

戦略的創造研究推進事業  
—さきがけ(個人型研究)—

研究領域

「生体における微粒子の機能と制御」

研究領域事後評価用資料

研究総括: 中野 明彦

2023 年 1 月

## 目 次

1. 研究領域の概要 .....	1
(1) 戦略目標 .....	1
(2) 研究領域 .....	1
(3) 研究総括 .....	1
(4) 採択研究課題・研究費.....	2
2. 研究総括のねらい .....	6
3. 研究課題の選考について .....	9
4. 領域アドバイザーについて .....	13
5. 研究領域のマネジメントについて.....	14
6. 研究領域としての戦略目標の達成状況について.....	25
7. 総合所見 .....	31

## 1. 研究領域の概要

### (1) 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」

### (2) 研究領域

「生体における微粒子の機能と制御」(2017年度発足)

### (3) 研究総括

中野 明彦

(国立研究開発法人理化学研究所 光量子工学研究センター  
特別顧問／東京大学 名誉教授)

上記詳細は、以下 URL をご参照ください。

JST 公開資料「新規研究領域の事前評価」

<https://www.jst.go.jp/kisoken/evaluation/before/index.html>

2017 (平成 29) 年度新規研究領域の事前評価

[https://www.jst.go.jp/kisoken/evaluation/before/hyouka\\_h29.pdf](https://www.jst.go.jp/kisoken/evaluation/before/hyouka_h29.pdf)

#### (4)採択研究課題・研究費

表1 採択研究課題・研究費一覧

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 採択時 <sup>2</sup>	研究課題	研究費 <sup>1</sup>
2017年度	池上 浩司	浜松医科大学・ 准教授 (広島大学・教授)	一次繊毛由来微粒子の多次元動態 と制御	45
	小根山 千歳	愛知県がんセ ンター研究所・ 部長 (愛知県がん センター研究 所・分野長)	エクソソームの量と質を制御する メカニズムの解明	45
	金 秀炫	東京大学・助教 (東京大学・ 講師)	単一エクソソームトランスクリプ トーム解析法によるエクソソーム 内 RNA の網羅的解析	40
	黒田 悦史	医薬基盤・健 康・栄養研究 所・上級研究員 (兵庫医科大 学・主任教授)	吸入性微細粒子による免疫活性化 機構の解明	47
	小嶋 良輔	東京大学・助教	In vivo における多対多のアッセ イを基盤としたエクソソームター ゲティングシステムの効率的探索	43
	白崎 善隆	東京大学・特任 助教	内因性微粒子の放出と細胞間伝播 の現場を可視化する技術の開発	51
	高橋 暁子	がん研究会・プ ロジェクトリ ーダー	遊離核酸断片の生体機能の解明と 制御法の開発	41
	武内 敏秀	大阪大学・寄附 講座講師 (近畿大学・特 任講師)	細胞外小胞を介したタンパク質恒 常性維持機構の包括的理解	40
	中山 勝文	東北大学・准教	マクロファージによる粒子状物質	44

		授 (立命館大学・教授)	パターン認識機構の解明	
	諸石 寿朗	カリフォルニア大学サンディエゴ校・博士 研究員 (熊本大学・教授)	がん免疫を賦活化する細胞外小胞の生成メカニズムと作用機序の解明	53
	山口 知也	熊本大学・准教授	肺腺がんにおける内因性微粒子の制御機構の解明	40
	龍崎 奏	九州大学・助教	形状と組成情報に基づく 1 粒子解析技術の開発	40
2018 年度	井田 大貴	東北大学・大学院生 (東北大学・助教)	単一粒子バイオプシーによる膜小胞統合解析	42
	今見 考志	京都大学・特任助教 (科学技術振興機構・さきがけ研究者)	エクソソームの動態と細胞応答を捉える Exo プロテオミクステクノロジーの開発	44
	江口 暁子	三重大学・特任助教 (三重大学・特任准教授)	遠隔臓器間の病態伝播を担う内因性微粒子 microparticle の機能解明	41
	小山 隆太	東京大学・准教授	外因性微粒子の脳内動態におけるマイクログリアネットワークの関与の解明	41
	許 岩	大阪府立大学・准教授	aifA によるエクソソームの 1 ステップ単離配列と 1 粒子統合解析	52
	中江 進	東京大学・准教授 (広島大学・教授)	環境微粒子キチンに対する生体応答機構の解明	53
	濱田 隆宏	東京大学・助教	植物における小分子 RNA 輸送メカ	50

		(岡山理科大学・准教授)	ニズムの解明	
	藤田 尚信	東北大学・助教 (東京工業大学・准教授)	オートファジーを介した分泌のメカニズムとその生物学的意義の解明	45
	星野 歩子	コーネル大学・インストラクター (東京工業大学・准教授)	脳選択的にターゲットする疾患関連エクソソームの解析	63 (含：領域共通機器 17*)
	水野 紘樹	大阪大学・助教 (2019年8月 研究中断)	細胞外小胞の in vivo 機能イメージング解析	24
	吉田 知史	早稲田大学・准教授 (早稲田大学・教授)	細胞外小胞生成に必要な遺伝子の網羅的同定とその解析	40
2019 年度	岡本 章玄	物質・材料研究機構・主幹研究員 (物質・材料研究機構・グループリーダー)	レドックス環境応答能を持つ歯周病細菌由来の膜小胞	56
	景山 達斗	神奈川県立産業技術総合研究所・常勤研究員	白髪治療に向けたメラニン微粒子の輸送システムの解明	41
	木村 俊介	慶應義塾大学・准教授	呼吸器M細胞による外因性微粒子取り込み機構とその生物学的意義の解明	43
	佐藤 雄介	東北大学・助教 (東北大学・准教授)	蛍光プローブの結合反応に基づくエクソソーム性質解析	43
	佐藤 好隆	名古屋大学・助教 (名古屋大学・准教授)	内因性微粒子が駆動するウイルス関連疾患の理解	43

	島田 裕子	筑波大学・助教	宿主内環境を支配する寄生蜂由来生体微粒子の機能解析	41
	末吉 健志	大阪府立大学・准教授	エクソソームの由来判別・生体内動態解析のための粒子径分級およびアプタマータグ選抜・解析法の開発	41
	田代 陽介	静岡大学・講師	細菌集合体における膜小胞分泌の分子機構解明	44
	安井 隆雄	名古屋大学・准教授	細胞外小胞の網羅的捕捉と機械的解析による miRNA 分泌経路の解明	52
	山野 友義	金沢大学・助教 (金沢大学・准教授)	T 細胞分化における細胞外小胞の役割とその応用	46
			総研究費	1474

<sup>1</sup>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(2022年12月1日現在)

<sup>2</sup>変更/移動のあった場合、下段に括弧つきで記載

\*領域内共通機器としてエクソソーム解析装置 ExoView を導入・維持（使用者向け講習会開催を含む）するための費用として17百万円を増額した。

## 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と研究領域の位置づけ

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むことを目指した。

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る。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る。

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ない。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る。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ある。



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する。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する。

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する。

## (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

生体に関わる微粒子には様々なものがある。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、その形成のメカニズムも生体に与える影響も様々である。多様な観点からとらえることができる研究分野である。

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る。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ない。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あるが、従来から知られている通常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ない。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る。

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ある。外因性の様々な微粒子が私たちの身の回りに存在し、健康を脅かしているが、病原体の場合に比べ、応答の機序はまだよくわかっていない。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、課題は山積している。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るが、その効果は miRNA によるものばかりではない。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ている。しっかりした基礎研究が求められている。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。旧来のドグマに囚われない発想を求めたいと考えた。

## (3) 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向けて目指したこと

上記の研究を支え、さらに加速するための基盤的な技術の開発である。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、様々なパ

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ある。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。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。複眼的な新技術を拓く提案を求めた。

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るが、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る。パラダイムは決して不変ではない。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求めた。

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った。

#### 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

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/定量する技術、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を求めた。

なお本研究領域で扱う「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た。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ない。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た。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た。

### 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

本研究領域では、2017年度から3年度にわたり、3回の研究提案募集を実施した。初年度の研究課題の募集にあたり、「募集・選考・研究領域運営にあたっての研究総括の方針」として具体的な研究開発項目を記述し、選考に先立ち選考方針検討会を開催し下記の選考方針を共有して行った。

選考では、特に以下のような提案を高く評価した。

- ① 生体内で微粒子としての挙動を示す研究対象を特定した提案
- ② 旧来のドグマに囚われない大胆な発想に基づく斬新な研究アプローチを含む提案
- ③ 研究提案の実現可能性を示す手がかり、経験、背景のあるしっかりとした基礎研究
- ④ 検出、分離、計測など生体における微粒子の研究を加速させる基盤技術開発
- ⑤ 将来の診断や治療技術への応用を見据えた提案
- ⑥ 微粒子研究の裾野を広げるチャレンジングな提案

