



## ムーンショット目標 1

2050年までに、人が身体、脳、空間、時間の制約から  
解放された社会を実現

# 実施状況報告書

## 2023年度版

---

細胞内サイバネティック・アバターの遠隔制御によって

見守られる社会の実現

---

**山西 陽子**

九州大学 大学院工学研究院



## 1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

### (1) 研究開発プロジェクトの概要

医師・専門家が複数体の細胞内 CA を遠隔操作することによって、体内をパトロールして、疾患の原因となる細胞の悪性状態を検査して、必要に応じて除去し、体をいつも良い状態に保つことを実現するために、身体が持つ免疫能力を拡張する細胞内サイバネティック・アバター（細胞内 CA）を開発する。本プロジェクトにより 2050 年までに細胞内 CA に見守られて、安全・安心な日常生活と健康寿命の延伸を実現する。

当該年度は、細胞内 CA の研究開発における E<sup>3</sup>LSI 検討部会の設置を行い、細胞内 CA の利用に対する情報収集及び研究動向調査を開始した。研究開発課題 1-2 を新たに追加した。

細胞内 CA による新たな遠隔制御技術の創出を行うため、プロジェクト内外との議論を行いながら、研究プロジェクト運営、研究開発環境、研究開発項目・課題間の連携体制の基盤構築を醸成した。

### (2) 研究開発プロジェクトの実施状況

細胞内 CA に見守られた新たな生活様式の、社会受容性の向上に関する体制・基盤の整備においては、研究開発項目 1 を中心に E<sup>3</sup>LSI 検討部会の人選や基礎調査を中心に行った。細胞内 CA の倫理・法制度検討委員会および産業化検討委員会の立ち上げ準備を行った。研究開発課題 1-2 を追加し、情報基盤の構築と運用に着手した。

次に、細胞内 CA による新たな遠隔制御技術の創出に関する体制・基盤の整備においては、CA 搭載細胞の作製を担う研究開発項目 2 と研究開発項目 3、細胞内 CA の遠隔制御性の評価を行う研究開発項目 4、研究開発項目 5、研究開発項目 6 において、それぞれの要素技術開発のために必要となる研究環境を研究開発項目・課題ごとに整備し、調査・検証を開始した。

昨年度に引き続き、研究開発項目ごとに選出した代表者と、PM、PM 補佐をメンバーとする、「PM 支援体制チーム」を組織し、PJ 全体プロジェクトミーティング、研究開発項目間ミーティング等を 14 回開催した。

PM は代表研究機関の支援のもと、E<sup>3</sup>LSI 課題の共有、研究開発倫理教育、データの取り扱いに関するルール、および、データマネジメントプランについて、プロジェクト内会議の議題とし、周知を徹底した。

#### 研究開発項目 1：細胞内 CA の E<sup>3</sup>LSI 課題の調査・検証

新技術の利用に対する社会受容性の向上を目的として、E<sup>3</sup>LSI を専門とする、法務、科学技術社会論、生命・医療倫理等の有識者の人選を行った。細胞内 CA の製造、設計部分のコンソーシアムを立ち上げるための動向調査を行った。新たに研究開発課題を追加し、大規模言語モデル (LLM) 活用したパブリックデータの収集およびデータベース化を行い、文献情報からの情報収集に最適なプロンプトを取得した。

#### 研究開発項目 2：細胞内 CA の設計

培養条件下で CA 搭載細胞の機能の開始・条件分岐・中止・強制停止・遠隔制御性の維持、標的細胞へ人工マーカールの付与をそれぞれ行うための細胞内 CA を作製・評価した。

### 研究開発項目 3：細胞内 CA の搭載

培養条件下で細胞内 CA または細胞内 CA 相当の分子・構造体を搭載検討用のモデル細胞に対しての搭載し、細胞が生存していることを確認した。

### 研究開発項目 4：培養環境における細胞内 CA の遠隔制御評価

蛍光または形状を基準に均質なモデル細胞の集団を抽出し、モデル細胞の動態計測に基づいて標的細胞を分取し、トランスクリプトーム解析によってモデル細胞を遺伝子発現レベルで評価した。

### 研究開発項目 5：生体内における細胞内 CA の遠隔制御評価

微量のヒト・マウス検体から目的の細胞の高効率分離に着手し、培養条件下で老化細胞・がん細胞に対し新たなマーカー用の細胞内 CA 導入の検討、免疫細胞に対しベクターを用いた細胞内 CA の導入を検討した。

### 研究開発項目 6：生体内模擬環境を利用した細胞内 CA の遠隔制御評価

生体模擬モデルの造形に着手し、モデル内で細胞を培養することで生存率等の生体適合性評価を行うとともに、3次元生体模擬モデルを基盤とした3次元評価プラットフォームの拍動機能および直接・間接投入システムの機能検証を行った。

## (3) プロジェクトマネジメントの実施状況

当該年度は、PM は各課題推進者との個別面談を年度開始時に行い、研究課題の個別フォローを中心としてマネジメントを行った。

また課題推進者が毎月の PD 定例会議に参加する機会を積極的に設けることで、ステークホルダー間のコミュニケーションを促進した。

研究開発項目 1 を再構築し、新たな研究開発課題 2 を追加し、先行技術を調査して、当該研究プロジェクトの優位性を明らかにした。

## 2. 当該年度の研究開発プロジェクトの実施内容

### (1) 研究開発項目 1：細胞内 CA に関する E<sup>3</sup>LSI の調査・検証

#### 研究開発課題 1：細胞内 CA の E<sup>3</sup>LSI 課題の調査・検証

当該年度実施内容：

##### 1-1-(a)

細胞内 CA の利用に対する社会受容性の向上を目指すために、E<sup>3</sup>LSI 検討部会の運用を開始し、基礎調査を行った。E<sup>3</sup>LSI 検討部会のアドバイザーとして、E<sup>3</sup>LSI を専門とする有識者の人選を行い、細胞内 CA の利用に関する情報収集及び研究動向調査を開始した。

##### 1-1-(b)

当該年度は、ガイドラインの作成に必要となる項目の洗い出しなどの議論を行うために、目標 1 におけるプロジェクト間連携などを視野に入れたガイドラインの策定と運用のための委員会の立ち上げを目指して、E<sup>3</sup>LSI を専門とする、法務、科学技術社会論、生命・医療倫理等の有識者の人選を行い、ワーキンググループを立ち上げた。

#### 1-1-(c)

E<sup>3</sup>LSI 検討部会内に、細胞内 CA の産業化検討委員会の中心となる構成メンバーの選定・任命を開始した。細胞内 CA の製造・設計に関するコンソーシアムの立ち上げを主導し、細胞内 CA 利用の社会実装へ向けて、流通や保存などの実行的な経済的課題の洗い出しを行うため、候補者との面談を設定するなどの準備を行った。

#### 1-1-(d)

細胞内 CA の製造、設計部分のコンソーシアムの効果的な運用のために、経験豊富な外部有識者に産業化検討委員会のアドバイザーに就任いただけるよう働きかけ、現時点での課題として、知財を中心とした組織間の調整を開始した。

**課題推進者：**山西陽子（九州大学）

### 研究開発課題 2：細胞内 CA 開発促進のための情報基盤の構築と運用

当該年度実施内容：

#### 1-2-(a)

各研究開発項目において実施される、個々の実験データをデータフレーム化し、実験データを格納可能な状態とした。セキュリティが担保されたクラウドストレージ (Box) の運用を開始し、細胞等を用いた各課題間の連携による実験などの情報を円滑に共有できる基盤の整備をした。

