CRDS-FY2016-WR-10

俯瞰ワークショップ報告書

ナノテクノロジー・材料分野
領域別分科会
「バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域」

2016年7月18日（月）　開催

国立研究開発法人 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

エグゼクティブサマリー

本報告書は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）が平成 28 年 7 月 18 日に開催した『俯瞰ワークショップ ナノテクノロジー・材料分野 領域別分科会「バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域」』に関するものである。

バイオ・ライフサイエンスとナノテクノロジー・材料の融合領域は、ナノテクノロジー・材料技術を基盤にバイオ・ライフサイエンス分野、健康・医療分野に革新をもたらす技術領域である。本研究領域の現状を俯瞰し、研究開発動向の把握を行うとともに、今後取り組むべき新たな研究開発の方向性や解決すべき政策上の課題などについて議論することを本ワークショップの目的とした。

ワークショップでは生体の階層を意識して「分子レベル」「細胞レベル」「生体組織、個体レベル」「デバイス、バイオマテリアル」の 4 つの切り口でセッションを設定し、この順に俯瞰と議論を進めた。また、これまでバイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域はナノテクノロジーの医療応用という観点で語られることが多かったが、本ワークショップでは医療応用だけではない分子ロボティクスや脳科学、植物科学といった分野も対象範囲とした。

以下に、ワークショップにおける議論から浮かび上がった本研究領域の今後の研究開発の方向性と、研究開発推進上の課題について概要を示す。

【今後の研究開発の方向性】

- ペプチド、タンパク質、核酸、糖鎖といった生体分子の 1 分子の網羅的解析、また定量解析を行う手法の開発が活発に進められている。今後は測定したい細胞を選別し、その細胞の中から望みの生体分子を抽出するための前処理技術の開発に加えて、解析における網羅性と定量性の両立や *in cell*、*in vivo* シークエンスの開発が特に重要である。
- バイオイメージング技術の進展には目覚ましいものがあるが、生きた細胞の動態を 1 分子レベルで計測・解析するところにまでは到達していない。細胞中のタンパク質間相互作用やタンパク質とバイオマテリアルの相互作用、その結果として生じる細胞のアウトプットをその場観察する技術（オンサイト（*in situ*、*intra vital*）イメージング）が求められている。生体機能を総合的に理解するため、マルチスケールでの観察技術も必要である。
- 三次元の生体組織をつくる研究が盛んに行われているが、内側の栄養・酸素が不足して組織が死ぬという問題が未だ解決できていない。組織内の血管網の構築および人工赤血球のような物質の開発が必要である。
- 細胞のもつセンシング能力などの優れた機能を活用するため、バイオマテリアル、バイオデバイスを細胞とハイブリッド化することで高度化するアプローチが求められる。
- バイオイメージング等で得られるデータは膨大であり、情報科学、情報技術と連携してデータ処理・解析を行う技術を確立することが必要である。
- バイオナノデバイス、バイオマテリアル、バイオアクチュエータ、セラノスティクス等の研究開発においては、デバイス・材料のアクティブ化、プログラマブル化、システム化の実現とそのための設計論の構築が重要である。
- 材料をバイオデバイスへ応用する際には、生体分子との界面で生じる相互作用が必ず問題になる。界面の制御技術の確立が求められる。
- 分子レベルから生体組織・個体レベルまで、どの階層における研究でも生体とバイオマテ

リアルの相互作用の解明が求められている。新規のバイオマテリアルやバイオデバイスを創製する上でも重要となる。

・脳機能解明から、さらには脳神経刺激による精神機能の制御等の脳科学の発展のために、ナノバイオシステムの研究開発に加えてAIを適用したデータ解析技術の開発が重要である。

・分子ロボティクス、分子ナノシステム、合成生物学、人工細胞、ナノマイクロロボット、ナノマシン等は、医療分野のみならず生命科学や他の分野にイノベーションを起こしうる技術であり、ライブラリの整備、システム化のための規格化が重要である。

・生理機能光操作、ゲノム編集、細胞膜テクトニクスなどのバイオ分子技術とナノテクノロジーの融合システムの研究開発が重要である。

【研究開発推進上の課題】

・DDSやバイオセンサの研究開発は長期にわたって行われ、優れた研究成果も多く得られているが、これまでの投資に比して社会実装は現時点では十分とは言い難い。

・実用化、製品化には標準化の観点が必須である。バイオテクノロジーの標準化について米国は本腰を入れてきており、日本においても重要性が認識されるべきである。

・研究開発を実用化につなげるためには、試作品の生産規模を拡大するための開発・実証環境の整備が必要である。

・AMEDの発足後、バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域に位置づけられる基盤的な領域に対して、研究開発投資が難しくなっている。バイオ・ライフ分野とナノテク・材料分野の共同プロジェクトをAMEDとJSTが共同で構想するなどして、基盤研究の広がりを維持すべきである。

これらの議論の結果は、CRDSでさらに検討を加えて、2017年に発行を予定している「研究開発の俯瞰報告書　ナノテクノロジー・材料分野（2017年）」に反映させるとともに、今後国として重点的に推進すべき研究領域の検討に活用していく予定である。

目　次

エグゼクティブサマリー

1. ワークショップ趣旨・論点 …… 1
　1.1　趣旨説明　荒岡　礼（JST-CRDS）…… 1
　1.2　ワークショップの論点　馬場　嘉信（JST-CRDS）…… 3

2. 分子レベル …… 5
　2.1　「分子ロボティクス」　村田　智（東北大学）…… 5
　2.2　「1 分子解析技術」　上村　想太郎（東京大学）…… 11
　2.3　「1 分子ペプチドシークエンス法の開発（ペプチド、人工抗体）」
　　村上　裕（名古屋大学）…… 16

3. 細胞レベル …… 19
　3.1　「人工細胞」　瀧ノ上　正浩（東京工業大学）…… 19
　3.2　「細胞インスパイアード」　秋吉　一成（京都大学）…… 25
　3.3　「哺乳類合成生物学」　齊藤　博英（京都大学）…… 33
　3.4　「イメージング」　永井　健治（大阪大学）…… 40
　3.5　「単一細胞解析」　石井　優（大阪大学）…… 47

4. 生体組織・個体レベル …… 53
　4.1　「全脳・全身一細胞解像度イメージング」
　　上田　泰己（東京大学 / 理化学研究所）…… 53
　4.2　「植物」　東山　哲也（名古屋大学）…… 59
　4.3　「組織・生体イメージング」　一柳　優子（横浜国立大学）…… 64
　4.4　「再生医療」　田畑　泰彦（京都大学）…… 70

5. デバイス、バイオマテリアル …… 77
　5.1　「バイオセンサ」　三林　浩二（東京医科歯科大学）…… 77
　5.2　「バイオアクチュエータ」　新井　史人（名古屋大学）…… 84
　5.3　「マイクロ・ナノ流体デバイス」　細川　和生（理化学研究所）…… 92
　5.4　「DDS」　西山　伸宏（東京工業大学）…… 99

6. 総合討論　（ファシリテータ　馬場 嘉信）…… 105

付録 …… 110
　付録 1　プログラム …… 110
　付録 2　参加者一覧 …… 112

1.　ワークショップ趣旨・論点

1.1　趣旨説明

荒岡　礼（JST-CRDS）

研究開発戦略センター（CRDS）は、国内外の科学技術動向を俯瞰・分析すること、その結果に基づいて重要なテーマを抽出し提言へ繋げることの 2 本立てで活動を行っている。本ワークショップは CRDS がナノテクノロジー・材料分野を俯瞰するために昨年度から開催しているワークショップの第 5 弾であり、「バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域」について現状の俯瞰を行い、今後の展望、取り組むべき課題などについて議論するものである。発表・議論の内容は報告書として発行するとともに、2017 年に発行するナノテクノロジー・材料分野全体の俯瞰報告書にそのエッセンスを掲載する。

本ワークショップは生体の階層レベルに従って「分子レベル」「細胞レベル」「生体組織、個体レベル」、さらにアプリケーションの「デバイス、バイオマテリアル」の 4 つのセッションを順に進めていく。講演者には研究領域の俯瞰に加えて、3 つの提案をお願いしている。1 つ目は「バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域」全体を表すキーワードの提案。これまで用いられてきた「バイオナノ」「ナノバイオ」を超えるような新しいキーワードをご提案いただきたい。2 つ目は、俯瞰図の素案（図 1.1.1）へ追加すべき新しい融合領域を表すキーワードの提案。この図はあくまでたたき台であるので、異なる図示表現の方法についても提案いただきたい。3 つ目は、今後、CRDS で戦略プロポーザル化を検討すべき内容についての提案である。

