

# 計測技術俯瞰ワークショップ報告書

(平成20年10月開催)



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

科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）は、我が国の研究開発を推進するために研究開発戦略を提案することをミッションとしている。次期科学技術基本計画の検討が行われつつある中、計測技術分野における研究開発戦略の方向性を明確化し、その推進方法を策定することを目的として、平成20年10月に計測技術俯瞰ワークショップを開催した。ワークショップは、計測技術分野を5つの領域に分けて行い、各分野の技術、ブレークスルーやホットトピックの俯瞰を行った。その上で、次世代計測・分析システムの実現とその産業・社会のニーズへの適用を考慮し、今後推進すべき研究開発領域についてグループごとの議論と全体での議論の両方を行った。

ワークショップの結果、(A) 計測技術に関する俯瞰マップを専門家と議論し、(B) 計測技術分野における研究開発の方向性（今後取り組んでいくべき研究開発とその推進方法）についてまとめた。

### A. 計測技術に関する俯瞰マップ

(1) 要素技術を並べた技術マップ、(2) 計測を支える付加的なサポート技術、(3) 要素技術やサポート技術を組み合わせ、機器化するインストルメンテーション、(4) 計測機器と繋がる社会のニーズ、という4つの部分から計測に関する技術を構造化した。ただし、現在の機器性能と、分析ユーザーが求める機器性能のギャップをいかに組み込んで、表現するかが今後の課題である。

### B. 計測技術分野における研究開発戦略の方向性

多岐にわたる計測技術において、どのようなことに着目すれば、当該分野におけるインパクトがある成果となり、より多くの要素技術が進展しながらパラダイムシフトを起こせるのか、そういう観点で戦略を形成していくことが重要である。

本ワークショップでは、5つの異なる分野で議論を行ったが、細胞・組織・器官・人間という各段階に応じて、どのような計測分析をするかということが共通の話題であった。そこで、来年度は、計測技術分野とバイオ・ライフサイエンス分野の双方が大きく発展する可能性を秘めている「シングルセルの解析を可能にする高感度・高分解能・高選択計測技術」を取り上げ、推進すべき研究開発戦略を立案する。

# 目次

## Executive Summary

1. ワークショップ概要	1
1.1. 開催趣意	1
1.2. セッションの進め方	1
1.2.1. セッション1~5	1
1.2.2. Break Outセッション	2
1.2.3. 全体討論	2
2. 俯瞰マップ	3
2.1. 俯瞰マップ原案	3
2.2. 改定版俯瞰マップ	4
3. 計測技術分野における研究開発戦略の方向性	8
3.1. 各セッションでの議論	8
3.1.1. Separation / Pre-treatment	8
3.1.2. Instrumentation / Nanomaterials / Microfabrication	21
3.1.3. Reagent / Molecular Recognition	35
3.1.4. Spectroscopy	49
3.1.5. Imaging / Microscopy	63
3.2. 総合討論	76
3.2.1. Separation / Pre-treatment	76
3.2.2. Spectroscopy	78
3.2.3. Imaging / Microscopy	80
3.2.4. Reagent / Molecular Recognition	82
3.2.5. Instrumentation / Nano-materials / Micro-fabrication	84
3.2.6. 全体討論	86
3.3. まとめ	89
4. 今後の展望	90
付録	91
参加者一覧	91
プログラム	92

# 1. ワークショップ概要

## 1.1. 開催趣意

本ワークショップは、次期科学技術基本計画の検討が行われつつある中、計測技術分野における研究開発戦略の方向性を明確化し、その推進方法を策定することを目的として開催した。具体的には、計測技術分野全体を5つのセッションに分け、各分野の技術、ブレークスルーやホットトピックスをCRDSが提示する「俯瞰マップ原案」に基づいて静的・動的な俯瞰を行った。その上で、次世代計測・分析システムの実現とその産業・社会のニーズへの適用を考慮し、今後推進すべき研究開発課題についてセッションごとに議論し、今後取り組んでいくべき研究開発はなにか、その推進方法についてまとめた。

## 1.2. セッションの進め方

### 1.2.1. セッション1~5

真に重要なイノベーションを目指した研究開発戦略を推進するため、計測技術分野全体を5つの分野に分け、各分野のブレークスルーやホットトピックスをCRDSが提示する「俯瞰マップ原案」に基づいて俯瞰した。

セッションでは、分野ごとに事前アンケートに基づいた発表と議論を行った。

#### 事前アンケート 質問一覧表

1. ご専門の分析手法の主な特徴は何ですか。それはどのような分析を可能にしますか。
2. ご専門分野において、飛躍的な進展とは何ですか。また、それをもたらす科学技術はなんだと考えますか。
3. その技術を応用することにより、どのような分野でどのようなブレークスルーが期待できますか。
4. そのブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要となりますか。
5. そのテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因はなんですか？（ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他）
6. そのテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきだと考えますか？ また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきだと思いますか。
7. そのテーマにおける国際的な優位性について述べてください。

8. ご専門分野におけるホットトピックスは何ですか。

### 1.2.2. Break Outセッション

Break Outセッションでは、セッションごとに分かれ、セッション1～5において俯瞰した計測技術全体のブレークスルーやホットトピックスをもとに、それぞれのセッションが今後取り組んでいくべき研究開発はなにか、その推進方法について議論した。他のセッションと自由に行き来し、活発な討論を行った。

セッションリーダーは、議論をまとめ、翌日の総合ディスカッションにて10分程度で発表した。

#### 全体討論における発表用フォーマット

1. 個々のセッションで挙げられたブレークスルーやホットトピックスの中で、重要なトレンドは何ですか。
2. その技術は今どのような開発のステージにありますか。(実用化を目的とする開発段階か、技術シーズを育成する応用研究の段階か等)
3. 仮に予算が個人に10億ついた場合、どのような研究開発課題を推進したいと考えますか。その研究開発によって、どのような産業・社会のニーズに応えられますか。

※但し、人材育成・ベンチャー支援という視点は、議論から除外することとする。

### 1.2.3. 全体討論

Break Out セッションの議論の内容を共有し、全体討論を行った。計測技術分野全体として、今後取り組むべき研究開発の方向性とは何か、それをどのように推進していくべきかについて討論した。

## 2. 俯瞰マップ

### 2.1. 俯瞰マップ原案

俯瞰マップとは、JST-CRDSにおける活動の基盤となるものである。各ユニットが俯瞰する科学技術の範囲を明確化し、対象とした範囲全体を見渡すための地図といえる。一つ一つの科学技術を個別に対象とするだけでなく、ズームアウトしながら近接分野との関連性や科学技術と社会の関連性捉えていく際に重要な役割を果たす。計測技術ユニットでは、計測技術分野の俯瞰マップ原案を図1のように作成し、俯瞰ワークショップにおいて提示した。

この俯瞰マップ原案では、(1) 要素技術を並べた技術マップ、(2) 計測を支える付加的なサポート技術、(3) 要素技術やサポート技術を組み合わせ、機器化するインスツルメンテーション、(4) 計測機器と繋がる社会のニーズ、という4つの部分から計測技術分野を構造化することを試みた。

(1) **分析手法マップ**：計測分析機器の性能を飛躍的に向上させることが期待される分析手法を項目として並べた。ある程度の網羅性を担保するため、各産業・研究分野に係わる分析法の基礎と応用について体系的に記述されている「先端の分析法－理工学からナノ・バイオまで－」(出版社: エヌ・ティー・エス、2004年出版) を参考とした。

(2) **サポート技術**：計測技術の進展には、要素技術そのものだけでなく、試料調整技術や効率化・経済性といったサポート技術分野も不可欠であるため、分析装置に直接的に係わるキーワードをサポート技術その1として挙げた。また、分析装置より得られたデータと組み合わせるにより、より有益な計測情報へと変化させる要素をサポート技術その2とした。

(3) **インスツルメンテーション**：要素技術同士や、要素技術とサポート技術を融合させて機器化する際に重要となるキーワードをインスツルメンテーションとして列挙した。

(4) **社会ニーズ**：科学技術が行き着くところの一つの目標は、社会への貢献である。ここには、平成17年度に社団法人日本機械工業連合会と社団法人日本分析機器工業会によって行なわれた「次世代計測・分析システムに必要なシステム化技術に関する調査研究報告書」でまとめられた開発課題を例として挙げた。

特に、わが国は新しい科学技術の実用化と産業化が苦手とされているため、実用化・産業化を促進するような先端的・革新的研究開発の推進が必要である。マップ原案中ではまだ反映ができていないが、左端に「基礎的

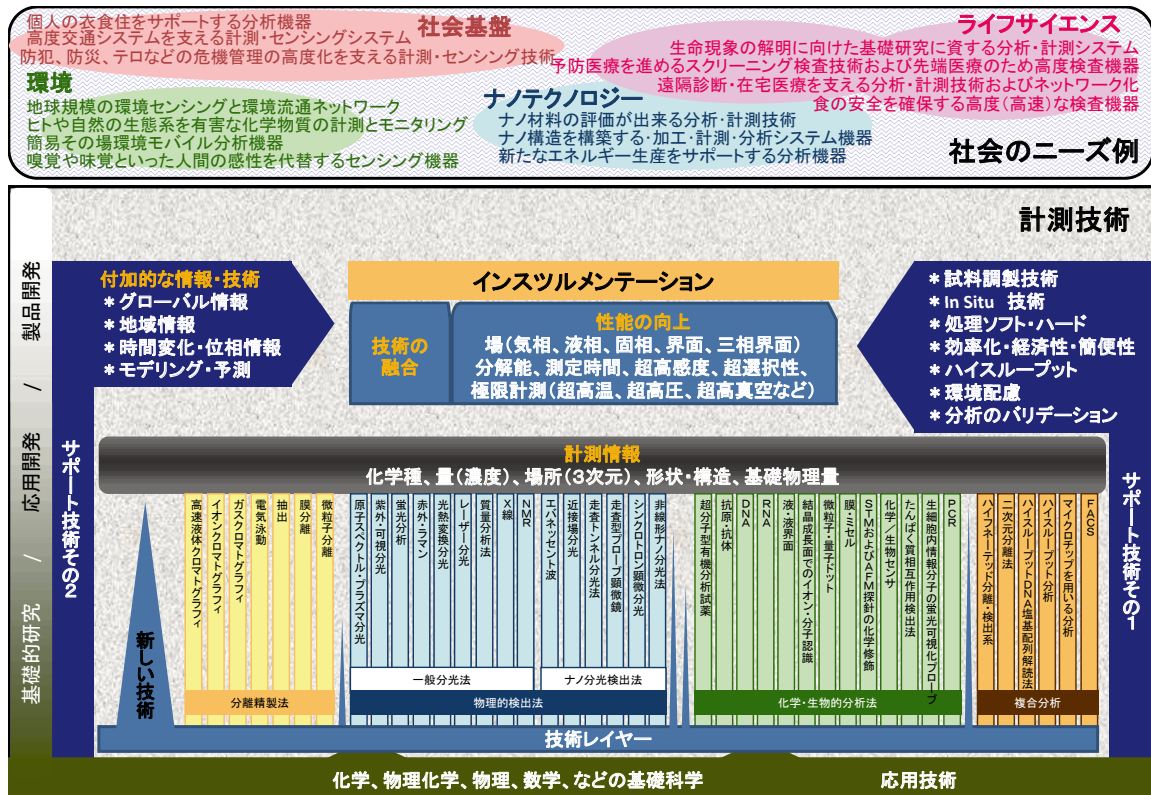


図 1 ワークショップにおいて提示した俯瞰マップ原案

研究・応用開発・製品開発」というフェーズを軸として付け加えた。

## 2.2. 改定版俯瞰マップ

俯瞰ワークショップ中、また、メールによって事後に寄せられたコメントを参考とし、図2のように俯瞰マップを改訂した。しかし、現状の俯瞰マップ原案はスタティックなものであるが、ダイナミックな動向をどうやってとらえるかはCRDSにおける大きな課題である。現状では注目すべき動向をとらえて対処することとしたが、さらなる改訂版ではこのような動向に関する情報を俯瞰図に入れ込むよう検討する予定である。すなわち、今後の課題は、現在の機器性能と分析ユーザーが求める機器性能のダイナミックなギャップをいかに組み込んで、表現することといえる。



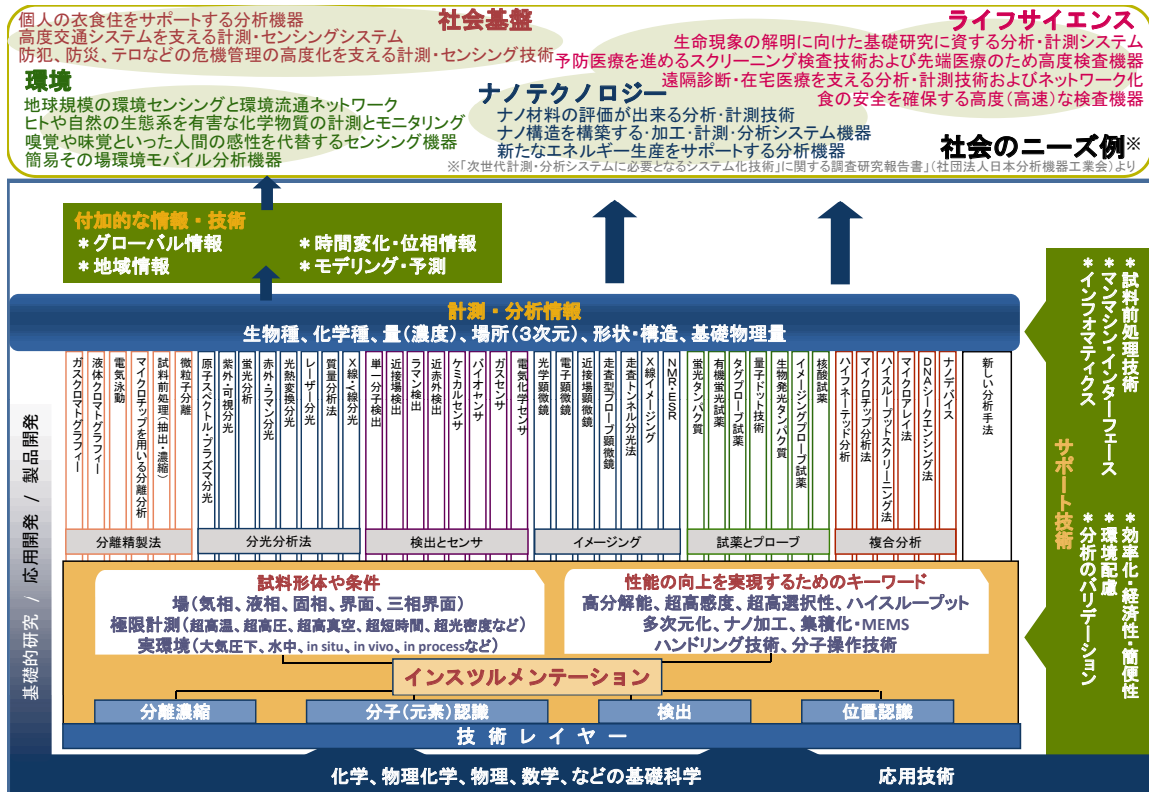


図 2 改訂した俯瞰マップ

## 俯瞰図へのコメント

<不足している技術・キーワード>

- ◆分離に関する記述がやや不足している。電子線、粒子線に関してはかなり技術が抜けている。物理的なものに関しては、例えば、XPS、SIMSが抜けている。イオンビーム、電子ビームは、一次ビームとしてではなく、画像化する手段として顕微鏡関連技術として一部入っている。
- ◆最近のトレンドである「ラマン顕微鏡」あるいは「ラマン分光顕微鏡」が抜けている。「プラズモニクス」も必要かもしれない。
- ◆「化学・生物的分析法」に「細胞レベルの機能評価」を追加すべきである。
- ◆「物理的検出法」の中に、「力学測定」あるいは「質量計測」を追加すべきである。
- ◆「化学・生物学的分析法」では、「細胞レベルの機能評価」あるいは「細胞間ネットワークの計測」も加えた方がいいのではないか。
- ◆「Separation」における「高速液体クロマトグラフィー」は「液体クロマトグラフィー」、「イオンクロマトグラフィー」は「超臨界流体クロマトグラフィー」に置き換えた方がよい。
- ◆「X線」に「ガンマ線」を追加してほしい。



- ◆ 今回のWSでは、要求されるスペックとしてハイスループット、高感度、超微量、in Situというキーワードが出てきた。
- ◆ 「極限計測」の対象として「超高温、超高圧、超高真空」のほかに、「超短時間、超高光密度」なども追加すべきである。極限超短パルス光の計測が実現すれば、分子中の原子が動かない時間領域で、新たな計測手段が可能になる。
- ◆ 「サポート技術」に「ナノ加工・MEMS」(サポート技術その2)、「ハンドリング技術」、「分子操作技術」を追加すべきである。
- ◆ HPLC、質量分析、蛍光プローブなどに共通するキーワードとして「多次元化」が挙げられるのではないか。

#### <領域、構造について>

- ◆ 原案はクロマトグラフィーとその関連技術に偏った表現になっており、企業の観点からすれば違和感がある。例えば、質量や時間も計測の対象となる。また、原案では光が主となっているが、X線のほかにもγ線や中性子線などもある。
- ◆ MEMS / NEMSなどはサポート技術に入るのか。また、マイクロ、ナノ関連は新しい技術のところに入るのか。複合分析は要素技術ではあるが、技術の組み合わせである。
- ◆ 一般分光法はナノ材料の分光分析にも使うことができるので、「一般分光法」と「ナノ分光検出法」を分けてよいのか検討が必要である。ただし、一般分光法とは別のナノ空間分解能技術を必要であるため、「一般分光法」を分光分析法とし、「ナノ分光分析」を「ナノ分光顕微鏡」か「プローブ顕微鏡」とする方が適切かもしれない。また、「エバネッセント波」は単なる古典波を指していて装置になっておらず、「近接場顕微鏡」に含まれている。「近接場分光」は「近接場分光顕微鏡」か「近接場分光分析顕微鏡」が適切で、「非線形ナノ分光法」は「非線形ナノ分光顕微鏡」とすべきであり、その中には「共焦点顕微鏡」も含まれるかもしれない。
- ◆ 大きく見直すのであれば、計測対象と計測法、計測法の一部（分離、精製）が混在しているのを整理するとよい。
- ◆ どこまで計測するのかという量的なスペックについて、俯瞰図に入れ込む必要があるのではないか。

#### <俯瞰マップそのものに関する議論>

- ◆ どんな技術も基礎科学とその応用というのは間違いはないが、その上にどの領域を対象として扱うのかが不明確である。
- ◆ 俯瞰図の範囲が不明瞭である。あらゆる計測技術を俯瞰するものか、今

後必要な重要な次世代先端計測分析を重点的に俯瞰するものかが不明瞭である。原案以外にも、重力波や太陽光の黒点の計測、電気計測、機械計測などあらゆるものがある。また、未来、現在、過去のどこを俯瞰しているのかが分かりにくい。

☆事務局より：作成する俯瞰図は、提案するプロジェクトの位置づけを説明するときに使う。よって、先端計測分野がこれからとしてプロポーザルしようと思うものとその周辺がおさまればよくすべき範囲がカバーされればよく、必ずしも全てを網羅する必要はないと考えている。

- ◆計測の目的を複数設け、それに必要な計測技術に関連付ける方法はどうか。例えば、「一分子計測で最終的にはヒトまでを対象としましょう」というのが今回のコンセンサスであるとするならば、それにさしあたって必要な計測技術を列挙するのはどうか。