#### 1-2-(c)

細胞内 CA の設計にあたり、条件検討の効率化等を図るため、既存の知識（データベース・文献）を整理した知識ベースの構築を開始した。ヒトおよびマウスのゲノム配列データ、遺伝子機能アノテーションデータ、遺伝子発現プロファイル（トランスクリプトーム）データ、分子間相互作用（インタラクトーム）データ、樹立されているヒトおよびマウスの培養株リストなどの情報について、パブリックデータを収集し、ローカルな環境で参照できるデータベースを整備した。

プロジェクトに関連する技術に関する文献情報について、大規模言語モデル (LLM) 等を活用して文献等に散在している情報を効率的に抽出するための最適なプロンプトを取得した。

**課題推進者：**土方敦司（東京薬科大学）

## (2) 研究開発項目 2 : 細胞内 CA の設計

### 研究開発課題 1 : シグナル変換機能を有する細胞内 CA の開発

#### 当該年度実施内容 :

##### 2-1-(a)

合計 10 種類の蛍光修飾人工核酸配列を設計し、蛍光マイクロプレートリーダーを用いて検出感度及び特異性の評価を行った。

##### 2-1-(b)

研究開発計画 2-1-(a) で設計した蛍光修飾人工核酸を標的分子に応じて放出するシステムを 2 種類作製した。蛍光マイクロプレートリーダーを用いてシグナル変換・増幅反応の動作確認を行った。動作原理の異なる 2 種類のシステムの内、鎖置換反応を利用したシステムでは、好適化された条件下において目標値以上のシグナル増幅が観察された。作製したナノ構造体について、カチオン性核酸導入試薬を用いてヒト白血病由来の細胞株 (Jurkat 細胞) や乳がん細胞株 (MCF-7 細胞) への導入を試みた。カチオン性核酸導入試薬を混合した条件下においても、標的分子の添加による蛍光強度シグナルの増加が起こることが蛍光マイクロプレートリーダーを用いた測定により確認できた。

課題推進者 : 横森真麻 (九州大学)

### 研究開発課題 2 : 化合物ベースの細胞内 CA の開発

#### 当該年度実施内容 :

##### 2-2-(a)

昨年度選定したヒト培養細胞と人工受容体を用いて化合物のスクリーニングを開始し実験系の構築を行った。具体的にはヒト培養細胞としてヒト前骨髄球性白血病細胞株 HL-60 およびヒト T 細胞由来白血病細胞 Jurkat を用い、化合物により 2 量体化が誘導されるユニット FKBP (FK506-binding Protein) とカスパーゼ 9 を融合させた蛋白質 iCasp9 をレンチウイルスにより導入した。得られた細胞株に対して、FKBP を 2 量体化させる化合物として AP1903 を処理し、狙い通り細胞死 (アポトーシス) が誘導されるかを確認した。この際には、AlamarBlue という蛍光試薬を用いることで細胞生存率および細胞死誘導率を蛍光で検出することを検討した。その結果、蛍光などを利用して 6 検体以上の細胞死を同時に測定する実験系を確立すると共にし、最終的に HL-60 および Jurkat において iCasp9 をスイッチとして化合物で細胞死を誘導可能な細胞死スイッチを 1 種類見出した。さらに研究開発課題 2-3 と共同で植物ホルモン誘導体を用いた細胞死スイッチの検討も開始した。

##### 2-2-(b)

2-2-(a) で見出された化合物 - 人工受容体ペアを免疫細胞に適用するための事前準備として、細胞死スイッチを駆動させる候補化合物に関して、研究開発課題 5-3 と協力して

免疫細胞での細胞毒性を評価した。その際には6検体以上同時に評価できる実験系を構築し、複数の化合物・複数の処理濃度で細胞生存率または細胞死誘導率を測定した。その結果、ヒトT細胞由来の細胞株 Jurkat、マウス脾臓より単離されたT細胞いずれにおいても細胞毒性を評価することに成功した。検討した化合物のうち全く毒性の見られないものもあったが、一部の化合物において高濃度処理で毒性が見られた。2種類の細胞では同じ傾向の細胞毒性が見られたため、今後は Jurkat を初期の細胞毒性評価に用いることとした。一方で毒性が見られた化合物に関しては、候補化合物から外し、毒性の見られなかった化合物を主軸にさらなる細胞内 CA 開発を進めることにした。

**課題推進者：** 閻閻孝介（理化学研究所）

### 研究開発課題3：遺伝子ベースの細胞内 CA の開発

当該年度実施内容：

#### 2-3-(a)

前年度にリスト化した if-then-else 機能をもつ遺伝子スイッチ候補になる遺伝子群を、10セット以上設計し、クローン化した。前年度で立ち上げた培養細胞を用いた実験系を用いて、クローニングした遺伝子をリポフェクションまたはエレクトロポレーションで導入し、遺伝子導入が起きた細胞を選抜、2セット以上の遺伝子スイッチについて評価を行い、導入細胞のうち30%以上で if-then-else スイッチが動作することを確認した。この結果は、2024年度初旬には特許出願を実施する予定である。

#### 2-3-(b)

従来は接着細胞に対して設計されていた VIKING 法によるノックインシステム（課題推進者ら、2018 Sci. Rep.）を浮遊細胞（とくにヒト白血病由来細胞）に適用できるように、ノックイン条件を検討した。出力として用いるタンパク質の候補を5個以上、ノックインに用いる遺伝子座の候補を5個以上選定した。

#### 2-3-(c)

Segel et al., Science 2021 (doi:10.1126/science.abg6155) に記載の Peg10 を用いた実験系を再構成した。本実験系を駆使して、細胞内 CA 搭載細胞に認識可能な人工マーカー用細胞内 CA のスクリーニングを実施した。最後に、細胞間コミュニケーションを行っている細胞それぞれの遺伝子発現を調べるために、超並列シークエンスを実施した。超並列シークエンサーを導入し、装置の調整を行った。1RUN/2 weeks のスループットを達成した。

細胞内 CA 搭載細胞間のコミュニケーション分子（遺伝子）を作製するために、培養液中に含まれるコミュニケーション分子数を評価するための実験系が必要である。具体的にはバルクでの評価として、発光の測定（ルミノメーターを使用）、ELISA を実施した。細胞間コミュニケーション分子の候補の一つである Virus-like-particle については、HEK293 細胞をもちいて遺伝子導入・発現・精製の3ステップを研究室内で実施できるように実験系を構築した。

課題推進者：菅野茂夫（産業技術総合研究所）

#### 研究開発課題4：細胞膜チャンネル様の細胞内CAの開発

当該年度実施内容：

##### 2-4-(a)

昨年度は、直径2 nmの合成DNAナノポアを作製したが、本年度はナノポアによる細胞死誘導効率を向上させるために、よりポア径が大きい直径5 nmおよび直径10 nmの合成ナノポアを設計、作製した。具体的には、1辺10 nmのベースユニットを設計し、本ユニットを3個接続することで直径5 nmのポアを4個接続することで直径10 nmのポアを設計した(図1)。本合成DNAナノポアを膜挿入させるためにコレステロールを1ユニット当たり4分子修飾し、顕微鏡観察による細胞膜への修飾を確認するために蛍光分子を1ユニット当たり2分子修飾した。

