

戦略的創造研究推進事業 CREST
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」
研究課題「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」

研究終了報告書

研究期間 2019年10月～2025年03月

研究代表者：渡邊 力也
(理化学研究所 開拓研究本部
主任研究員)

§ 1 研究実施の概要

(1)実施概要

本研究では、細胞外微粒子の 1 粒子解析法等の開発、臨床サンプル等を用いた実証実験、および、新技術の医薬分野への応用に至るまで一貫通貫で研究活動を行った。具体的には、1 粒子解析法について、エクソソームやウイルスを例として、それらが内包する遺伝子や酵素を 1 分子単位で定量する新技術を開発し、それらの一部は、感染症の世界最速の遺伝子検査法や癌の早期診断法として、実用化を指向した実証実験に成功した。また、細胞外微粒子のうち腫瘍由来の疾患関連エクソソームについて新発見が創出され、その一部に基づいた新しいエクソソーム創薬の実証実験にも成功した。

(2)顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

① 核酸の非増幅・迅速デジタル検出技術の確立(渡邊 G・西増 G)

渡邊 G、西増 G は、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 分子検出技術を組み合わせることで、核酸の非増幅デジタル検出技術(*Commun Biol* 2021)を開発した(図 2)。本手法は、RNA や DNA などの遺伝子を非増幅、高感度、および、短時間で解析できるとともに、エクソソームなどの細胞外微粒子に内包されるごく微量の核酸を 1 分子単位で検出できる最適な技術基盤となる。更に、継続した技術開発により、PCR とほぼ同等の高感度化、および、計測から解析までの一貫した自動化を実現し(*Commun Biol* 2022, *Anal Chem* 2023)、細胞外微粒子の 1 粒子解析を進めるうえで最適な研究環境が整備されたと考えている。また、後述するが、本手法の応用展開として、感染症の世界最速の非増幅遺伝子検査法(SATORI 法)の実現へとつながったことを明記する。

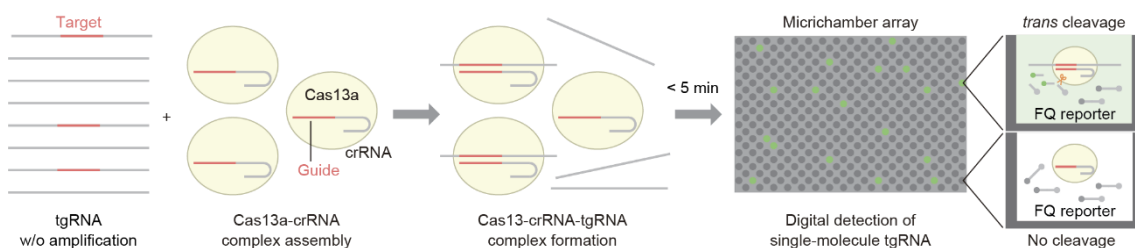


図 2 核酸の非増幅・デジタル検出技術

② 酵素の 1 分子単位でプロファイルできる技術基盤の確立(小松 G・渡邊 G)

小松 G、渡邊 G 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(SEAP 法)を開発し、各種論文発表をおこなった(図 3: *Sci Adv* 2020, *Chem Sci* 2023, *Adv Sci* 2023, *Cell Rep Methods* 2024, *J Am Chem Soc* revise submitted)。これらは、多色、多反応性の蛍光プローブ群を用いて、これに対する 1 分子ごとの酵素の反応性の違いを活性プロファイルとして理解するものであり、様々な酵素をサブタイプレベルで見分けて検出することが可能となる。特に、研究期間中に、検出レパートリーを拡張すべく 1 分子/1 粒子計測に用いる蛍光プローブをオンデマンド合成する仕組みを確立し、研究期間を通じて 200 種類を超える SEAP 法のアッセイ系を開発し、有用性の検証をおこなった。特に、エクソソーム中に含まれることが報告されている cholinesterases、phospholipases、dipeptidyl peptidases などの酵素群に対する 1 分子活性計測系を構築して個別に特許出願をおこない知財確保にも成功しており(JPN 2023-527924、18/568401 (US)、22820314.7 (Europe)、PCT/JP2023/017768、PCT/JP2023/007926、JPN 2023-113583、JPN 2024-114679)、細胞外微粒子の 1 粒子解析を進めるうえで最適な研究環境が整備されたと考えている。