☆事務局より：俯瞰図は、あるプロジェクトを推進することにより、それに関与しない分野があることも示せなくてはならない。

- ◆俯瞰図にはTHzが含まれていない。俯瞰図が、プロポーザルしないものも含むのか、あるいは、プロポーザルするものを中心にカバーするのか、慎重に整理をしないと危険である。
- ◆THzを対象としなかったことは、すべてを俯瞰する趣旨である俯瞰図とは相入れない概念といえる。

### 3. 計測技術分野における研究開発戦略の方向性

#### 3.1. 各セッションでの議論

##### 3.1.1. Separation / Pre-treatment

この分野は、できるだけたくさんの成分を分ける方法や、必要なものだけ選択的に分けるものである。高感度で、特に低濃度試料をどう分けて検出するか、高速化、経済性、環境負荷が少ない手法開発を目指している。今回のワークショップでは、4名の有識者より、液体クロマトグラフィー(HPLC)・キャピラリー電気泳動・マイクロチップ電気泳動・微粒子分離を中心に事前アンケートに対する回答がなされた。

資料：有識者からのアンケート回答

#### 1. 田中 信男 京都工芸繊維大学 繊維学部高分子科 / 教授

##### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

◆高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

<可能にする分析>

◆溶質の二相（固定相と移動相）間の分配平衡の差、すなわち移動速度の差を利用して分離する。溶液中または混合物中の目的成分の分離、検出、定量と分子構造情報を組み合わせられる。

◆成熟した分離・分析法であり、広汎な使用が可能（医薬品、生体内成分、化学物質）、低分子・高分子、疎水性・親水性、無機・有機、と幅広く応用でき、生命関連への応用が期待される。

◆医薬品の品質管理、食品添加物、生体内薬物の分析等への汎用と高速化が可能。

◆細胞成分の分析、環境分析等、非常に多数成分の分離・分析に対応できる高分解能を誇る。

◆一層の高速化、高性能化が、進みつつある。

##### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

※「飛躍的な進展 ← それをもたらす科学技術」の形式で記載

<性能面>

◆秒単位でのスピード ← 微粒子充填剤、超高压LC、高温LCの開発

◆ $10^5$ - $10^6$ 理論段の分解能 ← 高性能・低圧・高透過率カラムの開発

◆ $10^5$ - $10^6$  / 日レベルのピークキャパシティ ← 多次元LCの開発

- ◆分子認識に対する構造識別能力 ← 分子認識固定相（初期段階）  
＜手段として＞
- ◆超高压LC ← 数千気圧耐圧ポンプ、微粒子充填剤
- ◆高温LC ← 安定カラム（化学的、耐圧）、化学的安定性、非吸着性
- ◆多次元LC ← 高透過率カラム、マイクロバルブ技術
- ◆超微粒子、細管カラム ← 均一粒子、一体型、規則的構造体カラム
- ◆キャピラリーHPLC ← 操作性、再現性（微小流量）機器開発

### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆（キャピラリー）HPLCでの環境負荷減、試料量減、高性能化
- ◆成分分析（不純物分析）における秒単位の分析
- ◆Proteome解析での二次元ゲル電気泳動の代替、自動化
- ◆Metabolome解析による精密かつ高速な診断
- ◆クロマトグラフィー不要の精密分離

### 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

＜機器において＞

- ◆超高压LC、実用的キャピラリーLC
- ◆超高压・高精度・微量送液ポンプ
- ◆多次元LC、マイクロバルブ技術
- ◆選択的検出機器、高感度検出機器

＜分離媒体において＞

- ◆超微粒子、規則的構造体、高透過率カラム
- ◆抽出、妨害物質の除去を可能とする分子認識固定相－試料処理法
- ◆化学的安定素材、耐圧素材、高性能キャピラリーカラム

### 5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。 （ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他）

- ◆大学での基礎的研究における人材不足
- ◆需要の高いキャピラリーHPLCに対する使用者の技術、機器の操作性
- ◆調製法、操作法における困難
- ◆超微粒子、キャピラリー、超高压等の技術的困難
- ◆知的所有権

#### 6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。

また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆ 研究的開発と汎用（実用）開発は共通の基礎をもつ。
- ◆ そのため、人材の交流、教育機会の共通化、装置の共用を促進すべき。
- ◆ 公的・教育研究的側面と、開発・利益追求の側面との調整が必要。

#### 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆ 重要なキーワードは、微粒子、超細管、規則的構造体、分子認識固定相、高性能キャピラリーカラム、完全多次元化。
- ◆ 超高压LC、超微粒子における高速化については米国が優位。
- ◆ 高温LC、多次元LCでの高速、高ピークキャパシティについては米国が優位。
- ◆ モノリス型カラムでの高速、低圧については日本とドイツが優位。
- ◆ 長カラム、低圧力での高分解能、高理論段数については日本と米国が優位。
- ◆ 高純度シリカにおける化学的Inertnessについては日本と米国が優位。
- ◆ 炭素系、ポリマー系における化学的安定性については米国、英国および日本が優位。
- ◆ キャピラリー LCにおける高精度微量送液については、米国、オランダおよび日本が優位。
- ◆ 最適化理論におけるKinetic analysisについてはベルギーが優位。
- ◆ 分子認識では分子インプリントが国際的に注目されている。

#### 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆ 超高压LC、高温LC装置、カラムの開発
- ◆ 実用的キャピラリー LCの開発
- ◆ 次世代の高性能カラム、特に超微粒子・二重構造粒子、最適粒子径に関する圧力、温度、モノリス型カラム、Porous Layer Open Tubularカラム等
- ◆ 多次元LCの開発、高ピークキャパシティの実現
- ◆ 複雑試料（生命関連）の精密・高速分離

## 2. 竹内 豊英 岐阜大学 工学部応用化学科 / 教授

### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

◆高速液体クロマトグラフィー (HPLC) : 移動相が液体で、固定相との相互作用の差異を利用して混合物中の目的成分の分離定量を行う分析法。

<可能にする分析>

◆移動相に溶解する成分を分析対象とする。

◆ガスクロマトグラフィーでは分析が困難な熱的に不安定な、あるいは難揮発性成分の分析を可能とする。

◆キャピラリー電気泳動法より頑健性・再現性にすぐれる。

◆移動相・固定相の組合せにより多彩な分離選択性が得られる。

◆イオン・イオン性物質、生体関連物質、合成高分子、広範囲にわたる有機化合物の分析に適する。

### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

※「飛躍的な進展 ← それをもたらす科学技術」の形式で記載

◆超高速分離 ← 高性能分離カラムの開発

◆定性能力の高い検出法の開発 ← 質量分析計の汎用化・HPLCシステムのダウンサイジング

◆前処理のオンライン化 ← 固相抽出・酵素反応・誘導体化

◆LC・SFC・GCの一体化 ← LC・SFC・GC共通で使用できる 高性能カラムの開発

### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

◆超高速分離によるハイスループット分析の達成 (工程管理・製品管理・医療診断)

◆超高速分離による完全二次元分離 (多成分一斉分析が必要な分野)

◆定性能力の高い検出法の開発による広範囲にわたる分野での精確な定量解析

◆前処理のオンライン化による環境分析・生体関連分野における分析の迅速化・省力化・簡易化

◆LC・SFC・GCの一体化による環境分析・材料解析分野における装置の多機能化

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆高性能分離カラムの開発（モノリス型カラム・微粒子充填カラム）
- ◆耐圧性システムの開発
- ◆LC/MSインターフェースの開発改良
- ◆固相抽出・固定化酵素技術・誘導体化試薬の開発
- ◆LC・SFC・GC兼用多機能性充填剤の開発

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
（ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他）

- ◆高性能分離カラム（モノリス型カラム・微粒子充填カラム）の開発は市販化に向けて進展しつつあるため、人材確保と予算が必要。
- ◆耐圧性システムの開発は市販化に向けて進展しつつあるため、機器メーカーのさらなる努力が必要。
- ◆LC/MSインターフェースの開発改良も進展しつつあり、機器メーカーの協力が必要。
- ◆固相抽出・固定化酵素技術については積極的・系統的な取組があまり見られない。
- ◆LC・SFC・GC兼用多機能性充填剤の開発に対しては、興味を示す研究者・企業はほとんどない。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆新しい機器開発を促進するためには、大学と企業相互の研究者の尽力と企業からの積極的なバックアップが欠かせない。
- ◆機器の改良については、企業の積極的な取組が期待される。

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆高性能分離カラムの開発について、モノリス型カラムは国内の大学で先駆的研究が進行している。
- ◆また、微粒子充填カラムは国内外の技術が拮抗している。
- ◆耐圧性LCシステムについては、米国が1歩リードしている感がある。
- ◆LC/MSインターフェースの開発改良では、国内外の技術がほぼ拮抗している。
- ◆固相抽出・固定化酵素技術／LC・SFC・GC兼用多機能性充填剤の開発については、積極的な取組がなく、国内分析メーカーの取組に期待。



## 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆HPLCによる超高速分離
- ◆二次元LC分離システムの開発
- ◆HPLCによる粒子の分離検出

---

### 3. 寺部 茂 兵庫県立大学 / 名誉教授

---

#### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆キャピラリー電気泳動 (CE) マイクロチップ電気泳動による分離分析
- <可能にする分析>
- ◆高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と比べて微量分析法
  - ◆均一溶液中での分離法であり、非特異的吸着の問題が少ない。
  - ◆試料量が限定されている場合には有利
  - ◆使用する試薬類が少なく環境負荷が小さい・運転コストが低い。
  - ◆生体高分子の分析に有利
  - ◆ゲル電気泳動の自動化が可能
  - ◆細菌等微生物の分離同定

#### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

- ◆方法論としてはかなり完成しているため、今後の普及のためには使いやすく再現性のよい装置の開発が必要である。例えば、日常分析用キャピラリーアレー型装置の開発、ゲル電気泳動の代替可能な方法の開発、細菌等微生物の分離同定等。
- ◆分離分析で最も必要な科学技術は、優れた検出法の開発であろう。(1) 高感度、(2) 高選択性または汎用性、(3) 小型・経済性などが望まれる。
- ◆検出と同時に、成分の同定が可能な検出法が望まれる。

#### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆装置の改良によって多くの分離分析がCEで可能となり、分析経費の減少、環境負荷の低下が可能となる。
- ◆キャピラリーアレー型装置の利用によりハイスループット分析が可能となる。
- ◆食品分野での残留農薬や汚染物質の高感度・高速、ハイスループット分析。
- ◆臨床検査分野での生体液中の各種バイオマーカーの発見。

- ◆ゲル電気泳動の代替。
- ◆生化学研究で多用されているゲル電気泳動の自動化、高速化が可能となる。
- ◆生物の分離同定が可能となると食品中の、有毒細菌、ウイルス等の分離同定がバイオアッセイと比べて短時間に行える。

#### 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆既存のCE装置は第2世代と言えるもので、日常分析には性能不足であるため、機器分析法としての使いやすい自動化装置の開発が必要。
- ◆市販装置の検出器は性能不十分であるため、キャピラリーアレーにおける同時検出法の開発が必要。
- ◆マイクロチップを用いるゲル電気泳動
- ◆微生物の分離定量
- ◆極微体積（pL）での高感度検出法の開発、微量液体試料の取り扱い技術、ガラス表面処理技術が重要。

#### 5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。（ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他）

- ◆機器開発については現在マーケットの拡がり期待できないため、機器メーカーの開発意欲が低い、よい装置ができればマーケットは大きくなる。
- ◆検出器開発では能力のある研究者は多いが、分離分析の検出器として開発を目指す研究者は少ないため、人材確保が重要。
- ◆ゲル電気泳動の利用者は多いが、新しい方法の開発に興味を示す研究者は少ないため、ゲル電気泳動代替法の開発、微生物の分離法の開発における人材確保が必要。

#### 6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆現装置の飛躍的な改良には企業の努力が第一に必要。
- ◆特に、現装置の問題点、改良のための提案等は研究者から積極的な情報提供が必要。
- ◆新規装置の開発には研究者が主体性を持ち、企業の協力を得ることが必要。
- ◆特に、大学研究者には装置を作製するための要素技術が欠けているので、企業からの協力が必須。

- ◆また、技術のみでなく、企業技術者の装置開発への参加も必要。

#### 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆CE分野での基礎研究では一流レベルにある。
- ◆CE応用分野では研究者が少なく、研究レベルは欧米に劣る。
- ◆装置開発のための基盤技術は一流と思われるが、方向付けが不足している。

#### 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆マイクロチップを用いた超微量液体試料の取り扱い
- ◆オミクスへの応用、特にメタボロミクスにおけるCE-MSの活用（慶應先端生命研究所）
- ◆シングルセル分析、特に神経伝達物質の動的分析、シングルセル内代謝物分析
- ◆分離分析の検出器としての質量分析計の活用
- ◆質量スペクトルのデータベース構築：分離検出法とリンクした天然物等の小分子等の構造決定が可能となる。

---

### 4. 岡田 哲男 東京工業大学 大学院理工学研究科 / 教授

---

#### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

##### <分析手法>

- ◆粒子分離と高速分離

##### <可能にする分析>

- ◆分離における新原理、新概念の開拓
- ◆粒子分離については、粒子の特定の物性のみを識別し、粒子内拡散、反応を追跡、2つの物性を二次元で同時認識が可能。
- ◆高速分離については、不安定化学種の分離による反応解析、ハイスループットが可能。
- ◆水を機能性材料とする計測化学によって、完全水系二相分離による究極の環境調和分析を可能にし、水だけで構成されるナノリアクタと、光導波路特性を持つ氷マイクロチップを実現。
- ◆分離の分子過程を解明し、界面計測、微小制限空間におけるイオンの溶媒和を実現、分離系を利用する有効な界面計測系の設計、試行錯誤によらない分子分離の設計を可能とする。

- 
- 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。**
- <粒子分離>
- ◆単一物理場の原理は出尽くしたかもしれない。
  - ◆スマートで汎用的な分離手法は存在しない（分子分離に比べて方法が貧弱）。
  - ◆物理場の複合化のアイデア、化学系とのカップリングによる既存分離場活用の発想転換が必要。
- <高速分離>
- ◆ミリ秒以下での安定した短時間分離が求められる。
  - ◆高速分離を可能にする物理場のアイデア（既存では電場のみ）、蛍光以外の高感度検出が必要。
- 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。**
- ◆粒子テクノロジーの深化によって、高度分離され、高度にキャラクタライズされた粒子の利用が可能となり、生体分析、医療、環境など種々の分野での新たな技術開発を促進できる。
  - ◆また、粒子分離とマニピュレーションは表裏一体（同一原理）であるため、粒子テクノロジーの深化は粒子の集合化、組織化による機能創出をもたらす
  - ◆多数試料を短時間で分析可能となり、高速分離の直接的利点－医療分析、環境分析などが期待できる。
  - ◆分光学的手法に代わる反応解析手段によって、高速分離により短寿命化学種をそのまま分離して捉えることができる。
  - ◆分離を通じた反応ダイナミクスの解析が可能となり、－特段の分光学的特性を持たない化学種の反応解析に有効な手段となる。
- 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。**
- ◆基本原理は出尽くしたと考えられるが、既存物理場の複合化が求められ、従来分子レベルに及ばないと思われた物理場の分子分離への利用新規物理場の開発が必要。
  - ◆高速化＝マイクロ化をさらに促進
  - ◆それによって、高感度検出、できれば蛍光によらない理想的なものを実現。
  - ◆また、nL以下の極微体積の試料を安定して注入する技術開発が望まれ、そのためには電気泳動以外の原理が必要。

◆流体を使う限り流れの影響は免れないため、流れの理解、マネジメントと有効利用が必要。

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

◆当該テーマは、物理と化学、理学と工学の融合分野であり、また、アプリケーションとしては生体分析、環境分析などが有効。

◆しかし、革新的技術の開発には異分野間の協力が不可欠だが興味の手向性が異なる。

◆また、原理開発は主に興味指向であり、目的指向の研究費にはなじみにくい

◆他の分析手法に比べて革新的な印象が薄い可能性がある。

◆研究者間の温度差が大きい、原理を重視する研究者は分離科学から距離を置く等の問題があり、大部分の分離科学者は分離の技術革新を求めているのが現状。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

◆企業のもつ技術を利用できれば、新原理開発を促進できる。

◆装置の試作には相当な手間をかけて、バラック的なものを作っているが、海のものとも山のものともわからない時点で企業は協力しない。

◆原理開発が進めば、考え方の転換で企業の目的に合う装置や方法の開発が可能。

◆大学側、企業側とも将来的に事業に資する可能性を信じて協力できないか。

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

<粒子分離>

◆国外、特に物理や工学分野の研究者が中心学会や学術的コミュニティがまとまっていないために、効率が悪い（国外には存在する）。

<高速分離>

◆数年前にマイクロ秒電気泳動分離が米国の研究者によって示されて以来、記録的高速のものはない（アプリケーションもない）。

◆国内外共に秒オーダーの研究例は多数（マイクロチップを利用するためその技術普及に依存）。

◆他の原理あまり進展なし。

## 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆ナノ粒子の安定性、触媒活性、有害金属除去機能などにおける粒子サイズ依存性（高度粒子分離によるナノ粒子機能の精密情報）。
- ◆流れの分岐を利用する～10 nm分解能粒子分離
  - ◇Electrodeless誘電泳動、特に電場を変化させる絶縁体ギャップの形に種々の工夫の余地がある。
- ◆ベシクルネットワークを用いる超微小計測（分子集合体によるマイクロフルイディクス）

---

## 質疑応答

---

### シングルセル分析に資する技術

#### <シングルセル分析の重要性>

- 細胞の機能を知るシングルセル分析は、サイエンスとして極めて興味深く、国際的な話題である。細胞はどろどろの状態にあり、極微体積中（pL：ピコリットルレベル）から特定の対象物を極めて高い選択性をもって高精度に分離する技術は、大きなブレークスルーを生命科学にもたらす。
- 現時点では、医学等の現場では実用とほど遠く、どういう形で技術が利用されていくかわからないが、10年・20年後には実用面においても間違いなく重要になるだろう。サイエンスと実用化は異なるのでそこは明確にわけて考え、今は国が基礎技術開発をサポートしていく段階ではないか。

#### <技術的な課題1: サンプルロス>

- Q 細胞中のたんぱく質、代謝物などの分析を行う際には、いかに少ないサンプルで分離できるかという技術が大変に重要であるし、そこをなんとかする努力を分離精製分野の研究者に行って欲しい。サンプルロスで決まってくる測定限界はどれくらいなのか。分離の段階でなくなってしまう量はどれくらいなのか。
- A タンパク質などは一部吸着が起こるが、小分子ならば吸着はほとんど起こらない。タンパク質の吸着も、表面処理をしたものを使えば、電気泳動の場合はほとんど問題にならない。アメリカでは、細胞の中へ直接キャピラリーの先を挿入して電氣的に吸い出すサンプリング法がでてきており、有望である。ただし、ルーチン化にはほど遠い。

- A 今のところ、シングルセル分析に適している分離法は、キャピラリー電気泳動だと思う。HPLCではまだpL（ピコリットル）という極微体積での分析は厳しい。一番の問題は、検出部分である。分離精製分野では、分離の方法についていろいろ改良と研究を行って来ているが、検出法の部分は既存のものを使うばかりで、手を出さない。
- A 普段行っている分析では、キャリーオーバーが問題視されるくらいで、吸着によるロスで検出ができなくなるというようなレベルは取り扱っていない。もちろん大量に試料を導入した場合のことで、シングルセル分析で要求されるレベルとは全く評価がかみ合わないが、それは主に検出の問題であって分離の問題ではないと考えている。