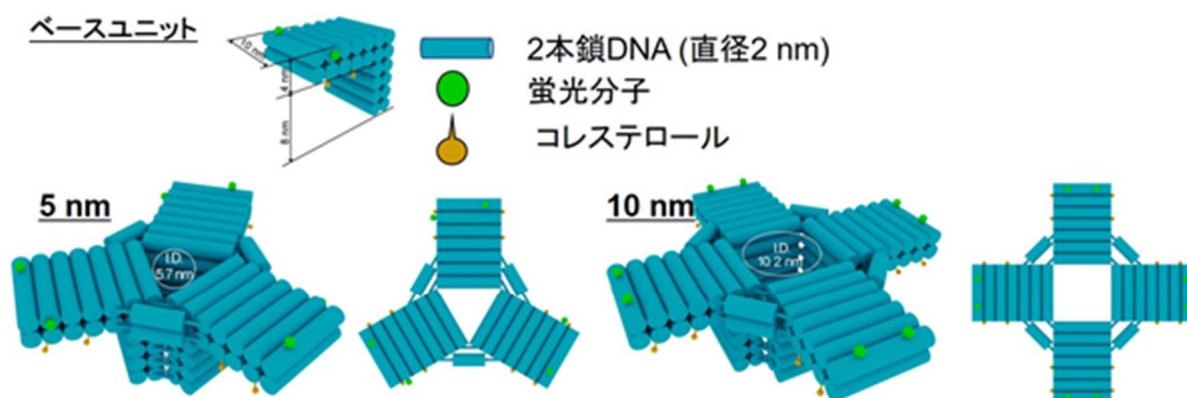


図1 直径5 nmおよび10 nmの合成DNAナノポアのデザイン。一辺10 nmのベースユニットを3個接続することで内径が5.7 nmのナノポアを設計し、ベースユニットを4個接続することで内径が10.2 nmのナノポアを設計した。

直径5 nmおよび10 nmの合成DNAナノポアを設計出来たので、アニーリングにより各DNAナノポアをアセンブリし、アガロースゲル電気泳動により各ポアの構築を確認した。その結果、ポアの構築を示唆するバンドを確認することができた(図2)。ナノポアによる細胞死誘導性能を向上させるために、①直径15 nmおよび20 nmの合成DNAナノポアの設計、②コレステロール修飾数を増やした合成DNAナノポアの設計を進めており、効率的な細胞死誘導を実現するための合成DNAナノポアの設計を探っていく。

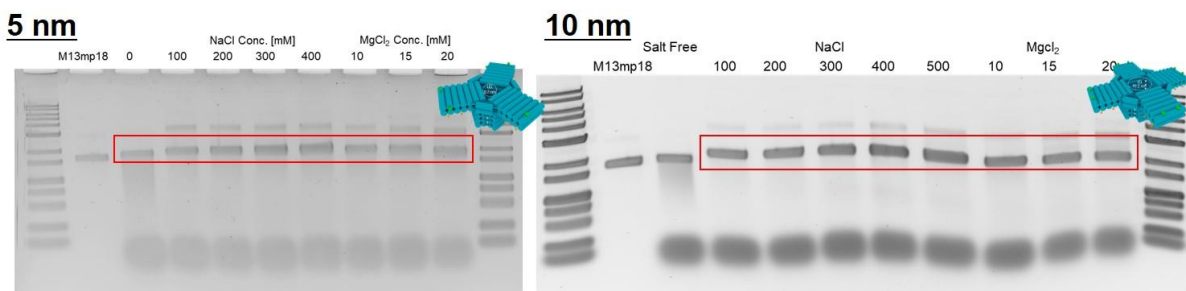


図2 直径5 nm および10 nm の合成 DNA ナノポアの電気泳動結果。  
ポアの構築を示唆するバンドが確認された。

昨年度作製した直径2 nm の合成 DNA ナノポアの平面人工細胞膜を用いたイオン電流アッセイおよび巨大リポソームを用いた蛍光流出アッセイに関しては、昨年度実施済みであったため、本年度は、直径5 nm および10 nm の合成 DNA ナノポアに関して上記アッセイを実施した。その結果、直径5 nm および10 nm の各合成 DNA ナノポアにおいても HL-60 の膜組成を模倣した人工細胞膜に挿入可能であることが分かった(図3, 図4)。直径が大きくなることでよりイオン輸送性能が向上しており、ポアサイズを大きくすることで細胞死誘導効率を向上させられる可能性が示唆された。

原子間力顕微鏡についても無事に納入され、現在原子間力顕微鏡を用いた DNA ナノポアの形状評価を実施している。

以上の結果より、直径5 nm および10 nm のナノポア構造体の構築および人工細胞膜システムを用いた機能評価は完了した。

#### 2-4-(b)

各合成 DNA ナノポアの細胞膜への修飾を確認するために、Jurkat 細胞に合成 DNA ナノポアを添加し、蛍光顕微鏡観察を実施した。その結果、細胞膜上に合成 DNA ナノポア由来の蛍光が確認され、DNA ナノポアが細胞膜上に修飾されていることが分かった(図5)。

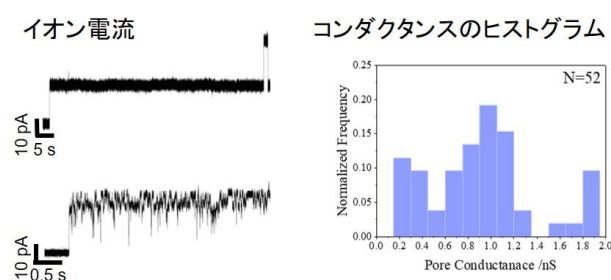


図3 直径5 nm の合成 DNA ナノポアのイオン電流計測結果。

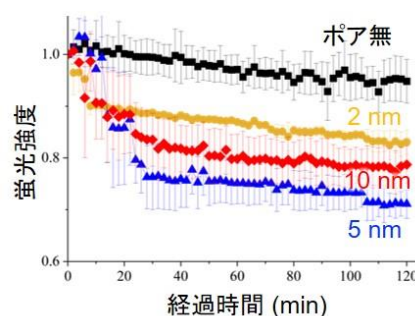


図4 各ポア径における蛍光流出アッセイの結果。



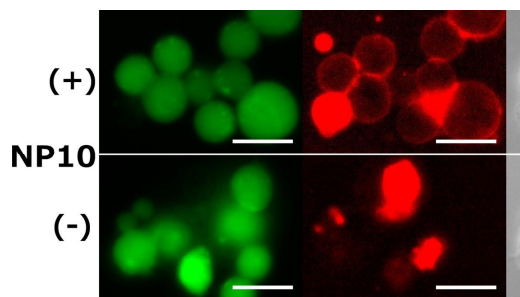


図 5 合成 DNA ナノポアが修飾された J1 DNA ナノポアの膜修飾を示唆する

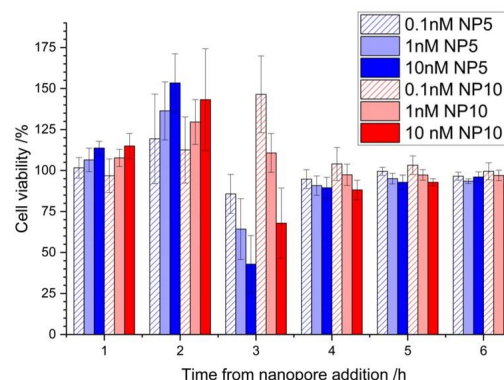


図 6 合成 DNA ナノポアによる細胞死誘導活性評価の結果。

細胞死スイッチに関する研究を行っている 圃 園 G を往訪し、細胞死および炎症反応アッセイに関する基礎知識・実験方法を習得、庄司 G においてもアロマブルーアッセイによる細胞死評価系、蛍光観察による細胞死評価系、乳酸脱水素酵素 (LDH) アッセイによる炎症反応評価系を立ち上げた。アロマブルーアッセイにより、直径 2 nm, 5 nm, 10 nm の合成 DNA ナノポアによる細胞死誘導活性評価を実施した結果、合成 DNA ナノポアを添加後、約 3 時間程度で細胞の活性が低下する結果

