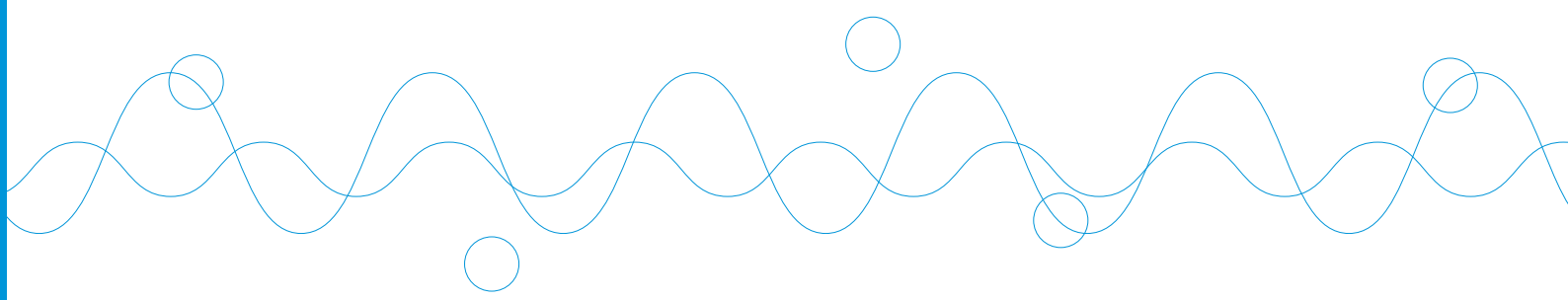


ATTAA C A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
 AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
 CTCGCC AATTAATA
 TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
 AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
 TGA C CTA ACT CTCAGACC

先端計測技術
科学技術・研究開発の国際比較
2009年版

0101 000111 0101 00001
 001101 0001 0000110
 0101 11
 0101 000111 0101 00001
 001101 0001 0000110
 0101 11
 00110 11111100 00010101 011



平成 21 年 5 月



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
 Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

Executive Summary

先端科学技術・先端産業が進展するためには、優れた計測技術が必須である。先端科学技術に関する国家的プロジェクトが行われると、そのニーズに応えるために、計測技術が進歩する。そのため、先端科学技術と先端計測技術の進展は、相乗効果を有する関係にある。

計測・分析機器の主要な分野において、かつては世界市場を支配していた日本であるが、このところ地位の低下が著しい状態にあった。その復活を目指し、平成16年度より文部科学省は「先端計測分析技術・機器開発事業」を開始し、(独)科学技術振興機構(JST)がその実施を担当している。その事業の成果もあり、一部の製品、例えば、電子顕微鏡の性能は、再び世界のトップレベルに並ぶところまで戻ったものがある。しかしながら、全体的な傾向として、日本の分析機器メーカーは投資リスクの大きな新規装置の開発に積極的に取り組む姿勢が希薄であり、需要がある程度期待できる製品以外の機器開発は遅れがちである。それに対して欧米では、ベンチャー企業が新規機器の開発を行うという構図があり、先端分析機器においてもその強みが発揮されている。日本においても、ユニークな技術をもったベンチャー企業を育成する必要があるが、購買側もリスクを回避する傾向が強く、結果的にベンチャー企業が育っていない。

日本の先端計測機器のもう一つの弱点が、ソフトウェアである。装置の使い勝手を支配するユーザーインターフェイスだけでなく、データ処理ソフトも欧米に劣るケースが多い。先端計測機器のユーザは、その機器を使いこなすプロフェッショナルであった時代の名残なのかもしれない。

以下、分野別に若干の現状を説明する。

- ・分離精製法分野は、ほぼすべての分野で米国のレベルが高い。医薬品分野の試料前処理分野は市場が大きい、米国主導になっている。しかし、日本にポテンシャルが無い訳ではない。過去、新しい吸着用カラムを開発したものの、実用化に結び付かなかったといった例があったが、現在さらなる開発が進行中であり、今後の期待もある。
- ・分光分析法分野では、ニーズが明確な分野では日本が強い。例えば、鉄鋼、半導体、材料分野などで使用される機器である。しかし、この分野はビジネスリスクが低いために、アジア諸国が国家レベルで資金、人材を投入し始めており、一部では、日本を追い抜いているところも出始めている。そのため、楽観は禁物である。現在、波長可変で小さく安く消費電力の少ないレーザー素子が光源として強く望まれている。もし光源として使用できるものが開発されれば、その市場はこれまでと桁違いになるであろう。
- ・構造解析法分野では、質量分析の糖鎖解析などで日本が優位であるが、一般的に見れば、欧米、特に欧州が強い分野だといえる。ハイエンド機の開発と解析用のソフトウェアが日本の弱点だといえる。今後、日本は放射光向けの粉末X線回折などに注力すべきだろう。米国では、放射光を用いたタンパク質単一分子、あるいは微小結晶の構造解析を目指して開発が動き始めている。

- ・ センサと検出分野では、全世界的なバイオブームの中で、バイオセンサおよびバイオセンシングの研究開発が量・質の両面で進展した。センサ材料では、カーボン系のナノ材料が注目されている。これらはバイオセンサや化学センサのベース電極として使われる。日米欧のレベルはほぼ同列であるが、米国留学から帰国した研究者が各大学で活躍をはじめている中国で急速に伸びている分野でもあり、今後の動向を注視すべきである。
- ・ イメージング分野は、欧州が優位にある。米国は、ナノテクノロジー全体の中の戦略として強化が図られている。欧米は、依然として新しい計測技術を生む土壌があって、進歩を先導している。日本は、近接場ラマン分光、電子顕微鏡、蛍光・発光バイオイメージングなどの分野で優位性を維持している。
- ・ 試薬とプローブ分野は、機器の開発ではなく、機能性物質の開発を行う分野である。2008年のノーベル化学賞を受賞した下村脩・米ボストン大名誉教授によるクラゲの緑色蛍光タンパク質のように、もしも優れた物質が発見されれば、そのインパクトは大きい。この分野の基礎研究は欧米に肩を並べているが、産業応用については優位性があるとはいえない。
- ・ 複合分析法分野は、既存の計測技術を直接結びつけたり、半導体微細加工技術を用いて既存計測技術をマイクロ化したりすることにより、計測・分析能力を著しく高めるような分野である。日本が国家プロジェクトとして注力している領域においては、欧米として優勢あるいは対等な技術力を有している。マイクロチップ技術も、2000-2006年に国家プロジェクトが行われていたため、欧米に対して優位性を保っていた。DNAシーケンシング法では、大型予算を投入した米国が優位に立っている。創薬におけるハイスループットスクリーニング（HTS）法は創薬研究に重要であるが、この領域では日本のレベル低下が著しい。

目次

Executive Summary

1 目的および構成	1
1 目的および構成	3
2 国際技術力比較	5
2.1 分離精製法分野	7
2.1.1 概観	7
2.1.2 中綱目ごとの比較	10
(1) ガスクロマトグラフィー	10
(2) 液体クロマトグラフィー	12
(3) 電気泳動	14
(4) マイクロチップを用いる分離分析	16
(5) その他の分離分析（粒子分離）	17
(6) 試料前処理（抽出・濃縮）：固相抽出	18
2.2 分光分析法分野	19
2.2.1 概観	19
2.2.2 中綱目ごとの比較	21
(1) 原子スペクトル・プラズマ分光	21
(2) 紫外・可視分光	22
(3) 蛍光分析	24
(4) 赤外・ラマン分光	26
(5) 光熱変換分光	27
(6) レーザ分光	28
(7) 質量分析法（分光分析法）	29
(8) X線・γ線（分光分析法）	30
2.3 構造解析法分野	31
2.3.1 概観	31
2.3.2 中綱目ごとの比較	32
(1) 質量分析法（構造解析法）	32
(2) X線（構造解析法）	34
(3) NMR	36
(4) 光電子回折	37
2.4 センサと検出分野	38
2.4.1 概観	38
2.4.2 中綱目ごとの比較	40
(1) 単一分子検出	40
(2) 近接場検出	41

(3) ラマン検出	42
(4) 赤外検出	43
(5) ケミカルセンサ	44
(6) バイオセンサ	46
(7) ガスセンサ	47
(8) 電気化学センサ	48
2.5 イメージング分野	50
2.5.1 概観	50
2.5.2 中綱目ごとの比較	52
(1) 走査型プローブ顕微鏡	52
(2) 電子顕微鏡	53
(3) 光学顕微鏡	54
(4) 蛍光・発光バイオイメージング	56
2.6 試薬とプローブ分野	57
2.6.1 概観	57
2.6.2 中綱目ごとの比較	59
(1) 蛍光タンパク質	59
(2) 有機蛍光試薬	60
(3) 量子ドット	61
(4) 生物発光タンパク質	62
(5) イメージングプローブ試薬	63
(6) 核酸試薬	64
2.7 複合分析法分野	65
2.7.1 概観	65
2.7.2 中綱目ごとの比較	67
(1-1) ハイフナーテッド分析 (プロテオミクス解析・メタボロミクス解析)	67
(1-2) ハイフナーテッド分析 (メタロミクス解析・オミクス解析)	68
(2) マイクロチップ分析	69
(3) ハイスループットスクリーニング	70
(4) マイクロアレイ	71
(5) DNA シークエンシング	72
3 注目すべき研究開発の動向	73
3.1 分離精製法分野	75
3.2 分光分析法分野	78
3.3 構造解析法分野	82
3.4 センサと検出分野	84
3.5 イメージング分野	88
3.6 試薬とプローブ分野	93

3.7 複合分析分野・その他	98
付録：海外の政策動向.....	107
略語集.....	111
執筆者・協力者一覧.....	115

1 目的および構成

1 目的および構成

(独) 科学技術振興機構 (JST) 研究開発戦略センターでは、我が国の科学技術力の国際的なポジションを把握するため、科学技術・研究開発に関する国際比較調査を実施し、その結果を刊行、公表してきている。本調査は、平成20年2月に発行した「先端計測技術分野 科学技術・研究開発の国際比較 2008年版」より調査対象を拡げて行った増補版である。

計測技術ユニット(調査時点)が作成した俯瞰マップ(図1)を元に調査項目を設定し、「分離精製法」、「分光分析法」、「構造解析法」、「センサと検出」、「イメージング」、「試薬とプローブ」、「複合分析」の7分野について実施した。

本報告書は、以下の二つの章で構成されている。

第2章「国際技術力比較」は、各国の技術力に関して、専門家の評価を技術カテゴリごとに集めたもので、各国の技術力を比較する際のベンチマーク資料と位置づけられる。対象とする国および地域は、日本、米国、欧州、中国、韓国を基本とし、必要に応じその他の国についても評価した。

きめ細かい比較のため、上記5分野をさらに中綱目(分野の中をさらに細かく分類したもの)に分けて調査した。また、技術力の比較は、「研究水準」「技術開発水準」「産業技術力」という3つの観点で行った。研究水準とは、学術的研究の水準をいう。技術開発水準とは、実用化に向けたプロトタイプ作成の水準をいう。産業技術力とは、設備、人材を含めた企業の技術力の水準をいう。

これらの評価は「現状」と「トレンド」の二つの視点で行っており、現状は◎○△×(◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている)として判断した。トレンドについては矢印の向き(↗:上昇傾向、→:現状維持、↘:下降傾向)によって、現在の水準が上昇傾向にあるか、現状維持か、下降傾向にあるかの判断をした。

第3章「注目すべき研究開発の動向」は、国際技術力比較とは別に、重要性が増してきそうな技術の芽や、新しい動向をとらえることを目的に、注目すべき内外の研究開発動向を調査した。国際学会などでの最新の動向を踏まえながら、上記7分野ごとに注目すべき研究開発の動向としてとりまとめた。

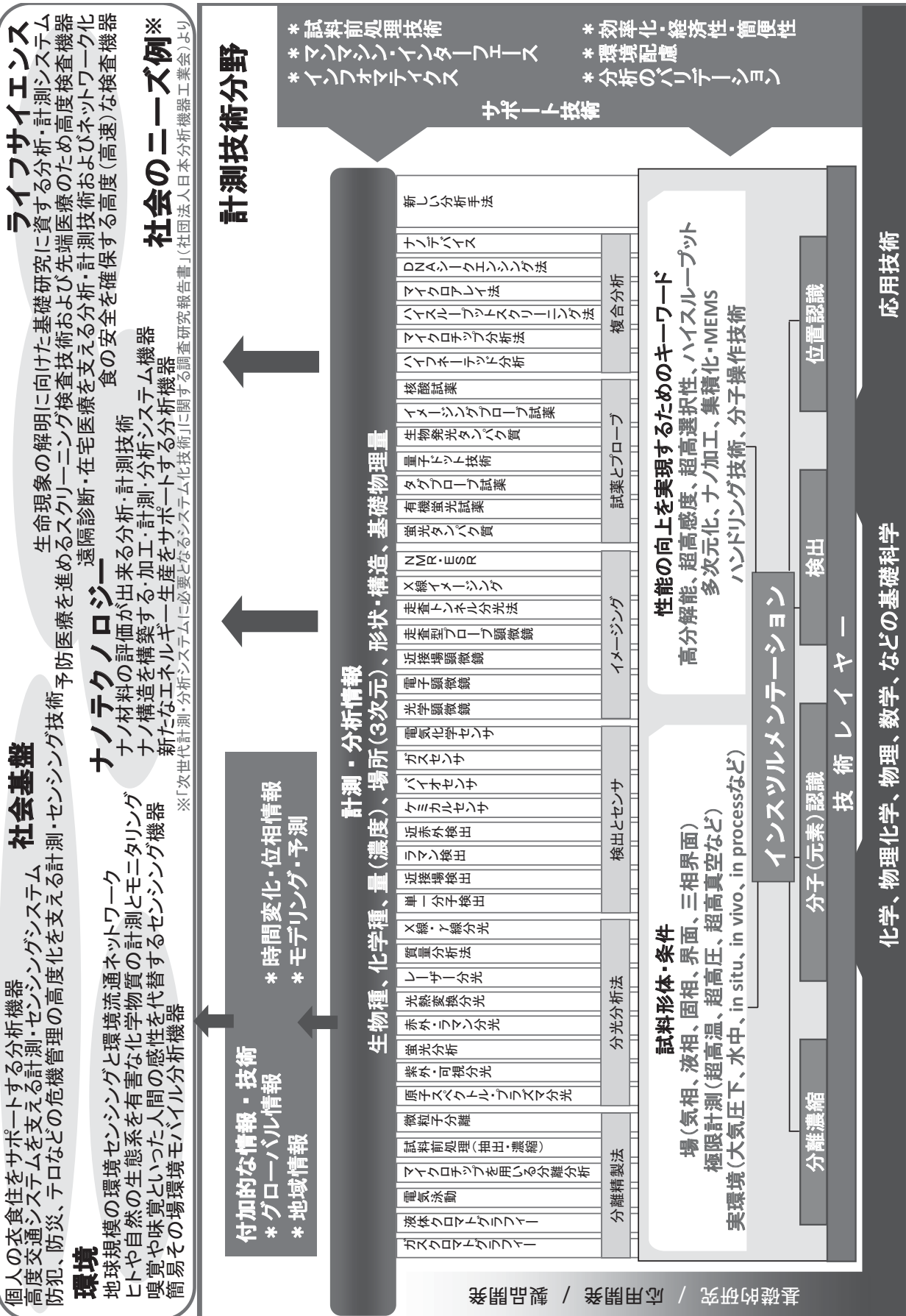


図1 計測技術俯瞰マップ

2 國際技術力比較

2.1 分離精製法分野

2.1.1 概観

分離精製法分野の国際技術力比較を行うにあたり、当該分野を6つの中綱目に分類した。すなわち、(1) ガスクロマトグラフィー、(2) 液体クロマトグラフィー、(3) 電気泳動、(4) マイクロチップを用いる分離分析、(5) その他の分離分析、(6) 試料前処理（抽出、濃縮）である。詳細は、次章の「中綱目ごとの比較」で述べるが、全般的にみると、研究水準、技術開発水準、産業技術力ともすべての中綱目で優れているのは米国であり、欧州と日本は米国よりも優れているフェーズも一部ある。日本は、分離分析を研究する大学の研究室が少なく、研究水準では、一部の分野を除いて欧米に後れをとっている。技術開発水準、産業技術力では、欧米と肩を並べるものが多い。しかし、新規装置の開発は遅れている。また、既存の装置の改良、高性能化、生産は得意であり、国産装置の性能は高いが、装置を使うソフトおよびデータ処理ソフトでは欧米に劣る。よい装置を生産しても世界規模で売れている装置は少ない。中国、韓国はどのフェーズでも欧米や日本と比べて後れている。ただし、中国の研究者数は、この分野では日本の10倍以上と思われ、多くの中綱目とフェーズで急速に力をつけてきており、10年以内に欧米に追いつくと思われる。

分離精製法分野では、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）装置が稼働数、販売額ともに最も多く、カラム、溶媒などの消耗品市場も大きい。HPLCはすでに成熟した手法ではあるが、新技術の開発も盛んである。特に、UPLC（Waters社の登録商標）は、従来よりも高い送液圧を用いて短時間の高性能分離を可能とし、広く受け入れられつつある。HPLCにおけるWaters社（米）の存在感は大きく、装置、カラム、試料前処理法のいずれでも世界的にシェアが高い。(株)島津製作所、日本分光(株)、(株)日立製作所など日本のメーカーも類似したHPLC装置を生産しており、世界的シェアも大きい。後追いであり、世界標準となるような技術開発はほとんど見られない。UPLCで採用されているマイクロカラムは、30年以上前になされた日本の基礎研究に起源があるが、製品開発に結びつかなかった。最近注目を集めているシリカモノリスカラムも日本で研究開発されたが、日本では実用化できずMerck KGaA社（独）が製品開発を行った。現在日本が先導している新規シリカモノリスカラムは、今後の発展に期待したい。

ガスクロマトグラフィー（GC）もHPLCに次いで広く利用されているが、適用試料が気化するものに限定されるため、装置の販売数はHPLCより少ない。GCはHPLC以上に成熟した手法であるが、常に新技術の開発が盛んである。最近では包括的2次元ガスクロマトグラフ（GCxGC）という非常に分離性能の高い方法が開発され、1回の分析で数千成分以上の分離定量が可能となっている。

他の分離精製法はHPLC、GCと比べると装置販売数は遥かに少ない。キャピラリー電気泳動装置は主要メーカーであるBeckman Coulter社（米）およびAgilent Technologies社（米）が新型装置の市販を始めるため、HPLCと

GC とのニッチの領域で、多く使われるようになると思われる。日本では大塚電子(株)が国内に限って市販している。マイクロチップを用いる分離装置は、まだ応用範囲が限定されており市場も小さいが、今後の発展が期待される分野である。粒子分析は今後重要な分野であるが、まだ研究の域を出ない。試料前処理は分離分析にとっても重要な技術であり、特に医薬分野で試料前処理技術は市場が大きく、新技術の開発も盛んである。この分野は公定法と密接に関係しており、米国主導となっている。

2.1.2 中綱目ごとの比較

(1) ガスクロマトグラフィー (GC)

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	△	↘	試料処理・導入、分離、検出、データ処理などの要素を理解し、総合分析システムの一部として位置づける研究室が減り、基礎研究を行う大学はない。応用研究と実用化研究で企業の水準に達することが困難で、新しいコンセプトやトレンドを示し先端研究を支える状態から隔たっている。
	技術開発水準	○	→	アプリケーションの面では世界の最高水準にある。常にユーザの要求に合わせた開発を行っている。新しいトレンドや最先端のコンセプトを他国に示せず、市場が受け入れた物の後追いである。
	産業技術力	◎	→	商業ベースで成功している。主流の装置は質の面は最高水準であるが、イノベティブな分野や周辺機器の開発はあまり活発ではない。その中で高分子の熱分解装置は世界的に優れている。
米国	研究水準	◎	↗	シリコンチップ上に試料導入、カラムと検出器を構成し、加熱用ヒーターまで一体化する技術開発や、オンカラム検出など新しい研究開発に取り組んでいる。高アスペクト比の矩形カラムや従来のカラムとチップの結合などの研究は意欲的に進めている。マイクロ化した選択性検出やオンカラム検出の研究も進んでおり、GCとイオンモビリティ分離MSとの結合などの研究が行われている。固定相液相の分類方法の研究は固定相液相開発と応用面で有益な情報を提供している。
	技術開発水準	○	↗	高温で安定な固定相開発や高速分離用カラムの開発などで先端技術を有している。ハイスループット分析に対する自動化機器の要求や高速GCのための周辺機器や市販のGCにアドオンする選択性検出器の技術開発が優れている。現在の装置をうまく使うことから一歩踏み出して、今できない分析の要求に答えるための装置開発を行う独創性と技術力がある。
	産業技術力	◎	→	一時装置開発が停滞したが、基礎的な体力もありユーザに新しいトレンドを示しつつユニークな機器開発を行っている。GC-TOFやGCxGC-TOF、高分解能GC-MSの分野では世界最先端である。
欧州	研究水準	◎	↗	元素分析計や質量分析計との結合などで優れた研究を行っている。欧州には基礎研究を行う大学が多く、歴史的背景に立脚し、基礎理論に強い。応用面でも企業と協力している。光学活性の分離はドイツとフランスが中心である。オーストラリアを含めるとGCxGCの研究の発祥であり研究者も多く高速GCの基礎的研究と相まって優れたアイデアが生まれている。
	技術開発水準	○	→	オランダの企業で優れたカラム開発が行われている。アプリケーションも多く、多様な成分の分離・検出に優れた技術開発が進められている。試料前処理との結合や周辺装置開発、チップ技術の実用化と応用も進んでいる。
	産業技術力	○	→	フランス、スペイン、ドイツ、イタリアで企業活動が活発に行なわれている。ドイツの試料前処理メーカーは優れた製品を世界に供給している。イギリスからも試料導入機器が供給されている。
中国	研究水準	△	→	基礎研究はほとんど行われていない。アプリケーションは急速な質の向上がみられ、輸入した最新機器を適切に利用している。基礎部門がなく本質的な理解に欠け、歴史的な背景も理解されていない。
	技術開発水準	×	→	装置・部品類は海外企業の現地生産とその模倣の域をでない。
	産業技術力	×	→	装置開発が進められているが国際的水準以下である。
韓国	研究水準	△	→	基礎研究はほとんど行われていない。応用分野では国際的に通用するレベルにある。
	技術開発水準	△	→	基本的な装置本体部分はほぼ整備されている。
	産業技術力	△	↗	装置開発が進められており、国際的水準に近づいている。

全体コメント：

キャピラリーカラム開発から50年が経ち、分離の理論や固定相などの基礎研究は少なくなっている。高速、高感度、高分解能を指向する傾向は変わっていない。装置本体の開発では、高速昇温、高速冷却、試料導入の高速化、キャリアガス流量の電子制御などの変化がおき、データ処理と連動した自動化が進んでいる。キャリアガス流量を電子制御する事で保持時間が安定し、流量制御による分離の調節も実用化した。また、キャリアガス流量の電子制御とマイクロバルブ（現代版ディーンズスイッチ）により、分離不十分な成分ピークを極性の異なるカラムに導入して再分離するマルチディメンショナルGCの技術が普及し始めている。モジュラータを用い高速分離と組み合わせた包括的2次元GC（GCxGC）も新しいトレンドとして定着し、複雑な混合物の精密分離に威力を発揮し、装置の普及と共に研究も増加している。

開発の主体が企業に移りつつあるが、日本の大学では装置や手法を評価することも、将来の研究動向を示す事もできなくなっている。しかし欧米の大学では、企業が主体となって開発を行っている部分の研究も続けられている。質量分析計との組み合わせも多くの面で進歩があり、データを高速処理する技術開発はさらなる高速分離と高感度検出の道を開いた。日本では島津製作所と日本電子株が健闘しているが、分析化学会に質量分析の分野が無く、GCとMSをつなぐ学会活動はない。米国ではシリコンチップベースのマイクロGCの研究が進んでおり、大学や国の研究室で基礎研究が行われている。マイクロGCは、分離機能をもったセンサとして専用分析計の中に組み込まれており、近年のテロ対策により急速に展開している。このように、異分野融合の最前線でGCの基礎研究を行っている研究室が自国内にある米国、欧州に大きなアドバンテージがあり、日本は非常に立ち遅れている。既存の技術を磨くことに優れる日本と、新しい発想で新しい分野を開拓していく米国、歴史に立脚して基礎を重視し着実に技術を進歩させる欧州という違いが端的に現れていると思われる。

- (註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
- (註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(2) 液体クロマトグラフィー (LC)

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	多くの大学・企業が、微粒子充填剤、機能型固定相、ならびにモノリスカラムに関する研究を行っている。光学異性体分離用カラムやタンパク分離用などの機能付加型のカラム開発、ならびに、キャピラリーあるいはマイクロチップなどの微小化カラム開発が現在の主流である。
	技術開発水準	○	→	モノリスカラムについては、世界最高水準を維持している。また、超高速システムについては数社が取り組んでおり、超高压型と一般型の双方で開発が行われている。
	産業技術力	○	→	新規装置を開発し、実用化する技術は最高水準である。特殊な技術開発を要する装置が必要な場合には、欧米に劣ることもあり得る。光学関係技術力は十分に高い。
米国	研究水準	◎	↗	ポリマーモノリスカラム開発分野での研究は活発であり、その技術水準は高い。超高速 LC の開発では世界をリードしている。製品化についても同様であり、超高压、超高電圧、超微粒子など、極限的な手法開発に興味をもつ大学研究者が多いのは米国の特徴である。
	技術開発水準	◎	→	短時間での実用化力は、米国が最も高い水準にあると考えられる。
	産業技術力	◎	→	超高速 LC については Waters 社の独壇場である。モノリスカラムの製品化に関しては、大手企業が携わっていることはないと思われ、むしろベンチャー型の企業の方が特色のある製品を開発する可能性を秘めている。
欧州	研究水準	◎	↗	伝統的に LC 関連の基礎的研究を着実に進めている研究者が多く見られる。粒子径や充填剤の形状、分離温度などがカラム性能に与える効果の理論的研究において、世界をリードしている。
	技術開発水準	○	↗	キラル、ポリマー、モノリス、ならびに親水性相互作用型充填剤など、カラム充填剤の技術水準は高い。
	産業技術力	○	→	装置開発力に関しては米国にはおよばないが、独創的なシステムを開発する可能性はある。
中国	研究水準	△	↗	日本と比べると研究者の数が圧倒的に多く、漢方薬関連などが国では行われていないような研究も数多く進められている。最先端機器を用いる新しい研究の提案は少ないが、研究水準の向上は著しく、特に、生体試料や環境試料からの試料抽出のための吸着剤の開発や、除タンパク能力を含む機能性固定相の開発において、今後の発展は脅威である。
	技術開発水準	△	↗	多数の企業が存在し、極めてユニークな装置を開発する可能性がある。クロマトグラフィー研究を重点的に推進する大学があり、最近の国際シンポジウムにおいて積極的に展示を行い、海外進出の意欲が見られる。
	産業技術力	△	↗	技術レベルは高くないが、今後急発展する可能性を秘めている。10万人を超えると推定されるクロマトグラフィー人口を擁し、吸着剤、濃縮剤などの分野で、独創的な製品を開発する可能性があると思われる。
韓国	研究水準	×	→	研究の中心は、抽出用、分離用充填剤の開発、キラル分離、ならびに薬学関連応用であるが、研究者の数、研究レベルともに比較材料がなく不明である。
	技術開発水準	×	→	情報が少なく不明である。
	産業技術力	△	→	マイクロ技術関係 (micro-TAS など) の技術力はかなり高い。バイオ分析関連の技術開発力は、日本に比べても遜色ないかもしれない。

全体コメント：

液体クロマトグラフィー（LC）、あるいは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の最近のトピックスとしては、モノリスシリカカラムを用いる高性能化と、超高压下で分離を行う超高压・高速液体クロマトグラフィーシステム（UPLC、UFLCなど）があげられる。液体クロマトグラフィーは完成された分野であるという意見も数年前までは強かったが、これらの動きにより、さらに発展可能な研究分野であり、同時に新規製品開発の可能性も十分にあるという認識に変わりつつある。医薬学、生命科学を含む応用分野においては、一層の高性能、高速・精密分離が要求されている。以下に、二つのトピックスに関して概況を述べる。

モノリスシリカカラムは、ゾルーゲル法により作製される一体型のカラムであり、我が国を中心とする研究グループにより開発された、いわば我が国発の新規分野である。Merck KGaA社（独）ほか、国内では、ジーエルサイエンス㈱と㈱京都モノテックなどの共同事業として製品が販売されているが、海外における研究者の数も近年飛躍的に増加しており、競争が激しい。モノリスカラムを用いる分析システムではカラム背圧が低く抑えられる（圧力損失が少ない）特徴があり、高速化、マイクロ化、ならびに、キャピラリーなどの内径が非常に細く長いカラムを用いる超高性能化が容易であるところから広く注目を集めている。

UPLC（Waters社の登録商標）は、従来のHPLCでの圧力上限（500 bar程度）をはるかに超える超高压（1,000 bar程度）で分離を行うもので、高速分析を可能とし、場合によっては分離の改善も図ることができる新しいシステムである。Waters社のオリジナル技術であるため、同社の主導で技術開発がなされているが、他社も追隨して独自システムを開発し、一層の高性能化が図られている。島津ではUFLC、日本分光ではX-tremeLCなどと称している。試料抽出や質量分析など周辺技術との一体化が進み、ブラックボックスとなる傾向があるとき、研究者の育成が急務である。

- (註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
- (註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(3) 電気泳動

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	キャピラリー電気泳動 (CE) 開発当初は高い水準にあったが、研究者の数が減少し研究水準も低下している。ただし、マイクロチップ電気泳動 (MCE) について、研究水準は高い。他の電気泳動は生体高分子分析に多用されているが、分析法としての研究は少ない。
	技術開発水準	○	→	臨床検査用セルロース膜電気泳動、生化学研究用のゲル電気泳動装置は新技術の展開は難しく技術開発に新規性は少ないが、使いやすい装置の開発が進んでいる。CE 装置は大塚電子㈱のみが国内で装置を生産している。マイクロチップを用いる電気泳動装置も数社から発売されていたが、現在では㈱島津製作所のみが生産している。
	産業技術力	○	→	従来の電気泳動装置には測定法としての新展開は余り期待できないが、装置面での技術開発は周辺技術の進展と共に進んでいる。特に光学測定装置に関しての技術は高レベルにある。CE や MCE のような新分野での必要技術水準は高いが、新装置開発への意欲は高くない。
米国	研究水準	◎	↗	他の分析法では困難な生化学研究分野への研究が活発であり、新技術開発も活発である。CE や MCE の分離分析という特長をいかして試料量が極めて限定されているシングルセル分析や神経科学分野への応用研究が活発である。
	技術開発水準	◎	↗	基礎研究で開発された方法論や装置が短時間で市販装置として開発される。開発当初は完成度の低い装置も多く、受け入れられずに消滅してしまうものもあるが、短時間に改良され普及される装置もある。Beckman coulter 社は CE 装置開発に熱心であり、2009 年に新型装置を発表した。
	産業技術力	◎	→	装置開発に必要な産業技術はそろっているが、他の分析手段と比較すると電気泳動分野での新展開は少ない。大手分析装置製造企業の開発意欲は、この分野では高くない。
欧州	研究水準	○	→	米国と異なり、新技術開発優先というより、従来法の見直し、改良法の開発など着実な研究が多い。北欧、東欧、スペインなどでの研究が活発であり研究水準は必ずしも高くない。しかし、応用研究は非常に活発である。
	技術開発水準	◎	↗	CE、MCE 装置に関しては Agilent Technologies 社が熱心に装置開発を行っており、最近では CE の改良装置を開発したと伝えられる。マイクロチップ研究の盛んな英国、ドイツ、スイス、オランダ、フラン、デンマーク、スウェーデン諸国においても、新装置開発意欲は高い。従来法の分野では北欧、東欧諸国での装置開発が活発である。
	産業技術力	○	↗	英国、ドイツ、スイス、オランダ、フランス、デンマーク、スウェーデン諸国では CE や MCE 装置開発のための産業技術は十分に備えている。従来法の改良、需要は少ないが分取用装置開発などの技術水準は高い。
中国	研究水準	△	↗	全体的に研究水準は高くないが、研究者の数が非常に多く、若手研究者の研究意欲は高い。まだ独創的な研究成果は少ないが、研究水準は急速に進展している。
	技術開発水準	△	↗	研究面と同様に、装置開発も盛んで、国内市場が大きいので、外国では商品価値の低い装置が各種製造販売されている。新技術開発面ではまだ世界水準には達していないが、品質が向上すると低価格装置が世界市場にも登場してくると予想される。
	産業技術力	△	↗	詳しいことはわからないが、ほとんど国産で装置を製造できることから判断すると、周辺技術水準の進展とともに電気泳動分野での装置開発技術も急速に発展すると予測される。
韓国	研究水準	△	→	他の学問分野も同様と思われるが、特定の分野に集中的に研究資源を投入しているらしく、マイクロチップ技術の必要な MCE 分野以外世界水準の研究は見られない。
	技術開発水準	×	→	マイクロチップ技術の応用である MCE 装置開発は可能であると思われるが、市販製品の開発例は知らない。
	産業技術力	×	→	評価する情報がない。マイクロチップ研究は盛んで、その分野での産業技術力は高いと予想される。

全体コメント：

電気泳動装置には従来のゲル電気泳動、セルロース膜電気泳動、新しい技術であるキャピラリー電気泳動（CE）およびマイクロチップ電気泳動（MCE）があるので、すべてをまとめて評価するのは難しい。従来法も含めて電気泳動装置は生化学研究の道具として多用されている。新原理の開発はほとんどなく、生化学者に使いやすい装置の開発は進んでいる。研究面で新規性が期待されるのは CE および MCE である。新しい技術である CE および MCE を中心に本表を記入する。

2008 年度と比べて大きな変化は見られない。電気泳動を利用する研究者の数からは、従来のゲル電気泳動の方が多いが、徐々に CE や MCE 装置が普及している。従来のゲル電気泳動の分離性能は高いが、自動化されている部分が少なく、時間がかかるのが難点である。最近では、ゲル板は自作ではなく市販品の利用が増加している。CE は GC や HPLC の応用が困難なニッチな領域への応用面を中心に研究開発が行われている。マイクロチップを用いて従来法のゲル電気泳動に置き換わる方法の開発が試みられている。この分野では我が国も研究が活発である。従来の電気泳動における検出法としては、染色法が多かった、それに代わり質量分析法（MS）の利用も増加している。そのためのインターフェイスの開発は多くの MS 機器メーカーによって開発されている。CE の場合には MS を検出法として利用する研究は活発であり、インターフェイスはすでにいくつかの欧米 MS 機器メーカーにより市販されている。我が国の MS 機器メーカーではそのような開発は行われていない。

- (註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
- (註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(4) マイクロチップを用いる分離分析

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	ナノ加工技術を駆使したチップの開発により、分離分析チップ内液相ナノ空間の物理化学的特性を明らかにする研究や細胞分析への応用などが実現されており、研究水準は高い。
	技術開発水準	○	→	展示会などに出てくる新しい技術も比較的少なく、企業の技術開発意欲は高くない。実用化にはまだ遠い状態にあることもあり、様子を見守っているように見受けられる。
	産業技術力	△	↘	産業技術力自体はレベルの高いものをもっている。しかし、日立が電気泳動チップ販売を停止するなど、最近はいまひとつ明るい話題に欠ける。島津のチップ電気泳動装置も、研究者が使うには物足りず、ルーチンワークユーザが使うにはソフト・ハードともに使い勝手に欠けるため、常に短き襷に長しの状態である。今後は分析目的を特化し、さらなる装置開発の実施が必要と思われる。
米国	研究水準	◎	↗	主に電気泳動が多いが、単一細胞の前処理や連続多相流を使ったハイスループット化など、今後期待できる研究が数多く発表されている。一流ジャーナルに掲載される論文数も圧倒的に多い。
	技術開発水準	◎	→	マイクロチップ関連事業ですでに成功している企業がいくつかあり、装置販売数を伸ばすためにそれぞれに技術改善を実施しているようである。
	産業技術力	◎	→	マイクロチップ型 LC-MS や電気泳動装置などが販売されており、産業技術力は高いと考えられる。チップ型電気泳動装置は発売から年数が経過しているために売り上げは頭打ちのようである。一方、チップ型 LC-MS は、まだ幅広い普及には至っていないと思われる。
欧州	研究水準	◎	↗	チップを用いた分離分析ヘナノ材料を利用したり、新しい実験道具としての電気泳動チップ開発を行ったり、多くの新しい取り組みが見られる。
	技術開発水準	○	↗	分離分析機器に直結させた例はまだ知らないが、周辺技術として極めて重要であるマイクロチップコンパチブルな送液ポンプなどが欧州のチップ関連ベンチャー企業から市販されるようになってきた。全体としては上昇傾向のようで見受けられる。
	産業技術力	◎	→	北欧諸国では、多くの大学研究グループが企業と共同研究を進めており、産業としての装置開発力は十分も合わせていると思われる。
中国	研究水準	○	↗	従来法の焼き直しの研究が多く、全体としては必ずしも研究水準は高くない。しかし、研究者人口が多く、一部の若手研究者には大きな予算も配分されてドクターも多く輩出しているため、今後脅威となる可能性はある。
	技術開発水準	△	↗	中国人著者の論文の中では中国産の装置が比較的頻繁に用いられているため、技術力はあると思われるが、まだ世界レベルには至っていないと思われる。
	産業技術力	△	↗	現状の産業技術力はあまり高くないように見受けられる。だが、上記の中国産装置のクオリティが上がってくれば、装置が安価な分、世界レベルでも競争力をもってくる可能性がある。
韓国	研究水準	×	↗	いくつかの大きなグループが MEMS 関連のマイクロチップ関連研究を積極的に推進しているが、分離分析に関してはチップ電気泳動がいくつか出ている程度である。
	技術開発水準	×	↗	情報が少ないために何ともいえない部分もあるが、MEMS 関連では多くのチップ研究を推進しているため、研究範囲が分離分析まで広がってきた場合には脅威になるかもしれない。
	産業技術力	×	↗	同上。
<p>全体コメント： マイクロチップを用いる分離分析は、元々ある分離分析の原理あるいは技術を微小化および基板化し、さらに前処理・溶液の切り取り操作・分離機能材料の固定化など、多くの実験操作と材料を集積することで、従来法よりも高効率な分離分析を実現したものである。したがって、使用している原理の種類は、キャピラリー電気泳動、液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、フィールドフローフラクシオネーション (FFF) など多岐に渡るが、歴史的背景もあり、研究分野と産業分野のいずれにおいても、キャピラリー電気泳動分析が最も多い。</p>				

- (註 1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
- (註 2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(5) その他の分離分析 (粒子分離)