2018年度2期生の募集では、2017年度の記述に加え、下記の方針・記述（領域募集要項から抜粋）を追加して募集を行った。

- ① さきがけの趣旨である大胆な発想に基づいた挑戦的、革新的、独創的なアイデアやアプローチを具体的に盛り込んだ研究計画となっていること。
- ② 着想や仮説を裏付ける状況証拠や検証するための具体的な道筋が提示されていること。
- ③ 微粒子としての位置づけを明確に示した上で、生体と微粒子の関係に着目した研究計画であること。（可溶性分子や単なるタンパク質複合体は本領域の趣旨にはそぐわない。ま

た、ウイルスや細菌に関する提案についても、従来の感染研究の延長線上にあるものではなく、“粒子”として捉え直した上で、生体との相互作用について新たな機構の発見・解明に迫るものであることを求める。)

④ 人工的な微粒子を生体内で機能させようとする提案については、医療応用を指向するものではなく、そのメカニズム解明に重点が置かれていること。

なお、2018年度は、2017年度に採択できなかった外因性微粒子の体内動態、それらを解析するための基盤技術、内因性微粒子の生体応答に関する研究などについて、多くの優れた提案が集まることを期待している。特に、若手研究者からの大胆な発想に基づく独創的・挑戦的な提案を強く希求した。

2019年度3期生の募集では、前年度の記述に代え、下記の方針・記述（領域募集要項から抜粋）を追加して募集を行った。

募集の最終年度となる2019年度は、微粒子解析に必須な分離・定量・可視化といった基盤技術のさらなる深化・高度化を目指し、工学系などからの分野を横断する提案を歓迎する。また、微粒子の生物学的理解を深めるべく、本領域では近頃報告が相次ぐ細菌が放出する細胞外微粒子などにも注目した。

本領域はさきがけの主旨の1つである若手研究者の育成に立ち返り、若手研究者から、微粒子研究にブレイクスルーをもたらす独創的かつ挑戦的な提案が数多くなされることを強く期待した。

初年度にあたる2017年度には、209件の応募があった。選考は10名の領域アドバイザーの協力を仰ぎながら進め、書類選考で選定した30件に対し面接選考を行い、12件の採択を決定した。各選考過程では利害関係にある領域アドバイザーは評価から外すなど、公平かつ公正な審査を行い、質の高いすぐれた提案を採択できた。2018年度及び2019年度も、初年度と同様、多様な分野からの応募が133件及び110件あった。選考は初年度と同様の手順により進め、31件及び30件を面接選考の対象とし、最終的に11件及び10件を採択した。

## **(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**

多様な分野からの研究提案を反映し、選考を通じて幅広い専門性をもつ研究者の挑戦的な提案を33件採択した。

2017年度は外因性微粒子による生体応答に関する研究、内因性微粒子の体内動態や機能についての理解を目指す研究、エクソソーム内RNAの網羅的解析を実現する基盤技術の開発など、研究領域の趣旨に合う多様な課題を採択できた。いずれの課題も順調な進展が期待

される。一方で、外因性微粒子の体内動態、それらを解析するための基盤技術、内因性微粒子の生体応答に関する研究など、本領域の目標達成に向けた課題の全ては採択することができなかった。

2018年度は外因性微粒子の体内動態に関する研究、内因性微粒子の生体応答やそれらを解析するための基盤技術など、研究領域の趣旨に合う多様な提案を採択した。いずれの提案も順調に進展することが期待される。一方で、外因性微粒子を解析するための基盤技術に関する提案は採択することができなかった。

2019年度は微粒子の定量的解析を可能とする基盤技術や、細菌や寄生蜂に由来する微粒子など様々な細胞外微粒子の形成過程、生体応答や体内動態解析など、若手研究者による挑戦的な提案を採択できた。いずれの提案も順調に進展することが期待される。

採択研究課題を、選考にあたって重視した5つのテーマに加え、対象とする微粒子別を加味して以下にポートフォリオとしてまとめた。

選考にあたって重視した5つのテーマ

- 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
- ② 外因性および内因性微粒子の体内動態に関する研究
- ③ 内因性微粒子の形成機序に関する研究
- ④ 内因性微粒子の構造と機能に関する研究
- 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

2017年度1期生として採択した12件の課題のうち女性2名・外国籍1名、2018年度2期生として採択した11件の課題のうち女性2名・外国籍1名、2019年度3期生として採択した10件の課題のうち女性1名で、様々な研究テーマ、対象微粒子、研究者属性をもつ課題を幅広く採択することができた。

### 1期生 領域ポートフォリオ

	外因性微粒子	内因性微粒子
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>吸入性微粒子(黒田悦史)</li> <li>粒子状物質パターン認識(中山勝文)</li> </ul>	
外因性および内因性微粒子の体内動態に関する研究		<ul style="list-style-type: none"> <li>エクソソームターゲティングシステム(小嶋良輔)</li> <li>細胞外小胞・がん免疫賦活化(諸石寿朗)</li> </ul>
内因性微粒子の形成機序に関する研究		<ul style="list-style-type: none"> <li>エクソソーム・量と質(小根山千歳・女性)</li> <li>一次繊維由来微粒子(池上浩司)</li> <li>遊離核酸断片(高橋暁子・女性)</li> <li>肺腺がん・内因性微粒子(山口知也)</li> </ul>
内因性微粒子の構造・機能に関する研究		<ul style="list-style-type: none"> <li>タンパク質恒常性(武内敏秀)</li> </ul>
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		<ul style="list-style-type: none"> <li>単一エクソソームトランスクリプトーム・RNA(金秀炫・外国籍)</li> <li>内因性微粒子・細胞間伝播・可視化(白崎善隆)</li> <li>形状と組成・1粒子解析(龍崎奏)</li> </ul>

図1 1期生の領域ポートフォリオ

### 2期生 領域ポートフォリオ

	外因性微粒子	内因性微粒子
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>環境微粒子・生体応答(中江進)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>In vivo機能イメージング(水野絳樹)</li> </ul>
外因性および内因性微粒子の体内動態に関する研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>外因性微粒子・脳内動態(小山隆太)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>遠隔臓器間・内在性微粒子(江口暁子・女性)</li> <li>植物・小分子RNA輸送(濱田隆宏)</li> <li>疾患関連エクソソーム(星野歩子・女性)</li> </ul>
内因性微粒子の形成機序に関する研究		<ul style="list-style-type: none"> <li>オートファジー(藤田尚信)</li> <li>細胞外小胞生成・網羅的網定(吉田知史)</li> </ul>
内因性微粒子の構造・機能に関する研究		
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		<ul style="list-style-type: none"> <li>単一粒子バイオプシー(井田大貴)</li> <li>Exo プロテオミクステクノロジー(今見考志)</li> <li>1ステップ単離配列・1粒子統合(許岩・外国籍)</li> </ul>

図2 2期生の領域ポートフォリオ

### 3期生 領域ポートフォリオ

	外因性微粒子	内因性微粒子
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	寄生蜂由来毒小胞(島田裕子・女性) 呼吸器M細胞(木村俊介)	歯周病細菌由来膜小胞(岡本章玄) ウイルス感染(佐藤好隆) T細胞分化(山野友義)
外因性および内因性微粒子の体内動態に関する研究		白髪メラニン微粒子(景山達斗) 緑膿菌膜小胞分泌(田代陽介)
内因性微粒子の形成機序に関する研究		
内因性微粒子の構造・機能に関する研究		
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		蛍光プローブ(佐藤雄介) 粒子径分級・選抜(末吉健志) ナノワイヤ補足(安井隆雄)

図3 3期生の領域ポートフォリオ

#### 4. 領域アドバイザーについて

幅広い研究分野を包括する領域であるため、細胞外微粒子に関する研究の専門家であるかどうかにかかわらず、様々な異なる専門の立場から適切なアドバイスをいただけるよう配慮した。

表2 領域アドバイザー一覧

領域アドバイザー名 (専門分野)	着任時の所属 <sup>1</sup>	役職	任期
齊藤 達哉 (オルガネラ・炎症・免疫)	徳島大学 先端酵素学研究所 (大阪大学 大学院 薬学研究科)	教授	2017年5月～2023年3月
佐藤 健 (膜輸送・オルガネラ・発生)	群馬大学 生体調節研究所	教授	2018年4月～2023年3月

塩見 美喜子 (遺伝子発現制御・RNA プロセッシング)	東京大学 大学院理学系研究科	教授	2017年5月～2023年3月
芝 清隆 (分子工学・細胞外小胞)	がん研究会 がん研究所	部長	2017年5月～2023年3月
田名網 健雄 (生体計測・技術開発)	横河電機(株) マーケティング本部	担当部長 (主幹研究員)	2017年6月～2023年3月
堤 康央 (プロテオミクス・ドラッグデリバリー)	大阪大学 大学院薬学研究科	教授	2017年5月～2018年3月
渡慶次 学 (ナノ材料・分析化学)	北海道大学 工学研究院	教授	2017年5月～2023年3月
中戸川 仁 (オートファジー・オルガネラ)	東京工業大学 生命理工学院	准教授	2017年5月～2023年3月
前田 達哉 (シグナル伝達・栄養応答)	東京大学 分子細胞生物学研究所 (浜松医科大学 医学部)	准教授 (教授)	2017年5月～2023年3月
山口 茂弘 (ナノテク・材料・構造有機化学)	名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所	教授	2017年5月～2023年3月
吉森 保 (オートファジー・膜輸送・エンドソーム)	大阪大学 大学院生命機能研究科	教授	2017年5月～2023年3月

