

エクソソーム(exosome)が切り開く革新的医療の時代

TAcc+ スタートアップ分析チーム

エクソソーム(exosome)は、真核細胞が細胞外環境に分泌する細胞外小胞(extracellular vesicles, EVs)である。エクソソームの外層は脂質二重膜であり、内部には核酸、タンパク質、糖質、脂質などの様々なシグナル伝達因子が含まれている。異なる細胞によるエクソソームのシグナル伝達因子は、その起源となった細胞に反応するという特異性を有するため、疾病の検査および治療における新たなバイオマーカー(biomarker)となっており、その研究および応用・開発が現在急速に進展している。

- ◆ **Precedence Research** の報告・統計によれば、2020年における全世界のリキッドバイオプシー(liquid biopsy)市場の規模は約71億ドルであったが、今後も14%の年平均成長率(CAGR)で推移し、2030年には262億ドルに達すると予測されている。市場の成長を促進する主な要素は、毎年新たに増えるがん患者数である。国際がん研究機関のデータによれば、2020年の新規がん症例数は約1,930万例であり、2040年にはさらに47%増加して、年間新規患者数が2,840万例に達する見込みである。リキッドバイオプシーの検査対象には、循環腫瘍DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、循環腫瘍細胞(Circulating tumor cell, CTC)、およびエクソソーム(exosome)などがあるが、そのうち循環腫瘍DNAは、現在のリキッドバイオプシー市場における主な検査対象であり、関連する検査の至適基準(Gold Standard)も徐々に形成されつつある。一方、エクソソームは、スタートアップの研究が集中する人気の発展分野であり、遺伝子による検査結果と相補的な関係となることが期待されている。
- ◆ エクソソーム内には、数百種の生体分子が含まれており、一連の疾病およびがんに対して、術前検査、術中モニタリング、術中治療、予後状況に関する豊富な生体情報を提供することができる。また、その起源の広範さから、医療分野における幅広い応用が進んでおり、スタートアップ企業が市場に参入する機会の1つにもなっている。

エクソソーム(exosome)は、ほぼすべての真核細胞から分泌される。エクソソームの直径は約40-160 nmであり、積載している物質を他の細胞に転移させることでシグナルを伝達して、近隣細胞との細胞間コミュニケーションを促進したり、遠く離れたターゲット細胞の機能に影響を与えたりする。研究によれば、細胞治療に比べて、エクソソーム治療には、安全性が高い、拒絶反応が生じにくい、血液脳関門(BBB)を

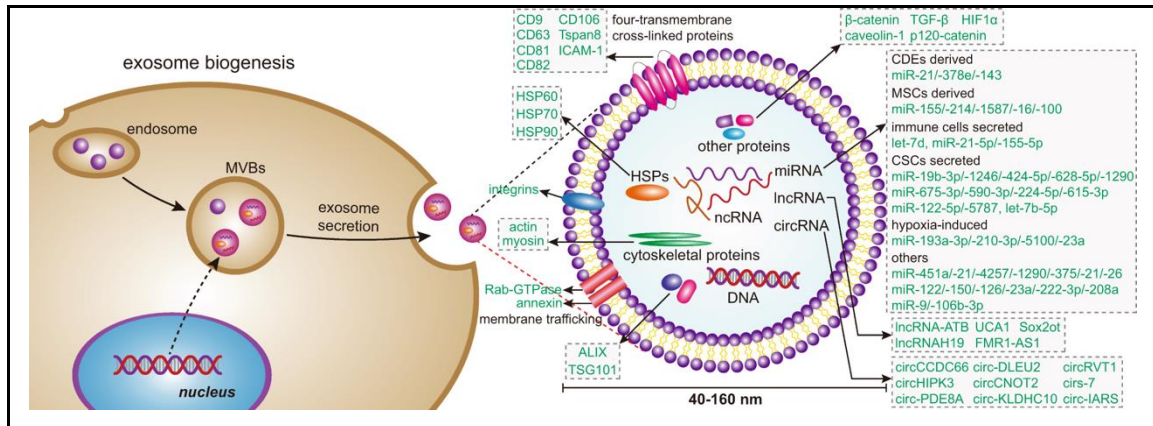
通過できる、抗炎症作用がある、老化を緩和するなどの利点がある。

エクソソームの内包物は、大部分がタンパク質（膜貫通型タンパク質である CD9、CD63、CD81、ならびに主要組織適合性複合体(Major histocompatibility complex, MHC) クラス 1 およびクラス 2 のタンパク質など）である。また、腫瘍細胞から生じたエクソソームは、過度に発現した特異的なタンパク質マーカー（TRAIL および TGF- β など）を検出することも可能である。さらに、研究の結果、腫瘍転移の主な原因は、腫瘍の生物情報を持つエクソソームが体液によって体内に散布されるためである可能性が極めて高いことが分かっている。エクソソームは、既に発見されているタンパク質のほか、さらに大量の mRNA、miRNA、circRNA および DNA フラグメントなどの核酸成分を含んでいる(図 1)。これらの内包物から豊富な生体情報が提供されることによって、疾病(心血管、腎臓、神経変性、代謝性疾患およびがん)情報を多面的、多角的に示すことが可能なため、次第にがんのバイオマーカー(biomarker)および非侵襲的リキッドバイオプシー (liquid biopsy)の新たな研究対象となりつつある。

