷における分子機構がさらに明らかになると期待されます。

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

一線損傷の認識に必要なユビキチン化酵素の発見



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。

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明らかにした。さらに、リソソームの損傷を認識しオートフォ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明らかにした。また、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した。また、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見出した。TRPML1 の活性化は 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ために、TRPML1 のアゴニスト開発などにより、リソソーム病治療へと応用可能な成果である。これらの研究成果は、*Nature Cell Biol.* 22, 1252 (2020) [130]; *Nature Cell Biol.* 26, 1558 (2024); *Cell Rep.*, 40, 11349 (2022); *Autophagy*, 17, 2962 (2021) [64]; *Acta Neuropathologica.*, 145, 573 (2023) など極めてインパクトの高い論文として発表し、非常に多くの Citation を得るのみならず、PCT/JP2021/033391 ; PCT/JP2021/033389 ; PCT/JP2021/013879 ; PCT/JP2019/029502 などの国際特許を出願しており、科学技術イノベーションにつながる国際的に高く評価された成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。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、前述のベンチャー企業を創業している。今後、細胞外微粒子の生体応答のさらなる解明につながる研究を展開するとともに、疾患治療への応用などに研究が展開することを期待したい。

二木チームは、細胞外微粒子の細胞内運命の解析と制御を目指して研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する優れた成果が得られた (図 16)。

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

図 16 研究課題名: 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)
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。

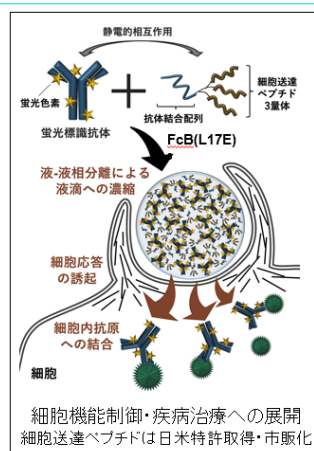
研究成果とインパクト

開発した膜透過ペプチドは日米で特許化され、細胞導入試薬として市販。膜透過ペプチドとの液滴・コアセルベート形成による IgG の細胞内高速流入は、様式の斬新さ、細胞機能制御・疾病治療への展開の期待からプレスリリースされ、概念図がトップジャーナル表紙に採択された。細胞外微粒子の細胞内移行様式の解明と応用を中心に 104 報の論文刊行、15 件の特許出願・登録を行った。

今後の展開等

- ・領域内外との連携による送達ペプチドと送達系の高活性・高機能化
- ・細胞内移行様式の検討・理解深化と送達促進
- ・細胞機能制御法としての確立
- ・in vivo 適用の可能性の検討と送達条件の設定
- ・抗活性送達ペプチド・送達系に関する知財取得と社会実装化

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 1) は 30 回以上引用されている論文の Citation を示す。



進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。さらに、細胞内抗体送達ペプチド L17E の 3 量体と負電荷を付与した抗体との混合により液滴が生成し、これが細胞膜と接触して取り込まれながら、液滴の崩壊による抗体の細胞内への流入と細胞全体への分布が迅速に起こることを発見したことは高く評価できる。本技術は、液滴を用いた細胞内送達概念の一般性や拡張性があり、高分子多糖プルランと L17E とのコンジュゲートによっても効果的な抗体の細胞内送達が可能であり、抗体医薬品などの患部への高効率な送達に貢献するものと期待される。これらの研究成果は、*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) など、インパクトの高い論文として発表し、多くの Citation を得るのみならず、特許第 7068711 号、米国特許 US11,179,471 B2 ; PCT/JP2020/029120 ; 特願 2023-031510 などの特許を登録・出願しており、科学技術イノベーションにつながる国際的に高く評価された成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に大きく貢献する優れた成果が得られた。

これらの優れた研究成果に基づき、既に、高効率細胞内導入ペプチド SN1-LK15 を国内外で発売しており、今後、マクロピノサイトーシスのメカニズムをさらに詳細に解明することで、抗体医薬などのバイオ医薬品の患部への高精度な送達を実現することで新たな疾患の治療技術への応用などに研究が展開することを期待したい。

高野チームは、環境中微粒子の生体応答機序等の解明と健康影響決定要因の同定を目指して研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する優れた成果

が得られた

(図 17)。

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
ことで
きる広視
野かつ高
解像度な 3
次元画像

図17

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 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 PM_{2.5}、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。

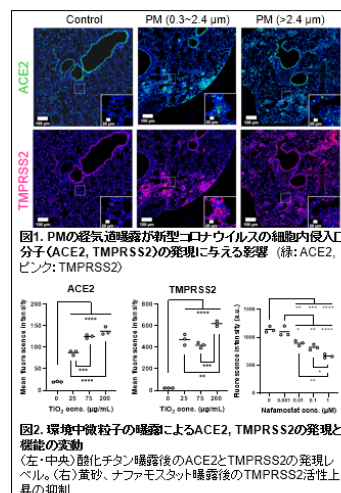
研究成果とインパクト

- PMの経気道曝露により、新型コロナウイルスの細胞内侵入口である ACE2 と TMPRSS2 を発現する細胞 (特に II 型肺胞上皮細胞) が増加することを示した (図1)。
- ヒト肺胞上皮細胞 A549 への酸化チタンの曝露は、ディーゼル排気微粒子や黄砂の曝露に比べて、有意に ACE2 と TMPRSS2 の発現レベルを上昇させた (図2)。
- A549 への酸化チタンの曝露により ACE2 と TMPRSS2 の機能活性も上昇し、黄砂の曝露においては TMPRSS2 の機能活性のみ上昇した。
- セリンプロテアーゼ阻害剤であるナファモスタットは、黄砂曝露により上昇した TMPRSS2 活性を有意に抑制することを示した (図2)。