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	研究者の専門が多岐にわたり、共通したバックグラウンドをもたないこともあり、多分野に比べると進んでいるとはいえない。
	技術開発水準	△	↗	新原理や新技術の開発が増えつつあり、研究水準と産業技術力の増加と共にのびる可能性を秘めている。
	産業技術力	○	↗	特許申請はかなり多いが、それらが産業につながっているかは不明である。
米国	研究水準	◎	→	関連論文の数だけ比較すれば、欧州の方が優る。しかし、新技術開発と既存技術のアプリケーションの両方を考慮すると、米国がこの分野でも世界の研究をリードしているといえる。
	技術開発水準	◎	→	新原理やそれに基づく技術の開発においては、他国の追随を許さない。
	産業技術力	○	↗	粒子分離については、新技術の開発と共に特許申請が多い。
欧州	研究水準	◎	→	研究レベルでは、既存の手法を用いたアプリケーション研究が中心である。多分野に渡って広く粒子分離研究が行われており、粒子分離については世界をリードするレベルを維持している。
	技術開発水準	○	→	既存分離法の利用に比べると、新技術の開発の点では米国の後塵を拝している。
	産業技術力	△	→	研究に比べ、産業技術は特筆すべき状況にない。
中国	研究水準	△	↗	近年バイオアプリケーションにおける粒子分離が増加傾向にある。
	技術開発水準	×	→	新しい技術開発は極めて未熟である。しかし、欧米でポストドクターとして研究を報告している研究者が多く、近い将来上昇の可能性はある。
	産業技術力	×	→	実用的装置開発で競争力を有する企業はあまり見当たらない。
韓国	研究水準	○	→	既存の手法の利用に関しては日本を上回る。
	技術開発水準	△	↗	限られてはいるが、新技術開発で実績を上げているグループがある。
	産業技術力	△	→	実用的装置開発で競争力を有する企業はあまり見当たらない。
<p>全体コメント： この分野は、応用物理、化学、化学工学、機械工学など多岐にわたっており、研究者のバックグラウンドと共に発表される雑誌の性質もバラエティーに富んでいる。そのため、研究者間の情報交換などが困難であり、各分野である程度独立して研究が進んでいる。この点で効率のあまり高くない傾向が見られる。 近年のマイクロフルイディクスを進歩により、マイクロ流路中での粒子分離や、バイオテクノロジーやナノテクノロジーへの展開、応用研究が世界的に盛んになっている。比較の対象とした上述の地域の他に、台湾、シンガポール、オーストラリアから研究報告例があるが、その数は少ない。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
 (註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(6) 試料前処理 (抽出・濃縮) : 固相抽出

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	大学レベルで前処理を課題として取り組むことはまれである。固相抽出基材の研究は、散発的に論文に出る。
	技術開発水準	◎	→	前処理の高い技術(固相抽出カートリッジ)を日本企業はもっている。(株)日立ハイテクノロジーズは最近、固相抽出にも力を注いでいる。ジーエルサイエンス(株)もレベルが高い。(株)島津製作所もプロテオーム関連で有力だが、日本の企業はアピール力が不足気みである。
	産業技術力	○	→	ソフトの提案力が弱く、欧米の追随となっている。また、特に産業界において製品のアピール不足だと思われる。抽出や濃縮技術を武器にアプリケーションをせっかく開発しても、アプリケーション集に載せ、カスタマーへの提示のみで済ませていることが多い。
米国	研究水準	◎	→	免疫アフィニティーなど、生物科学分野でよく仕様される免疫に関連した前処理技術は極めてレベルが高い。前処理の研究そのものは少ないが、生命科学実験で抗原抗体反応を利用し、高い選択性を生かした一種の濃縮分離が日常的に行われている。
	技術開発水準	◎	→	Waters社、Agilent Technology社、Thermo Fisher Scientific社などが、固相抽出担体を販売しており、そのうち、Waters社が一人勝ちの状況となっている。
	産業技術力	◎	↗	LCを前処理法の一つとみなして使っている。Waters社の前処理法はアメリカ食品医薬品局(FDA)の公定法として採用されており、その国策的支援的性格は濃厚である。
欧州	研究水準	○	→	抽出・濃縮も学問体系に照らして研究する伝統がある。分析化学教育は極めて熱心である。大学での教育レベルは高い。
	技術開発水準	◎	→	Phenomenex社(米)の各種固相充填剤は、Merck社のOEMであり、欧州の技術といえる。ロシア製の固相抽出製品もあり、日本にも輸入されている。
	産業技術力	◎	→	Bruker社(独)はタンパク質の分離に強い。Supelco社、米Agilent Technology社も比較的シェアが大きい。
中国	研究水準	△	↗	計測技術分野の研究者が明らかに増加傾向にあり、最近、研究レベルが上昇してきている。前処理技術は外国技術の流用が普通である。
	技術開発水準	×	→	LCをMSの前処理としての抽出、濃縮の一種と位置づけての使い方は他国と変わらない。固相抽出の特別に高い技術はない。GL-島津社を比較的多く用いる。
	産業技術力	×	→	化学の力は相当高いレベルを示すこともあるが、全体的にはまだ他国の技術の流用が普通である。
韓国	研究水準	○	→	生物科学分野でよく技術借用があり、他国技術の流用が多い。韓国食品医薬品安全庁(KFDA)があるものの、(株)資生堂カラムなどの日本製品の使用が多くなりつつある。輸入技術に頼っている。
	技術開発水準	×	→	特に技術開発力が高いといえない。ソフト面ではかなり高い技術を使っているが、自国開発技術は寡少である。
	産業技術力	×	→	産業技術として特に新規な技術はない。
<p>全体コメント： 試料前処理法について、今年度は抽出と濃縮の観点からとらえる。抽出や濃縮においては、新たな進展はない。しかし、LCやGCをMS(質量分析法)の前処理ととらえる近頃の見方を適用すると、少なからず進展はある。LCのカラム充填剤は、固相抽出剤の技術と重なっており、この分野の実用レベルでの技術格差は日米欧でほとんどなくなっている。しかし、LC充填剤という観点でみると、米国ではWaters社が断然強く、市場のほぼ80%を占めている。この強さは、米国FDAの公定法にWaters社が開発した分析法が多く適用されている事が大きな理由となっている。すなわち、Waters社が開発する分析法が公定法となっており、一人勝ちの状態に近い。薬に関する公定法の指定にしても同様であり、日本の製薬企業においてもWaters社が断然強い。日米欧の3極ハーモナイゼーションがあるので、至極当然の結末となっている。これは全世界的にWaters社のLCがシェアを広げる要因となっている。日本の当局はこのことを検証し、技術力に遜色ない日本のメーカーとともに実力を発揮するために、今後の対策を練る必要がある。</p>				

(注1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(注2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

2.2 分光分析法分野

2.2.1 概観

分光分析法分野の国際技術力比較を行うにあたり、当該分野を8つの中綱目に分類した。すなわち、(1) 原子スペクトル・プラズマ分光、(2) 紫外・可視分光、(3) 蛍光分析、(4) 赤外・ラマン分光、(5) 光熱変換分光、(6) レーザ分光、(7) 質量分析法、(8) X線・γ線である。詳細は、次章の「中綱目ごとの比較」で述べるが、全般的にみると以下のようにまとめられる。

(1) 要素技術の開発

新しい要素技術を開発すれば、新規の分析装置が実現できる。例えば、極めて短い光パルスを発生する要素技術ができれば、超高速現象を観測するための科学計測装置が実現できる。要素技術の中には、製造技術も含まれる。最近では、汎用的に利用できるフェムト秒 (fs; 10^{-15} 秒) レーザが市販されるようになったが、これも計測科学のための新しい要素技術の出現と見なすことができる。同じように、X線を集光するためのポリキャピラリー、顕微ラマン分光のための高感度近赤外光検出器、マルチターン質量分離装置、緑色蛍光タンパク質 (GFP) など、新規要素技術と捉えることができる。

(2) 技術開発

日本は、ニーズが明確な分野に強い。例えば、鉄鋼、半導体、材料分野では、X線分析装置はなくてはならないものであり、品質管理などに広範に利用されている。また、土壌試料、電気製品などの分析にも広く利用されている。誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) は、元素分析に不可欠の分析機器であり、業界においても日本は大きなシェアを占めている。しかしながら、このような分野は“メタロミクス”などの応用範囲へ飛躍的に拡大することは期待されるが、基本的なハードウェアとしては市場も成熟期を迎えている (ただし、アプリケーションの新展開に伴う新しいデータ処理・解析については、別の視点で捉える必要があるので注意を要する)。このような分野は開発に伴う資本回収もある程度見通せ、ローリスクである。そのため技術開発への着手が、比較的容易に判断できる。このようなローリスクの分析機器は、アジア諸国が国家レベルで資金と人材の投入を始めており、楽観できない状況である。ピンポイントでは、日本を追い抜いている領域もある。

(3) 産業化

ハイリスクの分析機器については、日本と欧米の差は現在拡大しつつあるといえる。例えば、質量分析計 (MS) は、ハードウェアにおいてはイオン化法・質量分離部・検出器、また、実際の分析においては前処理・データ処理・データ解析と、開発すべき領域は多岐にわたっている。例えば、波長可変で小さく安く消費電力の少ないレーザー素子が光源として強く望まれている。もし光源として使用できるものが開発されれば、その市場はこれまでと桁違いになるであろう。

開発には多くの資本と人材が必要であるが、市場規模の拡大とそれに対する対応は、欧米が他の追従を許していない。今後、生命科学・環境科学などにお

ける潜在的なニーズや法規制に伴う新規のニーズに、素早く柔軟に対応できる新しい体制作りが望まれる。そのためには大学と企業間の連携が不可欠であるが、そもそも連携できる機関が極めて限られているのが実情である。ユニークな要素技術をもつ小規模の企業（ベンチャー）を育成し、市場ニーズに合わせた新製品をダイナミックに開発するなどの積極的な対応が必要である。

2.2.2 中綱目ごとの比較

(1) 原子スペクトル・プラズマ分光

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	大学における装置開発力は全体的に落ちてきているが、ユニークなマイクロプラズマやマイクロ波プラズマ、グロー放電プラズマなどの開発を行い、評価されている研究者も存在する。アプリケーションに関してもレベルは高い。「メタロミクス」(全体コメント参照)など、日本発の概念も注目されており、世界に伍して活躍している研究者も少なからず存在するが、特に欧州における資金・人材の豊富なトップレベルの研究室には、力負けしているのが現状である。
	技術開発水準	○	→	現在でも世界のトップ水準にあるが、分光器、検出器、質量分析計など、いくつかの基本技術を外国に依存しており、画期的な装置開発が行われる可能性は低い。また、産学の連携も弱い。
	産業技術力	◎	↗	アジレント・テクノロジー(株)の ICP-MS が、世界的にもトップシェアを占めるなど、技術力・サポート力ともに非常に高い。一方、装置の頑健性においては、欧米の装置の方が優れているとの評もあり、今後の課題と思われる。
米国	研究水準	◎	→	装置開発に関する大学における研究は、研究予算などの影響もあり、昔の勢いはなくなっているものの、幾人かの指導的研究者も健在でレベルは大変高い。特に、マイクロプラズマなどは活発に研究されている。一方、アプリケーションに関しては、レベルは高いが、指導的研究者は少ない。
	技術開発水準	◎	→	産学の連携も強く、依然として、世界のトップレベルにある。
	産業技術力	◎	→	例えば、ネプライザーなどの周辺機器を独占的に製造・販売している会社もあり、全体に産業としての裾野が広い。そうした利点を背景に装置メーカーの技術力も健在である。ただし、アジア地域では、サポート力などにおいて日本のメーカーに劣る。
欧州	研究水準	◎	↗	装置開発に関する大学・研究所における研究は、伝統を引き継ぎ、現在もドイツ・スイスを中心に活発に行われている。マイクロプラズマ、レーザアブレーション技術など様々な研究がおこなわれている。一方、アプリケーションに関しても、例えば「メタロミクス」分野では数か所の研究室が世界トップの研究拠点を形成しており、最もレベルが高い。地球化学、環境化学の分野でもトップレベルの研究室が存在している。
	技術開発水準	◎	→	セクター型の質量分析計を用いた ICP-MS、レーザアブレーション ICP-MS など、イギリス、ドイツを中心に高い技術水準を誇っている。また、大学などとの共同技術開発も活発に行っているようである。
	産業技術力	○	→	特徴のある優秀な性能の製品を市場に出しているが、製品の質、サポート力、価格の面において、日本や米国のメーカーがまさっている印象である。
中国	研究水準	○	↗	装置開発に関しては、大学などで研究者が育ちつつあり、マイクロプラズマなどの分野で成果が出始めているが、全体としてはまだそれほど活発ではない。一方、アプリケーションに関しては、数大学、数研究所では欧米のレベルに到達しており、環境、メタロミクスなどの分野で国際的に通用する成果が出つつある。
	技術開発水準	×	→	装置開発を行っている企業はない。
	産業技術力	×	→	装置開発を行っている企業はない。
韓国	研究水準	○	↗	装置開発はほとんど行われていないが、半導体分析、環境分析などのアプリケーション面ではレベルが上がってきている。
	技術開発水準	×	→	装置開発を行っている企業はない。
	産業技術力	×	→	装置開発を行っている企業はない。
<p>全体コメント： ICP-MS はかなり装置として成熟してきており、大規模な装置の改良は期待しにくくなっている。一方、GC-ICP-MS や HPLC-ICP-MS など、複合分析法のインターフェイスが重要な開発項目となってきている。また、周辺装置の一つであるレーザアブレーション装置は、元素 2 次元マッピングなどで研究が盛んに行われ、装置の改良やアプリケーションソフトの開発が進んでいる。 アプリケーションに関しては、生体中の金属元素の分布や化学形態の網羅的な分析を目指す「メタロミクス」研究を中心に、生物科学分野の応用が盛んになってきており、資金と人材を投下する物量作戦が必要な分野となっているが、日本は若干劣勢の印象がある。環境・地球化学分野も同様な状況である。半導体産業などにおけるアプリケーションは、日本も進んでいる。 その他のプラズマとしては、種々のマイクロプラズマ(小型プラズマ)が提案・研究されている。このようなプラズマ開発は、μ-TAS、可搬型分析装置、元素マッピング、全元素分析などへの応用が目的とされているが、現状ではまだ応用範囲が限られ、メリットも明確でない。今後の研究の発展に期待すべき段階と思われる。</p>				

(註 1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註 2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(2) 紫外・可視分光

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	基礎、応用研究ともに成熟しており、世界のトップレベルにある。
	技術開発水準	◎	→	いくつかの世界的トップメーカーがある。
	産業技術力	○	↗	産業界への応用は、欧米に比べ立ち遅れている。
米国	研究水準	◎	→	基礎、応用研究ともに成熟しており、世界のトップレベルにある。
	技術開発水準	◎	→	いくつかの世界的トップメーカーがある。
	産業技術力	◎	→	産業界への応用が活発に行われている。
欧州	研究水準	◎	→	基礎、応用研究ともに成熟しており、世界のトップレベルにある。
	技術開発水準	◎	→	いくつかの世界的トップメーカーがある。
	産業技術力	◎	→	産業界への応用が活発に行われている。
中国	研究水準	△	↗	基礎研究者が養成されつつある段階にある。
	技術開発水準	×	↗	世界レベルのメーカーはない。
	産業技術力	×	↗	産業応用をこれから模索する段階にある。
韓国	研究水準	△	↗	基礎研究者が養成されつつある段階にある。
	技術開発水準	×	↗	世界レベルのメーカーはない。
	産業技術力	×	↗	産業応用をこれから模索する段階にある。

全体コメント：

ルーチン計測法としての紫外・可視分光技術は、分光光度計や蛍光光度計としてすでに成熟している。また近赤外分光技術も、生体計測を中心にルーチン計測法として確立されている。以下では、これからの発展が期待される先端計測法として超高速時間分解分光、単一分子蛍光計測、3次元蛍光イメージング、界面選択分光をとりあげ、その概要を述べる。

紫外・可視領域における超高速時間分解分光は、基礎研究レベルではすでに5フェムト秒 (fs; 10^{-15} 秒) 以下の時間分解を達成している。10フェムト秒からピコ秒 (fs; 10^{-12} 秒) の領域では、通常のポンプ・プローブ法に加え、アップコンバージョン、光カーゲートなどの手法が導入され、物理、化学、生物の広い分野での基礎研究が盛んに行われている。ピコ秒時間分解分光装置とそれを使いこなす人員を求める企業の研究所が増えている。単一光子相関計測法やストリークカメラを用いた10ピコ秒領域の時間分解蛍光分光装置が市販されており、半導体材料評価などに使われている。

強い蛍光を発する分子、あるいは蛍光ビーズなどの強い蛍光を発するプローブを付加した分子1個を、光学顕微鏡あるいは近接場顕微鏡中の微小空間に置き、レーザー誘起蛍光信号を検出することによって、その分子の動的挙動を観察する単一分子蛍光計測の手法が確立されている。単一分子操作と組み合わせた応用が多方面で議論されているが、まだ実用化には至っていない。

共焦点レーザー蛍光顕微鏡による3次元蛍光イメージング法は、生細胞中の分子の分布、動き、反応などを実時間、実空間で観測する手法として、生化学、医学の分野で多用されている。2光子蛍光顕微鏡を含め多種の市販品がある。従来の色素によるオルガネラ染色に加え、緑色蛍光タンパク質などの発光性タンパク質を遺伝子操作によって観測対象タンパク質に導入する手法が開発され、さまざまなバージョンの発光性タンパク質が作り出されている。2つの発色団の相互作用を利用して、それらの間の距離に関する情報を得る蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 法によって、細胞内の各種情報伝達の仕組みが明らかにされつつある。

界面選択的分光は、2次の非線形感受率に基づく赤外・可視表面和周波発生法がほぼルーチン化し、市販装置も登場している。従来の赤外反射吸収と比較して、金属表面だけではなく、あらゆる界面に应用できることが表面和周波発生法の長所である。日本で最初の実験が報告された4次の界面選択的分光は、実験的検証が進行中の新手法である¹⁾。

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

1 国内の主な研究グループと進行中のプロジェクト：「分子高次系機能解明のための分子科学 - 先端計測法の開拓による素過程的理解」(科研費・特定領域研究) 代表 藤井正明(東工大) <http://www.res.titech.ac.jp/kiso/koujikei.html>
関連する他の調査比較項目 2.2.2 (6) レーザ分光

(3) 蛍光分析

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	顕微蛍光分光を用いた単一分子分光や蛍光のイメージング、近赤外の2次元蛍光マッピングなど、いくつかの大学・研究所の研究室が世界のトップレベルにある。これらは、検出器の高感度化と広帯域化に強く依存しており、可視領域ではほぼ限界に近い状態にある。しかし、紫外や近赤外領域では更なる検出器の開発が期待され、それに伴って蛍光(発光)分光システムも発展すると予想される。
	技術開発水準	◎	↗	蛍光分光装置のトップメーカーである堀場 Jobin Yvon 社は、蛍光分光装置に関するいくつかの技術で最先端を進んでおり、技術開発水準は高いと思われる。同社は日本国内ではなく、アメリカを中心に技術開発をしており、そのようなマイナス点を考慮する必要があるが、日本のベンチャーや中小企業も顧客の要求に応じた蛍光分光装置を開発できる状況にある。ベンチャーや中小企業の装置開発では、ソフト面に少し弱さがあるかもしれない。
	産業技術力	○	↗	堀場 Jobin Yvon 社を除けば、他の蛍光分光の大手企業が特段に優れた技術・装置を開発・販売しているわけではない。しかし、ベンチャーを含む小規模の企業が、カスタムメイドの顕微蛍光分光装置などの特定の分析に対応したシステムを開発しており、産業技術力も備わっていると考えられる。日本の蛍光分光関連の市場占有率は45%であるが、汎用型の装置が多い。
米国	研究水準	◎	→	アメリカの研究水準は非常に高く、近年の顕微蛍光分光、単一分子分光、蛍光イメージング、単一微粒子の蛍光寿命測定など、蛍光分光分析のトップを走っている。蛍光分光に関する教育センターも充実しており、基礎から応用まで幅広く高いポテンシャルをもつ。
	技術開発水準	◎	↗	アメリカはベンチャー型の企業が特定の分野で急成長し、それがさらに他の企業に買収されたり買収したりするという形態を主にとってきた。例えばベンチャー型の Thermo Scientific 社は、僅か1 μLの試料の吸収や蛍光を測定する分光光度計 NanoDrop を開発し、急成長している。また、PerkinElmer 社以外に Bio-Rad 社、MGM Instruments 社、Turner Designs 社などが、生物系に特化した蛍光測定装置、環境測定用の持ち運びの容易な蛍光測定装置などのユーザが欲する測定装置の開発において高い技術開発水準にある。
	産業技術力	◎	↗	蛍光分光関連の市場はアメリカが30%程度を占めており、ユーザが欲する測定装置の開発と販売において優れている。
欧州	研究水準	◎	→	欧州は伝統的に蛍光偏光や時間分解蛍光分光に強い。最近の顕微蛍光分光や単一分子分光ではベルギーのグループが世界的に高い研究水準を誇っており、日本や韓国、アメリカからもポストドクターが行き、学んでいる。蛍光相関なども含めて高い研究水準にある。
	技術開発水準	◎	↗	英国が、定常光だけでなく時間分解蛍光分光装置の開発にも強いが、研究水準の高さと期を同じくして、ドイツメーカーによる顕微蛍光分光装置や時間分解装置のモジュール化、蛍光寿命マッピング、2次元単一光子計測などの装置開発が行われており、高い技術力をもつ。
	産業技術力	○	↗	蛍光分光では、顕微蛍光による寿命マッピングや時間分解モジュールなどの特殊な研究関連の分野で高い技術力と人気をもち合わせている。
中国	研究水準	△	↗	多くは市販の装置をそのまま使っており、研究水準はそれほど高くない。
	技術開発水準	×	→	今後の可能性は秘めているものの、技術開発・装置開発を行っているところはかなり少ない。
	産業技術力	×	→	装置開発を行っているところが数社あるが、小規模でいずれも新規性に欠けており蛍光分光分野では産業技術力に劣る。
韓国	研究水準	○	↗	高い研究ポテンシャルをもつ一部の研究者によって研究水準が保たれているが、多くは市販の装置をそのまま使っている。
	技術開発水準	×	→	装置開発を行っている企業はなく、蛍光分光分野では技術開発力に劣る。
	産業技術力	×	→	装置開発を行っている企業はなく、蛍光分光分野では産業技術力に劣る。

全体コメント：

蛍光分光システムのシェアは、日本（堀場 Jobin Yvon、日立、島津、日本分光）が世界全体のマーケットの45%を占めており、世界をリードする立場にある。特に、(株)堀場製作所が、アメリカの SPEX 社を買収して大きくなったフランスの Jobin Yvon 社をさらに子会社化したのが大きく、世界の蛍光分光の leading company となっている。堀場 Jobin Yvon 社は、蛍光分光計で寿命測定を可能にしたものや、近赤外領域における半導体特性を有する単層カーボンナノチューブ（CNT）の2次元発光マッピング装置のシステム開発など、最近の研究のトレンドにおいてもその特徴を発揮している。

蛍光分光装置では光検出器が重要な役割を果たすが、光検出器の検出感度は可視領域で量子効率が90%程度とほぼ限界状態にあり、これ以上の発展に関して余り多くを望めない。しかし近赤外領域などでは2次元化や高感度化などの技術革新が望めるので、其れに応じて新しい蛍光分光分析装置が開発される可能性がある。さらに、アバランシェフォトダイオード（APD）は非常に高感度な検出器であるが時間分解能が悪く、今後の改良やアレイ化などにより APD を用いた新規な蛍光分析装置が開発されると思われる。

- (註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
- (註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(4) 赤外・ラマン分光

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	わが国の振動分光の研究レベルは基礎、応用とも極めて高く、世界をリードしている。
	技術開発水準	○	↗	装置開発の面で、欧米に後れをとっており、今後の開発が強く望まれる。
	産業技術力	○	↗	産業界への振動分光の応用は、欧米に比べ立ち遅れている。
米国	研究水準	◎	→	基礎レベルでの研究の活性が下がる傾向にある。
	技術開発水準	◎	↗	赤外、ラマンともに何社かのトップメーカーがある。
	産業技術力	◎	↗	産業界への振動分光の応用が活発に行われている。
欧州	研究水準	◎	→	基礎研究において日本と並んで最先端を走っている。
	技術開発水準	◎	↗	赤外、ラマンともに何社かのトップメーカーがある。
	産業技術力	○	↗	米国ほどは産業応用が進んでいない。
中国	研究水準	△	↗	基礎研究者が養成されつつある段階にある。
	技術開発水準	×	↗	赤外、ラマンともにメーカーはない。
	産業技術力	×	↗	産業応用をこれから模索する段階にある。
韓国	研究水準	△	↗	基礎研究者が養成されつつある段階にある。
	技術開発水準	×	↗	赤外、ラマンともにメーカーはない。
	産業技術力	×	↗	産業応用をこれから模索する段階にある。

全体コメント：

赤外分光とラマン分光はこれまで相補的関係を保ちつつ、相携えてともに発展してきた。しかし、近年のレーザ、光検出器、顕微光学などの技術の発展、成熟とともに、ラマン分光の優位性が顕在化している。現在、フーリエ変換型赤外分光光度計 (FT-IR) の普及率は、ラマン分光計のそれをはるかに上回っており、ルーチン計測に関してはこのような状況がしばらく続くものと予想される。しかし、先端計測、特に時間と空間を分解した時空間分解計測に関しては、ラマン分光の潜在能力が赤外分光をはるかに上回る。光の回折限界による制限のために、顕微赤外分光の空間分解能が高々数 μm であるのに対し、顕微ラマン分光では数 100 nm の空間分解が容易である。また、非線形ラマン分光や表面増強効果 (SERS) を用いたチップ増強ラマン分光により、さらに高い空間分解能での測定が可能となりつつある。特に生命系試料 (細胞、組織、器官) では、赤外分光に比べて水の妨害を受けにくいラマン分光が圧倒的に優位にある。ラマン分光の最大の弱点である蛍光の妨害は、最近わが国 (浜松ホトニクス^株) で開発された近赤外光検出器を用いる近赤外励起法により、ほぼ完全に回避できることが示されている。

ラマン分光に関して最も注目されているキーワードは、「3次元分子イメージング」である。「分子の指紋」と呼ばれる振動ラマンスペクトルを用いて分子を特定し、数 100 nm の空間分解能で3次元分布を測定できることは、他の計測法の追随を許さないラマン分光の長所である。しかも、ラマンイメージングでは、蛍光イメージングのように前処理を必要としないので、真に非侵襲、実時間、実空間で直接分子情報を取得することができる。ラマンイメージングの応用として最も注目されるのは、生きた細胞の時空間分解分子レベル解析である。日本、米国、欧州の数グループが生細胞のラマン分光およびイメージングの研究で成果をあげている。赤外分光に関わる先端計測法として、2次元核磁気共鳴法 (2D-NMR) の赤外バージョンである2次元赤外分光がある。米国を中心に基礎研究が盛んに行われているが、実用的計測法として確立される見通しはまだ立っていない²⁾。

(注1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(注2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

2 国内の主な研究グループと進行中のプロジェクト

「時空間における分子振動計測の極限化：分子から細胞まで物質組織化機構の解明に向けて」

(科研費・学術創成研究) 濱口宏夫 (東京大学)

<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/struct/index.html>

関連する他の調査比較項目 2.2-2 (6) レーザ分光

(5) 光熱変換分光

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	京都大学や東京大学、中央大学などをはじめ、基礎・応用ともに非常に活発な研究開発がなされている。従来から高い研究水準を有する光音響分光法に加えて、タンパクの機能や構造変化を非標識でそのまま時間分解測定する手法や単一分子を測定する極限的手法（熱レンズ顕微鏡）など、さまざまな新しい分析手法が提案され、この分野の研究を先導している。
	技術開発水準	○	→	新しい原理の装置を装置化する技術力は高い。特に、小型装置の開発においては、高い技術力を有する。また、設計のためのシミュレーション技術も進んでいる。
	産業技術力	○	→	数台レベルであれば装置を提供できる企業があるが、研究開発用途および民生用途ともに、信頼性高く・安く・誰でも使えるという点ではまだ産業技術力は低く、産業として広がるのはまだこれからである。ただし、熱レンズ顕微鏡などマイクロ・ナノ化学システムの検出器としての需要が今後伸びるにつれて、産業技術力が高まっていくことが期待される。
米国	研究水準	◎	→	従来から高い研究水準を有する光音響分光法に加えて、細胞中の物質分布を短時間でイメージングする手法や単一分子レベルの極限分析法などの新しい分析手法が提案され、この分野の研究を引き続き先導している。
	技術開発水準	○	↗	光熱変換分光装置に重要な光学系や信号処理などのエレクトロニクスの技術力さらには装置化する技術力は高い。
	産業技術力	○	↗	ガス分析をターゲットとして装置を販売しているメーカーがある。産業として広がるレベルには至っていない。ただし、テロをターゲットとしたガス分析装置の開発が進みつつあり、需要の伸びに応じて今後産業技術力が高まっていくことが考えられる。
欧州	研究水準	◎	↗	ドイツやフランスを中心として、従来からの半導体用の可視化装置や熱物性測定手法に加え、単一分子レベルの極限計測法、さらには分離分析法とのカップリングなど、新しい分析手法が提案されている。また、光音響分光法を用いたガス分析手法についても非常に高い研究水準を有している。
	技術開発水準	○	↗	特に光学系において非常にユニークな測定手法が実現され、これら装置化の技術力は高い。
	産業技術力	○	↗	ドイツでは半導体用のイオンドープ可視化装置などが実用化されているが、まだ十分には広がっていない。また、スイスからアンモニアガス測定用の光音響分光測定装置がでており、今後半導体分野・環境モニタリング分野でのニーズと合わせて、広まっていくと考えられる。
中国	研究水準	△	→	熱レンズ分光法など一部において研究例が見られるが、研究水準はまだ低いと思われる。
	技術開発水準	△	→	光ファイバーを用いた簡易な光学系などの装置化の例があるが、技術力としては低いと思われる。
	産業技術力	×	→	装置開発を行っている企業はほとんどないと思われる。
韓国	研究水準	△	→	光熱変換分光に関する研究開発はほとんど見当たらない。
	技術開発水準	×	→	装置開発を行っている企業はほとんどないと思われる。
	産業技術力	×	→	装置開発を行っている企業はほとんどないと思われる。

全体コメント：

光熱変換分光法は非蛍光性の分子や物質をそのまま非標識で高感度に測定できることが特徴である。光熱変換効果自体は半世紀以上前から知られており、本分野は非常に歴史ある分野である。しかし、近年、レーザー技術や信号処理のためのエレクトロニクス技術、光ファイバーやレンズなどの光学技術が急速に進展してきており、新しい測定原理や装置が次々に開発されて、再び本分野への注目が集まっている。例えば、バイオ分野ではポストゲノムの時代の到来に伴い、タンパクを非標識で1分子レベルで測定する手法やタンパクのダイナミクスをそのまま測定する手法への要求が高まっている。これらに対して、日本や欧米を中心として世界的に研究開発が展開されている。日本においても独自の時間分解分光法や超高感度測定法が実現しつつあり、これらをいち早く実現して広く有効性を実証することが必要である。また、現在、日本や米国がリードしているマイクロ・ナノ化学チップの測定法として、医療診断や環境分析、食品分析などで大きな需要が期待され、それに伴い小型で信頼性の高い装置を安く大量に供給するための産業技術力の強化が急務である。

本法は光源としてレーザーが最適であるため、測定対象がレーザーの発振波長域に限定されるという制限がある。紫外・可視・近赤外など現在さまざまな波長のレーザーが市販されているが、タンパク分析に最適な 280 nm 近傍の波長をはじめ生体試料分析に重要な紫外領域については、非常に高価かつ一部の光源に限られているのが現状である。また、小型化の際には半導体レーザーが必須であるが、300 nm 未満の領域は十分に出力のある半導体レーザーは得られておらず、装置化の際のネックとなる。さらには、安価な波長可変レーザー光源が発展すれば、汎用的な機器としての重要性が高まると考えられる。以上のように、光源技術と一体となった研究開発も必要であると考えられる。

- (註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
- (註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(6) レーザ分光

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	最近、計測科学の重要性がわが国で認知されてきたことに伴い、基礎学術分野のレベルが上がっている。ただし、ニーズとマッチした計測技術の開発については、まだ不十分である。
	技術開発水準	△	↗	製品に繋がるような取り組みが後れており、レーザ計測科学に関する大きなプロジェクトがまだ少ない。また、大学などの研究機関も製品化に繋がる応用研究開発が少ない。
	産業技術力	△	→	大学と分析機器企業の連携が取られておらず、欧米の技術の後追いになっている。今後、開発途上国によるローエンドの製品の低価格化に伴い、利益率の低下が懸念される。
米国	研究水準	◎	↗	高度なレーザ技術を用いた計測科学の研究が進んでいる。今後、その傾向がさらに強まると予測される。
	技術開発水準	◎	↗	先端的なレーザ装置を用いる計測装置の開発が産官学の連携で進んでおり、今後の大型プロジェクトの推進により、よりその傾向は顕著になると予想される。
	産業技術力	◎	↗	的確な市場調査と優秀な技術者の投入により、タイムリーに将来を見据えた新製品が市場に投入されている。企業規模を生かした大きな資本を利用して、高リスク商品を開発している。
欧州	研究水準	◎	↗	高度なレーザ技術を用いた研究が進んでいる。今後、その傾向がさらに強まると予測され、その脅威は米国以上と推測される。
	技術開発水準	◎	↗	先端的なレーザ装置を用いる計測装置の開発が産官学の連携で進んでおり、今後の大型プロジェクトの推進により、その傾向はより顕著になると予想される。
	産業技術力	◎	↗	的確な市場調査と優秀な技術者の投入により、タイムリーに将来を見据えた新製品が市場に投入されている。国の政策もよくマッチしている。
中国	研究水準	×	↗	最先端のレーザ技術がなく、基礎研究は後れている。
	技術開発水準	×	→	レーザ計測装置のような、ハイエンドの製品開発に着手する必要性を認めておらず、当分はローエンド計測機器の開発を重視すると考えられる。
	産業技術力	×	→	ローエンドの低価格計測装置の開発が目覚ましいが、レーザ計測装置のようなハイエンドの装置の開発に着手はされていない。
韓国	研究水準	△	↗	欧米に若手研究者を派遣し、最新の技術を積極的に獲得している。今後、わが国と同様のレベルに近づくと予測される。
	技術開発水準	×	→	有効性が証明されている製品（例えば液晶表示素子など）の技術開発は積極的になされているが、今後の市場ニーズを見通した大型研究開発を手がけるまでには至っていない。
	産業技術力	×	→	欧米と競合するようなレーザ計測技術の開発に着手するには至っていない。
<p>全体コメント： 科学計測の基礎的分野において、レーザは幅広く利用されており、蛍光分析、フォトサーマル分光分析、多光子イオン化分析の光源として長年の実績がある。半導体レーザは価格も安く信頼性も高いので、簡易計測用レーザ光源として広く使われている。また、半導体励起固体レーザも、緑色レーザポインターとして利用されているように、簡易、超寿命レーザとして実用分析に貢献している。今後、さらに性能、価格面でレーザの改善が進めば、科学計測の分野に飛躍的な進歩をもたらすと予測される。</p> <p>現在、レーザをイオン化部に用いるマトリクス支援レーザ脱離イオン化（MALDI）質量分析装置はDNAやタンパク質の評価のための汎用分析機器として不可欠のものになっている。また、キャピラリー電気泳動装置によるDNAシーケンス解析装置ではレーザ励起蛍光法が利用されており、バイオ計測の分野を加速した。最近では、高性能で比較的安価なフェムト秒レーザが利用できるようになり、細胞の2光子蛍光寿命イメージング顕微鏡などが開発され、バイオ計測分野すなわち細胞評価技術が飛躍的に向上すると予測されている。</p> <p>これらの技術の一部には、MALDI質量分析計のように日本（株式会社島津製作所）からノーベル賞受賞者が出るなど、わが国の寄与は少なくない。また、DNAシーケンス装置（株式会社日立製作所）のように、日本の技術が世界をリードした例もある。しかし、市販されているレーザ計測科学装置のほとんどは、欧米の企業により開発、生産、販売されており、わが国のシェアは大きくない。これはわが国の計測機器製造企業が、シーズ技術から産業化への高リスク開発・投資に必ずしも積極的でないためと考えられる。</p> <p>現在、質量分析計は、諸外国で高度な製品が開発されており、多方面への応用がなされ、学術レベルの高度化に貢献している。進行中の最先端技術としては、レーザイオン化質量分析計があげられる。例えば極微量ダイオキシン、RoHS指令難燃剤の臭素化ジフェニルエーテル、テロで使用された爆発物などを迅速にかつ超高感度に分析することができる³。今後、わが国で発見された虹色レーザの位相同期現象に基づく極限超短パルスレーザを利用する“インパルス”イオン化方式は、分子イオンを与える究極の質量分析法であり、これからレーザ計測科学が挑戦すべき大きな課題であろう。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

3 国内の主な研究グループと進行中のプロジェクト：「ダイオキシンの高精度・簡易迅速分析装置の開発」(大学発ベンチャー創出推進) 今坂 藤太郎 (九州大学) <http://imasaka.cstf.kyushu-u.ac.jp/>

(7) 質量分析法 (分光分析法)

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	大阪大学を中心とした装置開発が 70 年以上にわたって行われている。近年ではマルチターン飛行時間型質量分析計が世界的に非常に高い評価を受けている。イオン化法においても日本の複数のグループが独創的なアイデアの開発を行っている。イメージング質量分析では、 μm オーダーの空間分解能をもつ装置が開発されている。
	技術開発水準	△	→	磁場型の頃は非常に高い開発能力を有していたが、今日主流の飛行時間 (TOF) 型装置は欧米の企業に後れを取っている。しかしその中でも、イオントラップと TOF を結合したユニークな複合装置が市販されている。使いやすいソフトウェアという点では課題がある。
	産業技術力	○	→	品質管理に使用するような汎用機器開発の技術力や質、サポート力は非常に高い。しかし、研究市場が欲する高機能な製品をタイムリーに上市する力が弱い。
米国	研究水準	◎	→	飛行時間型、イオントラップ、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴 (FT-ICR) 型などの開発を行っている拠点がいくつかある。応用研究では世界をリードしている。メーカーとの共同開発態勢を築いている。最近は大気圧中でイオン化する方法が多種開発されている。
	技術開発水準	◎	↗	大手メーカーはアプリケーションの開拓、使いやすいソフトウェアの開発に力を注いでユーザが欲する装置開発を行っている。大学などと共同で技術開発も行っている。
	産業技術力	◎	↗	ユーザが欲する装置をタイムリーに販売し、大きなシェアを確保している。装置の質やサポート力では日本に劣るが、使いやすさでは遥かに上回っている。
欧州	研究水準	○	→	イギリスは質量分析発祥の地であり、10～20 年以上前までは欧州各国の大学で装置および分析手法の開発が活発に行われていたが、若手研究者があまり育っていない。スウェーデンのウプサラ大は解離手法の開発で中心的な役割を果たしている。ロシアでは飛行時間型や FT-ICR MS の装置開発が行われている。基礎的な研究が中心である。
	技術開発水準	◎	↗	大手メーカーはアプリケーションの開拓、使いやすいソフトウェアの開発に力を注いでユーザが欲する装置開発を行っている。大学などと共同で技術開発も行っている。
	産業技術力	◎	↗	ユーザが欲する装置をタイムリーに販売し、大きなシェアを確保している。装置の質やサポート力では日本に劣るが、使いやすさでは遥かに上回っている。
中国	研究水準	△	→	最近一部の研究機関にて装置開発が開始されている。アプリケーションは欧米でポストドクターをしていた研究者らが戻り活発に研究を開始しているが、質はそれほど高くない。
	技術開発水準	×	→	装置開発をおこなっている企業はない。
	産業技術力	×	→	装置開発をおこなっている企業はない。
韓国	研究水準	○	↗	装置開発はほとんど行われていない。アプリケーション面では、近年急激に研究者が増えている。現状では研究の質はそれほど高くないが、急激にレベルが上がってきている。
	技術開発水準	×	→	装置開発をおこなっている企業はない。
	産業技術力	×	→	装置開発をおこなっている企業はない。