<sup>1</sup>変更/移動のあった場合、下段に括弧つき記載

## 5. 研究領域のマネジメントについて

本研究領域では、細胞外微粒子に対する生体応答機序の解明や関連する技術開発、微粒子の体内動態制御による医療や産業応用等に向けた基盤研究の推進を目的としている。この目的を達成するため、生体内の微粒子の生成・動態や機能の解明と、その制御に関する研究開発の両面からのアプローチを研究領域の主な柱としている。



## (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

各研究課題について、研究開始後のできるだけ早いタイミングでサイトビジット（研究実施場所訪問）を実施し、研究者から研究実施体制（組織・人員体制・進行プロジェクト・研究設備機器など）の紹介とさきがけ研究の状況（進捗報告・今後の研究計画）の説明をうけ、研究総括からの助言・指導と「困りごと相談」の機会を設けた。また、さきがけ期間中の具体的な目標設定も行った。さらに、研究実施環境が大きく変化する異動時に研究室のセットアップ状況を確認したり、領域会議等で進捗状況に不安が見られる課題については、研究推進上の問題などをヒアリングし個別のアドバイスを行うことを目的に 2 回目のサイトビジットを行った。コロナ禍による中断があったものの、2022 年 2 月までに各課題 1-2 回ずつ、合計 37 回のサイトビジットを行った。

## (2) 研究課題間や他の研究領域、国内外の他の研究機関、異分野との融合・連携・協力の推進、新たな研究コミュニティの創成

### ① 領域会議

各研究課題の進捗を把握する目的で、研究総括、領域アドバイザー、および研究者の参加による領域会議を年 2 回、合計 11 回を開催した。各研究課題の進捗報告の他、研究総括および領域アドバイザーによるこれまでの研究活動に関する特別講演や、ポスター発表やグループディスカッションなど、研究者間の交流や領域内連携を促進する企画を実施した。また、領域会議のサテライトとして、2018 年度は金沢大学 WPI を訪問し研究室見学・口頭発表・グループディスカッションにより NanoLSI メンバーとの交流をもった。2022 年度は北海道大学大場研究室・渡慶次研究室をホストとする「さきがけ北大交流会」を開催し、口頭発表・ポスター発表により生体微粒子の制御や計測技術開発についての議論の機会をもった。コロナ禍以降はオンラインまたはハイブリッドでの開催となったが、オンライン交流ツールの活用や、終了者の話題提供の機会を設けるなど、さきがけ終了後も見据えた連携・協力を維持できるよう工夫した。会議の休憩時間には、研究総括および領域アドバイザーの参加による総括アドバイザー会議を開催し、領域運営の方針などについての検討や、課題の進捗状況についての意見交換を行った。

さらに、2019 年度には同じ戦略目標の下で運営される兄弟領域の 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（細胞外微粒子）」領域会議においてショートプレゼンとポスター発表の機会を設けて兄弟領域との連携を図り、2021 年度と 2022 年度には合同会議を開催した。また、コロナ禍に端を発して始まった CREST「細胞外微粒子」オンライン交流会（2021 年 6 月より継続的に開催）において若手研究者を中心とした交流がもたれている。

## ② 領域内外共同研究の促進

本研究領域においては領域内外の積極的な共同研究を促進し、さきがけ交流会などアドオン施策を足がかりとしたものを含めて計 16 件の共同研究フェージビリティスタディ\*が実施された。うち 4 件は、他さきがけ領域もしくは CREST 領域の研究者との間で計画された共同研究であった。

表 3 さきがけ共同研究フェージビリティスタディに申請し、採択された課題

承認年度	研究者名		
2019	中山勝文 (1 期生)	白崎善隆 (1 期生)	黒田悦史 (1 期生)
2019	江口暁子 (2 期生)	小山隆太 (2 期生)	藤田尚信 (2 期生)
2019	井田大貴 (2 期生)	林久美子 (さきがけ「情報計測」)	
2020	安井隆雄 (3 期生)	長島一樹 (さきがけ「人とインタラクション」)	
2021	安井隆雄 (3 期生)	江口暁子 (2 期生)	-
2022	岡本章玄 (3 期生)	長谷耕二 (CREST「細胞外微粒子」)	
2022	安井隆雄 (3 期生)	真栄城正寿 (さきがけ「ゲノム合成」)	
2022	安井隆雄 (3 期生)	佐藤雄介 (3 期生)	-
2022	佐藤好隆 (3 期生)	佐藤雄介 (3 期生)	-

\*進行中のさきがけの成果を起点に、将来的な他ファンドへの提案や企業との共同研究への展開を目指し、研究領域内外のさきがけ研究者や企業等と共同して実施するフェージビリティスタディに対し費用の支援を行うアドオン制度。支援額は 1 件あたり直接経費 1,000 千円程度 (さきがけ研究者同士の共同申請の場合は、1 研究者あたり 1,000 千円を上限)

さらに、本研究領域では、積極的な領域内共同研究の促進を目的として「解析バトル」支援を実施した。さきがけ研究課題として開発した解析技術と生体微粒子試料や生体現象のマッチングのため、領域会議ワークショップやオンラインディスカッションを行い、2022 年度に領域内共同研究支援を行った。前期・後期を合わせて 25 件の共同研究の申請があり、うち 12 件の提案を採択し、共同研究打合せのための旅費もしくは研究費の支援を行った。採択した提案については、領域会議において進捗と成果の報告を行い、今後の研究発展の土台とした。

表 4 領域内共同研究支援「解析バトル」に申請し、採択された課題

	研究者名		
前期	末吉健志 (3 期生)	濱田隆宏 (2 期生)	-
前期	佐藤好隆 (3 期生)	白崎善隆 (1 期生)	-

前期	岡本章玄 (3 期生)	井田大貴 (2 期生)	-
前期	岡本章玄 (3 期生)	江口暁子 (2 期生)	-
前期	岡本章玄 (3 期生)	田代陽介 (3 期生)	-
前期	田代陽介 (3 期生)	中江進 (2 期生)	江口暁子 (2 期生)
前期	田代陽介 (3 期生)	小根山千歳 (1 期生)	-
前期	田代陽介 (3 期生)	佐藤雄介 (3 期生)	-
前期	佐藤雄介 (3 期生)	許岩 (2 期生)	-
前期	島田裕子 (3 期生)	佐藤雄介 (3 期生)	安井隆雄 (3 期生)
後期	景山達斗 (3 期生)	佐藤雄介 (3 期生)	
後期	木村俊介 (3 期生)	今見考志 (2 期生)	

### (3) 研究費配分上の工夫

#### ① 領域共通機器 ExoView の導入

細胞外微粒子の研究において、多種多様な微粒子を分離・分析する技術は研究進捗の重要な鍵となるが、多くの最新機器は非常に高額であるため若手研究者にとって気軽に購入できるものではない。内因性の微粒子である細胞外小胞について言えば、分画遠心・超遠心によって分離し粒径を分析するという方法が広く使われているが、粒子種の識別や分取の精度は未だ不十分であると言わざるを得ない。本研究領域内においても単一粒子レベルの分離・分析技術の開発を積極的に進めているところであるが、企業においても精力的な開発が進められており、折しも、2017～2018 年にかけて、エクソソームなど細胞外小胞を計測する複数種の機器が発表された。そこで、2019 年 8 月第 4 回領域会議にてワークショップ「微粒子解析技術のさきがけ」を開催し、最新の微粒子解析機器の解析原理と使用所感の意見交換を行った。5 種の機器について、汎用性・簡便性に加えて実際の領域内使用希望者数や使用頻度を比較・検討した結果、領域の共通機器として NanoView 株式会社が開発した ExoView (当時日本では未発売) を導入することになった。導入後は、2020 年 1 月と 11 月、2021 年 5 月に 3 回の講習会を開催し、NanoView 社インストラクターによる微粒子計測セミナーと実サンプルを用いたハンズオントレーニングにより、広く領域関係者が機器を使用できる環境を整えた。

#### ② Pacifichem2021 シンポジウム開催

世界最大規模の国際学会である Pacifichem において、化学、生物学、医学、工学など幅広い分野において研究されている微粒子をテーマとしたシンポジウム「Extracellular Fine Particles: Chemistry, Biology, and Biomedical Applications」を開催した。CREST「細胞外微粒子」領域と共同開催とすることで、日本における最先端かつ多角的な微粒子研究の

成果を発信するとともに、世界の最先端研究者と情報交換・議論することで、日本の微粒子研究のさらなる進展と国際共同研究の促進を目指した。特に若手のさきがけ研究者にとっては、世界規模の研究者ネットワークに触れることで、得がたい有益な刺激を受けることが期待でき、若手人材育成の観点からも領域に資する絶好の機会となるため、本シンポジウムへの旅費・参加費の支援を行った。残念ながらコロナ禍により開催は全面オンラインとなったが、1～3期生の13名が参加費の支援をうけ、口頭もしくはポスターにて発表し活発な議論を行った。

