

研究課題別事後評価結果

1. 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
～人工細胞外小胞への展開

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

福田 光則（東北大学大学院生命科学研究科・教授）

主たる共同研究者

森田 英嗣（弘前大学農学生命科学部・准教授）

田中 伸幸（宮城県立がんセンター研究所がん先進治療開発研究部・部長）

小根山 千歳（愛知県がんセンター研究所腫瘍制御学分野・分野長）

3. 後評価結果

○評点（2022年度事後評価時）：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

（以下、2022年度課題事後評価時のコメント）

本研究は、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。

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、インパクトの高い論文として発表するなど、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。

（2024年1月追記）

本課題は、福田グループに絞り、期間を1年間延長し、エクソソームの放出機構を解明するために、エクソソームの元になる多胞体の細胞膜融合に関する研究を実施した。その結果、頂端膜側ではVAMP5-SNAP47-STX1複合体が特異的に、側底膜側ではVAMP5-SNAP47-STX1/4の2種類の複合体が機能することを初めて見出し、多胞体と細胞膜の融合レベルでも多様なエクソソームが産生されることを明確化するとともに論文として発表した。1年間の期間延長により、今後のイノベーションに向けた展開をより一層後押しする成果が得られた。