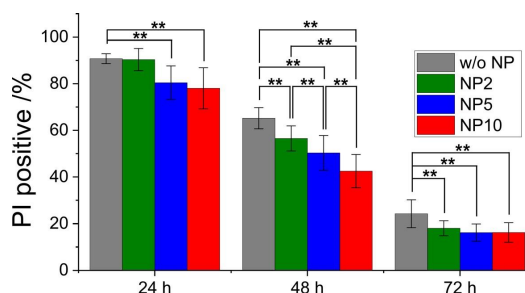


図 7 蛍光観察による細胞死評価結果

が得られた(図 6)。しかしながら、その後細胞の活性がナノポア未添加のものと同程度まで戻るような結果が得られており、細胞死を完全に誘導できていないことが示唆された。蛍光観察による細胞死評価では、ポア径が大きくなるにつれて細胞が PI 染色されている割合が増加することが分かり、ナノポアによる細胞死誘導の可能性が示唆された(図 7)。

課題推進者：庄司 観 (長岡技術科学大学)

## 研究開発課題 5：細胞内小器官様の細胞内 CA の開発

当該年度実施内容：

### 2-5-(a)

DNA 修飾ナノ粒子 (DNA-NP) 結晶 (三次元構造体) への CRISPR-Cas9 タンパク質の封入量を向上させるため、ゲノム編集に用いる CRISPR-Cas9 を封入しながら DNA-NP を結晶化する方法に取り組んだ。オイル内に結晶化液滴を生成し、液滴内で結晶化することで、CRISPR-Cas9 の結晶への封入量向上を達成した。

生体分子の外部刺激による結晶の放出制御機能の確認に関しては、CRISPR-Cas9 の代わりにタンパク分子として Streptavidin を封入した結晶を作製し、Biotin (生体分子) により Streptavidin が徐放されることを蛍光顕微鏡により確認した。

### 2-5-(b)

DNA-NP 結晶 (三次元構造体) に人工核酸を封入し、細胞内へ導入することで、細胞内生

体分子による外部刺激を受けた際の放出制御機能を確認した。細胞中で生体分子による外部刺激を受けても結晶の崩壊は観察されなかった。

課題推進者：田川美穂（名古屋大学）

### （3）研究開発項目 3：細胞内 CA の搭載

#### 研究開発課題 1：物理刺激を利用した細胞内 CA の搭載技術と生体内導入技術の開発

当該年度実施内容：

##### 3-1-(a)

昨年度に引き続き、血球系の浮遊細胞としてヒト T 細胞由来株である Jurkat を用いてエレクトロメカニカルポレーション（EMP）による遺伝子導入法の開発を行った。

まず初めに、少量の血液から得た免疫細胞を対象とする将来的な使用用途を考慮し、対向電極をステンレス平板として細胞試料チャンバーを兼ねる、少量の細胞試料の取り扱いに優れた新規デバイスを開発した。このデバイスを用いることにより、最少 2  $\mu\text{L}$  の試料を対象とした EMP を可能にした。

次に、このデバイスを用いた遺伝子導入条件の検討を行った。物質導入量を増やすアプローチでは細胞死が増加し、遺伝子導入効率を向上させることができなかった。これに対して、細胞へのダメージを最小限にとどめるように調整された導入条件では、細胞あたりの物質導入量は大幅に減ってしまったが、細胞死が減じるために遺伝子導入効率が向上することが明らかとなった。その結果、0.2%以下だった遺伝子導入効率が、最大約 4%まで向上した。すなわち、EMP によって少量の細胞試料に対して効率的に遺伝子を導入することに成功した。

これに加えて、EMP による Jurkat の細胞膜に対する物質導入を試み、EMP の直後に細胞膜に物質導入が成立した細胞を可視化することに成功した。すなわち、浮遊細胞に対する EMP による物質導入の及ぶ範囲（空間）を可視化できる可能性を示した。この知見は、浮遊細胞に対する空間制御性を高めたインジェクションを評価するためのプラットフォーム構築に寄与するものである。

##### 3-1-(c)

2023 年度は、昨年度に引き続いて購入した組織（鶏ささみ肉）を対象として、蛍光ビーズ（直径 2  $\mu\text{m}$ ）を用いた導入実験を行った。特に、組織に対する物質導入の性能評価において重要な指標となる、穿孔深さの向上を目指した技術開発に取り組んだ。具体的には、電界誘起気泡の圧壊時に生じる衝撃波を有効利用することによる穿孔深さの向上を試みた。まず初めに、衝撃波を反射して対象組織に収束させるリフレクターを装着した気泡電極を開発し、その性能評価を行った。ハイスピードカメラとシュリーレン光学系を組み合わせることで衝撃波を観察したところ、気泡電極から発生する衝撃波とリフレクターによるその反射が確認された。次に、リフレクターの装着が穿孔深さに与える影響を検討した。その結果、焦点距離を 5 mm に設定したリフレクターを装着した気泡電極を用いて 35 W の出力でインジェクションを行うことで約 1.2 mm の穿孔深さを実現した。この結果は、次年度（2024 年

度)の達成目標(穿孔深さ1 mm)を満たすものであった。

課題推進者：山西陽子(九州大学)

## 研究開発課題2：細胞の嗜好性を利用した細胞内CAの高効率搭載技術の開発

当該年度実施内容：

### 3-2-(a)

当該年度は、主に研究開発課題2-3で構築された遺伝子ベースの細胞内CAを封入した脂質ナノ粒子のサイズおよび表面流動性の制御手法を創出した。これにより、昨年度までで構築した粒子作製手法では作り分けが困難であった物理特性を有する脂質ナノ粒子の作製が可能になり、異なるサイズの粒子を500 nm以下で2種類以上に作り分け、細胞内CAを封入率30%以上で封入することを達成した。作製した粒子のサイズは導入したDLS装置を用いて測定した。構築した多系統粒子作製システムを用いて、順次的界面形成を行うことで、200 bpの短鎖DNAや約5 kbpのプラスミドDNA等を封入した脂質ナノ粒子のサイズ制御範囲を脂質の種類・組成比に依らずに拡張することに成功した。

### 3-2-(b)

当該年度は、研究開発計画3-2-(a)で作製した細胞内CA封入脂質ナノ粒子の血球細胞への輸送評価を実施した。検査および除去細胞の候補となっている細胞5種類に対して「どのような物理特性を有する脂質ナノ粒子が、細胞内CAの搭載に適しているか？」を、平均粒子サイズ50 nmおよび90 nmの2種類の細胞内CA封入粒子を用いて評価した。フローサイトメーターを用いた測定によって粒子サイズに対する嗜好性が見える化した嗜好性マップを作成し、さらに作成したマップに基づいて設計した遺伝子ベースの細胞内CA封入脂質ナノ粒子が、高効率のCA搭載に適した粒子であることを実証した。プレートリーダーを用いて作製粒子の細胞毒性を評価したところ、暴露後24時間以上経過した時点で90%以上の細胞生存率を達成した。