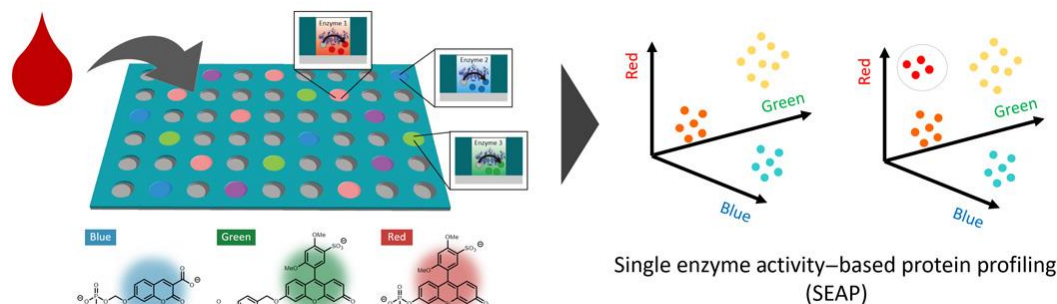


図 3 酵素の 1 分子プロファイリング法 (SEAP 法)

③ 細胞外微粒子の 1 粒子解析技術の確立 (渡邊 G)

渡邊 G は、マイクロチップを用いた生体分子の 1 分子計測系を発展させ、細胞外微粒子を 1 粒子単位で分画するとともに、それらに内包される生体分子を 1 分子単位で検出できる新手法を開発した (図 4)。本手法は、マイクロチップ上の微小試験管に細胞外微粒子を 1 粒子単位で分画・補足するとともに、それらを破碎することで、内包物を上述の 1 分子計測法で検出するものである。これまでに、エクソソーム、ウイルスなどの天然の微粒子から LNP やリボソームなどの人工微粒子に至る種々の細胞外微粒子に対して、それらの内包物である核酸、酵素を 1 分子単位で検出することに成功しており (投稿準備中)、本手法が細胞外微粒子の 1 粒子解析の技術基盤となることが強く期待される。

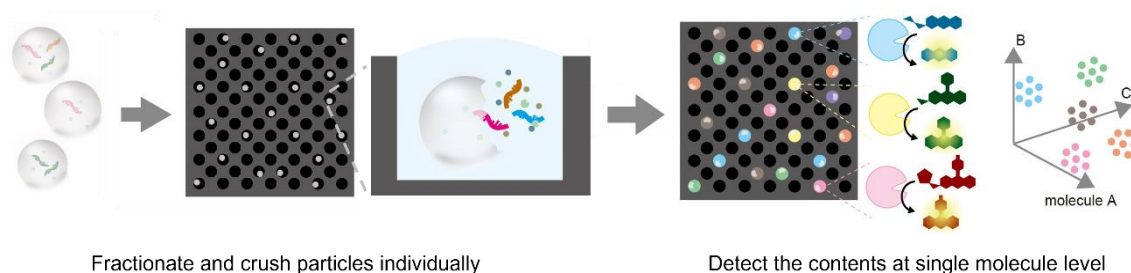


図 4 細胞外微粒子の 1 粒子解析法

④ エクソソームのカタログ化に向けた新規タグ (sPLA₂) の発見 (幸谷 G・大塚 G)

エクソソームのカタログ化にあたってタグとなる構成成分解析において、従来、CD62, CD9, CD81 などの膜表面タンパク質が用いられてきた。これは、膜表面蛋白を抗体で検出することによってフローサイトメーター等を用いて分離解析するためである。渡邊 G が開発したマイクロチップはタンパクのみならず、核酸、脂質組成のプロファイリングも可能であるため、マイクロチップを用いたカタログ化に資するべく、新規タグを同定する目的でエクソソームに対してリン脂質解析を行った。その結果、EBV 感染リンパ腫由来のエクソソームとリン脂質加水分解酵素 (sPLA₂) の相関関係が見いだされ、それらの酵素活性により、当該エクソソームから多価脂肪酸やリゾリン脂質が遊離し、標的細胞での取り込みの増加や本来エクソソームを取り込まない細胞に対しても、リゾリン脂質やレゾルビンの受容体である GPCR を活性化することを見出した。更に、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見出した (*Cell Metab* 2022)。本研究成果は、従来のエクソソームの作用機序である「内包物の運搬」に留まらない新規作用機序の存在を明らかにし、掲載論文の巻頭において「Making a sPLAs: The expanding repertoire of EV signaling」とのタイトルで取り上げられた (図 5: *Cell Metab* 2022)。