今後の展開等

- 酸化チタンが ACE2 と TMPRSS2 の発現および機能活性を上昇させるメカニズムの解明に展開できる。
- 環境中微粒子により発症・増悪される新型コロナウイルスに対して、ナファモスタット等の阻害剤を用いた治療・予防方針を提案することに展開できる。

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



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した。本技術等を駆使することで、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見出したことは、外因性微粒子の生体応答機序解明につながる優れた成果である。さらに、独自開発サイクロン装置により複数地点/季節で環境中微粒子を採取し、細胞外微粒子の化学組成と酸化能が地域により異なることを解明したことに加え、炎症を引き起こす細胞外微粒子の化学的特性の解析、マイクロプラスチックの経口曝露による糖尿病増悪を明らかにするなどの成果を得ている。これらの本研究成果は、*Environ. Res.*, 185, 1107222 (2021) [41]; *Environ. Health Per.*, 131, EHP11072 (2023)などの論文として発表し、多くの Citation を得るのみならず、特願 2022-161670 ; 特許 7397428 などの特許登録・出願を行っており、細胞環境分析学的技術の創出と実用化を進めている。

(1)-3. 内因性・外因性微粒子の融合研究を基盤とした研究成果

豊國チームは、細胞外微粒子の生体応答と発がん・動脈硬化症との関連の解析を目的として研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた

(図 18)。アスベスト繊維の中皮腫発がん性についてフェロトキシスを基軸とする研究を展開し、外因性微粒子であるフェリチンが、内因性微粒子である細胞外小胞を介して細胞外

図18 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 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を初めて明らかにした。鉄貯蔵に余裕がある細胞は、他の生命体に略奪されない安全な状態で、余分な鉄を分泌することが判明した。

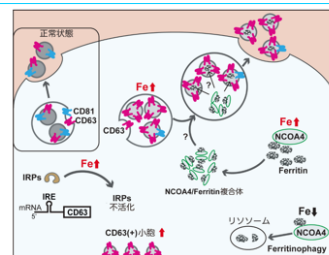
研究成果とインパクト

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「余分な鉄を同一個体内でのみシェアする」という新規コンセプトは将来的に創薬やフェロトキシスとの関連研究に大きく寄与することが期待される。

今後の展開等

CD63、進化に関が細胞内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直ちに貢献すると考える。種によってはCD63にIREが存在しないことも判明し、連した研究への発展も期待される。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。

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。



- 24量体としてナノ微粒子を形成しFe(III)を貯蔵す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、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、鉄を必要とする自らの他の細胞とシェアされる。

へ分泌される発がん機構を世界で初めて明らかにした。さらに、カーボンナノチューブ (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たことは、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つながる優れた成果である。また、CNT の呼吸器系曝露が動脈硬化症を促進すること発見するとともに、そのメカニズムの1つとして、CCL17-CCR8 経路が関与することを明らかにした。これらの研究成果は、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である。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。これらの研究成果は、*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)などの極めてインパクトの高い論文として発表し、非常に多くの Citation を得るのみならず、特願 2022-014432; 特許第 7360161 号、W02021/149582; 特許 7545702 号など特許登録・出願を行っている。

豊國チームは、既に、本研究成果に基づいた、フェロトシスを認識するモノクローナル抗体 HNEJ-1 を発売しているのに加えて、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」に採択されカーボンナノチューブデバイスの実用化を推進しており、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」に採択され、マキシン分散技術を企業数社に材料提供し、実用化を目指した産学連携を推進している。

秋田チームは、細胞外微粒子のリンパシステム内の動態とコミュニケーションの包括的制御を目指すとともに、創薬基盤の開発を目的として研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた(図 19)。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

図19 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(東北大学, 教授)

研究概要

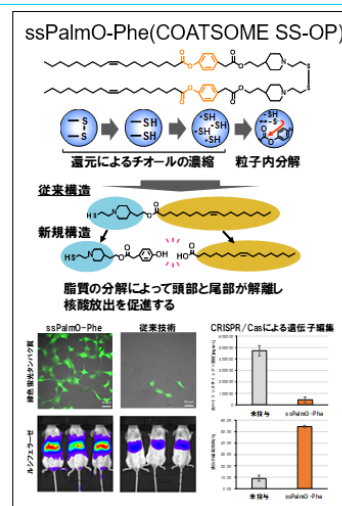
mRNAを用いた遺伝子導入技術は、医療や研究等における様々な応用が考えられる。核酸は膜透過性を持たず分解性が高いため、生体への導入に際してはmRNAキャリアが必須となる。近年我々は、ジスルフィド脂質を構成成分として含むナノ粒子を還元環境に曝露すると、粒子内部で特異的に加水分解が起きることを見出した。そこで本分解反応をmRNAキャリアに応用し、細胞内で自発的に自己分解する新規脂質としてssPalmO-Phe(SS-OP)を開発した。

研究成果とインパクト

開発したssPalmO-Phe(SS-OP)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(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)

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/JP2018/015550 []は30回以上引用されている論文のCitationを示す。

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見出した。さらに、ビタミンEを足場とする脂質ナノ粒子のRNA/DNA ワクチンとしての有用性

