

第 6 章 募集対象となる研究領域

- 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

6.2.2 生体における微粒子の機能と制御

研究総括：中野 明彦(東京大学 大学院理学系研究科 教授)

研究領域の概要

本研究領域では、生体内の微粒子の動態や機能の解明、さらにはそれらの制御に関する研究開発の推進によって、微粒子により惹起される生命現象の本質的な課題に取り組みます。

近年、環境中の様々な微粒子(外因性微粒子)の生体内への影響や、生体内で形成された微粒子(内因性微粒子)の機能が注目されています。例えば外因性微粒子では、PM2.5 やカーボンナノチューブなどと疾患との関連性の研究が進められ、内因性微粒子ではエクソソームなどの体内動態や機能発現に基づく診断技術に関する研究が多数報告されています。

しかしながら、外因性微粒子については、生体内への取り込み過程、分布や局在等の挙動については多くが未解明のままとなっており、有害微粒子の対策が遅々として進んでいません。また、内因性微粒子については、細胞内での生成過程、細胞外動態、さらにはその生物学的意義について不明な点が多く、これらの微粒子を対象とした診断や治療技術の開発における本質的な課題となっています。さらに、これらの微粒子の生体内での定量分析や動態把握は、粒径の多様さや観察技術の遅れなどから、既存の技術では正確な解析が十分には行われていない状況です。

以上を踏まえ、本研究領域では、生体内の微粒子の機能の解明とその制御を目的とした研究開発を推進します。具体的には、環境や生体に影響を及ぼす微粒子の機能解明をしようとする課題、生体内の微粒子の動態解析の新技术に着目し、それを汎用的な技術に発展させようとする課題、さらには、微粒子の生理学的意義を通じた制御技術の開発から健康に寄与する新技术を創出する課題などに取り組み、環境や健康に関する各種課題解決に貢献します。

募集・選考・研究領域運営にあたっての研究総括の方針

生体に関わる微粒子には様々なものがあります。PM2.5 などの外因性の微粒子もあれば、細胞が形成する内因性の微粒子もあります。その形成のメカニズムも生体に与える影響も様々です。多様な観点からとらえることができる研究分野と考えていただきたいと思います。

内因性の微粒子として、近年、細胞外に放出される小胞であるエクソソームの機能に注目が集まっています。しかしその形成・伝搬過程が十分に理解されているわけではありません。本来、細胞外にシグ

ナル分子を放出する過程は「分泌」として長年研究が行われてきた分野ですが、従来から知られている通常の分泌とは異なる機序によるもの (unconventional secretion 型破りな分泌) も知られるようになってきました。細胞が「微粒子」を作り出し、細胞外に放出する過程には、まだまだ私たちが知らないメカニズムが存在しているかもしれません。大胆な発想に基づく斬新な研究アプローチが期待されています。

これらの外因性および内因性微粒子に対して、生体が、そして細胞がどのように応答するのかは非常に重要な問題です。外因性のさまざまな微粒子が私たちの身の回りに存在し、健康を脅かしていますが、病原体の場合に比べ、応答の機序はまだよくわかっていません。体内侵入の経路、細胞レベルでの受容と免疫反応惹起の分子機構など、課題は山積しています。また内因性の細胞外小胞、エクソソームが脚光を浴び、そこに含まれる miRNA の役割が注目されていますが、その効果は miRNA によるものばかりではありません。シグナル分子の同定、エクソソームへの濃縮過程が存在するのか、またエクソソームが標的を選ぶメカニズムは存在するのか、など解決すべき疑問は数多く存在します。しっかりした基礎研究が求められています。さらに、上にも述べたように、エクソソームとは異なる内因性微粒子が細胞外に放出されていることも十分ありうるでしょう。旧来のドグマに囚われない発想を求めたいと考えています。

もう一つ重要なのが、これらの研究を支え、さらに加速するための基盤的な技術の開発です。肉眼では判別できない微粒子について、精密な情報を抽出するためには、検出・観察、精製・分離、さまざまなパラメーターの解析・定量といった基盤技術の開発が不可欠です。対象とする微粒子の種類によって必要とされるアプローチも異なってくるでしょう。生体での動態観察には超解像ライブイメージングのような最先端の技術も必要になるでしょう。複眼的な新技術を拓く提案を歓迎します。

細胞内膜交通や細胞の免疫応答については、長年の精力的な研究が実を結び、その理解が成熟してきている感もありますが、実はその多くは依然として不確かな仮説の上に成り立っています。パラダイムは決して不変ではありません。パラダイムシフトに挑戦する若い研究者の斬新な提案をぜひ求めたいと思います。

具体的には以下に示したような区分で、斬新かつ挑戦的な個人型研究課題を募ります。

(1) 外因性および内因性微粒子に対する細胞応答、生体応答の研究

例えば外因性微粒子の特定の成分や粒径・粒形などに着目し、それが引き起こす免疫機構を解き明かそうとする課題、特定の内因性微粒子に着目し、その生体応答の情報伝達機構を解明しようとする課題、あるいは特定の生体応答に着目し、様々な微粒子との関係を明らかにしようとする課題など、微粒子が関与する細胞・組織・器官・個体の各階層における生体応答の機序解明に向けた提案

(2) 外因性および内因性微粒子の体内動態に関する研究

第 6 章 募集対象となる研究領域

外因性微粒子の環境から生体内への取り込みの動態や免疫系による排除あるいは蓄積の過程を明らかにしようとする課題、さらにそこから外因性微粒子による影響を排除する対策の糸口を提示しようとする課題、内因性微粒子の生成から機能発現そして分解に至る動態を解明しようとする課題、さらにその知見を薬物送達などの応用に結び付けるようとする課題など

(3) 内因性微粒子の形成機序に関する研究

例えば特定の細胞外小胞や細胞外顆粒に着目し、その形成・分泌機序を解き明かそうとする課題、さらにその生物学的意義に迫ろうとする課題など

(4) 内因性微粒子の構造と機能に関する研究

例えば特定の細胞外小胞や細胞外顆粒に着目し、その構造解明や内包する核酸やタンパク質などの定量的把握を目指す課題、さらにそれらの構造や内包物の機能を解き明かそうとする課題など

(5) 微粒子の定量分析、動態解析のための基盤技術の開発研究

外因性微粒子の粒径や形状あるいは表面状態の異なる粒子を分別して検出/定量する技術、生体内に取り込まれた粒子の検出/定量技術、生体内動態を観察/追跡する技術など

内因性微粒子の大きさや性状の異なる粒子を分別して検出/定量する技術、生体内での生成過程や機能発現過程そして分解排泄過程までの動態を観察/追跡する技術など

以上の課題はあくまでも「例」であり、これら以外のユニークな着眼点、独創的なアプローチによる提案も歓迎します。

なお本領域で扱う「細胞外微粒子」について、定義や該当する範囲を厳密に定めるのは適当ではないと考えています。外因性の微粒子には、花粉、孢子、細菌、ウイルスのような生物由来のものも含めてもよいかもしれません。ただし「微粒子としての挙動を示す研究対象」を特定した提案であることが望まれます。また、応答する側の生体は、動物だけでなく植物や微生物などを含むあらゆる生物を対象とします

領域運営においては、同じ戦略目標の下で運営される CREST「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」領域だけでなく、その他のさきがけ領域とも連携推進を図り、また関連する国内外の学会や研究機関等との連携も促進し、相乗的な研究展開を推進します。

※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（CREST「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」との合同開催です）。

	日時	場所
関東	4月18日(火) 14:00～15:30	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 4-2-25)

第 6 章 募集対象となる研究領域

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