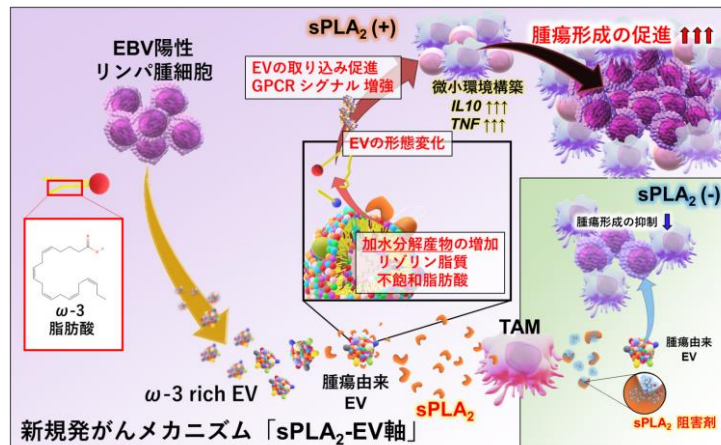


図 5 sPLA₂-EV を基軸とした新規腫瘍形成メカニズム

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

① 核酸のデジタル検出技術の感染症検査への応用(渡邊 G・西増 G)

新規コロナウイルス(SARS-CoV-2)の世界的な流行を経験し、汎用的な感染診断法の確立が急務とされている。従来の感染診断では、ウイルス由来の RNA を RT-qPCR などで検出する方法が主流であったが、大量の検体をハイスループットかつ高感度に解析するには新規技術基盤の確立が必要不可欠であった。渡邊 G と西増 G は上述の核酸の非増幅・迅速デジタル検出技術を応用し、病原体遺伝子を高感度かつ短時間に検出できる新規遺伝子検査法 (SATORI 法) を開発した (図 6)。COVID-19 の臨床検体を用いた実証実験では、陽性・陰性判定において 98% 以上の正解率、また、変異株の判定において 98% 以上の正解率を達成した (*Commun Biol* 2021)。また、臨床現場のニーズに対応すべく、SATORI 法の自動検査装置 (*Commun Biol* 2022, *Anal Chem* 2023) や小型検査装置 (*Lab Chip* 2023, *iScience* 2024) の開発にも成功しており、PCR の代替として、汎用性の高い感染症検査法としての実用化が強く期待される。

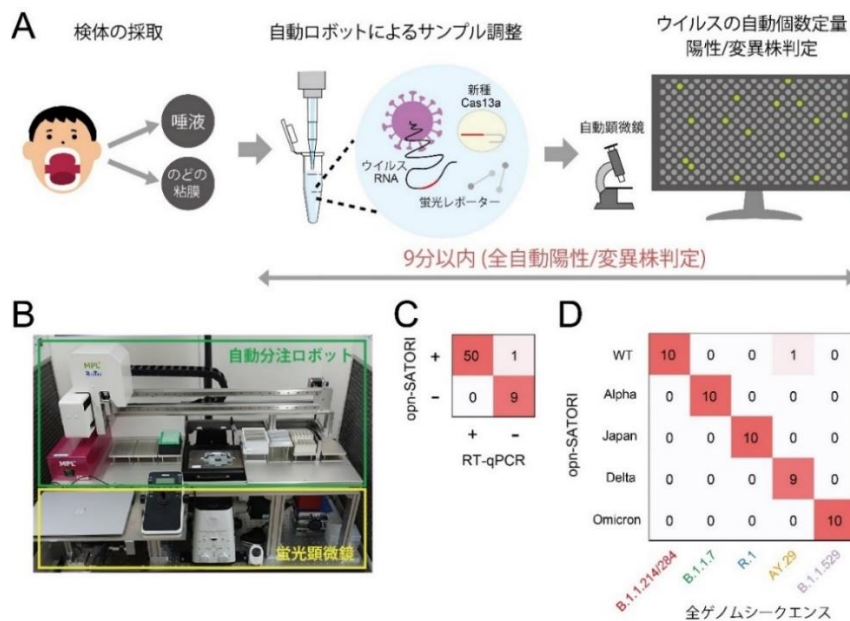


図 6 SATORI 法を基盤とした感染症の全自動迅速検査

(A) COVID-19 を例とした感染症検査の模式図、(B) 全自動検査装置写真
(C, D) 臨床検体を用いた陽性判定/変異株判定結果 (ともに正解率は 98% 以上)