全体コメント：
 装置開発にも、イオン化法、質量分離部、検出器があり、また解離手法や測定法、質量分析を用いた応用研究などがあり、すべてをまとめるのは困難であり、ここでは装置開発を中心に評価した。
 装置開発を行っている大学などの研究機関は、20 年以上前と比べると世界的に大幅に減っており、開発の中心はメーカーになっている。10 年以上前の磁場型が全盛の頃は、国内の質量分析メーカーも非常に強かったが、質量分析が爆発的に広まるようになった近年は、海外メーカーの製品を購入するケースが多くなっている。その主な要因は、装置の性能よりはソフトウェアにあるといわれている。近年は、質量分析の専門家以外の研究者が装置を購入するケースがほとんどで、性能がよければ何にでも使えるはずだという国内メーカーの考えが通用しなくなっている。一方で、海外メーカーは、ある程度用途を特化し、アプリケーション/ソフトウェアもその用途に合わせて使いやすいものを開発してきている。このような差異が生まれた背景には、日本人の装置開発者はソフトウェアの開発経験がなかったり、ソフトウェア開発者は装置のことは全く知らなかったりという「分業」がはっきりしていることにあると思われる。日本の教育のあり方もその一因であろう。

(註 1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
 (註 2) 近年のトレンド [↗:上昇傾向、→:現状維持、↘:下降傾向]

(8) X線・γ線 (分光分析法)

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	多数の独創的要素技術が提案されている。欧米の物まねを避けた研究開発が多いが、欧米の発明を応用するだけの研究も多くなった。
	技術開発水準	◎	↗	先端機器開発などのプロジェクトが多数採用され活発な技術開発が行われている。ベンチャー企業の数が多く（特に関西）それぞれが独自の技術をもつ。
	産業技術力	◎	↗	欧米に先を越された分野（ハンディー装置やポリキャピラリー製作）では、参入意欲が低い。土壌中の有害元素分析や鑑識分析へのX線装置の利用が急増し、独自の要素技術が進歩している。
米国	研究水準	○	↘	国立標準技術研究所（NIST）では、X線分野の基礎研究が縮小された。
	技術開発水準	△	→	従来の高い水準を維持している。
	産業技術力	◎	→	多くのベンチャー企業が独自の装置を開発し、産業分野へ進出している。中国産のプラスチック製おもちゃに有害元素が含有されていた事件を発端に（米国のテレビ報道では、日本における中国産餃子事件と同じくらい大きな関心をもたれた）、中国製品の全数検査体制が敷かれ、X線分析に対する需要は極めて大きくなった。
欧州	研究水準	○	→	基礎研究において多くの原理的研究がなされている。特にX線レンズなどの新しいアイデアが次々に生まれている。日本に比べ産業ニーズが少ないために多少後れている。産業利用よりも美術品鑑定や考古学よりの応用が多いため、要求される分析精度などは産業応用より甘い。
	技術開発水準	○	→	大企業からX線分析部門が分社化したため、基盤技術が浅薄になった。
	産業技術力	○	→	旧フィリップスやジームスなどの研究開発体制が健在であるが、分社化し、基礎体力が落ちた。
中国	研究水準	○	↗	研究費が少なく、ナノチューブやシンクロトロン放射光など流行を追う研究に集中しがちで、成果が出るまでに時間を要する基礎研究では弱い。X線に関する独自の出版物（単行書）の数が増えているので、今後基礎研究の水準が高くなることが予想される。
	技術開発水準	◎	↗	大多数の要素技術において先進国の物まねの段階にあるが、X線検出素子では独自のチップ開発を行い、日本より進んだ部分が出始めた。
	産業技術力	◎	↗	日米欧の模倣では、先進国を抜いた。日本より進んだ独自の製品（X線検出器やハンディー型X線分析装置）を開発し自国で生産可能となった。
韓国	研究水準	×	→	基礎研究者数が少ない。
	技術開発水準	×	→	外国からの技術導入に限られている。
	産業技術力	×	→	独自の製品はない。
<p>全体コメント：</p> <p>X線は、日本の技術が他国に比べて進んでいる分野である。日本では、鉄鋼メーカーや半導体メーカーなどのユーザ企業に、独創的な基礎研究の伝統が昔からある。それらの産業の要求に応えるべく、X線分析装置専門メーカーが研究開発を行い、他の国に比べて傑出した製品開発を行っている。大学や（独）産業技術総合研究所（AIST）、（独）物質・材料研究機構（NIMS）、SPring-8、およびユーザ企業に基礎研究者が多数存在し、実用化へ直結した装置開発を中小のX線メーカーと取り組んでいる。一方欧米では、大企業から分社化したX線分析装置メーカーが企業買収を繰り返し、技術が拡散しており、中国の追従を許している。</p> <p>ヨーロッパや南米のX線分析のトレンドは、考古学および美術品鑑定に偏っている。それに対して日本のトレンドは産業応用、特に製造ラインでの品質管理が主である。また最近では、土地取引に際しての土壌有害元素分析や、電気部品の有害元素チェック、食品（米）の有害元素（カドミウム）分析や、石油の硫黄分析などが加わった。このようにX線分析の用途は産業応用が中心であるため、分析精度、分析の簡易さ、分析コスト、分析の自動化、分析の信頼性などに要求されている水準は極めて高い。</p> <p>ブラジルはシンクロトロン放射光が本格的に稼動し、基礎研究の水準が急激に上昇しつつある。その影響を受けて、従来は考古学および美術品鑑定に偏っていた研究から、医学応用のためのX線イメージング技術などの基礎研究が大きく進歩し始めた。また、周辺国、特にアルゼンチンでもポリキャピラリーX線レンズの独自製造技術が開発され、ロシア・米国・中国について4番目にポリキャピラリー製造に参入した。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

2.3 構造解析法分野

2.3.1 概観

構造解析分野の国際技術力比較をするに当たって、当該分野を4つの中綱目に分類した。すなわち、(1) 質量分析法、(2) X線、(3) NMR、(4) 光電子回折である。全般的にみると、研究水準、技術開発力、産業競争力について、日本は欧米に拮抗しているが、やや後れをとっている分野もある。中国、韓国については、現在の水準は低いものの、研究水準は近い将来急上昇するものと予想される。

質量分析法による構造解析法分野では、ポストゲノム時代を迎えて、欧米では先進的なタンパク質、代謝物の解析手法の開発が活発に行われて、世界に普及している。研究水準では米欧が強く、日本はそれに続き、糖鎖解析などの分野で世界トップレベルである。技術開発の面では、従来から欧米を中心に研究開発が行われており、海外技術への依存度が高い。産業競争力についても同様で、独自技術による解析ソフトウェアの商品化には至っていない。日本発の解析ソフトウェアの開発が望まれる。

X線構造解析法分野において、単結晶X線回折装置開発については欧州と日本が拮抗しているが、ソフトウェアについては、日本は後塵を拝している。また、近年活発化している粉末構造解析用の高精度回折装置についても、欧州では製品が開発されているが、国内メーカーは開発途上にあり大きく後れている。米国は、研究水準は高いものの、技術開発水準や産業技術力は日欧に劣る。粉末構造解析は応用範囲が広く、放射光用の多連装型回折計を含め、今後日本が力を入れるべき分野であろう。

NMR 構造解析法分野の研究水準は、日米欧が拮抗しているが、ここ数年ドイツを中心として研究コアが形成され、より優れた成果が出始めている。技術開発水準では、欧州ではユニークな高性能装置開発が行われている。日本の潜在力は高いが、ハイエンド機器の開発では遅れをとっており、検出器およびソフトウェア開発力の向上が望まれる。産業技術力についても、欧州では研究者のニーズに合った装置開発が行われており、欧日米の順である。

光電子回折構造解析分野の研究水準、技術開発水準は日欧で拮抗している。日本独自の二次元検出器の高性能化が進み、優れた研究成果が出ているものの、欧州では新しい放射光施設の建設が進められており、高い水準の研究が行われている。また、米国では、放射光を用いたタンパク質単一分子、あるいは微小結晶の構造解析を目指して開発が動き出している。産業技術力では、欧州には高性能装置の開発メーカーが存在するが、日本では製品化までに時間のかかる計測装置に対して企業が消極的であり、装置開発が停滞している。また、国としての放射光施設の建設がなされず、諸外国に後れを取りつつある。米国については、研究、技術開発、産業技術とも縮小ぎみである。

この分野に限らず、日本の産業技術力の問題点として、ソフトウェア開発力の強化が重要である。装置性能は拮抗していても、ソフトウェアの性能により欧米の装置に劣るケースが多々みられる。今後の計測技術開発ではハード面だけでなく、ソフト面の強化を打ち出す必要がある。

2.3.2 中綱目ごとの比較

(1) 質量分析法（構造解析法）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	欧米に比べると研究者の数は少ないが、近年は国家プロジェクトにより独自の技術開発も行われ、糖鎖解析など一部の分野では、欧米よりレベルが高い研究が行われている。
	技術開発水準	○	→	海外技術への依存度が高く、欧米の後追いの技術開発が多い。いくつかの企業では商品開発も行われたが、スタンダードな技術にはなっていない。
	産業技術力	△	↘	独自の技術をもとにした解析システムを商品化するには至らず、海外製品の代理販売や、システムインテグレーション業務を行っている場合が多い。
米国	研究水準	◎	↗	研究者数が圧倒的に多く、研究レベルも高い。論文発表や学会などにおいて主導的な役割を果たしている。新規な解析手法の研究発表は、アメリカ質量分析学会（ASMS）が中心である。
	技術開発水準	◎	↗	大学など公的機関から多数の特許が出願されている。多数存在する企業は、新しい技術を短時間で実用化し、商品にする力が優れている。
	産業技術力	◎	→	ベンチャー企業も含め多数の企業が、国際競争力の高い解析システムを市販している。市場規模が大きく、各分野で米国企業が大きなシェアを確保している。
欧州	研究水準	◎	↗	米国に次いで研究発表数が多く、特に基礎的研究への貢献が大きい。米国と比べると、新規な独創的研究は少ない。
	技術開発水準	○	→	質量分析、タンパク質同定法、データベースなど要素技術のレベルが高い。企業と大学の連携は密ではなく、基礎研究の成果を迅速に実用化できていない。
	産業技術力	○	→	タンパク質同定でスタンダードなソフトウェア（MascotTM）を販売する企業などがあり、国際競争力が高い。米国とは異なる独自市場もあるが、米国市場のトレンドの追従になることが多い。
中国	研究水準	△	↗	一部の大学では、バイオインフォマティクスを利用し、質量分析データ解析ソフトの研究が行われている。研究レベルは高くないが、近年、積極的な活動を展開している。
	技術開発水準	×	→	糖鎖構造解析など特定分野において多数の特許出願を行っている例もあるが、独自の技術開発や実用化の技術レベルは高くない。
	産業技術力	×	→	政府の振興策に伴い、大学発ベンチャー企業などにより、今後、中国国内向けビジネスへの展開が予想される。
韓国	研究水準	×	↗	研究発表数が少ないが、2007年にソウル市でHUPO（Human Proteome Organization）世界大会が開催されるなど、この分野への関心は高い。
	技術開発水準	×	→	海外技術への依存度が高く、独自の開発は行われていない。
	産業技術力	×	→	海外製品への依存度が高く、独自の開発は行われていない。
<p>全体コメント： 質量分析法を利用した構造解析として、タンパク質の網羅的解析、タンパク質の翻訳後修飾の同定、代謝物の網羅的解析、糖鎖の構造解析などがある。ここでは、主に、試薬、ソフトウェア、アプリケーションなどを含む解析システムの評価を行った。 この分野では、従来から欧米を中心に研究開発が進み、日本は海外技術への依存度が高い。近年は、国家プロジェクトにより、日本独自のシステムが開発され、欧米で試みられていない研究に取り組む環境ができてきた。一方、研究領域では、HUPO（Human Proteome Organization）のように国際協調も進み、解析ソフトでは大学などの公的機関が無償でソースコードを開示し自由に利用できる環境が進んでいる。企業にて商品化を図るためには、公的機関とうまく連携し、迅速に実用化する体制が必要である。特に、質量分析に詳しくない生物系・化学系のユーザにとって使いやすいシステム開発が求められており、情報系と生物系・化学系を融合した技術開発が重要となっている。このような質量分析法を利用した構造解析の結果は、バイオマーカー探索、創薬、システムバイオロジーなどに利用されるため、今後、より一層の進展が望まれている。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(2) X線（構造解析法）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	伝統的に基礎から応用研究まで幅広い分野で優れた研究が行われている。しかし、最近研究者人口が生命科学に偏っており、基礎研究の建て直しが必要な状況である。特に、精密解析の研究者が極めて少ない。放射光についても、基礎と応用を考慮したバランスのよい回折計の導入が望ましい。
	技術開発水準	○	→	イメージングプレート（IP）は日本生まれの検出器であるが、電荷結合素子（CCD）に関しては米国の技術を導入している。X線発生装置の開発は伝統的に強く、サポートも優れているが、ソフト面での立ち遅れが目立つ。高精度なデータを測定する粉末回折装置に関しても、発展途上である。
	産業技術力	◎	→	産業用の汎用回折計に関しては、信頼性の高い製品を開発しており、世界をリードしている。
米国	研究水準	◎	↘	国からの研究費が減少し、企業との共同研究が増えたため、応用研究が盛んだが、基礎的・原理的研究が低迷している感がある。また、研究がほとんど生命科学に偏ったために、小分子結晶の研究全体が衰退した。
	技術開発水準	○	↘	検出器に使われる CCD チップや検出器自体の開発は世界をリードしているが、経済不況のあおりを受けて、基盤技術の成長が鈍っている。回折計をトータルに開発している企業が見当たらない。
	産業技術力	○	→	比較的小さな企業が多く、この産業分野を牽引できるほどの体力のある企業が見当たらない。
欧州	研究水準	◎	↗	実験室レベルでは、幅広く基礎研究が展開されている。最近複数の新しい放射光が建設されており、基礎研究で世界をリードする成果をあげている。また、国際的な共同研究も盛んである。
	技術開発水準	◎	→	昔から培った技術力でハード・ソフトの両方で完成度の高い製品が開発されている。装置のサポート力では日本に劣るが、ソフトウェアの面では遥かに上回っている。
	産業技術力	◎	→	伝統的に X 線回折装置を開発している企業が多く、しっかりとした技術に基づいて研究開発を行っている。
中国	研究水準	△	↗	ハイエンドの装置開発はほとんど行われていない。アプリケーション面では、近年急激に研究者が増えている。現状では研究の質はそれほど高くないが、急激にレベルが上がってきている。
	技術開発水準	△	→	ローエンドの装置開発に限られる。
	産業技術力	△	→	ローエンドの装置開発に限られる。
韓国	研究水準	△	↗	装置開発はほとんど行われていない。アプリケーション面では、近年急激に研究者が増えている。現状では研究の質はそれほど高くないが、急激にレベルが上がってきている。
	技術開発水準	×	→	外国からの技術導入に限られる。
	産業技術力	×	→	装置開発をおこなっている企業はない。
豪州	研究水準	○	↗	アプリケーション面では、近年急激に研究者が増えている。研究の質も上がってきている。特に、自国の放射光を建設し、それによる粉末回折による研究が盛んになってきている。
	技術開発水準	×	→	他国との共同開発が主で、独自開発している企業はない。
	産業技術力	×	→	他国との共同開発が主で、独自開発している企業はない。

全体コメント：

実験室レベルのX線構造解析に関して、日本は世界的に優位な立場にあったが、最近その状況は大きく変わりつつある。単結晶X線構造解析用回折装置に関しては、日本・欧米ともに拮抗したすぐれた製品を出している。特に、積分型2次元検出器のイメージングプレート(IP)や電荷結合素子(CCD)を利用した回折装置が世界市場に出回っている現在、ハード面では技術的にほぼ成熟している状況である。ただし、昨今のX線発生装置とX線集光用ミラーの進歩には目を見張るものがある。観測データの質自体に大差ない場合は、最終結果はデータ処理により大きな違いが生まれる。日本のメーカーは、強力X線発生装置およびサポート力には秀でているが、ソフト面では、他国に後れをとっている感がある。この状況は過去10年間を見る限り改善されていない。

次に、非経験的粉末構造解析に関しては、その歴史はまだ新しく、実験系系で高精度なデータが測定できる回折計が外国メーカーにより最近販売され始めている。しかし、日本のメーカーの装置はまだ開発途上であり、高精度なデータを測定できる装置は市場に出回っていない。欧州と比較するとこの分野では日本は大きく後れている状況である。粉末構造解析は、応用範囲が広く、特に産業界では必須な分析法である。これから広く使われることが予想されるだけに、今後日本が力を入れなければいけない研究領域である。

放射光施設関連では、単結晶X線構造解析装置に関しては、SPring-8および高エネルギー加速器研究機構(KEK)を擁する日本は比較的高い水準であり、特に、時分割測定技術では世界のトップクラスである。しかし、残念ながら材料・化学分野の研究に必要なハイスループットを可能にする精度の高い単結晶回折計は存在しない。今後より多くのユーザに放射光を利用してもらうためには、常設された高精度ハイスループット回折計も必須である。欧米では、特殊な装置とハイスループット装置のバランスがよいのに対して、日本ではほとんどがエキスパート仕様になっているのが残念である。粉末構造解析に関しては、最近日本もかなり進んでいるが、欧米と比較すると、回折装置・研究の質・量ともに後塵を拝している。世界の流れは、IP回折装置から多数の半導体検出器を搭載した多連装型回折計へシフトしてきているが、日本では現在のところIPが主流であり、精度および生産性を兼ね備えた粉末回折計が存在しない。それは歴史的な背景も絡んでいるが、今後のX線構造解析の世界的動向を考えると、火急の対策が必要な状況である。

概ね日本はハードの開発には強いが、ソフト開発が欧米と比べると弱いのは否めない。組織的研究者の養成システムが必要である。

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(3) NMR (核磁気共鳴分光法)

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	一部に世界トップレベルの研究が散見され、良好と考えるが、本領域の研究動向キャッチアップ型の研究も無視できない。
	技術開発水準	△	→	潜在的には高いものがあるが、国内の主な市場がそれほど高性能を求めている関係でハイエンドの装置開発に遅れが見られる
	産業技術力	△	→	NMR では検出器、分光計、ソフトウェア、マグネットのそれぞれの性能が重要でいずれかの性能が劣る場合、そこがボトルネックとなり全体の性能が上がらない。検出器およびソフトウェアの開発力の向上が望まれる。
米国	研究水準	○	↗	世界トップレベルの研究が散見され、良好と考えるが、本領域の研究動向キャッチアップ型の研究も無視できない。
	技術開発水準	△	→	欧州に比較すると装置開発能力は低下している。
	産業技術力	△	→	基本部品をベンダー自ら開発せず、他領域で使われている部品を利用して、アセンブルすることにより測定装置を開発している。
欧州	研究水準	○	↗	ここ数年ドイツを中心に研究グループの編成が行われ、NMR 研究コアができつつある。これらの活動から優れた成果がではじめている。
	技術開発水準	◎	→	クライオ技術の導入による高感度型検出器など、ユニークな高性能をもった装置開発を続けている。
	産業技術力	◎	→	研究者のニーズに合った装置開発がおこなわれている。
中国	研究水準	△	↗	欧米でポストドクターをしていた研究者らが母国へ戻り、活発に研究を開始しているが、いまだ留学先の仕事の延長であり、独自の研究とはいえない。
	技術開発水準	×	→	装置開発をおこなっている企業はない。
	産業技術力	×	→	装置開発をおこなっている企業はない。
韓国	研究水準	△	↗	数年前までは活発に研究を行っていたが、ベンチャー化や産業への応用の側面が一部で強く出てきて、研究水準は停滞気味である。
	技術開発水準	×	→	装置開発をおこなっている企業はない。
	産業技術力	×	→	装置開発をおこなっている企業はない。
<p>全体コメント： NMR の技術の進展は、NMR が原理的にもつ測定の多様性および情報量の豊富さにある。したがって、生体系や固体試料を対象にしていかに様々な情報を導き出せるかなど、応用主導で装置開発を行うと同時に、ベンダーも技術の動向を踏まえ、独自の開発力を向上させることが重要である。また、研究者は自由な発想に基づき、個々の研究者レベルでの成果をたたき出していくことが、装置の性能アップにつながると判断する。</p>				

(注1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(注2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(4) 光電子回折

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	日本独自の2次元検出器の高性能化が進み、最近はきれいなデータが日本のみから出ている状況である。データ解析法も日本から新しい方法が出ている。
	技術開発水準	◎	→	新しい2次元測定器も開発されており、アイデアや実現力が高い。
	産業技術力	○	↘	時間のかかる計測装置の開発には企業が消極的であるため、産業としては欧州の後塵を拝している。また、放射光施設も第3世代の中型リングが諸外国にたくさんできている状況なのに対して、日本では計画が認められず、中国などにも水をあけられつつある。
米国	研究水準	○	↘	最近では基礎研究に予算がつかず、中期的に役に立つものでも研究は下火である。
	技術開発水準	○	→	技術水準は高いものをもっているが、計測機器メーカーはしぼんでいる。
	産業技術力	○	→	技術力も高いものをもっているが、縮小している。
欧州	研究水準	◎	→	基礎研究に予算もついており、第3世代の中型リングもいくつも稼働しており、研究水準は高い。
	技術開発水準	◎	→	欧州は光電子分光発祥の地であり、伝統的に高い。
	産業技術力	◎	→	高性能装置のメーカーは欧州にのみ存在している。技術力は伝統的に高い。
中国	研究水準	×	↗	現在はまだ研究が進んでいないが、多くの装置が輸入されているので、今後の発展が期待される。
	技術開発水準	×	↗	現在はまだ技術発展に至っていないが、今後の発展が見込まれる。
	産業技術力	×	↗	現在は超高真空技術が未熟であるが、今後の発展が見込まれる。
韓国	研究水準	△	↗	現在はまだ研究人口が少ない、装置は整っているので、今後の発展が期待される。
	技術開発水準	△	↗	現在はまだ技術発展に至っていないが、今後の発展が見込まれる。
	産業技術力	△	↗	現在は超高真空技術が未熟であるが、今後の発展が見込まれる。
<p>全体コメント： 日本は大学が頑張っていて研究成果を出して装置開発も行っているが、国としての放射光施設の建設がなされず諸外国に後れを取っている。装置メーカーも計測機器の開発を縮小しており、技術力は徐々に消えつつある。 欧州は国の政策もよく企業も元気であり、技術的優位性は当分続くだろう。 アジア諸国は現在のレベルは低いが国策として科学に力を入れており、大型施設や大きな装置の導入に予算をたくさん使っているので、今後は発展が予想される。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

2.4 センサと検出分野

2.4.1 概観

センサと検出分野の国際技術力比較を行うにあたり、当該分野を8つの中綱目に分類した。すなわち、(1) 単一分子検出、(2) 近接場検出、(3) ラマン検出、(4) 近赤外検出、(5) ケミカルセンサ、(6) バイオセンサ、(7) ガスセンサ、(8) 電気化学センサである。詳細は、次章の「中綱目ごとの比較」で述べるが、全般的には、我が国のセンサ開発能力は高いものの、研究規模や開発スピードに勝る米国や欧州（特に米国）がナノテクノロジーベースのセンサや極限計測技術開発に力を注いでいる。

特に近年の全世界的なバイオブームの中で、バイオセンサおよびバイオセンシングの研究開発が、質・量ともに大きく膨らんできた。その中でもDNAの計測に関する研究開発が数多く、高速の超ハイスループットを目指したセンシング技術から、超高感度1分子DNA光検出の装置化まで進んできている。超高感度な計測を担う技術に関しては、基板ナノ加工技術とエバネッセント波、プラズモン波などを利用する光計測技術が、微細部検出・非破壊検出のメリットを生かして発展している。この分野では、我が国も近接場光検出などで貢献している。今後このような超高感度光計測技術は、紫外から遠赤外までの様々な波長にまで拡大され、近赤外CTによる脳研究や遠赤外（テラヘルツ）の物質計測まで様々な用途のセンサおよび計測システムが開発されるだろう。また、人の計測においては、機能分子プローブは世界各国で競争になっているが、欧米では単純な検出目的の分子プローブから、マルチモーダルな多機能型へと研究が広がりつつある。ナノカプセルやミセルなどに数種の機能物質を入れ込んだナノセンサや機能細胞センサなどが開発されつつある。

センサ材料では、カーボンナノチューブ（CNT）やナノカーボン薄膜、金属ナノ粒子埋め込み型カーボン薄膜やボロンドープダイヤモンドなどのカーボン材料が注目されており、バイオセンサや化学センサのベース電極として使われる他、高性能な電池や金属代替材料などにも有用である。これらには日本の独自技術がある。

ケミカルセンサでは、ガスセンサ、イオンセンサのいずれにおいても、日本オリジナルの技術水準は高い。しかし、これらのセンサの多くは第二世代に入ってきており、安価かつ高性能を目的とした新たなセンサの開発競争が始まっている。米国は、ナノテク材料、バイオ材料（DNA アプタマーやタンパクプローブなど）の新しいホスト機能材料開発に力を入れており、体内埋め込み型などのウェアラブルセンサ開発にも積極的である。また、ホームランドセキュリティへの関心が高く、テロに向けたセンサ開発などにも積極的に投資している。表面プラズモン共鳴（SPR）バイオセンサは欧州で生まれた有用な技術で、タンパク質などの解析には不可欠であるが、さらにその技術をセキュリティや匂いのセンシングなど別の技術へ発展させる研究が進められている。欧州の主要各国のセンサ技術開発は、日本とほぼ同程度であるが、実用化に向かう技術開発姿勢は強いものがある。中国は米国に留学していた研究者が、中国国内の主要

大学でレベルの高い研究を始めており、国からファンドが出ている。韓国は、研究レベルにおいては、一部の主要大学以外は日本に劣るものの、電気・電子分野に強い企業が、アルコールセンサなどの新しいセンサデバイス開発に積極的であり、一部実用化されている。

このようなセンサおよび計測技術は、建物（文化財から一般住宅まで）、公共の乗り物、環境大気、食べ物など、衣食住あらゆる場面での利用が期待されており、センサと生活の結びつきは今後ますます重要になろう。

2.4.2 中綱目ごとの比較

(1) 単一分子検出

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	先駆的で研究水準が高い研究者（柳田敏雄氏、楠見明弘氏など）がいるが、この技術を有する研究者人口が欧米と比較すると増加していない。
	技術開発水準	◎	↗	技術開発水準が高く、企業による装置開発が進められている。㈱ニコンやオリンパス㈱などの顕微鏡が市場に出回っている。
	産業技術力	○	→	超高感度カメラをはじめとする単一分子検出のための検出器が浜松ホトニクス㈱などから販売され、世界中で利用されている。
米国	研究水準	◎	↗	研究水準の高い研究者が多く、近年、この分野の研究者人口も急増している。
	技術開発水準	◎	↗	技術開発水準が高い。増幅機能をもつ超高感度カメラの素子は米国で作られている。
	産業技術力	○	↗	1分子検出のためのアバランシェフォトダイオード（APD）はPerkin-Elmer社の製品が最もよく使われている。1分子DNAシーケンシングなどが、産業化されつつある。Pacific Biosciences社の1分子DNAシーケンシング技術は特筆に値する。
欧州	研究水準	◎	↗	研究水準の高い研究者が多く、この分野の研究者人口も増加している。
	技術開発水準	○	↗	技術開発水準が高い。
	産業技術力	○	→	超高感度カメラをはじめとする単一分子検出のための検出器がAndor Technology PLC社などから販売され、世界中で利用されている。
中国	研究水準	△	→	研究は後れている。
	技術開発水準	△	→	技術水準が低い。装置開発も行われていない。
	産業技術力	×	→	産業に結び付いていない。
韓国	研究水準	△	→	研究が後れている。
	技術開発水準	△	→	技術水準が低い。装置開発も行われていない。
	産業技術力	×	→	産業に結び付いていない。
<p>全体コメント： 単一分子検出が科学の分野で注目を集めるようになり、欧米において、1分子生物物理学、1分子生理学の研究者が急増している。一方、我が国では当該分野の先駆的な研究が行われたにもかかわらず、この分野の研究者の人口の比率が欧米ほどには伸びていない。単一分子の検出やイメージングのためのエバネッセント場励起蛍光顕微鏡の開発を㈱ニコンやオリンパス㈱が精力的に行い、世界に先駆けて市場に投入した。また、単一分子のイメージングのための超高感度カメラを浜松ホトニクス㈱が市場に出しており、欧州のAndor Technology PLC社の製品と市場を二分している。単一分子検出のためのアバランシェフォトダイオード（APD）は、米国のPerkin-Elmer社によりほぼ市場が独占されている。このように単一分子検出のための製品は市場に出されているが、大きな産業にはなっていない。 一方、単一分子検出の技術そのものが医療の分野で大きな産業となる可能性として、第3世代のDNAシーケンサ（1分子DNAシーケンサ）があげられる。米国のPacific Biosciences社が1分子DNAシーケンサの開発に原理的には成功し（Science 323: 133-138 (2009)）、2010年に市場へ出されることが予定されており注目に値する。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(2) 近接場検出

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	表面プラズモンセンサ、局在プラズモンを利用した表面増強ラマン分光（SERS）や蛍光増強などの分野で先進的な研究が進められている。また、マイクロディスクやフォトニック結晶における共鳴効果を利用した高感度センシングにおいても国際競争力をもつ研究がおこなわれている。
	技術開発水準	◎	↗	高度なファブ設備を駆使したセンサ開発が多くの研究機関で積極的に推進されているが、産業技術力へと結びつけることを意識した研究が一層必要と思われる。
	産業技術力	○	→	実用化に向けて再現性が高く、安価なプラズモン基板の作製などが精力的に進められている。製品化へ向けた技術力はこれから急速に高まっていく気配がある。
米国	研究水準	◎	→	表面・局在プラズモン、マイクロディスク、フォトニック結晶など多くの分野において世界を先導する研究がおこなわれている。
	技術開発水準	◎	↗	センシング分野の予算規模が大きく、技術開発もそれに見合った向上を見せている。
	産業技術力	○	↗	産業化への意識が高く、技術力も向上している。
欧州	研究水準	○	↗	プラズモニクスを中心として、理論、シミュレーションを基盤として、丁寧な原理検証実験が数多くなされている。
	技術開発水準	○	↗	米国ほどの勢いは感じられないが、着実な進歩が見られる。一部の機関では強力なファブ施設を完備し、産学連携のもと精力的な開発が進められている。
	産業技術力	○	→	基礎研究に重点が置かれているが、産業への展開は徐々に進んできている。
中国	研究水準	△	→	日米欧と比較すると見劣りする。独創的な研究は少ない。
	技術開発水準	△	?	独自の開発力は低い。
	産業技術力	×	?	現段階では産業化までを意識した研究、技術開発は少ない。
韓国	研究水準	○	→	特筆する得意分野はないが、広く基礎研究を手がけている。
	技術開発水準	△	→	情報が少なく不明である。
	産業技術力	△	→	日米欧ほどの高さは見られない。
<p>全体コメント： センシングの性能としてもつばら感度の向上を目標とした研究が大半であったが、産業応用を見据えると、再現性が高く、安価なプラズモン基板などのセンサ部の製造技術の革新が今後必須であり、研究の方向性もそちらに向かいつつある。また、プラズモンデバイスや微小共振器はその高い潜在能力が評価されてきたが、定量性、安定性、再現性などの点ではやはりまだ課題を残している。このような課題を根本から解決することも重要であるが、電気化学など非光学的な手法との組み合わせにより、光学計測の弱点を補うなどの発想も必要となってくるであろう。</p>				

(註 1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註 2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(3) ラマン検出

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	大学、企業ともに水準が高い。近接場ラマン分光は日本が発明した技術である。共焦点顕微鏡ラマン分光、およびイメージングでも世界を先導している。特に分光器や顕微鏡に関する光学、分光学分野に強い。
	技術開発水準	◎	↗	物理分野、化学分野の両方で日本が世界をリードしている。レーザー顕微鏡、近接場顕微鏡と組み合わせ新しいラマン検出装置の開発も進んでいる。しかし、光検出器、レーザー光源を海外の製品、技術に依存している点が弱点である。
	産業技術力	○	↗	信頼性、質の高い装置を市場に提供しており、またレーザー共焦点ラマン顕微鏡の開発を行うベンチャーも生まれている。アプリケーション開発に弱い。
米国	研究水準	○	→	非線形ラマン分光についての研究が主に大学で進んでいるが、装置開発をおこなっている企業はあまりない。レーザー光源や検出器について、高い技術をもっている。
	技術開発水準	○	→	ラマン検出装置の開発は進んでいない。ラマン検出に用いられるレーザー光源、検出器の開発水準は高く、要素技術の開発では世界をリードしている。
	産業技術力	△	→	要素技術に優れるが、ラマン検出の装置開発をおこなっている企業はない。しかし、ベンチャーが生まれる土壌が強みである。
欧州	研究水準	○	↗	大学、企業ともに研究者が多い。最近ではベンチャー企業も登場しており、顕微鏡ラマン検出装置を中心に新しい装置を開発が進んでいる。
	技術開発水準	◎	↗	レーザー顕微鏡や走査型電子顕微鏡（SEM）との融合など、既存のラマン検出技術を他の手法と組み合わせた新しいアプリケーション開発が進んでいる。ただし、既存技術の組み合わせが多く、目新しさはあまりない。レーザー光源、検出器の要素技術についても高い開発能力がある。
	産業技術力	◎	↗	大学研究から産業への技術移転がうまく、要素技術、装置、およびアプリケーション開発をバランスよく行っている。専門メーカーが多い。
中国	研究水準	△	↗	ラマン検出の装置開発をおこなっている企業はないが、ラマン検出の光源に使用される固体レーザーの開発が進んでいる。
	技術開発水準	△	→	レーザー媒質や光学部品に使用される材料の開発技術をもっている。今後、高品質なレーザー光源の開発が期待される。ラマン検出の装置開発をおこなっている企業はない。
	産業技術力	△	→	ラマン検出の装置開発を行っている企業はない。レーザー光源は開発されているが、質は低い。
韓国	研究水準	×	→	ラマン検出の装置開発はほとんど行われていない。
	技術開発水準	×	→	ラマン検出の装置開発を行っている企業はない。
	産業技術力	×	→	ラマン検出の装置開発を行っている企業はない。
<p>全体コメント： 高品質のレーザー光源、高感度光検出器の飛躍的な進歩により、従来は利用が難しかったラマン分光の応用が多方面で急速に進んでいる。従来は化学分析分野での利用が主であったが、試料を処理せず物質を評価、分析できるラマン分光は、バイオ、半導体、ナノ材料開発支援など、新しいテクノロジー分野で利用が見込まれる。また、光を用いることによる非破壊・非接触な分析は、食品の分析や環境モニタリングにも適しており、現在および将来的にも重要課題となるエコ、環境問題にも相性がよい。バイオテクノロジー、ナノテクノロジーなどの最先端の科学と技術の支援から、安全、安心な社会づくりの支援まで広い範囲に応用できるラマン検出技術は、将来、重要な基盤技術となる。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(4) 赤外検出

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	近赤外検出器、光源の開発は、大学・公的機関ではほとんど行なわれていない。近赤外検出の応用研究あるいはシステム開発で興味深い研究が行われているが、研究人口はそれほど多くない。独創性では米国に幾分劣る。
	技術開発水準	◎	↗	近赤外検出器の開発では伝統的に日本が強い。独創性の高いものもたくさんあるが、特定の企業に偏っている。最近注目すべき点としては、近赤外カメラや近赤外連続発振レーザー開発があげられる。近赤外検出を利用したシステム開発・応用は非常に活発で、選果機、半導体洗浄液のモニタリング用近赤外分光器など、多くの専用機で世界をリードしている。今後も発展が期待できる。
	産業技術力	○	↗	石油精製のモニタリング、半導体洗浄液のモニタリングなどではかなりの産業技術力があるが、近赤外検出の生産現場における利用は、まだまだこれからであるといわざるを得ない。ただ、多くの企業が熱心に取り組みつつある。
米国	研究水準	◎	→	近赤外検出器の開発は大学・公的機関ではあまり行なわれていない。近赤外検出のシステム開発、近赤外検出の応用研究、いずれも世界をリードしているが、どちらかといえば大学・公的機関よりも、企業・ベンチャービジネスの方で活発に研究が行われている。
	技術開発水準	◎	↗	近赤外検出器、光源の開発は、アメリカの企業が世界の中心である。特に、ベンチャーの活躍が注目される。軍事との密接に結びついている点がアメリカに特異的である。近赤外検出器を利用したシステム、近赤外分光器は世界をリードしているが、専用機では日本より劣っている。
	産業技術力	○	↗	日本の状況と似ており、本格的利用はこれからである。
欧州	研究水準	○	→	日本の状況と似ているが、欧州といっても進んでいるのは、英、仏、独である。一部、北欧やスイスにおいて優れた研究がある。
	技術開発水準	◎	↗	全体的に見て、日本と同じレベルでアメリカを追いかけしている状況である。検出器の開発などで一部アメリカを凌ぐものもある。進んでいるのはやはり、英、仏、独である。その中で検出器の開発、分光器の開発などでは、ドイツがリードしている。ソフト面や近赤外カメラの開発で北欧に優れた研究がある。
	産業技術力	○	↗	やはり全体的に見て、日本と同じレベルでアメリカを追いかけしている状況である。進んでいるのはやはり英、仏、独である。ソフト面で北欧にユニークな研究がある。
中国	研究水準	△	→	大学での研究は、検出器の開発、システム開発とも遅れている。応用に関しては、近赤外分光の応用において一部注目すべき点がある。
	技術開発水準	×	→	企業での開発レベルは低い。一部にベンチャービジネスの芽が出つつある。近赤外検出ではないが、赤外検出の結晶作りでは興味深いものがある。
	産業技術力	×	↗	現状では非常に後れているといわざるを得ない。
韓国	研究水準	△	→	大学での研究は、検出器の開発、システム開発とも遅れている。応用に関しては、近赤外分光の応用において一部注目すべき点がある。
	技術開発水準	△	↗	一部の企業とベンチャービジネスで研究が行なわれているが、レベルはそれほど高くない。国際的影響力はほとんど無いと考えてよい。
	産業技術力	△	↗	いずれの点においても、日本に比べ後れているが、石油精製の近赤外モニタリングで注目すべき点がある。

