

## さががけ研究領域「生命現象と計測分析」

### 追跡評価報告書

#### 総合所見

本研究領域は、複雑多岐にわたる生命現象に関する新たな発見や深い理解のため、新しい計測分析・探索技術の開発、臨床応用に繋がる診断法実現に向けた基盤技術の確立を目的として設定された。領域事後評価では、「当初の目標を十二分に達成し、特筆すべき素晴らしい成果を挙げており、高く評価」された。

本研究領域で開発された技術は、研究領域終了後にさらに発展し、生体分子、遺伝子、細胞の機能解析や可視化、システムレベルの細胞分子動態解析など多様に活用され、高いレベルの研究や独創的な研究が進んでいる。将来へのさらなる発展が期待され、科学技術の進歩への貢献は高い。応用としては、疾患の解明や診断法・治療法の開発・改良のための基盤技術が開発されており、医療面への展開が期待される。試薬メーカーや計測機器メーカー、医療機関等と連携して、薬品合成や装置開発・技術開発がなされており、試薬の市販や顕微鏡のライセンス化の実績もある。また、ベンチャー企業の設立、研究成果を商品化した例もある。

研究終了後の成果は、330報の論文が成果として出されている。この中には、トップジャーナル *Nature* 誌、*Science* 誌、*Nature Methods* 誌における6報を含めて、一流誌に25報が発表されている。また、国内外の学会等での招待講演も多く、研究レベルの高さと活発さを示している。知財においては、研究期間中に申請された特許の70%近くが、その後国内外で登録され、また、終了後も多くの特許出願がされ、高い割合で特許登録されている。このことは、企業との共同出願の割合が高いことと合わせ、応用面に高い波及効果が期待されることを数値的に示している。

特筆すべきは、終了後に研究室主宰者 (PI) になったものが、全32名中24名いることである。多様な分野の人材育成を果たしたことの意義は大きい。また、文部科学大臣表彰若手科学者賞の受賞者6名をはじめ、日本学術振興会賞、ドイツ・イノベーション・アワード、学会・財団等による賞など、多数の表彰を受けており、卓越した人材を輩出したことを反映している。さらに、研究終了後に、多数の競争的研究費を獲得しており、注目すべきは、そのほぼ半数が内閣府のNEXT、JSTのCREST、AMED、NEDO、科研費基盤(S)(A)・若手(S)・新学術領域等の大型研究費であり、研究の質の高さと発展度が、特に抜きん出ていることを表している。

以上より、本研究領域は、終了後さらに大きく発展し、科学技術への貢献や社会への波及効果も高く、とりわけ人材育成に卓越し、顕著に優れた成果をあげていると高く評価できる。

#### 1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域は、複雑多岐にわたる生命現象に関する新たな発見や深い理解のため、分子・

細胞から個体に至る多様なスケールの生命機能の化学過程・物理的変化の新しい計測分析・探索技術の開発と、臨床応用に繋がる診断法実現に向けた基盤技術の確立を目的とした。個人の独創的な発想に基づく革新技術の芽の創出と斬新な成果の発掘を目指し、新たな方法論創出や技術展開の契機が期待される研究を対象として、2005年から2007年にわたり、32件の研究課題を採択した。新規の分光計測技術、顕微鏡観察技術、アルゴリズム等の技術開発、新規プローブ物質の合成・探索など、多様な技術分野にわたって、生物学的・化学的・物理学的等の多彩な学術領域の技術がバランス良く含まれ、研究が展開された。

これらの分野は、2008年緑色蛍光タンパク質、2014年超解像光学顕微鏡、および2017年クライオ電子顕微鏡のノーベル化学賞の対象領域を含んでおり、波及効果の高い研究分野である。この重要な分野において、本研究領域終了後も、生命現象を様々な技術の角度から計測する研究開発テーマへと展開し、生体分子、遺伝子、細胞の機能解析や可視化、システムレベルの細胞分子動態解析など多様に活用され、高いレベルの研究や独創的な研究が進んでいる。