を世界に先駆けて示すとともに、脂質ナノ粒子の粒径を精密に制御し大量生産できるマイクロ流体デバイスの開発および mRNA 創薬のための Ready-to-Use 製剤技術の開発など、いずれも国際的に高く評価される成果をあげている。特に、mRNA キャリアの材料として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 (ssPalm0-phe) の開発は、創薬分野に大きなインパクトを与えた。これらの研究成果は、*Adv. Funct. Mater.*, 30, 1910575 (2020) [77]; *ACS Nano*, 17, 2588 (2023); *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 12, 34011 (2020) [60] などインパクトの高い論文として発表し、非常に多くの Citation を得るのみならず、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 など、多くの特許の出願・登録されている。

ssPalm0-Phe は、既に、日油株式会社から商品名: 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、全世界の企業、大学へ供給されている。さらに、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」に採択され、国産 RNA ワクチンの実用化を推進するとともに、「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している。秋田チームは、脂質ナノ粒子の粒径を流量依存的に 20~100nm 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おり、本デバイスを基盤としたベンチトップ型ナノ粒子作製装置を、北大発ベンチャーから実用化するとともに、GMP 対応製造装置の開発へ発展している。領域内外の研究者や企業との積極的な連携により、科学技術イノベーションにつながる国際的に高く評価された成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。今後は、リンパシステム内の細胞外微粒子動態制御に基づく、世界標準の創薬基盤が構築されることが期待される。

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、細胞外微粒子による生体応答の相互作用を解明するとともに、細胞外微粒子による生体応答の制御を目的として研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた (次頁図 20)。

華山チームは、内因性微粒子であるエクソソームを従来法より千倍以上高感度検出できる技術を開発し、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した。さらに、本研究により開発したエアロゾル細胞曝露システムは、呼吸器系細胞における様々な外因性微粒子への細胞応答を解析するシステムとして民間企業において製品化を行っており、内因性および外因性微粒子についての研究成果の社会実装を実現している。エクソソーム分泌抑制剤はがん転移や神経変性などに関わるエクソソームの産生抑制に、促進剤は組織修復や再生などに関わるエクソソームの産生促進へと応用されることで、エクソソーム創薬の実現に大きく貢献している。さらに、免疫制御機能を高めた改変エクソソームの開発を行い、がん細

胞のみを特異的に攻撃する免疫細胞などを、体内に効率的に作り出す新規免疫制御法を開発した。これらの研究成果に基づくエクソソーム創薬実現のために、7件国際特許出願するとともに、6社との産学協同

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)

研究概要

エクソソームやエアロゾルに対する炎症応答とその相互作用の機序を解析することで、各微粒子による生体応答に共通する原理の発見や、両者の相互作用による生命現象の解明・制御に取り組んだ。微粒子解析の基盤技術を高度に進化させるとともに、生体内での解析技術を創出することで、微粒子の相互作用による病態発症機序(特に神経変性疾患や呼吸器疾患)の糸口を見出し、その機序の理解に基づく予防・治療法の開発への応用に向けて展開した。

研究成果とインパクト

1細胞/1粒子エクソソームの高精度・高感度解析技術を確立し、エクソソーム生成を制御する分子・薬剤を同定した。この分子を活用し、癌進展・神経変性におけるエクソソームの新機能を発見した。エアロゾルの分級・捕集・追跡を可能とする細胞曝露装置を構築し、肺胞内でのエクソソームとの相互作用を解明した。更に、生体内免疫応答を自在に制御する改変エクソソームを開発した。

今後の展開等

- ・領域内外でエクソソーム創薬の実現・エアロゾル解析の発展を目指す為の新たなネットワークを形成した。10社との産学共同研究を開始し、7件の国際特許出願を行った。世界に向けた社会実装を着実に進展させてゆく。
- ・開発技術を活用したエクソソーム創薬を実現すべく、スタートアップ起業を検討中であり、JST大学発新産業創出基金事業などに申請する予定である。

Nano Lett., 23, 619 (2023); *J. Extracell. Ves.*, 10, e12170 (2021); *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 121, e2312306120 (2023); *Science Adv.*, adg3193 (2023); *Autophagy*, 17, 2962 (2021) [38]; *Environ Geochem Health*, 45, 5879 (2023) PCT/JP2019/051079; PCT/JP2020/015310; PCT/JP2021/007778 計30回以上引用されている論文のCitationを示す。



研究を推進している。さらに、エクソソーム創薬のためのベンチャー起業を予定している。今後は、これらの優れた研究成果をさらに発展させることにより、がんなどの様々な疾患や感染症に対する効果的かつ副作用のないエクソソーム創薬の実現が期待される。

華山チームは、内因性微粒子と外因性微粒子両者とターゲットとした解析装置等として、1粒子解析装置を企業と共同開発するとともに、AMED スマートバイオ創薬等研究支援事業に採択され、日本発革新的エクソソーム創薬の実用化に向けた研究開発を加速している。さらに、本研究により開発した生体外微粒子細胞曝露評価システムは、呼吸器系細胞における様々な外因性微粒子への細胞応答を解析するシステムとして企業から発売しているのに加え、エアロゾル制御装置を発売しており、今後、実大気微粒子分級捕集システムを発売予定であるなど、内因性および外因性微粒子についての研究成果の社会実装を実現している。

これらの成果は、*Nano Lett.*, 23, 619 (2023); *J. Extracell. Ves.*, 10, e12170 (2021); *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 121, e2312306120 (2023); *Science Adv.*, adg3193 (2023); *Autophagy*, 17, 2962 (2021) [38]; *Environ Geochem Health*, 45, 5879 (2023) などの論文多くのインパクトの高い論文として発表し、多くのCitationを得るのみならず、PCT/JP2019/051079; PCT/JP2020/015310; PCT/JP2021/007778 などのPCT出願に結実している。国際的に極めて高く評価されており、領域内外の研究者や企業との積極的な連携により、科学技術イノベーションにつながる成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に大きく貢献する極めて優れた成果が得られた。