全体コメント：

ここでは、近赤外検出器開発、近赤外検出のシステム開発、近赤外検出の応用について検討し、比較表を作成した。近赤外検出器としては、光電子増倍管、シリコンフォトダイオード、PbS、Ge、InAs、InSb、CCD などがあり、それらについて調べた。最近話題の近赤外光源についても検討している。近赤外検出のシステム開発については、主として近赤外分光器（各種専用器を含む）の開発について検討したが、この中には、これからの重点課題である近赤外カメラ、近赤外イメージング、近赤外CTなども含めた。また、近赤外検出の新しいアイデア（表面プラズモン共鳴近赤外分光（SPR-NIRS）など）についても含めている。最後に近赤外検出の応用であるが、極めて幅広い分野で、オンラインモニタリング、品質管理、原料検査など色々ある。また、領域としても化学工業、食品工業、石油精製、農産物検査、製薬工業、臨床検査など広範囲にわたっているので、全般的に調査した。近赤外検出全般を見ると、軍事の関係もあり、アメリカが非常に進んでいる。アメリカのもう一つの強みはベンチャーである。アメリカの大学教授がベンチャーを立ち上げ、優れた製品を開発して成功するという例がしばしばある。日本は検出器の開発、近赤外専用機の開発（半導体洗浄液のモニター、選果器、水分計など）においてアメリカより優れたものを持っているが、基礎研究などにおいてやや後れをとっている。欧州は近赤外分光器において優れたものがあるが、アメリカとはやや差がある。中国、韓国の技術力は低く、国際的影響力は非常に小さい。近赤外検出にはこの他に、サーモグラフィ、放射非接触温度計、衛星観測などがあるが、これらはいずれも軍事と密接に関係があり、米国が圧倒的に強い分野であるが、日本もユニークで優れた技術を持っている。

(5) ケミカルセンサ

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	ガスセンサ、イオンセンサ、バイオセンサの研究レベルは高く、様々なセンシング材料が開発され、実用化まで至っているものが多い。具体的には、グルコース酵素センサ、水晶発振子 (QCM) センサ、二次元 pH センサなどは日本のオリジナル技術であり、研究水準は高い。
	技術開発水準	◎	→	ガスセンサやバイオセンサは、もともと日本から生まれた技術が多くあったが、その後欧米も活発に研究を進め、技術水準は並んできた。世界的なバイオブームにあつて、バイオセンサを開発する勢いは増しているが、日本は研究費の関係もあり、欧米に数、質ともに抜かれつつある。
	産業技術力	○	→	ガスセンサおよびイオンセンサなどは実用化されたものも多く、日本の技術が産業に活かされている。微小化、マルチ化などのセンサについての開発は多いが、産業応用が十分進んでいない。
米国	研究水準	◎	↗	センシング材料として、ナノテク材料、分子プローブ、量子ドットなど新しい材料開発に積極的である。さらにヘルスケアチップ、DNA チップを始め、体内埋め込み型のウェアラブルセンサなど新しいセンサ研究開発に意欲的である。ホームランドセキュリティへのセンサ研究も活発である。
	技術開発水準	◎	→	バイオ研究を牽引している米国は、新しい材料としての量子ドットナノ粒子センサ、DNA チップ、プロテインチップなど、研究規模も水準も高い。
	産業技術力	◎	↗	マイクロチップやポイント・オブ・ケア検査 (POCT) 機器などの市販に向けたベンチャー企業も積極的に開発を進めており、新たなセンサデバイスや機器は、米国から生まれることが多い。
欧州	研究水準	○	→	バイオセンサやガスセンサなど過去には規模が小さかった研究が徐々に増えつつある。スイス、イタリア、イギリス、フランスなどの研究は日本と同水準であり、ナノ材料や生体材料を使ったセンシング技術が近年増えている。
	技術開発水準	◎	→	表面プラズモン共鳴 (SPR) バイオセンサを始め、光技術を使ったセンサの技術開発水準は高く、常に産業応用を見据えた研究開発が行われている。さらにセキュリティ目的のセンシング技術や病原物質検出のためのセンサ開発、 <i>in vivo</i> のイメージング技術など、米国と争うような規模の研究を進めている。
	産業技術力	◎	↗	プラズモンセンサ、QCM センサや質量分析、さらには分光分析に関連するセンサ開発は、一度産業化すると着々と技術開発を進め、次第に世界を席巻するような販売に繋がる力をもっている。
中国	研究水準	○	↗	バイオ研究については、米国に留学していた研究者が中国で大学の職やベンチャー企業を始め、研究水準が上がってきている。
	技術開発水準	△	→	インフラおよび研究助成が活発化していることに影響を受け、技術開発水準が上がりつつある。
	産業技術力	○	↗	日本や欧米では高価である DNA チップを安価にするマンパワーや、欧米で生まれた技術を安価に提供するベンチャー企業などが設立され、今後産業技術は強化されてくる方向にある。
韓国	研究水準	○	→	いくつかのレベルの高い大学や研究機関において、日本や欧米と同等なセンシング材料の開発が行われている。
	技術開発水準	△	→	世界的なバイオブームのおおりに受けて、バイオセンサの開発が徐々に進みつつある。新しい技術開発は必ずしも多くはないが、技術開発力が向上してきている。
	産業技術力	○	↗	電気、電子分野に競争力をもった企業があるため、センサデバイスの開発と産業化が進みつつある。

全体コメント：

ケミカルセンサに関しては、日本では分子イメージング (NEDO)、バイオ診断ツール実用化 (NEDO)、新しい計測分析基盤技術 (JST)、先進的統合センシング技術 (JST)、センシング融合プロジェクト (JST)、高信頼性ガスセンサ (NEDO)、分子イメージング機器研究開発 (NEDO)、食品安全性評価のためのナノバイオセンサ (農業・食品産業技術総合研究機構)、簡易土壌分析センサ (環境省)、その他 JST 先端分析機器開発では、いくつかのバイオセンサ実用化研究が進められている。

米国においては、大型研究の NIH グラントである分子イメージングプローブをはじめとして、ナノストラクチャーベースのセンサ (NIH)、がんターゲットのナノイメージングプローブ (NIH)、健康影響評価のための環境曝露用センサ (NIH)、などが進められている。一方、欧州では、化学兵器検出のためのセンサ開発 (NATO グラント)、有機光電気化学センサ開発 (NATO グラント)、環境中有害ガスのマルチセンシングチップ開発 (EC グラント)、光ファイバーセンサと編み込んだテキスタイルセンサ (EC グラント)、インジウムガリウム窒素を用いた新しい量子ドット化学センサ (EC グラント)、バイオセンサチップによる病原物質マルチ検出 (EC グラント)、などが進められており、欧米とも新しいセンシング材料およびセンシングデバイス開発に大型の予算が使われている。

中国は、中国科学院の研究グループが、2004 年からナノ複合材料に注目し、センシング材料開発に力をいれており、今後 5 年～10 年の研究分野の重要な柱としてナノ複合材料を利用した化学センサに力を入れていくことを表明している。

韓国では、韓国科学技術院が化学センサに力を入れており、半導体式のアルコールセンサは製品化され、小型の飲酒測定器としては世界市場の 50% 程度を占めている (製品名：CA2000)。センサはセラミックベースの化学センサである。韓国は家電メーカーが勢いをつけており、化学センサなどの技術を製品に応用する研究開発を盛んに進めている。

化学センサは分離や複雑な操作を必要とせず、直接物質を計測できるデバイスや今後の医療の重要な技術となるため、これらに対する研究開発の重要性の認識とファンディングの充実が望まれる。

(註 1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註 2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(6) バイオセンサ

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	研究水準は一般的に高く、特にバイオセンサ素子に係る新規性の高い研究成果は多いが、システム化に付いての研究で欧米に若干後れを取っている感がある。
	技術開発水準	◎	→	技術開発能力はトップレベルを維持しているが、技術開発の主眼が日本の得意とする要素技術開発的なものからシステム化、操作性の改良などに移行するのに伴い、若干、欧米に追い上げられてきている。
	産業技術力	◎	→	生産における技術力、製品管理能力などは非常に高い。
米国	研究水準	◎	↗	センサ研究者と医療機関などとの共同によりセンサシステムを構築する力量に優れている。マイクロシステム構築、バイオテロなどに対するセンサ開発などがトピックスとなっている。
	技術開発水準	◎	→	技術開発能力は高く、特に、特許におけるグローバル出願や血糖自己管理用センサのISO 制定などで、世界に焦点を当てた戦略的な動きをしている。
	産業技術力	◎	→	使いやすいシステム構成などの点で強みがある。コピキタスシステムの確立でも優位に立っている。
欧州	研究水準	◎	↗	センサ研究者と医療機関などとの共同によりセンサシステムを構築する力量は高い。マイクロシステム構築、分子インプリントポリマーのセンサへの応用などがトピックスとなっている。
	技術開発水準	◎	↗	技術開発能力は高い。免疫センサの分野での特許も多い。大学との共同研究で成果を上げている例も散見される。
	産業技術力	◎	→	使いやすいシステム構成などの点で強みがある。また、免疫測定システム(センサとは一線を画すが)の開発なども迅速に行っている。
中国	研究水準	△	↗	研究は玉石混淆だが、一部のグループは世界レベルに到達しつつある。タンパク質とナノ材料との複合化・固定化に関する研究が多い。
	技術開発水準	×	→	詳細な情報を把握していないが、研究・開発の中心は大学、国立機関(中国科学院など)であり、特許などの状況を見ても企業における研究・開発の水準は高いとはいえない。
	産業技術力	×	→	日本などで開発した血糖自己管理用グルコースセンサ、生物化学的酸素消費量(BOD)センサなどのコピーの生産が行われているようであるが、特許のグローバル出願はほとんど見られない。
韓国	研究水準	△	↗	バイオセンサを含む化学センサの研究の体制作りは進みつつあるが、研究者人口は未だ数多いとはいえず、研究面での世界的シェアは未だ高いとはいえない。
	技術開発水準	△	→	ナノ材料、測定法などに関する特許の他、免疫測定に関して Samsung Electronics 社が力を入れていると見られるが、世界全体の中でそれほど顕著ではない。
	産業技術力	×	↗	血糖センサなどを製造、販売する企業も成長しつつある。
<p>全体コメント： バイオ関連の研究・開発の中で日本が世界をリードしてきた希有な分野であるが、血糖センサなど酵素センサでは技術の成熟とともに研究・開発の中心が新しい原理のセンサ素子の開発からシステム化、操作性の改良などに移行し、それに伴い、特に特許において日本のシェアの若干の低下傾向と、欧米の増加傾向が表れてきている。また、「ポスト血糖センサ」たり得るバイオセンサの研究・開発が盛んに行われている。 単一の測定項目に対するセンサでは血糖にはるかに及ばないが、各種の疾病マーカーの免疫測定に対応できる「センサ・プラットフォーム」の構築に力点が注がれてきており、このためにはバイオ、材料、計測など広範な研究・開発成果の融合が必要である。さらにバイオセンサの用途も、医療の他、環境、安全などへ広まりつつある。異業種、異分野間の連携が日本のバイオセンサ研究の展開に必要と考えられる。一方で、環境、安全などへのバイオセンサの利用に当たって、バイオセンサ法が公定法化されないと利用が進みにくい。このような、バイオセンサを使いやすいするための環境整備も重要な課題である。</p>				

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗:上昇傾向、→:現状維持、↘:下降傾向]

(7) ガスセンサ

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	大学、企業ともに高度の研究水準を維持している。一部の被検ガスに対しては、マイクロマシニング (MEMS) を利用したセンシングシステムの開発が進んでいる。
	技術開発水準	◎	↗	大学、企業ともに高度の技術開発水準を維持している。ただし、民生用のガスセンサについては、有効期間を過ぎて長期間の使用した場合の劣化機構が完全には解明されていないため、その対策が精力的に進められている。
	産業技術力	◎	↗	実用化技術を含む産業技術力は世界最高水準にある。ガスセンサの小型化や省エネ駆動に対応した製造装置の改良や製造工程・システムの改善も順調に進んでいる。
米国	研究水準	◎	→	多くの研究者が研究に従事し、高い研究水準は維持しているが、大学などの公的研究機関と民間の企業研究者との連携、物質化学や電気工学などの専門分野の異なる研究者間の連携が充分とはいえない。
	技術開発水準	○	→	比較的高い技術水準を維持している。
	産業技術力	○	→	既存の企業だけでは無く、大学発の技術で、ベンチャー型の企業が製品を開発する例が多く見られる。
欧州	研究水準	◎	↗	大学、企業ともに高度の研究水準を維持している。特に、EU 圏内の多くの大学および企業、さらに専門分野の異なる研究者が共同して、特定のプロジェクト研究を推進できる環境が整っている。特に、“Electronic nose (匂いセンサ)” や “Electronic tongue (味センサ)” などでその成果が現れ、研究開発能力はますます向上すると考えられる。
	技術開発水準	◎	↗	大学、企業ともに高度の技術開発水準を維持している。
	産業技術力	◎	↗	実用化技術を含む産業技術力は世界最高水準にある。
中国	研究水準	△	↗	大学に関しては、研究者間の能力のバラツキが大きい。中国国内での研究開発をリードする日欧米などの外国大学の卒業生、さらに外国大学および外国企業での研究経験が増えると、今後、国内の研究水準は飛躍的に増大すると考えられる。
	技術開発水準	△	→	合併企業などの技術開発水準は高いが、中国独自企業については十分な情報は無く、不明である。ただし、国の政策如何で、中国独自企業の技術開発水準が飛躍的に向上する可能性はある。
	産業技術力	△	→	合併企業などの産業技術力は高いが、中国独自企業については十分な情報は無く、不明である。ただし、国の政策如何で、中国独自企業の技術開発水準が飛躍的に向上する可能性はある。
韓国	研究水準	○	↗	日本および欧州について、大学および企業研究者間の連携が進んでおり、研究水準の高度化が進んでいる。
	技術開発水準	◎	↗	今後の技術開発能力の進展次第で、日本企業製品の世界シェアを脅かすようになると予想される。
	産業技術力	○	↗	大学発の技術で、ベンチャー型の企業が製品を開発する例が見られる。今後、既存の企業の産業技術力がさらに高まると予想される。
<p>全体コメント： 欧州では、多くの大学および企業、さらに専門分野の異なる研究者が共同して、特定のプロジェクト研究を推進できる環境が整っている。その結果、この地域での研究開発能力、技術開発水準および産業技術力が大幅に向上すると予想される。しかし、アジア地区では、様々な理由で、そのような環境が充分整っているとはいえない状況にある。アメリカ地区では、欧州のような国家間での強力な研究開発の協力体制が整う可能性は極めて低いと予想される。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
 (註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(8) 電気化学センサ

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	イオノフォアなどの合成材料が強い。味覚やDNA、細胞検出など特徴的な研究がある(九大、物材)。ダイヤモンド、ナノカーボンなど新電極材料を用いた分析も行われている(慶應大、AIST)。in vivo 微小電極センサなどの研究例は少ない。走査型電気化学顕微鏡(SECM)を利用した微小電極のバイオ応用は先端的である(東北大)。電気化学NOセンサ(九大)など。
	技術開発水準	◎	→	イオンセンサの技術レベル、デバイス研究レベルは高い。遺伝子センサなども実用レベルでの開発段階である。電気化学イムノアッセイは米国に劣る。電気化学式のカムセンサの開発水準は高い。
	産業技術力	◎	→	電気化学血糖センサは、米国と競合、電気化学式のカムセンサも国内に有力技術力を有する企業がある(理研計器、新コスモス)。味センサの実用化に成功、電界効果トランジスタ(FET)や表面光電圧法(LAPS)などMEMS利用イオンセンサを開発(新電元、堀場)。電気化学式半導体ガスセンサ(理研計器)など独自のセンサも事業化されている。
米国	研究水準	◎	↘	微小電気化学センサのバイオ応用が進んでいる(ノースカロライナ大など)。ダイヤモンド電極のセンサや分析への応用(ミシガン州立大)、キャピラリー電気泳動などの検出器などの研究も盛んである。大学レベルではキープレイヤーの高齢化が見られる。
	技術開発水準	◎	→	遺伝子センサ、免疫センサなどで特徴ある方式が提案され、装置化も行われている。イオンセンサデバイス開発が強い(Corning社、Orion社など)。
	産業技術力	◎	→	血糖センサは、複数の会社で事業化されている(Johnson & Johnson社、Abbott社)。電気化学発光を用いた免疫センサの開発が進み、事業化も行われている(Igen社など)。
欧州	研究水準	◎	→	米国に比べると基礎よりの研究が多い(DNAの電気化学応答の基礎検討など)。バイオセンサのin vivo 計測や神経化学応用など医療研究展開などがユニークである(Kings Collegeなど)。
	技術開発水準	◎	→	大学初のベンチャーなどで特徴的な研究がある。イオンセンサデバイスの開発が強い。電気化学バイオセンサは、いくつか強い大学、企業が存在する。
	産業技術力	○	→	日本では制度上難しいin vivo センサなど、医療診断関係の応用技術がある。イオンセンサの医療応用が進んでいる。
中国	研究水準	○	↗	ナノチューブ、ナノ粒子を用いた電気化学センサの研究が盛んである。研究開発は極めて盛んであるが、そのレベルには幅広い分布がある。イオンセンサの研究も量が多いが、レベルは日本に及ばない。論文レベルでは欧米日との差が縮まっているグループがいくつか存在する。
	技術開発水準	△	↗	キャピラリー電気泳動(CE)など、微小な電気化学検出器の研究開発が幅広く行われている。また、ナノ材料を中心に開発が進められているが、玉石混淆である。
	産業技術力	×	↗	キャピラリー電気泳動(CE)などの電気化学検出器でユニークな構造の製品があるが、外国向けに市場形成しているものは少ない。
韓国	研究水準	△	↗	イオンセンサは基礎研究程度であるが、アンペロメトリセンサなどではレベルの高い研究も見られる(ソウル大)。まだまだ研究者人口の層が薄い、ナノテクを利用したユニークなセンサなどが報告されている。
	技術開発水準	△	→	エレクトロクロマティック効果による臭覚センサ(KAIST)など、ユニークな特徴のある技術がいくつか存在する。半導体技術とバイオを融合したセンサ研究が特に盛んである。
	産業技術力	△	↗	I-sens社などが、血糖電気化学センサ、コレステロール、乳酸などのセンサを開発し、売り上げを伸ばしている。

全体コメント：

電気化学センサ（電気化学分析）の分野は、米国のレベルがかなり高いが、日本も材料面・デバイス面などで優位な面がある。電極材料では、日米でダイヤモンドやその関連の材料応用が検討されている。他にもカーボンナノチューブ（CNT）や金属ナノ粒子を利用した電極の研究も日米が進んでいる。電位型センサ分野では、イオノフォアで日本、デバイス化で米国が優位である。国内では味センサなどのユニークな産業応用も行われている。電気化学遺伝子センサでは、(株)東芝の特許で優位であるが、欧米でもいくつかのベンチャーが他方式の電気化学遺伝子センサを実用化している。光学的測定法が各国とも主流であり、特定疾患の診断など測定シーケンスが少ないアプリケーションへの展開が期待される。また、電気化学イムノセンサやイオンセンサもポイント・オブ・ケア検査（POCT）などへの応用が期待されている。電気化学バイオセンサやイオンセンサの医療応用は、特に、日本では制度上難しい。手術中のモニターなどへの応用が印象深い。研究者人口が少なく、日本ではほとんど手つかずの分野も存在する。例えば、電気化学発光による免疫センサなどは米国がかなり先攻している。

欧州では、大学初のベンチャーで研究、開発共にユニークな成果が出ている。

中国は、ナノ材料などを利用した電気化学分析、センサ、マイクロ化によるキャピラリー電気泳動（CE）検出器、各種イオンセンサなどで量的には極めて研究が盛んである。論文のレベルはまだ玉石混濁であるが、一流雑誌への掲載が増えてきている。産業的な詳細状況は不明だが、国際的な競争力のある製品にはまだまだの感がある。一方韓国は、半導体、ナノテクとバイオを組み合わせた電気化学センサ開発が盛んで、小型の電気化学バイオセンサ（血糖、乳酸）なども生産され、売り上げも増えている。シンガポールなどを含め、アジア諸国と日本の差はかなり縮まってきている。

- (註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

- (註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

2.5 イメージング分野

2.5.1 概観

イメージング分野の国際技術力比較を行うにあたり、当該分野を4つの中綱目に分類した。すなわち、(1) 光学顕微鏡、(2) 電子顕微鏡、(3) 走査型プローブ顕微鏡、(4) 蛍光・発光イメージングである。詳細は、次章の「中綱目ごとの比較」で述べるが、全般的にみると、研究水準、技術開発水準、産業技術力とも欧州が上昇傾向にあり、非常に進んでいる。

欧米は依然として新しい原理による計測機器を生む土壌において他を凌いでいる。米国は計測機器開発のみに特化することなく、ナノテク全体の中の戦略として体系的・俯瞰的強化を実行している。欧州においては、近年 EU 主導で各分野の共同研究が進められており、猛烈な追い上げを見せている。また、走査型プローブ顕微鏡 (SPM) などの新しい計測技術を長い時間をかけて生み育てる土壌と実績がある。日本においては、新しい計測技術を生み出す点では欧米に一歩譲る面もあるが、近接場ラマン分光、電子顕微鏡、蛍光・発光バイオイメージングなど、特定分野では欧米に勝る分野として育てた領域もある。韓国は以前に比べて進展しつつあるが、計測評価機器の大部分は外国からの導入であり、計測技術開発を行う余裕が出るまでには至っていない。中国も同様である。

技術の概要は、以下の通りである。

光学顕微鏡：光学顕微鏡を用いたイメージングは、各種の波長を用いたものがあり、特に赤外分光が多い。また、ラベル化した方法では蛍光法が多い。この他に、ラマン分光法や表面プラズモン共鳴 (SPR) を利用したものが、研究開発されている。日本は、近接場ラマン分光法では高い研究水準をもち、LED・検出器などの部品のレベルは高い。米国は、研究水準、技術開発水準、産業技術力のどのフェーズにおいてもトップレベルの研究状況であるが、これを欧州が近年猛烈に追い上げている。また、ウクライナやベラルーシなど、世界各国で各種の技術開発や、部品の製造、開発が進んできている。

走査型プローブ顕微鏡：真空・大気・液中においてナノメートルスケールの物体表面 3 次元構造を観察するための技術である。原子間力顕微鏡 AFM、走査トンネル顕微鏡 STM、近接場光学顕微鏡 NSOM などから成る最先端観察技術である。液中、高速 AFM では日本、スピン偏極を含む STM では欧米、産業機器としての SPM では米国が優位である。

電子顕微鏡技術：真空中で、マイクロからナノメートルスケールの 2 次元構造を観察するための技術である。透過電子顕微鏡 TEM、走査電子顕微鏡 SEM 技術がある。電子顕微鏡基礎研究は欧州が進んでいるが、技術レベルは日欧同等レベルである。機器市場は、日本が半数以上を占めている。

蛍光・発光イメージング：蛍光タンパク質、発光タンパク質や量子ドット、有機系色素を蛍光プローブとするバイオイメージングでは、広い可視波長範囲にわたって収差補正された光学顕微鏡に加えて、高感度カメラ、分光用の干渉フィルター、レーザと、大規模画像データの処理技術が不可欠である。日本は

高い産業技術力をもつ光学顕微鏡メーカー、検出器メーカーをもつが、光学フィルターやレーザ、システム製品では米国に、共焦点顕微鏡や多光子顕微鏡、超解像顕微鏡などの新しい蛍光顕微鏡開発では欧州を迫る形となっている。また、大規模画像処理システムでは欧米との間にかなりの後れがある。

2.5.2 中綱目ごとの比較

(1) 走査型プローブ顕微鏡 (SPM)

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	原子間力顕微鏡 (AFM) をはじめとする走査型プローブ顕微鏡 (SPM) の研究水準は高く、半導体だけでなく、分子やバイオなどの幅広い応用範囲で研究されている。原子分解能のスピニング SPM は欧州に比べて研究グループが少ないが、有機磁性を対象とした研究の成果が出始めている。
	技術開発水準	◎	↗	超高真空 AFM による元素識別・原子操作/組立、液中原子/分子分解能 AFM、バイオ用高速高分解能 AFM、非線形誘電率顕微鏡、多探針プローブなど、日本発の技術が多数ある。低温スピニング STM 技術は有機磁性分子の研究に進展が期待される。
	産業技術力	○	→	AFM、STM について高い産業技術力があり、装置の国内シェアは高いが、海外でのシェアは高くない。また、汎用や研究開発分野用の装置が主で、製造現場用は少数である。
米国	研究水準	◎	↗	極低温・超高真空 STM の化学やバイオや磁気応用や、簡易型 AFM のバイオ応用を中心として高い研究水準にある。IBM Almaden グループは、極低温 AFM に q-plus センサ方式を欧州から導入し、極低温原子操作で画期的な成果を出してきた。
	技術開発水準	◎	↗	超高真空 AFM の技術が少し日欧より少し劣るが急速に進歩しつつある。これまでベンチャー企業を中心であったが、大手の Agilent Technology 社が参入し計測への応用拡大が見込まれる。STM による原子操作・非弾性トンネル分光/励起など SPM 全般の技術開発水準は高い。原子分解能の磁気 SPM は、研究グループ数も増えつつあり、研究レベルは極めて高い。
	産業技術力	○	→	世界シェアの半分を占める。特に半導体製造ライン用の CD-AFM (Critical Dimension-AFM) は米国製が高いシェアを有する。
欧州	研究水準	◎	↗	走査型トンネル顕微鏡 (STM)、AFM、近接場光学顕微鏡 (NSOM または SNOM) など SPM 全般の研究水準が高く、絶縁体や分子やバイオなど応用分野も多岐にわたる。
	技術開発水準	◎	↗	q-plus センサ方式の超高分解能 AFM、原子分解能の交換相互作用力顕微鏡、スピニング変極 STM など世界のトップ技術が多数有り。
	産業技術力	◎	↗	世界展開している高性能 SPM 関連のメーカーがあり、産業技術力は高い。カンチレバープローブや標準試料などの消耗品で独・スイス・ロシアなど欧州製のものも多く、世界中で販売されている。q-plus センサ方式の超高分解能 AFM の市販開始。
中国	研究水準	○	→	超高真空 STM や簡易型 AFM による研究水準は高いが、SPM 全般で比較すると、欧米や日本より少し劣る。スピニング SPM の研究はほとんどない。
	技術開発水準	×	→	使用している超高真空 STM や簡易型 AFM の大半は海外の市販装置か海外から輸入した技術を使用している。独自の装置校正手法や、バイオ分野・ナノ材料分野への応用が見られるが、まだ発展途上である。q-plus センサ方式の市販超高分解能 AFM 購入予定。
	産業技術力	×	→	特筆すべき SPM メーカーは存在しない。
韓国	研究水準	○	→	超高真空 STM などによる研究水準は高いが、SPM 全般で比較すると、欧米や日本より少し劣る。スピニング SPM 研究グループもある。
	技術開発水準	△	→	特筆すべき著名な発明や先行技術は見当たらないが、SPM の中で近接場光プローブ顕微鏡 (NSOM または SNOM) や電気計測用の SPM の開発・標準化に力を入れている。
	産業技術力	△	→	汎用機器のレベルは高く、日本の研究機関や欧州の国家計量標準機関でも導入されるようになってきた。

全体コメント：

原子間力顕微鏡 (AFM) を始めとする走査型プローブ顕微鏡 (SPM) が開発されて 20 年余りが経ち、観察ツールから計測ツールへと変わりつつある。走査型プローブ顕微鏡 SPM は、今後産業ニーズの極めて高い計測技術であり、各国がしのぎを削っている。SPM の分類としては、原子間力顕微鏡 (AFM)、走査トンネル顕微鏡 (STM)、近接場光学顕微鏡 (NSOM または SNOM) などがある。日本は、高速化、液中 AFM など超高分解能・高機能 AFM の技術が欧米より全般として進んでいる。また、AFM による室温原子識別・原子操作/組立など追従を許さない技術がある。欧州は、交換相互作用力顕微鏡、スピニング変極 STM、q-plus センサ方式 AFM などで世界のトップ技術を多数有する。米国はソフトウェアまで含めた汎用機器としての品質レベルは高い。これらの技術開発力を反映して、SPM を利用した先端研究は、日米欧は中韓に比べていずれも高い水準にある。一方、SPM 市場は、汎用機器の世界シェアの半分を占める。特に半導体製造ライン用の測長 AFM は米国製がほとんどである。欧州は、高い技術力に支えられ、研究機器市場では高いレベルにある。国産装置は、汎用や研究開発分野の装置が主で製造現場用は少数であり、国内シェアは高いが、海外では高くない。韓国は簡易型 AFM を中心とした製品群を有する企業があるが、中国ではほとんどないのが現状である。

(2) 電子顕微鏡

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	収差補正技術基礎研究はすべて欧米によって行われたもので、日本は完全に立ち遅れていたが、新規技術の開発に積極的に取り組んでおり、現在はほぼ追いついたと思われる。応用は論文の質・量ともに高い水準。大学等の研究機関での基礎研究は量・質共に一定のレベルにある。
	技術開発水準	○	→	電子光学系の設計・開発に関しては、日本の技術は伝統的に優れているが、収差補正など革新的なアイデアは欧米からの輸入。
	産業技術力	○	↘	電子顕微鏡装置の製造台数シェアは世界一であるが、高性能機種では欧米（特に FEI 社）に技術的に後れをとっている。
米国	研究水準	○	↗	TEAM という大型国家プロジェクトが推進されており、最新技術の開発・導入に積極的。応用は論文の質・量ともに高い水準。
	技術開発水準	○	→	NION 社が独自の照射系収差補正機構を研究用に開発・販売。電子線分光器などの周辺機器メーカー（Gatan 社）が独自技術を所有。
	産業技術力	◎	↗	FEI 社が電子顕微鏡本体、Gatan 社が電子線分光器など周辺機器で優れている。
欧州	研究水準	◎	→	電子顕微鏡理論、アプリケーション共に伝統的に高い水準。革新的な収差補正装置で世界をリード。2007～2008 年にかけて電子銃とその単色化技術も大きく進展している。
	技術開発水準	◎	↗	エネルギーフィルターや収差補正装置で最高水準にあり、高性能機種の技術力が高い。米国の TEAM 予算を用いてドイツの CEOS 社が新しい収差補正技術の開発に取り組んでいる。
	産業技術力	○	↗	高い技術力を背景にシェア増加傾向。FEI 社の急成長は日本の電子顕微鏡産業にとって脅威。
中国	研究水準	○	↗	電子顕微鏡技術に関する基礎研究はない。ただし最新の電子顕微鏡の導入には積極的であり、台数は飛躍的に増えている。アメリカなどから帰国した研究者が理論系で活躍。
	技術開発水準	×	→	電子顕微鏡本体、周辺機器共にメーカーはほとんど無い。
	産業技術力	×	→	電子顕微鏡本体、周辺機器共にメーカーはほとんど無い。
韓国	研究水準	△	↗	電子顕微鏡技術に関する基礎研究はない。ただしいくつかの国家プロジェクトにより日本から最新の電子顕微鏡が導入されている。
	技術開発水準	×	→	電子顕微鏡本体、周辺機器共にメーカーはほとんど無い。
	産業技術力	×	→	電子顕微鏡本体、周辺機器共にメーカーはほとんど無い。

全体コメント：
電子顕微鏡技術はナノテクの研究開発に不可欠であり、欧州と日本が技術開発においてしのぎを削っている。電子顕微鏡技術は、90 年代までは日本のお家芸の一つであった。その後、日本は透過電子顕微鏡の超高压化に傾倒したのに対して、欧州では超高压化に代わる分解能向上手段として収差補正技術の開発に成功した。これが今や世界の大きなトレンドとなり、日本は大きく出後れる結果となった。しかしながら、企業努力（日本電子株）により、技術的には 2007 年には再び世界トップレベルに戻ったと思われる。今後はこれに色収差補正技術開発が大きなトレンドである。FEI 社は独自の電子銃・モノクロメータの開発に取り組んでおり、初期データが公開されつつある。これに競争できる日本の技術は少ない。米国が産学官連携の大規模な研究開発をスタートさせ、先行していた欧・日を急激に追い上げている。
日本の電子顕微鏡世界市場シェアは 60% 以上、半導体計測に重要な測長 SEM においては 65% 以上と汎用機種では今なお高いが、収差補正技術で出後れたため高性能機種では欧州に後れをとっており、シェアは過去に比較し低下傾向にある。当分野の中韓の技術開発力は、日欧米に比べて大きく劣る。また、解析技術に関しても、日米欧は各々得意分野があり、中韓がなかなか追いつけない数少ない分野のひとつであるといえる。

(註 1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註 2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(3) 光学顕微鏡

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	近接場ラマン分光で優位に立っているが、そろそろ完成時期か。光源などの各種分品に関しては研究水準が高いが、装置としては、全体を通じて他国の後追い研究が多く見受けられ、オリジナリティー向上に問題がある。
	技術開発水準	○	→	豊田合成㈱などによる発光ダイオード（LED）の開発や、浜松ホトニクス㈱の検出器が汎用品として世界をリードしているなど、部品のレベルは高いが、装置として他国で完成しているものが多い点に問題がある。また光学設計は非常に進んでいる。
	産業技術力	○	→	蛍光顕微鏡では、㈱ニコンやオリンパス㈱の製品が汎用品として世界に普及しているなど一部ではレベルが高いが、装置としては、米国、欧州のものが進んでいる。
米国	研究水準	◎	→	増強を含むコヒーレントアンチストークスラマン分光（CARS）で特に優位に立っている。各種の分野で必ずトップレベルの研究がある。
	技術開発水準	◎	→	各種の装置メーカーがあり、高いレベルにある。他でも軍事技術を背景にした部品開発や装置開発が行われており、これは資金面での充実からであろう。
	産業技術力	◎	→	各種の装置メーカーがあるが、汎用品ではアッセンブリーを中国に移しているケースが目立つ。蛍光で定量、細胞のトラップができるなど、ライフサイエンス向けのものも装置も多く出てきており、アプリケーション主体である。
欧州	研究水準	◎	↗	どの分野でも個々に高いレベルにあったが、これまではバラバラであった。近年、EU主導で融合が図られており、レベルアップが著しい。
	技術開発水準	◎	↗	部品も含めて高い水準にある。各種装置メーカーも強い。日本の微細加工部品を取り入れているケースがあり、アッセンブリーも同様である。
	産業技術力	◎	↗	大手、ベンチャー共に非常にレベルが高い。東欧や旧ソ連の技術者が西欧にシフトして、活性化してきている。各国の各種ソフトウェアは東欧に集中する傾向が増加してきている。
中国	研究水準	△	↗	米国などで開発された各種装置の製造研究はされており、近年レベルが上がってきている。
	技術開発水準	△	↗	中国出身者が米国などで起業し、工場を中国におくケースが増えている。また、部品の製造工場が多く立ち上がり、全体として技術開発レベルが急激に上昇している。
	産業技術力	△	↗	同上。
韓国	研究水準	×	→	装置開発はほとんど行われていない。
	技術開発水準	×	→	装置開発はほとんど行われていない。
	産業技術力	×	→	装置開発はほとんど行われていない。

全体コメント：

光学顕微鏡を用いたイメージングは、各種の波長を用いたものがあり、特に赤外分光が多い。また、ラベル化した方法では蛍光法が多い。この他に、ラマン分光法や表面プラズモン共鳴 (SPR) を利用したものが、研究開発されている。

研究分野では、日本は近接場ラマン分光法では他国に対し優位に立っているが、その他の分野では他国の後を追っている感が否めない。米国は、各分野でトップレベルの研究状況であるが、これを欧州が近年猛烈に追い上げている。特に各分野での共同研究が、EU を主導に進められており、今後の動向が注目される。世界の工場中国は、やはり製造面での研究がなされてきており、品質の向上に寄与している。

技術開発では、日本は LED、検出器などの部品のレベルは高いが、装置部品として他国に供給し完成品に至っていないケースが目立つ。カメラなどの基盤技術からか、光学設計、また光学部品の製造レベル共に高いレベルにある。米国は各種の装置メーカーがあるが、アッセンブリーを中国に移しているケースが多く目立つ。ただし、これは汎用品に過ぎず、相変わらず軍事技術を背景にした部品開発や装置開発が自国で行われており、資金面での充実さからか、高いレベルにある。欧州は部品も含め高いレベルにあり、また各種の装置メーカーも強い。Leica 社 (独)、Carl Zeiss 社 (独)、Bruker 社 (独)、堀場 JOBIN YVON 社、WITec 社など数え上げれば切りがない。また、Philips 社 (オランダ) や Siemens AG 社 (独) など技術開発水準は高い。中国は、中国出身者が米国などで起業し、工場を中国におくケースが増えている。また、部品の製造工場が多く立ち上がり、全体として技術開発レベルが急激に上昇している。

産業技術力では、日本は蛍光顕微鏡で(株)ニコン、オリンパス(株)の製品が汎用品として世界に普及しているが、他にあまり大きな動きはない。米国は、軍事技術をバイオ分野に応用しているケースが目立ってきている。これらはマーケティングがきちんとされているため、ユーザの希望している機能がきちんと付いており、またアプリケーション主体である。欧州では、大手、ベンチャー共に非常にレベルが高い。東欧や旧ソ連の技術者が西欧にシフトして、活性化してきている。各国の各種ソフトは東欧に集中する傾向が増加してきている。中国は米国からの製造シフトなどで急速に上昇してきている。

韓国ではほとんどこの種の研究、技術開発は行われていない。特筆すべきは、上記以外の国の動向である。ウクライナ、ベラルーシなどでは、レーザー開発が進んでおり、イスラエルでは電子スピン共鳴法でのイメージング研究が行われている。このように、近年は世界各国から各種の技術開発や、部品の製造、開発が進んできており、世界の裾野が広がっている印象を受ける。また、例えばバイオや医療とイメージング装置の開発のような技術の融合が、研究レベルではなく技術開発レベルで各国共に産官学で推進されてきており、この分野で日本の立ち遅れが目立つ。さらに、日本の部品が各国の完成品に取り込まれている現状は憂慮すべきである。

