

さががけ研究領域「構造機能と計測分析」

追跡評価報告書

総合所見

本研究領域は、新現象の発見と解明に不可欠な計測・分析技術に関して、革新的方法論の創出や新技術の展開をもたらすことを目的としたものであり、先端的な計測・分析機器の実現に向けた基盤技術の創出は、国家として戦略的・長期的に取り組む必要がある、という戦略目標に沿って領域が設定された。

本研究領域では40件の研究課題が採択され、物理系、化学系、生命系、工学系にわたる広範な分野で研究が推進され、研究期間中、顕著な成果が得られた。物質表面や界面の特性に着目した新規計測・分析技術の構築やアト秒・フェムト秒といった極短時間領域やテラヘルツ光領域での物理計測、また3次元での物質情報の計測・解析技術など新たな計測・分析技術の構築が達成された。また、精密に設計された小分子プローブや人工核酸・タンパク質プローブと生命活動に深くかかわる生体高分子との相互作用をベースに、生体物質の構造や機能、生命現象の解析に対する新たな計測・分析技術が開発された。これらの新規計測技術の開発によって、研究領域終了後、化学、医学、工学などの分野間の融合と新分野創出がなされ、大きな学術的進歩がもたらされた。それらの成果については、企業での事業化や医療応用への実証試験など実用化へ向けて発展した例も多数ある。成果の顕著さについては、研究期間中における発表論文数や特許出願数の多さはもとより、研究終了後も国際的に著名な学術誌への多数の論文発表と特許出願が継続的に行われていることから示される。

本研究領域の多くの研究者が研究領域終了後、科学技術分野の文部科学大臣表彰、日本学術振興会賞、日本化学会学術賞、日本IBM科学賞、猿橋賞、米国Coblentz SocietyのThe Craver Awardなど国内および海外で受賞している。これは、本研究領域で行われた研究が高い水準にあることを示している。また、浦野のように若くして教授就任し、その後薬学部と医学部を兼務した事例や、竹内のように30代でセンター長に就任後、生産技術研究所の教授への昇任など、殆どの研究者が、研究領域終了後にキャリアアップを遂げており、本研究領域より卓越した研究者が多数輩出したと言える。また、多くの研究者が継続して大型研究費を獲得して研究を展開するなど着実に研究領域終了後の発展が続いている。

以上より、新たな学術・産業の潮流の創成と社会への波及効果の実現が着実に進んでいるなどの状況から、本研究領域は領域終了後も極めて高い成果をあげていると評価できる。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域では2004年度～2009年度にわたり、40件の広範な研究課題が推進された。研究領域終了後も、それぞれの研究者は競争的資金を継続的に獲得しており、計測分析技術に関する成果を発展させている。研究の継続的深化は、JST研究成果展開事業である「先端

計測分析技術・機器開発」プログラムに6件、「研究成果最適展開支援」プログラム(A-STEP)に4件が採択されていることから示される。生命系での研究成果の展開状況として、本研究領域の成果も取り入れた形でERATO「竹内バイオ融合プロジェクト」や、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)8件、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)3件、医療基盤研究所(NIBIO)2件、厚生労働省1件がそれぞれ採択され、また物理系では、内閣府最先端・次世代研究開発支援プログラム(NEXT)2件、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)1件が採択されている。さらに生命系においては、JSTからAMEDに移管された継続研究もあり、本研究領域の継続と他研究領域との融合や新領域の創出が広範に展開されている。

優れた研究成果が得られ、応用に向けた発展状況が継続していることは、学術論文においては、研究期間中に524報、研究終了後に1004報が継続的に発表されていること、また、研究成果の応用に向けた取組みの指標となる特許出願においては、研究期間中に114件の国内出願と61件の海外出願、研究終了後にはそれぞれ195件と82件の出願が行われており、権利保有に至った特許件数が155件にのぼっていることから示される。

受賞については、ほぼすべての研究者が研究領域終了前後において若手研究者を対象とした奨励賞や進歩賞等を受賞している。研究領域終了後には、文部科学省の文部科学大臣表彰を期間中の2名に加えて9名(阿部、栗原、佐藤(守)、鈴木、新倉、山口、栗辻、今西、河野)が受賞している。さらには、日本学術振興会賞(浦野、新倉、河野、竹内)、井上学術賞(浦野、島野)、猿橋賞(一二三)、日本IBM科学賞(河野)、日本化学会学術賞(長谷川)、堀場雅夫賞(期間中の2名に加えて由井)、日本プロテオーム学会賞(石濱)、未踏学術協会・超伝導科学技術賞(島野)、読売テクノフォーラム・ゴールドメダル(浦野)などを受賞し、海外の賞においてもCoblentz SocietyのThe Craver Award(長谷川)やACS Analytical ChemistryのYoung Innovator Award(竹内)など、多数の受賞がある。このことからそれぞれの研究者が各研究分野で卓越した貢献を果たし、本研究領域で行われた研究が世界的にも極めて高い水準にあることが示される。