さらに、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した。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。同部会は、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」[「https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0017.html」](https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0017.html)を公表した。本ガイドラインは、英文学術誌（*Pharm Res*, 41, 1573 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11095-024-03757-4>）に総説として発表している。

石井チームは、細胞外核酸の免疫学的評価法確立と生理学的意義の解明を目指して研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに貢献する優れた成果が得られた（図 21）。

微粒子ソーティング技術
を確立して、
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のレベルにまで持って行ったことは高く評価で

図21 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

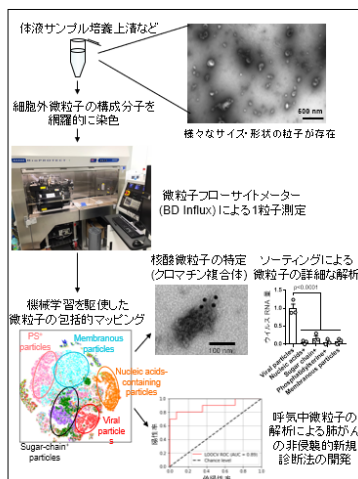
細胞外微粒子の構成分子を網羅的にマルチカラー染色し、高解像度フローサイトメトリーにより1粒子レベルで解析することにより、生体サンプル中に含まれる多様な微粒子群を包括的にマッピングする手法を構築した。本手法による臨床検体中の1粒子解析は、疾患の診断・予後予測に寄与することが明らかとなった。本手法は、既存の技術では単離できなかった微粒子の精製を可能とするため、1細胞生物学に代わる1粒子生物学を可能とする技術と考える。

今後の展開等

- ・呼吸器縮液を用いた疾患の診断および予後予測法の確立(特許申請予定)
- ・フランスパスツール研究所との共同での臨床検体中の微粒子解析
- ・1粒子解析・単離システムの実用化(ベンチャー企業設立済)と据体制構築

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

きる。特に、細胞外核酸を放出させる物質として、ヘパリン、抗ウイルス薬、イミキモド等を同定するとともに、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明らかにした。さらに、細胞外核酸や細胞外核酸を含む微粒子が免疫応答を活性化する機構とその生理的重要性を解明するとともに、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した。これらの研究成果は、*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) など極めてインパクトの高い論文として発表するのみならず、PCT/JP/2023/042988 ; 特願 2023-021253 ; 特願 2024-19384 などの特許を出願しており、科学技術イノベーションにつながる国際的に高く評価された成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に貢献する優れた成果が得られた。今後、



細胞外核酸の生理学的意義の解明につながる研究をさらに発展させるとともに、**本研究成果を医学応用・社会実装を進めるために起業したベンチャーにより、新たなワクチン成分や病原体に対する治療又は予防薬の開発などに研究が展開することを期待したい。**

山下チームは、細胞分化等における内因性微粒子であるエクソソームの新規細胞同調機能の解明と外因性微粒子である人工ナノ粒子による生体機能制御応用を目的として研究開発が進められ、本研究領域の目標達成に貢献する優れた成果が得られた。

分化速度が異なる 2 種類の多能性幹細胞が混在する状況を人為的に作り出す実験モデルを構築し、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見出した。この本研究成果は、インパクトの高い論文として発表されるとともに、特許出願するなど、国際的に高く評価されている。また、細胞同調機能の機構をイメージングするための新規技術開発を進め、細胞間の微粒子動態のイメージングに成功するなど、科学技術イノベーションにつながる成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に貢献する優れた成果が得られた (図 22)。

今後、イ

メージング

技術のさら

なる発展に

より、細胞

形質同調作

用の機構解

明を進める

ことが期待

される。さ

らに、エク

ソソームを

介した細胞

形質同調作

用は、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。

本研究成果は、*J. Extracellular Vesicle*, 11, e12147 (2021) 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、PCT/JP2022/013676 など特許出願しており、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、タカラバイオ株式会社出資・東京大学社会連携講座を開設、山下先生が特任教授に就任、企業に技術供与し、社会実装を目指した研究開発を推進している。

図22 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

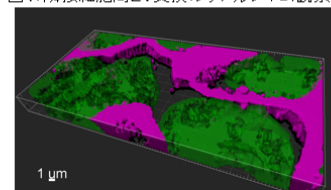
研究成果とインパクト

- 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。
- 新しい隣接細胞間直接小胞輸送は強力に効果を発揮する。
- 再生医療や抗老化治療などの新しい医工学技術基盤となる。

今後の展開等

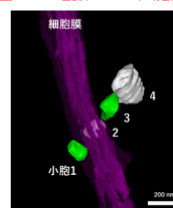
- ・EVや細胞間小胞調製技術等に関して、研究開発・企業導出中
- ・隣接細胞間の小胞交換リアルタイム観察による新しい小胞機能の解析
- ・隣接細胞間小胞輸送の詳細な解析(3D電子顕微鏡解析等)
- ・小胞の細胞同調機能を用いた新しい再生/抗老化治療戦略の開発

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



細胞間の小胞をFIB-SEMIによる3次元電顕画像によって確認

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

(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

鈴木チームは、高精度 1 分子観察によるエクソソーム膜動態の解明を目指して研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する優れた成果が得られた (図 23)。

超解像動画観察技術に基づいて、エクソソームの形質膜・内膜における高精度な 1 分子間相互作用観察・解析技術を開発することにより、形質膜や内膜上で非常に多くの分子間相互作用機序を解明することに成功して