### 3-2-(c)

マーカー用細胞内CAの輸送技術への展開のために、研究開発課題4-1および研究開発課題5-2と連携して、粒子作製から均質性評価、生体内評価までのデモンストレーションを行った。具体的には、「予め設計・制御・作製した脂質ナノ粒子物性が、血管投与後の生体内輸送動態において、臓器、細胞種、1細胞レベルの、どの段階までどのような影響を与え得るのか？」を段階的に評価するために、研究開発課題3-2において、生体内でも追尾可能な赤外波長の蛍光ラベルを施した脂質ナノ粒子を、サイズおよび流動性を制御して作り分け、研究開発課題4-1において均質性を評価した。十分な均質性が確認できた粒子4種類を用いて、研究開発課題5-2において、マウスへの尾静脈投与後の臓器における粒子蓄積量、臓器を構成する細胞種ごとの粒子取り込み、同一細胞種での1細胞ごとの粒子取り込みのばらつきを段階的に評価した。これにより、粒子物性の中でも表面流動性は臓器選択的な蓄積において重要な制御因子であり、サイズは細胞集団における粒子取り込みの

均一性に關与することを明らかにした。

### 3-2-(d)

プロジェクト内で細胞内 CA 封入/修飾脂質ナノ粒子を広く共有し、2024 年度以降の生体内評価を円滑に行うために、研究開発課題 4-1 と連携して、脂質ナノ粒子の量産が可能な粒子作製システムのプロトタイプ設計および粒子作製の初期評価を開始した。本システムでは、研究開発計画 3-2-(a) で用いるマイクロメートルスケールの構造体をパターンニングした流路と外部からの流速操作によって水和プロセスを制御する手法と異なり、外部入力によって流路内に局所渦を交互に生成することで、さまざまなディメンジョンの構造体を配置した流路内のような環境を自在かつ高速で生み出すことができる。設計・構築したプロトタイプを用いて、単純な中性リン脂質 1 成分系のリポソームおよび、脂質 4-5 成分系の細胞内 CA 封入脂質ナノ粒子の作製をデモンストレーションしたところ、サイズ均一性が高い脂質ナノ粒子を作製できることを確認した。

課題推進者：木村笑（東京農工大学）

## 研究開発課題 3：細胞融合法を利用した細胞内 CA の高機能化技術の開発

当該年度実施内容：

### 3-3-(a)

これまでに、3 種類以上の細胞を用いて 2 種類以上の融合プロトコルを用いて融合効率の評価を行い最も良好な組み合わせと手法を特定した。

研究開発項目 2 で選出されたモデル系を用いて 2 種類の分子について融合細胞における作動評価を行った。細胞融合後に個々の細胞の蛍光強度を測定し、投与前と比較したところ、効果が見られた。

### 3-3-(b)

2 種類の構造体を用いて融合細胞における作動効率をより正確に評価するために、融合細胞をライブイメージングで追跡し、蛍光輝度を評価し、融合前のナノマイクロ構造体搭載細胞と比較して 50%以上の作動効率を得られた。

### 3-3-(c)

染色体を除去するためのマテリアル 2 種類の構築をそれぞれ完了した。それらをキャリア細胞へ搭載した。融合細胞の分裂様式から、ある頻度でドナー細胞の核が排除される可能性を見出したため、今後はこの現象を誘導する手法も検討する。

課題推進者：坪内知美（自然科学研究機構基礎生物学研究所）

#### (4) 研究開発項目 4：培養環境における細胞内 CA の遠隔制御評価

##### 研究開発課題 1：CA 搭載細胞の高速・高精度分取技術の開発

当該年度実施内容：

###### 4-1-(a)

高精度な CA 搭載細胞の指標計測のための準備として、マイクロ流体チップを設計・試作し、フローサイトメトリー環境にて、画像情報から細胞の基礎データを取得した。CA 搭載細胞の解析を強化するべく、スペクトルアナライザ、および、シンプルウェスタンシステムを導入し、CA 搭載細胞の均質化を目指した詳細解析を開始した。オンチップメンブレンポンプを搭載した蛍光活性型オンチップマルチソーティングの基本性能を確認した。

###### 4-1-(b)

前年度までに設計した、高速・高精度な流体制御技術を用いたピコピペッティング技術に基づく単一細胞回収ピペットの試作を行った。機械式マニピュレータに搭載することで、細胞回収システムを構築し、細胞回収精度等の基礎データを取得した。分取した細胞のオミクス解析を実施した。機械式マニピュレータ搭載型ピペットを発展させ、連続回収可能なピペットの試作を開始した。

課題推進者：佐久間臣耶（九州大学）

##### 研究開発課題 2：CA 搭載細胞の動態計測・分取プラットフォームの開発

当該年度実施内容：

###### 4-2-(a)

研究開発項目 2、3 との連携によって創製される検査用および除去用の CA 搭載細胞の遠隔操作を十分な統計数で評価するために、課題推進者・白崎が有する 1 細胞分泌実時間イメージングの技術の深化・適応を行なっている。これにより、CA 搭載細胞・標的細胞の形態変化・走化性・増殖活性・表面抗原発現・細胞分泌・細胞傷害活性および細胞死などの細胞動態の時系列情報を 1 細胞粒度で計測・評価することが可能な動態計測プラットフォームの構築を目指している。1

当該年度は、4、10、20、60 倍率の対物レンズにおける計測を比較し、10 倍率対物レンズが本プロジェクトにおける計測に至適であると結論した。理由として、本プロジェクトでは 100 細胞以上の CA 搭載細胞を追跡する必要があることから、低倍率の計測が望ましかった。一方で細胞状態の判別には、細胞形態の差異が反映される程度の空間分解能が必要とされた。特に本プロジェクトでは、老化細胞等の薄く伸展する細胞の輪郭が強調でき、かつ、リンパ球などの厚い細胞においても過度の輪郭強調が生じない微分干渉観察を利用することで、必要十分な細胞形態情報の取得が可能であることが明らかとなった。

次に、CA 搭載細胞の種類識別および細胞内状態の検出を可能とするための蛍光標識の計測を検討し、青色・緑色・赤色励起光での落射蛍光照明像を可能とした。一方で、分泌計測においては全反射蛍光照明像を取得するが、蛍光標識抗体を培養液中に常在させる必要

があるため、落射蛍光照明観察との共用が難しい。そこで、新たに 730 nm の高強度照明が可能な多色レーザーを導入し、780 nm 付近での蛍光検出を可能とした。

上記の開発成果に基づいて動態計測プラットフォームの仕様を決定し、研究開発課題 5-2、5-3、6-2 の各機関においてプラットフォームの構築を実施した。

#### **4-2-(b)**

本研究計画では、設計した細胞内 CA が正しく動作していること、CA 搭載細胞の動態や連携・協調が制御されていることを評価するために、課題推進者・白崎が有する時間分解細胞状態選択法を深化・適応することで、CA 搭載細胞の動態や複数の細胞内 CA の連携・協調に基づいて細胞内情報を把握するための高精度細胞分取プラットフォームを構築することを目指している。

当該年度は、狙った 1 細胞を採取する際に必要となる電動マニピュレータの選定および導入を行った。特に選定においては、細胞を採取するガラスキャピラリーの先端をマウス等のユーザーインターフェースにより高精度に制御可能であること、顕微鏡ステージ上に設置した細胞培養槽から顕微鏡から離れた位置にある PCR チューブラックまで搬送が可能であること、これらの制御が独自に開発するプログラムによって統制可能であることを選定項目として採用した。

次に顕微鏡下で狙った細胞を採取して PCR チューブに回収後、1 細胞単位で RT-PCR および qPCR (定量 PCR) を可能とするプロトコルを作成し実施した。これにより、例えば、ハウスキーピング遺伝子や外来性標品として添加した人工配列を基準に 1 細胞中に存在する標的 RNA を定量することが可能となった。既存の SMARTseq2 法を独自に改変したプロトコルによって、活性状態の異なる細胞間の遺伝子発現プロファイルを比較する手法を確立した。