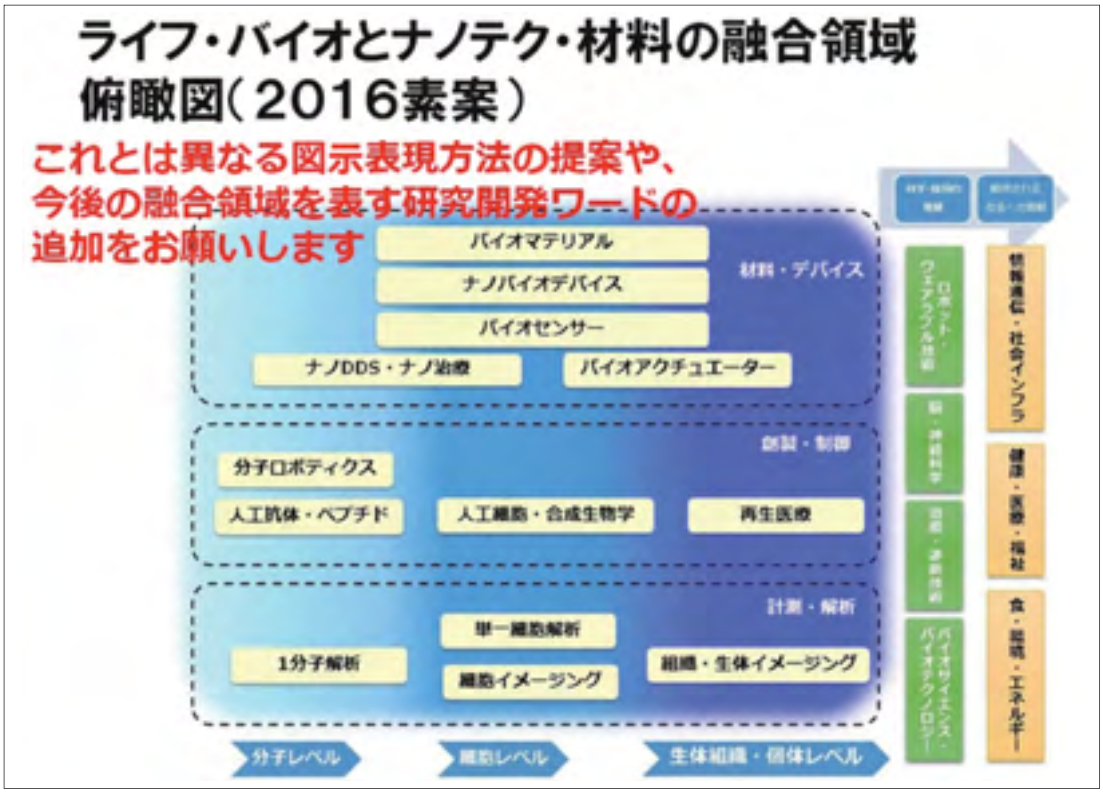

図 1.1.1　バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域　俯瞰図素案
（ワークショップ前に作成）

各セッションのプレゼンテーション終了後には、それぞれ討論の時間を設けている。各セッションにおける議論から浮かび上がった課題、必要技術を参考に、全セッション終了後の総合討論では、バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域においてこれから取り組むべき課題を抽出し、議論いただきたい。

1.2　ワークショップの論点

馬場　嘉信（JST-CRDS）

ナノテクノロジーの国家的なプロジェクトが、世界の主要国において開始されたのが 2001 年。それから 10 年が経った 2010 年に米国の NSF が世界中で「Long-term Impacts and Future Opportunities for Nanotechnology Science Engineering」というワークショップを開催して 2020 年を見据えた議論を行い、CRDS もそれに参画した。そのときにまとめられたロードマップが図 1.1.2 である。「ナノ・バイオ・情報融合」など、ナノテクノロジーが、バイオテクノロジーや ICT などと融合する方向に向かい、ナノシステムや Converging Technology へと進化していくことが予測された。

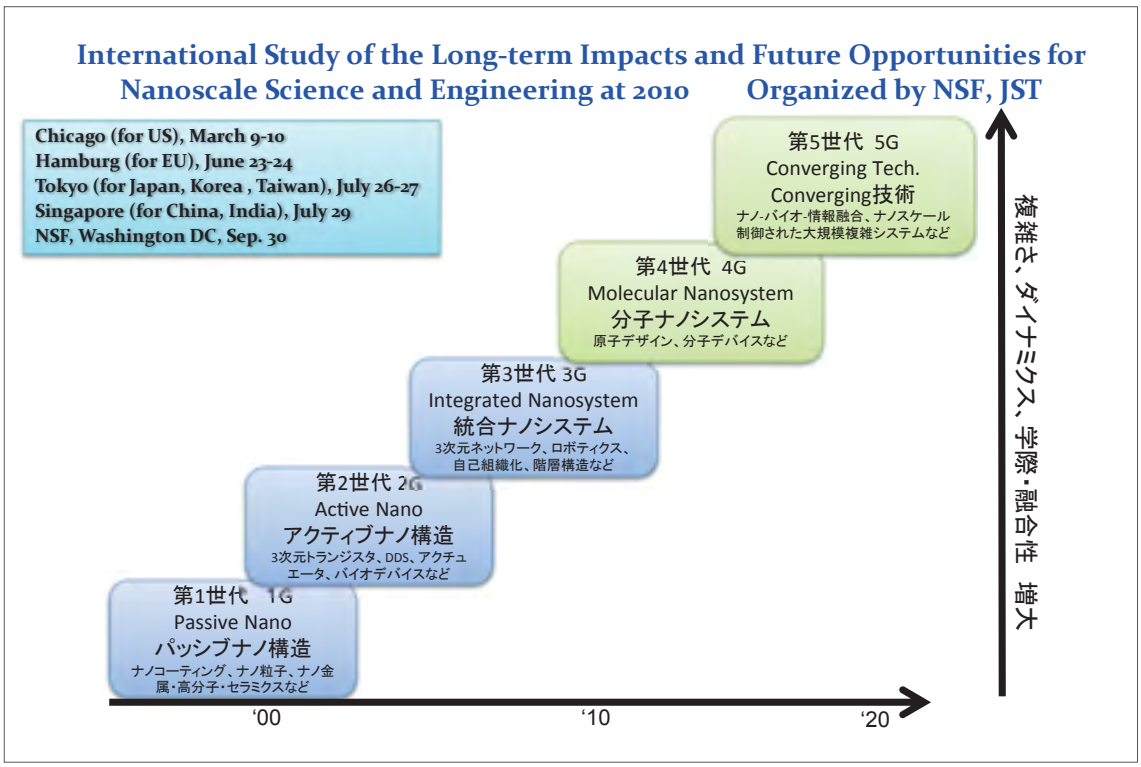

図 1.1.2　ワークショップ「Long-term Impacts and Future Opportunities for Nanotechnology Science and Engineering」によるロードマップ

一方、その前年の 2009 年に、CRDS ではナノテクノロジー分野の俯瞰ワークショップを開催し、分科会の 1 つにおいてナノバイオ分野の議論をした。このときには「ナノテクノロジーの医療応用を目指す」というところから議論がはじまったこともあり、疾患の治療や創薬を目指す「再生医療」「ナノ DDS・ナノセラピー」、診断・予防を目指す「イメージング」「診断デバイス」、これら 4 つの領域がナノバイオ分野において重要な方向性であるとされた。これ受けて、その後の CRDS の俯瞰報告書では基本的に、ナノとバイオの融合領域はナノテク・材料分野のうち「健康・医療」応用の区分にまとめて示されている（図 1.1.3）。

2016 年度から開始された第 5 期の科学技術基本計画では「サイバー空間とフィジカル空間の融合」が重視されており、フィジカル空間での技術開発として、例えばバイオセンサ、生体融

合材料デバイス、アクチュエータ、イメージング、有用物質生産など、ナノテク・材料とバイオ・ライフの融合領域に関係した基盤技術が盛り込まれている。また、これと時を同じくして、文科省の科学技術学術政策研究所などが、2030 年の社会予測やシナリオ、ロードマップを公表した。ナノエレクトロニクスの分野ではこれまでは、1965 年に提唱されたムーアの法則に基づいて、技術革新の将来像についてのロードマップを描き、ロードマップに基づいて世界中で技術開発ならびに研究が進められてきており、私自身はライフやバイオもこれに学んだほうが良いのではないかと常々思っている。本日はこうした将来イメージも参考にしながら、ナノテク・材料とバイオ・ライフとの融合領域の俯瞰ならびに今後の重要なテーマ、どのような戦略でわが国の科学技術を進めていくかというところを議論したい。また、これまで、ナノとバイオの融合領域の議論は医療の分野がメインだったが、今回はそれをもう少し拡張して、脳科学、植物科学といった分野も含めて議論したいと考えている。