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(4) 蛍光・発光バイオイメージング

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	生命科学における蛍光・発光バイオイメージングの研究者層は厚く、そのトップレベルが世界の最先端である（(独) 理化学研究所宮脇チーム ⁴ など）。しかし、新しい光学顕微鏡の開発に関する研究はあまり多くはない。光科学分野では、大学や民間企業において、超解像技術など新しい光学顕微鏡技術の基礎研究が進められているが、研究の規模が小さく、生命科学分野との連携が少ない。
	技術開発水準	○	→	蛍光顕微鏡では、横河電機(株)が開発したニポウディスク回転式共焦点ユニットは、画像取得速度が速く、生体試料観察に適した励起光導入をおこなう共焦点装置として世界的に極めて高い評価を受けている。発光イメージングに関しては、オリンパス(株)が微弱光イメージングに特化した顕微鏡システムを開発している。
	産業技術力	◎	→	(株)ニコン、オリンパス(株)の2大光学顕微鏡メーカーを有しており、産業技術力は高い。真空技術を要する高感度カメラで浜松ホトニクス(株)の評価は高い。
米国	研究水準	◎	↗	超解像技術の PALM 法や STORM 法、SIM 法などが米国で開発されている。物理分野から生命科学分野への参入および異分野間の連携研究が多いことが、光学顕微鏡開発の研究水準を極めて高い理由である。
	技術開発水準	○	→	冷却 CCD カメラ、レーザ、光学フィルターなど、蛍光・発光バイオイメージングに不可欠な技術開発能力は高い。また、創薬の高速スクリーニングなどに用いられる光学顕微鏡システム開発の水準は高い。
	産業技術力	○	→	日本あるいは欧州製の蛍光顕微鏡に組み込まれるレーザや高感度カメラ、蛍光顕微鏡の性能を左右する光学フィルターは多くの場合米国製であり、その品質は高い評価を得ている。
欧州	研究水準	◎	↗	超解像の STED 法や 3 次元生体深部観察の SPIM 法、DSLM 法は欧州で編み出された技術である。物理分野と生命科学の連携研究も進んでおり研究水準は世界的に最も高い。
	技術開発水準	◎	↗	大学や研究機関と民間企業の技術開発に関わる連携が進んでいるため、技術開発水準は非常に高い。STED は Leica 社 (独) が、PALM、SPIM は Carl Zeiss 社 (独) が市販品の開発をおこなっている。
	産業技術力	◎	→	Leica 社と Carl Zeiss 社の 2 大光学顕微鏡メーカーがあり、産業技術力は高い。また、冷却 CCD カメラ (Andor Technology 社) や、背面照射型 CCD チップ (e2v technologies 社 (英)) などが世界的に高い評価を得ている。
中国	研究水準	△	↗	バイオイメージング技術を導入しつつある。自国発の研究水準はまだ高くはない。
	技術開発水準	△	→	海外技術に依存している。
	産業技術力	×	→	バイオイメージング用顕微鏡を生産できる企業はない。
韓国	研究水準	△	↗	バイオイメージング技術を積極的に導入しつつあるが、自国発の研究水準はまだ高くはない。
	技術開発水準	△	→	海外技術に依存している。
	産業技術力	×	→	バイオイメージング用顕微鏡を生産できる企業はない。
<p>全体コメント： 蛍光タンパク質、発光タンパク質や量子ドット、有機系色素を蛍光プローブとするバイオイメージングでは、広い可視波長範囲にわたって収差補正された光学顕微鏡に加えて、高感度カメラ、分光用の干渉フィルター、レーザと、大規模画像データの処理技術が不可欠である。 日本は高い産業技術力をもつ光学顕微鏡メーカー、検出器メーカーをもつが、光学フィルターやレーザ、システム製品では米国に、共焦点顕微鏡や多光子顕微鏡、超解像顕微鏡などの新しい蛍光顕微鏡開発では欧州を追い形となっている。また、大規模画像処理システムでは欧米との間にかなりの後れがある。国際競争力を高めるためにはバイオイメージングプローブ開発と光学顕微鏡開発、ソフトウェア開発を連携させながら進めることのできる研究環境の整備が必要と思われるが、日本では、メーカー側にも研究機関側にもそのような環境が整備されていないのが現状である。</p>				

(注1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(注2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

2.6 試薬とプローブ分野

2.6.1 概観

本分野は主として細胞内や生体内でどのような現象が起こっているのかを分子レベルで明らかにするための技術開発分野である。そのアプローチは、機器の開発によるものではなく、機能性物質（有機分子、タンパク質、核酸、無機物質など）の開発に基づいている。本分野の成果は、2008年のノーベル化学賞を受賞した下村脩・米ボストン大名誉教授が発見したクラゲの緑色蛍光タンパク質（GFP）の様に、基礎生命科学研究に極めて大きなインパクトを与えると共に、疾患の画像診断試薬や体外診断薬などの供給を可能にする。さらに、創薬研究の各プロセスにも大いに貢献し、安全でよく効く薬の迅速かつ低コストでの開発に繋がる技術開発分野ともいえる。本分野は、光科学、有機化学、タンパク質工学、高分子化学、ナノ科学などの融合領域であり、様々な技術を有する研究者の参入により革新技術が生み出されている分野である。

試薬とプローブ分野の国際技術力比較を行うにあたり、当該分野を6つの中綱目に分類した。すなわち、(1) 蛍光タンパク質、(2) 有機蛍光試薬、(3) 量子ドット、(4) 生物発光タンパク質、(5) イメージングプローブ試薬、(6) 核酸試薬である。

詳細は、次章の「中綱目ごとの比較」で述べるが、全般的にみると、当該分野において我が国は、基礎研究においては米国、欧州に比肩しているものの、その産業応用については優位ではなく、今後の研究戦略が各国の今後の国際技術力に大きく影響すると思われる。

蛍光タンパク質は、日本、米国、欧州の特定の研究チームで精力的に開発研究が行われており、いずれも高い技術水準を有している。蛍光タンパク質の応用研究については米国では数多くの研究チームとベンチャー企業が取り組んでいるのに対して、我が国では限定的である。

有機蛍光試薬については、日本と米国の研究チームの技術力が他を圧倒している。産業応用についても両国で着実に進展している、特に生体イメージングへの応用が期待される。

量子ドットの問題は日本で提案されたものである。日本、米国、欧州で盛んに研究されている。中国でも急速に研究が進展している。産業応用については米国の数社のベンチャー企業が牽引している。生体イメージングへの応用が期待され、生体毒性の問題を克服する研究、生体透過性の高い近赤外光の量子ドットの開発研究が進んでいる。

新しい生物発光タンパク質の開発研究は日本の特定の研究チームで盛んに行われている。米国と欧州ではかつて盛んであった基礎研究が低調になりつつある。生物発光タンパク質を用いたアッセイキットなどの産業応用については日本、米国で盛んに行われおり、欧州企業でも実用的な製品が生み出されている。

イメージングプローブについては米国がリードしており、日本、欧州でも質の高い研究成果が上がっている。産業応用についても同様に、米国に次いで、日本、欧州で成果が上がっている。特に蛍光タンパク質を用いたイメージング

プローブについては、蛍光タンパク質の産業応用について妥当なライセンス料を設定する国産企業が台頭していることもあり、我が国においても、その産業応用が急速に進む土壌がある。

核酸試薬も先端医療の観点から期待が大きい。日本と米国の研究チームで盛んに開発研究が行われている。しかし産業応用については、米国の独断場となっている。

2.6.2 中綱目ごとの比較

(1) 蛍光タンパク質

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	独理化学研究所の宮脇チームを中心として、蛍光タンパク質そのものの開発や新しい応用方法の開発などに取り組む研究者が比較的多く、技術レベルは高い。しかし、一般ユーザとしての大多数の研究者は、原理を十分に理解しておらず、使いこなさきれていないところがあるため、開発に携わるチームと使うチームでの技術レベルの差が、かなり広がりつつあるかもしれない。
	技術開発水準	○	↗	蛍光タンパク質をオリジナルに研究・開発している企業は、(株)医学生物研究所 (MBL) の関係会社である(有) Amalgaam 社の他にはなく、海外製品の販売のみ行っている企業が多い。しかし、MBL / Amalgaam 社の研究水準はかなり高く、新規性の高い製品が開発されている。
	産業技術力	○	→	MBL / Amalgaam 社の製品には新規性の高い高水準なものもあるが、必ずしもユーザ側が使いこなさきれていない面があるため、販売実績や普及の面など市場の方がついて行けていない面がある。
米国	研究水準	◎	↗	2008 年にノーベル化学賞を受賞した Roger Y. Tsien 博士のチームを中心として、非常にレベルの高い研究が展開されている。また、蛍光タンパク質を使いこなすという点においても、様々な新規技術の開発に取り組んでいるチームも多く、我が国よりはレベルが高いと考えられる。2008 年からは蛍光寿命測定を生かした論文が急増しており、世界の動きを圧倒的にリードしている。
	技術開発水準	◎	↗	例え 1 種類ではあっても、独自の蛍光タンパク質やそれに基づいた測定キットなどを開発している企業もあり、レベルは高い。必ずしも企業そのもので開発に成功する訳ではないが、研究者の開発したシーズをいち早く取り入れて製品化することに関しては非常に積極的で、実際にスピードも早い。生きた哺乳動物での蛍光タンパク質イメージングの独占的な特許を占有しているため、関連する装置開発も含めて圧倒的な優位に立っている。
	産業技術力	◎	↗	特に生きた哺乳動物での <i>in vivo</i> イメージングにおいては、米国の Stanford 大学の「哺乳動物中の発光複合体の非侵襲的局在化」の強力な特許が成立しているため、他のあらゆる企業が排斥されており、創薬などを旨とした動物実験においては米国が圧倒的に有利である。
欧州	研究水準	◎	↗	ロシアの Sergey A. Lukyanov のチームを中心として、早くから蛍光タンパク質の開発に取り組んでおり、技術レベルも高い水準にある。しかしそれ以外の国には有力な研究チームは見当たらない。
	技術開発水準	○	→	ロシアの Evrogen 社が唯一積極的に新規蛍光タンパク質、改良型蛍光タンパク質の開発と商品化に取り組んでいるが、他には有力な企業は見当たらない。Evrogen 社の製品の技術水準は高い。
	産業技術力	○	→	ロシアの Evrogen 社のみであり、他に有力な企業は見当たらない。
中国	研究水準	△	→	一部には、新規な蛍光タンパク質の発見の報告例はあるが、必ずしも技術レベルは高くはない。
	技術開発水準	×	→	蛍光タンパク質の開発に取り組んでいると思われる企業は見当たらない。
	産業技術力	×	→	蛍光タンパク質の開発に取り組んでいると思われる企業は見当たらない。
韓国	研究水準	×	→	蛍光タンパク質の開発に取り組んでいると思われるチームは見当たらない。
	技術開発水準	×	→	蛍光タンパク質の開発に取り組んでいると思われる企業は見当たらない。
	産業技術力	×	→	蛍光タンパク質の開発に取り組んでいると思われる企業は見当たらない。

全体コメント：

蛍光タンパク質に関する研究では、1) 蛍光タンパク質そのものを開発する研究チーム、2) 応用方法の開発に取り組むチーム、3) 大多数の一般ユーザ、に分けて考えた方が正確に評価しやすい。まず、1) の蛍光タンパク質そのものの開発では、宮脇 (日)、Tsien (米)、Lukyanov (露) が 3 大拠点であり、非常に高い研究レベルで早くから取り組んでいる。この点に関して我が国は高い技術水準にある。しかし、2) に関しては、米国では非常に研究者の層が厚く新規性の高い開発に取り組む研究者や企業が多いのに対して、我が国では一部の研究者に限定されている感があり、企業に至ってはさらに限定されてしまう。こうした状況を招いた原因として、最初に発見された蛍光タンパク質 GFP にあまりにも高額なライセンス料が設定されたため、産業応用の後れが発生したことが考えられる。現在では MBL / Amalgaam 社から妥当な金額でライセンスが可能であり、創薬スクリーニングなど今後重要になる分野であるだけに、2) の層の研究者や企業が増えてくることが重要である。2008 年の下村博士のノーベル賞を期に、我が国でも技術開発を正当に評価し研究支援を行うことが必須だと思われる。3) に関しては、単純なキットと同じ感覚で「よくわからないまま使っている」研究者が多いように思われる。これは蛍光タンパク質に限ったことではなく、顕微鏡による観察技術そのものの教育不足によるところが大きい。1) や 2) の層の研究者や企業を排出するためには、まず 3) の層の生命科学研究者に高い水準の再教育を施す政策が必須である。

蛍光タンパク質がその威力を発揮しやすい *in vivo* イメージングに関して、ヨーロッパでは動物実験が認められない国が多いため後れ気味にならざるをえず、日本とアメリカはこの点で有利である。また、哺乳動物の蛍光・発光イメージングに関しては Stanford 大学の「哺乳動物中の発光複合体の非侵襲的局在化」の極めて強力な特許が成立しており、Xenogen 社以外のあらゆる企業が排斥されている状況のため、圧倒的に米国が有利である。ただし、この分野では台湾がカルタヘナ条約を批准しておらず自由に動物実験が行える環境にあるなど、今後蛍光タンパク質の応用の面では中国などの研究水準が上がってくる可能性はあるかもしれない。

(2) 有機蛍光試薬

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	近年、光化学を基盤にした新規色素開発が盛んに研究されている。特に発光原理に基づく色素開発の進展が見られ、有機蛍光試薬の分子デザインが可能となりつつある。
	技術開発水準	○	↗	上記のような研究水準の向上に底上げされて、新規の色素開発水準は着実にレベルアップしている。今後の課題としては、個体イメージングに使用可能な色素開発があげられるが、近年中に近赤外で安定に蛍光を発する有機分子も開発されるであろう。
	産業技術力	○	→	現時点では、実用化できる新規の色素は稀である。しかし、研究・技術開発の推進によって、本当に診断や機能解析に使うことができる色素開発が今後可能となると予想される。
米国	研究水準	◎	↗	基礎的な色素開発においては、近年我が国のレベルは米国の研究水準を凌駕しているが、応用可能な技術においては、米国がリードしている分野も多い。
	技術開発水準	◎	↗	産業界と基礎科学研究や臨床応用研究とのタイアップによって、実用化のスペックが明確になりつつあり、技術開発基準の情報において一日の長がある。
	産業技術力	○	→	産業化においては、基礎研究とのギャップは小さくない。特に近赤外色素においては基本的に Cy 色素シリーズを凌駕するものが出てきていない。
欧州	研究水準	○	↘	歴史的には、ドイツにおける色素技術は世界をリードしてきた。現在においては、盛んに研究されているとはいえない。
	技術開発水準	○	→	実用面における進展は大きい。
	産業技術力	○	→	特にドイツ・英国・スイスにおいて大手製薬企業からベンチャー企業に至るまで、色素を用いたスクリーニングを売りにする会社は多く、オンリーワンの技術をもつ企業が多い。
中国	研究水準	△	↗	独自の技術という意味では、まだまだ発展途上である。しかし、既存の色素を改良する研究は盛んであり、急速にレベルアップされている。
	技術開発水準	○	→	技術的に大きく進展したものは少ない。
	産業技術力	△	↗	産業面と基礎研究のタイアップは非常に盛んであり、この底上げによって分野が進展する可能性がある。
韓国	研究水準	△	↗	基礎研究のレベルは高いとはいえない。しかし、研究人口が急速に増えており近未来には大きく進展する可能性はある。
	技術開発水準	○	→	技術的に革新的なものはまだ報告されていない。
	産業技術力	△	→	産業面とのつながりは大きくはない。基礎化学と臨床医学のつながりは大きくなっている。
<p>全体コメント： 有機蛍光色素開発は近年、光化学をベースとした基礎研究において大きな進展があった。この進展によって、色素の分子デザインに多くのフィードバックがもたらされている。しかし、肝心の色素リード化合物においては新規のもの報告は少ない。現状では、リード化合物が見つかり、改良色素が多く開発されるが、リード化合物の効率的探索法は開発されていない。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(3) 量子ドット

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	量子ドットは日本で提案されたものであり、半導体、量子レーザ、量子コンピュータを目指した研究では世界のトップである。また、量子ドットのバイオ分子イメージングについては、産総研、名古屋大学、東北大学などで進展しており、細胞イメージング、 <i>in vivo</i> イメージングともに世界トップレベルである。
	技術開発水準	○	→	量子レーザを目指した量子ドットの技術開発力では世界トップである。しかし、バイオ分子イメージング用の量子ドットの開発においては、材料にカドミウムなどの重金属が入っており、環境汚染の規制の問題で、企業における研究開発は進んでいない。
	産業技術力	△	→	分子イメージング用の量子ドットについては、市販している企業はないために、産業技術としては後れている。
米国	研究水準	◎	↗	量子ドットのバイオ分子イメージングにおいては世界のトップである。特に、NIH・NCIがサポートして全米8箇所に設置されたがんナノテクノロジー研究のCOEにおいて、 <i>in vivo</i> および臨床研究を目指した研究開発が大きく進展している。
	技術開発水準	◎	↗	現在、数社のベンチャー企業がバイオ分子イメージングのための量子ドットを市販している。量子ドットそのものの特性を高めるだけでなく、表面処理技術が高く、幅広い分野に応用可能な量子ドットが開発されている。
	産業技術力	○	↗	すでに、多くの応用が可能な量子ドットが市販されており、産業技術力は高い。
欧州	研究水準	○	↗	量子ドットを用いたバイオ分子イメージングは、ドイツをはじめ複数の大学・研究機関で研究が進展している。しかし、細胞レベルのイメージングが主であり、 <i>in vivo</i> イメージングおよび臨床応用は現在進みつつある状況である。
	技術開発水準	△	→	バイオ分子イメージング用の量子ドットを開発している企業は非常に少なく、技術開発力も日米に比べると後れている。
	産業技術力	△	→	産業技術力も日米と比較すると後れている。
中国	研究水準	○	↗	大学などで量子ドットを用いたバイオ分子イメージングの研究が開始されており、日米と比較すると後れていたが、最近、論文数が急速に増加しつつある。
	技術開発水準	×	→	量子ドットの市販を目指して開発している企業はない。
	産業技術力	×	→	量子ドットの市販を目指して開発している企業はない。
韓国	研究水準	△	→	大学・研究機関で量子ドットを用いたバイオ分子イメージングの研究が進められているが、日米と比較するとまだ後れている。
	技術開発水準	△	→	企業内で一部、量子ドットの開発が行われているが、技術開発水準はまだ低い。
	産業技術力	×	→	量子ドットの市販を目指して開発している企業はない。
<p>全体コメント： 量子ドットの量子レーザ、量子コンピュータ研究では日米が世界をリードしている。 バイオ分子イメージングの領域では、米国が研究開発の先陣を切ったために、その質量ともに世界をリードしている。しかし、最近、日欧でも研究が盛んになってきている。ただし、量子ドットは、生体に対して毒性を有する材料で開発されているために、臨床応用が後れている。今後は、生体に対して毒性の低い材料での高性能な量子ドットの開発および量子ドットと生体分子などのコンジュゲートの開発が重要視されている。また、動物内の深部イメージングのための近赤外励起・近赤外蛍光の量子ドット開発が重要視されている。さらに、量子レーザ用に開発された技術のバイオ分子イメージングへの応用が期待される。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(4) 生物発光タンパク質

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	下村脩博士の研究に代表されるように、潜在的に研究水準が高く、生物発光タンパク質の基礎、応用研究が盛んである。新規の生物発光系の研究、プローブの開発は世界をリードする力をもっている。特に、NEDO や JST プロジェクトで取り上げられたことで、若手研究者が先導的に研究を進めている。産総研の多色発光プローブ、東大グループのスプリットアッセイなどが代表的な例である。
	技術開発水準	◎	→	生物発光タンパク質プローブの製品化、発光プローブを利用した種々のアッセイキットの開発およびそれを支えるハード開発など、バランスよく行われている。米国とほぼ同等の技術開発水準である。
	産業技術力	○	↗	生物発光タンパク質を利用した産業はこれまで国内市場に限られていた。これは基本特許の問題や製品の差別化が問題であった。市場の大きさを考える時、米国をマーケットとした産業技術の展開が重要であり、上昇傾向を支えるための支援などが重要である。
米国	研究水準	○	→	欧州と同様に、かつての生物発光タンパク質の基礎研究を維持する人材が減少、基盤研究の水準は低下しつつある。よって基礎研究でのブレークスルーが見られない。しかしながら、生物発光タンパク質プローブを利用したイメージングなどの応用研究は世界の最先端である。
	技術開発水準	◎	→	ベンチャー企業や研究支援企業を中心に、生物発光タンパク質プローブの製品化、発光プローブを利用した種々のアッセイキットの開発などは高い技術開発水準にある。
	産業技術力	◎	→	ベンチャー企業や研究支援企業を中心に、生物発光タンパク質プローブの製品化、発光プローブを利用した種々のアッセイキットの開発や、さらには発光プローブを導入生物の製品化など、製薬会社などのニーズに合わせた高い産業技術力がある。
欧州	研究水準	○	↘	生物発光タンパク質の研究はドイツ、イタリア、ロシアなどの研究者が中心で 10 年前に比べると欧州全体に低調であり、研究者の高齢化が問題となっている。また、一部の研究者が米国などに移動するなど空洞化も問題である。
	技術開発水準	○	→	発光タンパク質イクオリンを用いた創薬（イタリア）、バクテリア発光を用いた環境計測キット（イギリス）など、ベンチャー企業を中心に実用的な技術開発が行われ、製品が生み出されている。また、これを支えるハードの開発も盛んであり、ハイスループット分析など実用が重視されている。
	産業技術力	○	→	生物発光タンパク質の遺伝子レベルでの知財化が日本、米国に比べて低調であり、産業技術力が弱い。新規の技術を生み出す力はないが、これまでの技術力で製品が生み出されている。
中国	研究水準	×	→	化学発光物質に比して生物発光タンパク質の研究は少ない。今後、欧米で活躍する中国人研究者が帰国後、研究を開始する可能性がある。また発光測定装置は着実に売り上げを伸ばしている。
	技術開発水準	×	→	生物発光タンパク質プローブおよびプローブ導入キットなどの開発を行う企業はない。
	産業技術力	×	→	生物発光タンパク質プローブおよびプローブ導入キットなどの開発を行う企業はない。
韓国	研究水準	△	↗	生物発光タンパク質プローブを用いた基礎研究が注目され、日本製イメージング装置などが購入されている。今後、欧米で活躍する韓国人研究者の帰国により、研究水準は向上する可能性大である。
	技術開発水準	△	→	生物発光タンパク質プローブ導入キットなどの開発を行う企業はないが、可能性はある。
	産業技術力	×	→	生物発光タンパク質プローブおよびプローブ導入キットなどの開発を行う企業はない。

全体コメント：

生物発光タンパク質の研究開発を考える時、基礎研究と応用研究のバランスが重要である。つまり、新規の発光システムを発見した場合、知財化して、それを利用したキットなどを作れば、大きな市場で技術的な優位を保てることになる。その一つの例として、ホタルの発光酵素ルシフェラーゼが挙げられる。ルシフェラーゼは米国カリフォルニア大学の特許であり、これを利用した企業（米国 P 社）の製品が 10 年以上にわたり世界市場で優位性を保っている。

現在、実用段階にある生物発光タンパク質群は、ホタル、バクテリア、ウミシイタケ、発光クラゲ、そしてウミホタル由来のものである。米国はホタルやウミシイタケなどを中心に産業応用を進めているが、これらの特許期限が近づきつつあり、次なる戦略が求められている。基礎研究の衰退と共に、将来的には楽観できない状況である。一方、日本は基礎研究と応用研究のバランスがよく、K 社がホタルの発光系を利用したキットなどで実績をもつ他に、公的な機関で生まれた基礎研究の成果が応用研究、製品化に結びついている。米国のホタルなどの特許の問題をクリアし、世界的な市場にどのようにアプローチするかが問題である。ベンチャー企業などの開発により、社会のニーズを的確につかむことが重要であろう。また、ウミホタル発光系は日本が独自に特許構築してきた技術であり、基礎と応用研究、製品化研究の融合が世界戦略には重要となろう。大いに期待できる。

欧州はハード中心で、生物発光タンパク質を上手く展開できないが、一部で創薬研究との融合が見られる。韓国は近年、生物発光に関心が集まっているが、大学レベルに限定される。また、中国に進展はみられない。これは、生物発光タンパク質研究の基礎研究の下地が無いためである。2008 年ノーベル化学賞の下村脩に代表される基礎研究の成果があったゆえの日本の技術力、研究水準である。

(5) イメージングプローブ試薬

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	蛍光プローブのみならず、生物発光プローブ、MRI プローブ、PET プローブが、複数の研究グループにより開発されており、その研究はいずれも極めて高いレベルにある。
	技術開発水準	○	↗	蛍光プローブ、生物発光プローブ、MRI プローブ、PET プローブが開発されている。大学などとの共同で技術開発を進めている。
	産業技術力	○	→	国内企業という性質上、サポート力は高い。先端的な質の高い製品を供給している企業も散見されるが、受託開発などによりユーザのニーズに応えるほどの企業体力はない。
米国	研究水準	◎	↗	1980 年代より米国で始まった蛍光プローブの開発以来、当該分野の研究を先導している。蛍光プローブ、生物発光プローブ、MRI プローブ、超音波イメージングプローブ、PET プローブなどが、複数の研究グループにより開発されている。
	技術開発水準	◎	↗	蛍光プローブの開発研究を中心として、生物発光プローブ、MRI プローブ、超音波イメージングプローブ、PET プローブなどについても、複数の企業により開発されている。大学などとの共同で技術開発を進めている企業が多い。
	産業技術力	◎	↗	全体として、先端的な質の高い製品を数多く供給している。受託開発を行っている企業もある。顧客のニーズにあわせた製品開発においても力を発揮している。
欧州	研究水準	○	↗	特に蛍光プローブの開発研究がいくつかの研究グループにより近年盛んになっている。その研究は極めて高いレベルにある。
	技術開発水準	○	↗	蛍光プローブの開発研究を精力的に進めている企業がある。大学などとの共同で技術開発を進めている。
	産業技術力	○	→	先端的な質の高い製品を供給している企業も散見される。受託開発などを行っている企業もある。
中国	研究水準	△	→	欧米でのポストドクターを経験した研究者を中心に当該分野の研究が始まっており、質の高い成果も見られる。
	技術開発水準	×	→	イメージングプローブ試薬の開発を行っている企業はない。
	産業技術力	×	→	イメージングプローブ試薬の開発を行っている企業はない。
韓国	研究水準	△	↗	欧米でのポストドクターを経験した研究者を中心に当該分野の研究が始まっており、質の高い研究成果が一定の頻度で発表される研究レベルにある。
	技術開発水準	×	→	イメージングプローブ試薬の開発を行っている企業はない。
	産業技術力	×	→	イメージングプローブ試薬の開発を行っている企業はない。
<p>全体コメント： 比較的新しい技術分野である。基礎生命科学研究から臨床診断まで、多岐にわたる分野においてイメージング試薬は求められており、かつこれが適用される評価系も、細胞、マウス、ヒトなど様々である。蛍光プローブ、生物発光プローブ、MRI プローブ、超音波イメージングプローブ、PET プローブなど、様々なプローブについての研究が進んでいる。総合的に見て、現状では米国が先導的役割を果たしており、日本と欧州がそれに続くべく活発な研究を展開している分野といえる。 オワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質 (avGFP) の発見以来、特に蛍光プローブに関する研究例は多い。しかし、avGFP の特許を有する米国企業がその特許使用料を極めて高く設定していたため、avGFP を用いた蛍光プローブの実用化は後れていた。近年、avGFP 以外にも様々な蛍光特性を有する蛍光タンパク質が爆発的な勢いで発見され、これが日本、ロシア、米国などの企業によって実用化されてきている。確かに「新しい蛍光タンパク質は急速に実用化が進んでいるが、これを用いた蛍光プローブの実用化はまだ限定的である」というのが現状であるが、蛍光プローブ自体の研究は特に日本と米国においてかなり進んでいるため、その開発研究が実用化されるのは近いであろう。蛍光プローブについては、蛍光タンパク質を用いたもの以外にも、有機蛍光試薬、ペプチドなどのハイブリッド試薬、量子ドットを用いた試薬が開発されているが、これらについては、欧米の企業と日本の企業により、近年実用化がかなり進んでいる。 蛍光プローブ以外では、臨床診断に有利な超音波イメージングプローブの実用化が米国の企業により実用化されている。MRI プローブと PET プローブの研究開発については、世界中で国家プロジェクトが進んでおり、近い将来、上梓されることが予想される。疾患モデルマウスでのイメージングに有利な生物発光プローブについても、米国と日本で研究が進んでおり、近年の数々の生物発光タンパク質の発見が、その研究に拍車をかけている。</p>				

(註 1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
 (註 2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(6) 核酸試薬

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	DNAの局所構造を見分けて結合・発色する有機試薬やDNA担持ナノ粒子の非架橋凝集を利用した精密遺伝子判定法など、独創的な研究が進められており、その水準は国際的に見て高い。
	技術開発水準	△	→	日本で提案された核酸試薬・核酸関連試薬は必ずしも技術として確立されてはならず、開発水準は十分高いとはいえない。シーズ側の努力が足りない半面、産業側がリスクテイクしない体質がある。
	産業技術力	△	→	もっとも基本的なDNAチップ一つをとっても、国際競争力をもった産業技術としては育っていない。基本概念は米国からの輸入がほとんどである。生物と物理化学と工学を一体化した理解が乏しい。
米国	研究水準	◎	↗	引き続き、分野のリーダーであり続けるであろう。今後はDNA折り紙などのナノ構造体が新たな核酸試薬の展開に結びつくことが考えられる。それに限らず、核酸試薬への取組は極めて活発である。
	技術開発水準	◎	↗	米国の優れているところは、単にアイデアやその検証を実験室レベルにとどめるのではなく、徹底的にプラクティカルな応用へと結びつける努力を惜しまない点である。
	産業技術力	◎	↗	ここ10年はライフサイエンス系の計測技術や装置について、高い産業技術力を誇ってきた。ベンチャー企業などのチャレンジも引き続き活発である。今後のトレンドは未知数である。
欧州	研究水準	△	→	核酸試薬の分野では、新しい概念や物質の提案という点では欧州は必ずしも積極的には見えない。
	技術開発水準	△	→	核酸試薬の分野では、欧州の技術開発水準は米国に比べると見劣りがするというのが実感である。しかし、核酸分離などの基礎的バイオテクノロジーについては歴史的な蓄積がある。
	産業技術力	△	→	核酸試薬の分野では米国と比べて活発には見えない。上記と同様、核酸分離などの基本的なバイオテクノロジーについては敵視的に優位性がある。
中国	研究水準	△	→	核酸試薬分野に多くの大学研究者が参画してきているが、米国の先導研究のちょっとした改良や速報展開的な研究がほとんどであり、みるべきものは少ない。
	技術開発水準	△	→	米国追従型であり、特にみるべきものは少ない。
	産業技術力	×	→	再現性や安全性などを含め、しっかりした産業技術が育つ環境にはない。
韓国	研究水準	△	→	米国発の研究の後追いや改良が目立つ。特にインパクトのある提案は核酸試薬に関する限りは認められない。
	技術開発水準	○	↗	電子産業や半導体産業を中心に計測の基礎となる技術開発力には定評があり、十分なポテンシャルをもつ。核酸試薬に関連したナノバイオテクノロジーでの技術開発に期待がもたれる。
	産業技術力	△	↗	産業としてはまだ育ってきていない。

全体コメント：
 核酸試薬といえば、狭義にとらえれば、モレキュラービーコンならびにアプタマー試薬が思い浮かぶであろう。前者は遺伝子配列を認識し、その情報を蛍光として出す、遺伝子診断試薬が目される。今も精力的に研究が進んでいる。後者は分子進化工学的手法で、特定の有機分子に選択的に結合する、いわば第二の抗体の役割が期待できる物質である。このほか、アンチセンス試薬やsiRNAも広義の核酸試薬であるが、今回の計測技術に絞った調査では含めないことにした。
 一方、核酸を表面に固定したナノ粒子も広い意味では、核酸試薬に分類できよう。DNA担持金ナノ粒子は米国グループの独壇場であったが、これらと独立に日本で新しい遺伝子診断原理が開発されている。これは粒子の非架橋凝集に基づくものであり、1塩基の変異を誤りなく識別できるという点に特色があるとともに、いくつかの点で米国流を凌駕している。またDNAと合成ポリマーとの複合体は、アフィニティー電気泳動分離による遺伝子一塩基多型に威力を発揮する。
 このように、核酸に機能をもった小分子を結合させるいわゆるプローブ化学に加え、今後は高分子やナノ粒子を結合させ、新たな機能を引き出す工夫が必要である。
 核酸試薬の分野は、現時点では、米国の独壇場であり、またその成果はアジアや欧州に波及している。いくつかベンチャーレベルで実用化研究が進んでいる段階である。核酸試薬はまだ開発途上の技術であり、産業として育っていくかどうかについては議論が分かれている。しかし、先進医療の観点からは期待が大きく、単に市場規模やビジネスモデルの問題だけで判断すべきではないと考えられる。アイデアや概念検証の段階についていえば日本には面白い研究がたくさんあり、今後ブレイクすることが期待できる。

- (注1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
- (注2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

2.7 複合分析法分野

2.7.1 概観

複合分析法は、既存の計測技術を直接結びつけたり（ハイフネーテッド分析）、マイクロチップ分析法やマイクロアレイ法などのように半導体微細加工技術を用いて既存計測技術をマイクロ化したりすることで、計測・分析能力を著しく高めるような方法である。ゲノム解析など、既存の計測技術単独では対応できないほど対象物の種類が多く、しかもそのダイナミクスレンジ（濃度の範囲）が広い、新たな研究分野が拡大するにつれて開発された分析法である。

当該分析法は、最近特に重要視されてきた、ゲノム解析、プロテオーム解析などの大規模生体分子解析、創薬における超高性能スクリーニング、また今後重要性が高まる iPS 細胞など幹細胞の機能性・安全性評価など、各国が国家プロジェクトとして国力をあげて取り組んでいる研究課題の解決に必要な計測技術となっており、当該分野の国際技術力は、国の研究戦略を如実に反映している。

複合分析法分野の国際技術力比較を行うにあたり、複合分析法分野において、現時点で最も重要な 5 つの中綱目に分類した。すなわち、(1) ハイフネーテッド分析、(2) マイクロチップ分析、(3) ハイスループットスクリーニング、(4) マイクロアレイ、(5) DNA シークエンシングである。

詳細は、次章の「中綱目ごとの比較」で述べるが、全般的にみると、日本が国家プロジェクトとして注力している分野は、米欧と比較して優勢あるいは対等な技術力を有していることが明らかであるが、分野によっては、日本の国家プロジェクト終了とともに国際技術力が米欧と比較して低下しているものもある。

ハイフネーテッド分析は、プロテオミクス解析・メタボロミクス解析などで極めて重要な方法である。(株)島津製作所・田中耕一氏のノーベル賞に代表されるように、日本は、ハイフネーテッド分析の基盤となる質量分析技術で非常に高い国際技術力をもつ。しかし、プロテオミクス解析のような大規模解析においては、国家プロジェクトとして大型予算を投入している米欧に対して競争力が低下しつつある。

マイクロチップ分析・マイクロアレイ法は、ゲノム解析・プロテオミクス解析の実現や iPS 細胞などの機能・安全性評価において単一細胞レベルの計測を可能にする重要技術である。日本は、国家プロジェクトが進められていた 2000-2006 年には、米欧に対して優位性を保っていた。しかし、国家プロジェクト終了後、装置開発のスピードが鈍化し、米欧と比較して技術力が若干低下し始めた。さらに、中国・韓国が国家プロジェクトを最近開始しているので、今後の動向を注視する必要がある。iPS 細胞研究などで優位性を保つためにも、今後注力が必要な分野の一つである。

DNA シークエンシング法において、日本ではヒトゲノム解析計画進行中に、(株)日立製作所・神原秀記博士が開発したキャピラリーアレイ技術により、米欧に対して技術的優位性を保っていた。しかし、次世代 DNA シークエンシング

法の開発において、米国が大型予算を投入したのに対して、日欧においては、組織的な技術開発が行われなかったために、現在では米国が優位にたっている。今後、次々世代 DNA シークエンシング法の開発においては、日本でも国家プロジェクトを組織するなど、再度、米欧に対する優位性をもたらすような技術開発が期待される。

創薬におけるハイスループットスクリーニング（HTS）法において、日本は米欧に対して優位性が低下している。しかし、創薬研究の進展のためにも今後、重要性が高まる分野である。

2.7.2 中綱目ごとの比較

(1-1) ハイフネーテッド分析（プロテオミクス解析・メタボロミクス解析）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↘	シリカモノリスカラム開発や CE、キャピラリー LC の伝統があり、研究水準は高いが、応用研究では欧米の後塵を拝している。グラント規模により、大型機器の研究室単位での購入が困難であるからと考えられる。
	技術開発水準	○	→	LC、MS ともそれぞれのパーツではレベルが高いが、相乗効果が薄い。ソフトウェアの面でも後れている。ニーズに対する対応が鈍く、もしくは遅く、自己満足的な開発品が多い。
	産業技術力	△	→	装置を外資メーカーに頼らざるを得ず、その場合には日本支社のユーザーサポート力は非常に貧しい。国内メーカーもユーザと機器開発者との距離が遠く、ニーズを生かした製品開発が進んでいない。
米国	研究水準	◎	↗	大学と装置メーカーが共同で装置開発を行っているケースが多い。プロトタイプ装置から最新の応用研究が生まれ、それが新型装置のプロモーションにつながるというよい流れができています。
	技術開発水準	○	↗	ユーザと機器開発者との距離が近く、共同研究も多い。
	産業技術力	○	→	ニーズにフィットした製品開発を行い、市場規模の拡大に貢献している。
欧州	研究水準	◎	↗	大学と装置メーカーが共同で装置開発を行っているケースが多い。プロトタイプ装置から最新の応用研究が生まれ、それが新型装置のプロモーションにつながるというよい流れができています。
	技術開発水準	◎	→	ユーザと機器開発者との距離が近く、共同研究も多い。学会などでも機器開発者が積極的に発表しており、それがプロモーションにもつながっている。
	産業技術力	◎	→	ニーズにフィットした製品開発を行い、市場規模の拡大に貢献している。モノリスカラム、UPLC カラムなどの新製品開発およびオービトラップ型 MS などの新型 MS の市場への供給など、生産技術力では世界の先陣を切っている。EU 内、米国との人材の流動性も高く、ユーザに対する情報提供も迅速。
中国	研究水準	△	→	装置開発はほとんど行われておらず、応用研究が中心。レベルはそれほど高くないが、国家予算をつぎ込んでオミクス関連拠点を立ち上げており、大型装置の配備が進んでいる。国際会議の自国への招聘も盛ん。
	技術開発水準	×	→	装置開発を行っている企業はない。
	産業技術力	×	→	装置開発を行っている企業はない。
韓国	研究水準	○	→	装置開発はほとんど行われていない。プロテオミクスでは延世大学校（Yonsei University）に拠点があり、大型装置が配備されている。応用研究を中心に、盛んに研究が行われている。
	技術開発水準	×	→	装置開発を行っている企業はない。
	産業技術力	×	↗	装置開発を行っている企業はない。