### ③ 予算見直し

毎年2～3回の研究費見直しを行い、研究課題の進捗状況を踏まえて予算執行年度の前倒し・後ろ倒しなどの柔軟な予算変更を行った。また、研究計画を加速または拡大することによって、当初計画を超えたさらなる成果が期待できる課題については、研究加速・発展のための追加支援を行った。さらに、機器の故障など不慮の事故に対応するための必要な支援を行った。

### (4) 研究領域としての人材の輩出・成長の状況について(キャリアアップ、国内外の顕彰・受賞や、国際会議での招待講演の状況)

本研究領域では、研究期間中および研究期間終了後に多数の人材が異動・独立を果たしており、さきがけ研究者の異動などによる研究環境の整備のためのアドオン試作であるスタートアップ支援制度に、計9件(8名)が承認されている。また、競争的研究費に関しても、創発的研究支援事業に7件、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業(AMED-PRIME)研究代表者として3件など、さきがけ研究課題をさらに発展させるための継続的な資金獲得に繋がっている。

表5 採択時から現在までのキャリアアップ状況(所属・役職名)

	研究者名	採択時	課題終了時	2023年1月現在
1期生	池上 浩司	浜松医科大学・准教授	広島大学・教授	-
1期生	小根山 千歳	愛知県がんセンター 研究所・部長	愛知県がんセンター 研究所・分野長	-
1期生	金 秀炫	東京大学・助教	東京大学・ 講師	-
1期生	黒田 悦史	医薬基盤・健康・栄養 研究所・上級研究員	兵庫医科大学・主任教 授	-
1期生	小嶋 良輔	東京大学・助教	-	東京大学・准教授

1期生	高橋 暁子	がん研究会・プロジェクトリーダー	-	がん研究所 細胞老化研究部 部長
1期生	武内 敏秀	大阪大学・寄附講座講師	近畿大学・特任講師	-
1期生	中山 勝文	東北大学・准教授	立命館大学・教授	-
1期生	諸石 寿朗	カリフォルニア大学サンディエゴ校・博士研究員	熊本大学・教授	-
1期生	龍崎 奏	九州大学・助教	-	北海道大学・准教授
2期生	井田 大貴	東北大学・大学院生	東北大学・助教	名古屋大学・特任准教授
2期生	今見 考志	京都大学・特任助教	-	理化学研究所・上級研究員
2期生	江口 暁子	三重大学・特任助教	三重大学・特任准教授	-
2期生	中江 進	東京大学・准教授	広島大学・教授	-
2期生	濱田 隆宏	東京大学・助教	岡山理科大学・准教授	-
2期生	藤田 尚信	東北大学・助教	東京工業大学・准教授	-
2期生	星野 歩子	コーネル大学・インストラクター	東京工業大学・准教授	東京大学・教授（2023年3月より）
2期生	吉田 知史	早稲田大学・准教授	早稲田大学・教授	-
3期生	岡本 章玄	物質・材料研究機構・主幹研究員	物質・材料研究機構・グループリーダー	-
3期生	佐藤 雄介	東北大学・助教	東北大学・准教授	-
3期生	佐藤 好隆	名古屋大学・助教	名古屋大学・准教授	-
3期生	山野 友義	金沢大学・助教	金沢大学・准教授	-

表6 大型研究資金獲得状況

研究者名		獲得研究資金
1期生	小根山 千歳	AMED 次世代がん医療加速化研究事業（代表）2022～
1期生	小嶋 良輔	JST 創発的研究支援事業（代表）2022～
1期生	白崎 善隆	AMED 医療分野研究成果展開事業（代表）2020～
1期生	高橋 暁子	AMED PRIME（代表）2019～ AMED 次世代がん医療加速化研究事業（代表）2022～
1期生	諸石 寿朗	科研費 学術変革領域研究(A)（代表）2022～ AMED PRIME（代表）2020～ JST 創発的研究支援事業（代表）2023～
2期生	井田 大貴	JST 創発的研究支援事業（代表）2022～
2期生	今見 考志	科研費 学術変革領域研究(A)（代表）2021～ JST 創発的研究支援事業（代表）2022～
2期生	小山 隆太	科研費 学術変革領域研究(A)（代表）2020～
2期生	許 岩	科研費 学術変革領域研究(A)（代表）2021～ 科研費 基盤研究(A)（代表）2021～
2期生	藤田 尚信	科研費 学術変革領域研究(B)（代表）2021～ AMED PRIME（代表）2021～
2期生	星野 歩子	科研費 学術変革領域研究(A)（代表）2020～ JST 創発的研究支援事業（代表）2022～
3期生	岡本 章玄	AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（代表）2021～ MEXT 英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業（代表）2020～
3期生	景山 達斗	AMED SICORP（代表）2019～
3期生	島田 裕子	JST 創発的研究支援事業（代表）2023～
3期生	安井 隆雄	科研費 学術変革領域研究(A)（代表）2021～
3期生	山野 友義	JST 創発的研究支援事業（代表）2022～

また、兄弟領域のCREST「細胞外微粒子」との連携を発展的に促進するため、さきがけ「微粒子」領域の研究終了者のうち、CREST「細胞外微粒子」領域のさらなる発展に資する共同研究を行うことを希望する者を、CRESTチームの「主たる共同研究者」として編入し、研究費の支援を行った。1期生～3期生それぞれについてさきがけ研究者とCRESTチームによる共同研究提案を対象として選考を行い、計17件を採択した。

表7 CREST「細胞外微粒子」編入

さきがけ終了者		CREST 編入
1 期生	小根山千歳	福田チーム
1 期生	黒田悦史	高野チーム
1 期生	小嶋良輔	太田チーム
1 期生	白崎善隆	石井チーム
1 期生	中山勝文	豊國チーム
1 期生	龍崎奏	秋田チーム
2 期生	井田大貴	華山チーム
2 期生	江口暁子	二木チーム
2 期生	許岩	鈴木チーム
2 期生	濱田隆宏	華山チーム
3 期生	岡本章玄	豊國チーム
3 期生	木村俊介	高野チーム
3 期生	佐藤雄介	鈴木チーム
3 期生	佐藤好隆	豊國チーム
3 期生	末吉健志	太田チーム
3 期生	田代陽介	小椋チーム
3 期生	山野友義	渡邊チーム

さらに、国内外の顕彰・受賞においては、4名の文部科学省若手科学者賞受賞をはじめ、複数名の研究者が若手研究者を対象とした賞を受賞し、研究の独創性や研究開発能力が高く評価されている。

表 8 代表的な受賞リスト

研究者名		受賞タイトル (受賞年度)
1 期生	小嶋良輔	Human Frontier Science Program, Career Development Award (2018)
1 期生	諸石寿朗	花王科学奨励賞 (2019)・文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2021)
2 期生	井田大貴	日本細胞生物学会 若手優秀発表賞 (2019)
2 期生	今見考志	日本プロテオーム学会奨励賞 (2019)・柿内三郎記念奨励研究賞 (2019)・Asia Oceania Human Proteome Organization presentation award (2021)
2 期生	藤田尚信	大隅ライフサイエンス研究会奨励賞 (2021)
2 期生	星野歩子	守田科学研究奨励賞 (2019)・輝く女性研究者賞 (科学技術振興機構理事長賞) (2020)・文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2021)・

		全米医学アカデミーCatalyst Award (2021)・大隅ライフサイエンス研究会奨励賞 (2021)・日本学術振興会賞 (2021)
3期生	岡本章玄	全米医学アカデミー Healthy Longevity Global Competition Catalyst Award (2020)
3期生	景山達斗	日本色素細胞学会 Best presentation award (2019)
3期生	木村俊介	日本骨免疫学会ウィンタースクール優秀演題賞 (2019)
3期生	佐藤雄介	文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2021)
3期生	佐藤好隆	日本ウイルス学会 杉浦賞 (2019)・堀科学芸術振興財団 優秀賞 (2019)
3期生	末吉健志	Micromachines 2022 Best Paper Awards (2022)
3期生	田代陽介	東海化学工業会奨励賞 (2020)・日本農芸化学奨励賞 (2020)
3期生	安井隆雄	バイオインダストリー奨励賞 (2019)・文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2019)・中谷賞奨励賞 (2020)・船井学術賞 (2021)・RSC Chemical Communications 2021 Emerging Investigators (2021)・RSC Nanoscale 2022 Emerging Investigators (2021)
3期生	山野友義	日本免疫学会 ベストプレゼンテーション賞 (2019)

## (5) その他マネジメントに関する特記事項

### ① 課題事後評価

2023年1月現在、2017-2018年度採択の23課題のうち中断1課題を除く計22課題の課題事後評価を終えている。2019年度採択の10課題については2023年2月に課題事後評価会を開催する。