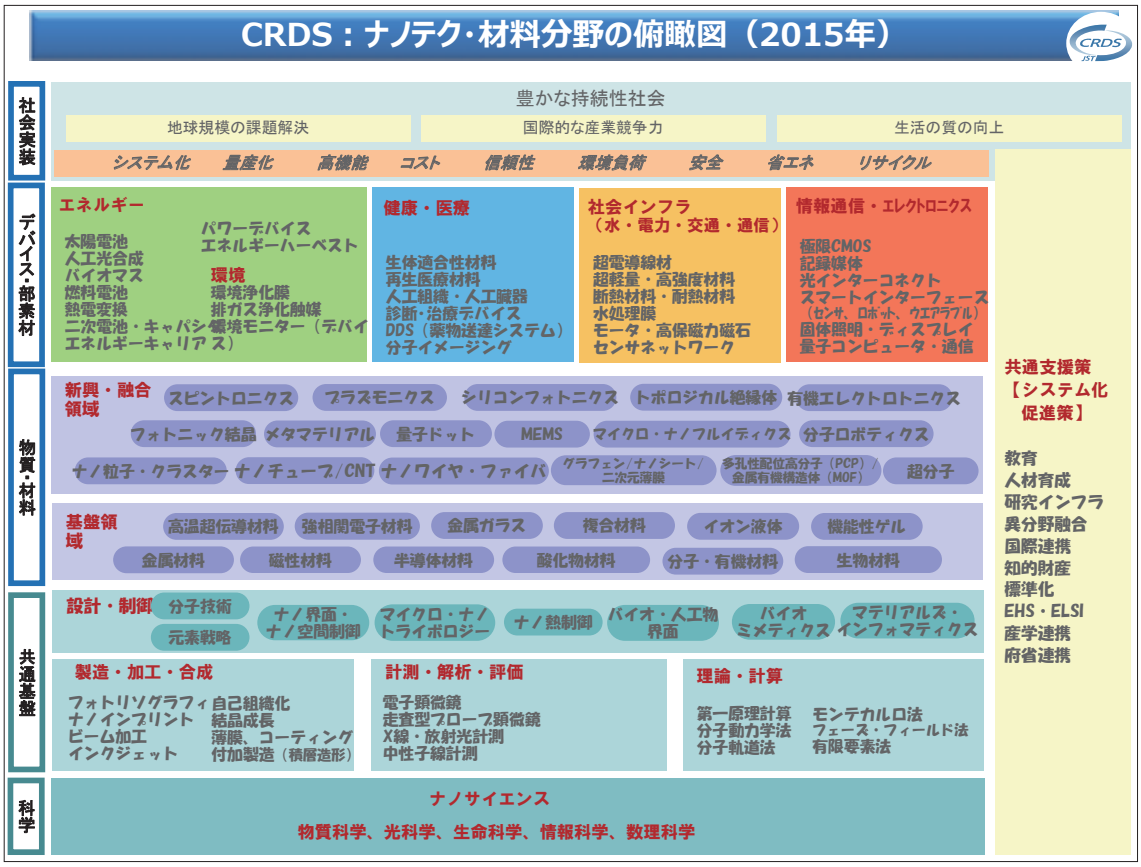

図 1.1.3　ナノテク・材料分野の俯瞰図（CRDS・2015 年）

本融合領域の最前線で研究開発を進めておられる研究者の方々に、各専門分野における最先端の研究状況に加えて、本融合領域の将来像を表すキーワードの提案および中長期的に公的投資が必要な研究開発領域について発表をしていただく。各発表・質疑ならびに総合討論を通じて、本融合領域の将来像の俯瞰と産業・社会にもたらすイノベーションへの貢献に加え、俯瞰図案（図 1.1.1）における新規研究開発ワードの検討と各ワード間の融合による新たな展開の可能性、本融合領域を推進するうえでのシステム・制度上の課題などについて活発な議論を期待している。

2.　分子レベル

2.1　分子ロボティクス

村田　智（東北大学）

分子ロボティクスというのは、我々が 2009 年に調査研究会を立ち上げたときに初めて使った言葉である。分子ロボティクスのコアとなっているのは DNA ナノテクノロジーで、これは人工的に合成した DNA を素材として塩基配列を設計し、いろいろなナノ構造や分子コンピュータを構築する技術である。分子ロボティクスという分野は、こうしたナノ構造や計算デバイスをシステムとして組み立てて、分子レベルのロボットをつくることを目標にしている。

まず、分子ロボティクスのベースとなっている DNA ナノテクノロジーについて、簡単に紹介する。DNA ナノテクにはナノ構造をつくる技術と計算する技術とがあり、ナノ構造をつくる技術の中では DNA オリガミという方法が一番盛んに研究が行われている。DNA オリガミの方法を使うと、これまで常識で考えられていたようなレベルをはるかに越えた複雑な形の分子をつくることができる。例えば、酵素やナノ粒子を DNA オリガミで精密な位置決めをして固定することで、高効率の反応場やプラズモンデバイス、超解像度イメージング用の分子がつくられている。また、DNA オリガミでは、可動部を持った分子をつくることができる。蓋の開閉ができるドラッグデリバリーなどを想定した容器や、ペンチのような形をして、それが閉じることによって特定の分子をキャッチするセンサのようなものが考えられている。それから、DNA オリガミで脂質膜に穴を開けて、イオンチャンネルに相当するような構造体もつくることができる。

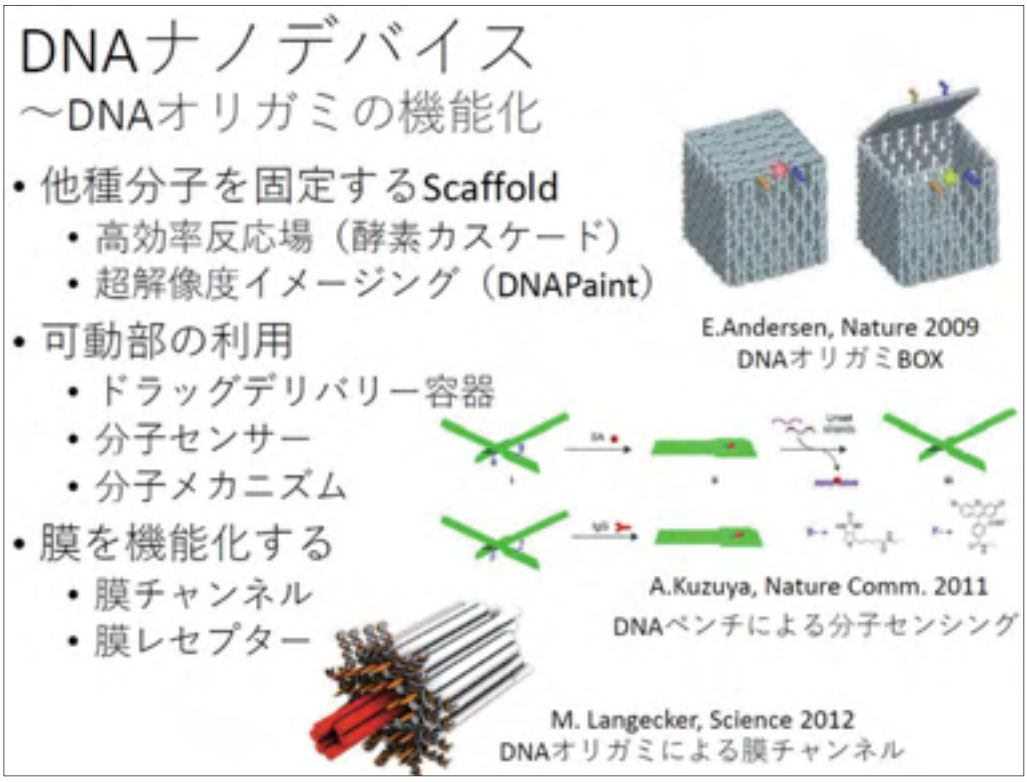

図 2.1.1　DNA ナノデバイス ～ DNA オリガミの機能化

もう一方の DNA ナノテクノロジーの分野は DNA コンピューティングと呼ばれるもので、DNA の特異性、つまり特定の相補的な配列だけがハイブリダイゼーションするという性質を利用して AND や OR のような論理演算素子をつくるものである。既に数百個レベルの DNA 素子を組み合わせて非常に複雑な回路を集積することができるようになっているが、このタイプの回路は 1 回しか計算ができないというのがネックである。そこで、ポリメラーゼのような酵素と DNA を組み合わせることによって、繰り返し演算ができるタイプの演算素子というものも提案されていて、これを使うと発振回路のような動的回路もつくることができる。