② SEAP 法の癌早期診断への応用(小松 G・渡邊 G)

小松 G と渡邊 G が共同開発をおこなった1分子酵素活性プロファイリング技術(SEAP 法)であるが、血液中の酵素の活性異常の検出、および、それに基づいた癌の早期診断において有効であることが示された(*Sci Adv* 2020、*Cell Rep Methods* 2024)。そのため、JST START による事業化支援に応募・採択され、当該技術の社会実装に向けたベンチャー企業(コウソミル株式会社)が設立された。当該企業は、SEAP 法を用いた癌の早期診断の仕組みを社会に広く提供することを目指すものであり、本研究期間に出願された関連特許(特願 2021-096839、PCT/JP2022/23319、特願 2022-07908)について、出願機関と当該企業の間でライセンス契約が締結されている。

③ 修飾エクソソームによるエクソソーム治療法増強効果の発見と応用(幸谷 G・大塚 G)

炎症を軽減するエクソソーム投与治療は、間葉系幹細胞(MSC)由来のエクソソームを中心として、炎症性疾患や SARS-CoV-2 を含むサイトカインストームにおいて臨床研究が展開されている。本研究では、sPLA₂によるエクソソームの修飾がその治療効果を倍増させることを見出しており、それらを sPLA₂-reacted EV derivatives (SPREDs) と命名した(図 7: 投稿中、特許出願中 2021-121246)。MSC 由来より臓器保護効果の高い肝細胞由来エクソソームを同定し(*J Biol Chem.* 2020、*Cell Death Disease* 2021)、それらの SPREDs を作成し、ARDS モデル、敗血症モデル、血栓症モデルなど重症炎症疾患に加えて、肺線維症モデル、炎症性腸疾患モデルなどの慢性炎症疾患モデルに投与したところ、顕著な治療効果が認められた。インフルエンザ重症肺感染症モデルにおいても、ウィルスタイターを増悪させることなく顕著な治療効果を示した。また、人工 SPREDs の作成にも成功しており、SARS-CoV-2 や今後出現する新興感染症においてサイトカインストームは喫緊の課題であり、本研究成果の応用が強く期待される。