応用としては、疾患の解明や診断法・治療法の開発・改良のための基盤技術が開発されており、生体分子、遺伝子細胞の機能解析や可視化、システムレベルの細胞分子動態解析、病理解析、創薬・治療法・検査法の開発など、医療面への展開が期待される。すでに、試薬メーカーや計測機器メーカー、医療機関等と連携して、薬品合成や装置開発・技術開発が進められているものもあり、試薬の市販や顕微鏡のライセンス化の実績もある。ベンチャー企業を設立し、研究成果を商品化した例もある。社会・経済的な貢献と、応用面での高い波及効果が期待される。

研究領域終了後、2016年10月調査時点で330報の論文が成果として出されている。この中には、トップジャーナル *Nature* 誌、*Science* 誌、*Nature Methods* 誌における6報を含めて、一流誌に25報が発表されており、研究期間中の成果がさらに大きく発展を遂げ、高いレベルで活発な研究が展開されていることを示している。知財面では、研究期間中の特許出願、国内59件、海外27件のうち、国内40件、海外18件の特許が2016年10月調査時点で成立し登録されている。70%近くの高い割合での特許登録は、件数の多さとともに注目に値する。研究終了後も、国内62件、海外18件の特許が出願され、そのうち40%近くの国内21件、海外14件という高い割合で特許登録され始めている。このことは、企業との共同出願の割合が高いことと合わせ、応用面に高い波及効果が期待されることを数値的に示している。

特筆すべきは、研究終了後に研究室主宰者 (PI) になったものが、全32名中24名いることである。キャリアアップして、教授・教授相当になったものが14名おり、そのうちの半数が、採択時の助教相当から教授相当の職に就いている。優秀な若手を集め、多様な分野の人材育成を果たしたことの意義は、極めて大きい。

また、文部科学大臣表彰若手科学者賞6名、日本学術振興会賞3名、ドイツ・イノベーション・アワード1名、学会賞2名、財団による賞3名など、多数の表彰を受けおり、卓越し

た人材を輩出したことを反映している。

競争的研究費は、課題採択後に、計 69 件と多数獲得しているが、その半数近くの 31 件が内閣府の NEXT、JST の CREST、AMED、NEDO、科研費基盤(S) (A)・若手(S)・新学術領域等の 3 千万円以上の大型研究費であり、研究の質の高さ、領域や研究の発展度が大変に優れていることを表している。

招待講演をはじめ、国内外での学会や研究会での発表など、対外的な発信も多数なされている。英国王立化学会フェロー就任や、国内学会の各種委員などの学会・研究会への貢献もなされている。

また、多くの研究成果が、全国紙をはじめとするメディア等に計 196 件とりあげられ報道されている。特に上杉は計 55 件の報道があるが、そのうち生合成阻害剤の開発と iPS 細胞からの分化促進化合物の解明については、ともに国内主要全国紙、テレビ、海外誌の多数のメディアで報道され、社会的に大きなインパクトを与え、大きな波及効果をもたらしている。

## 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

領域終了後、生物学的・化学的・物理学的等の多彩な学術技術分野にわたって、新しい技術が開発され発展を遂げている。その中で成果事例を以下に記述する。

秋山は、改良した X 線小角散乱法を用い、概日リズムを生み出す時計タンパク質周期に関し、原子座標レベル構造での起源を解明し、ブレークスルーを成し遂げた (*Science* 誌 2015 年 責任著者、ほか)。

松崎は、広狭域 2 重 2 光子励起顕微鏡を発展させ、マウスの大脳運動野の神経細胞活動の計測に成功し、認知学習、意思決定を含む随意運動の大脳神経細胞の動態解明等の脳科学分野で高く評価されている (*Nat. Neurosci.* 誌 2014 年 責任著者、*Nat. Commun.* 誌 2014 年 責任著者、ほか)。

喜多村は、2 光子励起顕微鏡を用い、運動課題実行中のマウスの小脳皮質小規模回路の機能的役割解析や感覚シナプス入力の時空間分布の解析を進め、脳科学分野の技術的革新に大きく寄与している (*Nat. Methods* 誌 2013 年、*Nat. Methods* 誌 2015 年 責任著者、ほか)。