上記と並行し、開発計画 4-2-(a)のプラットフォームと細胞回収マニピュレーションシステムとの連動を実現するプログラムの開発を進めた。具体的には、プラットフォームが採用する顕微鏡プログラム NIS-elements から細胞回収マニピュレーションシステムにリンクする方法を検証した。一方で、4-3 が開発する深層学習を含む画像解析と相性の良い Python 言語での統合プログラムの構成を設計し、開発に着手した。

**課題推進者：**白崎善隆（東京大学）

### **研究開発課題 3：CA 搭載細胞の遠隔制御性のモデル化技術の開発**

**当該年度実施内容：**

#### **4-3-(a)**

CA 搭載細胞の機能推定を行うため、課題推進者間の協力のもと作成された CD19-CAR 搭載細胞、非搭載細胞のバルクトランスクリプトームデータを用いて、発現変動のある遺伝子を調査した。その結果、CD19-CAR を導入した群において想定通り CD19-CAR が強く発現していることがわかり、その他にも複数の興味深い発現変動を認め、結果を関連する課題推進者と共有・フィードバックを行った。同様に課題推進者間の協力のもと作成された細

胞死スイッチ搭載細胞・非搭載細胞のバルクトランスクリプトームデータを用いて、発現変動のある遺伝子を調査した。細胞死スイッチ搭載細胞において想定通りスイッチに関連する遺伝子が強く発現していることがわかったが、その他にも複数の興味深い発現変動を認め、結果を関連する課題推進者と共有・フィードバックを行った。

GFP, CD19 を導入した 2 種のがん細胞に関してバルクトランスクリプトームデータを用いて調査した結果、双方とも GFP, CD19 は導入群において強く発現していた一方で、2 種の細胞種間で導入による発現変動遺伝子に差異があり、細胞種ごとに導入による影響が異なることが予想された。結果を関連する課題推進者と共有・フィードバックを行った。

結果として、バルクのトランスクリプトームデータを用いた細胞内 CA 搭載免疫細胞の機能評価を 2 種、細胞内 CA 搭載がん細胞の機能評価を 2 種行った。

AI の学習において重要であるアノテーションデータをより効率よく取得するため、本研究課題におけるアノテーションの自動化・効率化システムを構築した。2023 年度終了時点で AI 補助アノテーションを用いて約 13000 枚のアノテーションを行った。がん細胞とリンパ球を共培養した画像を用い画像情報から細胞表現型の予測を行う複数の AI モデルを用いて解析し、複数のモデルにおいて精度 70%以上を達成した。

研究開発課題 4-2 から得られた細胞内 CA に関連する顕微鏡画像情報を用いて、上記で構築した AI モデルに適応することで、本課題における細胞内 CA 機能推定モデル構築を開始し、次年度以降において、画像から細胞内 CA 搭載細胞の機能性の評価を行うための統計モデルを含めた評価系の構築を開始した。

#### 4-3-(b)

CA 搭載細胞の機能推定を行うため、CD19-CAR 搭載細胞、非搭載細胞の 4-3-(a) で得られたバルクトランスクリプトームデータを用いて、細胞内シグナルパスウェイの活性化予測を行い、複数の興味深いパスウェイの活性化を認め、結果を関連する課題推進者と共有・フィードバックを行った。

同様に細胞死スイッチ搭載細胞、非搭載細胞で得られたバルクトランスクリプトームデータや遺伝子変動データを用いて、細胞内シグナルパスウェイの活性化予測を行い、複数の興味深いパスウェイの活性化を認め、結果を関連する課題推進者と共有・フィードバックを行った。

課題推進者：鎌谷高志（東京医科歯科大学）

### (5) 研究開発項目 5：生体内における細胞内 CA の遠隔制御評価

研究開発課題 1：CA 搭載細胞の抽出による生体情報取得技術の開発

当該年度実施内容：

#### 5-1-(a)

当該年度は、前年度に作製したマイクロ流体分離システムの性能評価結果に基づき、シ

システムの改良および評価を行った。具体的には、選定した細胞を含む微量サンプルをマイクロ流路で処理するために、前年度に作製したマイクロ流体デバイス評価結果に基づき、新たにマイクロ流体デバイスの設計・評価を行い、分離効率、生存率ともに本年度の目標値を達成した。

#### 5-1-(b)

マイクロ流路へと導入する生体サンプルとして末梢血を利用し、上記研究開発計画 5-1-(a) の基礎評価結果に基づいて構築したシステムを用いて、目的細胞の分離・評価を実施し、分離効率、生存率ともに本年度の目標値を達成した。

課題推進者：鳥取直友（九州大学）

### 研究開発課題 2：腫瘍・老化細胞を用いた細胞内 CA の遠隔制御性の体内評価

当該年度実施内容：

#### 5-2-(a)

ヒト乳がん細胞株 SK-BR-3 と MDA-MB-231 に研究開発項目 2 で構築されたマーカー発現用ベクター (pHR\_EF1a\_GssGFP\_CMV\_hCD19\_PGK\_puro) を遺伝子導入し、細胞内 CA 搭載細胞に認識されるマーカーであるヒト CD19 と検査細胞に認識されるマーカーである分泌型 GFP を恒常的に発現する細胞株を樹立した。MDA-MB-231 ではマーカーの発現レベルに大きな差があったので FACS を用いて、マーカーの発現が高い細胞分画を分取した。ヒト正常線維芽細胞株 (IMR-90) にもマーカー発現用ベクター (pHR\_EF1a\_GssGFP\_CMV\_hCD19\_PGK\_puro) を遺伝子導入し、マーカー発現細胞株を樹立後に、DNA 損傷薬剤 (doxorubicin) による細胞老化 (DNA damage-induced senescence) を誘導し、細胞老化マーカーであるサイクリン依存性キナーゼ阻害因子や SASP (senescence-associated secretory phenotype) 因子の発現誘導と Lamin B1 の発現低下の解析などを行って細胞老化の誘導を検証した。

#### 5-2-(b)

研究開発項目 2 から 4 の課題推進者が、検査用細胞内 CA や除去用細胞内 CA の設計・改良を行うために、研究開発計画 5-2-(a) の研究を介して構築したマーカー搭載標的がん細胞 (MDA-MB-231/GssGFP-hCD19) と老化細胞 (IMR-90/GssGFP-hCD19) のストックを複数作成し、配布を開始した。冷凍ストックではなく培養中の標的細胞を供給できるように、温度と CO<sub>2</sub> 濃度管理ができる細胞輸送キットを導入し、研究開発課題 6-2 と共同で輸送試験を行い安定的に供給できるシステムを整え、来年度実施予定を前倒しで標的細胞の輸送を開始した。

#### 5-2-(c)

研究開発課題 4-2 (細胞内 CA 搭載細胞の動態計測・分取プラットフォームの開発) で開発された細胞動態計測プラットフォームを公益財団法人がん研究会に導入完了し、研究開発計画 5-2-(a) で構築した認識マーカー搭載がん細胞 (MDA-MB-231/GssGFP-hCD19) もし



くは老化細胞（IMR-90/ GssGFP-hCD19）と hCD19-CAR-KHYG1 細胞の共培養によって、標的細胞が殺傷される様子を観察することに成功した。マーカー搭載前後で細胞にどのような形質変化をおこるかを明らかにするために、研究開発課題 4-3 と共同でトランスクリプトーム解析を行い、遺伝子発現変化を明らかにした。