### ＜技術的な課題 2：選択性＞

- 純粋な系で計測を行えば、1分子や10分子というamol（アtomol）レベルで可能であり、検出方面の技術はかなり進んできている。しかし、細胞を測ろうとするとできない。例えば、血液中にはアルブミンやとかグロブリンが大量にあるなかで、がんマーカーを追おうとしても難しい。目的の物質をいかに濃縮して抽出するか、分離精製には期待する部分が多い。
- (1) 選択的に目的とする部分を拾い出す前処理、(2) マトリクスと分ける、(3) 検出に特異性を持たせる、という3段階があり、個々の問題については結構やられているが、まだマニアックなところが多い。

### ハイスループット化

- 分離に対して特に高いニーズとして、ハイスループット化があげられる。現状では、オンライン処理を用いて分ける場合で10秒から分くらい、フルスクリーニングならば、更にその1桁上の数分から10数分というレベルにある。高感度・分離ステップを軽減できるLC-NMRも実用化されてきているが、分離には数分、あるいは数十分必要である。多検体・迅速測定を可能にする技術はまだ求められている。

### 企業との連携

- Q 最先端の素晴らしい技術であっても、企業はマーケットが小さければ動かず、企業との連携に大きく効いてくる。その点、国としてはどんなふうに考えているのか。
- A 平成16年度よりJSTにおいて実施されている「先端計測分析技術・機器開発事業」の中で、要素技術・機器開発プログラムを走らせ、世界



最先端の技術開発を推進してきた。平成20年度からは、プロトタイプ実証・実用化プログラムを新たに始め、産学官連携を図り、実用可能な段階まで仕上げることを目的としている。このように要素技術開発から実用化段階まで受け皿を作った上で、日本に数台あればよいというものもあれば、汎用的に設計して国全体、世界中にマーケットを広げていく戦略をとるものもあり、いろいろなケースが対象となっている。より汎用的に展開していけるものに関しては、装置の普及性（標準化、データベースやソフト等）に関して施策を打ち出す必要があるのではないかと考えている。標準化、ソフトウェアとデータベースとのマッチングなどが整備されていないと装置としての普及性がなく、企業も製品化までは手を出しにくい。

- 学会発表等の場で個人の研究者と企業側が出会い、お互いの個人レベルの興味と情熱が合致すれば、水面下で研究がスタートしていく。そこを念頭に置いたような格好を考慮して欲しい。

#### その他

- 分析は分離精製がないと始まらない非常に重要な分野である。世界では研究が割合に盛んであるが、日本ではそうでもない。
- 問題を分ける。検出が問題なら、検出専門家がやるべき、という結論を明確にしてほしい。

### 3.1.2. Instrumentation / Nanomaterials / Microfabrication

計測機器は、分離、検出、分子認識などの要素技術を組み合わせて、装置ができあがっている。インスツルメンテーションとは、新原理・新技術の要素を取り入れて新しい汎用機器を開発する、あるいは、目的に応じた要素技術を組み合わせて要求されたアプリケーションをつくるものである。このワークショップでは、4名の有識者より、シングルセル計測、近接場光学顕微鏡、バイオセンサー、MEMS、マイクロチップ等を中心に事前アンケートに対する回答がなされた。

資料：有識者からのアンケート回答

#### 1. 神原 秀記 株式会社日立製作所 / フェロー

##### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

- ◆分析対象はDNA、RNAなどで、必要に応じて種々の方法を用いる。
- ◆これまでは、蛍光検出あるいは化学発光検出を用いたDNAシーケンサーの開発。
- ◆現在の興味は1細胞中のmRNA、ノンコーディングRNA、miRNAなどの分析方法の開発。

##### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<飛躍的進展>

- ◆1細胞レベルでmRNA、nRNA、miRNA、蛋白質、代謝物などを一網打尽に分析する方法およびそれらの分子間相互作用を明らかにする手法が開発されること。
- ◆上記情報と、システムとして現れる巨視的情報との相関を明らかにして活用する技術。

<必要な技術>

- ◆一般論では議論できないが、例えば、ナノテクノロジー、マイクロ流体技術など。

##### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレイクスルーが期待できるか。

- ◆バイオ・ライフサイエンス分野で個々の細胞特性を理解して其の集団としての各種組織の動き・活動を解明して、医学・薬学など幅広い分野へ遺伝子情報の応用が期待できる。
- ◆これまで集団の平均値でしか見ることができなかった現象の本質を見る

ことができるようになる。

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆細胞ハンドリング
- ◆mRNAなどの抽出技術・cDNA作製技術
- ◆DNA増幅技術、種々融合酵素
- ◆微小反応セル、あるいは1分子を用いた多点同時計測技術
- ◆高感度計測技術
- ◆分子識別技術、DNA配列解析技術
- ◆Etc.

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

- ◆ファンディング
- ◆人材確保
- ◆広い分野の人々の協力

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆大学はあまり知的所有権を強く強調しないようにすること。
- ◆産業界は大学の技術を使用しつつそれらを事業化して大学に還元することを考えるべきである。
- ◆産業を育成するにはどのような方法が良いかを広い視野で相互に考えること。

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆1細胞を単位として中味を分析することはまさに始まったばかりであり、これから勝負は決まる。
- ◆技術開発では技術開発に要する年限が経過した後の世の中がどうなっているかを考えることが重要。
- ◆将来重要となる技術を開発するときに、現在技術が優位か否かはあまり重要ではない。

8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆新規大量DNA解析装置の実用化：  
➤454 Life Science

- Pacific Bioscience
- ABI
- Helicos

◆1 細胞レベル遺伝子発現量のゆらぎ

---

2. 齋木 敏治      慶應義塾大学 理工学部 / 准教授

---

1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

近接場光学顕微鏡：10～30 nmの空間分解能を有する発光分光

- ◆凝縮系（半導体）中の電子状態の広がり（局在・非局在）、波動関数をマッピング → ポテンシャルプロファイルから混晶状態、界面状態、結晶の乱れを推定できる。
- ◆低温、磁場、電場、応力下にて動作 → 外場パラメータの関数として発光スペクトルを測定、空間マッピング情報と相補的な情報を取得し、上記推定の裏づけができる。

2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<飛躍的な進展>

- ◆光学的な分光情報（ナノ分解能で取得したスペクトル等）と全く同じ場所でナノレベルの結晶構造解析をすること。

<必要な技術>

- ◆特殊環境下（低温、磁場、電場など）でのナノ分解能分光技術と結晶構造解析技術の融合

3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆純光学的に、非破壊結晶評価・構造評価ができる。
- ◆ドーパント検出・マッピング
- ◆単一量子操作

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆ナノ分光技術（近接場光学顕微鏡）
- ◆ナノ構造解析技術（断面TEM・断面STM）
- ◆さらに、低温環境・磁場環境における上記の技術開発
- ◆ユーザーを考慮した、ポジショニング・マニピュレーション技術、自動

## 化技術

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)
- ◆長期的な視点（ファンディング）の欠如。3年程度では成果があがらない研究はたくさんある。
  - ◆地道な研究に対する評価
6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。
- ◆大学における要素技術開発と、企業における機器へのインプリメンテーション（実装）を、密接に同時並行でおこなうべき。
  - ◆的確、正確なニーズ把握重要。
7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。
- ◆世界最高レベルの空間分解能、感度を有するNSOMがある。
  - ◆（特殊環境）電子顕微鏡、プローブ顕微鏡の高い技術を持っている。
  - ◆マイクロコピーに対して熱意を持っている研究者も多い。
8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。
- ◆半導体量子ドット
    - 単一光子源
    - スピン操作・検出
  - ◆混晶半導体（窒化物半導体）
  - ◆単一ドーパント検出
  - ◆有機太陽電池（バルクヘテロ構造）

### 3. 民谷 栄一 大阪大学 大学院工学研究科 / 教授

1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

- ◆バイオセンサー：生体分子の有する分子選択性を利用し、これと信号変換デバイスを連携させた化学、バイオ分析装置。
- ◆医療診断、環境計測、食品計測、基礎研究用など分析に利用。

2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<飛躍的発展>

- ◆安全安心の社会のためのバイオセンサー（バイオレセプター+トランスデューサー）が開発されること。

<必要な技術>

- ◆新規デバイスの開発（ナノ材料、ナノデバイスなど）
- ◆新規分子識別分子の設計創成（新規バイオ分子、化学プローブ）
- ◆インターフェースの設計制御
- ◆微細加工技術（マイクロ流体制御、3次元チップなど）など。

3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆一細胞診断
- ◆一分子極限計測
- ◆超選択性の向上
- ◆極微量での分析
- ◆ラベルフリー技術
- ◆実試料前処理技術
- ◆超小型、モバイル通信機能

などに応用できる。これらは、健康維持、環境の保全、食の安全、医薬品の開発、病中病後の管理、農林水産業の高度化、テロ防止など治安対策などに役立つ。

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆生体分子認識素子の設計創成
- ◆新規ナノ材料の探索、設計、創成
- ◆ナノデバイスの開発のための基礎研究
- ◆インターフェースの設計創成

- ◆測定対象に応じた前処理/生体マニピュレーション技術
- ◆生体素子、デバイス、インターフェースの統合化技術

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。

(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

要素となる科学技術諸分野を革新的に推進するためには、関連する物理、化学、バイオ研究分野の統合化を行うことが求められ、そのための人材確保、連携システムの構築、それらを実現するための思い切ったファンディングが求められる。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。

また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

当然協調すべきであり、協調のあり方は、基礎・応用、シーズ・ニーズなどといった簡単な図式ではなく、得意とする分野を相互に生かした体制づくりが求められる。企業も業種を越えた連携が求められる。連携の場としては、大学が客観性、社会的公正の維持のためにもふさわしいのではないか。企業に対しては、Motivationを持てる知財の扱いなども考慮もすべきである。そのためには国策として戦略が求められる。

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

バイオセンサーは、1990年代初期までは、日本が大学、企業ともに世界をリードしていた（論文や特許件数も多い）が、その後、欧米の追い上げが厳しい。最近では韓国や中国も参入してきている。特にナノテクを生かしたバイオセンサー研究では、欧米、アジア諸国とも厳しい競合状態である。

8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆ナノ構造を生かしたバイオセンサー
- ◆ラベルフリー型バイオセンサー
- ◆Point-of care testing ための診断技術
- ◆一細胞解析のためのツール
- ◆Non-invasive、real-time 計測



#### 4. 藤田 博之 東京大学 生産技術研究所 / 教授

##### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<手法>

◆MEMS：半導体マイクロマシニングによって、微小なセンシング構造（例：基準質量、マイクロ流路、ナノ構造、選択的表面修飾）、アクチュエータ、電子回路、光学部品などを、チップ上に集積化する。

⇒ オンチップ・センシングシステム

<可能にする分析>

◆デジタル回路の活用により、非線形性補償、温度補償、自己校正、セルフチェック、などセンシング特性改善や信頼性向上ができる。

◆無線技術と結合した、無線センサネットワークによる、広範囲のきめ細かい測定ができる。

##### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

◆量子効果など、より小さな寸法における特異的センシング特性が活用できるようになること。

◆信頼性が高く、安価な無線センサネットワークの実現。

◆大面積にセンサ・アクチュエータ・電子回路をアレイ状に敷き詰めたシート。

◆単なる数値の測定でなく、人間の様子を感性的に測るシステム。

##### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

◆微細効果応用センサの応用例：1分子レベルのバイオ測定、量子通信、AFMなどの発展

◆無線センサネットワークの応用例：家庭や工場の安全監視、環境モニタリング、人間に付加して常時健康（徘徊）監視、鉄道・送電線などのライフライン監視

◆大面積MEMS応用例：スマートスキンによる流体抵抗の激減、スマート衣料、MEMSの壁紙やカーペット

◆人間感性測定の応用例：自然で気が利くユーザーインターフェース（顎で使うコンピュータ、空気の読めるコンピュータ）、高齢者ユーザー用インタフェース

#### 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

※「達成したいブレークスルー ← 必要な科学技術開発及び研究の形式で記載

- ◆量子効果など、より小さな寸法における特異的センシング特性の活用。  
← ボトムアップとトップダウン技術の融合
- ◆信頼性が高く、安価な無線センサネットワークの実現 ← 環境エネルギー回収デバイスによるバッテリー問題の解決
- ◆大面積にセンサ・アクチュエータ・電子回路をアレイ状に敷き詰めたシート ← 印刷技術による大面積MEMSの実現
- ◆単なる数値の測定でなく、人間の様子を感性的に測るシステム ← データマイニング、感性情報処理、ロボティクス

#### 5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。 (ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

- ◆異分野融合の研究体制。産業界においては、製造装置メーカー、デバイス製造企業、システム応用企業までの連携。
- ◆大学のノウハウと設備を共用に開放できる、人的な支援体制（研究者や学生だけでなく、サービスをする人が必要）

#### 6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。 また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆大学：基本的なアイデアや研究・開発指針、特殊なノウハウ、フレキシブルな試作ライン、高度な設計解析
- ◆大学と企業をきちんと結ぶファンドリーレベルのノウハウを持った組織（例：フラウンホーファ、LETI、IMECなど）：産業レベルの製造ラインによる大規模試作環境
- ◆企業：実用製造ノウハウ、パッケージング、市場要求の把握

#### 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆アメリカに対しては、劣っている（米のベンチャー企業など身の軽い企業に有望な市場を取られている）。
- ◆欧州に対しては、同等かやや優位（欧州はしっかりしたメーカーが少ない）。
- ◆アジアからは、急速に追い上げられている（韓国、台湾、シンガポール）。

## 8. ご専門分野におけるホットピックスは何か。

- ◆異分野融合次世代デバイス製造技術開発 (BEANSプロジェクト、CREST領域など)
- ◆MEMSツールを用いた、一分子レベル計測

---

### 5. 馬場 嘉信 名古屋大学 大学院工学研究科 / 教授

---

## 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆ナノバイオ計測
- ◆ナノ・マイクロ空間特性
- ◆細胞内反応場再現
- ◆量子効果

<可能にする分析>

- ◆モバイル生体分子計測
- ◆1分子計測 (生体分子間相互作用)
- ◆単一細胞計測
- ◆低侵襲in vivo計測

## 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<飛躍的な進展>

- ◆細胞内1分子リアルタイム計測
- ◆単一がん細胞個性解析・単一細胞オミクス解析
- ◆非侵襲疾患診断
- ◆バイオロバストネス計測
- ◆Quantitative Biology

<それをもたらす科学技術>

- ◆単一細胞操作・計測
- ◆超高感度リアルタイムイメージング
- ◆超高感度・超並列生体分子計測

## 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆医療分野における超精密疾患診断
- ◆オーダーメイド医療の実現
- ◆EBM (evidence based medicine) の確立

- ◆健康状態からの疾患状態予測
- ◆予防医療・Personalized Healthcareの実現
- ◆非侵襲疾患診断
- ◆家庭における健康管理と異常時の診断システム
- ◆インプラント型疾患予知・DDSデバイス
- ◆iPS細胞などの3次元パターンニングによる臓器モデルと創薬スクリーニングデバイス

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆がんなどにおけるゲノム構造解析とゲノム機能解析
- ◆遺伝子への環境因子・生活習慣因子の影響解析
- ◆ゲノムポピュレーション解析
- ◆システムズバイオロジー・Quantitative Biology
- ◆健康IT（データ標準化、個人ゲノム情報の電子データ化など）
- ◆健康マーカー同定
- ◆細胞内1分子リアルタイム計測
- ◆単一細胞オミクス解析
- ◆バイオロバストネス計測

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
（ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他）

- ◆研究資金の効率的、弾力的運用
- ◆橋渡し研究の充実
- ◆先端技術の安全性・社会受容性についての検証方法
- ◆医療機器開発ガイドライン
- ◆規制当局との開発段階からの並行協議・承認審査の迅速化
- ◆システムとしてまとまりを持つ複数機器の連動した審査
- ◆医療機器担当専門家の充足と審査専門性の独立性の確保

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆基礎研究段階からの協働研究
- ◆大学側研究者の学内業務一部免除
- ◆シーズ・ニーズ研究者を含む協働研究
- ◆シーズ・ニーズマッチングによる目標設定
- ◆研究費の効率的、弾力的運用

- ◆大学内・企業内先端機器共用
- ◆実用化・開発研究に対する大学内評価・インセンティブ
- ◆プロトタイプ実用化のための橋渡し研究

#### 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

##### ◆モバイル生体分子計測

日米が同等で欧州および他のアジア諸国に対して優位

##### ◆1分子計測（生体分子間相互作用）

イメージングでは日本が米欧および他のアジア諸国に対して優位、力学計測では米国が優位であるが、日本は欧州・他のアジア諸国に対しては優位

##### ◆単一細胞計測

日米が同等で欧州および他のアジア諸国に対して優位

##### ◆低侵襲in vivo計測

日米欧が同等で他のアジア諸国に対して優位

#### 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆iPS細胞などの幹細胞の機能評価・安全性評価技術
- ◆In vivoバイオイメージング
- ◆単一分子操作・力学計測デバイス
- ◆細胞内トラフィック計測
- ◆バイオマシンとチップ融合
- ◆細胞内クラウディング計測
- ◆ヘルスケア、POCTデバイス
- ◆ナノ空間科学

### 質疑応答

#### シングルセル分析に資する技術

Q シングルセル計測をターゲットにしていく時、組織の中の1細胞を取り上げるのか？（幾つかの血球があるうちの1つのセルを対象とするetc）それとも、生きている1細胞の中で起きている現象を取り上げるのか？（トラフィックetc）

A 組織の中の一つのセルの中でどう起こっていて、それが関連しているというのは、そこはもうちょっと難しい。まずは、一つの細胞の中身を分析するというのが当面の目標ではないか。いろんな知識が集積

し技術がある程度進んでから、細胞内の現象や細胞間の関連を見ていくことになるだろう。

A モレキュラーレベルではトラフィックなどがまさに進行中で、細胞を破壊せずin vivoで、遺伝子の動きについてモニタリングするなど、さらにその先にも期待したい。

○培養細胞のように、この細胞もこの細胞も同じことをやっているという暗黙の大前提がある場合は別だが、1分子計測が意味を持つためには統計量として出てこなくてはならない。時間的に何個かはかるか、あるいはたくさんの数を同時に測る必要がある。統計的な解析を可能にする技術開発も重要である。(バイオセンサーやマイクロフルイデイクスを用いて、細胞分化のタイミングをそろえ、1万個ずつ100回に分けて分析をかける等)

### ファンディング

○複数の要素技術を一緒にして、汎用分析機器をつくりあげるインストルメンテーション (Fundamental instrumentation) にたいして、少し戦略的に何かやっていく必要があるのではないか。今まで測れなかったものを測れるようにすることで、分野のパラダイムシフトを起こすことが計測技術分野の使命であり、主としてやるべきところだと思う。大きなブレークスルーをもたらす、新原理・新技術、または既存原理の革新的な進歩に対するサポートが必要。

○がん医療、排ガス分析といった目的・要求に応じて要素技術を組み合わせ、アプリケーションをつくる合目的分析機器のインストルメンテーション (Product instrumentation) は、ニーズもユーザーも明確であり、マーケットがあってどれくらい価値があるという評価もしやすい。JSTの先端計測分析技術・機器開発事業で主にサポートされているのはこちらである。十分理解できる一つのファンディングの1つではあるが、それだけでは足りない。