上杉は、細胞接着や細胞増殖を促進する新規小分子化合物アドヘサミンの創出・機能発見、脂肪酸合成とコレステロール合成を阻害するファトスタチンの開発・機能解明、また iPS 細胞から心筋細胞への分化を促進する化合物の機能解明を成し遂げた。他にも多くの小分子化合物を新規に合成・機能解明し、発がん抑制、細胞死誘導、細胞接着因子、成長因子、ヒト幹細胞可視化、ヒト幹細胞の選択的死滅といった、多様な生命機能を制御する化合物を多数創出し、機能発見に卓越した成果をあげている (*Angew. Chem.* 誌 2011 年、*J. Am. Chem. Soc.* 誌 2015 年、2016 年いずれも責任著者、ほか)。

上村は、ゼロモード法を用いた翻訳反応 1 分子可視化を発展させ、リボソームにおけるタンパク質翻訳過程を 1 分子レベルでリアルタイムに可視化する新規技術を確立した (*Nature*

誌 2012 年、ほか)。内閣府革新的研究開発推進プログラム ImPACT のプロジェクトリーダーとしてさらに展開している。

海野は、近赤外励起ラマン円偏光二色性分光法をタンパク質の機能を分子構造レベルで解明する上で重要な計測技術として、発展させている (*Angew. Chem.* 誌 2015 年 責任著者、ほか)。

楯は、NMR 計測の分子量限界を上回る高分子量のタンパク質分子形態変化を定量的・高精度に計測できる NMR 技術 DIORITE 法をさらに改良発展させ、種々のタンパク質立体構造変化に伴う分子間相互作用の計測を行い、動脈硬化初期過程にある血管内皮細胞の可視化を実現し、クロマチン細胞核内における挙動と遺伝情報の制御機構の解明を推進している。

谷(知)は、生きた細胞中でタンパク質 1 分子の向きをリアルタイム観察する顕微鏡法を開発し、細胞骨格タンパク質や膜受容体の配向の 1 分子可視化を実現している。

石本は、脳内で遺伝子発現を制御するタンパク質リン酸化の可視化により、トランスジェニックマウスを作製し、抗うつ剤の作用メカニズムを解析した。記憶メカニズム解明、アルツハイマー病や外傷後ストレス障害等の精神神経疾患の発症メカニズムへも貢献すると期待される。

寺田は、三色同時観察が可能な蛍光信号強度時系列解析測光法を開発し、細胞内生体分子間ネットワークのリアルタイム検出を可能にし、タンパク質や核酸等の分子間相互作用と時間的変化の計測を実現している。

岡野は、受容タンパク質を利用した遺伝子機能解析法により光依存的な遺伝子発現調節システムを構築した。神経系における情報処理の解明や、光による遺伝子発現制御技術の創出へとつながると期待される。

末田は、ビオチン化反応を利用した細胞内 ATP モニタリングシステムの開発、標的タンパク質の細胞内局在を制御するシステムを開発した。

生命現象における「計測分析・探索技術」分野の重要性は依然高い。本さきがけで研鑽を積んだ研究者が中堅となって、本分野を牽引している。今後さらに新しい技術の開発により新たな潮流の引き金となることも期待され、本研究領域の科学技術の進歩への貢献は高く評価される。

## (2) 研究成果の応用に向けての発展状況

上杉による、上述の生命機能を制御する多数の小分子化合物の創出・機能発見の成果は、基礎・臨床医学研究の推進、がん治療をはじめとする新規治療薬の創出と新規治療法の開発、再生医療等の発展に資するものと考えられる。

上村は、ゼロモード法を用いて 1 細胞単位の生命現象の解析及び細胞分泌物の可視化を進めており、血液検査によるがん細胞の検出を可能とし、検査精度の飛躍的な向上が想定される。

王子田は、開発した G タンパク質共役受容体タンパク質を特異的に共有結合ラベル化す

るリアクティブタグシステムを他の標的生体分子へ拡張し、選択性や感度が高いセンシングシステムの構築へと発展させている (*J. Am. Chem. Soc.* 誌 2012 年 2 報、*Angew. Chem.* 誌 2013 年、ほか)。また薬物刺激によるタンパク質動態の追跡、生理活性物質を簡便に検出するバイオセンサー開発による臨床応用、アルツハイマー病に特異的な過リン酸化タウタンパク質の検出による新規診断法・治療薬の開発が期待されている。