また、リキッドバイオプシー(liquid biopsy)に応用される主な検査対象同士を比較すると、それぞれ以下のような特徴がある。まず、循環腫瘍 DNA(Circulating tumor DNA, ctDNA)は、分離技術が相対的に簡単でかつ成熟しているものの、断片化された DNA であるため、完全な遺伝子情報ではない。循環腫瘍細胞(Circulating Tumor cells, CTC)は、含まれる情報が多く完全に整っているが、数が少なく、血液中からの分離難度が高いため、研究に用いられることが多い。それらに対してエクソソームは、起源が広範である。例えばリンパ細胞、樹状細胞、肥満細胞および上皮細胞、腫瘍細胞などがいずれもエクソソームを分泌可能である上、分泌されたエクソソームは羊水、腹水、唾液、血清、血漿、母乳、尿、精液、脳脊髄液および涙など様々な体液に入り込む。そのため、検査経路が極めて幅広く、診断の利便性および検査の高速化が実現されるとともに、エクソソームを対象とした「リキッドバイオプシー(liquid biopsy)」の発展も促進される。

検査および診断のほか、エクソソームについては、「無細胞療法」への応用も模索されている。例えば、タンパク質または microRNA の欠落、欠陥が原因で生じる疾病を罹患している患者に対しては、患者のエクソソームを分離した後、適切な siRNA またはタンパク質で修飾し、注射によって患者の体内に戻すという手法で治療を行うことができる。また、エクソソーム自身も強力な作用を発揮することが可能であり、例えば免疫調節の面では、間葉系幹細胞 (MSC) 起源のエクソソームが炎症の抑制、癒痕組織形成の防止および健康免疫反応の媒介といった能力を備えている。

エクソソームを薬物キャリアに応用するための技術研究も大きく発展している。



資料出典：Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy

図1 エクソソーム(exosome)の生成経路、構造、含有する各種生体分子

- ◆ 今後5年間のCAGRが39.3%に達するエクソソーム医療応用市場は、大きなポテンシャルを備えている。

全世界のエクソソーム医療応用市場は、主に診断と治療という2大応用分野に分けられる。BCC Researchの統計によれば、全世界のエクソソーム市場の規模は、2021年には約9,780万ドルであったが、今後は39.3%のCAGRで推移し、2026年には51,260万ドルに達する見込みである(図2、図3)。その応用分野別の市場規模は、以下のとおりである。

-診断応用市場の規模は、市場全体の約58%を占め、2021年は約5,710万ドルであった。今後は41.3%のCAGRで推移し、2026年には32,190万ドルに達する見込みである。

-治療応用市場の規模は、市場全体の約34%を占め、2021年は約3,310万ドルであった。今後は38.6%のCAGRで推移し、2026年には16,920万ドルに達する見込みである。