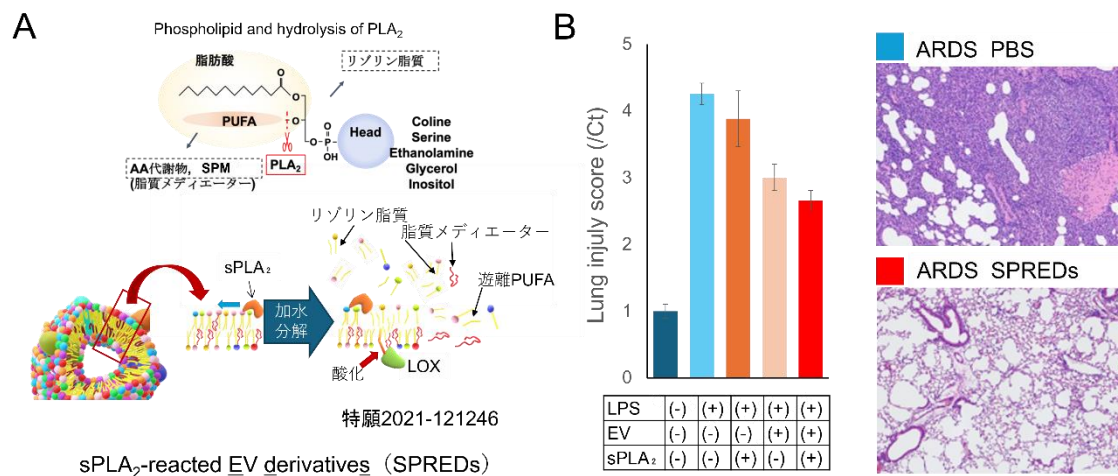


図 7 SPREDs によるサイトカインストームにおける治療効果
(A) SPREDs の模式図、(B) ARDS における治療効果

<代表的な論文>

- ① Shinoda, H, Taguchi, Y, Nakagawa, R, Makino, A, Okazaki, S, Nakano, M, Muramoto, Y, Takahashi, C, Takahashi, I, Ando, J, Noda, T, *Nureki, O, *Nishimasu, H, *Watanabe, R. "Amplification-free RNA detection with CRISPR-Cas13" *Commun. Biol.* (2021) 4, 476
渡邊 G と西増 G は、マイクロチップを利用した病原体遺伝子の 1 分定量法である「SATORI 法 (CRISPR-based amplification-free digital RNA detection)」を開発した。SATORI 法は、CRISPR-Cas タンパク質 (CRISPR-Cas13a) とマイクロチップによる生体分子の 1 分子計測技術から構成される。Cas13a は細菌の免疫系に関与する RNA 切断酵素であり、ウイルス RNA を選択的に取り込む

ことで活性化し RNA を非特異的に切断する特徴を持つ。そのため、蛍光基質 RNA を用いると、ウイルス RNA の存在を蛍光強度の情報に置換して検出することが可能となる。微小試験管を実装したマイクロチップを用いると、Cas13a の働きを 1 分子レベルで数分以内に蛍光強度の変化として検出でき、ひいては、蛍光強度の変化した微小試験管の数を計ることで、検体中のウイルス RNA の個数を絶対定量することが可能となった。この技術は、従来の抗原検査法・PCR 検査法とも異なる新しい原理原則に基づいた新技術であり、SARS-CoV-2 の世界最速検出を実現した。当該技術の学術的・社会的インパクトは高く、数多くのマスメディアによって報道された(新聞報道:38 件、テレビ報道:17 件、令和 4 年 科学技術・イノベーション白書掲載)。また、関連特許は 2 件出願中である(特願 2019-125564, 特願 2020-169092)。

- ② **Shinoda, H, Iida, T, Makino, A, Yoshimura, M, Ishikawa, J, Ando, J, Murai, K, Sugiyama, K, Muramoto, Y, Nakano, M, Kiga, K, Cui, L, Nureki, O, Takauechi, H, Noda, T, *Nishimasu, H, *Watanabe, R. “Automated amplification-free digital RNA detection platform for rapid and sensitive SARS-CoV-2 diagnosis”, *Commun. Biol.* (2022) 5, 473**

臨床現場への実装を考慮にいれると、患者検体等のサンプル調製から陽性・陰性判定に至るまで一貫した全自動診断装置の開発が必要不可欠である。そこで、渡邊 G と西増 G は、自動化ロボット/解析プログラムを導入し、サンプル調製から陽性判定に至るまで一貫した SATORI 法によるウイルス感染症の全自動診断装置(automated platform on SATORI:opn-SATORI 装置)を開発した。COVID-19 の臨床検体を用いた実証実験において、opn-SATORI 装置によるウイルス RNA の検出感度は 1.4 copy/μL であり、PCR 検査法と同等かそれ以上、診断に十分なレベルに到達している。また、1 塩基単位の変異解析から変異株を判定する新技術を開発/実装することにも成功しており、臨床検体を用いた検証実験では、陽性判定・変異株判定ともに 98%以上の正解率を達成した。一方、社会実装を鑑みると、検査のランニングコストの低コスト化も必要不可欠である。そこで、本研究では、プラスチック製マイクロチップの開発と試薬の最適化により、ランニングコストを 1 検査あたり 2 米ドル以下までコストダウンすることに成功した。当該技術の学術的・社会的インパクトも高く、昨年度に続き、数多くのマスメディアによって報道された(新聞報道:28 件、テレビ報道:18 件)。また、関連特許は 3 件出願中である(特願 2020-219481, 特願 2021-204628, 特願 2022-064650)。

- ③ **Iida, T., Ando, J., Yoshimura, M., Makino, A., Nakano, M., Kogo, Y., Shinoda, H., Toyoda, M., Noda, T., & *Watanabe, R. “Portable wide-field femtoliter-chamber imaging system for point-of-care digital bioanalysis” *iScience* (2024) 110868**