全体コメント：

ハイフネーテッド分析は分離分析と構造解析法の組み合わせが主流であり、GC-MS、LC-NMR、LC-MS、CE-MS などがある。2003 年以降の発表論文数および特許出願数を年毎に解析したところ（PubMed⁵ および Scirus⁶ を使用）、もっとも汎用されている GC-MS は論文数、特許数ともすでに横ばいであり、技術的には安定期に入ったと考えられる。一方、LC-NMR は論文数・特許数とも減少傾向にあり、数自体も GC-MS の 100 分の 1 以下で、衰退傾向が認められる。LC-MS は論文数、特許数とも上昇傾向にあり、特に直近 2 年の特許数は GC-MS の 2 倍以上（論文数はほぼ同等）となっている。これは、薬物動態分析や食品分析などでニーズの高い高速分析のための超高压 HPLC（UPLC）やプロテオミクス、メタボロミクスなどで使われるナノ LC を用いた LC-MS の技術開発とその応用研究が盛んなためと考えられる。一方、同じく微量分析である CE-MS は、2003 年以前は proteomics LC-MS とほぼ同等であったが、その後は横ばい傾向が続き、直近 2 年では約 1/5 程度となっている。日本発の技術として CE-MS ベースのメタボロミクスがあるが、装置自体の浸透度は低い。これは CE の装置メーカーが相次いで製造販売を中止し、残ったメーカー（Agilent Technologies など）も LC-MS の開発、販売に力を入れているためと考えられる。以上の現状を鑑み、上記の表については、LC-MS を中心にして評価を行った。欧州については、イギリス、フランス、スペイン、ドイツ、オランダを主として評価した。

- (註 1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
 (註 2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
 6 <http://www.scirus.com/>

(1-2) ハイフネーテッド分析（メタロミクス解析・オミックス解析）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	オミックス研究の進展により、応用研究を中心に LC-MS の論文数が増えている。また、先端計測分析技術・機器開発事業などで独創的な分析機器開発も進んでいる。
	技術開発水準	○	→	装置面での技術開発は周辺技術の進展とともに進んでいる。産官学での共同開発・技術交流も盛んになってきたが、欧米ほどではなく、さらに強力な体制作りが必要と思われる。
	産業技術力	○	→	装置開発のための技術力は十分に備えていると思われるが、装置の使いやすさ、開発速度、営業力において、米国と比較してインパクトに欠ける。
米国	研究水準	◎	↗	基礎研究とアプリケーションの開拓の両面で世界をリードしている。メーカーとの共同開発体制が整っているのが強みである。
	技術開発水準	◎	↗	ソフトウェアの開発も含めて、ユーザの視点にたった装置開発が行われている。特に、大学とメーカーが共同で技術開発を行っている場合が多い。
	産業技術力	◎	→	ユーザが欲する装置をタイムリーに販売し、大きなシェアを確保している。
欧州	研究水準	◎	↗	ドイツ、スペイン、英国、北欧など各国の主要研究機関で基礎から応用にわたって着実な研究が展開されており、全体として高いレベルにある。
	技術開発水準	○	→	従来法の改善・改良を中心として技術開発が進められており、一定の水準が保たれている。
	産業技術力	◎	→	大学などの主要研究機関との連携もしっかりしており、装置開発のための技術力を十分に備えていると思われる。
中国	研究水準	○	↗	独創的な研究は少ないが、アプリケーション面を中心に研究者の数、論文数ともに近年急激に伸びており、今後、研究水準は向上していくと予想される。
	技術開発水準	○	↗	装置開発に関する報告例は少なく、独自技術はまだ育っていないと思われるが、多くの分析機器メーカーが進出しており、研究意欲も高いため、今後力をつけてくると思われる。
	産業技術力	○	→	欧米や日本の分析機器メーカーが進出しており、これらの企業のバックアップなどで技術移転が進めば、競争力をつけてくる可能性がある。
韓国	研究水準	△	→	論文数は増加しているが、研究者の数・論文数ともに少なく、現時点では研究レベルは高いとはいえない。
	技術開発水準	△	→	研究発表数が少ないことから判断すると、現時点では独創的な製品を開発する能力は低いと思われる。
	産業技術力	△	→	重点的な予算配分がこの分野につけば、今後レベルが向上してくる可能性はある。
<p>全体コメント： ハイフネーテッド分析は、複数の分析機器を組み合わせ用い、複合的・多角的な情報を基にして、より高度な解析を行うことを狙っている。基本的には、既存装置の併用であることから、新規性は乏しいが、実用的な価値は高く様々なハイフネーテッド分析システムが構築されている。 現在は、分離分析機器と高感度検出機器との組み合わせが多く、なかでも高速液体クロマトグラフィーと質量分析計を結合した LC-MS が論文では大半を占めている。よって、ここでも LC-MS を中心に評価した。ただし、GC-MS がそうであるように、LC-MS はハイフネーテッド分析というよりは、今やひとつの分析装置として確立された汎用装置となりつつある。なお、文献検索において、タイトルに Hyphenated method、hyphenated technique、あるいは hyphenated system と記述されているものは、高速液体クロマトグラフィーと原子スペクトル分析法を結合したシステムが多かった。現時点ではまだ文献数は少ないが、分子量情報と構造情報を同時に得る方法として LC-MS と LC-NMR の組み合わせが以前から注目されてきたが、周辺技術の進展などにより LC-NMR の実用機も販売されるようになったため、薬物代謝研究などで今後広く利用されるようになると思われる。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(2) マイクロチップ分析

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	東京大学、名古屋大学、千葉大学、早稲田大学などは、要素技術開発から装置開発の広い範囲において世界最高水準の技術開発を行っており、世界的にも評価が高い。免疫分析やバイオアッセイの独創的なアイデアの開発を行っている。東京大学では、マイクロチップ利用可搬型分析装置の開発を先端医療開発特区（厚生労働省）で推進している。
	技術開発水準	○	→	NEDOの大型プロジェクトが終了し、装置開発のスピードが落ちている。世界に先駆けて新製品を開発する力が欧米に比べて劣っており、欧米の企業の後追いになっている。
	産業技術力	○	→	生産における技術力や質、サポート力は非常に高いが、市場が欲する製品をタイムリーに製品化する力が劣る。
米国	研究水準	◎	↗	医療用装置や臨床研究用装置、基礎科学研究用装置の開発を行っている大学・国立研究所が多数ある。基礎および応用研究の両方で世界をリードしている。テロ対策などの可搬型装置の開発や火星探査用装置の開発も行っている。
	技術開発水準	◎	↗	大手メーカーも新しい原理の装置をタイムリーに製品化しており、日本の大手メーカーに比較して新製品の開発力が高い。試薬およびソフトウェアの開発力も極めて高く、ユーザの欲する装置開発を行っている。また、多数のベンチャー企業が大学などと共同で装置開発を行っている。
	産業技術力	◎	→	生産における技術力や質、サポート力、装置の使いやすさのいずれも非常に高い。
欧州	研究水準	○	→	スウェーデン、デンマーク、オランダ、スイス、フランス、ドイツの一部の大学・公的機関は、日米と遜色ない技術・装置開発を行っている。複数のEUプロジェクト（OptoLab Card、SMART-BioMEMS、Neuro TAS、DetectHIV）が進行中である。
	技術開発水準	○	→	大手メーカーはアプリケーションの開拓を積極的に行っており、ユーザの欲する装置開発を行っている。
	産業技術力	○	→	市場が欲する装置をタイムリーに開発・上市し、大きなシェアを確保している。装置の質やサポート力、装置の使いやすさの点では日本に劣るが、新製品の開発力が日本を遥かに上回っている。
中国	研究水準	×	→	装置開発はほとんど行われていない。アプリケーション面では、中国科学院大連化学物理研究所や日米でポストドクターをしていた研究者らが戻り研究を行っているが、日米の後追いの研究がほとんどである。
	技術開発水準	×	→	装置開発を行っている企業はない。
	産業技術力	×	→	装置開発を行っている企業はない。
韓国	研究水準	△	↗	韓国科学技術院（KAIST）やソウル大学などで装置開発が行われているが、レベルはそれほど高くない。アプリケーション面では近年研究者が増えている。欧米でポストドクターをしていた研究者らが戻り研究を行っており、レベルが上がってきているが、現状では日米の後追いの研究が多い。
	技術開発水準	○	→	Samsung社が装置開発を行っているが、まだ製品化にいたっていない。大学などと共同で技術開発も行っている。
	産業技術力	○	→	製品化された装置はないが、一部のメーカーの産業技術力は高い。
<p>全体コメント： マイクロチップ分析技術は広範囲のアプリケーションに適用可能であり、日米欧を中心に装置開発が進められている。10年前はDNA分離分析装置の開発が中心であったが、最近ではタンパク質分析や細胞分析用の装置開発が非常に多くなってきている。要素技術の開発も盛んに行われており、その中心は大学・公的機関である。医療診断機器の一部は、実用化装置も製品化されている。今後、様々な装置が製品化されていくと考えられるが、国内では2005年にNEDOの2つの大型プロジェクト（先進ナノバイオデバイスプロジェクト（H15～H17）⁷、マイクロ分析・生産システムプロジェクト（H14～H17）⁸）が終了したため、国内メーカーの開発スピードが落ちている。DNAシーケンサのように、マイクロチップ分析装置についても欧米に先に製品化される可能性が高い。現在、大学・公的機関の研究水準のレベルは、日米、欧州、アジア（韓国、台湾、シンガポール）の順となっているが、日本の研究費が徐々に下降しているのに対して、米国、欧州、シンガポールは上昇しており、日本のレベル低下が懸念される。</p>				

(註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

7 事後評価報告書：http://www.nedo.go.jp/iinkai/hyouka/houkoku/18h/jigo/43_1.pdf
 8 事後評価報告書：http://www.nedo.go.jp/iinkai/kenkyuu/hyouka/18h/10/3-2-4.pdf

(3) ハイスループットスクリーニング (HTS)

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	△	→	ハイスループット (HTS) を標榜する研究は多いものの、実際に HTS を実証できている研究はほとんどないのが現状である。研究基盤が整っていない。本来、研究基盤を有している製薬会社は、日本の場合、ほとんど外部への報告例がない。
	技術開発水準	△	→	潜在的な技術開発水準は低くはないが、開発技術のある企業や研究者は、その的確な開発形態を具体化できないでいる。本来、そのニーズを知る製薬企業は、欧米と異なり、周辺技術の開発能力が弱く、本格的な開発はできないため、欧米の製品のユーザとなっている。
	産業技術力	△	→	潜在的な技術力やサポート技術の水準は決して低くないが、本来のユーザである製薬企業がニーズを表に出さないことや、開発企業の顧客ニーズ獲得能力が低いため、タイムリーで実用的な製品が出にくい状況になっている。
米国	研究水準	◎	↗	質、量ともに充実している。その牽引力は、ユーザとしての製薬とそのサポート技術を提供する企業が一体化したメガファーマの機能にある。さらに、競争力確保のために、ニーズを外にも見えるようにしており、多くの大学やベンチャーもそのニーズを的確に捉える事ができる。さらに、HTS を実証するリソースも公開、非公開を含め充実しており、研究基盤が整っている。
	技術開発水準	◎	↗	大手企業が、的確な技術開発を行いながら、大学やベンチャーの技術をとり入れることにも積極的である。そのため、大学などもニーズをつかみやすくなっている。また、データ処理の研究も盛んに行われており、in silico で HTS を行う方法を含め、いかに効率を上げるかにしのぎを削っている。
	産業技術力	◎	↗	大企業と関連するベンチャー、大学が効率よい連携をもって製品開発を行っているため、この分野の装置の大きなシェアを確保している。
欧州	研究水準	◎	↗	米国と同様、メガファーマが中核となり、EU 内で情報やニーズを相互に共有できるシステムを多く構築している。そのため、研究のニーズや技術シーズの利用が比較的うまく行っており、研究水準は高いといえる。米国に比べて、大学の研究は基礎的なものも多いが、それでもニーズを的確に把握して、HTS の実証もできている。
	技術開発水準	◎	↗	特に、ドイツの Beyer 社、Boehringer 社、英国の Glaxo SmithKline 社、スイスの Novartis 社など、ニーズとシーズを共有し、ライブラリも保有する企業が大きな力となっている。
	産業技術力	○	↗	製品開発力は、米国に比べるとやや量的、速度的に劣る傾向があるが、それでも着実に製品を開発し、それを利用していく産業形態が機能しつつある。
中国	研究水準	△	↗	研究の数は多いが、現在のところ、質はそれほど高いとはいえない。しかし、米国の研究を急速に導入しており、最近ではニーズを把握した優れた研究も始めているので注意が必要である。また、ライブラリなどのリソースは、利用できる体制にあるようで、化合物ライブラリを用いた HTS を実証できる研究が公的機関でも始めている。
	技術開発水準	△	→	研究が急速に伸びつつあるとはいえ、それを実用化技術にしていく開発力はまだ育っていないとはいえず、実用的装置開発で競争力を有する企業はあまり見当たらない。
	産業技術力	×	→	実用的装置開発で競争力を有する企業はあまり見当たらない。
韓国	研究水準	○	→	欧米に比べると量的には多いとはいえないが、質的にはトップクラスに迫る研究も始めている。HTS 研究を実施する基盤が急速に整えられている。ただし、まだオリジナリティが高いとはいえず、欧米を追随している印象である。
	技術開発水準	△	→	国内産業として、まだ、ユーザが育っていないため、実用的技術開発力は乏しい。実用的装置開発で競争力を有する企業はあまり見当たらない。
	産業技術力	×	→	実用的装置開発で競争力を有する企業はあまり見当たらない。
<p>全体コメント： ハイスループットスクリーニング (HTS) は、今後極めて重要な技術であるにもかかわらず、わが国が最も後れている研究の一つである。その大きな理由は、これを実証するリソースが公開されていない事にある。他の国では、国などの公的機関が、極めて膨大かつタイムリーなライブラリ (化合物ライブラリなど) を多く有し、公開しているが、わが国では公的なものではなく、製薬会社のライブラリも非公開で使用できないため、HTS のニーズ把握や実際の研究を実施しにくい状況にある。このようなリソースを早急に整備しなければ、潜在的に HTS に使用可能な技術の開発や基礎研究は行っても、その実証は困難であり、その後の実用化や発展の部分をも他の国にもっていかれてしまう恐れがある。HTS は、その大半は、全く新規な技術というよりも、既存の評価技術や分析技術をどのように HTS にフィットさせる事ができるかという研究が多い。よって、ニーズはもとより、技術開発そのものも多分野の研究要素を組み合わせる必要がある。日本の得意な分野となっている。 ユーザである製薬企業は、欧米から出てくる技術の導入に主眼を置いているため、さらに国内開発力が遅れつつある。実際には、国内の研究にも非常に有望な潜在的技術がたくさん存在するが、これを育てる気風、および自ら実証する環境がないことは残念である。</p>				

(4) マイクロアレイ

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	捕捉剤、表面化学、検出法開発など個々の要素技術についての進展は、堅実に行われているが、総合してのマイクロアレイシステムとしての研究は立ち遅れている。検出方法の開発は、金基板や金粒子を用いた無標識型（ノンラベル）の方法に注目が集まっている。ナノテクノロジーによるタンパク質の配置技術、検出法開発、細胞アレイ開発研究は世界をリードしている。
	技術開発水準	○	→	網羅的解析型 DNA マイクロアレイの基盤技術開発は一段落し、下降気味である。プロテインマイクロアレイの開発は、欧米の追随型以外には進展はない。ペプチドマイクロアレイや小分子マイクロアレイの技術開発は継続され、特徴のあるものがある。
	産業技術力	○	→	網羅的解析型 DNA マイクロアレイにおいては、産業レベルでの製品の開発は一段落しているが、3D 表面技術製品、miRNA 解析、食品、化粧品分野への応用展開が図られている。少ないスポット数の現場で使用可能な実用型アレイの開発に移行しており、ポリマーチューブ利用型など国内独自のものもある。特徴あるペプチドマイクロアレイの開発はベンチャーレベルで実施されている。表面プラズモン法（SPR）イメージング装置の開発も評価される。米国企業の代理店業務は堅調。
米国	研究水準	○	↗	タンパク質、抗体アレイと堅実に研究が進んでいる。CGH（比較ゲノム）アレイ、ChIP-on-ChIP（クロマチン免疫沈降チップ）、メチル化解析などフォーカスした解析研究に移行。
	技術開発水準	◎	→	従来の網羅的解析アレイ以外、DNA、タンパク質とも大きな発展傾向はない。
	産業技術力	○	→	ベンチャーレベルを中心に、従来型の DNA アレイ、プロテインアレイのレベルアップは検討されている。表面プラズモン法（SPR）によるノンラベル型多スポット解析装置開発、新規の基板や装置産業、DNA チップ、プロテインチップの受託解析産業も堅調である。
欧州	研究水準	○	↗	従来型の DNA アレイ、タンパク質アレイも行われているが、特徴あるペプチド合成チップやオリゴ核酸融合タンパク質チップなど米国とは異なる独自のアイデアの研究は評価される。
	技術開発水準	○	→	DNA アレイでは、アポトーシス、バイオマーカー、細胞シグナル、細胞サイクル、miRNA などフォースアレイに移行した適用研究が進展。アレイの基本技術の進展は大きくはない。
	産業技術力	○	→	網羅的解析チップや装置では米国企業依存型である。ペプチドチップなど独自の開発産業はある。
中国	研究水準	○	↗	独自研究の発展は見えてこないが、医学検査の基礎研究、抗体検出、バイオマーカー探索など医療現場と連携した実サンプルでの研究例が増えている。ゲノムの網羅的解析も装置、研究者の動員により発展してきている。
	技術開発水準	△	→	基本技術は欧米の追随型である。未知な部分が多い。
	産業技術力	△	→	産業レベルでの動向は未知である。欧米の域は出ていないと思われる。
韓国	研究水準	○	↗	大学、企業でのマイクロアレイと関連技術にかかわる研究者は増えている。総数では、欧米日本には及んでいない。欧米日本の技術の追随型が多い。
	技術開発水準	△	→	国プロジェクト、ベンチャーレベルでの基板の開発や小スケールでの製造などは安価に行われている。PNA（ペプチド核酸）マイクロアレイなど特徴的なものもあるが、基本技術は欧米の追随型である。
	産業技術力	△	→	欧米企業の代理店の産業が多い。欧米の域は出ていないと思われる。アレイヤー（スポットター）や解析装置の開発は実施されている。

全体コメント：
従来型の網羅的解析の DNA マイクロアレイの開発は落ち着いた、マルチスポット型の DNA アレイ（一部タンパク質マイクロアレイ）を用いた、CGH（比較ゲノム）アレイ、ChIP-on-ChIP（クロマチン免疫沈降チップ）、メチル化解析細胞、CHIP-CHIP、アポトーシス、バイオマーカー、細胞シグナル、細胞サイクル、miRNA など研究データ集積や臨床プラクティスのためのフォースアレイに移行した適用研究が進展している。それに伴って、解析用の装置やアレイヤー装置産業が付随している。ペプチドアレイや小分子アレイなど個別のアレイも進展してきている。一時のバイオチップでの競争の開発は一段落しており、上記の利用テクノロジーに移行している様子。基板開発もプラスチック、カーボンなどガラス以外のものも登場している。研究用アレイから実用的な現場で使用可能なアレイ技術の開発への期待も大きく、国内で地道に開発を実施している企業もある。研究以外の実用的市場の開拓がやはり課題であるが、健康食品や化粧品分野での展開にも期待がある。一社でのリスクを抱えた市場開拓には限界があり、国内での国の支援策が重要である。細胞アレイも種々の形式で研究成果が出ている。将来の市場のやはり課題は同じである。

- (註1) 現状について [◎：非常に進んでいる、○：進んでいる、△：遅れている、×：非常に遅れている]
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
- (註2) 近年のトレンド [↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向]

(5) DNA シークエンシング

国・地域	フェーズ	現状比較	トレンド	留意事項などコメント
日本	研究水準	○	→	革新的シーケンサの開発に必要な、光技術、ナノ加工技術、1分子バイオ技術など、個々の要素技術では概ね世界トップ水準にある。
	技術開発水準	△	↘	上記の高いレベルの要素技術を糾合する点で劣っている。シーケンシングの最終的な方式の決定版が出てくるまでは、模様眺めで、わが国の技術開発力が生かされないかもしれない。
	産業技術力	○	→	上記の決定版が出ると、それを改良して高品質な装置を量産する局面に至れば、わが国のものづくりの伝統の強みが発揮されるかもしれない。
米国	研究水準	◎	↗	革新的シーケンサの開発に必要な、光技術、ナノ加工技術、1分子バイオ技術など個々の要素技術の水準は世界トップである。
	技術開発水準	◎	↗	ベンチャー企業を生み出す風土と相まって、革新的な技術の実現に必要な、要素技術を糾合する仕組み、そして成功体験（マンハッタン計画、アポロ計画、ヒトゲノム計画）をもっていることが大きな強みである。
	産業技術力	○	→	他の分野からの類推であるが、技術が成熟してくると製品の品質と安定供給のため、わが国の企業に製造を委ねることも考えられる。
欧州	研究水準	○	→	スウェーデンにおいては、パイロシーケンシングなどの要素技術が開発され、技術力は低くはない、しかし、最近では、DNA シークエンシング法の研究は、あまり進んでいない。
	技術開発水準	△	↘	最近では、企業における技術開発はあまり行われていない。
	産業技術力	○	→	要素技術のひとつ、光学機器の開発では、わが国と同様、優れた素地がある。
中国	研究水準	△	↘	DNA シークエンシング法開発の研究は行われていない。
	技術開発水準	△	↘	同上。
	産業技術力	×	↘	国の基本的なインフラが整っていないことからの類推であるが、革新的シーケンサを生み出すような高度な産業技術を有していることは考えにくい。
韓国	研究水準	△	↘	DNA シークエンシング法開発の研究は行われていない。
	技術開発水準	△	↘	同上。
	産業技術力	△	↘	同上。

全体コメント：
 サンガー法に基づく DNA シークエンサを第 1 世代とすれば、第 1 世代のシーケンシング法では、日本は(株)日立製作所・神原博士のキャピラリーアレイ技術で世界の最先端を行っていた。しかし、2005 年から 2007 年の後半にかけて、3 社 (Roche 社、Illumina 社、Applied Biosystem 社) により、いわゆる第 2 世代の DNA シークエンサが市場に投入された。これらの装置の基礎となっている特許はすべて米国籍である。第 2 世代の装置は、いわば非サンガー法であり、酵素反応により DNA が伸長する過程を光で可視化する方法が共通して採用されている。第 2 世代の大きな特長は、解析の多チャンネル化である。第 1 世代では 96 チャンネルであったものが、1-100 メガチャンネルと大幅に拡大されて、全体のスループットが従来の 1-2 メガ bp/日 (96 チャンネル) から、500-700 メガ bp/日 (60 メガチャンネル) へと格段に向上した。
 第 1、2 世代では、試料 DNA の増幅が必要であった。しかし、2008 年 4 月に発表された Helicos 社 (米国) のシーケンサは、ポリメラーゼによる単一分子 DNA の伸長過程を解析するので、クローニングが不要となった。1 日に解析できる塩基は 100 メガ bp を超えるので、もう 1 桁スループットが上がると、1 日でヒト全ゲノム (3,000 メガ bp) 解析が可能となる。
 第 2 世代と Helicos 社のシーケンサでは DNA の伸長反応を 1 個の塩基が伸長するステップ毎に停止させて、新しく付け加わった塩基の種類を同定するので測定時間が酵素反応速度に比べてけた違いに遅い。一方、ポリメラーゼによる単一分子 DNA の伸長反応をステップ毎に停止させることなく、連続的に実時間で解析する方法が、2009 年 1 月に、Pacific Biosciences 社 (米国) から発表された。この方法を用いたシーケンサを 2010 年に市場に投入される予定とのことである。ポリメラーゼ反応の速度 (~1,000 bp/sec) を十分引き出すことが可能になれば、多チャンネル並列化と併せて 10 分程度でヒト全ゲノムを解析できる可能性がある。現状では、上記酵素反応速度に光検出が対応できていない。
 以上、米国発の突出した研究開発と実用化の現状を要約した。革新的な DNA シークエンサの要素技術は、単一分子蛍光測定に必要な光学機器、光検出デバイスに加え、ナノ構造作成技、表面処理化学、酵素化学、有機合成化学など、極めて多岐にわたる。わが国は、個々の要素技術では世界的に高い水準にある。しかし、これらの技術を統合して、一点の高みに目標を掲げてそれに進むために必要な、制度・政策などの点、さらに、これらの背後にある科学技術に対する価値観などの点で、わが国には米国の後塵を拝する何らかの構造的要因が潜んでいるようである。

(註 1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註 2) 近年のトレンド [↗:上昇傾向、→:現状維持、↘:下降傾向]

3 注目すべき研究開発の動向

3.1 分離精製法分野

3.1.1 ガスクロマトグラフィー

複雑な混合物の分離・検出手段として多用されており、応用分野も非常に広い。50年以上の歴史があり、高分解能分離、高速分離、高感度検出のトレンドと高選択性検出、高精度化、マイクロ化などで多様な分野の要求に対応している。多くのアプリケーション例があるが、未だに多くの課題が残されている。

高速 GC、カラムと試料導入・検出器をカセットにまとめた構造のポータブル GC、シリコンチップ上に試料導入部とカラム、検出器などを形成したユニットを組み込んだポータブル分析計などが市販されている^{9,10,11}。また、モジュールとしても提供されている^{10,11}。日本では、このコンセプトに対応する研究開発は少ない。シリコンチップはキャピラリーカラムとの結合が難しく、カラム交換を可能とするソケット、検出器の微小化やマイクロシリンジを用いない液体試料導入など、マイクロ化に必要な研究課題が多い。企業が実用化部分を担うが、コアとなるコンセプトは大学の研究室の自由な発想から生まれることを期待する。

現在、GCxGC は研究活動が活発な分野である。高速・高分解能な質量分析計と組み合わせると高分解能な分離・検出を行い、一回の分析で複雑な試料成分から多くの情報を得る手法として利用されている。既存の選択性検出器との組み合わせでは、検出器直前で成分ピークをフォーカスし、S/N 比を上げて高感度な検出を行なう手法としても用いられている。

株島津製作所と Agilent Technologies社(米) がキャピラリーカラム切替部をマイクロ化し、電子的な流量・圧力制御を行ってカラム切替を手軽に使えるようにした¹²。このシステムによるマルチディメンショナル GCは取り扱いが簡単で、GCxGCとは違う高分解能分離を実現する手段と期待される。

3.1.2 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

(1) 超高速 LC

超高压 HPLC により、2 μm 以下の微粒子充填カラムが、5 μm 粒子充填カラムと比較して 10 倍近い高速化を可能とすることが示され、いくつかのメーカーが同等性能のカラムを発表しつつある。1,000 気圧に上る超高压を必要とする 2 μm 以下の充填剤か、500-600 気圧以下で操作可能な 2 μm 以上の充填剤か、表面多孔性粒子充填剤を含めて、どれが主流となるか、次世代の HPLC

9 <http://www.camsci.co.uk/300literature.html>
<http://www.microfastgc.com/>
<http://www.alpha-mos.com/>
<http://www.chem.agilent.com/en-us/products/instruments/gc/3000microgc/pages/default.aspx>
<http://www.varianinc.com/cgi-bin/nav?products/chrom/gc/microgc/mgc4900>
<http://www.torion.net/>
<http://www.estcal.com/>

10 <http://www.c2v.nl/>

11 <http://www.sls-micro-technology.de/>

12 Seely, J. V. ; Micyus, N. J. ; Bandurski, S. V. ; Seeley, S. K. ; McCurry J. D. ; Anal Chem., 2007, 79, 1840-1847

機器の仕様を決める可能性がある¹³。また、100℃、あるいはそれ以上の高温で HPLC を行うことにより、溶質の拡散を加速し、カラム圧力を下げて、分離能力を非常に高くできる。高温 HPLC は、微粒子充填カラムの高速性能を極限まで発現させるのに有効である^{14,15}。

(2) モノリス型カラム

粒子充填カラムに代わる一体型カラムとして、透過率、安定性に優れ、粒子充填型カラムより低い圧力で同等以上の性能を示すことができる。キャピラリーカラムの調製が容易で、有機ポリマーモノリスカラムは、生体関連物質分析に適している。シリカモノリスカラムは、短い高速カラムとして使用され始めている。2-2.5 μm 粒子充填カラムと同等の性能のカラムが調製され、また、10 m を超える長いモノリスシリカキャピラリーカラムにより 100 万段以上の超高理論段数を発生して、精密分離の手段となる可能性がある¹⁶。

3.1.3 マイクロチップ分離分析の高感度化

マイクロ流路を用いた分析では流路が細いために試料の絶対量が少なく、本質的に濃度感度が低いことが一般的な問題としてよく知られている。この問題を解決するためのアプローチとしてはレーザー励起蛍光検出・チャンネル内試料濃縮などの方法が有効である。最近のレーザー励起蛍光検出では超高感度 CCD カメラを用いる方法が現れてきた。例えば 16 本あるいは 32 本の分離チャンネルを一度 1 箇所のリザーバーに集結させ、そのエリアごと超高感度 CCD カメラで画像データとして取得することによって、16 種類あるいは 32 種類の分離分析データを同時に検出する方式が報告されている¹⁷。これは 300 W のキセノンアークランプを併用することで nM オーダーの高感度検出を実現している。一方で、検出器ではなくチャンネル内での濃縮前処理をオンラインで行う新しい方法も提案されている。例えば五叉路型チャンネルチップを用いたミセル動電クロマトグラフィーにおいて、分離チャンネル内に短いミセル溶液プラグ・試料溶液を導入することで、ミセル-試料界面での濃縮後、ミセルプラグ内での分離が達成される方式が提案されている¹⁸。ここでは 2cm 程度の分離距離で数百倍の高感度化に成功しており、短い分離距離でも濃縮・分離が達成されるため、少量・迅速といったチップ電気泳動の利点を損なわずに高感度化できる技術である。

13 S. Heinisch, et al., J. Chromatogr. A, 1203, 2008, 124-136.

14 D. Cabooter, et al., J. Chromatogr. A, 1204, 2008, 1-10.

15 D. R. Stoll, et al., J. Chromatogr. A, 1168, 3-43 (2007).

16 K. Miyamoto, et al. Anal. Chem., 2008, 80, 8741-8750.

17 J. Pei, et al., Anal. Chem. 2008, 80, 5225.

18 K. Sueyoshi et al., Anal. Chem., 2008, 80, 1255.

3.1.4 微粒子分離

現状では既存原理として、静水圧、温度差、磁気、電場、音場、光輻射圧を用いるもの、これらの場と流れを利用するフィールドフローフラクショネーション (FFF) が微粒子分離に用いられている。マイクロマシニング技術が近年進歩したことにより、複雑な流路やマイクロ～ナノ構造物が作製されるようになり、これらを直接分離場として用いたり、既存原理と複合させたりすることで、これまで見られなかった分離が可能になっている。微粒子分離では、古典物理により粒子挙動が予想できるために、理論と実験の調和が一層の進歩のために重要である。

粒子の大きさを区別することが技術開発の中心課題になっている。これによって、金ナノ粒子を構成する安定原子数が明らかになるなどナノテクノロジーに大きな影響を与えた例がある。しかし、一方で粒子を構成する物質に基づく分離法は極めて少なく、粒子の大きさや粒子の構成物質の両方を見分けることができる新原理、新概念、新技術の開発が必要である。

アプリケーションとしては、バイオ、ナノテクノロジー分野において格段の進歩が見られる。後者の一例は上述の通りである。バイオテクノロジーでは細胞や微生物などが微粒子として分離対象になっており、バイオスクリーニング法としての粒子分離の適用が今後の重要な方向の一つであると考えられる。また、DNA やタンパク質などに粒子をタグとして付け、磁場や音場など分子には及ばない力を分子の分離に用いる研究例が増えている。

3.1.5 微量ナノ試料量を扱える試料の“自動”処理調製技術

2008年9月の「リーマン・ショック」に端を発した株価暴落と大企業の純損益の大幅赤字転落が報道される中、医薬品や医療関連企業が不況に強いことが、この度の不況でも確認されると予想され、医療関連技術への政府支援は国家的経済危機を乗り越えるための手だての一つとしても普段から欠かせない。

すでにこの5～10年で開発されている素晴らしいナノバイオテクノロジーの検出技術に見合う微量ナノ試料量を扱える試料の“自動”処理調製技術（例えば、nL量の血液や細胞1個の除タンパクや遠心分離、細胞破碎技術など）の開発が必要である。今後、ナノワイヤー、ナノチューブ、ナノエレクトロニクスバイオセンサなどを開発し、例えば、微量の細針生検（バイオプシー）細胞について多項目を同時解析するというようなことが可能になるとしても、“手間のかからない”、“極微量の”試料調製ができなければ、その高いナノバイオセンサ技術を医療機関で汎用し、経済的に成り立つ技術として普及させることは難しい。現在、微量でなくとも、このような試料の自動前処理システムは無い。簡単そうで、実は難しいこのような処理ができる市販のロボットシステムの開発に対する支援が望まれる。

3.2 分光分析法分野

3.2.1 原子スペクトル・プラズマ分光

ICP-MS 技術それ自体は、装置として成熟しつつあるが、その周辺技術および新しいマイクロプラズマの開発などにおいて活発な研究が行われている。

(1) レーザアブレーションを用いた元素マッピング

プラズマ分光法の応用分野として、生体中の金属元素の分布や化学形態の網羅的な分析を目指す「メタロミクス」が注目を集めている。この分野では、金属の化学形態の同定と検出のために種々の分離法とプラズマ検出器を結合した複合分析法が中心的な方法論である。一方、これらの複合分析法に加えて、近年、レーザアブレーション ICP-MS を、直接生体試料あるいはタンパク質の二次元電気泳動ゲルの元素マッピング（2次元、または3次元イメージング）に用いる研究例が増加している。すなわち、フェムト秒レーザなどのパルスレーザを用いて、試料の損傷を最小限とするとともに、感度、空間分解能を高めるマッピング技術が、ソフト、装置両面について研究されており進歩が大きい。これらの技術は、環境・地球化学あるいは材料分析の分野でも用いられている。

(2) 種々のマイクロプラズマの開発と応用

通常の ICP 以外のプラズマとして、種々のマイクロプラズマの開発研究が行われている。原理そのものは以前から知られているものが多いが、グロー放電などの種々の DC プラズマやマイクロ波プラズマなどの高周波プラズマを微小化、さらにはアレイ化することにより、元素マッピング、可搬分析装置や micro-TAS の検出器などに利用する研究が活発に行われており、一部、実用化の動きもみられる。さらに、非金属元素も含めた全元素分析が可能な He プラズマの開発も、マイクロプラズマの重要な研究課題となっている。しかし、実用化には時間が必要と思われる。

(3) 質量分析装置の改良

発光分析装置に関しては、近年の CCD をベースにする高感度面検出器の発展により、高感度・高機能な多元素同時分析装置が実用化されている。一方、質量分析装置の検出器に関しても、面検出器を利用する研究が米国を中心に行われており、将来の実用化が待たれる。また、高分解能で分光干渉の除去が可能な Orbitrap 型の質量分析計など、現在新たに開発されつつある新しい質量分析計のプラズマ分光法への応用も期待される。

3.2.2 顕微ラマン分光の産業応用

国際ラマン分光学会議（International Conference on Raman Spectroscopy, ICORS）の第 21 回大会が、世界のラマン分光学者を一同に集め、2008 年 8 月に London で開催された。この会議には、600 人弱が世界 30 カ国以上（うち日本から約 50 名）から参加した。この会議は伝統的に物理、化学、生物の基礎科学者の参加が多いが、今回も前回の横浜の会議に引き続き応用に関心を持つ企業の関係者の姿が目立った。ラマン分光の発展が実用展開のフェーズに入りつつあることを示しており、特に医薬品開発、半導体分析、環境・文化財

分析などへの応用研究の発表が目立った。ラマン分光はこれまで、赤外分光やNMRに比べて難易度が高いことや、装置が高価であるという理由で敬遠される傾向にあった。しかし、最近の基礎研究により、ラマン分光、とくに顕微鏡と組み合わせた顕微ラマン分光でなければ得られない空間分解能の高い特殊な情報（例えば半導体材料のストレス解析、錠剤中の薬品分布、薄膜の配向度測定など）の重要性が示されるにしたがって、この手法の導入が先端的研究開発に必須であるとの認識が企業の間で広がりつつある。将来は工場での現場分析、品質管理にも多用されて行くものと考えられる。

3.2.3 単一分子測定

従来、液相の高感度定量法として知られている熱レンズ分光法や光熱偏向分光法は、濃度定量法すなわち多数分子の平均を測定する手法であった。しかし、近年、熱レンズ分光法（熱レンズ顕微鏡）を中心にして、単一分子の一つ一つ測定する新しい手法の開発が非常に活発であり、日本がやや先行しているものの、欧米と激しく競っている。ナノ粒子やDNAではすでに非標識で単一分子が測定可能になっており、近い将来、低分子でも単一分子測定が実現すると考えられる。また、本測定手法と現在日本が先導しているマイクロ・ナノ化学チップでの精密分離と融合することで、単一細胞中の単一タンパクの測定など次世代のバイオや医療に重要なツールが実現すると期待される。

3.2.4 極限超短パルスレーザー発生と極限計測技術

最近、電磁波の超短パルスを発生する二つの方法が注目されている。一つは、高次高調波発生に基づく方法で、極端紫外域においてアト秒（ 10^{-18} 秒）パルスが発生できる。現在、これを用いてヘリウム原子の内部構造などが研究されている。もう一つは、高次ラマン光発生に基づく方法で、光の領域で極限超短パルスが発生できる。光の周波数帯域から考えて、発生できる光パルスの限界はサブフェムト秒（ $< 10^{-15}$ 秒）である。この方法は、わが国で偶然発見された“虹色レーザー”の応用技術の一つとして開発され、すでにスタンフォード大学では1.6 fsの世界最短光パルス（楕状）が発生されている。現在、1 fs以下の単一光パルス発生について、多くの人々が世界中で競って研究している。一方、この虹色レーザー技術を利用して、高繰り返し光パルスを発生することもできる。わが国において、すでに57 THzの世界最高速の光パルス列が発生されている。さらに、125 THzの極限、すなわちこれ以上は原理的に発生できない高繰り返し速度の光パルス発生の研究も進められている。このような虹色、三原色、白色レーザーは、立体テレビに利用できるホログラフィー用光源、さらに超高速光通信のためのキーデバイスとして利用が期待されている。この極限超短光パルス、極限高繰り返し光パルス列は、これを要素技術とする極限計測技術にも応用できる。例えば、1 fsの光パルスで分子をイオン化すると、もはやこの時間領域では分子中の原子は動くことができず、分子イオンだけを生成させることができる。このような“インパルシブ”イオン化技術は、極限計測技術の一つとして、今後新しい領域を創成すると期待されている。