課題事後評価は、研究終了報告書と終了報告会での発表・質疑応答をもとに、領域アドバイザーの意見を総合して研究総括が行った。また、事後評価項目は下記のとおりである。

- (i) 研究課題等の研究目的の達成状況
- (ii) 研究実施体制及び研究費執行状況
- (iii) 研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果(今後の見込みを含む)
- (iv) 相手機関との研究交流状況(外国の研究機関等と共同して研究を実施するものに限る)

なお、本事業は世界レベルの若手研究リーダーの輩出を目指している観点から、それに関連する成果がある場合、当該研究者として飛躍につながったか今後の期待も含めて評価した。

### ② 研究成果の公開



研究成果を領域内外の研究者に広く発信することを目的に、成果報告会として学会のシンポジウム・ワークショップを合計6回開催した。

表9 研究成果報告を兼ねた学会シンポジウム・ワークショップの開催

日程	学会シンポジウム・ワークショップ	発表者
2020年12月3日	第43回日本分子生物学会年会フォーラム ・さきがけ「生体における微粒子の機能と制御」 第1回成果報告会	池上・小根山・金・小嶋・ 高橋・龍崎
2021年11月3日	日本生化学大会第94回シンポジウム・さきがけ「生体における微粒子の機能と制御」成果報告会～微粒子を追う、捕まえる、操る～	井田・今見・小山・許・ 中江ほか
2021年12月1日	第44回日本分子生物学会年会フォーラム・さきがけ「生体における微粒子の機能と制御」第3回成果報告会～動植物体内をめぐる微粒子の世界～	江口・濱田・藤田・星野・ 吉田
2021年12月19日 ～12月21日	Pacificchem2021 シンポジウム・Extracellular Fine Particles: Chemistry, Biology, and Biomedical Applications	黒田・白崎・武内・中山・ 諸石・許・岡本ほか
2022年11月10日	第95回日本生化学大会共催シンポジウム・さきがけ「生体における微粒子の機能と制御」成果報告会～体内外微粒子の挙動から見えてくる世界～	木村・佐藤雄・佐藤好・ 末吉・田代・今見
2022年11月30日	第45回日本分子生物学会年会フォーラム・さきがけ「生体における微粒子の機能と制御」第6回成果報告会～微粒子は語る～	岡本・景山・島田・安井・ 山野・龍崎

また、羊土社『実験医学』特集号「EVs 細胞外小胞の生物学 エクソソームをはじめとする多様な小胞の生理・病理の理解と新しい解析法」に本領域から19名が寄稿し、細胞外小胞に関する最新の研究成果を発表した。

「EVs 細胞外小胞の生物学 エクソソームをはじめとする多様な小胞の生理・病理の理解と新しい解析法 (2021)」

編集：中野明彦、吉森保、華山力成

本研究領域からの執筆者：今見考志、小根山千歳、高橋暁子、山野友義、星野歩子、諸石寿朗、江口暁子、佐藤好隆、池上浩司、景山達斗、濱田隆宏、田代陽介、岡本章玄、小島良輔、白崎善隆、龍崎奏、許岩、安井隆雄、佐藤雄介

研究成果を広く一般に周知する目的で、JST でのプレスリリースを 8 件と積極的に行った結果、新聞など公共メディアに数多く取り上げられた。その他、JST 広報誌である JST News の「News & Topics」や「さきがける科学人」のコーナーにも取り上げられた。

表 10 JST 共同プレスリリース

公開日	研究者名	プレスタイトル
2021 年 2 月 10 日	中山勝文	カーボンナノチューブの毒性発現機構の一端を解明 ～免疫細胞が病原体と誤認識して過剰応答～ <a href="https://www.jst.go.jp/pr/announce/20210210/index.html">https://www.jst.go.jp/pr/announce/20210210/index.html</a>
2021 年 8 月 24 日	高橋暁子	老化した細胞が炎症を引き起こすしくみを解明 ～非翻訳 RNA が炎症関連遺伝子のスイッチをオンにする～ <a href="https://www.jst.go.jp/pr/announce/20210824/index.html">https://www.jst.go.jp/pr/announce/20210824/index.html</a>
2021 年 9 月 16 日	安井隆雄	細胞外小胞の新しい捕捉方法を開発 ～ナノワイヤによって捕捉する細胞外小胞を、がん診断の新しい指標へ～ <a href="https://www.jst.go.jp/pr/announce/20210916-2/index.html">https://www.jst.go.jp/pr/announce/20210916-2/index.html</a>
2021 年 10 月 14 日	許岩	ナノスケールで物質の濃縮効果を発見 ～ナノ流体デバイスによる超微小気液界面の作製と効果～ <a href="https://www.jst.go.jp/pr/announce/20211014-3/index.html">https://www.jst.go.jp/pr/announce/20211014-3/index.html</a>
2022 年 6 月 14 日	島田裕子	巧みな生存戦略を持つ寄生蜂の全ゲノム配列解読に成功 <a href="https://www.jst.go.jp/pr/announce/20220614-3/index.html">https://www.jst.go.jp/pr/announce/20220614-3/index.html</a>
2022 年 7 月 15 日	佐藤好隆	細胞表面とウイルス感染の甘い関係 ～細胞表面糖鎖によるウイルス感染の補助～ <a href="https://www.jst.go.jp/pr/announce/20220719/index.html">https://www.jst.go.jp/pr/announce/20220719/index.html</a>
2022 年 10 月 24 日	景山達斗	生体外で高効率に長毛を生み出す毛包オルガノイドの作製 技術を開発 ～白髪や脱毛症の治療薬開発、毛髪再生医療に期待～ <a href="https://www.jst.go.jp/pr/announce/20221024/index.html">https://www.jst.go.jp/pr/announce/20221024/index.html</a>
2023 年 1 月 25 日	佐藤雄介	プローブの凝集・解離機構を利用し、標的エクソソームを高 感度に検出 ～強い結合力と高い蛍光応答機能を発現～ <a href="https://www.jst.go.jp/pr/announce/20230125/index.html">https://www.jst.go.jp/pr/announce/20230125/index.html</a>

## 6. 研究領域としての戦略目標の達成状況について

### (1) 研究領域全体として見た場合の特筆すべき研究成果

本研究領域では、戦略目標の達成に向けて多様な研究課題を採択し、研究者それぞれが取り組んだ。その結果、素晴らしい成果、あるいは現在は研究途上だが、将来大きな成果に繋がる見込みがあるものが多数上がっており、戦略目標の達成および科学技術イノベーション創出に向けて大きく貢献したと考える。その中でも、特に優れた研究成果を挙げた研究課題について、成果の具体的な内容と今後の見通しを以下に記載する。

#### ① 小根山千歳（2017 年度採択・研究課題名：エクソソームの量と質を制御するメカニズムの解明）

本研究課題では、細胞外小胞の一種であるエクソソームについて、その量と質を制御する分子機構の解明を目指した。まず、エクソソームマーカーとして広く用いられているテトラスパニンと高輝度発光タンパク質 NanoLuc との融合タンパク質を作製し、細胞に発現させることにより、細胞外に放出されるエクソソームの量を効率よく正確に計測できる系を確立した。次にこの細胞をマウスの皮下に移植することにより、エクソソームの生体内動態を長時間追跡可能にした<sup>1</sup>。これらの系を用い、エクソソーム形成および放出の分子機構の解析を行った結果、がん細胞における MEK/ERK 経路の活性化が重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、Src シグナル依存的にエクソソーム形成が起こることをすでに明らかにしていたが、Src キナーゼの脂質ナノドメインへの局在化が重要な意味を持つことを示唆した<sup>2,3</sup>。

小根山研究者が開発した NanoLuc 融合タンパク質発現系は、検出感度がきわめて高くまた汎用性が高いため、幅広いエクソソーム研究に応用が可能である。実際、本さがけ領域において、様々な研究者に利用され、その有用性が確認された。

小根山研究者は、採択時すでに愛知県がんセンター部長という PI の立場にあり、わが国の細胞外小胞研究分野を牽引する 1 人である。さらに本さがけ研究で、エクソソームの形成の分子機構の解明という大きな根源的な課題に真っ正面から取り組み、多くの成果を挙げたことは高く評価される。

<sup>1</sup> Sci. Rep. 8:14035 (2018)

<sup>2</sup> Sci. Rep. 9:3265 (2019)

<sup>3</sup> Sci. Rep. 10:16616 (2020)

#### ② 白崎善隆（2017 年度採択・研究課題名：内因性微粒子の放出と細胞間伝播の現場を可視化する技術の開発）

本研究課題では、エクソソーム等の内因性微粒子の放出と細胞間伝搬を可視化する、1細胞レベルでの実時間イメージングシステムの構築を目指した。全反射照明蛍光顕微鏡と新たに開発した微細加工ウェルアレイチップを用い、生細胞から放出されてウェルの底面に捕捉された細胞外小胞を検出することに成功した<sup>1,2</sup>。多数の単一細胞を観察することにより、細胞外小胞の放出過程は、細胞間で不均一であり、産生亢進のタイミングも異なっていることを明らかにした。また、高速共焦点顕微鏡と組み合わせることにより、蛍光標識された細胞外小胞マーカの細胞内動態の観察にも成功しており、今後の進展が大きく期待される。