### 日本の国民性と市場開発

#### <日本の国民性>

○日本は、研究レベルは非常に高くてもなかなか事業化できないという問題点を抱えている。その要因の一つは、商品に対して完璧を求める国民性にあるかもしれない。

○外国製よりクオリティの高い製品を発売しているのに、クレームがくる。シェアも伸びにくい。

- 製薬業界の世界の売上を見ると、少々副作用を伴ってもより効能があるものが好まれている。しかし日本では、効能が落ちてても副作用の低いものが選ばれる。安全性にたいして非常にシビアな国民性が統計に表れている。
- ポジティブな大多数を無視して、ネガティブな少数例が非常に強調される。
- 日本の潔癖性は、食の安全ではプラスに働いている。

### 〈先端技術に対する許容性〉

- 最近の例では、MEMS関係のデバイスもアメリカのベンチャーに先を越されている。アメリカが出してくる新規性の高いデバイスは、ある程度の不調があってもユーザーから許容されている。失敗してもそれを評価するという体制にならないと新しい突出したものは出てこない。
- 先端技術に対する許容性をもつには、その可能性を判断できる人材が必要ではないか。欧米では博士人材がその役割を担っているが、日本は圧倒的にそういった人材が少ない。先端技術が商品になっていかない一つの要因ではないか。
- 日本の風土の場合、トランスレーショナル・リサーチを推進する特区のように、安心して新しい領域にチャレンジできる仕組みを社会的につくる必要があるかもしれない。
- キャッチアップ指向が強過ぎる。キャッチアップだけでは追い越すことができない。新しい領域を見つけて開発し、現状を突き抜ける全く違うことをやってみようという気風が出てくるとおもしろい。

### その他

- Q 生体試料をナノ精度で加工しピックアップしてするという技術はどこまで進んでいるのか？
- A ミクロンオーダーの微小物質を把持するAFMピンセットが開発されている。まだ研究レベルであるが、AFMで表面を画像化して、DNAの一部を切り取り、ピンセットでつかむということが可能になってきている。
- Q 近接場顕微鏡は、非常にポテンシャルがあると期待している。一般の研究者がルーチンで使うような装置になるのか？ なるとしたら時期はいつごろか？
- A 本質的に難しいところはなく、一般化するのには可能だと考えている。ただ、かかわっている人口が圧倒的に少ないため、開発スピードが遅

い。競争もあまり働いていない。装置を使えばこんな凄いことが可能になるという魅力をアピールするのも使命だと思う。



### 3.1.3. Reagent / Molecular Recognition

標的分子と反応もしくは結合することにより、励起波長、蛍光波長、蛍光強度等の蛍光特性が変化する機能を持ったセンシング分子、プローブ、センシング材料素子などを用いて、高感度、迅速、分離操作なしの高選択的な計測、イメージングを可能にする。このワークショップでは、7名の有識者より、センシング材料、高分子試薬、蛍光・発光タンパク質、イメージングプローブ等を中心に事前アンケートに対する回答がなされた。

資料：有識者からのアンケート回答

#### 1. 鈴木 孝治 慶應義塾大学 理工学部 / 教授

1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

- ◆センシング分子・センシング材料の創製（光・電子・磁気などに関連した新規機能材料の設計と合成）
- ◆新規材料の新規機能に基づくケミカルセンサー、ケミカルバイオセンサーにより、今までにできなかった化学物質や生体物質の計測が可能になる。

2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

- ◆今までに測定不可能であった化学物質、生体物質の計測を可能とすること。特に簡易・高感度・迅速・高選択的（分離操作なし）計測が可能となる。

3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆環境、バイオ、医療、食など様々な分野でのセンシングやモニタリングが可能になる。

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆センシングという機能を達成するための分子認識部位と、それを計測につなげるためのトランスデューサーに当たる信号変換部位を新たなアイデアにより達成する分子、あるいは材料の設計が重要であり、これを可能とする技術（有機合成、ナノ材料創製）のための技術開発が必要である。

#### 5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。

(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

- ◆自由にテーマを提案できるファンディングの整備
- ◆シーズ、ニーズ、重要性を的確に見極める審査体制等
- ◆アイデア × 知識 × 技術 (× ニーズ) : アイデアと知識と技術、場合によってはニーズを掛け合わせたものが提案されるべき。
- ◆アイデアは多種多様であるため、個々に対して目利きができるファンディングが必要である。

#### 6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。

また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆シーズを創る大学とニーズを求める企業とのより緊密な協調関係の構築。
- ◆この俯瞰ワークショップのような試みは重要であり、企業の開発責任者やトップの参加を含めた形に発展させることが有意義と考える。
- ◆また、産官学連携のシンポジウム (特に大きくまとまったものであり、かつ国際的に認められるような重要性を持つ会議やワークショップなど) の充実が必要と考えられる。

#### 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆機能性分子・材料 (センシングに関するもの) については世界中で開発がおこなわれている。
- ◆センシング分子では蓄積された知識が必要である。我々のグループを例にすると、イオノフォアにおいてリチウム、ナトリウム、アンモニウム、銀、水銀、マグネシウムなど、世界一の選択性を有する分子認識物質が設計合成された (市販になっている)。
- ◆日本が優位だとはいえない状況である。
- ◆新規材料・機能に対する重要性を整理し、ファンディングを充実させれば、日本の優位性はあがってくるであろう。

#### 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

近年、複数の物質が関わったメカニズムや作用、新たな機能や現象などが報告されている。バイオ関係では、マルチモーダルなセンシング分子、マルチモードの顕微鏡、マルチディメンショナルな分離、マルチソースによる質量スペクトル、マルチセンサー (ハード・ソフト融合の味覚センサー) など、様々なニーズにおいてマルチセンシングを可能にするシングルモレキュールからシングルデバイスまで様々な発展があり、今後もこのよ

うな傾向は続くと考えられる。

## 2. 前田 瑞夫 理化学研究所 基幹研究所 / 主任研究員

### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆ バイオセンシングのための高分子試薬・ナノ粒子試薬創製
- ◆ バイオセンシングにおける界面制御
- ◆ バイオセンシングにおける表面・界面の重要性は改めて指摘するまでもない。生体素子を固定したバイオセンサーやバイオチップ、生体成分分離のための微粒子やマイクロ流路など、バイオセンシングの「現場」はまさに水と固体との界面である。

<可能にする分析>

- ◆ 界面の制御により、非特異反応のない分析が可能となる。
- ◆ 従来にないセンシングの新原理が生まれる可能性がある。

### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<飛躍的な進展>

- ◆ あらゆる計測対象に対して、非特異反応がなく、特定の分子のみに応答する界面システムを目的に応じて自在に設計できるようになること。

<必要な科学技術>

- ◆ 界面の分子レベルの理解はまだ十分ではなく、しばしば従来の知識では理解できない現象も見出されてきている。バイオ分析の現場である「界面」の構造と物性の関係を基礎から理解することが必要である。

### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆ 非特異反応がない表面構築やDNAチップにより、誤りのない精密バイオセンシングと診断応用ができるようになる。

### 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

界面を精密に分子設計するために

- 1) 分子設計・界面構造制御 (高分子を自在に表面修飾する)
- 2) SPring-8やAFM等を用いた界面の高度な理解
- 3) 界面の上で、核酸・タンパク質・糖鎖・細胞などを使う技術

が必要である。

#### 5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。

(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

- ◆ファンディングが基礎か応用かの両極に偏る傾向にあること（研究者は右往左往を余儀なくされている）
- ◆「応用から見て基礎的に重要と思われる点」への取組不足
- ◆多様な関連学界・学会の相互理解・相互乗り入れの困難
- ◆日本の生命系・医学系研究者のユーザー体質
- ◆専門家教育の過度の進行、教養教育・工学教育の不足

#### 6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。

また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆試薬や分析原理開発の立場からは、装置開発は企業に頼りたい。しかし企業人の熱意とは別のところで困難がある。
- ◆大学での発見・発明が大事なものは、その考え方にあるのであって、目に見えない波及効果が重要である。
- ◆大学人は自分の発明を売り込むのではなく、考え方を伝えたい。
- ◆企業人は発明や特許を買うのではなく、ちょっとした発想や考え方を活かしていただきたい。
- ◆お互いをリスペクトする評価姿勢が必要ではないか。

#### 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆日本の界面研究は歴史的に強い。研究者は、基礎と応用の両面で活躍している。マイクロ分析化学はその結実のひとつであり、日本は世界を先導している。
- ◆コロイド・界面化学とは、基礎の部分でつながっている。
- ◆バイオテクノロジーとの接点では欧米追随の傾向が見える。
- ◆新物質の創製を通じて、新現象の発見や新原理の提案で国際的優位性を出したい。

#### 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆DNAナノ粒子を用いる遺伝子一塩基完全診断
  - ナノ粒子 遺伝子センサ
  - 界面動電型 遺伝子センサ
  - 交流検知型 遺伝子センサ
  - モザイクアレイ遺伝子診断（SPRイメージング）

### 3. 小澤 岳昌 東京大学 大学院理学系研究科 / 教授

#### 1. 析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆生体分子を可視化する技術：特に、蛍光タンパク質や発光タンパク質を利用した新たなスクリーニング、あるいはイメージング技術の開発。

<可能にする分析>

- ◆細胞・組織・個体の分子イメージング（基礎生物学）
- ◆創薬のためのスクリーニング法
- ◆毒物検査のためのツール
- ◆医療診断

#### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

非侵襲的な分子イメージングが可能になること。そのためには、分子プローブ開発、光計測技術、データ解析法、計算速度の向上など、総合した技術開発が必要。そのためには、新たな原理の創出が必要であり、分野横断的な議論が必要である。

#### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆基礎生命科学分野では、生命の理解の深化。
- ◆医学では、診断・治療の質的改善やポータブル検査薬など。
- ◆家畜の高品質化、農作物の効率的栽培。

#### 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆プローブの技術的進展
- ◆タンパク質プローブならば、タンパク質の合理的設計
- ◆顕微システムなどの可視化装置
- ◆新たな原理の創出が必要であり、分野横断的な議論が必要

#### 5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。

(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

- ◆ファンディング体制：アイデアを煮詰めて取り組もうとしても、申請から予算が執行できるまで半年以上かかってしまう。
- ◆ヒト・動植物への応用では倫理的な問題

- ◆各専門分野で優れた人材は沢山いるが、異分野の専門家が集まっても専門間に大きな溝がある。それを埋めるヒトが必要である。さらに、全体を俯瞰できる優れた人材がもっといると、革新性ある技術が生まれてくるのではないか。

#### 6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。

また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

企業は営利目的が明確であり、一方大学は、自由な発想の元で新たな芽を生み出す独創性や新規性を重視する。大学と企業とのギャップを埋める新たな団体があってもよい。ベンチャーがその役割を担っているのかもしれないが、リスクが大きい。ベンチャーの研究開発へのサポートも重要かもしれない。

#### 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆タンパク質化学は、タンパク質構造の解析において優れた成果を数多くあげており、世界をリードしている。
- ◆蛍光タンパク質や発光タンパク質は、下村脩先生のGFPの発見以来、宮脇先生や近江谷先生が多くの光タンパク質を開発しており、国際的に優位な位置にある。
- ◆関連する機器開発においては、国際的優位性は不明

#### 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆超解像蛍光顕微鏡
- ◆遺伝子工学・計算化学を駆使した人工酵素の開発
- ◆In vivo imaging

---

#### 4. 佐藤 守俊 東京大学 大学院総合文化研究科 / 准教授

---

##### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

数万の分子がうごめく細胞の中のプロセスを、リエージェントを使って可視化する。最近では細胞だけでなく、ネズミの中の分子のプロセスも可視化できるようになってきている。

##### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

###### ◆分子プローブに基づくイメージング技術

###### 対象

- ▶多数の生体分子の細胞内動態を同時に可視化
- ▶疾患細胞の可視化（ガン細胞など）

###### 場所

- ▶細胞内の微小部分での分子動態の可視化（染色体など）
- ▶生体深部での細胞・分子動態の可視化

###### 時間

- ▶長期にわたる生体での細胞・分子動態の可視化（weeks, months, years）

##### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

###### ◆分子プローブに基づくイメージング技術

###### ◆基礎生命科学研究

- ▶多方面でのインパクト大

###### ◆診断

- ▶超早期診断
- ▶疾患細胞の完全除去（ガンなど）

###### ◆創薬

- ▶安全でよく効く薬物の迅速かつ低コストでの開発

##### 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

片方だけでは限界があるため、分子プローブの特性と顕微鏡の特性の両方を考えながら、技術開発していく必要がある。

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

- ◆ファンディングは一部に偏って行われており、例えば光学イメージング分野などは、不足していると感じる。
- ◆知的所有権は改善されつつある（例えば、国産の蛍光タンパク質、生物発光タンパク質、有機蛍光試薬など）。
- ◆歴史がまだ浅いため、人材は不足している。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆研究・開発（必要な技術の集結を含めて）
- ◆市場形成戦略

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆基礎研究の技術レベルは高い。
- ◆知的所有権は向上している（国産の蛍光タンパク質、生物発光タンパク質、有機蛍光試薬など）。

8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆Optical Nanoscopy
- ◆三次元画像を高速に取得する光学顕微鏡
- ◆細胞の蛍光標識技術

---

5. 宮脇 敦史      理化学研究所 脳科学総合研究センター / コア長

---

1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆蛍光蛋白質を用いた分析手法

<主な特徴>

- ◆遺伝子を扱うことで、生体内に蛍光を自由自在に創り出すことができる。
- ◆ゲノムサイエンス研究の知見を元に、自由自在に機能プローブを創り出すことができる。
- ◆“自由自在”が売り物。

2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

- ◆クラゲやサンゴからの蛍光タンパク質



- ◆藻類からのチャンネルロドプシン、古細菌からのハロロドプシン。
- ◆自然に対する畏敬の心、自然に対する挑戦の心が重要である。

3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆生物学：生体分子の相互作用や動態の理解を増進
- ◆応用面は、too many to write.

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

Too many to write.

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

技術俯瞰ワークショップは、現在・近未来の潮流を把握するためのもの。遠未来の革新的技術の芽を見つけ出すには、このようなワークショップで有識者が首を傾げるような事柄を優先して収集することが重要。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆機器開発を真剣に考えるのなら、大学の研究者は企業事情をもっと勉強すべきである。開発機器を世界の一標準にすることを目指してアイデアを練るべきである。販売戦略も含めて、想像力をたくましくすることが必要。
- ◆ただし、大学は様々な研究民族を抱えるべきである。研究者の異質性を失ってはならない。開発オタクと開発オンチが混在してよい。

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

“ものづくり”は本来日本の強い領域である。たとえば、師弟関係が力を発揮する技術開発などである。単一民族（日本を単一民族国家と呼んでよいのかについては議論が多いが）でしかできない技術開発がたくさんある。

8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆すべてがホットトピック。

---

## 6. 長野 哲雄 東京大学 大学院薬学系研究科 / 教授

---

### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<主な特徴>

◆光、特に蛍光を原理とする生体のイメージングを行うために、これを可能にするイメージングプローブを開発すること。

<可能にする分析>

◆高感度かつ特異性の高いプローブを創製することにより、生細胞系やin vivo系において、酵素、受容体等の活性あるいは生理活性小分子などの量を時間と場所を特定して解析することが可能である。

### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

従来の生命科学は生体試料を生きた状態で解析することはかなり難しく、制限があった。しかしながら、高機能を有したプローブの出現により、生体を丸ごと観察することが可能になり、これを利用して生命科学研究の飛躍的な進展が見られる。

### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

上記の研究は基礎研究にとどまらず臨床への応用も近年検討されつつあり、国民医療に対するブレークスルーが期待できる。

### 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

ブレークスルーを支える技術開発として2点ある。

◆第1点目は、イメージングプローブの開発研究は有機化学、医学および光学などの全く異なる研究領域が融合してはじめて成功するものであり、この様な多様な研究領域に精通した人材の育成が重要。蛍光発光を制御する新たな原理の解明など高度の光化学の知識も求められる。

◆第2点目は、プローブ開発と同時にそれに適合した光学医療機器の開発が必須である。プローブと機器の両者の研究の進展があって、はじめてブレークスルーが生まれ出される。

### 5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。

(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

◆基礎研究においては、革新的な新技術の開発を阻害している要因は特に

ない。

- ◆臨床応用を考えた場合には2点ある。一つ目は企業利益と医療の問題。二つ目は日本国民のリスクとベネフィットに対する考え方の問題。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆研究の社会還元を考えた場合に、大学と企業が協調関係にあることは必要である。

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆イメージングプローブ開発研究に関しては国際的に日本が世界をリードしてトップの位置にある。しかしながら、それを支える測定機器については世界をリードしているかは必ずしも定かではない。

8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆がんのイメージング

---

7. 谷 知己 北海道大学 電子科学研究所 / 准教授

---

1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

- ◆1分子観察・操作技術を用いた生体分子の機能・構造計測
- ◆蛍光プローブ（有機色素、蛍光タンパク質）と光学顕微鏡を用いた、生きたタンパク質1分子の運動・構造解析
- ◆タンパク質の様々な機能を生み出す、タンパク質のふるまいや構造変化を、生きた試料で、1分子レベルで計測分析

2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<飛躍的な進展>

- ◆タンパク質の機能発現に伴う構造変化が、素子ひとつひとつ（タンパク質1分子ごとに）、その機能（触媒反応や分子認識など）と同時にリアルタイムで計測出来ること。

<必要な科学技術>

- ◆多様なタンパク質の機能をモニターする蛍光・発光タンパク質テクノロジーと、機能にともなって見られるサブナノメートルのタンパク質構造変化を3次元で直接観察する光学顕微鏡技術が必要。

3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

今日X線回折やNMRといった大がかりなタンパク質構造解析によっておこなわれている新薬開発のスクリーニングを短い時間、少ない労力でおこなうことが期待出来る。

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

プローブとなる蛍光色素1分子が発する光子数のうち、通常の光学顕微鏡を用いて結像に使える量は多くて2,000-3,000程度である。励起光による生体試料および色素のダメージが励起光量の上限を規定しているので、励起光量を上げても駄目なため、

- ◆色素の性能向上（光安定性の向上）
- ◆蛍光色素からの光を無駄なく拾い集める光学顕微鏡と、ディテクター（背面照射・電子増増型冷却CCD）感度の向上が必要である。

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。（ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他）

- ◆人材確保。人件費に関するFunding。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

知識・技術・人材・fundの交流を大学と企業間でスムーズにおこない、双方にプラスとなる協調関係を進める専門の独立部局が大学にあればよいが、現在そのような仕事をまとめておこなうところが大学に充実しているとはあまり思えない。

今後大学院博士課程への進学率、ポスドクを経て大学研究職に就く人口が伸びず、あるいはますます低下することを考えると、人材交流の窓口や、民間企業に所属しつつ、大学研究をも支える派遣大学院学生などが増えるような民間企業側のメリットを充実させることが、大学側の急務と考える。

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

タンパク質などの生体分子の機能に焦点をあてた1分子計測技術は、その極めて先駆的な研究が日本において1990年代に多数おこなわれており、世界的にみて非常に優位な立場にあった。

1990年代後半以降、レーザー物理や半導体物理、有機化学畑の研究者

の参入によって、この分野はアメリカにおいて大きな進歩を遂げた。このため、現在におけるこの分野の優位性（専門的な研究所の量と質、開かれる専門学会の影響力、人材の量と質など）はアメリカ側に傾いている。

## 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆ 蛍光輝度分布の重心を計測するFIONA法により、蛍光プローブを用いた変位計測の精度が向上し、たった1分子の蛍光プローブを用いた生体分子の変位計測が、ナノメートルの空間分解能、数十ヘルツの時間分解能で可能となった。
- ◆ 非焦点面にある蛍光プローブ1分子像から発光遷移双極子の向きを計測するDOPI法により、蛍光プローブ1分子の向きが数十ヘルツの時間分解能で3次元的に計測出来るようになった。