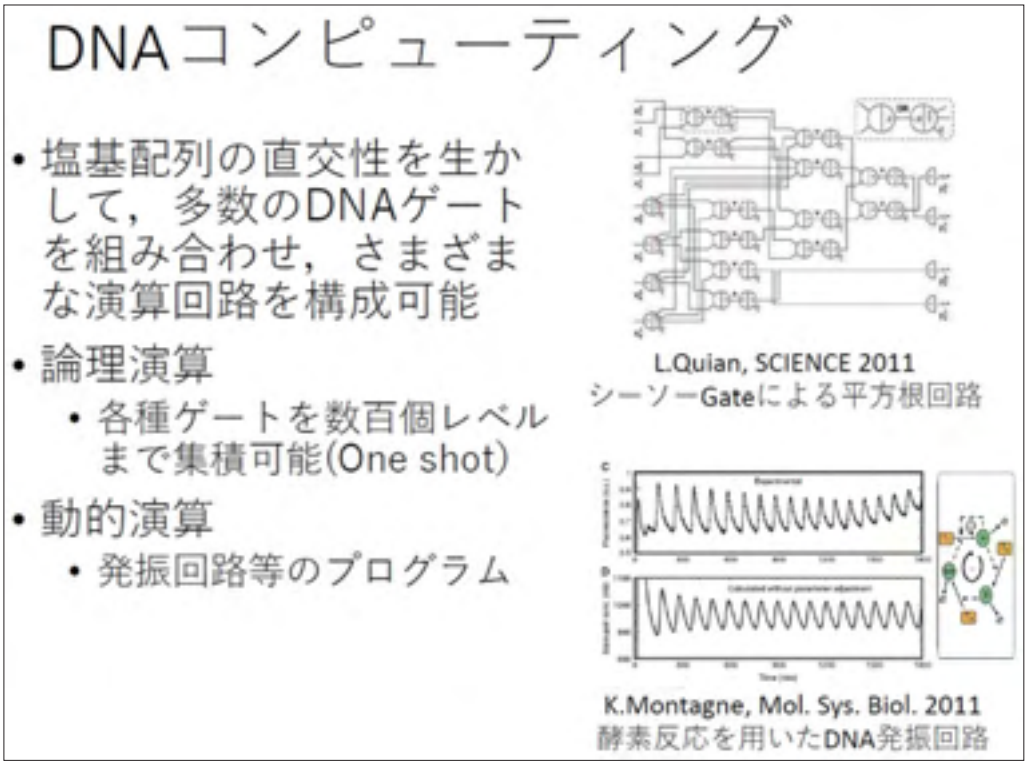

図 2.1.2　DNA コンピューティング

さて、我々は新学術領域研究「分子ロボティクス」に取り組んでいて、今年はその最終年度にあたる。このプロジェクトの目的は、単に分子デバイスを設計してつくるだけではなく、それらを組み合わせてシステムレベルの構築をすることにある。具体的には、センサや情報処理用のデバイス、アクチュエータのような分子を作って、それらを統合することを考えている。この領域の特徴は、ケミストリーの研究者とシステム・情報系の研究者がコアになり、一緒に仕事をしているところにある。それから、DNA だけではなく、DNA 以外の分子にもそのレパートリーを広げようとしているところも特色である。

実は、分子ロボットと呼ばれるものは既にいくつか提案されていて、DNA オリガミでつくられたコースの上を歩く分子スパイダーと呼ばれるものなどがあるが、いずれも 1 つの DNA オリガミに目的の機能をつくり込んでいるもので、それ以上複雑にするのは困難である。我々は新学術領域研究「分子ロボティクス」を始めるにあたって、分子ロボットがこれからどう進化するのかというシナリオを考えた。シナリオの第 0 世代、これが先述の分子スパイダーで、単分子型の分子ロボットである。単分子型のロボットはブラウン運動に支配されているので、基本的にランダムにしか動けない。そこで、我々が第 1 世代のロボットとして考えたのは、たく

さんの分子デバイスをコンパートメントと呼ばれる袋の中に入れたもの。分子デバイスの濃度が定義できるので、より確実な制御ができるようになる。これをアメーバ型の分子ロボットと呼んでいる。アメーバ型の分子ロボットはμ m サイズが限界で、その次の第 2 世代では、ゲルの反応場を使い、いろいろなデバイスを分布させて反応のスケールを mm オーダーまで拡大する。これをスライム型の分子ロボットと言っていて、新学術領域研究ではここまでを実施範囲としている。その先の段階としては、分子ロボットを集合させて多細胞型にして多様な機能を出していく第 3 世代、それから例えば電子技術と融合することによってより高度なハイブリッドシステムとする第 4 世代までを見通している。

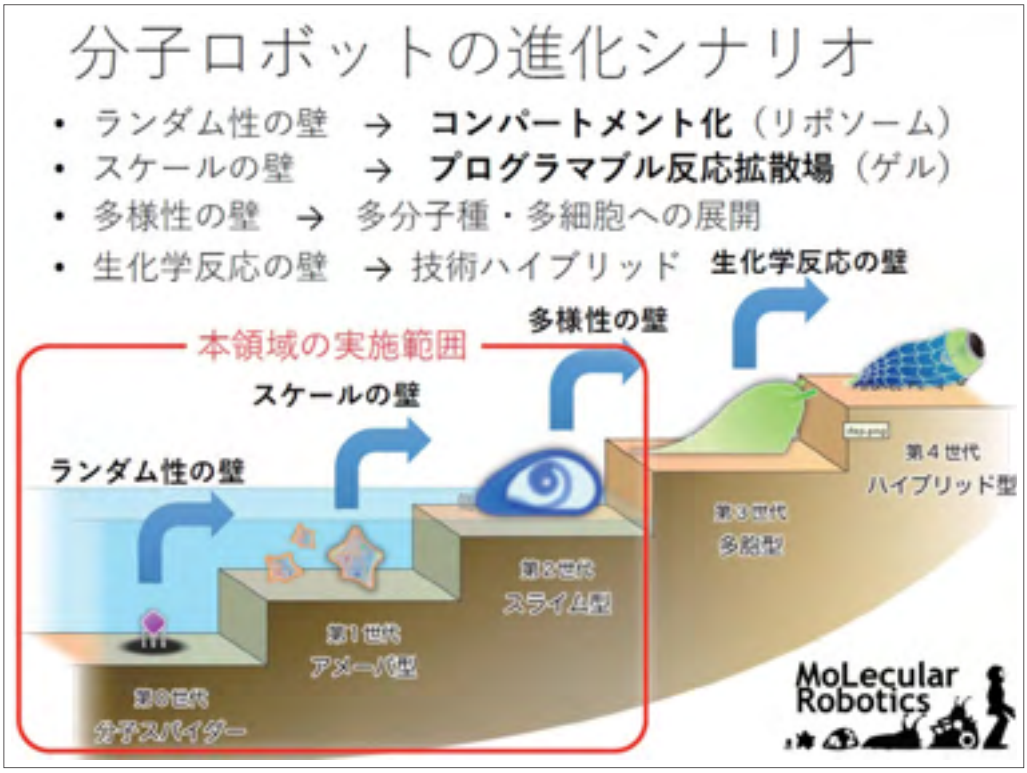

図 2.1.3　分子ロボットの進化シナリオ

新学術領域研究「分子ロボティクス」の取り組みの一端を紹介する。まず、第 1 世代のアメーバ型分子ロボット（図 2.1.4）。ここでは、デバイスを収める袋としてリポソームと呼ばれる人工脂質膜を利用している。袋の中に入れるデバイスは、刺激を感知するレセプター。それから、レセプターが刺激を感知して放出するシグナル分子を 1000 倍くらいに増幅する回路がある。増幅された分子は微小管の集合状態を制御するようになっていて、リポソームの変形というマクロな機能を発現させることができた。こうしたシステムを実現するには個別に技術要素をつくるだけでは駄目で、共通の溶液環境でいろいろなデバイスが動かなければいけない。その摺り合わせというのは予想以上に大変だが、一度そのような筋道ができればシステムとしての改変や拡張ができるようになると考えている。