単一の細胞株を用いても個々の細胞が大きく異なる個性を示し、細胞外放出の量もタイミングも不均一であることの発見は、きわめて興味深い。より生理的な条件に近づける努力が必要であるものの、小胞の動態の実時間観察は、本分野における大きなブレイクスルーにつながり得るものである。しっかりと系を築き上げたことは高く評価される。

白崎研究者は、さきがけ専任研究者の身分を経て2020年4月より東京大学に特任助教の職を得たが、さらなるステップアップが大きく期待されるポジションにある。国際学会でもオーラルセッションに招待されるなど、大きな注目を集めており、近い将来にPIとして独立して活躍していくことを期待したい。

<sup>1</sup> Annu. Rev. Anal. Chem. 1:67 (2020)

<sup>2</sup> Meth. Mol. Biol. 2018:1808 (2018)

### ③ 中山勝文 (2017 年度採択・研究課題名：マクロファージによる粒子状物質パターン認識機構の解明)

本研究課題は、外因性微粒子の一つであるカーボンナノチューブ (CNT) について、その生体に及ぼす影響を、受容と炎症性応答のメカニズムの観点から解析したものである。様々な用途に利用される CNT が、アスベスト様の毒性を示すことが報告されて以来、その取り扱いが大きく注目されてきているが、本研究では、多層 CNT がマクロファージに貪食される過程を詳細に調べ、その受容体として Tim4 および Tim1 を同定した。Tim4 はホスファチジルセリンの受容体として知られているが、CNT の結合は全く異なる様式によるものであることを示した。また、マクロファージに取り込まれた CNT が、インフラマソーム活性化、IL-1 $\beta$  の分泌等を介して、慢性炎症を引き起こすことを明らかにした<sup>1</sup>。

本研究は、CNT の毒性発現機構を初めて解明したものであり、大きな研究成果を挙げたと言える。粘り強い研究により、インパクトのある論文発表に至ったことは高く評価される。

中山研究者は、2019年4月に東北大学から立命館大学の教授に異動した。本分野を牽引する1人として今後さらなる活躍が期待される。

<sup>1</sup> Front. Immunol. 9:103 (2018)

#### ④ 龍崎奏(2017年度採択・研究課題名:形状と組成情報に基づく1粒子解析技術の開発)

本研究課題は、多様な細胞外微粒子の個性を、形状と組成情報の計測によって1粒子レベルで明らかにしようというものである。具体的には、ナノポアデバイス技術を基盤とし、電気泳動によってナノスケールの穴に1個の細胞外小胞を通過させ、そこに流れるイオン電流の変化から形状情報を得、さらにラマン散乱光の計測によって組成情報を得ることを目指した。イオン電流のごくわずかな変化量を定量解析する技術、さらにきわめて微弱なラマン信号を劇的に増強する技術の開発が求められ、いずれもこれまでにない革新的なものであったが、研究期間内に多くの目標を達成し<sup>1,2</sup>、1粒子ラマン分光においては、無標識で小胞表面の分子情報を得ることに成功した。

多様な由来の細胞外小胞の解析には、その個々の性状を知ることがきわめて重要であるが、本研究は、最先端のデバイス開発によって、無標識での1粒子解析を可能にしたという点できわめて画期的であり、非常に高く評価される。課題終了後には、さらにラマンスペクトルの機械学習から、細胞外小胞の表面構造の違いによる分類・分析を可能にしつつある。

龍崎研究者は、2022年4月に北海道大学の准教授に異動した。本研究のますますの発展が大いに期待される。

<sup>1</sup> Micromachines 11:893 (2020)

<sup>2</sup> Anal. Chem. 93:7037 (2022)

#### ⑤ 小山隆太(2018年度採択・研究課題名:外因性微粒子の脳内動態におけるマイクログリアリアルネットワークの関与の解明)

本研究課題では、黄砂等の大気中の微粒子(PM<sub>2.5</sub>)が健康に及ぼす影響を理解するために、マウスを材料に用い、グリア細胞の脳内動態の解明を基盤として、PM<sub>2.5</sub>中に多く含まれ脳内侵入の報告の多いシリカナノ粒子を対象に、その脳内動態とメカニズムを解析し、さらに脳機能疾患との関係を検討した<sup>1,2,3</sup>。脳実質内に侵入したシリカナノ粒子は、脳内免疫細胞であるマイクログリアに取り込まれるが、この際に、シリカナノ粒子に刺激された脳血管から放出されたケモカインが、マイクログリアの貪食を活性化していることを明らかにした。シリカナノ粒子の脳内への侵入は、マウスの不安様行動などの行動異常を誘起するが、これはケモカインシグナルを阻害することで悪化した。また、マイクログリアによるシリカナノ粒子の貪食には、血管周囲に存在するアストロサイトが必要であることを示唆した。

本研究は、脳内の外因性微粒子動態のメカニズム解明に大きく資するものであり、大気環境汚染に伴う健康不安に対して、細胞生物学的な知見を与えるものであって、今後の進展が期待される。

小山研究者は、本研究において新規グリア培養系の確立に成功し、本さきがけ研究で設置したスピニングディスク型共焦点顕微鏡を用いて、複数種の脳細胞間での相互作用の高精

細イメージングを可能にした。これがまた様々な共同研究につながっていることは高く評価される。

<sup>1</sup> Sci. Adv. 7:eabj8080 (2021)

<sup>2</sup> Proc. Natl. Acad. Sci. USA 118:e2016584118 (2021)

<sup>3</sup> Cell Rep. 27:2817 (2019)

#### ⑥ 星野歩子 (2018 年度採択・研究課題名：脳選択的にターゲットする疾患関連エクソソームの解析)

本研究課題では、がんの脳転移および自閉スペクトラム症という、脳をターゲットとする疾患におけるエクソソームの解析を行い、エクソソームが疾病の進行にどのように関わるかを解明することを目的にした。すでに、がん転移においてエクソソームが前転移ニッチを形成することを示していたが、脳転移においてニッチ形成にはインテグリン $\beta$ 1が重要な役割を果たしていることを明らかにし、さらにエクソソームが脳内血管内皮細胞に取り込まれてがん細胞のための環境構築に関わることを示した<sup>1</sup>。また、がん患者に共通するエクソソームマーカーを解析し、診断につながる知見を得た<sup>2</sup>。さらに、自閉スペクトラム症におけるエクソソーム解析からも、きわめて興味深い結果を得ており、将来の診断マーカーおよび治療法の開発につながることを期待されている<sup>3</sup>。

星野研究者の研究は、本さがけ研究領域に加わる以前からきわめて高い評価を得ていたが、領域参加後にさらに成果を積み重ね、著名な賞を次々に受賞し、今後ますますの活躍が期待されている。さがけ採択後、東京大学 WPI IRCN の講師に着任し、間もなく東京工業大学の准教授に、そしてさらに東京大学先端研の教授にプロモートされて、きわめて順調にキャリアを進めている。わが国の若手女性研究者のロールモデルともなる立場で、これからも本研究分野のみならずわが国のサイエンスを牽引していくことが期待されている。

<sup>1</sup> Nat. Cell Biol. 21:1403 (2019)

<sup>2</sup> Cell 182:1044 (2020)

<sup>3</sup> Star Protocol 2:100225 (2020)

#### ⑦ 木村俊介 (2019 年度採択・研究課題名：呼吸器 M 細胞による外因性微粒子取り込み機構とその生物学的意義の解明)

大気中に存在する外因性微粒子が体内に取り込まれる際には、呼吸器を介することが多いと考えられるが、そこからさらに組織内にどのように侵入するかについては、よくわかっていなかった。木村研究者はこれまで、腸管のパイエル板に存在し、直径数マイクロメートルもの粒子を取り込んで粘膜免疫に寄与する M 細胞にヒントを得、同様の機能をもつ細胞が、呼吸器にも存在することを実証してきた。本研究課題では、この呼吸器 M 細胞がどのよ

うにして微粒子を取り込むかについて詳細な解析を行い<sup>1</sup>、その鍵を握る分子を同定した<sup>2</sup>。また、M細胞分化のプロセスを解明し<sup>3</sup>、さらにインフルエンザ感染においてその病態形成に関与していることを明らかにした。

本研究は、外因性微粒子の呼吸器における取り込みに重要な役割を果たすキープレイヤー、M細胞の実体をはじめ明らかにしたものであり、微粒子による獲得免疫応答の理解に大きく貢献するものと言える。インフルエンザ、コロナウイルス等の呼吸器感染症に対する新規治療法や、経粘膜ワクチンの開発など、今後の期待は大きい。

<sup>1</sup> Nat. Commun. 11:234 (2020)

<sup>2</sup> Front. Immunol. 12:779709 (2021)

<sup>3</sup> Front. Allergy 3:996657 (2022)