臨床現場では大型装置による集中検査に加えて、小型かつ安価な装置による即時検査のニーズが高い。そこで、渡邊 G は光学部品、電子制御基板等を自主設計し、重さ 4kg 程度の小型検査装置の開発に成功した。ちなみに、本装置のコストは 80 万円程度であり、従来の大型検査装置に比して、30 分の 1 程度のコストダウンを実現した。加えて、臨床現場での使用を想定し、SATORI 法の試薬の長期保管方法や新素材のマイクロチップを開発するなど、実用化へむけた周辺技術の確立も行った。将来の薬事承認を想定した、COVID-19 やインフルエンザを用いた臨床性能試験では、感度・特異度ともに 94%を達成し、感染症遺伝子検査装置として十分な性能を具備していることが実証された。関連特許は 1 件出願中である(特願 2024-051018)。

- ④ **Sakamoto, S., Hiraide, H., Minoda, M., Iwakura, N., Suzuki, M., Ando, J., Takahashi, C., Takahashi, I., Murai, K., Kagami, Y., Mizuno, T., Koike, T., Nara, S., Morizane, C., Hijioka, S., Kashi, A., Honda, K., Watanabe, R., Urano, Y., Komatsu, T. “Identification of activity-based biomarkers for early-stage pancreatic tumors in blood using single-molecule enzyme activity screening” *Cell Rep. Methods* (2024), 4, 100688.**

1 分子酵素活性計測技術を用いた血液中の酵素活性計測は研究開発当初は実施例がほとんど報告されておらず、どのような 1 分子酵素活性が血液の中で計測可能かということに関する知見はほとんど得られていなかった。このため、1 分子酵素活性計測に用いることができる蛍光プローブを半自動合成で合成可能な仕組みを確立し、150 種類以上の様々な protease に対する 1 分子酵素活性計測プローブの開発をおこなった。これらを用いて健常者/膵臓

がん患者血漿サンプル中の酵素活性計測をおこない、血液中に観察される 1 分子酵素活性、更には、膵臓がん患者血漿中で変化を示す酵素活性を見出すことに成功した。膵臓がん患者血漿においては、elastase、CD13、DPP4 の活性が変化している様子を明らかにし、これらを組み合わせることで早期 (stage I-II) の膵臓がんの診断に有用な情報を得ることができることが示された。本系については特許出願がおこなわれ (特願 2023-527924)、社会実装に向けた取り組みが進められている。

- ⑤ **Ukegawa, T., Komatsu, T., Minoda, M., Matsumoto, T., Iwasaka, T., Mizuno, T., Tachibana, R., Sakamoto, S., Hanaoka, K., Kusuhashi, H., Honda, K., Watanabe, R. and Urano, Y. “Thioester-Based Coupled Fluorogenic Assays in Microdevice for the Detection of Single-Molecule Enzyme Activities of Esterases with Specified Substrate Recognition” *Adv. Sci.* (2023) 11, 2306559.**

上記に記載の方法論を用いることにより、様々な酵素に対する蛍光プローブを簡便に開発する方法論の確立に成功したが、この蛍光プローブ設計法においては、天然の基質構造の一部を蛍光団に置き換える必要があることから、天然型の基質を厳密に認識する酵素群に本法を適用することが困難であった。一例として、cholinesterase などの esterase や phospholipase A2 などの lipase 群は、天然型の基質の一部を蛍光団に置き換えると基質としての反応性が大幅に減弱することが知られている。このような酵素群に対する蛍光プローブ設計法として、これらの酵素が認識するエステル構造をチオエステル構造に置き換え、これが加水分解を受けて生成するチオールをマイクロデバイス中で選択的に検出するカップルドアッセイ系を構築し、これに求められる蛍光プローブの開発をおこなった。このアッセイ系においては、天然型の基質の構造改変が最小限にとどめられるために基質認識の問題を克服することが可能であり、様々なチオエステルをライブラリ化することで網羅的な活性探索研究への発展も期待できる。チオールと高い選択性をもって反応し、蛍光強度の顕著な増大 (30 倍以上) を起こし、かつ 高い水溶性を有し、マイクロデバイスへの吸着や測定系外への漏出が抑えられる蛍光プローブを開発し (PCT/JP2023/007926)、血液中の esterase 活性の検出と、疾患による活性変化の評価をおこなうことに成功した。