次に、第 2 世代のスライム型プロトタイプの研究（図 2.1.5）。細胞性粘菌の運動のようなものをイメージして DNA や高分子でつくったゲルの上で反応拡散場をつくる。これまでに、ゾルとゲルの物性の変化を DNA コンピューティングでプログラムすることができていて、一応、mm レベルの反応場を実装している。ただ、反応拡散場でできるパターンというのは限られて

いるため、ゲルの空間をこのようなセル状の区画化をすることによって、セルオートマトンという計算モデルと等価なシステムを DNA で実装するということを、今、目指している。迷路問題を解くようなことが可能になると考えている。

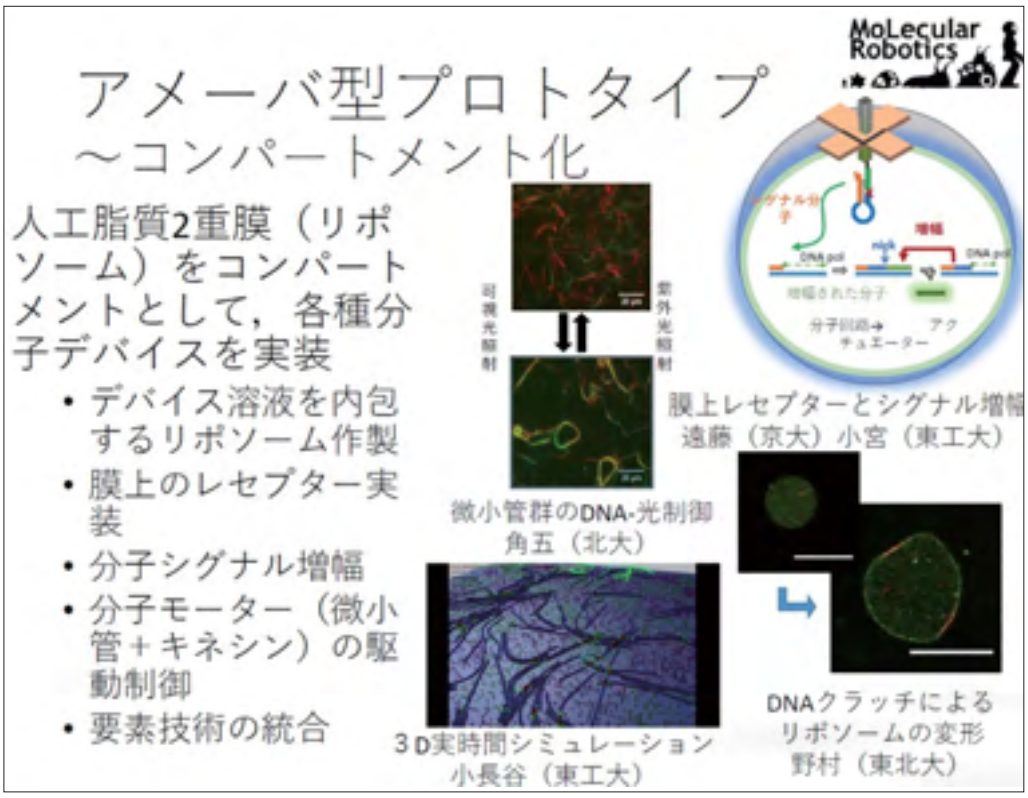

図 2.1.4　アメーバ型プロトタイプ

図 2.1.5　スライム型プロトタイプ

さて、分子ロボティクスとその関連分野における課題と、それをどのように解決していくかという話だが、まず第1は、主な材料がDNAに限られていることが大きな制約になっている。プログラム技術を他の分子へ拡大するということが必要であり、RNAについては、既にRNAオリガミと呼ばれる方法が提案されていて、DNAと同じように構造化ができるようになってきている。また、人工核酸にもいろいろ面白いものがあり、DNAと相補的な二重螺旋を組むもの、あるいは組まないもの、いろいろな人工核酸群をつくることができる。こういったものを使って分子ロボットの機能やレパートリーを増やしていく。また、これら新しい分子の大量合成法や配列設計技術というものも当然必要になる。第2の課題は、他のシステムとどう融合させるかということ。例えば、電気的なインターフェースができれば、分子的な計算システムと電気的な計算システムが繋がって、人工脳の実現のようなことに繋がるかも知れない。他にも機械や生物などとの融合がいろいろ考えられるようになる。第3の課題は、学術基盤の確立と応用開拓である。拠点の形成や学の体系化などが必要と考えている。ソフトウェアの開発も重要である。

最後に、まとめると、分子ロボティクスはナノ・バイオの分野にシステムレベルの設計論を提供、導入するものである。新しいキーワードとしては「バイオナノシステムデザイン」というものを提案したい。分子ロボティクスは位置付けが難しいが、いろいろな技術を統合する設計論ということで、このように表現した。戦略プロポーザル案としては、「多様性を実現する分子ロボティクス」、あるいは「分子ナノバイオシステム設計」というテーマを提案する。

【質疑応答】

Q：第0世代から第4世代というのは、タイムスケール的にはどのような感じか。もう既に新学術領域研究で第2世代までは研究が進んでいるということであったが。

A：第1世代はシステムとして完結したものが1つ、まがりなりにもできたという状態。第2世代は要素技術、基盤技術を開発している段階で、まだシステム化には至っていないが、5年くらいの間でいろいろできるようになると考えている。その次の第3世代、第4世代というのも、実は既にいろいろな方法で手が着けられていて、必ずしも階段に沿った発展になるとは限らない。細胞型のいろいろなシステムも既にやられており、我々のオートマトンのモデルも細胞型に一歩踏み込んでいるようなモデルになっている。こういったものが20年、30年のスパンでつくられていくのではないかと展望している。

Q：今回の話の中では、実際の細胞中の化学反応の特徴である分子混雑とか、あるいは分子の数が少ないことなどが、あまり考慮されていないようであった。そういったことを考慮していかないと、図2.1.3に示されている「生化学反応の壁」といったものが越えられないと思うが、その辺りはどのように考えているか。

A：生物と実際に混ぜて使うというところにまで、まだ研究が広がっていない状況ではあるが、分子の少数性や分子混雑の問題は分子ロボティクスにおいても重要であると認識している。例えば我々は、リポソーム中の反応系について、分子デバイスの数がきちんと分かった上でシステムをつくっている。こういった検討を重ねていくことによって、分子少数性などの生物特有の難しさにボトムアップから切り込むことができる。プラットフォーム、テストベッドになり得るのではないかと考えている。

Q：生物は光学異性体のうち特定のものだけを使っている。例えばタンパク質はアミノ酸のL体だけでできていて、D体は使われていない。しかし、生物とは逆のものを使って反応系をつくることができれば、生命がなぜ特有のものだけを使っているのかという点にアプロー

チできて、そこから「バイオ」と「ナノシステム」の理解が進むのではないか。そういった点についてはどうか。

A：大変ありがたい指摘である。我々のプロジェクトでは、例えば人工核酸の研究者が、DNAと同じような螺旋構造を組んでDNAとハイブリダイズする分子、あるいはDNAとハイブリダイズはしないが二重螺旋を組む分子など、直交性とインターフェース性を兼ね備えた人工核酸を合成している。こういうものを使って、生物の持っているネットワークとは独立したネットワークを同じ溶液の中でつくり出すことを次の課題の1つに挙げている。

2.2　1 分子解析技術

上村　想太郎（東京大学）

1 分子解析技術について、その背景も含めてお話ししたい。1 分子解析技術というのは既に産業化が進んでいて、1 つは網羅性をカバーするシークエンシング、シークエンサーの技術。もう 1 つはカウンティングすることで定量する技術。1 分子解析技術はこの網羅性と絶対定量性の 2 つに大きく分けられる。図 2.2.1 に主な企業をピックアップしたが、実際にはこの 10 倍以上の企業が世界中で立ち上がっている。しかし、1 分子でダイレクトにカウンティングする定量技術はなかなか難しく、そこには増幅の壁というものがある。また、1 分子を解析する技術だけではなく、細胞を前処理する技術が非常に大事である。前処理技術の分野では Fluidigm 社が世界のシェアを伸ばしているが、これらの技術ができて初めて 1 分子解析技術を 1 細胞の解析技術への応用や、診断・医療応用に発展できると考えている。

図 2.2.1　1 分子解析技術

まず、1 分子シークエンサーが台頭してきているという事実がある。1 分子シークエンサーは主としてリアルタイムシークエンサー、SBS（Sequencing By Synthesis）、ナノポアの 3 つに分類される。旧 Helicos 社の SBS タイプや、Pacific Biosciences 社のリアルタイムシークエンサーなどでは、従来のシークエンサーの 100 万倍くらい高速での解析が可能である。しかしながら、シークエンサーは既にイルミナ社が独占しており、1000 ドルゲノムを確立したことも発表されている。HiSeq X Ten というシステムで、1 年間に 2 万のヒトゲノムが読めると言っている。