#### ⑧ 景山達斗 (2019年採択・研究課題名：白髪治療に向けたメラニン微粒子の輸送システムの解明)

毛髪や皮膚などに色を与える色素細胞では、メラノソームと呼ばれるオルガネラがメラニン色素を合成・貯蔵する。毛髪では、この色素細胞のメラノソームがさらに隣接する毛母細胞に渡されて着色が起こることが知られているが、そのメカニズムは明らかでなかった。本研究課題で景山研究者は、マウス胚由来の上皮系幹細胞と間葉系幹細胞を共培養し、長毛を高効率で再生する毛包オルガノイドの構築に成功した<sup>1,2</sup>。この毛包オルガノイドの毛根部で、メラノソームが色素細胞から毛母細胞へ輸送される様子が観察された<sup>3</sup>。さらに、様々な遺伝子のノックダウン実験により、メラノソームの細胞外への輸送に関わる因子が同定されつつある。

言うまでもなく、本研究は、白髪発生の原因究明とその治療戦略にダイレクトにつながるものであり、社会的インパクトは大きい。実際に、白髪モデルの開発にも成功している。機能的なオルガノイドの構築という発生生物学的基礎研究から、高齢化社会に資する応用研究に展開する、きわめて優れた研究であると評価される。

<sup>1</sup> Sci. Adv. 8:eadd4603 (2022)

<sup>2</sup> J. Biosci. Bioeng. 134:534 (2022)

<sup>3</sup> Alternatives to Animal Testing and Experimentation 27:1 (2022)

#### (2) 研究総括のねらいに対する研究成果の達成状況

上記の特筆すべき成果をはじめとし、本研究領域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て、全体として十分な成果が得られたと考える。2で述べた研究総括の当初のねらいに対して、得られた成果を以下に項目ごとに整理する。

## ① 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

内因性も外因性も共に、細胞外微粒子として取り扱われる材料の多くは、出自、性質の異なる多様な微粒子の混合物であり、その平均値としての作用を解析している限り、個々の微粒子の特異的な生理作用を理解することは難しい。その問題の解決のためには、単一微粒子の個別の性状解析が可能な方法論の開発がきわめて重要であり、そのための野心的な提案を意識的に採択した結果、以下のような重要な成果が得られた。

1 期生では、単一粒子捕捉ビーズをトラップするマイクロウェルの設計と RNA 解析 (金)、微細なナノポアデバイスを通する単一微粒子の形状と分子組成をイオン電流とプラズモン増強ラマン分光によって解析する技術の開発 (龍崎) など、大胆な技術開発により今後の研究発展につながる展望を得ることができた。また、個別にではなく、多様な個性の微粒子を包括的に解析しようという、バーコード化エクソソームライブラリーを利用した網羅的な研究 (小嶋) も、きわめてユニークな方法論であり、今後の進展が期待される。

2 期生では、ナノ流体デバイスを用いて 1 粒子精度でのハイスループット解析を行う手法 (許)、顕微鏡とナノピペットを用いて生細胞から直接微粒子を採取する手法 (井田) など、大胆な技術開発により今後の研究発展につながる展望を得ることができた。また逆に、包括的な手法でありながら、構成成分の同定を精密に行う先端プロテオミクス技術 (今見) はきわめて強力であり、領域内での数多くの共同研究にもつながった。

3 期生では、細胞外小胞の粒子径に応じた分級とアダプター選別による解析法が開発され (末吉)、また高曲率脂質膜のパッキング欠損に結合する両親媒性ペプチドを利用した蛍光プローブが、さまざまな細胞外小胞の識別に利用できることが示された (佐藤 (雄))。さらに、金属酸化物ナノワイヤを用いたデバイスが開発され、細胞外小胞の効率よい捕捉を可能にした (安井)。

## ② 内因性微粒子の形成機序・体内動態や生体応答に関する研究

内因性細胞外微粒子の研究においては、様々な由来の細胞外小胞に関する重要なテーマが進められ、基礎的な理解に加え、医療等に応用可能な展望が得られた。

1 期生では、Src シグナル依存的に形成される細胞外小胞 (小根山)、細胞老化に伴い産生される遊離核酸断片を含む細胞外小胞 (高橋)、がん免疫を賦活化する細胞外小胞 (諸石)、タンパク質の恒常性維持に関与する細胞外小胞 (武内)、肺腺がんに関与する ROR1 キナーゼが形成を制御する細胞外小胞 (山口) について、様々な新しい知見が得られた。また、一次繊毛に由来する細胞外小胞の解析過程で新たに見出された一次繊毛依存性の細胞外小胞 (池上) についても興味深い研究が進められた。これらの過程で、細胞外小胞の可視化は非常に強力なツールであり、小根山が開発した高輝度発光タンパク質 NanoLuc を用いる技術は、領域内で広く活用され、また白崎が開発した 1 細胞観察システムを用いた細胞外小胞放出の実時間観察は、メカニズムの解明につながる画期的な手法と期待される。

2 期生では、障害肝細胞から放出され遠隔臓器に病態伝播を起こす細胞外小胞 (江口)、



脳選択的にターゲットしがん転移などを引き起こす細胞外小胞（星野）、オートファジーを介したメカニズムにより組織間伝播を行う分泌プロセス（藤田）など、様々な知見が得られた。長距離伝播に関与する内因性微粒子の存在は、今後の臨床応用に向けて重要な鍵を握る可能性があり、さらなる展開が期待される。また植物における細胞外小胞の同定と生理的意義（濱田）および出芽酵母における非典型的分泌のメカニズム（吉田）についても、興味深い研究が進められた。

3期生では、胸腺で産生される細胞外小胞が抗原提示を行い、T細胞分化・免疫寛容に寄与することを示し、さらに免疫制御因子を細胞外小胞上に発現させることにより、T細胞の抗原特異的な活性化を実現した（山野）。またマウス毛包オルガノイドを用いた研究で、メラノソームが色素細胞から毛母細胞へと輸送される様子を捉えることに成功した（景山）。

細菌が形成し細胞外に放出する膜小胞についても、興味深い知見が得られた。バイオフィルム中では膜小胞の形成が亢進しており、それに関わる因子が探索された（田代）。また、特定の病原菌が生産する膜小胞が電子伝達能を有することを明らかにした（岡本）。

### ③ 外因性微粒子の体内動態・細胞応答・生体応答に関する研究

外因性微粒子についても、以下のような重要な研究成果が得られた。

1期生では、アレルギー性炎症の免疫活性化を引き起こす水酸化アルミニウム（黒田）と、近年その毒性が注目されるカーボンナノチューブ（中山）の作用機序について、精力的な研究が進められ、大きな成果が得られつつある。IL-1 $\alpha$ 、 $\beta$ 等の分泌を伴う免疫システムの重要性が示され、今後のさらなる展開が期待される。

2期生では、大気中のPM2.5の主成分の1つであるシリカナノ粒子の脳内動態（小山）、ヒトの生活圏内に多量に存在するキチン微粒子に対する気道炎症等の生体応答（中江）について、重要な成果が得られた。いずれも環境中の微粒子がヒトに直接影響しうる問題であり、やはり臨床応用に向けて意義のある知見が得られていると言えよう。

3期生では、外因性微粒子を体内に取り込む呼吸器において、中心的な役割を果たすM細胞の存在が証明され、その分化のメカニズムが明らかになった（木村）。また、外因性微粒子としてのEpstein-Barrウイルスに対し、感染細胞が放出する内因性の細胞外小胞が感染を促進したり腫瘍形成に関与したりすることを示した（佐藤(好)）。ショウジョウバエを宿主とする寄生蜂が、微粒子を含む毒液を幼虫体内に注入することによってアポトーシスを引き起こすメカニズムとその原因因子を明らかにした（島田）。

## 7. 総合所見

### (1) 本研究領域がもたらした成果とその意義

繰り返し述べているように、細胞外微粒子は多種多様な物質の総称であり、外因性と内因性とでその出自が異なるのはもちろんのこと、生体に及ぼす作用も多様である。その両者を

含む研究領域の設置には、様々な分野の研究者が一堂に会することで、思いもよらぬ相乗効果を生むことが期待されていた。実際、採択された研究者の専門は、細胞生物学、生化学、分子遺伝学、免疫学、生理学、病理学、生物物理学、工学など、きわめて多様であり、研究者間の共同研究による分野融合は、期待をはるかに凌ぐ成果をもたらしたと言える。

内因性微粒子は、膜に包まれた細胞外小胞という形で細胞外に放出されるものが大部分であるが、そのメカニズムもまだ不明な点が多い。最もよく知られているのが、エンドソームの一種である多胞体が細胞膜と融合し、多胞体内に含まれる内腔小胞が細胞外に形成されるケースであり、従来からエクソソームと呼ばれていたものがこれに当たる。一方、細胞膜から出芽等によって直接形成される細胞外小胞はマイクロベシクルと呼ばれていた。実際には、エクソソームと考えられるものが直径 50~150 nm 程度、マイクロベシクルと考えられるものが直径 100~1000 nm 程度であることから、便宜的に小胞の大きさで両者を区別することがしばしば行われてきたが、いつもそのように分けられるとは限らない。他にも様々なメカニズムで細胞外小胞が形成されることがありうることもわかってきた。実際に取り扱っている小胞が、どのメカニズムによって生じたのかを知ることは、容易なことではない。国際細胞外小胞学会では、細胞外小胞研究に関するガイドラインを制定し（最新版は MISEV2018）、扱っている小胞についての精製法、単離法などをできるだけ詳しく記載し、誤解が生じないようにすることを提案している。そのような注意を喚起する必要があるほど、扱われる細胞外小胞試料は、多様な形成過程を経て得られたものの混在物である。それを一括して扱い議論することの危険性を、強く認識することがまずきわめて重要であった。言い換えれば、細胞外小胞の「個性」を正しく認識し、その個々の性質、機能の違いを解析できる方法論が必ず必要になる。それが、本研究領域の研究総括を引き受けたときに、真っ先に最重要課題と考えたことであった。