小澤は、G タンパク質共役受容体と相互作用する分子の高感度検出プローブ、がん標的分子カスパーゼの高感度検出プローブ、光制御可能キナーゼによる細胞内シグナルの動的制御、光で発光制御するルシフェラーゼプローブの開発によるサブミクロンオーダー 3 次元発光イメージング顕微鏡システムの開発等と、大きく発展させている (*Sci. Rep.* 誌 2015 年、2016 年 3 報いずれも責任著者、ほか)。さらに、生体分子ネットワークを可視化するプローブ開発により、細胞のがん化などの長期間にわたる細胞内 pH 変動の定量分析に成功し、がん細胞のモニタリングなど、医学研究・創薬研究において革新的な生体光分析法としての応用が考えられる。

谷(知)の開発した生細胞でリアルタイムに 1 分子配向観察できる顕微鏡法は、アルツハイマー病・ハンチントン病・パーキンソン病・プリオン病などの異常な分子重合体形成を伴う疾患の早期診断などに役立つことが期待される。

加納(ふ)は、細胞膜に穴をあけたセミインタクト細胞を用いたセミインタクト病態モデル細胞、細胞膜の穴を閉じたリシール病態モデル細胞の作製技術を用い、糖尿病モデル細胞を用いて細胞レベルにおける疾病の原因究明を進めている。

田川は、幹細胞を用いた肝組織機能のモデル化と薬物動態計測のため、ES 細胞由来の肝組織の開発と、iPS 細胞を用いた肝組織チップの開発を行い、従来困難とされていた *in vitro* における肝機能の再現性を実現し、肝機能の動態確認に成功した。これら新規肝組織構築手法は、肝臓における薬物動態・病理解明と、新規診断法・治療薬の開発へ大きく貢献すると考えられる。

池滝は、市販のレーザー走査型顕微鏡の超解像化に成功し、ライフサイエンスの革新技術を発展させるものとして貢献している。

荻は、独自の非接触センシング技術を用い、無線・無電極振動子バイオセンサーの開発と改良を行い、飛躍的な感度向上と、一度に大量のたんぱく質相互作用をモニタリングするマイクロアレイチップの創製を進めている。微量検体の簡便で高感度な短時間判定バイオセンサーとして、がん、感染症、神経疾患などに深く関わるタンパク質を血液や尿において簡便に検出できれば、血液生化学検査のオンデマンド化や、疾患の早期発見、抗体医薬開発につながる。

福岡は、液中周波数変調原子間力顕微鏡(液中 FM-AFM)を用いたサブナノメートル分解能での生体分子イメージングと 3 次元走査型原子間力顕微鏡の開発をさらに発展させ、時間分解能や空間分解能を格段に向上させた。

谷(正)は、フェムト秒レーザーを用いて時間領域テラヘルツ帯コヒーレントラマン分光

法を開発し、高 S/N(信号雑音比)化・高感度化等のさらなる改良を行っている。テラヘルツ波は、光の直進性を持ちながら物質や人体を傷めることなく透過し、表には見えないものを見る技術として、生体分子の機能やダイナミクス解明のみならず、産業製品の非破壊検査、空港などでのセキュリティ応用が進められている。

以上のように、終了後、基盤技術の確立としての成果が多彩に多数あり、また商品化の例もあり、研究成果の応用に向けた発展の観点からも優れていると評価できる。

### (3) その他の特筆すべき波及効果

#### ①独創的な科学技術創出によるイノベーションへの貢献

小椋は、走査電子顕微鏡による、細胞やバクテリア、ウイルスやタンパク質複合体、有機材料等の形状を固定・染色することなく迅速に観察することを実現し、生命科学ばかりでなく材料系の構造研究の技術的革新に大きく寄与している。

西山は、独自に高圧力顕微鏡を開発し、高圧力による分子間相互作用変調イメージングという未知の世界を独創的に開拓した。予想外の新しい現象を数多く発見しており、優れた科学技術イノベーションをもたらしている。