では、なぜ 1 分子計測がここまで発展してきたかということを簡単に説明する。分子は混ぜると平衡状態になるが、1 つ 1 つの分子はバラバラに機能している。しかし、たくさんの分子があると平均化されてしまって、1 分子の挙動を見ることはできない。生体は更に複雑で、分子 A、

B、C だけでなく D、E、F…とたくさんの分子種のインタラクションによって成り立っている。1 分子計測ではこれらを追うことができて、非常に重要な情報を得ることができる。

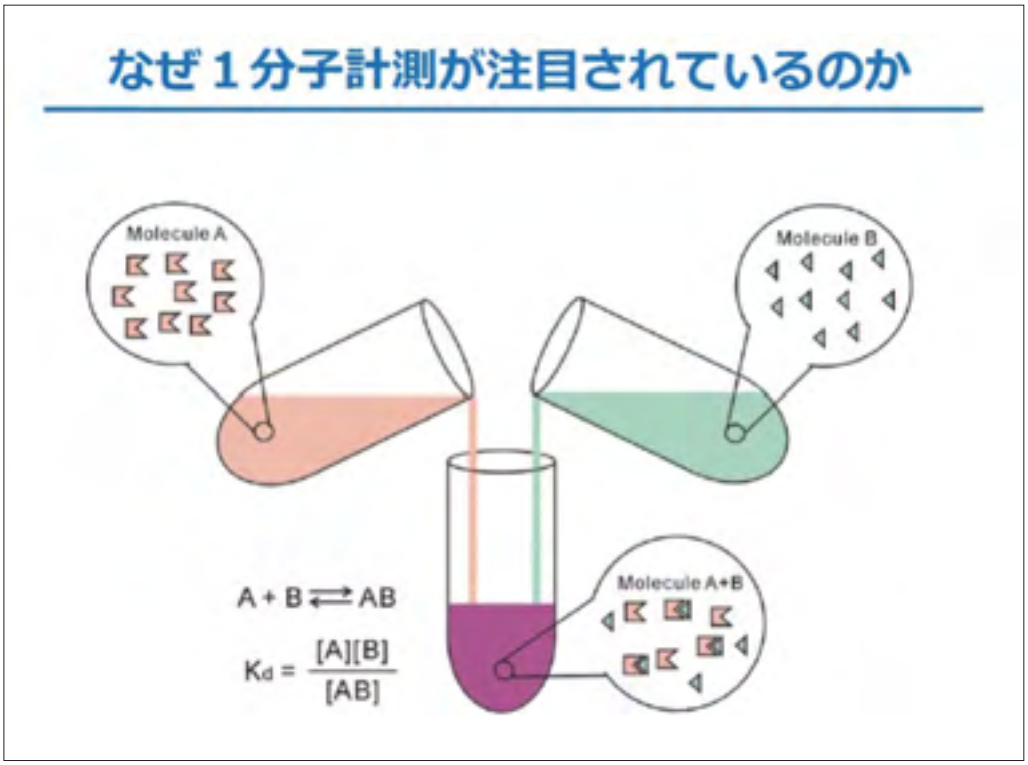

図 2.2.2　なぜ 1 分子計測が注目されているのか

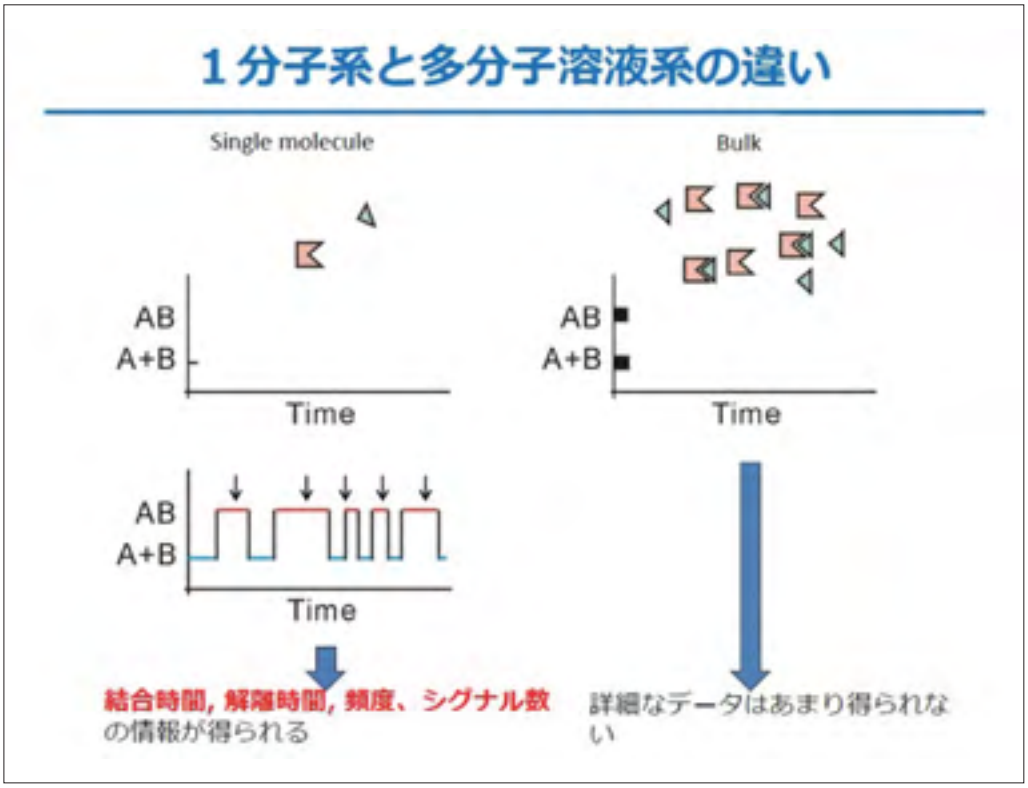

図 2.2.3　1 分子系と多分子溶液系の違い

シークエンサーでは、ポリメラーゼが DNA を複製する過程で蛍光ラベルを付けた A、C、T、G の 4 つの塩基を取り込んでいくが、たくさん分子があると反応のタイミングがバラバラで、色が混ざって判別できない。そこで、DNA の長さを強制的にそろえて計測するのがサンガー法である（図 2.2.4）。複製を途中で止めて長さをそろえ、電気泳動で測って配列を決める。しかしながら、もし 1 分子のみに着目することができれば、反応がそのまま配列として出てくる。図 2.2.5 は Pacific Biosciences 社リアルタイムシークエンサーの Zero-Mode Waveguides 法で、ポリメラーゼが塩基を取り込んでいくときにラベルの色を 1 分子レベルで見ることができて、その色の並びがそのまま配列情報になる。