## 質疑応答

### <光プローブの進歩>

- 近赤外でたたけて近赤外で発光するというプローブが欲しい。人体を撮るためには、最低限数センチの厚さでも見られるものが必要である。ヘモグロビンの吸収がないと定量的に扱えるため、800 nm近辺を吸収して1,000 nm近辺を発光するか、1,000~1,100 nmを吸収して1,300 nm程度を発光するプローブがあるとよい。計測側のハードウェア側は確実に進んでいるので、プローブの開発もなんとかならないか。
- ケミカルプローブでは、1,000 nmまではいかないが、700 nmぐらいまでは既にある。退色に強いという非常によい性質も持っているため、1分子イメージングにも使えるのではないか。
- 蛍光タンパク質では、明るさの問題、退色の問題、多量体の問題などいろいろある。今、660 nmで発光するものもあるが、明るさが弱い。せいぜい650 nm近辺が限界で、700、800はケミカルプローブの方が優位である。

### <臨床応用>

- 分光スペクトロスコピー、プローブ研究は日本が世界をリードしているが、測定機器は遅れており、最終的なアプリケーションが出てこない。イメージング分野で使われているのはツァイスのレーザー顕微鏡などで、日本製はかなわない。

- 一つ大きなポイントは、日本は、臨床応用に持っていくトランスレーショナル・リサーチの部分が圧倒的に弱い。日本における薬の開発と承認審査の仕組みは明確な基準がなく、米国に比べて非常に遅れている。そのために、人間をイメージングするという研究は数多くあっても、分子イメージングを日本で実際に臨床応用しようという人間は少ない。この問題は、既に繰り返し指摘されていることだが、なかなか改善されない。
- 十分な信号を得るためにプローブの量を増やしたり、強い光を入れたりすると細胞が死んでしまう。細胞が死亡しないぎりぎりの条件を探すのが非常に大変である。日本では、ハードウェア開発、プローブ開発、ユーザーの協力が劣っているのではないかと。

#### 〈その他〉

- 分光光度計は、検出の中心が紫外領域に置かれていることがあり、赤色の領域のデータをしっかりとるためには、それ相応の光電増倍管に変えなくてはならない。ピークが変わってしまう。また、機器の方も開発する必要がある。
- 既存の蛍光プローブの蛍光の特性を変化させることは、かなり論理的にできるので比較的容易である。しかし、シアニン系、ローダミン系というような蛍光団を新たに作りだすことは、こうやればできるという論理がなく、何千というレベルでランダムに化合物を作りながら探すため、極めて難しい。

### 3.1.4. Spectroscopy

この分野では、電気泳動や導電クロマトグラフィーなどに対する検出器としてのもの、質量分析やNMRのようなキャラクタリゼーションができるもの、蛍光プローブと組み合わせて、できればin vivoで、細胞の中での動態をはかるものなどが最終的にターゲットになっている。ワークショップでは、5名の有識者より、X線を用いた分光手法、NMR、質量分析顕微用法、質量分析、レーザー等を中心に事前アンケートに対する回答がなされた。

#### 資料：有識者からのアンケート回答

##### 1. 藤岡 洋 東京大学 生産技術研究科 / 教授

#### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆素子特性に大きな影響を与える半導体中の欠陥（ディープレベル）の構造と電気的性質（ギャップ中の深さ、キャリア捕獲断面積など）を同時に決定できるX線を用いた分光手法（放射光DLTS法）

<主な特徴>

- ◆この新手法では放射光の波長可変性を利用した構造解析・元素分析とX線励起の電気測定が同時に行え、欠陥の構造と電気特性を関係づけることが可能。
- ◆この様な分析手法は欠陥に敏感な素子（太陽電池、撮像素子、ダイナミックメモリー）の開発に重要な役割を果たす。

#### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

- ◆次世代高密度集積回路素子開発：半導体の分野では、素子の微細化の限界が見えてきたため、新しい材料を用いたナノサイズ素子や、従来とは異なった原理で動く素子の研究が盛んになってきている。
- ◆ナノ領域で分子や材料の様子をプロセス中に簡便に非破壊で観察できる手法（従来からの分析技術の高性能化・簡便化）や新原理素子の動作メカニズムに迫る解析手法の開発が必要である。

#### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆nmサイズの構造や物性が製造プロセス中にどの様になっているのかを観察できることが期待できる。
- ◆ナノ領域で分子や材料の様子を簡便に非破壊で観察できる。

- ◆構造作製が容易になりこれまで困難であった次世代素子の実現する。
- ◆機能と構造変化の関連が把握できる様な分析手法が開発されれば、新材料メモリー素子などのメカニズムがわかり、性能向上が期待できる。

#### 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆分析技術に限って考えると、ナノ領域で分子や材料の様子をプロセス中に簡便に非破壊で観察できる手法（従来からの分析技術の高性能化・簡便化）。具体的には電子線をプローブとした分析技術群の性能向上など。
- ◆次に、新原理素子の動作メカニズムに迫る手法の開発として、素子特性と構造や物性を同時に測定してその関連を解析できる手法。

#### 5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。 （ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他）

- ◆集積回路分野では、最先端の素子を作製するプロセス技術を更新していくための巨額の投資が研究開発の大きな障害となっている。
- ◆継続的な国策支援：太陽電池分野で、フィードインタリフなど国の政策が新技術開発においても重要な役割を果たす。日本では、継続的な国策支援が途切れた時に太陽電池の応用技術の発展期を迎えてしまった。
- ◆知財のあり方：LED分野においては優位に立った日本の会社の対決的な特許戦略が国内競合メーカーの開発を阻害し、外国メーカーの成長を許した例もある。知財のあり方について議論が必要である。
- ◆将来の発展が期待されている新パワー素子の分野では、基板材料の高品質化や低価格化といった関連分野の技術開発が発展を阻害している。

#### 6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。 また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆萌芽的な研究は大学に任せ、企業は実用化研究に特化すべきではないか。集積分野では、企業が中央研究所を設置して基礎研究に力を注ぐのは効率が悪い。
- ◆大学にとっても、実用に近い研究は設備維持など困難な問題がある。長期的に大型設備が維持できる仕組みを国研（産総研など）に作り、大学の研究者が出入りして素子の試作ができるようにするのが良い。
- ◆次世代リソグラフィ技術など巨大な研究費が必要な技術に関しては企業間の共同研究も重要である。



## 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆集積回路分野では、巨額の投資が経営を圧迫するため、寡占化が進んでいる。米国、欧州、韓国、台湾などの国々の中で、ひとつの分野で残れる企業は各国1社程度といわれている。
- ◆日本は1980年代に世界を席卷する勢いであったが、その後退潮が続き、今後多くの企業が退場していくものと思われる。場合によっては、将来、日本に集積回路を作れる会社が無くなるという事態も考えられ、その場合、この分野の研究開発は陣容が手薄な大学も含めて勢いを失うだろう。
- ◆太陽電池やLEDといったもともと日本の強い分野でも、他国のセルメーカーや新興のターンキーカンパニーによる追撃が激しく、フィードインタリフなど国の政策によるてこ入れが求められている。
- ◆産学官の協力体制の重要性が叫ばれてきたが、日本では巧く機能していない。国際的な優位性を勝ち取るためには、生き残れる強い企業を中心に大学や国研が協力できる体制の構築が急務。

## 8. 専門分野におけるホットピックスは何か。

- ◆微細化に頼らない次世代素子開発。具体的には、グラフェンやナノチューブといった炭素系材料を使ったトランジスタや電子スピンを利用したスピントロニクスといった新材料を使った技術。この様な技術を実用化に近づけるためには、nmサイズの微細な構造を観察し、それを制御するための分析技術の開発が重要。
- ◆省エネルギー技術が大変注目を集めており、太陽電池やLED照明、自動車用パワーエレクトロニクスといった分野。

---

### 2. 嶋田 一夫 東京大学 大学院薬学系研究科 / 教授

---

#### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆専門分野：構造生物学
- ◆分析手法：核磁気共鳴法（溶液）

<可能にする分析>

- ◆生理的条件下（水溶液中）での生体高分子の立体構造情報（立体構造の原子座標、原子レベルの相互作用様式など）を得ることが可能
- ◆生理的条件下での生体高分子の運動情報（ミリ秒～ピコ秒）を得ることが可能

## 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

※「飛躍的な進展 ← それをもたらす科学技術」の形式で記載

◆構造生物学、有機化学を含め、高感度測定ができるようになること。

- ← 高磁場磁石の開発（加工技術など）
- ← 高周波回路設計技術
- ← 計算科学的手法（測定時間を短縮し、高感度化する）
- ← 有機化学および分子生物学的手法（前処理技術の向上）

◆測定分子量限界の打破

- ← NMR測定法
- ← 有機化学的手法
- ← 分子生物学的手法

## 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

◆細胞表層における生命現象の解明（膜タンパク質複合体の機能発現機構など）

◆転写機構のより深い理解

◆新規創薬戦略

## 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

<高感度測定（測定時間の短縮）>

- ◆高磁場磁石の開発
- ◆測定法およびデータ処理法（NMRデータ、構造計算）の高度化
- ◆試料調製法の高度化（試料形態および安定同位体標識法）
- ◆固体NMRにおけるDNP法の開発

<測定分子量限界の打破>

- ◆測定法の開発
- ◆試料調製法の開発

## 5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。（ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他）

◆ファンディングにおける出口論の弊害。ベーシックサイエンスが阻害され、その結果マーケットに対する競争力が失われている。

◆日本のNMR分野において、人材の枯渇（集中投資の行われたstructural genomicsに研究者が集中しすぎている）。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。

また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆大学（研究現場）での問題意識と企業保有の技術の迅速な融合
- ◆企業における基礎研究の地位向上

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

「高感度測定」および「測定分子量限界の打破」に関してはいくつかの方法が考えられ、その中でNMR測定法の一部および試料調製法の一部では優位に立っている。

8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆「うたかたの構造」(構造生物学で見えているのは、生命現象の遷移状態や過渡的な状態のスナップショットに過ぎない)
  - ▶タンパク質の折りたたみ
  - ▶遭遇複合体
  - ▶天然変性状態
  - ▶結合中間体

---

### 3. 瀬藤 光利      浜松医科大学 分子解剖学研究部門 / 教授

---

1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆質量分析顕微鏡法
- ◆質量分析による高解像度分子イメージング

<可能にする分析>

- ◆これまで観測できなかった脂質分子種などを含む、メタボローム多分子種の非ラベル同時観測ならびに同定を可能にする。

2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<飛躍的な進展>

医学、解剖学において飛躍的な進展とは

- 1 見えなかったものが見えるようになる。
- 2 平面像(2次元)が立体像(3次元)になり、さらに時間軸が加わる(4次元)。

ことである。

<必要な科学技術>

これらをもたらす科学技術は、分析化学であり、その根源は物理である。特に質量分析においてはソフトレーザーイオン化法である。

**3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレイクスルーが期待できるか。**

これまでのイオン化法では断片していた高分子のイオン化を可能としたソフトレーザーイオン化を2次元化して医学生理学の分野に応用することでこれまで見ることの出来なかったメタボロームを見ることができるようになり、一人一人の病理での異常物質とその位置が判明し、診断治療に役立つブレイクスルーが期待される。

**4. 3のブレイクスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。**

高感度化、位置と質量の高分解能化、高速化を達成するために、

- ◆イメージングに特化した顕微質量分析装置の開発
- ◆試料の前処理方法の開発
- ◆データ処理法ならびにデータベースの開発

が必要である。加えて、大気圧化とリアルタイム化があるとさらに次世代に進める。

**5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)**

- ◆革新的な新技術の市場性が、開発段階では根本的に不明確な点が最大の困難である。
- ◆最先端を追求することと広い市場性を追求することは、近視眼的には背反であるため、最先端の追求を援助し市場性のある装置につなげる公的資金があるとよい。

**6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。**

- ◆試料前処理法の研究開発と臨床応用を、熱意をもって進める医学生理学の人材と、最先端の装置を開発実装する分析化学装置企業の双方がよく協力し話し合っ、物理・化学・医学生理学を統合して理解し新しいイノベーションを生み出す協業関係にあるべきである。
- ◆開発開始当初想定されなかった使われ方をすることが往々にしてある。新しい機器開発を促進するためには、アプリケーション市場を広く開拓するために計画、発想を臨機応変に柔軟に変えるべきだと考える。現在

我々のテーマでは薬物動態、食品検査、材料品質管理への応用が広がっている。

#### 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆ソフトレーザーイオン化のブレークスルーを成し遂げ、ノーベル賞を受賞した企業が、その次のステップである二次元化を行っているという根源的なオリジナリティがある。
- ◆さらに次のステップであるリアルタイム化を見据えて大気圧化を行い、世界初の対気圧MALDI質量分析イメージングに成功している。
- ◆新規に設計した光学系で現時点で世界最高の位置分解能である2ミクロンメートルを達成、多重周回TOFに成功して世界最高のMALDI質量分解能である10万を達成した。
- ◆それらの国際を含む特許計17件を出願した。
- ◆臨床検体を分析して世界初治療に直結した(NEJM2008)。

#### 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆多段階質量分析によって同定が可能な質量分析イメージング装置を開発したこと (Setou lab Anal.Chem 2008 2月)。JACS,AnalChemを擁するACS出版社の当四半期で最もダウンロードされた論文との連絡を受けた。
- ◆従来のマトリックスの結晶よりも小さい”ナノ微粒子マトリックス”を新規に発明して使用することで、細胞内観察が可能な分解能に到達したこと。現在様々なデリバティブが世界中で開発されている。(Setou lab Anal.Chem 2008 6月)

---

### 4. 吉田 佳一 島津製作所 基盤技術研究所 / 所長

---

#### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆無機、有機化合物の質量を測定することにより、分子量や構造を決定する。
- ◆試料対象は、固体、気体、液体
- ◆イオン化法は、電子イオン化法 (EI)、マトリックス支援レーザーイオン化法 (MALDI)、エレクトロスプレーイオン化法 (ESI)
- ◆高感度：MALDIで、1 fmol以下。うまく工夫すると、数十amol程度まで検出可能である。
- ◆質量精度：QP ; 100 ppm、TOF ; 10 ppm、FT-MS ; 2 ppm

◆質量分解能：QP ; 1,000、TOF ; 10,000、FT-MS ; 100,000~500,000

<可能にする分析>

- ◆MS/MSによりフラグメントを測定・解析し、構造を決定することができる。
- ◆生体分子の配列決定
- ◆未知試料の構造決定
- ◆環境試料や科学捜査分析
- ◆薬剤、香料、合成高分子などの品質管理

## 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<飛躍的な進展>

- ◆未知試料の質量スペクトルから煩雑な解析を経ず、自動で短時間に分子の構造解析が可能となる。
- ◆これまで検出できなかった極微量成分を高感度に検出することが可能になる

<科学技術>

- ◆2次元MS（ハイスループットMS/MS、MS<sub>n</sub>）技術
- ◆分子量を超高精度で測定し、元素組成を決定する技術
- ◆MSデータとMS/MSデータから自動的に分子の同定を行う解析手法
- ◆高い効率で微量成分をイオン化する、あるいは高感度で微量イオンを検出する技術

## 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

ライフサイエンス分野において、

- ◆生体分子の配列決定が短時間に自動で可能となる。
- ◆生体中の極微量バイオマーカの探索が可能になり、新規バイオマーカの発見につながる
- ◆質量分析が診断に利用できるようになる
- ◆創薬における開発期間の短縮

## 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆質量分解能、質量精度の飛躍的向上
  - 新概念質量分析法の創出研究やTOF-MS、FT-MSの性能向上研究
  - 高精度イオン光学系設計技術（シミュレーション）
  - 高精度イオン光学系作製技術

- ▶高精度電源作製技術

- ◆イオン化効率、イオン検出効率の飛躍的向上

- ▶ポストイオン化法
- ▶高透過率イオン光学系
- ▶高感度検出器
- ▶試料前処理技術の開発

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

<人材について>

- ◆ユーザーは多いが、日本国内で質量分析法の研究者は少ない。企業も限られている。
- ◆企業独自で研究開発するにはリスクが大きい分野のため、ファンディングの充実が望まれる。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆大学では新しい概念の質量分析法の創出、企業ではその装置の実現
- ◆大学においても工作センターなどの機器開発をできる環境が必要

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆TOF、FT-MSとも海外のメーカーが先行している。
- ◆TOFの進化型であるマルチターンTOFについては、日本がリード。
- ◆イオン化法の研究は日本でも盛ん。しかし、ハード面は弱い。

8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆大気圧でのイオン化法の進展（その場質量分析）
  - ▶DART (Direct Analysis in Real Time)
  - ▶DESI (Desorption Electro Spray Ionization)
  - ▶ELDI (Electro Spray Desorption Ionization)
  - ▶LTP (Low Temperature Plasma)
  - ▶AP-MALDI (Atmospheric MALDI)
  - ▶Plobe-ESI
- ◆質量イメージング法の隆盛
- ◆イオンモビリティ技術の発展

---

5. 今坂 藤太郎 九州大学 大学院工学研究院 / 教授

---

1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆レーザーを用いる科学計測：極限超短パルス光、超狭帯域（単色・多色）光、超高速繰り返し光パルス、超高尖頭出力レーザー光を用いる分析化学

<可能にする分析>

- ◆極限科学計測：現在まで利用されなかった時間、周波数、微小領域における計測科学が可能になる

2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

極限レーザー技術が実現されること

- 1) 極限超短パルスレーザー（例：1 fsのパルス幅のレーザー）
- 2) 極限繰り返し速度レーザー（例：100 THzの繰り返しレーザー）
- 3) 簡易、低価格、使用が容易な高性能レーザー

新規計測技術

- 1) 超高速計測技術（例：1 fsの光パルス幅が計測・利用できる装置）
- 2) 超高感度計測装置（例：1 fgのダイオキシンが容易に測定できる質量分析計）

3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

<極限科学計測分野>

- 1) 人類の夢の一つが実現
- 2) 新しい基礎学術分野の創生

<応用科学計測分野>

- 1) ダイオキシン、農薬など環境汚染物質の超微量分析
- 2) RoHS指令対応物質（臭素化ジフェニルエーテル等）の分析

<その他の分野への波及効果>

- 1) 光通信、ディスプレイ、オプトロニクスなど

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

<極限超短パルスレーザーの開発>

- 1) 1fsより短い光パルスを発生する技術



2) 1fsより短い光パルスの幅を計測する技術

3) 1fsより短い光パルスを利用する技術

<極限感度を実現するための計測技術の開発>

1) 分子を1個を確実に計測し、かつキャラクタリゼーションする技術

2) 多量のマトリクス（妨害物質）から、特定の物質（試料分子）を計測する技術

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
（ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他）

<基礎研究における阻害要因>

1) 大型研究を実施するための資金、場所、人材の確保

2) 教員、大学院生の研究時間の確保

<実用化／事業化における阻害要因>

1) 国や業界の規制（標準法としての認定など）

2) 信頼性などに関する長期間のテスト

3) 業界の保守性（開発リスクに対する懸念）

4) 産学連携の失敗教訓に対する過剰反応

5) ベンチャーに対する支援（新製品の買取など）の不足

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

<大学の役割と現在の問題点>

1) 大学は基礎研究に集中すべきである

2) 基礎研究の範囲は、原理・方法の証明に留まらず、実機に近いプロトタイプの製造まで含むべきである。

<企業の役割と現在の問題点>

1) 市場（ニーズ）の開拓、規制動向の情報提供、製品の販売等

2) 大学及び大学発ベンチャーへの支援（資金、技術、人材）

3) 分析関連企業で大きなファンドを作り、大学の技術を企業に移転する機構を作る（ベンチャーの育成）

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

<基礎技術の開発（先見性）>

◆わが国で開発された光波領域で極限超短パルスを発生する新しい方法が注目されている。

◆極限超短パルスの発生、計測、利用を同時に行う方法について、検討が

進められている。

<アジアにおけるニーズ・市場の拡大（地域因子）>

- ◆日本近隣の中国・アジアの発展が顕著で、環境問題などが顕在化しており、計測ニーズが拡大している。
- ◆欧米のハイエンド、アジアのローエンド製品にない日本独自の新製品が要求されている。