**課題推進者：**高橋 暁子（公益財団法人がん研究会）

### 研究開発課題 3：免疫細胞を用いた細胞内 CA の遠隔制御性の体内評価

当該年度実施内容：

5-3-(a)

5-3-(b)

CA搭載細胞の機能評価やCA搭載細胞の機能評価に適したがん細胞を選定するために、1) CA搭載細胞の活性化を細胞表面マーカーの発現を用いて、2) CA搭載細胞の細胞傷害活性をがん細胞死を用いて、および3) がん細胞を含めたCA搭載細胞の細胞間連携を蛍光タンパク質の発現を用いて評価可能な実験系を構築した。

5-3-(c)

細胞動態計測・分取プラットフォームを導入して CA 搭載細胞の動態や分泌の観察を開始した。

5-3-(d)

各課題推進者に CA 搭載細胞を供給するとともに、CA 搭載細胞の作製に必要な pDNA の情報共有や供給を行い、CA を搭載した免疫細胞を作製できるように支援した。

**課題推進者：**四元聡志（東京薬科大学）

### （6）研究開発項目 6：生体内模擬環境を利用した細胞内 CA の遠隔制御評価

#### 研究開発課題 1：細胞内 CA の遠隔制御性評価のための 3次元生体模擬モデルの開発

当該年度実施内容：

6-1-(a)

前年度に調査・選定した材料候補に対して、3次元微細加工の手法として 3D プリンティングを用いた加工を行い、3次元生体模擬モデルの作製に適した材料の合成・調整条件を決定した。生体の多様な機械的特性を模擬するために、バルクの生体適合材料の機械特性を調査し、加工精度・生体適合性と併せて材料候補を決定した。

生体模擬モデルの材料として、様々なハイドロゲル材料を対象とした調査・試作を行った。研究開発計画 6-1-(b)、6-1-(c)の評価と併せて、生体適合性が高く、かつ加工性の良いゲル材料として、約 30 種類の材料の中から 6 種類の材料を選定し、その中でもコラーゲ

ン、ゼラチン、アガロース、アルギン酸及びこれらの混合材料を主材料として使用することを決定した。

#### 6-1-(b)

研究開発計 6-1-(a) で選定した材料に対して、3D プリンタを用いた 2 次元パターンの描画と、3 次元構造体の作製を行い、加工性能の基礎評価を行った。それぞれ、ラインパターンと、中空形状の構造体を作製して評価を行い、以下の性能が達成されたことを確認した。

- ・ 2 次元造形：加工分解能：50  $\mu$ m、造形範囲：5 mm  $\times$  5 mm
- ・ 3 次元造形：加工分解能：1 mm、造形範囲：5 mm  $\times$  5 mm  $\times$  2 mm

#### 6-1-(c)

細胞培養用の CO<sub>2</sub> インキュベータを導入し、研究開発計画 6-1-(b) にて作製した生体適合性材料からなる 2 次元、3 次元構造体中で細胞を培養し、生存率を評価した。

研究開発計 6-1-(b) で作製した構造体と、作製した CA 搭載細胞評価用デバイス中で細胞を培養し、酵素反応及び生死細胞の蛍光染色により生存率を評価した。3D プリンタにて作製した構造体中では 99%、マイクロデバイス中では 98%の生存率を達成した。

課題推進者：早川健（中央大学）

### 研究開発課題 2：細胞内 CA の遠隔制御性評価のための 3 次元評価プラットフォームの開発

当該年度実施内容：

#### 6-2-(a)

動態計測プラットフォームの基本システムを導入し、動態計測環境を構築した。導入した基本システムにおいて、流体制御システム、投入システム、環境制御システムの制御プログラムの統合が可能なソフトウェアを開発した。

#### 6-2-(b)

動態計測プラットフォームおよび管構造を有する生体高分子ゲルを用いた実験により、直接的に投入するシステムの基本性能を検証した。生体高分子ゲルを用いて、血管様構造体を経由して投入する基本性能を検証した。流体制御口を有する 3 次元生体模擬モデル専用のインキュベータの基本設計を行った。特に、血中滞留性の評価システムとして、マイクロ流体デバイスを基盤とした還流システムの基本性能設計・試作を行った。還流システム流路中に配置されたサンプル導入口から細胞を模したビーズを滴下し、導入操作・還流制御を行うことで、細胞内 CA・CA 搭載細胞の投入操作の検証を行った。

#### 6-2-(c)

雰囲気制御口を有する 3 次元生体模擬モデル専用のインキュベータ開発のために、環境制御システムへの基本要件事項を調査した。CO<sub>2</sub> 濃度および湿度を一定に保つためのシステムの設計および試作を行い、その有用性を確認した。

課題推進者：佐久間臣耶（九州大学）

### 3. 当該年度のプロジェクトマネジメント実施内容

#### (1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

**進捗状況の把握：**当該年度は、前年度に引き続き PM および、PM 補佐、各研究開発項目代表から構成される PM 支援体制チームを中心として、以下の会議等の運営を行った。研究開発項目 5 については、研究状況を勘案し、代表研究者を変更した。

- ・ PM 補佐（研究）：佐久間臣耶（九州大学）
- ・ PM 補佐（マネージメント）：鶴屋奈央（九州大学）
- ・ PM 補佐（事務）：柳場聡美（九州大学）
- ・ 研究開発項目 1 代表：山西陽子（九州大学）
- ・ 研究開発項目 2 代表：菅野茂夫（産業技術総合研究所）
- ・ 研究開発項目 3 代表：木村笑（4 月から 8 月九州大学、9 月より東京農工大学へ異動）
- ・ 研究開発項目 4 代表：白崎善隆（東京大学）
- ・ 研究開発項目 5 代表：鎌谷高志（東京医科歯科大学、12 月まで）
- ・ 研究開発項目 5 代表：四元聡志（東京薬科大学、1 月より）
- ・ 研究開発項目 6 代表：佐久間臣耶（九州大学）

研究開発項目間ミーティングでは、Zoom の機能（ブレイクルーム）を活用した項目ごとのワーキンググループとその発表や、E<sup>3</sup>LSI 担当者からの研究倫理のセミナーを適宜導入した。PM は異分野融合プロジェクトに散見される諸問題のリスクについて PM の立場から、九州大学の諸組織との連携を活かして取り組んだ。

- ・ 全体プロジェクトミーティング：9 月
- ・ 研究開発項目間ミーティング：4 月、7 月、11 月、1 月
- ・ プロジェクト運営会議：9 月（研究開発課題 1-2 の追加による書面会議）
- ・ セクションリーダー会議：7 月（2 日間）
- ・ 検査細胞・除去細胞検討会議：4 月
- ・ 疾患要因細胞検討会：4 月
- ・ 研究力研鑽会議：9 月
- ・ 国際学会打ち合わせ：2 月

上記に加えて、PM は課題推進者のサイトビジットを行った。

12 月のサイトビジットからは、PM 補佐（マネージメント）による URA の連携構築を

開始した。

- ・ 4月：研究開発課題 4-2 白崎善隆（東京大学）
- ・ 6月：研究開発課題 2-4 庄司観（長岡技術科学大学）
- ・ 9月：研究開発課題 5-3 四元聡志（東京薬科大学）
- ・ 11月：研究開発課題 3-3 坪内朋美（基礎生物学研究所）
- ・ 11月：研究開発課題 2-2 闔闔孝介（理化学研究所）
- ・ 12月：研究開発課題 4-3 鎌谷高志（東京医科歯科大学）