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。

今後の展開等

- ・上記顕微鏡技術を細胞形質膜、内膜系での疾病に関連する広範な分子間相互作用の解明に活かす。すでに自然免疫分子STINGの系などを解明した。
- ・秋吉T古川Gと、sEV上糖鎖や糖脂質の機能に関する共同研究を今後も進めていく。これにより糖鎖によるsEV機能の精密制御を模索する。
- ・sEVを平面膜に展開し、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).
特願2022-132291 []は、30回以上引用されている論文のCitationを示す。

いる。さらに、エクソソーム膜の高精度 1 分子観察技術に関して顕著な成果をあげているのに加えて、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事は高く評価できる。また、がん細胞由来エクソソームの受容細胞への特異的結合機構の解明により、がん転移機構の解明と転移予防に発展することが期待される。これらの成果は、*Science*, 364, 677 (2019) [58]; *Science Adv.*, 8, abo 2658 (2022); *Nature Comm.*, 15, 220 (2024) 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し、多くの Citation を得るのみならず、特願 2022-132291 などの特許出願につながっており、科学技術イノベーションにつながる国際的に高く評価された成果をあげるとともに、本研究領域の目標達成に大きく貢献する優れた成果が得られた。今後、本研究で開発した技術を生命科学における重要な基盤技術として実用化をすすめるとともにエクソソーム膜動態のさらなる解明につながることが期待される。

太田チームは、多次元・ネットワーク化計測技術の開発による細胞外微粒子の多様性と動態の解明を目的として研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する極めて優れた成果が得られた (次頁図 24)。

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 (30nm) 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 の定量検出に成功するとともに、本技術に基づいた装置について社会実

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

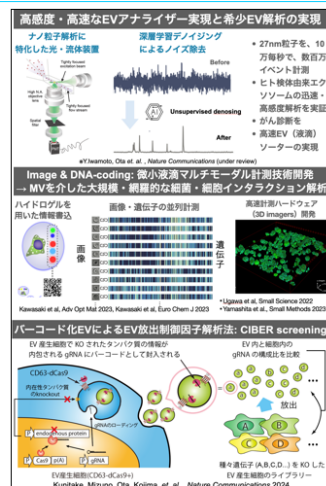
光、流体、機械学習技術を用いて、世界最速で高感度なEVアナライザーとEVソーターを開発した。これらを用いて大規模で高解像なナノ微粒子や細菌集団の統合解析法を開発し、EVの分類や検出、そして診断を実現した。他方、マイクロ液滴・ハイドロゲル・光・遺伝子編集技術を組みあわせ、様々なバーコーディング法を開発し、1細胞・1細菌単位の解像度で、EV放出の動態や制御因子の解明、多様な細胞-細菌-EVの相互作用解析を行なった。

研究成果とインパクト

200,000イベント毎秒で27nmのポリスチレンビーズを検出(従来技術は、数百イベント毎秒程度)するEVアナライザーを開発。40,000イベント毎秒の世界最速液滴ソーターを開発。世界初のEV液滴ソーターを実現。世界最速(当時)2,000細胞毎秒の三次元画像サイトメトリーを開発。独自光学核酸バーコーディングで、世界初、画像・シーケンシングの並列・多角液滴(細胞)解析を実現。

今後の展開等

- ・JST ASTEPにて、EVアナライザーの実用化が進む。JST NEDO 若サポで、微生物解析技術への応用・実用化が進む。
- ・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が進む。AMEDゲノムで、同技術の造血器腫瘍細胞解析に応用する技術開発が進む。JST ASPIREで、UKとの微生物解析技術の開発、USとの細胞解析技術の開発に応用展開が進む。



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

装を進めている。また、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

に成功しているのに加え、これら技術の産学連携により社会実装を加速している。さらに、これらの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、EV分泌動態が細胞ごとに異なる多様性を有することを確認するとともに、細胞分裂時に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に向けた優れた研究成果をあげている。これらの研究成果は、*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)などの論文として発表するとともに、PCT 63/499732(米国仮出願); 63/422611(米国仮出願);特願 2021-157113 などの特許を出願し実用化を進めている。

太田チームは、さらに本研究成果を医学応用・社会実装を進めるために、JST A-STEPに採択され、世界最速・大量細胞外小胞解析装置の実用化を推進するのみならず、NEDO「官民による若手研究者発掘支援事業」に採択され、本研究成果の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社と共同研究推進、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社と共同研究を検討中、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(英国)との微生物解析技術の開発、US(米国)との細胞解析技術開発など、本研究成果の社会実装と実用化を目指した多くの研究開発を非常に精力的に推進・加速している。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粒子解析技術の開発を基盤とした高次生命科学の新展開を目的として研究開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく

貢献する極めて優れた成果が得られた（図25）。

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

術を開発し、

新型コロナウイルス

図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)

研究概要

本研究では、理工医の異分野融合研究により、細胞外微粒子の組成や機能を1粒子ごとに網羅的に解析できる新技術を開発する。そして、疾患由来の微粒子へと応用することで、疾患との関連関係を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、並びに、疾患の制御に向けた新規医薬基盤の実現につなげることを目標とした。