2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

(1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

科学技術の進歩への貢献、また研究成果の応用への取組みの指標となる論文数やそれらの被引用数、特許出願数などを総合的に見ると、本研究領域は、基礎から実用の幅広い段階で、かつ物理系、化学系、生命系、工学系およびこれらを横断する幅広い分野にわたって、格段に優れた研究成果が得られており、科学技術の進歩に大きく貢献していると言える。その中でも特筆すべき成果の事例を以下に記述する。

浦野は、生体反応を可視化する蛍光プローブの精密分子設計法を確立し、設計通りの合成を実証した。生細胞における酵素活性を高感度に検出できるプローブは、研究期間中に五陵化薬株式会社から市販され、現在多くの研究者に利用されている。浦野の研究が学術的にも

優れていることは、研究期間中の論文 49 報中被引用数 200 以上が 9 報、研究終了後の論文 85 報中被引用数 100 以上が 3 報、うち 600 以上が 1 報 (Top 0.1%) ということから十分に伺える。

竹内は、MEMS/マイクロ流路を利用した脂質 2 重膜形成法などにより均一径リポソームの形成の新技术を完成させた。その後、これを用いた複数チャンネルでの同時膜電流計測を世界で初めて実現し、次世代の創薬におけるハイスループットスクリーニング法への応用が期待される。またこの方法は海外の多くの研究者に取り入れられており、大きな波及効果をもたらした。竹内の研究が学術的にも優れていることは、研究期間中の論文 29 報中被引用数 200 以上が 3 報、研究終了後の論文数 92 報中被引用数 100 以上が 2 報あることにも示されており、研究の高い発展性と継続性が伺える。

石濱は、チタニア等の金属酸化物を吸着材とするリン酸化ペプチドの前処理法でヒドロキシ酸修飾酸化金属クロマトグラフィー法を開発し、リン酸化ペプチドに対する親和性を飛躍的に高め、タンパク質質量解析手法の高精度化、ハイスループット化に資する研究成果を挙げ、国内外から高く評価されている。石濱の成果が学術的にも優れていることは、研究期間中の論文数 32 報に対し、研究終了後も 60 報の論文を発表しているということからも十分に伺える。

島野は、研究期間中に高強度テラヘルツ波光源発生技術を開拓した。研究領域終了後、この技術をベースに波長 0.3 mm 程度のテラヘルツ波を超伝導体に強く照射することで、超伝導体の電気抵抗消失に関連する電子対の密度を光によって振動させることに世界で初めて成功し、光による振動はできないという従来の考え方を一変させた。研究成果は世界的にも著名な学術雑誌に掲載され、日本経済新聞や日経産業新聞などのメディアでも紹介されている。島野の研究成果は超伝導状態の光による超高速制御の可能性を拓くものであり、テラヘルツ波を用いた物性物理学という新たな学術分野を開拓したと言える。

粟辻は、フェムト秒レーザーパルスとホログラフィーとを組み合わせた測定システムの基本原理を確立し、超高速現象を三次元動画として記録観察することに成功した。研究終了後はデジタルホログラフィーの開発や低周波領域の研究に着手し、バイオセンシングや音声モニタリングへの応用展開を図っている。音声モニタリングに関して発表した 2014 年の論文はアメリカ光学会で年間トップダウンロードランクインを果たすなど世界的にも高く評価されている。

(2) 研究成果の応用に向けての発展状況

浦野は、開発した蛍光プローブによりがん細胞のみを特異的に光らせることに成功し、0.1 mm サイズの超早期がんの高選択的検出を達成し、現在 AMED において「新規カルボキシペプチダーゼ蛍光プローブライブラリーの構築と臨床検体への適用による新がん診断技術の創製」の課題で発展的に研究を行っている。また、浦野は薬学部と医学部を兼務しており、国内 30 カ所程度の病院と連携して臨床応用に向けたデータ蓄積に努めており、計測・分析

技術の成果が医学分野との連携という新たな潮流を創出し、極めて大きな波及効果をもたらした例と言える。浦野は、研究成果の特許化も継続して進めており、研究終了後の国内、海外の出願件数はそれぞれ 20 件と 12 件であり、成果の実用化に向けて継続的に取り組んでいる。