- ⑥ **Kakizaki M., Yamamoto Y., Nakayama S., Kameda K., Nagashima E., Ito M., Suyama T., Matsuzaki Y., Chiba T., Sumiyoshi H., Inagaki Y., & *Kotani A. “Human hepatocyte-derived extracellular vesicles attenuate the carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice.” *Cell Death Disease* (2021) 12, 1010**

炎症抑制や組織保護効果が高い細胞外小胞としては、間葉系幹細胞 (MSC) 由来のものが最も研究されており、すでに臨床研究が展開されている。本研究では、肝障害モデルにおいて、MSC 由来のものより組織を保護する効果の高い肝細胞由来エクソソームを同定した。興味深いことに、肝細胞由来エクソソームは肝臓においてクッパー細胞に取り込まれて、それらの炎症性のサイトカインやケモカインを抑制すると共に、骨髄において骨髄系細胞に取り込まれて免疫制御性樹状細胞を誘導し、それらを腸管へリクルートすることによって肝細胞保護効果を示すことが明らかとなった。またその組織保護効果は、肝臓で障害が起こっているにも関わらず、脾臓における細胞死も抑制したため、全身において組織保護効果が増加していることが明らかになった。以上の知見と後述の知見が組み合わされて、COVID-19 におけるサイトカインストーム治療薬の開発に結実した (特願 2021-121246)。

- ⑦ **Kudo K., Miki Y., Carreras J., Nakayama S., Nakamoto Y., Ito M., Nagashima E., Yamamoto K., Higuchi H., Morita S.Y., Inoue A., Aoki J., Ando K., Nakamura N., *Murakami M., & *Kotani A. “Secreted phospholipase A2 modifies extracellular vesicles and accelerates B cell lymphoma.” *Cell Metab.* (2022) 34, 615-633.**

EBV 感染リンパ腫由来のエクソソームの膜リン脂質が、リン脂質加水分解酵素 (sPLA2) に加水分解されることによって、多価脂肪酸やリゾリン脂質が遊離し、標的細胞である腫瘍組織に浸潤したマクロファージにおける取り込みの増加や、本来エクソソームを取り込まない細胞群に対して、リゾリン脂質やレゾルビンの受容体である GPCR を活性化することを見出した。更に、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を明らかにし、エクソソームの加水分解制御が治療標的となりうることを示した。これらの結果は、従来のエクソソームの作用機序である「内包物の運搬」に留まらない新規作用機序の存在を明らかにした点が評価され、本論文の巻頭において、「Making a sPLAs: The expanding repertoire of EV signaling」とのタイトルで取り上げられた。

- ⑧ Seimiya T, Suzuki T, Iwata T, Kishikawa T, Sekiba K, Shibata C, Ishigaki K, Fujiwara H, Oyama H, Kanai S, Sato T, Nakai Y, Ishibashi R, Moriyama M, Nakagawa R, Ijichi H, Otsuka M, Koike K. “Combination of serum human satellite RNA and miR-21-5p levels as a biomarker for pancreatic cancer”, *iScience* (2023) 106021

膵がんの非侵襲的な早期診断法の確立の一環として、膵癌組織と正常膵組織での発現量に最も大きな差がある microRNA である miR21 の量を患者血清・健常人血清を用いて測定した。あわせて、human satellite II とよばれるゲノムの反復配列由来の RNA 量も測定し「PDAC-index」と名付けたこれらのコンビネーションによる膵癌早期診断能を検証した。その結果 AUC=0.92 (感度 94%, 特異度 85%) という極めて良好な診断能を示した。Validation cohort を用いた検証でも AUC = 0.99 (感度 100%, 特異度 94%) という良好な診断能を示した。これらの RNA は細胞外小胞に含有されていることが示唆されているため、今後の SATORI 法の応用による簡便な測定系での検証に進めていければ、と考えている。

- ⑨ Shibata C, Otsuka M, Seimiya T, Kishikawa T, Ishigaki K, Fujishiro M. “Lipolysis by pancreatic cancer-derived extracellular vesicles in cancer-associated cachexia via specific integrins” *Clin Transl Med.* (2022) e1089.