## 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆極端紫外領域における極限パルスの発生と計測
  - 高次高調波発生によるアト秒パルスの発生と計測が実現
  - 原子の基礎研究に利用され、新規分野を形成中
- ◆紫外－赤外領域における極限パルスの発生と計測
  - ラマン現象を用いる技術開発が進み、ここ数年のうちにブレークスルーが起こる可能性が高い。
- ◆RoHS指令などの新規市場の形成
  - 環境分野において、市場ニーズが高まっている。

---

## 質疑応答

---

### 期待される検出感度

- シングルセル分析において、ナノ-エレクトロスプレイ質量分析計 (ESI-MS) のように、質量と分離のコンビネーションをシステム化して利用するのは今後ますますふえていくだろう。検出器として、できればフェムトモル (fmol)、フェムトグラム (fg) レベルで検出できる感度が期待されている。
- レーザー誘起蛍光法 (LIF) は極めて高感度で、アトモル (amol) レベルまで検出できるようになっている。質量分析の感度もそのレベルまで達することを期待する。
- MALDI (マトリックス支援レーザー脱離イオン化法) の例では、イオン化効率が $10^{-5}$ であり、試料から検出器に届くまでにMSの透過率 (イオン強度) がそこで2桁ほど落ちる。この点の改善の余地は多く残されているので、検出感度は今後まだまだ上がるだろう。MALDIの感度は現在1フェムトモル (fmol) くらい、うまくすればアトモル (amol) レベルに届いているだろう。ESIも同様にイオン化効率は非常に低い。感度はまだまだあがる。

## サポート技術の遅れ

### <ユーザーインターフェースが弱い>

- 超高感度というのは、単一分子などで実現されつつある。もう一般的にレーザー蛍光が使われている。しかし、先ほどから幾つかのセッションで検出、特に超高感度検出が必要だと要求されている。そのギャップが理解に苦しむ。
- 極限性能は日本製のアプリケーションの方がよい。しかし、使いやすさ、ユーザーインターフェース（ソフトウェアなど）の点において、海外製品がまさる。日本と海外では、たとえばメーカーにおけるソフトウェア開発技術者の人数が100倍近く異なる例もある。圧倒的な差である。
- 日本の分析計測で最も弱いところは、ソフトウェアではないか。表示そのものについても随分おくらせている。メーカーの問題だけでなく、大学においてもソフトウェアの研究に手がついていないのではないか。
- 日本では、そもそもソフトウェアというものに価値を見いだしてない。敬意が払われていない。良いものを作っても評価されない。それが若い人たちのやる気をなくさせ、人材が集まらない原因である。
- NMRの構造決定のソフトウェアは、10年前ほど前のものの論文引用数がいまだに多い。つまり、世界中のNMRの領域において10年間新しいソフトウェアができていないということで、ソフトウェア開発にリソースが割かれていない。その辺のところは次にやらなきゃいけないところである。
- ソフトウェアがないために、測定は一時間でできても、大量のピーク解析に一週間かかる。研究室ではなかなか対応できない。

### <データベースの構築>

- 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、質量分析が利用されている。しかし、スペクトルのデータベースが整備されていないため、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。現状はまだ万のオーダーだが、今後何十万とやっけていかなければならないだろう。
- ケモメトリックス、バイオインフォマティクスなど、膨大な測定データを数学的・統計的に取り扱うデータマイニング的な手法は、機器開発側とユーザー側のどちらからも乖離しているような気がする。それがユーザーインターフェースの悪さとして跳ね返ってきているのではないか。

- JST/CRESTの研究領域「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」のなかで、「脂質メタボロームのための基盤技術の構築とその適用」(東大 田口良 : H17-) が研究課題として進められている。また、JSTバイオインフォマティクス推進事業「メタボローム・マススペクトル統合データベースの構築」(慶大 西岡孝明 : H18-22) も進められている。しかしこれらだけではまだおいつかないため、JST-BIRD プロジェクトとして、オープンソースで協力者を募っている。アメリカでも幾つかの大学やベンチャーで進んでいる。
- 質量分析の装置開発は非常に進展が早い。データベースが完成するころには、ハードウェアは進化して、異なるデータ形式になっている可能性が高い。また、質量分解能が10万、100万とかいうレベルになれば、データベースのない未知物質に対しても使えるde novoシーケンス解析も不可能ではなくなってくる。ゲノムの種類には限りがあるが、メタボライトは終わりが無い。切りがないところをどこまでやるかということ考えた場合には、今手をつけるのは得策ではないという考えもある。

### 3.1.5. Imaging / Microscopy

各種の分析情報を画像化・視覚化する分野であり、無侵襲、リアルタイム、高性能化などがキーワードである。このワークショップでは、4名の有識者より、ラマン散乱顕微鏡、近接場顕微鏡、高速原子間力顕微鏡、PET、光イメージング等を中心に事前アンケートに対する回答がなされた。

#### 資料：有識者からのアンケート回答

##### 1. 河田 聡 大阪大学 大学院工学研究科 / 教授

#### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

ラマン散乱顕微鏡（蛍光顕微鏡の先：遺伝子操作が不要）

- ◆細胞内部位を生きたまま無染色で、カラー観察
- ◆生体分子（異なる蛋白分子・脂質など）を同定・画像化。
- ◆細胞機能のダイナミクス追跡（細胞分裂、マクロファージ）
- ◆抗ガン剤など薬剤の生体内動態観察→創薬開発に貢献。
- ◆3次元空間分解能（共焦点）

TERS (Tip Enhanced Raman Scattering)：ナノのラマン顕微鏡

- ◆空間分解能10nmの、散乱増強度100万倍の近接場顕微鏡
- ◆プラズモニクス（金属ナノ構造）
- ◆細胞内3次元ナノイメージング
- ◆1nmの分解能（化学吸着、フォース・熱・電圧等の摂動）

#### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

- ◆光は大気中・水中を伝播。切片化不要で内部観察。低エネルギー。
  - 生きたままそのまま観察、ダイナミクスを追える。
  - 波長を1,000倍以上（ $\sim 0.34$  nm）の分解能の近接場顕微鏡
- ◆赤外・ラマンスペクトル＝分子振動（有機物の指紋領域）
  - 有機ナノ材料・生体分子のナノ分解能分光イメージング
- ◆赤外・ラマンスペクトル＝格子間振動（半導体デバイス評価）
  - デバイス動作・化学反応・生体機能の動的ナノイメージング
  - ナノテクノロジー全般・プラズモニクス・走査プローブ技術・フェムト秒レーザー・紫外チューナブルレーザー
  - 自由な発想を生む余裕ある研究環境（COE等に関わらない）

3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆すべての科学・産業・環境・医療分野において、ナノ+フォトニクスが貢献。様々なナノ材料・デバイスの創成・分析・評価。
- ◆合成・反応過程のリアルタイム観察によるナノマテリアル開発
- ◆生命現象におけるその場観察による素過程の解明
- ◆分子レベルでの薬剤評価技術の確立
- ◆分子、細胞レベルの医療診断法の確立
- ◆DNAシーケンス・半導体デバイスの分析評価の確立

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆金属ナノ構造体設計・作製技術の構築
- ◆プローブ走査の高速化（〜ビデオレート）
- ◆CCDカメラ等分光検出器の高感度化
- ◆非線形分光のためのフェムト秒レーザーの開発
- ◆測定データ解析のための多変量解析ツールの開発・分子軌道計算の高度化
- ◆物理・化学・生物学・数理学・エレクトロニクス・エシックスを包含した発想を持つ研究者・チーム創り（学問の壁を壊す）

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。（ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他）

- ◆単年度会計（国際入札に設備申請が間に合わない）
- ◆プロジェクトの予算額・年数等の弾力性の欠如
- ◆大学、JST等におけるマネージメントの官僚主義
- ◆ERATO、さきがけはいいが、CRESTや振興調整費は大学が研究補助員雇用や研究会開催に著しい制限がある。国科技予算に間接経費（実際は研究支援には使われていない）が必要なのか疑問。
- ◆グローバルCOEなどの様々なプログラムの申請や実施のために、研究時間・教育時間が著しく失われている。個別の大学のためではなく、科学と教育のために科学者の時間を与えるべき。
- ◆非国際的環境（日本語のみの教授会・日本語のみの大学事務）

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆「大学は基礎研究」という日本的固定観念からの脱却

- ◆機器開発には、基礎研究からマーケットまで谷は無い。
- ◆基礎研究とマーケットとの間のギャップを誰が埋めるのか。
- ◆相互浸透型産学連携（阪大フォトンクスセンター）
- ◆大企業には1台数千万・年10億円の機器開発は未熟市場→それぞれ最初は中小企業。
- ◆大学はベンチャーの設立支援ではなくベンチャーの信用支援
- ◆Ph.Dのベンチャー企業への参画（インターン・ポスドクなど）

#### 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆散乱型近接場顕微鏡の発明（特許3196945, 1992）
- ◆商品化（国内1社、海外数社、全てベンチャー）
- ◆近接場CARS顕微鏡の発明（Phys. Rev. Lett., 2004）
- ◆ナノスケール力学的摂動印加計測（Phys. Rev. B, 2004; Nano Letters, 2006）
- ◆分子挙動観察（J. Phys. Chem. C, 2007）
- ◆ハーモニク顕微鏡(Phys. Rev. Lett, 2007)
- ◆レーザーペースメーカー (Ot.Ex. 2008)

#### 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆蛍光顕微鏡のナノ分解能化（STED, PALM, ハーモニクス顕微鏡）
- ◆ラマン顕微鏡による生命死・アポトーシス解明
- ◆サブナノ空間分解能を持つ近接場ラマン顕微鏡
- ◆近接場ラマン顕微鏡による細胞内3次元ナノ観察・同定
- ◆近接場ラマン顕微鏡による歪みシリコンのナノ評価法
- ◆SHG顕微鏡、CARS顕微鏡

---

## 2. 安藤 敏夫 金沢大学 理工研究域数物科学系 / 教授

---

### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

◆高速原子間力顕微鏡

<可能にする分析>

- ◆基板上にある液中の試料を、ナノメートルの空間分解能、数十ミリ秒の時間分解能、低侵襲の条件で直接可視化
- ◆液中で起こるナノ世界の動的現象を直接可視化
- ◆特に、タンパク質やDNAといった生体分子を直接見つつ、その機能中のダイナミックな振る舞いを追跡でき、結果、分子レベルでの機能メカニズムの解明を容易にできる。

### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<分子レベルで起こる動的生命現象の直接的可視化>

- ◆更なる高空間・時間分解能、更なる低侵襲性の実現による対象となる試料系・現象の拡大（MEMSなど要素技術の開発を通して、高速原子間力顕微鏡の飛躍的性能向上）
- ◆生体分子の形状、酵素反応などの同時高速計測による情報の統合（高速AFM、光学顕微鏡などの融合化、及び、光学プローブ開発）
- ◆生きた細胞膜上で起こる分子レベルの現象を直接可視化（非侵襲性を実現する技術：超高感度センシング）
- ◆生きた細胞内のオルガネラのダイナミック3Dトモグラフィー（超音波技術などとの融合による表面下高解像高速観察技術）

### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- ◆基礎生命科学：生命現象の背後にある分子メカニズムの解明の飛躍的加速（ひとつのタンパク質の解明でさえ、従来技術では10年以上の歳月を要する）
- ◆基礎生命科学・医学・薬学：新しい分子レベルの生命現象・病理現象の発見、治療法の開発が加速（細胞質全体、細胞全体をまるごと対象に、そこで起こる微視的且つ動的現象を直接見ることが可能になれば）
- ◆半導体産業など：ナノ構造体の迅速評価を通じた新規デバイスの開発（ナノサイズの微細構造をもつマクロなデバイスの観察・評価は非常に時間がかかるが、高速化により効率化され開発が加速）



#### 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- ◆技術：MEMSによる高機能微細デバイス
  - ▶多岐情報を同時に引き出すための装置の複合・融合化
  - ▶超音波技術
  - ▶試料作成技術
- ◆応用拡大：装置の汎用化と普及：装置が広く実用されるためには応用技術開発が広く行われる必要がある。また、そのためには、汎用化装置の開発と普及は必須である。

#### 5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。 (ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

- ◆装置技術の開発：理工・生命横断的研究人材の不足
- ◆装置の汎用化・普及：知的所有権、ベンチャーへのファンディング不足、大企業の優柔不断（ベンチャー企業は特許実施権を得るための資金が不足、資金のある企業は実施権を得ても新規事業開始を躊躇）
- ◆応用技術の開発：汎用化装置がすぐにできず応用技術開発が進まない、理工・生命横断的研究人材の不足

#### 6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。 また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

<協調関係>

- ◆得意分野の分担
- ◆大学：先進技術・装置の開発
- ◆企業：装置の汎用化・実用化

<機器開発の促進>

- ◆国プロが走っている初期開発時期は問題なし
- ◆汎用化・実用化の時期における大企業の早い英断が必要
- ◆科学技術発展への社会的貢献意識が大企業に必要
- ◆ベンチャー企業への投資を拡大
- ◆人材の相互派遣

#### 7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆最先端装置開発で世界を先導
- ◆基礎生命科学への応用でも世界を先導
- ◆必須技術に関する多くの知的財産権を所有

## 8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆超音波AFMで細胞内オルガネラの観察が可能に（2005年、米国）
- ◆試料の熱赤外線を利用した照明不要のNSOM（2006年、フランス）
- ◆分解能20 nmの蛍光顕微鏡（2006年、ドイツ）

---

### 3. 掛川 誠      浜松ホトニクス / 顧問

---

#### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

<分析手法>

- ◆PET (Positron Emission Tomography) : 陽電子放出RIで標識されたプローブの体内分布を計測する。
- ◆高感度（マイクロドーズ）、定量的、再現性、非侵襲的、標識プローブデザインの多様性と自由度、体組織による散乱吸収が少なく人体全身に適用可能という特徴を持ち、臨床で多く用いられている。
- ◆高感度だが、分解能は余り良くなく、ミリメートルオーダーである。

<可能になる分析>

- ◆目的にあったプローブを使用し、代謝・血流・神経伝達などの機能情報を継時的に定量測定することができる。
- ◆例えば、
  - 臨床 : 癌の検出、治療効果の判定 / 認知症診断、心筋機能診断
  - 前臨床 : 創薬支援（薬理効果など）
  - その他 : 生命現象の解明（遺伝子発現モニターなど）

#### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<飛躍的な進展>

分子生物学、遺伝子工学の成果を取り入れた高機能プローブの実用化を前提として、

- ◆限界分解能を有するリアルタイムPET（測定時間を分から秒へ）
- ◆部位別専用PET（乳房、前立腺などの測定に簡便に使える）
- ◆複合モダリティで同部位、同時測定（CT、MR、超音波、光）
- ◆治療との融合システム

<可能にする技術>

- ◆検出器配置（OPEN PET、乳房など特定部位用）
- ◆DOI/TOF技術のブラッシュアップ、強磁場中動作
- ◆ガンマ線検出素子（PMT、APD、Si-PMT、新シンチレータ、CdTe、LaBr3）

## ◆画像再構成アルゴリズムと高速演算技術、継時データの解析

## 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

## &lt;臨床診断、検診&gt;

腫瘍診断、認知症診断、心臓機能診断などにおいて

- ◆測定時間の短縮、全身高精度動態イメージング
- ◆脳機能の複合評価 (fMRIとPET)
- ◆同一部位の同時測定 (CTとPET、MRとPET)

## &lt;臨床治療&gt;

- ◆重粒子線治療照射モニタリング
- ◆薬剤治療の極早期効果判定
- ◆遺伝子治療、移植再成治療のモニタリング
- ◆前臨床・研究：遺伝子発現各レベルでの情報や創薬

## 4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

## &lt;検出素子&gt;

- ◆シンチレーター：高吸収効率、短蛍光寿命、低バックグラウンド
- ◆PMT：高量子効率（光電面）、高時間分解能化（電極構造）
- ◆APD (Avalanche Photodiode)：多素子化、ポジションセンシティブ
- ◆Si-PMT(ガイガーモードAPD)
- ◆半導体検出器：コスト、高吸収効率、高時間分解能
- ◆高速信号処理回路：アナログ、デジタル複合ASIC

## &lt;検出方式&gt;

- ◆DOI、TOF (600 pS→200 pS)
- ◆OPEN PET、強磁場動作 (MRIガントリ内動作)

## &lt;処理技術&gt;

- ◆再構成アルゴリズム (統計的再構成)
- ◆高速演算処理 (並行演算、Cell BE)

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

- ◆日本でのPETの技術開発は放医研を中心に企業数社が参画し1980年代から継続的に行われてきた。2000年代に入りPETをふくむ分子イメージングの重要性が国レベルで認識され、放医研を中心に次世代PETの研究がなされ相当の成果をあげ人材も育成された。しかし、このような分野の

研究者のポジションが少ない。

- ◆国内でRI使用の規制のため核医学診断の施設数が少なく国内市場が拡大しなかった。FDGの承認も遅かったため不況のなかでメーカーが事業領域の選択を迫られ多くのメーカーがPET・核医学開発から撤退した。最近ではPETの将来性が見えてきたためこの領域に注力しようという機運が産業界にも出てきている。
- ◆画像再構成アルゴリズムなどのコンピュータソフトウェア研究への公的研究費が単独ではつきにくい。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆大学は基礎技術開発に重点を置くべき
- ◆明確な最終目標を企業が設定し協議の上共有化
- ◆WIN-WINをめざす分担の協議と合意
- ◆大学特許を企業で活用し易くする柔軟な姿勢（独占使用権、特許料負担、ロイヤルティ金額）

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

※ 太字は優位性の大きいもの、そのほかは優位性が小さいものを示す。

<検出素子>

- ◆シンチレーター：高吸収効率、短蛍光寿命、低バックグラウンド
- ◆PMT：高量子効率、高時間分解能化（電子増倍電極構造）
- ◆APD (Avalanche Photodiode)：多素子化、ポジションセンシティブ
- ◆Si-PMT(ガイガーモードAPD)
- ◆半導体検出器：コスト、高吸収効率、高時間分解能
- ◆信号処理：アナログ、デジタル複合ASIC

<検出方式>

- ◆DOI、TOF、OPEN PET、強磁場動作（MRIガントリ内動作）

<処理技術>

- ◆再構成アルゴリズム（統計的再構成）
- ◆高速演算処理（並行演算、Cell BE）

8. ご専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆アルツハイマー病の早期診断：アミロイド・イメージングの実用化が進んでいる（PIB（米国）、BF-227(東北大) など）。
- ◆重粒子線治療の照射モニターとしてPETへの期待（OpenPET）
- ◆マイクロドージング臨床試験でのPET活用

- ◆APD使用のPET研究が盛ん (IEEE NSS ドレスデン)
- ◆画像再構成の新しい展開：不完全データからの部分領域再構成、MRI解剖学的情報を用いた統計的再構成法