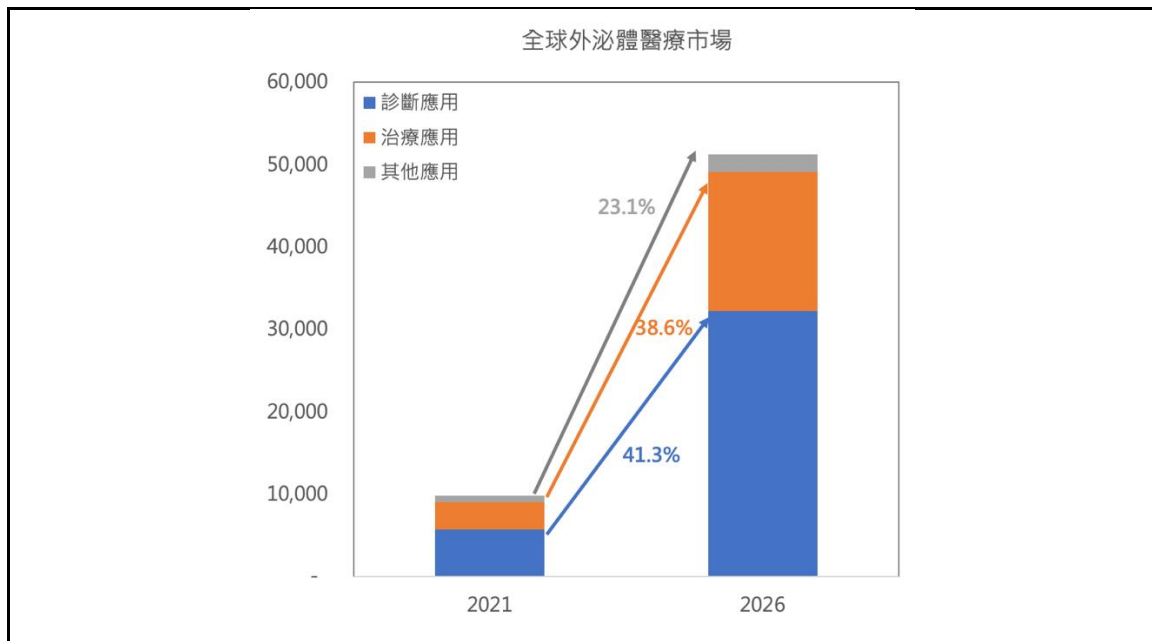
-その他の応用市場は、市場全体の約8%を占め、2021年は約760万ドルであった。今後は23.1%のCAGRで推移し、2026年には2,150万ドルに達する見込みである。

地域ごとに市場を観察すると、主要な市場はやはり北米地域であり、全世界のエクソソーム市場の約43%を占めている。米国市場はそのうち89%の市場シェアを占めており、北米地域で主導的な立場にある。米国では、2021年の新規がん患者数の増

加率が 24%に達するなど、慢性病および感染症の罹患率が年々増加しており、研究開発資源を積極的に投入して医療研究が行われていることから、市場は今後も高い成長率を維持していくと予測される。

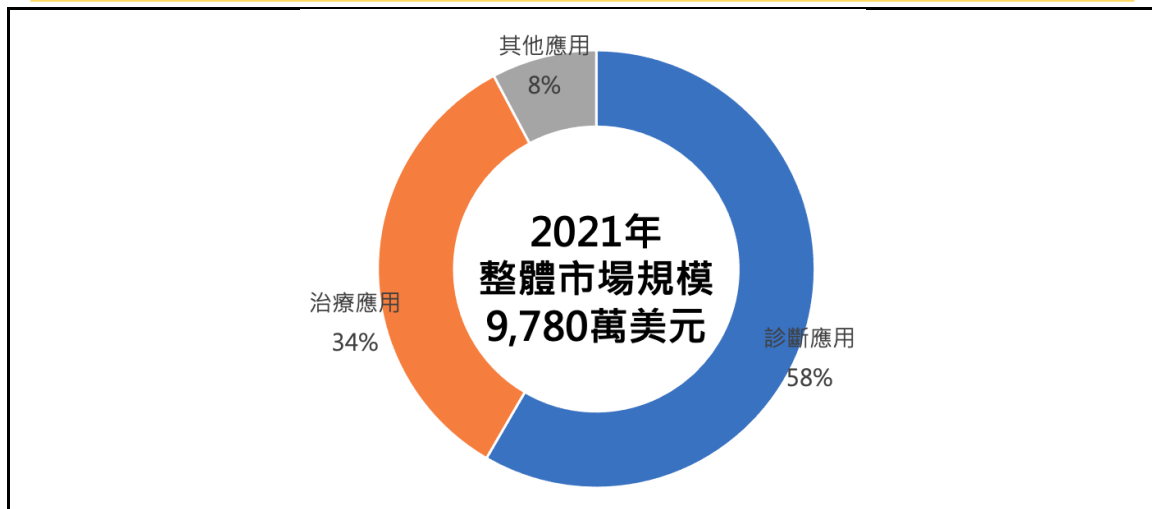
ヨーロッパは、エクソソーム医療応用市場のうち 2 番目に大きな市場であり、そのシェアは約 30%である。その成長の主な原動力となっているのはドイツであり、ドイツのエクソソーム医療応用市場の成長率は 2021 年に 26.4%に達している。ドイツは、近年、細胞治療の応用に積極的に取り組んでおり、がん発生率の増加、および先進的な診断・医療に対する需要の増大といった要因もあることから、今後もヨーロッパのエクソソーム医療応用市場の主な牽引者であり続けると予測される。

アジア太平洋地域が市場全体に占めるシェアは約 18%であり、市場への貢献は主に中国によるものである。アジア太平洋地域における中国の市場シェアは 2021 年に約 43%となっており、今後もエクソソームを応用したスマートナノテクノロジープラットフォームの臨床研究および応用の発展によって、市場を牽引する高度成長が維持されると予測される。