3.2.5 レーザイオン化質量分析計の実用化、商品化、事業化、ベンチャー起業化

最近、レーザの信頼性の向上が著しい。例えば、100 フェムト秒 (fs ; 10^{-15} 秒) 1 kHz のフェムト秒チタンサファイアレーザを、1年間連続運転することが可能になった。また、低価格化も進んでおり、実用分析装置に組み込むことも容易になった。これらは半導体レーザ励起固体レーザ技術の進歩に負うところが大きい。環境計測などにおいて、ガスクロマトグラフ-質量分析計 (GC-MS) は欠くことができない装置であるが、イオン化部に波長が変えられるレーザを用いれば、分析に新たな選択性をもたらすことができる。例えば、上記のフェムト秒レーザをイオン化源とする GC-MS を用いると、ダイオキシン類において毒性の大部分を決める 5 塩素化ジベンゾフランを、0.1 ピコグラム (pg ; 10^{-12} g) 以下まで分析できる。波長選択性を利用すれば、バックグラウンドを低減させ、特定の成分を選択的に分析することもできる。環境汚染物質として知られるベンゾ (a) ピレンのような多環芳香族化合物の場合には、小型、安価、操作性が容易なナノ、ピコ秒レーザを用いて、同程度の高い分析感度が得られる。この装置は、液体爆発物として注目されている過酸化アセトン (TATP) の微量分析にも用いられている。このレーザイオン化に基づく GC-MS を商品化するため、ベンチャー企業設立の検討が進められている。事業化に際しての問題点は、ハードウェアだけでなくソフトウェア、データ処理を含めた装置全体のシステム化、装置の性能に対する保証、企業を定常的に存続されるに十分な販売台数、市場の確保などである。すでに他の分析装置を市販化した大学教員は、企業が廃業のやむなきに至ったときの既売品に対するサービス保証が大きな制約になっていると述べている。試薬や小型デバイスの場合にはさほど問題にならないが、数 1,000 万円の分析機器の場合には、製造・販売ベンチャー企業の資本規模、キャッシュフロー、与信の問題は、避けて通れない課題である。公的あるいは民間の組織的支援があれば、この分野で大きなブレークスルーを起こせるに違いない。

3.2.6 X線用ポリキャピラリー

キャピラリーにはシングルキャピラリーとポリキャピラリーがあり、X線の集光やイオンビームの集光に用いられている。シングルキャピラリーは日本で製造され X 線顕微鏡装置に組み込まれて市販されており、高い技術水準にあるが、イオンビーム収束の目的にも広く使われ始めた。

ポリキャピラリーは、ロシアと日本でほぼ同時に提案された X 線集光方法であるが、2008 年に島津製作所の特許が切れたので、今後日本国内において独自の製造技術が発展するであろうと期待できる。これまで中国、米国、およびロシア系メーカーがポリキャピラリーを製造・供給してきたが、2008 年にはアルゼンチンで独自にポリキャピラリー製造技術が開発され、製品の生産を開始した。2009 年にはアルゼンチンも市場に参入する見込みである。ポリキャピラリーの製造原価は数万円しかしないのに、最終製品は 200 万円で販売される高付加価値・技術集約型製品であり、国内特許を気にせず販売できるように

なると、潜在的な技術をもつ企業が開発に参入し様々な X 線装置に応用され始める可能性が高い。

3.2.7 X線自由電子レーザー

X-FELは、波長0.1 nm以下のX線領域において、100フェムト秒(fs; 10^{-15} 秒)以下の極短パルス及び良好な干渉性を実現する「放射光とレーザーの特徴を併せ持つ光」である。このような特性を持つX-FELによる、対象物の原子レベルでの構造解析や超高精度・超高速イメージングによって、単分子での生体成分の立体構造解析、ナノレベルでの化学反応の動的観察、細胞の高分解能イメージングなど、従来手法では実現が不可能あるいは極めて困難な分析が可能となる。2008年末の時点において、米国(SLAC)、日本(理化学研究所)、ヨーロッパ(DESY)で建設が進められている。

3.3 構造解析法分野

3.3.1 パルス型2次元検出器の開発

1990年初頭より単結晶X線構造解析用回折計には、CCD検出器や日本で開発されたIPのような積分型検出器が主流であり、今後もしばらく市場で使われるのは間違いない。これらの検出器は電荷を貯めこむタイプであり、安定に動作するのが長所である。最近のCCD検出器の開発の焦点は、暗電流を押さえることによりバックグラウンドを下げ、多チャンネル化により読み出し速度を高めることに尽きる。迅速測定を達成するための装置として、CCDは読み出し高速化が指向され、IPは精度のよい測定に使われるというすみわけがなされつつある。最近の開発のトレンドは、従来の技術を使い開発コストを極力抑え、回折計を小型化することに焦点が当てられている。2008年に冷却水が不要な低消費電力タイプの卓上型回折計が市場に出始めたところである。

積分型検出器の短所は、構造上データの読み出しに時間がかかることである。それを克服するために以前から原理的にノイズフリーであるパルス（フォトカウンティング）型2次元検出器が研究されている。歴史的にはガス封入型から開発され、現在は固体型検出器の開発に各国しのぎを削っている。その中で最近注目されているのはスイスのグループが開発したPILATUSに代表される固体パルス型2次元検出器である。現在この検出器を用いて単結晶および粉末回折用の装置が市販ベースで開発されている。また、京大の谷森らが開発中のMPGC（Micro Pixel Gas Chamber）は潜在能力としては高く、日本発の技術として今後の開発に期待したい。従来、実験室では、単結晶の回折データの測定に数時間を要していたが、パルス型検出器を用いると「時間」単位から「秒」単位で全データの測定が行えるようになる。それによりこれまで測定できなかった残留応力や固相反応・相転移など様々な現象のその場観察が可能になる。また、強度と時間情報を同時に取得できるために、時分割測定への応用が容易であり、今後注目されるべき検出器である。

3.3.2 核磁気共鳴分光法（NMR）

生体高分子を対象としたNMRの進展により、分光法としてのNMRが進歩してきたことは間違いのない事実である。さらに今までの進歩を詳細に見ると、residual dipolar couplingやSAIL法など試料調製技術とパルス系列など測定法の開発が重要であることがわかる。したがって、この方向性は今後も重要である。また、装置開発の観点で考えると、測定の高感度化の観点から超電導磁石のさらなる高磁場化が望まれ、線材の開発、コイル作成法、超電導ジャンクションなどの技術開発や分光計の低ノイズ化が必要と考える。さらに高感度化には、測定法およびデータ処理法（NMRデータ、構造計算）の高度化、固体NMRにおけるDNP法の開発も今後行わなければいけない項目である。

3.3.3 光電子回折

ナノテクノロジーの進展に伴い、微小領域の材料分析がますます重要になってきている。しかしながら、非破壊で微小領域の物質を同定する手段は現在ないといってよく、微小領域光電子回折の早急な発展が望まれる。

物質を同定するには、化学組成と原子配列を決める必要がある。同じ組成でも原子配列が異なると、炭とダイヤモンドのように性質が全く異なる。微小領域の化学組成を非破壊で求めるものとして EPMA (Electron Probe Micro-Analysis) がある。微小な電子線を照射して出てくる特性 X 線を測定して微小領域の化学組成を求めるものである。しかしながら微小領域の原子配列を非破壊で求められるものは無い。透過電子顕微鏡は微小領域の原子配列が見えるが、試料を薄く削らなければ見えないので、試料は破壊されてしまう。

微小領域光電子回折は、各元素の内殻光電子を測定するため、元素分析が行え、かつ各元素の周りの構造を非破壊で見ることができる。微小領域光電子回折の新しい技術として (1) 立体原子顕微鏡、(2) マイクロビーム光電子回折、(3) マイクロビーム光電子ホログラフィーなどがある。

(1) 立体原子顕微鏡

フーリエ変換が不要な構造解析法として原子立体写真法があるが、試料の拡大像を表示して、その中から見たいところを選び、その微小領域からだけの立体原子写真を測定できる立体原子顕微鏡が日本で開発されている。従来にはない元素構造マッピングが可能になる (図 2)。

(2) マイクロビーム光電子回折

放射光を μm サイズに細くして微小領域を解析することは、諸外国では 20 年前から行われているが、日本でも来年から 1 本だけ利用できるようになる。このマイクロビームを試料に照射し、その微小領域からだけの光電子回折パターンや光電子ホログラフィーが取れるようになりつつある。光電子回折マッピングが可能になる。

(3) マイクロビーム光電子ホログラフィー

最近日本で開発された新しいホログラフィー (SPEA-MEM) により、高精度の構造解析が行なえるようになった。上記のマイクロビームを試料に照射して、この新しいホログラフィーを使うことにより、微小領域の光電子ホログラフィーによる高精度の構造解析ができるようになりつつある。

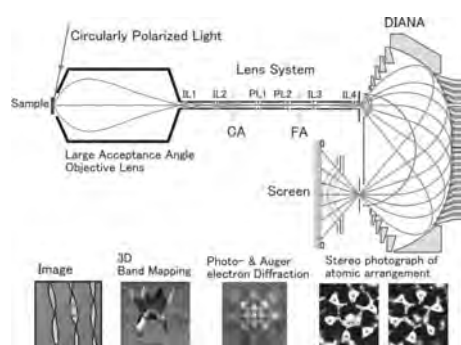


図 2 立体原子顕微鏡

3.4 センサと検出分野

3.4.1 1分子DNA検出

1分子DNAシーケンサの開発が進み、単一分子検出が医療や生命科学に大きな影響を与えるとともに大きな産業に育つ可能性がある。1分子DNAシーケンサは米国のコーネル大学の研究者らにより原理が提案された(Science 299: 682 (2003))。この方法の重要な要素技術は2つある。1つはzero-mode wave guide (ZMW) によって極めて局所的なエバネッセント場を発生させ、高濃度(数 μM)の蛍光標識分子が存在する条件でも1分子蛍光検出を可能にした点である。ZMWとはガラス基板に金属薄膜を約100 nm蒸着し、数10nmの穴を多数開けたものである。穴の底部にDNA合成酵素を固定し、蛍光標識した基質との相互作用を1分子検出する。2つ目の要素技術として、4種のデオキシリボヌクレオシド三リン酸(A, T, G, C)の γ 位のリン酸に、それぞれ異なる蛍光色素を結合させ、これを用いてDNAの複製を行う。DNAに塩基が1つ結合する毎に、ピロリン酸と蛍光色素が遊離する。蛍光色素がDNA合成酵素に滞在する数ミリ秒の間に塩基の種類を決定する。Pacific Biosciences社が装置開発を行い、158塩基を99.3%の精度で読んだ(Science 323: 133(2009))。長いDNAのシーケンスが可能であるため、次世代シーケンサの性能を凌駕する。同社は2010年に市場に投入し、2013年には15分でヒトゲノムを解析する高性能化を予定している。

3.4.2 ナノ光計測

光を用いた計測技術では、光の波動性がもたらす限界により、数100 nm以下の領域を分析することはできないと信じられてきた。しかし、近年、この限界を超えたナノメータ領域での分析技術の開発に大きな進展が見られる。ナノ構造表面での近接場光を駆使して数nmの空間分解で分光分析することや、分子の非線形な光学応答を利用して数10 nmの空間分解能で試料内部を3次元観察することが可能となった。

電子顕微鏡やプローブ顕微鏡を用いた従来のナノ計測装置は、試料の形状を与えるのみで、デバイスや細胞などの機能を与える材料や分子の情報を与えない。ナノ光計測技術の開発が進めば、光がもつ強力な分析能力をナノ領域で利用することができ、医療、創薬などのバイオ産業から半導体産業に至るまで、あらゆる分野に大きな影響を与える。また、波及効果として、光分析技術の発展は、非破壊、非接触での計測が必須となる食品の品質評価や環境の分析・モニタリングなどに役立ち、エコ・環境問題の解決にも資する。

このような効果を十分に得るには、最先端技術の産業化が必須であるが、リスクを伴うため大企業が手を出せず、その結果、新しい市場を創出できずにいる。我が国においても規模は小さくともユニークで独創性のある中小企業やベンチャーを支援し、市場の開拓、および拡大に利用することも必要である。

3.4.3 近赤外検出

近赤外検出には、古くからあるものとしては、農産物の品質検査（選果機）などがある。石油精製のオンラインモニタリング、半導体洗浄液のモニタリングなどもすっかり定着した感がある。いずれも近赤外検出が非破壊、無侵襲計測に適しているという性質を利用したものである。近赤外検出は近赤外分光の他、衛星観測によるマイニングの探索やサーモグラフィー、近赤外 CT による脳研究など、極めて幅広い。

ビジネスという観点では、近赤外分光法による製薬工業の PAT (Process Analysis Technology) が注目される。これは製薬工業における原料検査から造粒、打錠、コーティング、洗浄などありとあらゆる過程のモニタリングを主として数台の近赤外分光器を用いて行おうとするものである。このような近赤外分光法による PAT の研究は、ヨーロッパと北米で進んでおり、日本でやや後れている。その理由は、近赤外検出の技術にあるのではなく、むしろ日本の製薬工業の規模の小ささや、研究体制の後れに原因がある。いずれにしろ、このような近赤外分光法による PAT 技術が進めば、製薬工業にとって大きな福音となるばかりでなく、近赤外検出にとってはまたとないビジネスチャンスとなる。この PAT の発展のためには、近赤外検出器、光ファイバー、近赤外分光システムなどハードだけでなく、ソフト面の開発が非常に重要である。

一方、遠赤外検出（テラヘルツ分光）は、ファンデルワールス力などの分子間の弱い結合の解析や、より深部まで光が進入できることによる 3 次元画像取得（セキュリティ目的など）への開発が進められており、赤外光は分子の特徴からの高度な解析技術として発展することが期待されている。

3.4.4 POCT用バイオセンサ

最近、疾病マーカーの測定やテロ対策などに利用できる高感度、迅速、簡便なその場測定を可能とする POCT (Point-of-Care Testing) 用センサへの要求が強まってきた。測定対象はペプチドホルモン、低分子化学物質などの場合が多く、免疫測定をベースとし、この高感度化、迅速化、簡便化をいかにして行うかがキーテクノロジーとなる。簡便な装置開発という命題から、血糖センサで広く用いられている電気化学法をベースとし、感度不足を化学増幅の利用により補うというコンセプトが最も妥当なものと考えられ、最近、世界の幾つかのグループでこのような方式のバイオセンサの研究開発が進められている。このようなシステムでは測定対象（抗原）毎に別種の抗体を利用することになるが、あとの増幅・測定系は共通に利用することができる。いい換えれば、一つの測定プラットフォームを構築すれば、種々の測定対象に利用できる。試料の前処理が必要であれば、前処理ユニットをセンサ本体に接合することで対応できる。

「血糖センサ（グルコースセンサ）に引き続き、市場規模の大きいバイオセンサを開発すること」、これがバイオセンサ研究・開発者の大きなターゲットといわれて久しい。特定の疾病マーカー用のセンサの市場規模は血糖センサの 1/100 程度と見込まれるが、上記のようなシステム全般の開発が行われれば、

トータルとしての市場はかなり大きくなるものと期待され、ポスト血糖センサの候補の一つとして期待される。

また、グルコースセンサだけでなく、実用化されたガスセンサやイオンセンサも第二世代としての新たなセンサ開発が進められている。今後の装置開発では、マルチセンサチップやセンサアレーなどのハードウェアとソフトウェア（ニューラルネット解析など）の融合による新たなセンサシステムが多々開発されることが見込まれる。

3.4.5 細胞センシングと細胞センサ

免疫センサでは特定の物質の測定は可能だが、生体に特定のダメージを与える物質群をターゲットとするようなセンシングには適用できない。一方、環境、安全の分野でこのような物質群のセンシングの要求が強まってきている。これに応え得るのが細胞を用いたセンシングで、反面、細胞の保存条件などからその場測定には適用が困難であり、上記免疫センサと相補的に利用されるようになるものと期待される。1～数個の細胞のハンドリング、活性測定などの研究が進められており、単一細胞を用いたセンシング技術の確立が望まれる。また、細胞の機能を巧みに活用した細胞センサも開発されつつあり、NOの高感度検出に我が国の研究者が成功している。さらに、細胞に機能を付与したマルチモーダルな機能性細胞センサが開発されてきている。iPS細胞の研究を受けて、さらに多機能な細胞センサが開発されるものと思われる。

3.4.6 トータルセンサシステム

欧州では、複数のガスセンサによるガス検知とそれらのセンサからの電気信号を処理して混合ガス中の種類と濃度を総合的に判定する Electronic Nose（電子鼻）の研究が、盛んに行われている。このような研究は、EU圏内の多くの大学および企業、さらに専門分野の異なる研究者が共同してプロジェクト研究を推進する組織、GOSPEL（General Olfaction and Sensing Project on a European Level, <http://www.gospel-network.org/>）、の活動に支えられてきた一面もある。この組織は、Netcarityと呼ばれる、「高齢者の自宅での安全・健康で自立した生活を支えるための各種センサとそのシステム制御化」の研究プロジェクト推進してきた。もちろん、我が国でも同様な研究プロジェクト、例えば「センサネットワーク活用による高齢者見守りシステムに関する調査検討会」、による報告書が提出されている。ただし、このGOSPELは2008年6月末でその活動を終え、International Society for Olfaction and Chemical Sensing (ISOCS) なる新しい組織への発展的改組を行い、同様の活動を続けている。

これに対し、アジア地区、特に東アジア地区に限っても、複数の国家間で同様の研究プロジェクトの組織化は、種々の理由から現状では大変困難な状況にある。我が国も異分野融合研究開発のコンソシアムの立ち上げなど、欧州のような総合協力体制が有効かつ必要である。

3.4.7 新電極材料を用いた電気化学センサ

電流計測型の電気化学センサに用いる電極材料として、金、白金、パラジウムのような貴金属薄膜、あるいは、グラファイト系の電極、炭素粒子を分散させたカーボンペースト電極などが利用されている。しかしながら、測定電位範囲、電子移動速度、検出限界が蛍光法などに比べて劣るなど種々の問題点があり、電気化学センサのシステムが極めて低コストである割に、センサへの応用展開が幾つかの分析対象に限定されている一因となっている。近年、新電極材料として、ボロンドープダイヤモンド (BDD)、ナノダイヤモンドの薄膜、カーボンナノチューブ (CNT)、ナノカーボン薄膜、金属ナノ微粒子などが研究され、極めて多くの研究論文が報告されている。これらの電極をセンサに利用すると電気化学センサを構築する際の幾つかに課題が解決できる可能性がある。以下のその具体的な例を示す。

①ダイヤモンド系の電極：BDD 電極に代表されるダイヤモンド系の電極は、従来の電極に比べ安定で電位窓が広いこと、従来測定が難しい高酸化電位の分子を検出できる。また、表面への吸着性が低いので、生体分子のセンシングへの応用が期待される。*in vivo* での伝達物質の測定や高感度な遺伝子センサなど様々な応用が検討されている。ダイヤモンド電極は、700℃程度の高温で、プラズマ CVD により形成するため、安価な樹脂基板などを利用するのが難しい。最近ダイヤモンド系の電極と類似の特性(高電位窓、低い吸着性)を有するスパッタカーボン膜などが常温で形成できることが報告され、バイオセンサ電極として可能性を有している。

②カーボンナノチューブ (CNT)：CNT は、極めて細いチューブ上でシングル電極としては極めて細い径のものが利用できることや、多数の CNT を用いると広い電極面積を有することから、超微小なセンサや物質の広い表面積による見かけの電子移動速度の向上などセンサ電極として有用な特性を有している。

③カーボン材料は広い電位窓を有する反面、酸素の還元、過酸化水素や糖類の酸化など触媒活性が低い問題点がある。金や白金、パラジウムなどの貴金属、ニッケルや銅などを担持させたカーボンなどの電極では、数 nm の金属ナノ粒子が極めて高い電極触媒特性を示す。作製法は、金属錯体の炭化が 80 年代により報告され、その後、メッキ、カーボンとの共スパッタ、ダイヤモンドへの金属イオン打ち込みなど様々な報告がある。過酸化水素の安定で低い検出限界での検出、グルコースなどの糖類検出などセンシング電極として様々な応用展開が考えられる。

3.5 イメージング分野

3.5.1 走査型プローブ顕微鏡

(1) バイオ高分子反応観察

光では波長による制限のためモーター蛋白等の形の変化の検出が出来ず、分子を点として点の動きを観察していた。他方、液中 AFM では、金沢大の安藤教授らによる高速化と京都大の山田准教授や金沢大の福間准教授らによる原子・分子分解能達成により、生体分子反応やモーター蛋白等の液中での分子形状の変化を実時間で精密観察できる可能性が出てきた。今後、バイオ高分子反応の観察は、光を用いた観察から高速・高分解能液中 AFM を用いた観察に変わるものと思われる。

(2) 複素ナノ構造体の設計と原子操作による組立

未来の高機能なナノ材料やナノデバイスは多元素による機能とナノ構造体による量子効果の融合による未知の画期的な複素ナノ構造体となる可能性がある。このような複素ナノ構造体を、実験的に、個々の原子を元素識別して選択した特定の元素を設計どおりの位置に原子操作して設計どおりの複素ナノ構造体を組み立てる基盤技術が大阪大学の森田教授グループにより開発された。

(3) 自己検出型 AFM センサ

ドイツの Giessibl 教授が開発した超高真空 STM 装置とコンパクトな水晶振動子をベースにした q-Plus センサーと呼ばれる自己検出型 AFM センサーの感度・分解能・用途・測定例が急速に向上・発展しつつあり、原子を越える分解能 (Subatomic feature) の観察や原子操作時の水平力の測定、原子分解能の STM/AFM 同時測定なども可能になってきた。市販装置の販売も始まり、今後、高分解能・高機能 AFM の主流となると予想される。

(4) カーボンナノチューブに内包されたフラーレン分子の観察

ドイツの Wiesendanger グループの芦野研究員らにより、カーボンナノチューブ (CNT) に内包された金属フラーレン分子で内部観察だけでなく三次元の力の分布やエネルギー散逸マップが原子分解能測定可能となった。これは、AFM による原子分解能内部観察・分光へつながる非常に重要な研究である。

(5) 磁気交換相互作用力顕微鏡

ドイツの Wiesendanger グループの A.Schwarz らにより、NiO(001) 表面や Fe/W(001) 表面で磁気交換相互作用力の精密な AFM 測定が原子分解能で可能となった。この手法はスピン偏極 STM と相補的なスピン情報を与えるだけでなく、STM では不可能な絶縁体のスピン分布を原子分解能で研究可能な画期的方法となる。

(6) 低温・磁場中 STM

2006 年、非弾性トンネル分光によってカールスルーエ大学の Wulfhekel らは強磁性体探針を用いたマグノン励起の観察に成功している。このようにスピン STM は直接的にスピンの励起状態を実空間で観察することも可能となった。

(7) レーザ干渉計搭載型 AFM

計測用の AFM には、1) 高精度な精密ステージと 2) ステージの移動距離を測るセンサーが必須である。これまで、各国の国家計量標準機関 (NMI) がレー

ザ干渉計搭載型 AFM を独自に開発してきた。また、独の SIOS Messtechnik 社が 25 mm x 25 mm x 5 mm で分解能 0.1 nm の高精度・高走査範囲の精密ステージを有する三軸レーザ干渉計搭載型 SPM(NMM-1) を開発した。NMM-1 は東南アジアの NMI に普及しつつある。

3.5.2 電子顕微鏡

(1) 透過型電子顕微 (TEM) 鏡装置球面収差補正器

電子顕微鏡の分解能を高める装置として、近年、球面収差補正装置が開発された。この理論はドイツの研究者が考案したものである。大学の基礎研究では日本は遅れをとっているが、企業は既に追いついたと思われる (日本電子)。日立はドイツ CEOS 社製収差補正機を用いた STEM 専用機を開発、市販している。

(2) TEM 電子線分光器 (エネルギーフィルター)

ナノ局所化学状態分析を可能にする電子線エネルギー分光器は、ドイツのカルツァイスとアメリカのガタン社により開発・製造されており、日本メーカーは技術開発に大きく遅れている。ドイツでは次世代エネルギーフィルター TEM を国家プロジェクトで開発を進めている。

(3) 透過型電子顕微鏡 (TEM) 用色収差補正機構

球面収差の次に補正される収差として色収差が挙げられる。色収差が低減すれば、TEM 像のコントラストが改善されると同時にエネルギーフィルター像の SN 比も向上する。この色収差補正装置としては、現在米国 TEAM プロジェクトと CEOS 社がプロトタイプを開発中である。日本でも開発に取り組むメーカーが現れた。

(4) 高輝度電子銃とモノクロメータ

電子銃に関しては、日立ハイテク社の冷陰極電子銃や日本電子社のショットキー型電子銃が高性能で汎用型であったが、近年 FEI 社が高輝度でありながらエネルギー幅の狭い電子銃の開発に取り組んでおり、日本のメーカーにとっては脅威である。また FEI 社は STEM と組み合わせても分解能が劣化することなくエネルギー分解能を向上させられるモノクロメータの開発についても順調である。

(5) TEM 電子線トモグラフィ

3次元画像を構築する技術であり、FEI 社が世界に先駆けて製品化に成功した。日本メーカーも近年力を入れて開発している。

(6) 電子顕微鏡関連国家プロジェクト

米国では TEAM プロジェクトという 1 億ドル規模の超大型の国家予算が計上されている。最新の収差補正レンズを最適化した電子顕微鏡本体、高圧電源などシステム全体の再設計を検討するプロジェクトであり、米国 FEI 社と 5カ所の大学との共同プロジェクトである。米国の 5 箇所の大学・研究所に最新の収差補正電子顕微鏡を導入する。すべてフィリップス社の電子顕微鏡に CEOS 社の収差補正機構を組み合わせたものである。欧州では、英国の Super STEM プロジェクト、EU の ESTEEM プロジェクトなどが走っているが、どちらも TEAM プロジェクトに比べれば規模が小さい。最近ではデンマー

ク技術大学に大型の電子顕微鏡センターの設立計画があり 2007 年現在すでに着工した。

(7) 走査型電子顕微鏡 (SEM) の技術動向

SEM は汎用機器として TEM に比べ製造台数は多く、研究分野での普及率は高いが、新しい研究・技術のトピックは無かった。しかし、近年ドイツのカルツァイス社が開発した、インレンズ検出器を装着した SEM は従来の SEM に比較し、低加速電圧により試料表面の微細構造観察が可能になり、金属、高分子等の材料解析において、インパクトのある成果が出ている。

(8) 環境制御型 TEM

差動排気システムを利用し、試料近傍だけを低真空に保つことにより、水などを含有する試料を乾燥せずに観察することが可能となり、生体試料のありのままの観察が可能となる。この様な装置の開発が、デンマーク、ノルウェイの大学、阪大が FEI 社の TEM をベースに進めている。

3.5.3 蛍光・発光バイオイメージング

蛍光タンパク質や量子ドット、有機系色素をプローブとした蛍光顕微鏡法の発展は著しい。フォトクロミズムやフォトコンバージョン、蛍光共鳴エネルギー移動などを利用した蛍光プローブの多機能化にともない、蛍光顕微鏡技術の進歩は今後も続くと思われる。ここ数年、従来の結像理論にもとづく解像限界の約 200 nm よりも小さな構造を観察することができる超解像技術の進展が注目されている。細胞内のミトコンドリアやゴルジ体、小胞体、核膜孔や、ウイルス、リボソームなどの内部構造が生きたまま観察できるため、この技術は医学生物学にとって画期的なものと考えられている。共焦点光学系で用いる励起レーザー光の回折限界スポットサイズをドーナツ状の STED 光によって絞り込む STED 法や、明滅する無数の蛍光 1 分子像の輝度重心を nm 精度で位置決めする PALM 法は欧米で開発され、その解像能力は実用レベルで数 10 nm に到達している。現在 STED 法を用いた市販品は Leica 社が、PALM 法を用いた市販品を Carl Zeiss 社が開発している。また、このような超解像技術の発展とならんで、脳神経組織における神経活動や胚発生における細胞移動など、生体深部における数多くの細胞のふるまいを生きた試料で観察する技術が欧州で進められている。欧州で開発された SPIM 法は数 μm の薄いシート状の照明光によって得られる膨大な光学切片像から、厚みのある生体試料の 3 次元観察をおこなう手法である。これを発展させた DSLM 法により、小型魚類胚の形態形成における数百万個以上の細胞のふるまいを追跡した結果が 2008 年 Science 誌に報告された。Carl Zeiss 社がこの製品開発で連携している。

励起光を必要としない発光バイオイメージングは、励起光が届かない生体深部からの光が検出できる（通常蛍光バイオイメージングでは、1 mm よりも深い生体深部からの情報を得ることが難しい）ことや、励起光が必要なく、低侵襲のバイオイメージングができるといった特長から、動植物の組織や個体全体といった比較的大きな生体試料の長時間イメージングに適している。発光波長の多様性や明るさに加えてスプリットアッセイ系など、さまざまな機能をもつプローブの開発が進められている。これと平行して、光の散乱・吸収が大きい不

透明な個体深部からの発光を画像化する画期的な結像技術や光学顕微鏡システムの開発が強く求められているが、世界的にみても現在注目すべき技術はない。

3.5.4 質量分析イメージング

この数年間は、質量イメージングが欧米を中心として世界的なトレンドになっている。マトリクス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI) 質量分析装置や二次イオン質量分析計 (SIMS) を用いて、生体組織片の生体分子の空間分布が測定可能である。測定対象は、組織切片中のタンパク質、脂質、代謝物質などであるが、最近では創薬への応用が増加しており、薬物 (低分子化合物) の動態解析への応用が活発である。

MALDI では、パルスレーザー (紫外、赤外) 試料表面に集光し、発生する生体分子イオンを TOF-MS (飛行時間型質量分析計) で測定する方式が一般的である。通常、空間分解能は $10 \sim 100 \mu\text{m}$ 程度、発生するイオンの質量数は数十万 Da (ドルトン) に達する。 $10 \mu\text{m}$ 以下の空間分解能を目指した研究も行われている。SIMS では、パルスイオン (Ga、In、Au など) を試料表面に収束し、発生する生体分子イオンを TOF-MS (飛行時間型質量分析計) で測定する方式が一般的である。 $1 \mu\text{m}$ 以下の空間分解能が達成されている。発生するイオンの質量数は $1,000 \text{ Da}$ 程度であり、低分子の測定に向いている。また、大気中でレーザーにより試料表面から中性分子の脱離を行い、続いてエレクトロスプレーによりイオン化を行う ELDI 法 (Electrospray-assisted Laser Desorption Ionization) が開発された。本法は生体表面の質量イメージに適した方法であり、今後の発展が期待できる。国内では、JST 先端計測分析技術・機器開発事業や CREST、科研費学術創成研究による大型プロジェクトが 3 件並行して走っている。

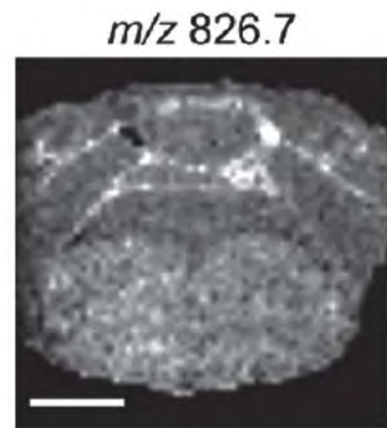


図 3 質量イメージング法による解析結果の例 (マウス脳スライス) : 白色の部分は、質量 826.7 のリン脂質の分布を示す。左下のバーは 1.5 mm。Anal Chem., 80, 878-885 (2008) より引用。

3.5.5 単一細胞イメージング

従来、光熱変換効果を利用したイメージングではレーザー光をスキャンする必要があり、たとえば単一細胞をイメージングするのに1時間程度を要していた。しかし、最近、米国の Zharov らは、迅速なイメージング方法を実現した。励起光源にパルスレーザーを用い、光励起後数 10 ns 後の発熱分布を位相差顕微鏡と CCD により高感度に測定することで、単一細胞あたり数ミリ秒でのイメージングを可能にした。その結果、たとえばフローサイトメトリーなど流れの中そのまま画像化することも可能になってきている。また、細胞中での光熱変換効果を利用して光線力学治療へ応用する試みもなされており、たとえば血液中のがん細胞をそのまま識別して死滅させるなどの新たな応用が可能になるとも考えられる。また、日本においても迅速なイメージング法が開発されつつある。単一細胞レベルでの測定は今後ますます用途が広がると考えられる。

3.6 試薬とプローブ分野

3.6.1 蛍光タンパク質

蛍光計測技術について、我が国では教育が十分に浸透しておらず、レベルの高い研究者はもちろんユーザーレベルでも十分な人材が養成されていない。蛍光計測・応用技術は、もはや基礎として大学院などで教育されてしかるべきである。

(1) 機能性蛍光タンパク質

宮脇らによる Kaede や Dronpa など、ただ単に光るだけではなく、他の機能を備えた次世代蛍光タンパク質が開発されている、これらの応用については多くの研究者が幅広く実施することが産業的な拡大のためにも重要である。

(2) *in vivo* イメージング

生きたままのマウスを用いた *in vivo* イメージングの技術は創薬研究において今後ますます重要度が増す。ただし、蛍光タンパク質の技術の向上と歩調を合わせて、検出装置の開発も必要であり、産業界との連携研究が重要になる。しかし、Stanford 大学の極めて強力な特許が成立しており、Xenogen 社以外の企業が排斥されているため、圧倒的に米国が有利である。我が国はこれに対抗しうるだけの技術力が求められる。

(3) その他の計測法との連携

より正確な FRET 検出のために、米国では蛍光寿命測定が急速に普及しつつあるが、我が国では立ち遅れている。このように計測技術も含めた研究展開が我が国では後れがちであり、現在ならば研究者レベルでも企業レベルでも参入可能な要素はたくさんあるので、JST の先端計測のような優れた支援制度が拡充されるなどの早急な対応が求められる。

3.6.2 有機蛍光色素

現在、最も不足している技術として3つあげると、1) 近赤外蛍光色素、2) 光抗褪色性蛍光色素、3) 水溶性蛍光色素であろう。以下にこの3つの色素に求められるスペックを記す。

- 1) 近赤外蛍光色素については、以下のスペックをみたすものが存在しないため、プローブ開発に至っていない。
 - 吸光/蛍光スペクトルの半値幅が小さい。
 - ストークスシフトが 20 nm 以上と比較的大きい。
 - 850 nm 以上で発光する。
 - 750 nm から 1,000 nm までに蛍光を有する 3 種類の色素。

以上4つの点をみたせば、臨床診断に使うことができる色素が実現化する。

- 2) レーザ光照射など感度を上げるための分光技術を用いた際にも安定に光り続ける色素。単分子分析や高感度診断への応用を可能とする。
- 3) 1) 2) の両方の色素とも、ほとんどの色素は脂溶性が高い。脂溶性が高い分子を生物応用した場合は、ほとんどの色素は非特異的にタンパク質にはりついてしまい、目的とする場所へのデリバリーが不可能となり、

結果としてバックグラウンド蛍光が高くなってしまふ。この問題点解決には、水溶性の高い色素開発が必要であるが、この分子デザインのための強力な戦略は現在では見いだされていない。

上記の3つの点が解決されると次にプローブ分子のデリバリーが重要な課題となると予想される。

3.6.3 タグプローブ試薬

核酸やタンパク質などバラエティーに富む生体分子を認識、識別するために、ターゲットとなる生体分子そのものや、ターゲット分子を認識し結合する核酸や抗体などの分子に目印として結合させたオリゴヌクレオチドやペプチドは、タグプローブ試薬と呼ばれる。

(1) オリゴヌクレオチド型タグプローブ試薬

ウプサラ大学 Rudbeck Laboratory の Landegren 教授のグループでは、オリゴヌクレオチド型タグプローブ試薬を連結した2種類の抗体によってターゲットタンパク質をサンドイッチして複合体を形成させ、複合体形成により互いに近接するオリゴヌクレオチド型タグプローブをライゲーションした後、このオリゴヌクレオチド型タグプローブ部分を PCR 反応や Rolling circle amplification 法によって高倍率に増幅し、増幅された DNA を蛍光標識することによってターゲットタンパク質濃度を超高感度に測定する技術を開発している。この技術はタンパク質の検出のみならず、タンパク質-DNA 相互作用やタンパク質-タンパク質間相互作用の検出、細胞内におけるこれらの分子の局在性の解析などにも応用可能であり、1細胞レベルでの *in situ* プロテオーム解析技術として期待される。

(2) ペプチド型タグプローブ試薬

様々なタンパク質が含まれる細胞抽出液の中から微量のターゲットタンパク質を効率よくアフィニティー分離精製するためのアフィニティー分離用タグやターゲットタンパク質を高感度に検出するための標識用タグ、ターゲットタンパク質をその分子配向性を制御しつつ部位特異的に基板上に固定化するための固定化用タグなどのペプチド型タグプローブ試薬が開発されている。これらのペプチド型タグプローブは遺伝子工学的にターゲットタンパク質の N 末端あるいは C 末端に導入される。アミノ酸の数にして数個から十数個からなるペプチド型タグプローブに、Biotin ligase、Phosphopantetheinyl transferase、Formylglycine generating enzyme などの酵素を利用して、部位特異的にビオチン誘導体、Phosphopantetheinyl 基、Formylglycine を導入し、これらの官能基特異的に蛍光色素などを化学標識する技術、これらの官能基を利用して固相上に部位特異的に固定化する技術が米国や欧州を中心に開発されている。また、Sortase A、Transglutaminase などのペプチド連結反応を触媒する酵素を用いて、蛍光色素標識ペプチドをターゲットタンパク質のペプチド型タグプローブに部位特異的に連結して蛍光標識する技術、固相上に固定化したペプチドにターゲットタンパク質のペプチド型タグプローブを連結することによりターゲットタンパク質の機能を損なうことなく部位特異的に固定化する技術の開発が米国や日本を中心に進められている。このようなペプチド型タグプローブ

ブ試薬を結合させたタンパク質の蛍光標識は、*in vitro*のみならず、生細胞の細胞内、細胞膜上で *in situ* に行うことも可能であり、プロテオーム解析用のツールとして広く利用されることが期待される。

3.6.4 生物発光タンパク質

生物発光タンパク質は高効率の光生産システムであり、光計測技術の進展と共に、応用技術は多岐に発展しつつある。研究開発は発光タンパク質の特性や発光機構の特性などに立脚したものが行われている。以下に最近のトピックスを記載する。

(1) 分泌性ウミホタル発光タンパク質

ウミホタルは日本沿岸に棲息する発光生物の一つで、その最大の特徴は発光タンパク質が細胞外に分泌される点である (図 4)。ウミホタル発光タンパク質は日本で特許化され多くの用途特許が構築されている。また、その基質は 1957 年下村脩博士により世界で始めて結晶化され、合成法も日本で知財化されている。通常のホタルルシフェラーゼの遺伝子発現を検出するレポータアッセイでは、細胞を破壊して後に発光計測するのが一般的であったが、ウミホタルルシフェラーゼなら発光活性を細胞外で計測でき、細胞を壊すことなく遺伝子発現を解析することができる。同じく分泌する特性をもつガウシアルルシフェラーゼを用いてデュアルレポータの手法が開発され、ハイスループットに遺伝子発現を検出する系が確立された。セルベースのアッセイにおいて、細胞を壊すことなくハイスループットに分析できる手法として注目されている。また、*in vivo* イメージングから *ex vivo* イメージングの手軽さが注目され、血液や体液だけで生体内の変化をモニターできる分泌型発光タンパク質には大きな可能性を秘めている。