### 研究開発プロジェクトの展開：

当該年度から年度末にプロジェクト内ステージゲートを設け、時事に合わせた柔軟なプロジェクト運営のもと、各研究開発課題に対し研究進捗状況に応じた予算配分の見直し、研究開発プロジェクトの方向転換、新たに必要となった研究開発課題の追加など研究体制の再構築を実施した。

競争原理を働かせ、各研究開発課題のチームにおける研究開発の加速を図るとともに、更なるアウトプットの見込めるチームにより多くの予算を配分し、全体プロジェクトの加速および成果の最大化に努めた結果、効率的な研究進捗が得られた。

研究支援体制においては、E<sup>3</sup>LSI ワーキンググループを設置し、情報基盤の構築を目的として、新たな課題推進者を選定した。

### (2) 研究成果の展開

**研究開発プロジェクトにおける知財戦略や知財出願について：**研究開発項目 1 を中心として、パブリックデータのデータベース及び E<sup>3</sup>LSI 課題検討部会において、研究開発された知的財産の早期確認を行った。

**技術動向調査、市場調査等について：**専門の PM 補佐（産学連携マネジメント）を雇用し、企業や R&D コンサルタントなどとの面談を行った。

2023 年 10 月に Bio Japan に参加し、技術の関連分野の企業等の開拓を行った。

外部機関に依頼し先行技術や文献調査、市場の動向について調査を行った。

プロジェクトとしては、既存の知識（データベース・文献）を整理した知識ベースを構築することを目的に、新規課題を設定した。

**事業化戦略、グローバル展開戦略等の立案に向けた体制、計画等：**当該年度は E<sup>3</sup>LSI 課題検討部会内に、細胞内 CA の産業化検討委員会の設置準備を開始した。導出時に必須となる知的財産については、外部の専門組織との連携を強化するとともに、出願人となる研究者所属機関の URA との連携構築を開始した。

各研究開発項目および課題に対して、それぞれの担当者と連携して、特許マップ作成、パテントプール構想を実施し、細胞内 CA の製造、設計部分のコンソーシアムの立ち上げを主導することを計画している。次年度以降も E<sup>3</sup>LSI 管理体制および知財管理体制を整え、細胞内 CA 利用のガイドラインの作成に向けて活動し、事業化、グローバル展開

を推進することを目指す。

**技術移転先、将来的な顧客開拓に向けた対応について：**当該年度は、PM および、当該年度に雇用した専門の PM 補佐が主体となって、PM とともに商談会や展示会での情報収集を行った。

企業とのディスカッションを行い、ターゲットとなりうる産業領域やモダリティ、アンメットニーズ、Wish リストといった情報を収集し、マーケティング戦略の検討を開始した。

### (3) 広報、アウトリーチ

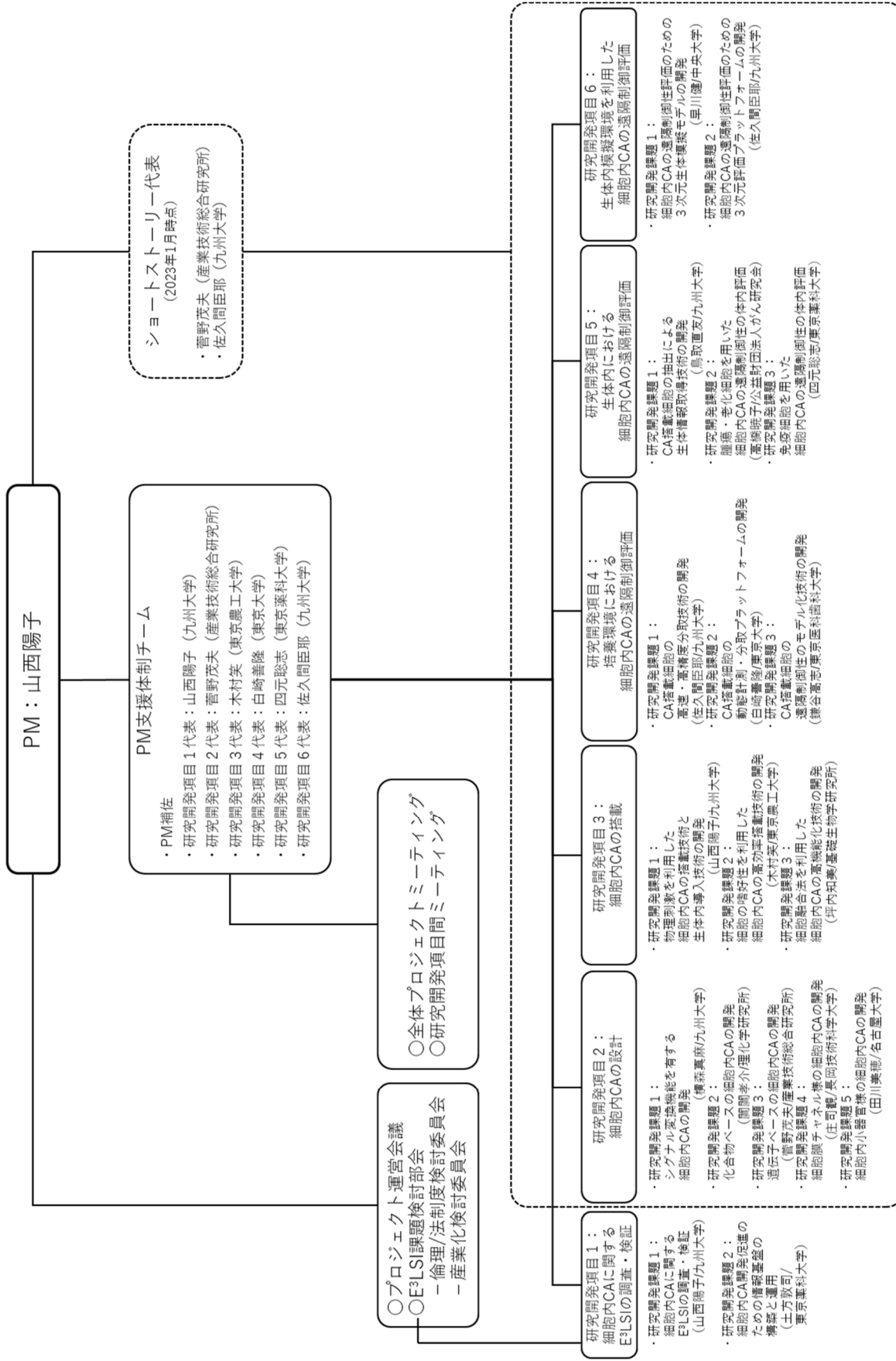
当該年度は、研究活動の周知を主な目的として、ホームページの開設、パンフレットの作成などのアウトリーチの基盤を中心に行った。

PM は所属研究機関の九州大学において、4 月に記者会見、5 月に開学記念講演でプロジェクトの紹介を行った。

### (4) データマネジメントに関する取り組み

現時点で公表できるデータベースなし

#### 4. 当該年度の研究開発プロジェクト推進体制図



## 5. 当該年度の成果データ集計

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際 (PCT 含む)	国内	国際
未登録件数	1	1	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計 (出願件数)	1	1	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	7	3	10
口頭発表	8	19	27
ポスター発表	13	9	22
合計	28	31	59

原著論文数 (※proceedings を含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	4	4
(うち、査読有)	0	4	4

その他著作物数 (総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	3	1	4
書籍	1	0	1
その他	0	0	0
合計	4	1	5

受賞件数		
国内	国際	総数
0	1	1

プレスリリース件数
2

報道件数
0

ワークショップ等、アウトリー チ件数
6