研究成果とインパクト

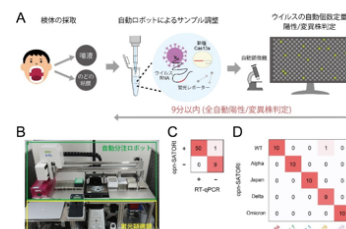
本研究では、細胞外微粒子の組成や機能を1粒子ごとに解析可能な革新技术を世界に先駆けて開発すると共に、1粒子レベルの知見から高次生命機能・疾患の理解を目指す新しい学問「1粒子生物学」を展開した。特筆すべき成果は、ウイルス遺伝子の非増幅遺伝子検査法(SATORI法)の開発であり、今後の実用化により、我が国の感染症対策の中核を担うことが強く期待されている。

今後の展開等

- ・SATORI法のあらゆる生命科学分野における実用化
医療分野(国内外の医療機関/民間企業との連携を開始)
農業・畜産分野(国内研究機関/民間企業との連携を開始)
基礎生物学分野(国内外研究機関/民間企業との連携を開始)
- ・AMED LEAPへの申請を検討

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。

SATORI法による世界最速の遺伝子検査



これまでに開発した SATORI法の検査装置群



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し、社会実装を進めている。さらに、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するとともに社会実装を進めている。これらの研究成果は、*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) などインパクトの高い論文として発表し、多くの Citation を得るのみならず、WO2022/145354; WO2023/112886; WO2023/195542; 特願 2024-051018; 特開 2021-121246; WO2023/210644 などの基本特許出願に結実しており、現在、実用化を進めている。

渡邊チームは、これらの研究成果を社会実装するために、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 法を基盤として、基礎研究用の自動小型検出装置を企業と協同開発し、2025 年に上市予定である。また、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%以上を達成しており、企業との実用化を加速している。さらに、本技術を農業・畜産分野等に応用できる装置を企業と開発するとともに、ベンチャーを企業し、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の実用化を推進している。

小椋チームは、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を目指して研究

開発を進め、本研究領域の目標達成と科学技術イノベーションに大きく貢献する優れた成果が得られた(図26)。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

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 (静岡大学大学院工学領域 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。

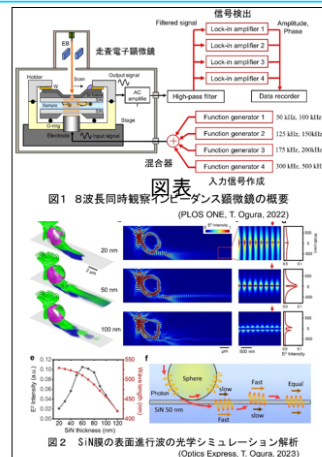
研究成果とインパクト

走査電子誘電率顕微鏡は、溶液中の細胞やバクテリア等の生物試料をナノレベルの分解能で直接観察する事が可能である。さらに、現在開発中のインピーダンス顕微鏡は、スペクトル成分や3次元構造解析を可能とする(図1)。さらに、窒化シリコン薄膜上のポリスチレンビーズに特殊な光学特性(図2)が生じる事を見出し、今後新たな高感度検出デバイスへと結びつく可能性がある。

今後の展開等

- ・現在、燃料電池関連とセラミック材料関連のNEDOプロジェクトにも参画しており、材料関連の研究グループやメーカーとの連携を進める。
- ・生物試料や有機材料に関する国際連携として、イタリアフィレンツェ大学のBaglioni教授との共同研究を推進する予定である。
- ・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。

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



(4.5nm)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しており、社会実装につながる優れた研究成果が得られている。さらに、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している。さらに、高機能走査電子誘電率顕微鏡等を活用して、PM2.5の細胞内取り込み機構の直接観察、がんの近赤外線免疫療法においてがん細胞破壊状態の直接観察などに成功するとともに、国際共同研究により、メラニン色素生成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に成功している。これらの研究成果は、*ACS Appl. Mat. & Int.*, 14, 26507 (2022); *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 120, e2308088120 (2023)などの論文として発表するとともに、特願 2021-087424 ; 特願 2023-091666 ; 特願 2024-068925 などの特許として出願し、本研究で開発した高機能走査電子誘電率顕微鏡について、企業との共同研究により 2023 年度に上市している。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不可欠な、外因性・内因性の融合研究に大きく貢献するものである。

澤田チームは、細胞外小胞におけるシグナルペプチドを新規マーカーとして、細胞外微粒子の機能の解明を目的として研究開発が進められ、本研究領域の目標達成に貢献する成果が得られた。シグナルペプチド強制発現モデル細胞 (T-REx293AspALP) から細胞外小胞 (EV) を調製し、MALDI-MS/MS による解析を行うことで、融合タンパク質 (APPsp-SEAP) から生じる APPsp 配列のシグナルペプチドペプチダーゼ (SPPase) で切断されたアミノ酸断片の検出に成功した。シグナルペプチドは導入した遺伝子の発現誘導によって増大することから EV に含まれるシグナルペプチドは導入した遺伝子のタンパク質翻訳時に生じたものである

ことが解明された。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。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。これらの研究成果は、インパクトの高い論文として発表するなど、国際的に高く評価されており、本研究領域の目標達成に貢献する優れた成果が得られた(図 27)。

今後、シグナルペプチドが生成する機構の解明と、シグナルペプチドと肺疾患等の病態との関連を解明することで、シグナルペプチドが新規バイオマーカーとして医療診断

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抽出。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。

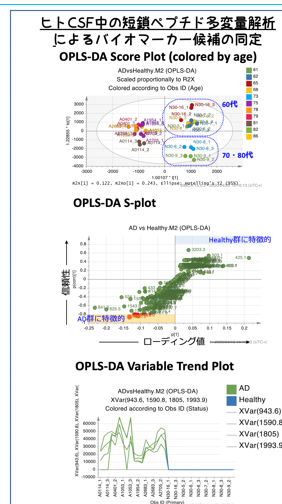
研究成果とインパクト

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いたい。

Nature, 609, 754 (2022) [49]; *Nature Comm.*, 13, 4830 (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。