竹内は、バイオテクノロジーと工学を融合させた新たな分野を創出し、再生医療、ヘルスマニタリング、ソフトロボット等への応用を目指すなどの研究を継続しており、ERATO「竹内バイオ融合プロジェクト」や AMED「インスリン投与量を決定可能な連続グルコース計測システムの開発」と、研究を大きく発展させている。竹内は研究成果を基盤として、ベンチャー企業である株式会社セルファイバを設立し、細胞ファイバという新奇な 3 次元細胞構造体を構築するための要素基盤技術の確立とその応用の事業化を目指しており、新産業分野の創出も大いに期待できる。研究終了後の国内、海外の特許出願件数は各々 64 件、20 件であり、今後の研究の発展とその応用が期待される。

石濱は、網羅的プロテオーム解析のための試料前処理法の開発と LC/MS の高感度化を達成し、開発したタンパク質リン酸化、前処理法キットおよびカラムシステムがジーエルサイエンス株式会社により商品化されている。石濱はプロテオミクスに関する研究を継続・発展させており、細胞におけるタンパク質発現量のハイスループット一斉解析を可能とし、JST 研究成果展開事業（先端計測分析技術・機器開発プログラム）「キノームの活性経路ファイル法と制御技術の開発」の研究は AMED に移管されて継続されている。

小比賀は、天然の DNA に比べ、標的 RNA との結合親和性が 10 万倍以上、二重鎖 DNA との三重鎖形成能が数百倍以上という新規な架橋型人工核酸の開発をもとに、この人工核酸を用いたアンチセンス医薬品の開発を進めている。全身投与可能な核酸医薬品としては 2013 年に Kynamro® が世界で初めて上市されたが、小比賀はこれよりも低用量でかつ有効性が高いアンチセンス候補品の開発に成功しており、臨床に向けた研究が国立循環器病研究センター研究所などの機関と連携して進められている。

栗原の人工核酸アプタマー診断薬開発に関する研究は、JST A-STEP「人工核酸によるバイオマーカー簡易検出センサの技術開発」に継続され、企業と共同でバイオマーカー検出診断用簡易モニタリングキットの開発が進められている。また、眼科疾患治療用の核酸アプタマーの開発についても企業との共同研究が進められている。栗原の成果は、AMED 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業「ゼノ核酸アプタマー創薬基盤技術の開発」でも研究が継続され、今後の展開が期待される。

上田は、免疫測定や臨床診断で利用される抗原抗体反応が従来分子量 1000 以下の小分子には適用できなかったことに対し、オープンサンドイッチ (OS) 法という免疫測定法を考案し、分子量 300 程度のカビ毒などの高感度定量に成功した。研究領域終了後 JST「先端分析技術・機器開発プログラム最先端研究基盤領域要素技術タイプ」に平成 21 年度採択され、OS 法の発展形として抗原濃度に依存した蛍光増大が得られる蛍光免疫測定法 (Q-body) を開発し、ウシオ電機株式会社と共同研究を進めている。

長谷川は、薄膜内の分子配向性を解析する新たな多角入射分解分光システムを開発した。金属に限らず非金属に対してもその上に形成される薄膜を構成する分子の面外・面内振動スペクトルの同時測定系を構築し、分子配向の定量的決定を可能とした。開発したシステムは、サーモフィッシャーサイエンティフィック社と日本分光株式会社の2社で製品化されており、各種薄膜材料の評価解析への応用が大いに期待される。

(3) その他の特筆すべき波及効果

①当初想定されていなかった新たな展開

浦野の蛍光プローブに関する研究は、当初の計画を越えて、がん細胞だけを特異的に光らせることに成功し、がんモデル動物を用いた実証実験を経て、現在は国内30ヶ所程度の病院と連携して、臨床応用に向けたデータ蓄積が進められている。当初の化学に基づく分子設計から、バイオテクノロジー、そして医学にまたがる融合領域の中で研究が、ダイナミックかつ継続的に進められている。

竹内のリポソームアレイに関する研究は、当初の膜タンパク質機能解析を越えて、研究期間中に開発した手法によりタンパク質のチップデバイス化を進め、匂いセンサの開発をはじめ、再生医療やヘルスマニタリング、ソフトロボットへの応用など、バイオテクノロジーと工学を融合した新たな領域での研究展開が進められている。

②科学技術イノベーションへの貢献

上述の浦野、竹内による科学技術イノベーションのほか、石濱の開発したタンパク質の高精度な解析手法は、ヒトiPS細胞研究分野への波及効果を有している。ヒトiPS細胞に発現する種々のタンパク質の検出が可能となることで、細胞の機能解析が加速し、基礎研究だけでなく、再生医療、病気の原因解明、新薬開発、細胞移植治療法の開発などへの発展が期待される。また、島野はテラヘルツ波を超伝導体に強く照射することで、超伝導体の電子対の密度を光によって振動させるという従来の定説を覆す成果を得、テラヘルツ波を用いた物性物理学という新たな学術分野を開拓した。

