

第 6 章 募集対象となる研究領域

6.1 CREST

○ 戦略目標「細胞外微粒子により惹起される生体応答の機序解明と制御」(244 ページ)の下の研究領域

6.1.1 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

研究総括：馬場 嘉信(名古屋大学 大学院工学研究科 教授)

研究領域の概要

本研究領域は、細胞外微粒子に起因する生命現象の解明及びその理解に基づく制御技術の導出を目的とします。

生体内の細胞外微粒子にはナノからマイクロサイズに至る様々なものが存在します。それらは、環境中から生体内に取り込まれる PM2.5 やナノマテリアル等の外因性微粒子と、細胞外小胞であるマイクロベジクルやエクソソーム等の生体内由来の内因性微粒子に大別されます。

外因性微粒子は、ナノマテリアル等について安全性評価の側面から研究が進められてきたこともあり、生体における動態や応答機序等は十分には解明されていません。一方、内因性微粒子は、細胞外小胞が細胞間コミュニケーションにおいて重要な役割を果たし、がんや認知症等の多くの疾患と関連することが近年注目を集めていますが、形成過程や生理的な意義等についてはその多くが未解明です。

以上を踏まえ、本研究領域では、内因性微粒子や外因性微粒子の動作原理、生体応答・認識に関する分子機構の解明に加え、微粒子の検出・分離・計測・解析等の基盤技術の開発を一体的に取り組み、細胞外微粒子に起因する生命現象を明らかにするとともにその制御に向けた基盤的研究を推進します。

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ます。細胞外微粒子による生体応答は、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、といった一連のプロセスを経由しますが、これらのうち③～⑤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ります。また、微粒子の計測技術等においては、例えば、外因性ナノ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ます。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つなげていきたいと考えています。

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) 細胞外微粒子の体内動態制御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します。

(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

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ません。PM2.5 に関して、粒径 0.1 μm 以下の極微小粒子が健康影響の懸念が特に大きいことが知られており、発生源によって粒子に含まれる金属・有機物質等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ます。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きます。

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を歓迎します。

②内因性微粒子

近年、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ます。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ます。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ます。

第 6 章 募集対象となる研究領域

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を歓迎します。

(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

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です。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もあると考えます。

そして、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、世界標準としての地位を得ることにもつながります。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ます。

また、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となります。必ずしも研究開始当初からの参加は求めませんが、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します。

(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

細胞外微粒子は、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、といった一連のプロセスを経由し、生体内で様々な機能発現や生体応答が起こります。そして、各プロセスを通じた微粒子の生体応答メカニズムの理解は、生命現象の解明だけでなく、体内動態をはじめとする生体機能制御に向けた展開が期待されます。

そこで、微粒子の制御を機軸としたテーマに取り組み、健康長寿や安全安心といった社会ニーズに資する技術基盤の構築を目指します。以下に具体例を示しますが、これらに限定するというものではありません。

- ・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

2. 提案に際してのチーム構成

本 CREST 研究領域に提案に際しては、上記 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。

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。

※本研究領域の募集説明会を下記日程で開催いたします。ご関心のある多くの方々の参加をお待ちしております（さきがけ「生体における微粒子の機能と制御」との合同開催です）。

	日時	場所
関東	4月18日(火) 14:00~15:30 (受付 13:30 開始)	アルカディア市ヶ谷 3階 富士の間 (東京都千代田区 九段北4丁目2番25号)

詳細については、<http://www.senryaku.jst.go.jp/teian.html> をご覧ください。