等に活用されることが期待される。本研究成果は、*Eur. Respir. J.* 58, 20003397 (2021); *Nature*, 609, 754 (2022) [49]; *Nature Comm.*, 13, 4830 (2022); *Biochem Biophys Res Commun* 560, 21 (2021), *Nano Lett.*, 22, 9805 (2022)などのインパクトの高い論文として発表し、多くの Citation を得るのみならず、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 ; 特許第 6562404 号 ; 欧州特許 (独、仏、英) 15796600.3 ; 特許第 6611610 号 ; US16/452802 などの特許出願に結実している。

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た。

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た。

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、各領域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、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。また、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。

本研究領域は、研究チームのプレスリリースを促進するマネジメントを実施することにより、本研究期間内に 229 件のテレビ・新聞報道およびプレスリリースを実施した。また、JST を通じて、研究者を文部科学大臣表彰に推薦するなど、研究者が賞を受賞することを目指したマネジメントを実施することで、257 件の賞等を受章・受賞している。本研究領域は、外因性微粒子と内因性微粒子の融合研究分野を開拓するためのマネジメントとして、新たな研究コミュニティを創成するために、国内外学会におけるシンポジウムを 38 件以上にわたり組織してきた。さらに、国内外学術誌および著書等において、細胞外微粒子の特集号等を企画・編集することで、総説・解説等を 382 件出版するなど、本研究領域の研究成果を国内外に大きくアピールした。

(2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

本研究領域は、戦略目標の達成に向けて、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、本研究領域期間内（2024 年 12 月 1 日時点）に、論文総数 1,118 報（領域中間評価時点 449 報）、国内外特許出願総数 114 件（領域中間評価時点 57 件）、国内学会口頭発表総数 1,623 件（うち 900 件招待講演（領域中間評価時点：国内学会口頭発表総数 607 件（うち 335 件招待講演））、国

際学会口頭発表総数 520 件（うち 366 件招待講演（領域中間評価時点：国際学会口頭発表総数 259 件（うち 191 件招待講演））、書籍・総説等 382 件、受賞 257 件、テレビ・新聞報道等 229 件、学会等シンポジウム・ワークショップ開催 220 件などの優れた研究成果をあげた。本研究領域は、独創的で国際的に極めて高い水準の研究成果を多くあげるのみならず、経済的社会的・公共的価値の創造と社会実装につながる研究成果が多く得られている。

細胞外微粒子の生体応答機序解明と制御技術への展開における、内因性微粒子を基盤とした研究成果においては、秋吉チーム、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。これらの成果は、*Nature* 8 報、*Nature Comm.*, *Cell Rep.* をはじめ非常にインパクトの高い論文として発表されるとともに、400 回を超える Citation を得ている論文があ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と自負している。さらに、患者脳由来タウ線維のタウ凝集細胞モデル等を企業に技術移転し、認知症の創薬に向けた研究開発を進めるとともに、AMED 事業に採択され、CAR-T 分泌エクソソームのがん治療効果解析と臨床応用を推進している。

細胞外微粒子の生体応答機序解明と制御技術への展開における、外因性微粒子を基盤とした研究成果においては、吉森チーム、二木チーム、高野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や外因性微粒子の生体応答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るとともに、100 回を超える Citation を得ている論文があ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いる。さらに、高効率細胞内導入ペプチドを既に販売するとともに、ベンチャー起業により研究成果の社会実装を加速している。

細胞外微粒子の生体応答機序解明と制御技術への展開における、内因性・外因性微粒子の融合研究を基盤とした研究成果においては、豊國チーム、秋田チーム、華山チーム、石井チーム、山下チームの研究成果により、内因性微粒子と外因性微粒子の融合研究分野において、世界をリードする研究成果が多く得られ、*Nature*, *Cell*, *Nature Nanotechnology*, *Nature Cell Biol.* 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るとともに、数十回を超える Citation を得ている論文があ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いる。さらに、開発した脂質ナノ粒子である ssPalm0-Phe、フェロトーチン認識モノクローナル抗体、エクソソーム分泌促進剤、MagCapture Exosome kit 等を既に発売、細胞外微粒子の 1 粒子解析装置を企業と共同開発するとともに、日本発革新的エクソソーム創薬実現にむけた研究開発を加速している。

細胞外微粒子の基盤技術創出と生体応答機序解明・制御技術への展開についての研究成果においては、鈴木チーム、太田チーム、渡邊チーム、小椋チーム、澤田チームの研究成果により、世界最速・大量細胞小胞解析技術、新型コロナウイルス世界最速デジタル検出技術、

高機能走査電子誘導率顕微鏡技術等で世界をリードする研究成果が多く得られ、*Science*, *Nature Comm.*, *Nature Cell Biol.*, *Science Adv.*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るとともに、100 回を超える Citation を得ている論文があ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いる。新型コロナウイルスの世界最速デジタル検出技術に基づく基礎研究用のウイルス等の自動小型検出装置を企業と共同開発し 2025 年に上市予定、細胞外微粒子の 1 粒子解析装置を企業と共同開発、高機能操作電子誘導率顕微鏡の市販用装置を企業と共同開発、2023 年度に上市するとともに、生体外微粒子細胞曝露評価システムおよびエアロゾル制御装置を既に発売しており、実大気微粒子分級捕集システムも発売予定である。また、世界最速・大量細胞外小胞解析装置の実用化を進めているのに加え、ナノ粒子解析技術、1 粒子自家発光スペクトル解析技術等の社会実装を目指して、多くの産学連携を推進している。さらに、SATORI 法の医療分野等への応用に向けて、臨床研究体制を整備し、多施設臨床性能試験を推進するとともに、日本発革新的エクソソーム創薬実現にむけた研究開発を加速している。