#### ②産業界との連携、共同研究、製品化への貢献

谷(正)は、時間領域テラヘルツ帯コヒーレントラマン分光法のために、極細の特殊なステンレス繊維数千本を微細に並べた新しい偏光フィルターを福井県の特殊織物メーカーと協力して製品開発した。

田川は、ヒト iPS 細胞の肝細胞への分化誘導に成功し、民間企業との共同開発でマイクロ培養装置を作成した。

福間は、開発したオープンループ電位顕微鏡(OL-EPM)を、企業と本格的な共同研究に取り組み、実用性を示す研究成果を得た。国際的な走査プローブ顕微鏡メーカーとライセンス契約を締結し、実用化・商品化へと進展している。

上杉の創出した小分子化合物アドヘサミンは、自らが工業生産に向けた大スケール合成法を確立し、細胞接着や細胞増殖促進のための研究用試薬として市販されている。

上村は、医療機関と連携し、実際の患者の血液を用いて、血液分析により個別化医療へとつながる 1 細胞診断技術の開発を行っている。

今後、さらに医療現場とのネットワークを作り、細かなニーズを拾うことが重要である。

#### ③知財による科学技術と産業界への貢献

研究領域全体での特許出願件数は、研究終了後で国内 62 件、海外 18 件であるが、件数の多さだけでなく、特許登録される割合が大変に高いことも注目される。さらに、企業との共同出願の割合も高く、応用面に高い波及効果が期待される。

渡邊(恵)は、画像関連の多岐にわたる発明を行い、研究期間中・終了後を通じて、国内外で計 22 件の特許出願と計 9 件の特許登録を行っている。企業との共同出願も多く、産業界との連携としても評価できる。

金子は、心筋毒性検査、モデル細胞チップ関連の多岐にわたる発明を行い、研究期間中・終了後を通じて、国内外で計 15 件の特許出願と計 8 件の特許登録を行っており、企業との共同出願も多い。

池滝は、超解像などの顕微鏡関連で、研究期間中・終了後を通じて、国内外で計 28 件の多数の特許を出願しており、計 9 件の特許登録を行っている。企業研究者として、活発な成果をあげている。

#### ④ベンチャー起業による貢献

渡邊(朋)は、張力と蛍光スペクトルを同時に計測可能な顕微鏡開発、iPS 細胞の分化・組織形成過程における動態を網羅的に定量計測する技術の開発、1 細胞から分泌された化学物質の質量分析手法の開発とそのためマイクロウェルプレート開発など、顕微鏡関連のユニークで多彩な研究活動を行っている。2006 年に(株)ジーオングストローム社を起業し、研究成果をタンパク質一分子蛍光観察画像解析ソフトとして商品化している。

#### ⑤有機的なネットワーク形成による領域発展

様々なバックグラウンドをもつ若手研究者が相互交流し、基礎研究からの課題提案と技術開発研究からの技術提供の双方からのアプローチをしたことは、本領域の発展において良い作用をもたらした。共著論文としては、領域終了後 6 報ある。論文として結実してない共同研究や交流はさらに多いと考えられる。例えば、寺田は、福間や谷(知)とそれぞれに共同研究を発展、継続中で、成果が出始めている。このように、ネットワーク形成というさきがけの価値が生かされ、大きな発展に高く貢献したものと評価される。

### 3. その他

本領域研究の評価にあたっては、大きな成果を上げたと評価されているもの、また医療応用の進んでいるものを高く評価するとともに、あわせて地道に科学技術研究を進めているものにも長期的に見て評価して行くことが必要と考える。例えば、がん細胞や脳機能の可視化は見た目も分かりやすく、社会的なインパクトが大きい。一方で、必要となるプローブ合成やラベル化法の開発、タンパク質の構造変化や相互作用の解析、解析アルゴリズムの整備といった研究は、生命現象の基本的な機構を解明する上で重要である。また、科学技術イノベーションは、一見直接関係無いようなものを含めた多様な研究や技術の中から揺籃されて生まれることも多い。さきがけ研究においては、出口に近い応用指向の研究だけでなく、基礎的な分野への支援も必要である。