---

#### 4. 田村 守 北海道大学 先端生命科学研究院 / 招聘教員 客員教授

---

##### 1. 分析手法の主な特徴は何か。それはどのような分析を可能にするか。

光の持つ生体組織に対する“無侵襲性”を利用した、新しい臨床診断法、“光診断”、の開拓と、光イメージングを含む生体分光学の確立

<光の医学・生物学での利点>

- 1) 高感度検出能：生きた単一細胞内での一分子検出が可能
- 2) 超広帯域空間分解能：nmからcmまでの空間分解能を持つ
- 3) 高選択性と定量性：分光学的手法による多成分系での特定成分の追跡
- 4) 生体（人体）組織に対する無侵襲性：連続的かつ長期間の病態モニターが可能
- 5) 非干渉性：マルチモダリティイメージングが可能
- 6) 安価、特別な設備が不要：家庭予防医学への利用

##### 2. 飛躍的な進展とは何か。それをもたらす科学技術は何か。

<飛躍的な進展>

- ◆近赤外光の持つ高い生体透過性の発見：～10cmの新生児頭部を透過
  - ◆ピコ秒、フェムト秒領域の時間分解計測法の多重散乱系への導入：吸収と散乱の定量化と光拡散理論の生体応用
  - ◆3) DOT (Diffuse Optical Tomography)の発展とシミュレーションの進歩
  - ◆生体系における分光データの理解：腫瘍を中心とした光マーカーの同定
- <必要な科学技術>

- ◆近赤外領域における光源および検出器の開発
- ◆生体系特有の新しい分光学の開拓
- ◆病態特異的光プローブの開発
- ◆多機能分光内視鏡の開発。

##### 3. 2の技術を応用することにより、どのようなブレークスルーが期待できるか。

- 1) 光マンモグラフィー
- 2) 機能的脳機能イメージング

- 3) 分光内視鏡による超早期病態検出
- 4) 人体組織での1分子検出と病態評価
- 5) 光学的無侵襲血糖計測

4. 3のブレークスルーを達成するためには、どのような技術的開発及び研究が必要か。

- 1) 生体組織に代表される多重散乱系における光の振る舞い
- 2) 生体組織のもつ分光特性の理解
- 3) 時間分解計測装置の小型化、特に病院や手術室で使用可能
- 4) 画像再構成アルゴリズムの深化
- 5) ハイパワーの近赤外パルス光源と高感度検出器
- 6) 病態特異的近赤外光プローブの開発
- 7) 新しい生体分光学：拡散波分光、変調分光、相関分光法
- 8) 一分子計測を人の身体で

5. 4のテーマにおいて、革新的な新技術の開発を阻害している要因は何か。  
(ファンディング、知的所有権、規制基準、人材確保、危機管理、その他)

- ◆顕微鏡レベルのイメージングに比べ、最終的に人をターゲットにした光イメージングは、多重散乱系の光の振る舞いを理解する必要があり、成果が出にくい。基礎研究に目を向けるべき。
- ◆外国で盛んな分野で成果の出る研究にお金をだす傾向が強い。大型研究を減らし、小額でも先が見えない研究を広くサポートすべき。

6. 4のテーマにおいて、大学と企業はどのような協調関係にあるべきか。  
また、新しい機器開発を促進するために、どのように変えるべきか。

- ◆大学は知的財産などにとらわれず、基礎研究を充実すべき。
- ◆独創的な研究の評価をいかにするか。企業も目先の直ぐに成果が出るような研究を大学に求めるべきではない。
- ◆医用光学の新しい研究領域及び臨床光学診断装置の開発を国、研究機関、企業の協力で進める体制の整備

7. 4のテーマについて、国際的な優位性はあるか。

- ◆近赤外光を利用した脳機能計測は北大グループによって最初に始められ、光トモグラフィーはNEDOのプロジェクトで世界最初に成功した。また、多重散乱系における光の吸収と発光に関する基本原理も日本で確立した。光源及び光検出技術の優位性は大きい。
- ◆光イメージングおよび光診断は、現行のPETやMRIに代表される分子イ

メーシング技術に比べ世界がスタートしたばかりであり、十分な競争力をもつ。

## 8. 専門分野におけるホットトピックスは何か。

- ◆ 新生児頭部の光断層像
- ◆ 分光内視鏡
- ◆ 光マンモグラフィー
- ◆ 光学的無侵襲血糖計測装置
- ◆ 時間分解蛍光トモグラフィー
- ◆ 3次元脳機能光イメージング

## 質疑応答

### MEMSとのコラボレーション

- 高速原子間力顕微鏡の飛躍的性能向上には、カンチレバーの技術が必要。現在市販されているものは、長さが100ミクロン・幅が数十ミクロンだが、高速化する場合には、長さが7ミクロン・幅が2ミクロンというサイズが要求される。当時はオリンパスしかできなかったが、今は可能なファシリティはもっと増えている。MEMSなど要素技術の開発を期待する。
- X線のマイクロイメージングでは、低い加速電圧の領域で、X線解析光学的なものを使ったMEMSセンサーの需要が考えられる。例えば、100Kevと80Kevの2つの狭いエネルギー帯域の画像を撮って、2つの画像を足したり引いたり割ったりして新しい情報をとる。そういうところにMEMSの技術が使われる可能性がある。
- マイクロオプティクス（微小光学）分野が企業で非常にのびている。原理的なことは大学でも可能だが、企業とうまく協調してものづくり技術を利用できればもっといい装置ができる。

### サポート技術

#### <サポート体制>

- ファシリティの中には、研究室の学生やポスドクの個人技術レベルでつながっているノウハウがある。それは研究室の生き残りの方策でもあるが、一方で、非常に大変な手づくりであるという共通の問題があ

る。技官が配置できれば、メンテナンスも含めて、もっともっとみんなに使ってもらえるのではないか。

### 〈スーパーユーザーの必要性〉

- プロトタイプの装置ができて、それを広く応用し、こういうことができるということを浸透させるためには、多くのいろいろなユーザーに使用してもらわねばならない。しかし、プロトタイプ機は使い勝手が非常に悪く、扱いも難しいため、特にバイオ系のユーザーはなかなか参入してこない。したがって応用展開も進まないという悪循環を抱えている。日本には、小難しい装置を使えるスーパーユーザーが少ない。
- 自ら装置開発ができる、ツールを自分でつくれるバイオ研究者を育成する新子教育システムが必要。
- プロトタイプ装置をソフトウェアも含めて使いやすくして、最終的に多くのユーザーが使えるようにするステップは非常に重要である。現状では作った人間が相当の長い年月と金額を費やして、ユーザーを集めている（つくった人が自分でユーザーになって、ユーザーとしての論文を書く、ワークショップを開いて人を集め、装置の講習会をするなど）。そこをサポートする仕組みが全くない<sup>1</sup>。
- 有力ユーザーに無償で装置を貸し出し、組み立て方・使い方の講習をして、最終的に購入してもらおう。複数台つくる必要があるため、大学では不可能に近い。

### 〈マーケット〉

- すべての装置が、国全体、世界中にマーケットが広げられる汎用分析機器になるわけではない。例えば、世界に1台しかない最先端の分析機器によって病気の原因が解明されれば、その病気に関するマーケットが消滅し、その分析機器も役目を終える。医学への応用という場合、資本主義的な考え方が必ずしも成り立たないこともあり、そういう研究こそ国が支援する必要があるのではないか。
- X線、CT、MRI、内視鏡などの汎用分析機器で、世界標準となるような革新的なインストルメントを日本のイメージング・マイクロコピー技術で作り出すことが必要である。1台しか必要のない高価格の分析機器も、その最先端の技術が汎用技術へつながるため、そういう技

<sup>1</sup> JST「先端計測分析技術・機器開発事業」において、平成21年度より「ソフトウェア開発プログラム」が新設される。



術の開拓というのは必要だろう。

- 世界に数台あればよい1台20億の最先端の分析機器と、1台200万で1万台売れる汎用分析機器、どちらも必要である。JSTとNEDOで役割を分けるなど、どうやって国が両方をサポートするのかという問題である。

#### 〈技術的に可能なのに、マーケットが少ないもの〉

- 技術的に可能にもかかわらず、マーケットが小さいと日本の大手メーカーは手をださない。結局、アメリカのベンチャー企業に頼らざるをえない。
- 医学分野で人間を見るために、近赤外領域の光源（700 - 800nm、1p秒、平均エネルギーで数十mW程度）のパルスレーザーが必要とされている。こういったハードウェアが整えば一気に研究は進む。
- 分光関係の人間は、結晶を手に入れてレーザーを自作してしまうが、一般ユーザーはそうもいかない。
- 大手メーカーでは、大量に売れる200円の製品はよくても、販売個数の少ない5,000万の製品はビジネスにならない。売り上げ規模が低くても成り立つようないろんな種類の会社ができなければ難しい。

#### ここまでに抜けていた議論

- いま注目されてきているTHzは、基本的には遠赤外ということで、とりあえず今回は特別に取り上げなかった。技術がもう少し進展すれば興味深い。
- XFEL、アト秒の科学も抜けていた。NIH、NSFの方は、1たんぱく分子の構造決定が可能なX線装置をつくらうという方向へ向かっているの、日本もいずれ注目していかななくてはならないのではないか。
- フェムト秒レベルの超短パルス発振が可能なチタンサファイアレーザー（650 nm-1,100 nmの赤外から近赤外領域）の技術が非常に進んできて、コマーシャルベースでもどんどん価格が安くなってきている。レーザー顕微鏡、バイオあたりが面白くなってきている。
- レーザーは光源として非常に重要であるが、コストが高く、メンテナンスも大変である。電球のように、駄目になったら交換できるメンテナンスフリーのチューンナブルなレーザーが連続波長で手にはいるようになれば、革新的な進歩をもたらすだろう。そのためには、そういうたぐいのレーザーをつくれる研究室が日本に幾つもあって、その辺からビジネスに成り立たないとなかなかできない。特定のレーザーというよりは、もっと全体的にサポートするのが必要かもしれない。

## 3.2. 総合討論

初日の5つのセッションにおいて議論された内容をもとに、それぞれのセッションにわかれ、今後取り組んでいくべき研究開発はなにか、その推進方法についてご議論いただいた。その結果をまとめる。

### 3.2.1. Separation / Pre-treatment

#### Separation / Pre-treatment分野からの提案

##### 1. 重要な技術のトレンド

新分離原理：100 nm以下くらいのナノ粒子で、1 nmの大きさの違いを分離したり、ウイルスと細菌のように、大きさと形が違うものを分離したりする新しい原理が必要。CEや誘電泳動で用いているような、(化学反応+物理場)の利用が有望である。物理場だけではなかなか性能があがらない。

nLレベルでの(オンライン)前処理：超微量の試料を扱うためには必須。ある程度応用もされているが、まだ安定したシステムになっていない。

カラム効率の高性能化：既にCEでは実現している、10万段(一般用HPLC)、100万段(研究用)という分離性能がHPLCにも期待される。そのためには、充填剤(カラム)の開発や、HPLCのマイクロ化(カラム内径20-100  $\mu$ m、移動相流量25-250 nL/min)などの技術開発が必要。

分離可能な成分数(ピークキャパシティ)を1時間で1万に：二次元分離を用いて実用化を目標。GCでは十分可能だが、LCではまだ難しい。

高速分離：10秒/試料以下

ハイスループット化：1試料1分で、1時間に100試料程度測れることを目指す。カラムアレイのようなシステムを用いれば、飛躍的な進化が期待できる。

高感度検出：どの分離技術においても、検出は非常に重要。具体的には、カラムを出た時点で、amol/pLレベル(試料濃度で0.1  $\mu$ M)の検出感度をもつ検出器が望まれる。レーザー誘起蛍光法(LIF)ではこれに近い性能が出せるが、それ以外、特にMSの感度上昇が期待される。

## 2. 技術の開発ステージ

基礎研究	応用研究	開発～実用化段階
<ul style="list-style-type: none"> <li>•新分離原理</li> <li>•nLレベルの前処理</li> <li>•ハイスループット</li> <li>•検出</li> <li>•粒子分離</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ピークキャパシティ</li> <li>•高速分離</li> <li>•シングルセル分析</li> <li>•充填剤(カラム)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•分離性能</li> <li>•HPLCのマイクロ化</li> </ul>

3. 10億ついた場合、どのような研究開発課題を推進したいか。その研究開発によって、どのような産業・社会のニーズに応えられるか。

超高压、微量送液ポンプ、インジェクションシステム開発

超高性能HPLCの実現のために超微粒子充填剤の開発とともに、超高压、微量送液ポンプ、インジェクションシステム開発を推進する。圧力損失の小さな内面多孔性のカラムやモノリスカラムなどの素材が開発できれば、超微粒子を使うことなく（=超高压ではなく）、同様のシステム開発も期待できる。

この開発により、汎用分離機器の性能が向上し、ハイスループット分析が可能となる。また、ディメンジョン、圧力損失の小さなカラムにより、環境・資源問題へ貢献する。

GC/SFC/LC unified chromatography systemの開発

GC/SFC/LCの三種類を一つのシステムとして統合し、どんな試料も1カラムで分析可能にする。物性が広範囲な試料の一斉分析が可能。

分離、界面/表面統合研究システム

分離を意識しながら表面/界面研究を総合的に進めることにより、化学反応と物理場とを組み合わせたような新しい分離システムが生まれる。細胞、細菌、ウイルス分離を可能にする。100 nm以下くらいの粒子で1 nmの大きさの違いが分離することが現在の目標。

---

● **他分野がSeparation / Pre-treatmentに期待するブレイクスルー** ●

---

## 1. ダイナミックレンジの大きな試料（1:10万以上）の分析

タンパク質の分析では、成分比が1:10<sup>10</sup>などになることはよくある。綺麗なものの超微量分析だけではなく、大量の物質のなかの微量物質の分析ができるようにして欲しい。

高濃度成分の選択的処理技術の開発と微量成分に対する大きなピークキャパシティの発現により解決できる。

### 2. 二次元分離の有効活用（データ処理）

オミクス解析に有用であるが、データ処理法の開発が必要。定性能力の高い検出器との組み合わせが有効。

### 3. 分離・検出の集積化

試料前処理も含めた集積化がハイスループット分析に必要。マイクロチップを用いる場合、材質の耐溶媒性の問題も考慮する必要がある。

---

## Separation / Pre-treatmentが他分野に期待するブレークスルー

---

1. 微量成分の高感度・高速検出法。
2. 粒子が対象の場合は粒径情報を散乱データから秒以下の時間で計測可能な方法。
3. 流動的使用において高濃度成分に対する有効な抗体作成（HAS, IgGなどの効率的な除去）。
4. 物理場や流体の3次元シミュレーション（多くは2次元）。
5. 利用研究者が分析法開発への積極的に参加すること。

### 3.2.2. Spectroscopy

---

#### Spectroscopy分野からの提案

---

#### 1. 重要な技術のトレンド

##### 放射光施設の数の増大、産業利用を意識した施設の開設

比較的小さく、使いやすい高輝度X線が実現しつつあり、アクセスが容易化してきている。半導体や液晶など、産業への応用が可能に。

##### 強磁場の核磁気共鳴スペクトル

今後、1 GHzの時代が到来し、生体分子への応用に期待できる。

##### 質量分析

GC、LC、CE、イオンモビリティ分離と組み合わせて用いる、汎用検出器として非常に重要であり、下記に示すような技術が育っている。さらなる高性能化が望まれる。

多次元化（イメージングMS、リアルタイム性に優れた大気圧イオン化

MSやMS/MSなど)

- ◆マルチターン飛行時間型質量分析計によるamolレベルの高感度、30万前後の高分解能
- ◆1個の細胞中の多種類の分子の同時観測 (MSイメージング)

#### 4. 極限レーザー計測

極端紫外域で”アト秒物理“が開始し、光による超短パルスの極限“1フェムト秒”の障壁に対するブレイクスルーが目前になった。“アト秒化学”が、環境、材料、バイオの世界を変える。

### 2. 技術の開発ステージ

基礎研究	応用研究	開発～実用化段階
<ul style="list-style-type: none"> <li>・強力な磁石を用いる1GHz/NMRの開発</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・放射光</li> <li>・大気圧下の高解像度質量分析イメージング(質量顕微鏡)</li> <li>・超短パルスレーザーイオン化質量分析装置</li> </ul>

3. 10億ついた場合、どのような研究開発課題を推進したいか。その研究開発によって、どのような産業・社会のニーズに応えられるか。

高性能プローブ（低収差電子線、放射光）を励起源として用いた材料・素子の統合的解析（形状、元素組成、結晶性（回折）、光学特性（ルミネッセンス）、電気特性）

次世代エレクトロニクスの開発を先導するような新しい科学計測につながる。

高感度・高分解能NMRの開発

たんぱく質の構造決定などを通し、創薬開発をスピードアップ、生命科学へ大きな貢献をする。

クラスタービーム（C60<sup>+</sup>など）を用いた電子顕微鏡解像度の質量分析イメージング（超高解像度質量顕微鏡）

細胞内の多分子同時イメージングが可能になり、疾患の診断・治療に応用できる。

超高性能の質量分析装置の開発

感度・質量精度ともに桁違いに向上させることによって、ライフサイエ

ンス分野において、極微量生体分子の検出と構造決定が短時間に容易となり、バイオマーカーなどの探索が加速できる。

#### 光の全領域を用いる“極限超短パルス”の発生と応用

分子を“インパルシブ”に、すなわち“コヒーレント”にイオン化／質量分析できる。超高速現象の解明などの基礎分野はもちろん、環境・バイオ分野に大きなインパクトを与える。この光技術を用いれば、超高速光通信、立体ディスプレイも可能に。

### 他分野がSpectroscopy分野に期待するブレークスルー

#### 1. 微量成分の高感度検出法

MSの感度をあげるためには、けた違いにイオン化効率が高くなるような新原理を開発するなどの基礎研究が必要。

レーザー光を用いたイオン化で選択性をあげる。

#### 2. in situ、in vivoスペクトロスコピー

強磁場NMRあるいはESR（電子スピン共鳴）の開発

大気圧下の高解像度質量分析イメージング

#### 3. メンテナンスフリーのチューンナブルなレーザー光源（全波長域）

### 3.2.3. Imaging / Microscopy

#### Imaging / Microscopy分野からの提案

#### 1. 重要な技術のトレンド

これまでの分析顕微鏡・イメージングは、試料を処理した状態（固定・標識・乾燥・真空・切片化）して観察されていたが、これからは分子・細胞・組織・生体を、水中・大気中で「生きた」状態で、その動的過程をイメージングする技術開発が重要なトレンドとなる。

バイオ応用以外にも、ナノカーボンや半導体などのデバイスを「そのまま」の状態での動的過程をイメージングすることがトレンドとなる。

その中で、特に重要なテーマとしては、

1. 近接場ラマン分光顕微鏡
2. 高速AFM

3. PET (ポジトロン・エミッション・トモグラフィー)
4. 近赤外イメージング

キーワードは、ナノ・1 nm、数十ミリ秒、3次元イメージング、分子レベル、全身、生きたまま計測分析、動的、である。

## 2. 技術の開発ステージ

基礎研究	応用研究	開発～実用化段階
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・近接場ラマン分光顕微鏡（散乱能をさらに増強するプラズモニクス、ラマンスペクトル解析手法、非線形分光法）</li> <li>・次世代の高速AFM</li> <li>・実時間PETの要素技術</li> <li>・近赤外イメージング</li> </ul>