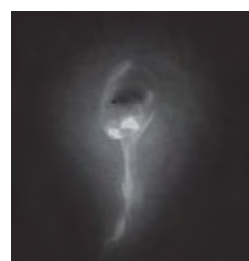


図 4

(2) 発光タンパク質のスプリット法による機能解析

生体内機能の変化を可視化するバイオイメージング技術に発光タンパク質は活用されている。発光色の異なるルシフェラーゼを用いることで複数の生体情報の可視化や、さらには立体構造の知見を基に、タンパク質内の機能ドメイン間を切断し、再構築過程を再現するスプリットルシフェラーゼアッセイなどによるタンパク質間相互作用の解析が行われている。特にスプリットアッセイでは、発光タンパク質を分割し、細胞内の機能変化を感知、再構成され発光タンパク質が活性化することを利用するものである。細胞内のストレス応答やリン酸化の定量が可能であり、例えば動物個体内でのストレス応答やリガント・受容体応答のイメージングなどが行われている。今後、創薬産業での薬効解析や術中診断などへ進展の可能性があり、大きなイノベーションが期待できる (図 5)。

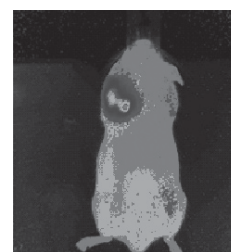


図 5 発光タンパク質を導入したマウスのイメージング画像

(3) 発光機構を利用した DNA 解析

ホタルが発光する際 ATP が必須である。一方、DNA の伸長反応によってピロリン酸ができるが、ピロリン酸は例えば AMP とホスホエノールピルビン酸 (PEP) の存在下、ピルビン酸ホスフェートジキナーゼにより ATP となる。よって生産された ATP を目印に DNA 配列を決定できる。これをピロシークエンスという。DNA 上の 4 種類の核酸で別々に伸張反応を検出することで、どの 1 残基であるか決定できる。この技術は大規模な高速 DNA 配列解析に、一方は、DNA 上にある特定の部分の DNA の配列を決定する技術として使われている。前者では大規模な装置も開発され、高速度、網羅的な遺伝子解析する技術となっている。後者はオンサイトの DNA 配列決定法として迅速 SNP 解析に活用できる。具体的には、がん抑制遺伝子 p53 遺伝子の 249 番目の塩基は正常な場合は A だが、ガン患者の多くが T に置き換わっている。このような場合、248 番目までの DNA プライマーを患者の DNA に反応させ、伸長反応を行い、DNA 合成が起こった際の合成されたピロリン酸を ATP としホタルの発光により SNP を検出する (図 6)。このように ATP を介して光によって DNA 配列は決定できる。

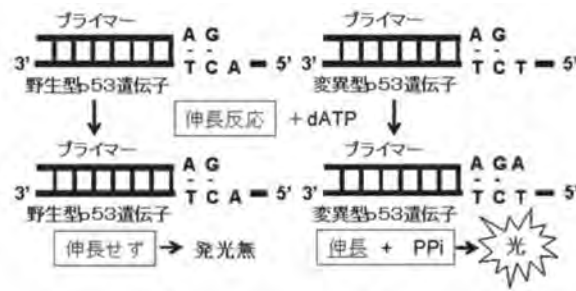


図 6

3.6.5 イメージングプローブ試薬

細胞同士がどのように結合して組織を構築し機能しているのかを明らかにすることは、特に脳組織において、極めて重要な課題といえる。しかし、特に神経細胞が形成するネットワークは余りに複雑であり、既存の研究手法だけでは、その解剖学研究には限界があった。Jeff Lichtman (Harvard University) らは、わずか3種類の蛍光タンパク質を組み合わせ、異なる100種類もの神経細胞を染め分けることができる技術 (Brainbow) を開発した。この技術により、隣り合った神経細胞同士がどのように絡み合っているのか、どの神経細胞とどの神経細胞とがどこでシナプス結合を形成しているのかなど、脳の微細構造を蛍光顕微鏡下で明らかにすることができるようになった。この技術は、神経細胞に限らず、細胞一般に用いることが可能である。

光駆動性タンパク質の活用にも注目すべきであろう。特に、光励起により神経細胞を脱分極させ神経細胞に活動電位を生じさせる光駆動性の陽イオンチャネル (channelrhodopsin; ChR) の応用は、最近の神経科学研究に及ぼすインパクトが極めて大きい。光励起により神経細胞を過分極させ神経伝達を阻害する光駆動性の塩化物イオンポンプ (halorhodopsin; NpHR) も発見されている。ChRとNpHRを遺伝子導入した実験動物を用いることにより、活動電位を発生・抑制する脳部位とそのタイミングを自由自在に制御できるようになった。これにより、脳組織でネットワークを形成するそれぞれの神経細胞の機能を明らかにできると期待されている。ChRとNpHR以外にも光駆動性のアデニル酸シクラーゼが発見され、細胞内シグナル伝達研究への応用が期待されている。また、植物は光を感受して機能するタンパク質が数多く有しているが、これらを用いたタンパク質相互作用の光制御に関する報告も散見される。

イメージングプローブ試薬の開発のみならず、これをうまく用いるための顕微方法の進展も日進月歩の勢いである。例えば、Dronpaなどの光活性化型蛍光タンパク質を用いた顕微方法 (PALM、STORM) は、数10 nmの空間分解能を有する観察を実現する方法 (nanoscopy) として注目されている。また、組織など厚みのあるサンプルをレーザーで面照射することにより、高速でその三次元蛍光画像を取得する顕微方法 (SPIM、DSLM) が開発されている。これにより、例えば受精卵が卵割して胚が形成される時にその中のすべての細胞がどのように振る舞うのかが明らかになるなど、大きな進展が見られている。

3.7 複合分析分野・その他

3.7.1 プロテオミクス定量解析

Science 誌による breakthrough of the year 2008 の第 5 位に、“Watching Proteins at Work” が選ばれ、酵母のプロテオーム定量解析が breakthrough として紹介された。プロテオミクスによるタンパク質の網羅的定量解析は技術的な困難を克服しつつあり、この数年のうちに日常的に使える測定手法として実用化されると思われる。現在の具体的な測定手法としては、nanoLC-MS を中心とし、分画法を前段階に、データ解析ソフトウェア群を後段階に配置したショットガンプロテオミクスシステムが用いられており、基本構成は今後も変わらないと思われる。

(1) 分画法

ペプチドレベルでの分取用など電点電気泳動装置 (Agilent Technologies 社製) が最も高効率な分画法として用いられている。難点は分析時間で、1 回の測定に 10 時間程度が必要である。他にはイオン交換クロマトグラフィーなどが用いられる。

(2) nanoLC-MS

イオントラップ・オービトラップ型のハイブリッド MS が使われる。酵母ではのべ 200 回以上の LC-MS 測定 (20 日程度) が必要であり、更なる高性能化が要求される。

(3) 定量ソフトウェア

MS の生データから同定・定量するまで現在は複数のソフトウェアを組み合わせ使用。特に定量については市販品の開発が追いつかず、現在は研究室レベルで自作。フリーウェアとして供給されている。

各要素技術は出揃いはじめており、今後は DNA シークエンサの場合がそうであったように、最適な要素技術を効率的にまとめ上げることが重要であろう。マイクロアレイと違い、MS データは複雑でメーカー間の相違が大きいので、ソフトウェア群は最終的には市販されサポートされる必要がある。全体の高速化がキーとなるであろう。

3.7.2 メタロミクス (金属支援生体機能科学) 研究に資する先端分析機器開発の動向

メタロミクス (Metallomics) は、生体内に存在する微量金属 (現在は、生命活動に関与するすべての生体内元素を対象を拡張) が関わる生命現象全体を科学する学問分野と定義される。生体内の微量元素は、遺伝子発現、シグナル伝達、また種々の代謝反応に関わるタンパク質の活性中心として機能しており、これらの元素の存在量や化学形態が生理機能に重大な影響を及ぼすことから、微量元素を中心に据えて生命システムを体系化しようとする研究が国内外で注目を集めるようになった。このような研究は、生物無機化学の一部とみなす向きもあるが、従来にない独創的な先端計測分析技術・機器を開発・駆使するとともに、ゲノミクスやプロテオミクスなどの研究で得られた情報との融合を図ることで、複雑な生命システムを統合的に理解し、さらにその情報を診断・治

療などの医療に応用することを目指すという点で、オミックス研究の一翼を担う最先端研究に発展していくと期待される。以下に、メタロミクス研究に資する分析機器開発の最新の動向を示す。

(1) 単一細胞の全元素分析技術の開発

最も高感度な元素分析装置として知られる ICP-MS 装置において、細胞 1 個をイオン源に導入できるインターフェイスを開発・装着し、さらに全元素の同時計測が可能な飛行時間型質量分析計を採用することで、細胞 1 個体の全元素分析が試みられている。これにより、細胞 1 つずつの個性・状態を探索することが可能となりつつある。

(2) 複数元素・複数分子同時イメージング装置の開発

メタロミクス研究では、細胞や臓器、あるいは個体内における元素の分布とその存在形態を解析することが重要である。究極的には、生物が生きた状態のまま、外部から生体内の元素・分子の挙動を時系列で観察することが望まれる。近年の PET、CT、MRI などの技術進化、さらには光イメージングなどの進歩により、そのような細胞の動き、細胞内の分子挙動を画像として捉える分子イメージングが実現しつつある。現在、より微小領域の分析を迅速に行える措置の開発とともに、複数元素、複数分子の同時イメージング技術の開発が進められており、これらの技術の向上によって、生体分子と元素のネットワーク・相互作用の解析が飛躍的に進展すると期待される。

3.7.3 簡易診断(分析)

日米欧などの先進国では、高度な計測・分析技術が注目されるため、簡易診断(分析)はあまり注目されない。しかし、インフルエンザなどの感染症の診断にはイムノクロマトグラフィを利用した簡易診断法が広く使われており、感染拡大予防に大きく貢献している。中小病院や現場で迅速・簡便に診断(分析)できる技術は、今後も重要であると考えられる。また、発展途上国においても、マalariaやエイズなどの簡易診断(分析)技術の開発が強く望まれており、米国の複数のグループが計測システムを含めた簡易診断(分析)技術の研究開発を行っている。これらの技術開発は国際貢献という観点からも非常に重要と思われるが、国内の研究は米国に後れを取っている。

(1) デバイス

センシングペーパー：紙を利用した分析デバイスは、pH 試験紙やイムノクロマトグラフィなどですでに存在しているが、フォトリソグラフィ (Harvard 大学) やインクジェットプリント (慶応大学) などを利用して紙上に試料が流れる流路を複数形成し、それぞれの流路末端に異なる反応試薬を固定化する。1 滴 (10 μ l 以下) の試料 (尿や唾液など) を紙上に滴下するだけで、複数項目 (グルコース、pH、タンパク質など) の色変化を目視計測することができる。センシングペーパーを積層化することで 3 次元流路の形成も可能である。

(2) 定量分析(計測)

携帯電話付属カメラ：目視計測では、定量的な分析ができない。しかし、大型あるいは高価な計測システムが必要になると、簡易分析の範疇外である。携帯電話付属のカメラで反応後のセンシングペーパーを写真に撮り、画像データ

解析をすることで定量解析を行う。これは測定場所に電気がない場合や専門技術者がいない場合でも、データを携帯で解析センターなどに送信し、定量分析が可能になることから、発展途上国などで有効であると考えられる（Harvard 大学）。

スキャナー：スキャナー画像を解析することで定量分析を行う（慶応大学）。

SPR（表面プラズモン共鳴）検出器：レーザポインターとアルミ箔を利用した安価な SPR 検出器を Whisington 大学のグループが開発している。

3.7.4 ハイスループットスクリーニング法

ハイスループットスクリーニング（HTS）は、従来、コンビナトリアルケミストリーで触媒などの最適構造を探索する場合の手法から発達した。これが薬物探索に応用され、タンパクなどに結合できるリガンドの探索などが盛んに行われた。現在では、細胞ベースの HTS が盛んである。以下に、今後の課題別にまとめる。

(1) 計測対象に基づく課題

現在のところ、受容体のリガンド、酵素の基質、阻害剤、薬物の代謝物、毒物の探索が多い。最近では、結合をもつだけでなく、機能でスクリーニングする手法が重要となってきている。ただ、機能としては、現在のところ、カルシウムイオン、膜電位、遺伝子発現、細胞死、表現型など、まだその評価できる機能は限られている。今後は、新規な機能評価法の開発が重要である。細胞内のシグナル酵素活性の HTS 型評価などが新規な分野となる。また、今後は、診断用の HTS が必要である。細胞ベースでは、今後、ES 細胞の利用や、さらに擬似組織の利用も考えられる。

(2) 効率化に基づく課題

HTS といっても、現在ではまだ、100 万種の化合物のスクリーニングに 50 万～100 万ドル程度かかっており、ウェルが主体のものから、今後は、更なるスループットの向上のための小型化、マイクロフルイディクスなどを利用した集積化、多項目計測、などに新規な技術開発が必要である。また、何より実証研究に必要な公的ライブラリの構築が急務である。また、データマイニングなどの情報処理の研究も必要である。

(3) 計測法に関する課題

HTS で用いられる計測手法は、従来、その他の分野で用いられていたものの転用が多い。蛍光、発光、質量分析が主流であるが、NMR や電気化学測定も一部用いられる。蛍光偏光解消や、蛍光エネルギー移動、時間分解蛍光、生物発光などが最も多用される。蛍光コードを利用したビーズなども多検体解析に用いられてきている。今後は、新規な計測原理の開発が重要である。最近、Scintillation proximity assay やフラグメントベース薬物探索など、手法的にも新しいものが出ており、システムとしての工夫も重要である。

※ HTS は、多くの技術の集積で成り立つため、その要素技術の開発はもちろん重要であるが、多くの対象を計測する意味をどのように大きくするのが

非常に重要である。すなわち、何を計測してどのような意味合いをもたせるのが重要である。このような計測されるデータを新しい概念に仕立て上げる研究とアイデアが競争に勝つ鍵となろう。

3.7.5 マイクロアレイ法

従来型の網羅的解析の DNA マイクロアレイの開発は落ち着き、マルチスポット型の DNA アレイ（一部タンパク質マイクロアレイ）を用いた、CGH（比較ゲノム）アレイ、ChIP-on-ChIP（クロマチン免疫沈降チップ）、メチル化解析細胞、CHIP-CHIP、アポトーシス、バイオマーカー、細胞シグナル、細胞サイクル、miRNA など研究データ集積や臨床プラクティスのためのフォースアレイに移行した適用研究が進展している。当該解析研究領域での国内での研究は、生命科学の基礎的レベルでは進展しているが、手法では欧米の基盤技術を利用しているにすぎない。解析用の装置やアレイ装置も米国のものを利用しているのがほとんどである。上記研究利用から産業レベルへの発展のためには、国内において特徴ある技術をもつアレイ基板、捕捉剤バイオ分子創製や解析装置を研究開発している取組へのより厚い支援が必要である。また、各要素技術（バイオ、化学、ナノテク、装置）の融合を促進する必要がある。バイオと材料、バイオとナノ、バイオと装置など融合型研究の推進において、欧米追随型研究開発ではない基盤研究の取組への集中が重要である。一方国内でもペプチドアレイや小分子アレイなど独自のアレイも進展しており実用化へ注目される。研究用アレイから実用的な現場で使用可能なアレイ技術の開発の期待は大きく、地道に開発を実施している企業もある。アレイ技術を含むバイオチップ技術はハイスループット解析の根幹をなすものであり、欧米に負けない研究開発支援が重要である。産業が育成されるには研究以外の実用的市場の開拓がやはり課題であるが、リスクの少ない健康食品や化粧品分野での展開は希望がある。一社でのリスクを抱えた市場開拓には限界があり、国内での国の支援策が重要である。細胞アレイも種々の形式で研究成果が出ているが、やはり将来の市場の課題は同じである。

3.7.6 次世代DNAシーケンシング法

次世代 DNA シーケンシング法開発の最近の動向のポイントを以下に要約する。

- (i) 脱サンガー法。
- (ii) 酵素を用いた DNA の伸長過程を蛍光あるいは化学発光を用いて検出する。
- (iii) サンガー法では、高々～100 チャンネルの並列化であった。しかし、次世代型では数 10 メガ程度の高密度で並列化されている。これが高いスループットを与える要因である。
- (iv) 2007 年以降、複数の米国企業から市販装置が発表されている。(a) 増幅した多数の DNA 分子を使用するもの (Roche, Illumina, Applied

Biosystems社)、(b)増幅なしで1分子のDNAを使用するもの(Helicos社)に大別される。

- (v) (iv)の市販機では、すべてDNAの伸長反応を1個の塩基が伸長するステップ毎に停止させて、新しく付け加わった塩基の種類を同定する。このため1塩基の伸長を測定する時間(～分)が酵素反応速度(～1000塩基/秒)に比べて、けた違いに遅い。
- (vi) 注目すべきは、Pacific Biosciences社(米国)が発表した方法である(Science 323, 133, 2009)。ポリメラーゼによる単一分子DNAの伸長反応を、(v)のようにステップ毎に停止させることなしで、連続的に実時間で解析できる。現状では光検出器の時間応答が(v)で述べた酵素の反応速度に追従できない。この問題が解決されると、高密度な並列化と組み合わせると、全ヒトゲノムの解析が10分程度で完了するという試算もある。この方法のポイントのひとつは、蛍光色素標識を通常行われる塩基部分ではなく、りん酸基の部分に施すことである(図7)。

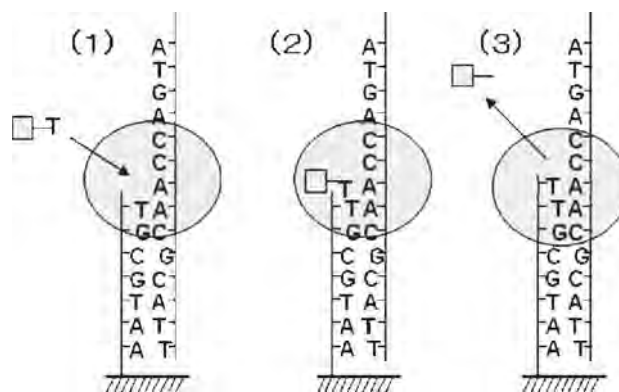


図7 (1) 鋳型の1本鎖DNAとプライマー、そして蛍光色素で標識したヌクレオチド3りん酸を混ぜてポリメラーゼを作用させる。ヌクレオチド3りん酸がポリメラーゼ反応のエネルギー源となる。(2) 拡散過程によってポリメラーゼと会合した蛍光ヌクレオチドの中で、鋳型DNAの塩基配列と相補的な塩基をもつヌクレオチドがポリメラーゼに取り込まれる。この状態で色素の蛍光を検出・同定することによって、取り込まれたヌクレオチドを同定し鋳型DNAと相補的なDNAの塩基配列を決定する。(3) 取り込まれたヌクレオチドの3りん酸のりん酸基の部分がポリメラーゼによって切断される。生成したヌクレオチド部分がプライマーの末端に付け加えられる。蛍光色素を含む断片はポリメラーゼから拡散によって離れてゆく。このため、色素標識が酵素反応を妨げない。次のヌクレオチドが拡散によって接近してくる。以下、手順2、3が繰り返されてDNA鎖が伸長する。

3.7.7 ナノデバイス

半導体技術で培われた電気・電子・通信などに開発されている種々のナノ構造を計測・分析用のナノデバイスに融合するような技術開発が望まれている。特に半導体で研究開発されている量子効果を有するナノフォトニクス・量子レーザー・単一電子デバイスなどを計測・分析のためのナノデバイスに応用した技術開発が期待されている。さらに、ナノデバイス上のナノ流体を活用してダイオードなどの電子回路と同様なデバイスを開発するなどの研究開発が、これまでに考えもつかなかったような新たなデバイス開発に結実するものと期待される。ナノデバイスの医療応用が進みつつあるが、この分野での研究開発をより促進するために医工連携・産学連携をより進展させるとともに、医療機器の認可制度や診断分野における新たな医療制度の導入などの制度面での工夫も重要となる。さらに、ナノデバイスを再生医療のための iPS 細胞の機能評価・安全性評価、臓器モデル構築、創薬スクリーニング、インプラント DDS などに応用するなど、これまでに考えられなかった応用分野のさきがけ研究が進んでおり、これらの研究に基づいて、ナノデバイスの新たな応用分野を模索するような研究開発が望まれる。また、ナノデバイスにより、持ち運び可能な装置や身につけられる装置の開発が進みつつあり、環境分析、農業分析、臨床分析などが、その場で迅速に計測・分析可能になっている。さらに、これらの技術が進展することにより、いつでもどこでも人間を取り巻く環境情報、人間の生体情報などを計測できるような技術開発が期待される。

3.7.8 シングルセル分析

単一細胞レベルの分離においては、フローサイトメーターが用いられてきたが、最近、マイクロチップと光圧力、磁場あるいは超音波を併用することにより、特定の細胞を単一細胞レベルで分離することが可能になってきた。

細胞内の特定位置における生体反応を高精密にイメージングするために、光の回折限界を超えて、高いイメージング分解能を有する技術開発が期待される。特に、フォトニクス結晶や量子材料などのナノテクノロジーの活用による新規技術の開発が期待される。さらに、これまで主に使われてきた可視光のイメージング以外に赤外線などの他の波長のみならず、磁場、電場など、細胞が発する様々な情報をイメージングできる、超高感度・超高分解能な技術開発が重要である。また、昨年ノーベル化学賞を受賞した GFP などの蛍光タンパク質の改良や量子ドットなどの新規イメージング材料の開発が急速に進展している。

動物内や生体内における単一細胞分析の重要性が高まってきており、生きたままの状態における単一細胞分析を可能とするプローブ技術、検出技術の開発が期待される。例えば、近赤外イメージング、光音響イメージング、テラヘルツイメージングなどの技術開発がその候補として技術開発が進展しつつある。内視鏡などの診断技術と分子イメージングの融合により、生体内の機能・反応・疾患状態などを単一細胞レベルでリアルタイムにイメージングできる技術開発が期待される。また、内視鏡と顕微鏡の融合により、体内のがん組織を細胞レベルで診断できる技術の開発が期待される。

3.7.9 抗がん剤ならびに脂肪代謝促進物質のテラーメイドスクリーニング・評価方法

欧州でも精力的に、バイオ、医療とレーザなどを使用した産学官の共同研究が推進され、重要戦略として位置づけられている。この中で、世界に先駆け成功した、表題の日本からの独自研究について以下に記載する。

非標識、リアルタイムにて、分子間相互作用などに由来する検出領域の屈折率変化を検出可能な手法であり、レーザ分光法的一种である表面プラズモン共鳴法 (SPR) を、抗がん剤 (siRNA を含む) 並びにレスベラトロールなどの機能性食品成分に対する生細胞のアポトーシスの細胞応答を定量的に検出し、薬剤効果の評価法として適用した。SPR を超高精度化した装置 (市販装置の数万倍) の開発を行い、薬剤投与後 1 時間以内での多剤併用 (治療の相乗効果) も含めた薬剤感受性試験へ応用し、センサーチップ上の約 1,000 個の生腫がんや肝臓がん細胞を用い、抗がん剤並びに機能性食品成分を、治療効果の個人差も含めて、迅速・確実にスクリーニングするシステムを確立した。遺伝子診断などの間接的、統計的な手法ではないため、作用機序などに左右されず実データが得られる点に大きなメリットがあるこれまでにこういった報告はなく、世界的にみても画期的である。

SPR により検出されるシグナルは、ミトコンドリア分極状態変化に由来することを証明し、この原理を応用し肝細胞の脂肪代謝促進物質の評価にも成功した。

さらに、1 日 192 検体を処理する自動定量装置としてハイスループット化し完成予定である。

3.7.10 iPS細胞関連研究市場

2006 年 8 月京都大学山中教授が iPS 細胞 (人工多能性幹細胞) の樹立を発表して以来、国内外において iPS/ES 細胞の研究が活発化している。iPS 細胞は、細胞移植治療時の免疫拒絶の課題を回避するとともに、未だ発症機構などが不明な難治性疾患の病態解明に大きな貢献をもたらすと期待されている。iPS 細胞を実用化するためには、① iPS 細胞の誘導化法の確立、② iPS 細胞を活用した新たな医薬品の有効性・毒性評価系の確立、③ 疾患 iPS 細胞と創薬活用の研究が当面の研究目標になる。再生医療への応用はその後になると予想される。上記研究開発を行うためには多様な計測技術が必要になる。①では、各種モニターを備えた細胞培養装置に加えて、iPS 細胞の選別・評価法が重要になる。分化・誘導された細胞が所望の細胞であることの確認するためのバイオマーカーの開発が必要になり、これを用いた単細胞毎の遺伝子発現状況の計測と同時に細胞選別が可能な装置開発が要求されると予想される。②、③では、分化した細胞群を培養しながら、医薬品の有効性や毒性を検査するハイスループットスクリーニング (HTS) 装置が要求される。これには少量の細胞を扱える MEMS や micro-TAS と呼ばれるマイクロフルイディクス技術が多用されると予想する。iPS 細胞研究を進展させるためには、既存の計測技術に加えて、iPS 細胞に特化した特長ある計測装置に開発が必須となる。

3.7.11 質量分析法検出用低分子データベースの構築

生命科学研究では、多様な物理化学的性質を有する生体内物質の化学分析、例えばメタボローム解析をおこなうために、イオン化法と高分解能質量分離法を様々な組み合わせた質量分析が利用されている。この2つの組み合わせに依存して、MS2 スペクトルが異なるので、ある特定の質量分析で測定した MS2 スペクトルだけを集めたデータベース (MSDB) は、他の異なる質量分析を用いている研究者には役立たないとされてきた。このような理由から、小規模な MSDB、例えば METLIN (米国 Scripps 研究所)、が個人的に作成・提供されているだけであった。このことは、質量分析で多くの生体内物質を検出しても、同定ができないという問題を生じた。

西岡 (慶應義塾大学) らは、イオン化学反応機構がほぼ同じ質量分析で測定した MS2 スペクトルどうしを重ね合わせた合成 MS2 スペクトルを化合物ごとに作成し、それに対して検索することによって高精度に化合物を同定できることを見出した。これを利用して、生体内物質に適した多様な質量分析を用いて測定した MS2 スペクトルの、世界初の大規模 MSDB である MassBank (<http://www.massbank.jp>) を開発した。これは測定した研究者がスペクトルを共通なデータ形式で、自らの WEB サイトで公開する分散型データベースであり、日本質量分析学会の公式 MSDB でもある。2008 年 11 月現在、国内外 11 研究グループが 10,679 マススペクトル (1,384 代謝物質) を公開している。

付録：海外の政策動向

海外の政策動向

米国

当分野は主に DOC（商務省）の NIST（国立標準技術研究所）が担当しており、NIST は USMS（United States Measurement System）アセスメント調査を 2006 年に実施した。その結果、計測技術の精度がニーズを充足出来ていない点、より高精度かつ耐久性の高いセンサーが必要である点、計測技術の進歩に測定の標準化が追いついていない点が明らかとなった。これを受けて、次の段階として①計測の重要性の周知、②計測技術開発の促進方法の検討、③ NIST による計測分野の組織間連携の促進、④計測分野でのニーズの優先順位付け、⑤ニーズの解決策の策定、⑥産学官に共通するニーズの分析、⑦計測 R&D への政府投資の戦略策定、を行う予定である。

NIST における研究開発としては、STRS（Scientific and Technical Research and Services）に含まれる 14 イニシアティブの中の一部として進められており、計測対象はナノテク、バイオサイエンス、量子、気候変動などである。尚、2009 年度予算案における STRS の総予算は 5.4 億ドルである。今後の方針としては、2008 年発行の NIST3 年計画（2009～2011 年度）において①量子情報科学、②中性子研究、③次世代物理学者の育成、④最高峰の計測機器の整備、に新規に取り組むと述べられている。

計測技術の中でもセンサーに特化して述べると、NSF（国立科学財団）は 2003 年から国家安全保障、医療、環境、エネルギー、食品の安全性、製造業におけるセンサー技術の発展を目的として、Sensor and Sensor Network Program を実施しており、特に①新規の有毒化学物質、生物、爆発物の検知能力、②感度、分解能、検出速度、耐久性の向上、③複雑な環境下や極限状態での機能の確保に重点を置いている。また、DOD（国防総省）の DARPA（国防高等研究計画局）は国家安全保障の観点から、テラヘルツ波や深紫外線のセンシング技術に注力しており、センサー技術 R&D に 2009 年度予算案では 2.3 億ドルを計上している。

中国

中国の科学技術政策は国家中長期科学技術発展計画綱要（2006～2020 年）に基づき展開されている。本計画は、比較的短期間で対応可能な産業技術である「重点領域」、大規模プロジェクトを通じて技術の空白領域を埋めることを目的とした「重大特定プロジェクト」、世界最先端レベルの応用研究課題である「先端技術」と「基礎研究」に分類されている。先端計測技術分野に係る重点分野として掲げられた主な内容は次の通りである。

- 重点領域（対象なし）
- 重大特定プロジェクト（対象なし）
- 先端技術（対象なし）
- 基礎研究

・科学の先端的課題：科学実験および観測に係る方法・技術・設備のイノベー

ション（動的・リアルタイム・非破壊・高感度・高解像度の検査・イメージング・分析等）

韓国

韓国では基礎研究を所管する教育科学技術部の「先進一流国家に向けた李明博政権の科学技術基本計画（第二次科学技術基本計画 -2008～2012年-）」と応用・開発研究を所管する知識経済部の「新成長動力ビジョン」が基本的な政策となる。先端計測技術分野に係る重点分野として掲げられた主な内容は次の通りである。

■第二次科学技術基本計画で指定された重点育成技術
・主力基幹産業技術高度化（Cash Cow）：超精密加工及び測定制御技術

■新成長動力ビジョン（対象なし）

なお、李明博大統領が昨年打ち出した方針により、現在「緑色成長基本法」を整備中であり、今後全ての研究開発において「グリーン化」を重視する姿勢が打ち出される見通しである。

略語集

A

- **AFM** : Atomic Force Microscopy
50, 52, 88
- **APD** : Avaranche Photo Diode *25, 40*

B

- **BDD** : Boron oron Doped Diamond *87*
- **BOD** : Biochemical Oxygen Demand *46*

C

- **CARS** : Coherent Anti-Stokes Raman Scattering *54*
- **CCD** : Charge Coupled Device *34, 35, 43, 56*
- **CD** : Critical Dimension *52*
- **CE** : Capillary Electrophoresis *14, 15, 48, 49, 67*
- **CE-MS** : Capillary Electrophoresis - Mass Spectrometry *67*
- **CGH** : Comparative Genomic Hybridization *71, 101*
- **CNT** : Carbon NanoTube *25, 38, 49, 87, 88*
- **CT** : Coputed Tomography *38, 43, 85, 99*
- **CVD** : Chemical Vapor Deposition *87*

D

- **DSLM** : Digital Scanned Laser light

sheet fluorescence Microscope
56, 90, 97

E

- **ES** : Embryonic Stem cell *100, 104*

F

- **FDA** : Food and Drug Administration *18*
- **FET** : Field Effective Transistor *48*
- **FRET** : Fluorescence Resonance Energy Transfer *22*
- **FT-ICR** : Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance *29*
- **FT-IR** : Fourier Transform Infrared *26*

G

- **GC** : Gas Chromatography *7, 10, 11, 15, 18, 21, 67, 68*
- **GC-MS** : Gas Chromatography - Mass Spectrometry *10, 67, 68*
- **GFP** : Green Fluorescent Protein *19, 57, 59, 103*

H

- **HTS** : High-Throughput Screening *66, 70, 100, 104*

I

- **IP** : Imaging Plate *34, 35*

- **iPS** : induced Pluripotent Stem cell 65, 86, 103, 104

K

- **KAIST** : Korea Institute of Science and Technology 48, 69

L

- **LAPS** : Light-Addressable Potentiometric Sensor 48
- **LC** : Liquid Chromatography 12, 13, 16, 18, 67, 68, 98
- **LC-MS** : Liquid Chromatography - Mass Spectrometry 16, 67, 68, 98
- **LC-NMR** : Liquid Chromatography - Nuclear Magnetic Resonance 67, 68
- **LED** : Light Emitting Diode 50, 54, 55

M

- **MALDI** : Matrix-assisted Laser Desorption / Ionization 28
- **MCE** : Microchip Electrophoresis 14, 15
- **MEMS** : Micro Electro Mechanical Systems 16, 47, 48, 104
- **micro-TAS** : Micro-Total Analysis Systems 12, 104
- **MRI** : Magnetic Resonance Imaging 63, 99
- **MS** : Mass Spectrometry 10, 11, 15, 16, 18, 19, 21, 29, 67, 68, 98, 99

N

- **NMR** : Nuclear Magnetic Resonance 26, 31, 36, 68, 100
- **NSOM** 90
- **NSOM** : Near-field Scanning Optical Microscopy 50, 52, 90

P

- **PALM** : Photo-Activated Localization Microscopy 56, 90, 97
- **PAT** : Process Analysis Technology 85
- **PET** : Positron Emission Tomography 63, 99
- **POCT** : Point-Of-Care Testing 44, 49, 85

Q

- **QCM** : Quartz Crystal Microbalance 44

R

- **RoHS** : Restriction of Hazardous Substances 28

S

- **SECM** : Scanning Electro-Chemical Microscopy 48
- **SEM** : Scanning Electron Microscope 42, 50, 53, 90
- **SERS** : Surface Enhanced Raman Scattering 26, 41
- **SNOM** : Scanning Near-field Optical Microscopy 52

- **SPIM** : Single-Plane Illumination
Microscope 56, 90, 97
- **SPM** : Scanning Probe
Microscope 50, 52, 89
- **SPR-NIRS** : Surface Plasmon
Resonance Near-Infrared
Spectroscopy 43
- **SPR** : Surface Plasmon
Resonance 38, 43, 44, 50, 55, 71,
100, 104
- **STED** : Stimulated Emission
Depletion microscopy 56, 90
- **STM** : Scanning Tunneling
Microscopy 50, 52, 88
- **STORM** : STochastic Optical
Reconstruction Microscopy 56, 97

T

- **TOF** : Time-Of-Flight 10, 29

U

- **UFLC** : Ultra Fast Liquid
Chromatography 13
- **UPLC** : Ultra Performance Liquid
Chromatography 7, 13, 67

Z

- **ZMW** : Zero-Mode Wave guide 84

執筆者・協力者一覧 (分野毎、順不同・敬称略)

(※所属・役職は本調査実施の時点)

■分離精製法分野

寺部 茂	兵庫県立大学 【総括責任者】
岡田 哲男	東京工業大学 理学部 化学科
財津 潔	九州大学 薬学研究院 医療薬科学部門
田中 信男	京都工芸繊維大学 工芸科学研究科
西岡 孝明	慶應義塾大学 先端生命科学研究所
前田 恒昭	産業技術総合研究所 計測標準研究部門
久本 秀明	大阪府立大学 大学院工学研究科 物質・化学系専攻

■分光分析法分野

今坂藤太郎	九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門 【総括責任者】
河合 潤	京都大学 大学院工学研究科 材料工学専攻
玉井 尚登	関西学院大学 理工学部 化学科
角田 欣一	群馬大学 工学部 応用化学科
濱口 宏夫	東京大学 大学院理学系研究科 化学専攻
馬渡 和真	財団法人神奈川科学技術アカデミー イノベーションセンター
吉田 佳一	株式会社島津製作所 基盤技術研究所

■構造解析法分野

吉田 佳一	株式会社島津製作所 基盤技術研究所 【総括責任者】
河野 正規	東京大学 大学院工学系研究科 応用化学専攻
嶋田 一夫	東京大学 大学院薬学系研究科 機能薬学専攻
大門 寛	奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科

■センサと検出分野

鈴木 孝治	慶應義塾大学 理工学部 【総括責任者】
尾崎 幸洋	関西学院大学 理工学部
河田 聡	大阪大学大学院 工学研究科 応用物理学専攻
斎木 敏治	慶應義塾大学 理工学部
清水 康博	長崎大学 工学部 材料工学科
鈴木 孝治	慶應義塾大学 理工学部

丹羽 修 独立行政法人産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門
 船津 高志 東京大学 大学院薬学系研究科
 水谷 文雄 兵庫県立大学大学院 物質理学研究科

■イメージング分野

小名 俊博 九州大学大学院 農学研究院 森林資源科学部門
 川越 毅 大阪教育大学 教育学部 自然研究講座 ※
 末永 和知 独立行政法人産業技術総合研究所 ナノチューブ応用研究センター ※
 谷 知己 北海道大学 電子科学研究所
 堀内 伸 独立行政法人産業技術総合研究所 ナノテクノロジー研究部門 ※
 三隅伊知子 独立行政法人産業技術総合研究所 計測標準研究部門 ※
 森田 清三 大阪大学大学院 工学研究科 電気電子情報工学専攻 ※

■試薬とプローブ分野

佐藤 守俊 東京大学 大学院総合文化研究科 【総括責任者】
 近江谷克裕 北海道大学 大学院医学研究科 先端医学講座
 菊地 和也 大阪大学 大学院工学研究科
 長棟 輝行 東京大学 大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻
 馬場 嘉信 名古屋大学 大学院工学研究科 化学・生物工学専攻
 前田 瑞夫 独立行政法人理化学研究所 基幹研究所
 三輪 佳宏 筑波大学大学院 分子薬理学教室

■複合分析法分野

馬場 嘉信 名古屋大学 大学院工学研究科 化学・生物工学専攻 【総括責任者】
 石川 満 独立行政法人産業技術総合研究所・四国センター 健康工学研究センター
 石濱 泰 慶応大学 先端生命科学研究科
 梅村 知也 名古屋大学 大学院工学研究科 応用化学専攻 分析化学講座
 片山 佳樹 九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門
 渡慶次 学 名古屋大学 大学院工学研究科 化学・生物工学専攻
 三原 久和 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生物プロセス専攻

■全体総括

北森 武彦 東京大学 大学院工学系研究科 応用化学専攻
 JST-CRDS 計測技術ユニット / 特任フェロー

※ナノテクノロジー・材料 科学技術・研究開発の国際比較 2009年版より原稿転載

先端計測技術
科学技術・研究開発の国際比較
2009年版

CRDS-FY2009-IC-07

平成 21 年 5 月

発行者 独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
環境技術ユニット

〒102-0084 東京都千代田区二番町 3 番地

電話 03-5214-7485

ファックス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

Copyright 2009 独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
無断での転載、複写を禁じます。引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
CT CTCGCC AATTAATA
TAA TAATC
TTGCAATTGGA CCCC
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
ATAAGA CTCTAACT CTCGCC
AA TAATC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT
CTCGCC AATTAATA
ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
ATTAATC A AAGA CCT
GA C CTA ACT CTCAGACC
0011 1110 000
00 11 001010 1
0011 1110 000
0100 11100 11100 101010000111
001100 110010
0001 0011 11110 000101