③人材のキャリアアップ

本研究領域で採択された40名の研究者の大多数は、研究終了後着実にキャリアアップしている。研究開始時には多くの研究者が、大学では助教・准教授クラス、国の研究機関では研究員クラスであったが、現在では21名が大学教授、4名が国の研究機関の主席研究員クラスへとキャリアアップしており、本研究領域から次代を担う人材が輩出されたことを示している。研究終了後の所属研究機関の異動者も21名おり、人的交流も促進されている。

④新しい分野間の融合

浦野は、蛍光プローブを利用した臨床応用を展開しているが、浦野自身が薬学部と医学部を兼務しており、これは化学と薬学、医学分野の融合を体現化するものである。

竹内のマイクロ流体デバイス技術に関する研究成果は、再生医療、センサ、ソフトロボットなどへ応用が展開され、バイオテクノロジー分野と工学分野をはじめとする多様な分野

の融合を示すものである。

⑤国内外の研究者や産業界とのネットワーク形成状況

産業界とのネットワーク形成については、企業との共同研究の例が多数ある。たとえば栗原は、創薬バイオベンチャーである株式会社エムズサイエンスとの核酸アダプター開発、NEC ソリューションイノベータ社とのバイオマーカー簡易検査技術の開発を行っている。栗辻は、株式会社フォトロンとイメージングシステムの開発・応用を行っている。さらに石濱は、カルナバイオサイエンス株式会社とのキノームの活性プロファイル法と制御技術の開発を行っている。

国内外の研究者とのネットワーク形成については、発表論文の共著者などの情報から、多数の共同研究が行なわれていることが伺える。特に本研究領域内でのネットワーク形成としては、研究終了後において、架橋型人工核酸を研究した小比賀と人工核酸アダプターを研究した栗原との間で非常に緊密な共同研究が実施され、4 報の共著論文が発表されている。また、国際的な研究コミュニティやプロジェクトでは、石濱は、JST ライフサイエンスデータベース統合推進事業の一環である jPOST の研究代表者として国内の各研究機関と連携してプロテオームのデータベース化に精力的に取り組んでいる。この取り組みを通じて、英国・欧州バイオインフォマティクス研究所ならびに米国・システム生物学研究所を中心に結成された Proteome Xchange コンソーシアム(PXC)へのリポジトリ充実に貢献している。新規免疫測定法の開発を進めた上田は、JST 国際科学技術共同研究推進事業(戦略的国際共同研究プログラム)(SICORP)「細胞信号伝達機構を模倣した人工細胞系バイオセンサの開発」の日本側代表者としてシンガポールの研究機関と共同研究に取り組んでいる。竹内は、東京大学生産技術研究所とフランス国立科学研究センター(CNRS)が運営する、MEMS 技術に関する国際共同研究組織 LIMMS の関連研究者として参画しており、ナノテクノロジー新分野の開拓、バイオ応用マイクロシステムの研究、先端的集積化マイクロシステムの研究を行う組織において、国際的に活躍の場を拡大している。

3. その他

本研究領域でとりあげた計測・分析技術は、物理、化学、生命、薬学、医学、工学などの幅広い分野を支える基盤となっており、本研究領域の研究者の分野も広い範囲にわたっている。このことにより、化学と医学の融合や工学と生命の融合など新しい潮流、また研究領域内での共同研究や種々の応用分野とのネットワーク形成などの波及効果が得られた。この好例を次代に繋ぐべく、幅広い分野にわたる計測・分析技術を基盤とした研究領域の設定により、今後より一層の分野間の融合やネットワーク形成が促進されることを期待する。

本研究領域で行われた計測・分析技術に関する研究では、バイオイメージングや生体関連分子の検出、短パルスレーザーやテラヘルツ領域の計測、といった最近の研究の流れに沿った課題が多く見受けられる。一方、社会においては、衣食住、環境などの面で人類のより安全で健康な生活を保障する計測・分析技術の進展も必要である。ハイスループットでポータ

ブルな小型分析機器、特定成分を高選択的・高感度且つ簡易に分析できる方法など、最近の大学等における研究の潮流にはない、多種多様な場での計測・分析を可能とする技術の進展も期待している。

また、本研究領域の研究者の大半が、実験を中心とした手法により研究を展開している。本研究領域の戦略目標からは、機能性分子・材料の合成・評価や物性解析・分析方法の開発という、高い実験スキルを必要とするテーマに重点が置かれるのは必然であるが、今後は化学合成や創薬、生物機能の解明などにおいても、人工知能（AI）や機械学習、ビッグデータの活用などにより、効率的な分子構造や合成経路の発見や機能予測が飛躍的に加速できる可能性がある。今後の研究推進への提言として、AI や情報などの理論系の研究者と実験系の研究者との交流が進むことで、新たな展開が拓け、活性化していくことを期待する。