資料出典：BCC Research(2021/11)；TAcc⁺が整理(2022/03)

図 2 全世界のエクソソーム医療応用市場の規模および予測



資料出典：BCC Research(2021/11)；TAcc+が整理(2022/03)

図3 2021年全世界エクソソーム医療応用市場におけるサブ分野の市場規模割合

◆ 結論

現在、非侵襲的な検査方式が体外診断の発展の主な傾向となっているが、中でもリキッドバイオプシーは、非侵襲的である上、検体採取後の身体的負担と不快感を軽減するという長所を有するため、急速に発展している。

また、この分野には、台湾の学術研究機関およびメーカーも積極的に注力している。例えば、政府研究情報システム GRB において、プロジェクト年度 1993 年から 2022 年までの 20 年間の記録から、「exosomes」というキーワードで検索を行うと、検索結果として補助金対象の研究開発プロジェクトが約 645 件表示され、その補助金額は新台幣ドル 11.8 億元にのぼることが分かる。このことから、各学術研究機関が管轄機関による支援の下で、エクソソーム技術の開発に積極的に取り組んでいるという傾向が見て取れる。台湾のメーカーについていえば、例えば中央研究院から「大腸・直腸がん ctDNA 検査」の技術移転を受けて、CTC プラットフォームを構築した合度精密生物科技股份有限公司(CellMaxLife)は、米国の「ウォール・ストリート・ジャーナル」に「数十億個の血球細胞の中からがん細胞を見つけ出すことができる台湾発の技術」として報道された。同社の 2016 年におけるシリーズ A ラウンド資金調達額は 900 万ドルに達しており、その大腸・直腸がん(CRC)および前立腺がん腺腫血液検査プラットフォームである FirstSight は、2021 年 9 月に米国食品医薬品局(FDA)からブレイクスルーデバイス指定を受けている。また、2020 年 12 月末に前衛生福利部長が実業界に転身して設立した艾萬霖生技股份有限公司は、エクソソームの研究

に専心して開発を急速に進展させている。そのコア技術はエクソソームの精製・鑑定・分離であり、間葉系幹細胞の 2.5D 大量培養および培養液の収集方法、エクソソームの精製技術、エクソソームの冷凍・乾燥保存条件、エクソソームの数量分析プラットフォームなどを確立して、製造工程を飛躍的に向上させた。さらに、エクソソームを応用して希少疾患、変性疾患の治療方法およびアンチエイジング製品などを開発しているほか、エクソソームを用いて開発した新薬も台湾衛生福利部食品薬物管理署 (TFDA) 初のエクソソーム利用新薬申請案件となっており、医薬品審査センター(CDE)からも新薬指標案件の指定を受けている。台湾には、非常に良質な基礎研究および整備された医療体制が備わっており、専門人材の育成もそれに応じて着実に行われている。台湾大学医学院の李財坤副院長が以前公の場で示した見解では、エクソソームについて、各医療機関でもがん検出のための研究が数多く行われているが、その応用範囲は相当に広範であり、がん研究のほか、出生前検査、慢性病リスク予測/フォローアップ/治療などの面でもその利用、発展が期待でき、台湾はエクソソームの分野において高い成長ポテンシャルを有している、というものであった。

参考資料：

- Dai, J., Su, Y., Zhong, S. et al. Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy. *Sig Transduct Target Ther* 5, 145 (2020).
- Exosome Diagnostics and Therapeutics: Global Markets 2021-2026. BCC Research.
- Exosome Research Products Market by Product and Services, Application, and End User - Global Forecast to 2024. MARKETSANDMARKETS. Feb 2019.
- 外泌體在癌症診斷和治療方面的應用（がんの診断および治療におけるエクソソームの応用）。台北医学大学薬理学科 陳俊翰 助理教授. 藥理簡訊 第 32 卷第 2 期、Aug 2019.
- 外泌體技術價值看漲全球關注交易熱絡（エクソソーム技術の価値上昇、全世界が注目する盛んな取引）。GENEONLINE. Aug 2021.
- 外泌體新興市場！艾萬霖、台寶生醫 CDMO 合作開發退化性疾病新藥（エクソソームの新興市場！艾万霖、台宝生医が CDMO 提携で変性疾患新薬を開発）。GENELINE. Jan 2022.
- 癌症檢測商機新「聖杯」（がん検査の商機という新たな「聖杯」）。環球生技 Global Bio & Investment. Mar 2017.
- 合度精密生物科技股份有限公司 オフィシャルサイトおよびニュースリリース.
- 艾萬霖生技股份有限公司 オフィシャルサイトおよびニュースリリース.