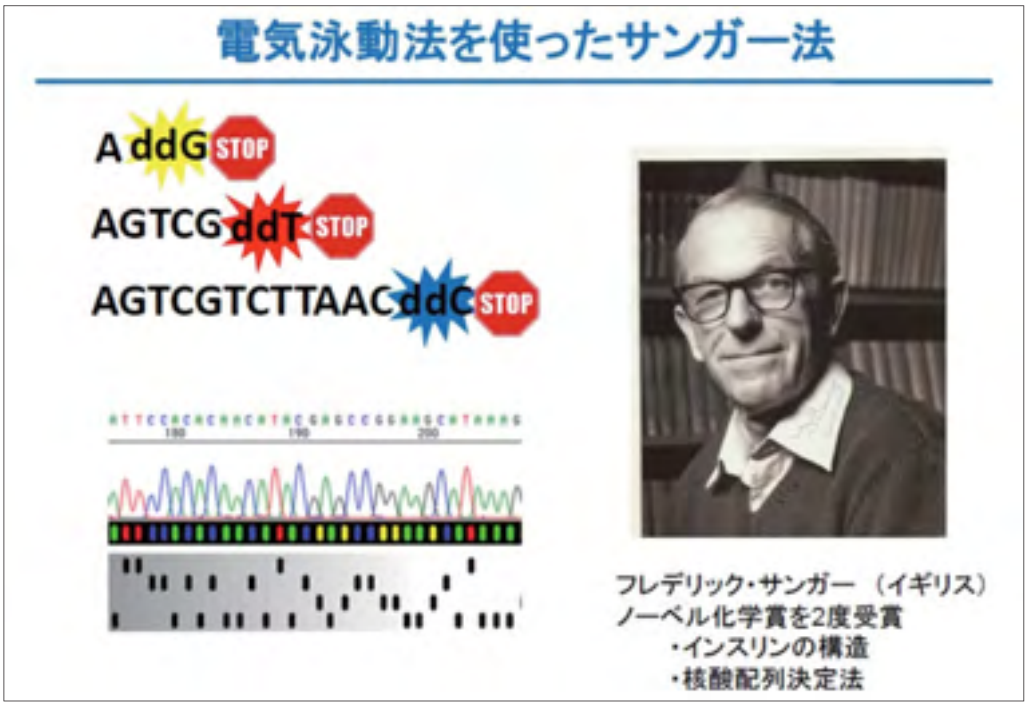

図 2.2.4　電気泳動法を使ったサンガー法

SBS タイプのシークエンサーはフローをして反応を 1 塩基ずつコントロールするもので、旧 Helicos 社による 1 分子シークエンサーが SBS タイプのものであった。また、我々は 1 細胞のトランスクリプトームを増幅なしに測ることができるシステムを開発している。A、C、T、G と 1 分子レベルで流していったときに、どの塩基が取り込まれたかということを画像レベルで解析するもので、クリーブして 1 塩基ずつ伸ばし、反応を制御する。もともと理研の林崎さんと一緒に開発してきたものである。

それから、ナノポア型のシークエンサーにはイオン電流測定、トンネル電流測定、光学的測定の 3 つの塩基読み取り方法がある。ナノポア型は次世代のシークエンサーとして非常に注目されており、だいたい 20 くらいの会社が立ち上がって、世界中の企業や研究施設で研究が進められている。これらの 1 分子シークエンサーの特徴はリードレングスが長い、すなわち長く読める、というところにある。

もう一方の 1 分子計測技術である定量技術は、網羅的ではなく、測定対象の分子があらかじめ分かっている場合に用いられる。特徴的なものにデジタル PCR 法やデジタル ELISA 法がある（図 2.2.6）。これらは非常に希釈した状態で分子を含む溶液を微小な穴に入れ、そこに分子が存在するか、しないかという 2 値化を行って、カウンティングする方法である。0、1 化するのでデジタルと呼ばれる。

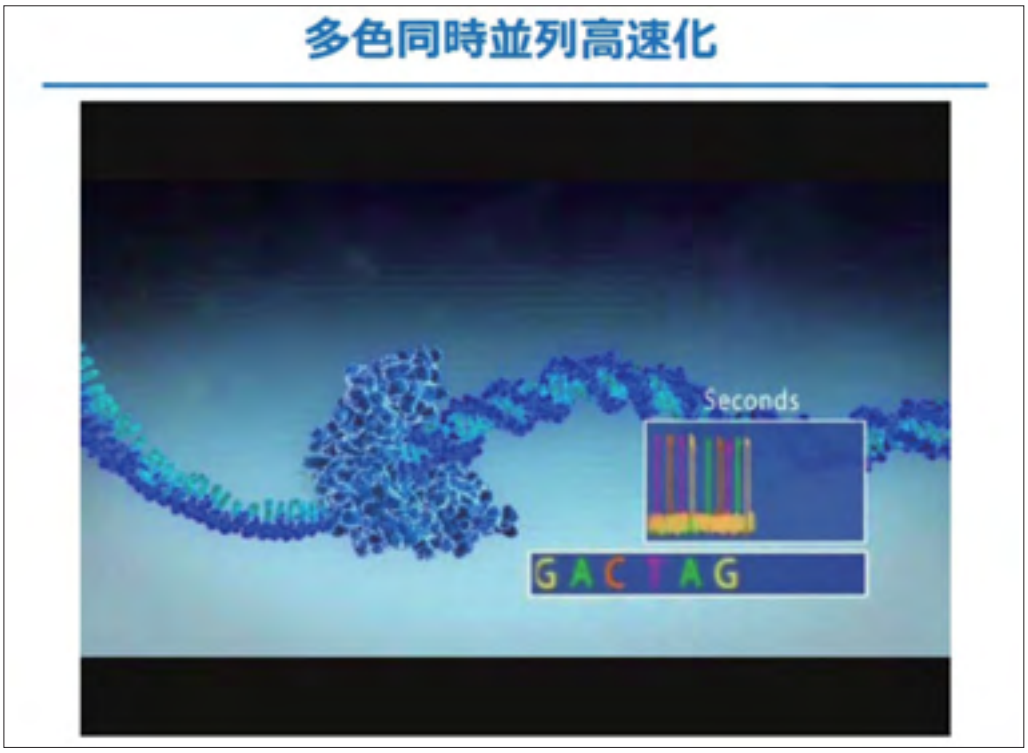

図 2.2.5　多色同時並列高速化（Zero-Mode Waveguides 法）

図 2.2.6　1 分子定量技術

さらに、前処理技術が重要であることを冒頭で述べたが、代表的なものには馬場先生たちの開発された DNA の分離チップや、Fluidigm 社による 1 細胞核酸抽出チップがある。また、我々も前処理システムを開発している。細胞を流路に流していって、特定の 1 細胞をトラップし、電圧を加えて細胞を壊して、中から RNA を抽出する。抽出された RNA を電気泳動で運び、1 分子シークエンサーで配列をそのまま読む。このシステムの特徴は、核内の RNA と細胞質の

RNA を分離できるところにある。

さて、融合領域全体を表すキーワードとしては、医療用に特化したナノテク・材料分野ということで、「ナノメディシン」という言葉を提案する。また、戦略プロポーザルの案としては、「超微量バイオ計測」というテーマを考えた。それから、俯瞰図に付け加えるとしたら、「デジタル診断」や「単一細胞診断」といったところである思う。

最終的に、1 分子解析技術というのは 1 つの独立した技術ではなく、どのように応用していくのか、どのような前処理と繋げていくのか、どのように 1 細胞解析や診断に繋げていくのかということが特に重要になってくると考えている。

【質疑応答】

Q：1 個 1 個の細胞のゲノムシークエンスの違いを、生きた細胞の中で DNA ポリメラーゼが読んでいくのに合わせて測定できるようになると非常にバイオロジーが発展すると思うが、そのような発想にはまだ至らないのか。

A：理想はその通りであるが、現状では、網羅性と定量性を同時にあわせ持ったものをつくることが難しく、さらに、細胞を生きたまま見ることを両立させることは非常に難しい。しかし、そこを目指してやっていかなければいけないとは思っている。

Q：1 個 1 個の細胞のゲノム 1 分子解析は非常にパワフルだが、ノイズの問題があると思われる。コンピュータによる処理など、そのあたりの展開について教えていただきたい。

A：ご指摘の通り、1 分子解析ではノイズと 1 分子のシグナルをどう切り分けるのかというのが常に問題になる。そこで、先ほどお示ししたデジタル化、穴に閉じ込めて信号を増幅し、0、1 化して定量するというのが、今のところは一番良い手法と思われる。我々が開発している 1 分子シークエンサーも 1 分子のままで定量しようと努力してはいるが、ノイズとの戦いなので、なるべくたくさんの分子を解析して、その中からノイズ部分を取り除くというようなコンピュータ解析技術が、どうしてもこの 1 分子解析には必要になっている。

2.3　1 分子ペプチドシークエンス法の開発（ペプチド、人工抗体）

村上　裕（名古屋大学）

ペプチド・タンパク質科学分野では、「1 分子ペプチドシークエンス」というものが出てくるのではないかと考えていて、今日はそれに対する私の見通しをお話ししたい。

機能的なタンパク質やペプチドを人工的に作るときには、進化分子工学と組み合わせるという方法をとる。進化分子工学と組み合わせるためには、鋳型依存的合成という翻訳系を使う必要があり、この場合は DNA を鋳型としている（図 2.3.1）。このときに DNA をランダムにしておくと、ペプチドもしくはタンパク質のランダムなものがたくさんできるので、その中から機能性のものを取ってくる。例えば薬剤の標的になるようなものに対して、結合するペプチドを取る際は、ランダムなペプチドとそれをコードする DNA を作製する。そして標的に対して pull-down 実験を行い、標的に対して結合するペプチドを得る。このペプチドにはそれをコードする DNA が付属しているので、これを PCR で増幅し、さらに得られた DNA からペプチドを合成する。これを繰り返して目的標的に強く結合するペプチドが濃縮される。