3. 10億ついた場合、どのような研究開発課題を推進したいか。その研究開発によって、どのような産業・社会のニーズに応えられるか。

### 近接場ラマン顕微鏡・ラマン分光分析

ラマンによる非標識・超高増感・ナノ分解能の生体およびナノ材料分析イメージングは広範な科学・産業・生命科学に貢献する。

### 高速AFM

性能の飛躍的向上と生命科学への広範な普及が期待される。

### 実時間PET

4次元定量測定可能化。重粒子線治療モニタリングを可能にする。

### 近赤外イメージング

全身の光イメージング装置。無侵襲（非破壊）の生体組織病態モニタリングを可能にする。

### 紫外・深紫外および中赤外のチューナブル・レーザー開発

もっとも情報量の多いこの領域のレーザー開発が抜けている。単一の特定の波長のレーザーだけではなく、ユーザーにとって使いやすいチューナブルなレーザーが必要である。

### ユーザーが使える安価で広帯域のフェムト秒・ピコ秒レーザー開発

一般のユーザーにとって使い勝手がよく、安価な実用性のあるレーザーが提供されれば、研究も推進される。

#### 他分野がImaging / Microscopy分野に期待するブレイクスルー

1. 実環境（水中、大気中）における動的過程をイメージングする技術
2. 無侵襲（非破壊）でモニタリングをする技術

#### Imaging / Microscopy分野が他分野に期待するブレイクスルー

1. メンテナンスフリーのチューナブルなレーザー光源
2. MEMSアクチュエーターの開発
3. 個体を見るための近赤外プローブ
4. 応用数学者の参加（逆問題の解析） / ソフトウェアの開発

### 3.2.4. Reagent / Molecular Recognition

#### Reagent / Molecular Recognition分野からの提案

1. 重要な技術のトレンド

#### Event Analysis

膨大な分子種が関与する生命現象のなかで一番大事なのは、モノそのものより、モノ同士が織りなすイベント、すなわち、分子がくっついた、はなれたイベント、その時間、その場所を知ることが大事である。

Event Analysisを行うために、蛍光・発光プローブは非常に重要であり、下記のような特性を持っている。

- ◆光を使う＝低侵襲→経時変化を見ることが可能（ミリ秒から1ヶ月）
- ◆定量性が高い
- ◆生体分子間のinteractionを見ることができ→分子の機能イメージング

例えば、ガン化の過程で、増殖因子受容体をはじめとする数多くの蛋白質が相互作用しながら細胞内情報伝達機構が働く過程の可視化などは、蛍光発光プローブの独壇場である。



Cell event analysis

1 分子間interaction、細胞内情報伝達、細胞内輸送、翻訳後修飾など、分子間相互作用にもとづく分子機能を可視化する。応用としては、創薬スクリーニング、極めて初期の微細なガン組織の存在を検出し、予防医学に貢献できる。

Environmental event analysis

環境中におけるCO<sub>2</sub> NO<sub>x</sub>などの追跡、時系列で発生や変化をモニタリング。

## 2. 技術の開発ステージ

基礎研究	応用研究	開発～実用化段階
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 近赤外イメージングを目的としたプローブ開発</li> <li>・ 可視光ではなく近赤外の微弱光イメージングを可能とするような高感度ディテクター</li> <li>・ 近赤外の方まで十分に収差が補正されたような対物レンズ</li> <li>・ 回折限界よりも小さなエリアに光を照射して数分子を活性化する光技術</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一部の蛍光タンパク質、小分子有機化合物を用いた指示薬開発</li> </ul>

3. 10億ついた場合、どのような研究開発課題を推進したいか。その研究開発によって、どのような産業・社会のニーズに応えられるか。

Bio-imaging Center

蛍光・発光指示薬開発から光学機器、画像処理、データ解析ソフトウェアの開発まで視野にいれた新しい形のファシリティが必要である。他分野の優れた人材（光学、物理学、数学、工学、ソフトウェア開発などの専門家）を発光・蛍光バイオイメージング分野に引き入れ、異なる科学の融合を推進したい。

---

### 他分野がReagent / Molecular Recognition分野に期待するブレイクスルー

---

1. 1分子間interaction、細胞内情報伝達、細胞内輸送、翻訳後修飾など、分子間相互作用にもとづく分子機能の可視化  
無侵襲（非破壊）のプロープ開発  
組織・個体を見るための近赤外プロープの開発
2. 環境中における有害物質（CO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>など）のモニタリング

---

### Reagent / Molecular Recognition分野が他分野に期待するブレイクスルー

---

1. 近赤外の微弱光イメージングを可能とするような高感度ディテクター
2. 近赤外の方まで十分に収差が補正された対物レンズ
3. 回折限界よりも小さなエリアに光を照射する光技術
4. リアルタイムな画像処理・データ解析技術 / ソフトウェアの開発

## 3.2.5. Instrumentation / Nano-materials / Micro-fabrication

---

### Instrumentation / Nano-materials / Micro-fabricationからの提案

---

1. 重要な技術のトレンド

#### 単一分子の精密計測

一分子を一種類だけ測るのではなく、機能・構造同時解析やダイナミクス解析、同時並列化解析ができるようになれば、大きなブレイクスルーとなる。

#### 単一細胞計測

単一細胞オミクス解析、単一細胞計測のアレイ化を実現し、個々の細胞特性から集団としての生体・組織の現象解明をする。メッセンジャーやタンパク質を分析するというだけでなく、1個の細胞の中のオミクスを全部解析できるような計測システムを目指す。

#### 人間の状態を総合的・リアルタイムに測るシステム

単なる数値の測定でなく、人間状態を感性的に測るシステム、非侵襲・リアルタイム計測。

## 人間を取り巻く環境モニタリング・安全安心社会のための技術

人間がどのような環境にさらされているかの計測、環境因子・生活習慣因子の影響解析。

Keywords: single molecule, single cell, in situ, in vivo, real time, non invasive, dynamics, single nm spatial resolution

### 2. 技術の開発ステージ

基礎研究	応用研究	開発～実用化段階
<p><u>人間の状態を総合的・リアルタイムに測るシステム</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ナノ分光技術・ナノ構造解析 融合</li> <li>・単なる数値の測定でなく、人間の様子を感性的に測るシステム</li> <li>・量子効果、新規ナノ材料・ナノ構造の探索、設計、創成、単一量子操作</li> <li>・新規ナノデバイス開発</li> <li>・非侵襲、リアルタイム計測</li> <li>・個々の細胞特性から集団としての各種組織の現象解明</li> </ul>	<p><u>単一分子精密計測/単一細胞計測</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・大面積にセンサ・アクチュエータ・電子回路をアレイ状に敷き詰めたシート</li> <li>・遺伝子への環境因子・生活習慣因子の影響解析</li> <li>・高空間分解能イメージング</li> <li>・細胞・分子操作、高感度、分子認識</li> </ul>	<p><u>人間を取り巻く環境モニタリング・安全安心社会のための技術</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・信頼性が高く、安価な無線センサネットワーク</li> <li>・健康IT（データ標準化、個人ゲノム情報の電子データ化など）</li> <li>・生体素子、デバイス、インターフェースの統合化技術</li> <li>・Point-of care testing のための診断技術・健康モニタリング</li> </ul>

3. 10億ついた場合、どのような研究開発課題を推進したいか。その研究開発によって、どのような産業・社会のニーズに応えられるか。

#### 単一細胞計測

#### 人間の状態を総合的・リアルタイムに測るシステム<sup>2</sup>

次の産業・社会のニーズに応える。

健康状態から疾病状態を予知する（医療産業のみならず自動車産業等への波及効果）

Personalized Healthcareの実現

“健幸”社会の創出

幹細胞研究、再生医療

次世代創薬

オーダーメイド医療素材開発

---

**他分野がInstrumentation / Nanomaterials / Micro-fabricationに  
期待するブレイクスルー**

---

1. ナノ加工・MEMSを使った人工細胞の創出
2. マイクロチップを用いた前処理のオンライン化
3. アクチュエーター
4. ナノマテリアル（メタマテリアル、DNA、カーボンナノチューブなど）  
を活用した計測分析アプリケーション

---

**Instrumentation / Nano-materials / Micro-fabricationが他分野に  
期待するブレイクスルー**

---

1. データ標準化、個人ゲノム情報の電子データ化など
2. 高空間分解能イメージング
3. 細胞・分子操作、高感度、分子認識
4. 人間の状態を総合的・無侵襲・リアルタイムに測るシステム
5. 非侵襲、リアルタイム計測
6. 個々の細胞特性から集団としての各種組織の現象解明

### 3.2.6. 全体討論

#### ソフトウェアの問題について

- 日本では、ユーザーとメーカーが分業システムになっている。しかし、いかに数学者やプログラミングのプロに頼んでも、ユーザーが求めている特定のものを選択するようなソフトはできない。外注するのではなく、ユーザーが勉強し、自ら深く関わって一緒に作り出さざるをえないのではないか。
- 個々の研究室の学生がマニアックにソフトを作り、一旦できれば、外注している。しかし、それも学生の数学や物理の基礎教育が弱くなっているため、不可能になってきている。
- NIHでは、NMRの画像表示をリアルタイムでやるために、7～8年前から戦略的な項目を作り、年間何千億もの投資をして結果を出している。日本は圧倒的に画像ソフト分野が遅れており、それくらいの規模の戦略でやらなくては駄目なのではないか。
- 計測技術分野は、今はハードウェアに偏っている感じがする。問題を

外へ出して任せるのではなく、人を引き入れてチームを組んでいけばよいのではないか。天文学分野では、非常に多くの種類の支援スタッフ（偏光フィルターやミラーの技官や研究者）が一緒になっている。情報科学分野では、例えば、内視鏡のリアルタイム・ナビゲーションシステムなど、他分野との融合に興味を持ってやっている人間もいる。

## ニーズと計測技術

○今ある手法が思いもよらないところで使えることもある。

分光分析法 → 野菜の鮮度

ラマン分光 → 農薬検出

リサイクルのために、材質を見分ける見えないタグをつける

○ニーズの例として、以下の事項が指摘された。

### <安全・安心>

食品の問題に対して即時に対応できる分析センターはない。

### <環境問題>

人間を取り巻く環境モニタリング

動物、植物を含めた生態系の計測

### <開発途上国に特化したような新たな計測技術>

○現地で開発できる低コストの計測機器より、少し高性能で安いもの。そういうニーズに合わせたものを提供できないか。

○現地のニーズに合ったものをリーズナブルなコストでつくり上げるとするのは企業の役目だろう。

○日本という国が低コストの計測機器を開発するという方向に向かうべきかどうか。

### <ナノテク材料・製造プロセス>

○製造プロセスというのは多種多様で、そのプロセスに合わせて制約条件がたくさんある（プラズマ中、高圧下、高温下、放射線下など）。その実環境に合わせた計測が必要。

○界面、表面の計測技術（製造プロセス中の膜づけの過程など）

○非破壊で分析する技術（異物がどの段階で入ったのか同位体分析でわかるが、証拠を保全した形でやりたい）

○製造プロセス中で廃棄されていく物質の中から有用なものを見分け、回収したい。

- 有機材料を使った製造プロセスが増えており、分子情報が測れる計測機器のニーズが高まっている。

<ライフサイエンス>

- 細胞の機能を知るために、シングルセル分析が必要。
- 計算上では、1 amolの感度があれば、一細胞から、主要な脂質・糖脂質・ペプチドを1,000種類程度は検出できる。質量分析計では、その感度を実現した。

### 3.3 まとめ

ノーベル賞の効果もあり、計測技術はフォーカスされている時といえる。今後も分野を成長させるためには、ソフトウェアの問題、MEMS・NEMSの問題も含め、新しいインスツルメンテーションを作り出すという方向性で、戦略的に目標を立てて研究を推進する必要がある。その際に、個々の要素技術の発展というシーズ側のホットトピックスだけではなく、ニーズ側から要求される足りない技術についても分野として把握しておくことが必要であろう。同時に、新しいインスツルメンテーションを使って、計測技術分野がどこの分野にどのようなブレークスルーを与えるのかということを確認に打ち出すことも必要である。

ユーザーのニーズは、小さなものから大きなものまで多岐にわたる。いろいろな人間がいろいろなことにトライしようとしており、科学のトレンドもあろう。そのなかで、多岐にわたる計測技術において、どのようなことに着目すれば、当該分野におけるインパクトがある成果となり、より多くの要素技術が進展しながらパラダイムシフトを起こせるのか、そういう観点で戦略を形成していくことが重要である。

今回のワークショップでは、5つの分野に分けて議論を行ったが、細胞・組織・器官・人間という各段階に応じてどういう計測分析をするかという点が大きな話題であった。生命科学分野全般で、分子からシステムへと急速なパラダイムシフトが起こっていることは間違いなく、十分に一つの出口となりえる。しかしながら、当然のことではあるが、計測技術は製造プロセス・ナノマテリアル分野等の他分野においても重要な役割を果たしており、常に様々なニーズのイメージを広く持つておく必要があるだろう。

## 4. 今後の展望

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。逆に、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。すなわち、先端科学技術と先端計測技術は、相乗効果を有する関係にある。

第3章に示したとおり、今回のワークショップではシステムバイオロジーに資する計測技術が大きな話題であった。ワークショップの結果を踏まえて、当ユニットで検討した結果、計測技術分野とバイオ・ライフサイエンス分野の双方が大きく発展するターゲットとして、「シングルセルの解析を可能にする高感度・高分解能・高選択計測技術」を取り上げることとした。システムバイオロジーはまだ黎明期にあるため、複雑で動的な生命現象へターゲットを広げる前に、細胞の生死は問わない「シングルセル」をキーワードとしている。平成21年度にシングルセル分析チームを発足し、必要とされている性能と現状の技術を調査したうえで、推進すべき研究開発戦略を立案する予定である。

また、ユニットでは俯瞰活動を引き続き行い、シングルセルの次に着目すべき領域を探りつつ、俯瞰マップの改善を進める予定である。



## 付録

### 参加者一覧

氏名	所属/役職	(敬称略、※はセッションリーダー)
コーディネータ		
北森 武彦	東京大学 大学院工学系研究科 / 教授 JST-CRDS計測技術ユニット / 特任フェロー	
Separation / Pre-treatment		
寺部 茂※	兵庫県立大学 / 名誉教授	
岡田 哲男	東京工業大学 大学院理工学研究科 / 教授	
竹内 豊英	岐阜大学 工学部応用化学科 / 教授	
田中 信男	京都工芸繊維大学 繊維学部高分子科 / 教授	
Spectroscopy		
今坂 藤太郎※	九州大学 大学院工学研究院 / 教授	
嶋田 一夫	東京大学 大学院薬学系研究科 / 教授	
瀬藤 光利	浜松医科大学 分子解剖学研究部門 / 教授	
藤岡 洋	東京大学 生産技術研究科 / 教授	
吉田 佳一	島津製作所 基盤技術研究所 / 所長	
Imaging / Microscopy		
河田 聡※	大阪大学 大学院工学研究科 / 教授	
安藤 敏夫	金沢大学 理工研究域数物科学系 / 教授	
掛川 誠	浜松ホトニクス / 顧問	
田村 守	北海道大学 先端生命科学研究院 / 招聘教員 客員教授	
Reagent / Molecular Recognition		
長野 哲雄※	東京大学 大学院薬学系研究科 / 教授	
小澤 岳昌	東京大学 大学院理学系研究科 / 教授	
佐藤 守俊	東京大学 大学院総合文化研究科 / 准教授	
鈴木 孝治	慶應義塾大学 理工学部 / 教授	
谷 知己	北海道大学 電子科学研究所 / 准教授	
前田 瑞夫	理化学研究所 基幹研究所 / 主任研究員	
宮脇 敦史	理化学研究所 脳科学総合研究センター / コア長	
Instrumentation / Nanomaterials / Microfabrication		
馬場 嘉信※	名古屋大学 大学院工学研究科 / 教授	
神原 秀記	株式会社日立製作所 / フェロー	
斎木 敏治	慶應義塾大学 理工学部 / 准教授	
民谷 栄一	大阪大学 大学院工学研究科 / 教授	
藤田 博之	東京大学 生産技術研究所 / 教授	

事務局	
安井 至	JST-CRDS計測技術ユニット 上席フェロー
武内 里香	JST-CRDS計測技術ユニット フェロー
沼田 真也	JST-CRDS臨床医学ユニット フェロー
オブザーバ	
都筑 秀典	文部科学省 研究振興局研究環境・産業連携課 /科学技術・学術行政調査員
東中 資喜	文部科学省 研究振興局研究環境・産業連携課 /科学技術・学術行政調査員
相馬 融	JST戦略的創造事業本部 先端計測技術推進部 / 部長
安藤 利夫	JST戦略的創造事業本部 先端計測技術推進部 / 調査役
石森 義雄	JST-CRDSナノテクノロジーユニット / フェロー

## プログラム

### 第1日目 (平成20年10月26日)

09:00 - 09:15 挨拶・趣旨説明

安井 至 (JST)

北森 武彦 (東京大学)

09:15 - 10:30 セッション1 Separation/Pre-treatment

・事前アンケートに基づいた発表 (40分)

竹内 豊英 (岐阜大学)

田中 信男 (京都工芸繊維大学)

寺部 茂 (兵庫県立大学)

岡田 哲男 (東京工業大学)

・議論 (35分)

10:30 - 10:35 休憩

10:35 - 12:05 セッション2 Instrumentation/Nanomaterials/Microfabrication

・事前アンケートに基づいた発表 (50分)

神原 秀記 (株日立製作所)

斎木 敏治 (慶應義塾大学)

民谷 栄一 (大阪大学)

藤田 博之 (東京大学)

馬場 嘉信 (名古屋大学)

・議論 (40分)

12:05 - 12:45 昼食

12:45 - 14:35 セッション3 Reagent/Molecular Recognition

・事前アンケートに基づいた発表 (70分)

鈴木 孝治 (慶應義塾大学)

前田 瑞夫 (理化学研究所)

小澤 岳昌 (東京大学)

佐藤 守俊 (東京大学)

宮脇 敦史 (理化学研究所) 長野 哲雄 (東京大学)  
 谷 知己 (北海道大学)

- ・ 議論 (40分)

14:35 - 14:45 休憩

14:45 - 16:15 セッション4 Spectroscopy

- ・ 事前アンケートに基づいた発表 (50分)

藤岡 洋 (東京大学) 嶋田 一夫 (東京大学)  
 瀬藤 光利 (浜松医科大学) 吉田 佳一 (株島津製作所)  
 今坂 藤太郎 (九州大学)

- ・ 議論 (40分)

16:15 - 16:25 休憩

16:25 - 17:40 セッション5 Imaging/Microscopy

- ・ 事前アンケートに基づいた発表 (40分)

河田 聡 (大阪大学) 安藤 敏夫 (金沢大学)  
 掛川 誠 (浜松ホトニクス株) 田村 守 (北海道大学)

- ・ 議論 (35分)

17:40 - 19:00 Break Outセッション

- ・ Break Out セッション概要説明 (5分)
- ・ セッションごとに討論 (75分)

19:00 - 意見交換会 (夕食)

## 第2日目 (平成20年10月27日)

09:00 - 10:30 全体討論

- ・ BreakOutセッションの結果発表 (50分)

Separation  
 Spectroscopy  
 Imaging / Microscopy  
 Reagent / Molecular Recognition  
 Instrumentation / Nanomaterials / Microfabrication

- ・ 議論 「次世代計測・分析システムに向けて」 (40分)

10:30 - 11:00 その他、解散

- ・ 俯瞰マップ / 国際比較調査について
- ・ 閉会のご挨拶

■ワークショップ企画メンバー■

安井 至	上席フェロー	(計測技術ユニット)
北森 武彦	特任フェロー	(計測技術ユニット)
武内 里香	フェロー	(計測技術ユニット)
沼田 真也	フェロー	(臨床医学ユニット)

平成20年度 計測技術俯瞰ワークショップ報告書

CRDS-FY2008-WR-15

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

平成21年3月

計測技術ユニット

---

〒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>

©2009 JST/CRDS

許可なく複写・複製することを禁じます。  
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

---