6 に詳しく述べたように、本研究領域で採択した提案には、そのような方法論に関わるものが多く含まれている。どの方法が最も優れているかを議論するのは、時期尚早であるし、そもそも本質的に重要ではない。目的によって、最適な方法を選ぶオプションが多ければ多いほど、研究の進展に大きく貢献できるだろう。たとえば、ナノ流体デバイスを用いた許研究者の技術は、100 nm スケールの細胞外小胞を個別にトラップし、それぞれの性質を個々のレベルで解析する道を拓いたし、安井研究者が開発したナノワイヤを用いたデバイスは、簡便かつ高効率で細胞外小胞を捕捉・回収することができ、ハイスループットのリキッドバイオプシーを可能にするものである。また、内因性の細胞外微粒子の解析には、テトラスパニンなど特定のマーカー分子に対する抗体を用いることが多いが、龍崎研究者が開発したナノポアデバイスは、個々の細胞外小胞を無標識のまま形状解析し、増強ラマン分光によりその表面構造の情報を得るといった画期的な方法論を切り拓いた。佐藤（雄）研究者が開発した、小胞の高い曲率を認識して結合するプローブも、他の方法では得られない情報を与えるものとして注目される。さらに、個々の細胞外小胞を可視化するためのイメージング技術（白崎研究者）などに今後の期待が集まる場所である。

個性を理解するためには、微粒子形成のメカニズムを明らかにすることも必須である。小根山研究者の細胞生物学的かつ生化学的な正攻法によるアプローチや、小嶋研究者によるユニークなアイデアによる網羅的解析などにより、漠然としていた細胞外小胞形成のメカニズムの理解が大きく進みつつあることは、本分野の研究発展に大きな力となることだろう。また、従来からよく知られていた多胞体由来の小胞形成に加え、一次繊毛由来とそれとは異なる一次繊毛依存性の細胞外小胞形成（池上研究者）や、オートファジー依存性の分泌（藤田研究者）など、さまざまな新しいメカニズムが明らかになってきたことも特記しておきたい。

細胞外微粒子に対する生体応答も多様である。高等動物においては免疫応答が重要であるが、自然免疫が対応するケース、獲得免疫を発動するケースと、微粒子の種類、応答の場に応じて異なるメカニズムが使い分けられる意義について、今後のさらなる研究が必要であろう。疾病等に及ぼす効果も、がんの転移を引き起こしたり（星野研究者）逆にがん免疫を活性化したり（諸石研究者）、同一の EB ウイルスに対しても良性疾患ですむ場合と悪性疾患を引き起こす場合があるなど、実に様々である。個々の各論としてではなく、微粒子の個性と活性を結びつけていく地道な研究が必要であろうと思われる。

微粒子の体内動態を探る試みも、脳内のシリカ微粒子（小山研究者）、毛包オルガノイドのメラノソーム（景山研究者）など、可視化が大きな成果を挙げた。さらに遠隔臓器間における輸送過程も、がん転移（星野研究者）、障害肝細胞（江口研究者）などで確認されている現象を、個体レベルで追跡できるような方法論の開発が望まれる。小根山研究者が開発した高輝度発光タンパク質 NanoLuc を用いる方法は、期待されるものの一つであろう。

本研究領域では、哺乳動物以外の生物種に関する研究も積極的に取り入れた。昆虫の「飼いかたし型捕食寄生」で寄生蜂の毒液がもたらす効果は、驚くべきものであった。また、植物や酵母のように、硬い細胞壁をもつ生物種においても、細胞外小胞が形成されていることは、このプロセスの普遍性を示唆すると同時に、ともすれば既成の概念だけにとらわれがちな動物細胞での理解に一石を投じることになったなら幸いと考えている。また 3 期生では、意識的に細菌が形成する細胞外小胞についての研究提案も採択した。膜小胞の形成を理解する上で、真核細胞と原核細胞の比較も興味深いのではないかと考えたからであるが、予想以上に研究者同士が相互に活性化され、また方法論的にも有効な連携が生まれて、領域の幅をさらに広げることができたのではないかと考えている。

## (2) 所感

研究総括の中野は、JST のプロジェクトとしては、かつてさきがけ研究領域「生体分子の構造と機能」（研究総括：郷 信広、2001～2006 年度）および CREST 研究領域「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」（研究総括：山本 雅、2011～2019 年度）でアドバイザーを務めた経験がある。特に印象に残っているのは前者で、きわめて優秀な研究者を大勢輩出したと言える領域であったが、その領域会議での質疑応答、議論の厳しさと言ったら、

いまだに伝説のように語り継がれるものとなっている。本研究領域の総括を引き受けることになって間もなく、郷先生にお会いする機会があり、さきがけ領域の成功の秘訣は何でしょう、とアドバイスを求めたところ、しばらく考えられてから、「嫌われることを厭うべからず」という言葉を下さった。確かに、あの厳しさがあったからこそ、若い研究者達は、何くそ、負けるものか！と必死になり、研究成果で報いることができたのではないかと思う。

この話は、本研究領域に採択された研究者達に、最初の会合で伝え、厳しく扱うのでそのつもりでいるように、と言い渡したものである。しかし、では、実際にどれだけ厳しく鍛え上げることができただろうか、と自問してみると、「郷さきがけ」のようにはいかなかったな、というのが正直な気持ちである。性格的なものもあるかもしれないが、そもそも最初から手探りのような目標に必死に取り組んでいるさきがけ研究者を見ると、つつい応援したい、励ましたい、という気持ちが先に立ってしまったような気がしている。

細胞外微粒子が、いかに多種多様であるかということは、何度も繰り返し述べた通りである。超遠心と粒径分布解析といった、古典的な方法論だけでは決して解析し切れない微粒子の個性を、どのようにして明らかにしていくのか。総括自身が到底思いつかない、想像を超えるブレイクスルーを求めるところから始まる領域であったと言って過言ではなかったように思われる。若い研究者達の熱意と純真な発想から生まれる提案が、新しい研究分野を築いていく様を、一緒に体験していくことができたのは、この上ない幸運であったと考えている。彼らには繰り返し伝えたが、本分野はこの研究領域の終了で終わるのでは決してない。これから大きく広がる分野として、君たち自身がさらに切り拓いていくのだ、ということ、これからはわくわくしながら見続けていきたい。

一方、独立行政法人日本学術振興会(JSPS)のプログラムで、金沢大学 WPI NanoLSI のプログラムオフィサーを、ほぼ同時期に引き受けることになったのは、奇妙な偶然であった。似通った職階ではあるが、個人研究としてのさきがけ研究を総括する立場と、研究機関の総力を挙げての大きなプロジェクトに助言する立場では、当然スタンスは大きく異なっている。しかし、共通して感じることは、新しい研究分野を立ち上げ発展させていく勢いを、自分のことのように実感し、そしてその成果が世に出ていくことの感動を共有できる喜びであると思う。本研究領域でも、金沢で領域会議を行った際に NanoLSI を訪問し、意見交換会をもつことができたが、個人研究からこのような大型プログラムまでを俯瞰できるような、器量の大きな研究者が 1 人でも多く育っていってくれば、この上ない幸いである。

いずれの研究領域も同様であろうが、この 2 年余りはコロナ禍の猛威の中での運営となり、対面での会議を持たないことが大きな障害となった。本研究領域では 3 期生がもろに影響を受け、採択直後に一度顔を合わせたきり、2 年間にわたってオンライン会議ばかりとなり、さきがけ領域の良さである、領域内の密な相互作用を体験できずに終わるのではないかと非常に懸念された。しかし、そんな中でさきがけ研究者の側から提案された「解析バトル」という共同研究提案を競い合う試みで、3 期生ばかりでなく 1 期生、2 期生も巻き込んだ連携が一気に広まり、最終年度は非常に活発な領域会議や成果報告会を開くことができた

のも、うれしい限りであった。

本研究領域に所属した研究者の多くが、転出や昇格によって PI として独立したことも、非常に心強いことである。今後、この研究分野がさらに大きく発展するために、彼らの活躍は欠かせない。これまで以上に国内外にその存在を輝かせ、細胞外微粒子研究を牽引してもらいたいと心から思っている。

最後になるが、本研究領域を推進するにあたって JST の厚いサポートに心から感謝したい。

以上