膵がん患者でなぜ体重減少を主徴とする悪液質が起きやすいのか、膵癌という局所の病巣がなぜ全身性の悪液質を惹起するのか、その原因が腫瘍が放出する EV にあるのではないかと仮説を立てて検証を行った。EV 中の cAMP が脂肪細胞に取り込まれることで脂肪分解が惹起されるが、そのためには EV の脂肪細胞への接着が必要で、そこには EV 上のインテグリンの発現と脂肪細胞側の Laminin の発現が重要な役割を担っていることが判明した。一般的に血液中の EV をバルクで解析することが多いが、血液中の EV のうち腫瘍由来の EV を純化単離して解析しない事にはその性状は分らないと考え、膵癌で特異的に発現する糖鎖マーカーである CA19-9 に着目し、血液中の EV から CA19-9 を標的として癌由来と思われる EV のみを単離する方法を開発し(特許出願 PCT/JP2023/016313)、これを用いて膵癌由来の EV の解析をしたところ、インテグリン発現が多い EV を多く放出していることが確認された。これらの検討は、悪液質の病態解明のみならず、悪液質介入のための新規標的や特定細胞への EV のデリバリー法や SATORI 法を用いた EV 解析の解析目標などを新規に提供するものと思われる。

- ⑩ Lyu, X., *Yamano,T., Imai,S., Le,T., Bolidong,T., Ueda, M., Warashina,S., Mukai,H., Hayashi,S., Matoba,K., Nishino, T., *Hanayama, R. “Surface-engineered extracellular vesicles to modulate antigen-specific T cell expansion for cancer immunotherapy” *bioRxiv* (2023)

抗原特異的 CD8T 細胞を活性化させる改変エクソソーム (Antigen-Presenting Extracellular Vesicles, AP-EVs) の開発を行った。AP-EVs は抗原-MHC 複合体、補助シグナル分子 CD80 及び IL-2 をエクソソーム表面に発現し、抗原特異的 CD8T 細胞を選択的に強力に活性化させることに培養実験、およびマウス生体内で成功した。AP-EVs を用いて、マウスの系で抗腫瘍効果を確かめたところ、AP-EVs 投与により顕著な腫瘍の増殖抑制が見られた。また AP-EVs のヒト化を行い、ヒト CD8T 細胞においてもヒト化 AP-EVs を用いることで活性化させることに成功した。AP-EVs は腫瘍免疫を増強する新たなモダリティになることが期待できる。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 渡邊グループ

研究代表者:渡邊 力也(理化学研究所開拓研究本部・主任研究員)
研究項目:マイクロチップを利用した網羅的 1 粒子解析系の開発

② 小松グループ

主たる共同研究者:小松 徹(東京大学大学院薬学系研究科・准教授)
研究項目:新規蛍光プローブによる脂質・酵素の超高感度検出系の開発

③ 西増グループ

研究代表者:西増 弘志(東京大学先端科学技術センター・教授)
研究項目:新規酵素を利用した核酸の超高感度検出系の開発

④ 幸谷グループ

主たる共同研究者:幸谷 愛(大阪大学微生物学研究所・教授)
研究項目:EBV リンパ腫由来のエクソソームに関する分子・階層横断的研究

⑤ 大塚グループ

研究代表者:大塚 基之(東京大学医学部附属病院・届出研究員)
研究項目:膵癌由来のエクソソームに関する分子・階層横断的研究

⑥ 山野グループ

研究代表者:山野 友義(金沢大学医薬保健研究域・准教授)
研究項目:改変エクソソームを用いた生体内ゲノム編集法の確立

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

① 感染症検査法/装置の実用化にむけた連携

- ・ 研究/医療機関
東京医科歯科大学、京都大学、国立感染症、国際医療研究センターなどと共同研究開始
- ・ 産業界
シスメックス株式会社、富士フイルムメディアクレスト株式会社などと共同研究開始
- ・ 国際連携
A*STAR (シンガポール)、スタンフォード大学 (米国) などと共同研究開始

② SEAP 法の実用化にむけた連携

- ・ 研究/医療機関
日本医科大学、京都大学、埼玉医科大学国際医療センターなどと共同研究開始
- ・ 産業界
住友ファーマ株式会社、花王株式会社、コウソミル株式会社などと共同研究開始

③ 膵がん由来のエクソソーム中の RNA 検出による膵癌早期診断

- ・ 研究/医療機関
東京大学医科学研究所と共同研究開始