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、p. 1～2 に記載しているように、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、本評価用資料に記載の通り、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③(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・集学的な研究が発展している。

また、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。また、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。さらに、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。

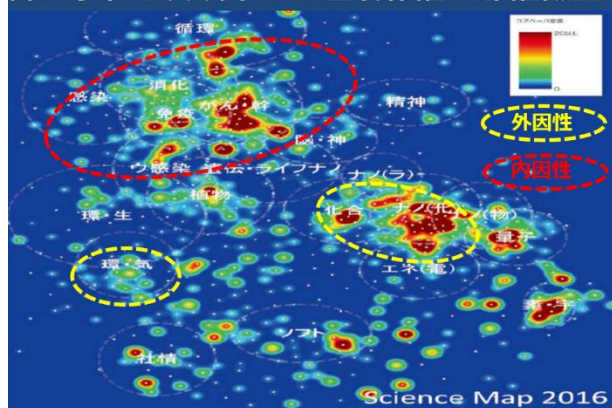
以上、本研究領域は、非常に多くの極めて優れた国際的な最先端研究を牽引する研究成果に加え、研究成果の社会実装と社会的・経済的なイノベーション創出につながる多くの極めて優れた成果をあげており、戦略目標を達成していると考えている。

(3) 本研究領域を設定したことの意義と妥当性（研究開始以前や中間評価時点と、終了時点の比較を念頭において）

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。

本研究領域の研究開始前は、図 28 に示すサイエンスマップ 2016 から明らかなように、外因性と内因性の研究分野は遠く離れており、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

図28 サイエンスマップ2016上の外因性・内因性微粒子

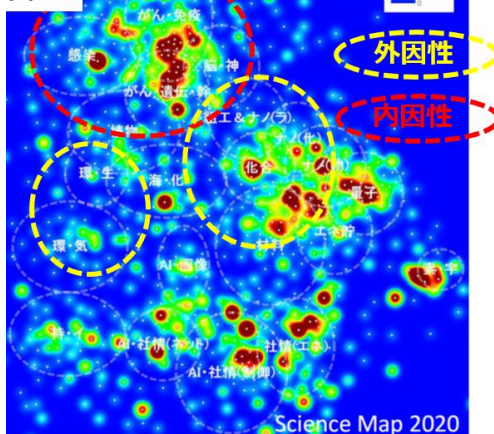


文部科学省 科学技術・学術政策研究所, サイエンスマップ2016, NISTEP REPORT No. 178, 2018年10月

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ことができた。図 29 の 2023 年に発表された現在の最新のサイエンスマップ 2020 から明らかなように、外因性と内因性の研究領域は、2016 年よりかなり接近してきた。これは、もちろん本研究領域の研究のみで成し遂げられたものではないが、本研究領域が、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』領域の確立を進めたことにより、新しい融合研究分野を創出し、世界の科学技術の発展に大きく貢献してきたことを示している。

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>

(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、研究成果の社会実装・社会還元のために、知財の獲得にも積極的に取り組み、国内外特許出願総数は、114 件にのぼっており、これらの基本特許に基づき、細胞外微粒子における研究成果の社会実装を進めた。本研究領域は、6 社のベンチャーを起業しており、世界最速・大量細胞外小胞解析装置の実用化に向けた研究開発および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の実用化を進めるなど、研究成果の社会実装を推進している。

細胞外微粒子領域の創薬や細胞外微粒子材料等の社会実装においては、脂質ナノ粒子である ssPalm0-Phe、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をはじめ多くの研究成果を既に国内外で発売しており、さらに、細胞外微粒子解析装置等の社会実装においては、生体外微粒子細胞曝露評価システムおよびエアロゾル制御装置を既に発売しており、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 法に基づく基礎研究用のウイルス等の自動小型検出装置を企業と共同開発し 2025 年上市予定、細胞外微粒子の 1 粒子解析装置を企業と共同開発、高機能操作電子誘電率顕微鏡の市販用装置を企業と共同開発しており 2023 年度に上市するなど、多くの解析装置等を既に社会実装している。これらは、COVID-19 などのような将来に予測される新たなパンデミック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。

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する研究開発を展開している。SATORI 法の医療分野等への応用に向けて、臨床研究体制を整備し、多施設臨床性能試験を進めるなど研究開発を加速している。さらに、エクソソーム創薬にむけた 6 社との産学協同研究を推進するなど、日本発の革新的エクソソーム創薬実現にむけて、AMED スマートバイオ創薬等研究支援事業等に採択され、研究開発を加速している。また、患者脳由来タウ線維のタウ凝集細胞モデルおよび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技術移転・特許実施許諾しており、認知症の創薬に向けた研究開発を推進している。

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。

(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、本事後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 は、2023 年 4 月 16 日時点で、全世界の累積感染者数は 7 億 6366 万 5,202 人、

累積死亡者数にあつては 691 万 2,080 人と報告されているが、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 (WHO News Release on May 2, 2018, <https://www.who.int/news/item/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>)。これは、COVID-19 の累積死亡者数を 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。さらに、2024 年 12 月になり、コンゴ民主共和国で、インフルエンザに似た症状がでる原因不明の病気が広がっていることが報道されている。

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) のみを考えても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