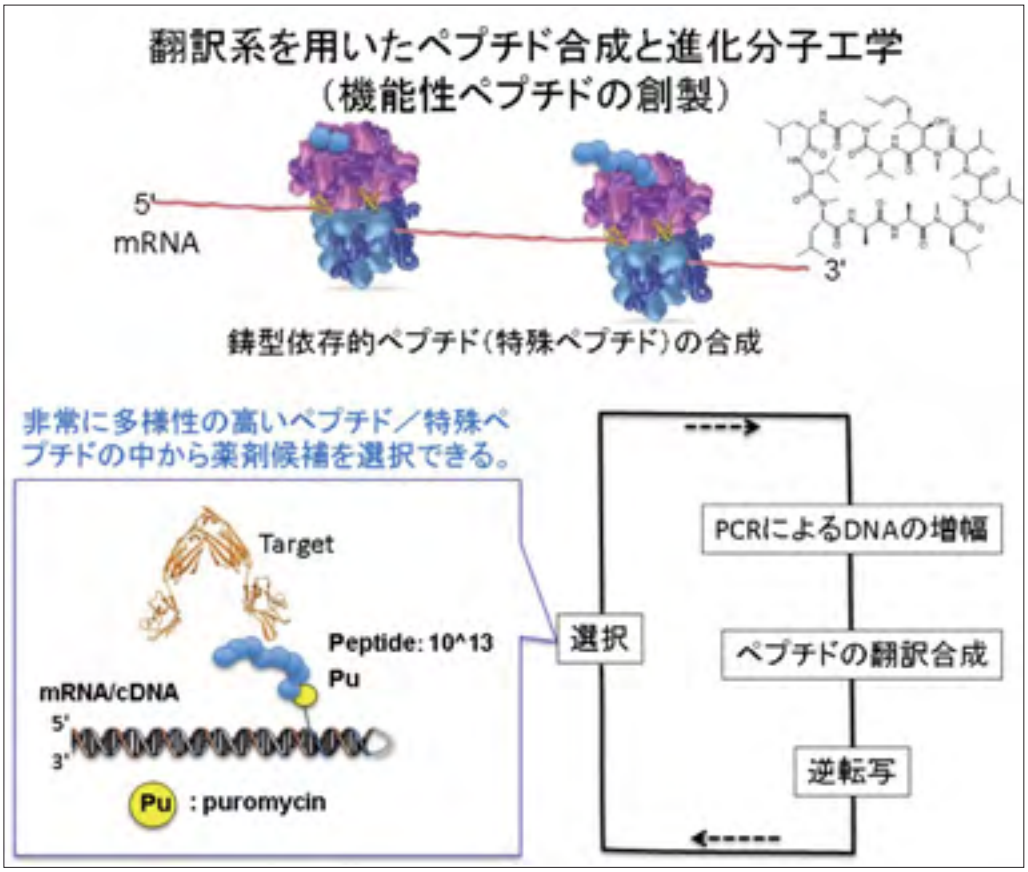

図 2.3.1　翻訳系を用いたペプチド合成と進化分子工学

我々は特に、いろいろな非天然型のアミノ酸を入れて、非天然型の特殊ペプチドを作っている。ただ、これには問題があって、DNA の翻訳系はそもそもが生物の翻訳系であるため、非天然型のアミノ酸を入れられないことがある。どういったものが入るのかいろいろ試してみたところ、思った以上に制限があり、アミノ酸の側鎖、すなわち R の部分に電荷を持つようなものや、R

の部分が嵩高いものはリボソームに受け入れられないことが分かってきた。また、なんとか1個だけなら受け入れられても、それを複数、連続して入れようとしたときにはリボソームが受け付けてくれず、収量が大きく下がったり、もしくはまったくペプチドができないというような状況になる。

そこで、リボソームに変異をかけて非天然アミノ酸用のリボソームをつくるという方法を試みているが、これとは全く別のアプローチもやってみようと考えた。もし1分子ペプチドシークエンスというものができれば、上述の鋳型依存的な合成は必要ない。また、増幅が必要なくなるので、自分の好きなものをつくって、それを1分子で解析することができる。そうなれば合成したペプチドを、ターゲットの薬剤に当てて、くっついたものを1分子で解析すれば、それが薬剤の候補になる。こうすることで、DNA を情報として使用する鋳型依存的な合成の必要がなくなる。

では、これにどのようにアプローチするか。まず、従来のペプチドシークエンス法について説明する（図 2.3.2）。最近よく使われているのは質量分析、MS/MS 解析による方法である。1つ目の MS で望みの分析したいペプチドを取ってきて、それをアルゴンなどの原子に当ててフラグメント化してさらに質量を解析する。ペプチドはランダムにフラグメント化されるので、その差分がアミノ酸の分子量に相当する。もちろん、ロイシンとイソロイシンの区別はできないが、基本的にこれでシークエンスはできる。また、昔はエドマン分解による方法が使われていた。フェニルイソチオシアネートをペプチドの N 末端に反応させ、酸処理してヒートするとアミノ酸誘導体が切り出され、これを HPLC で分析する。2回目には2残基目が出てくるので、同じことを繰り返してペプチドをシークエンスする。ただし、この方法には大量のペプチドが必要になる。1分子ペプチドシークエンスというのはこの原理ではまず不可能である。

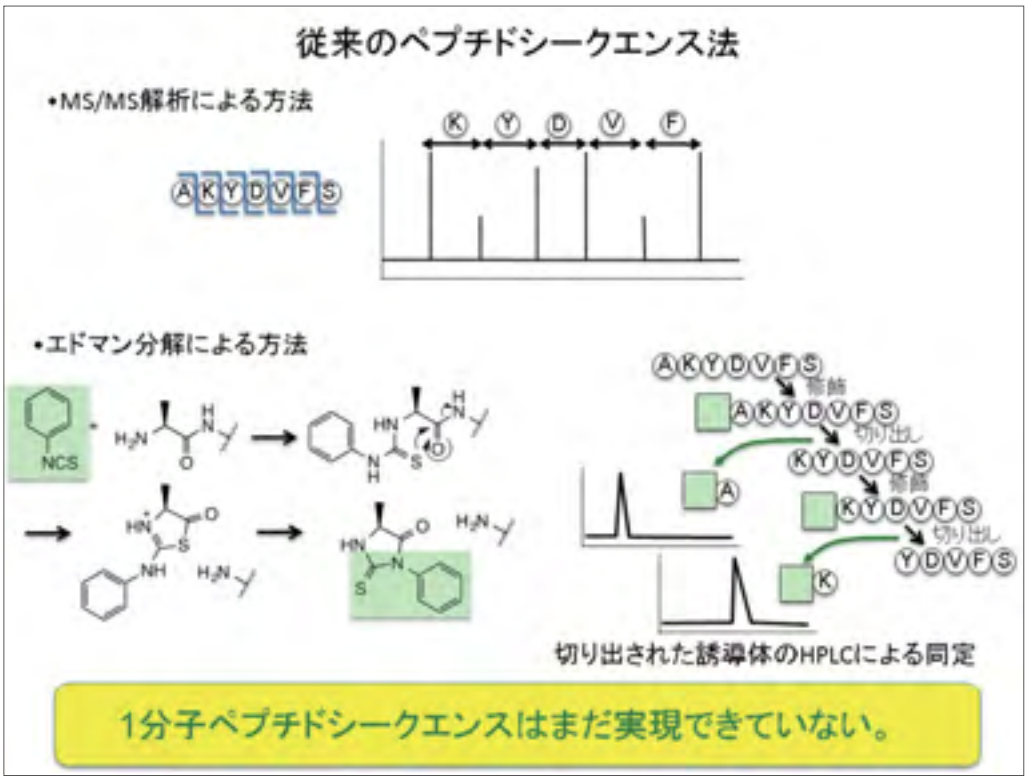

図 2.3.2　従来のペプチドシークエンス

1分子ペプチドシークエンスについて、これまでにどのようなアプローチがあるか紹介する（図2.3.3）。1つはナノポアを使う方法で、図に示した論文では、ナノポアの先に化合物の簡単な認識部位を入れておいて、そこに3残基、4残基程度のペプチドを通すと、異なる電流のパターンが得られる。そのパターンを機械学習して配列を識別する。問題点は、多くのデータを必要とするので高濃度のペプチドを入れて分析しなければならないことである。また、4残基のペプチドでも、20種類のアミノ酸を用いるとその組み合わせは16万種類もあり、本当にそれをすべて識別できるのかという問題もある。もう1つは膜タンパク質α-hemolysinを使うもので、α-hemolysinの中にペプチドを通し、電流値の違いを見る。ただ、どこにも分子認識の場所がないので、アミノ酸を1残基レベルで認識することは、まず不可能と考えている。今できているのはドメインレベルでの認識である。

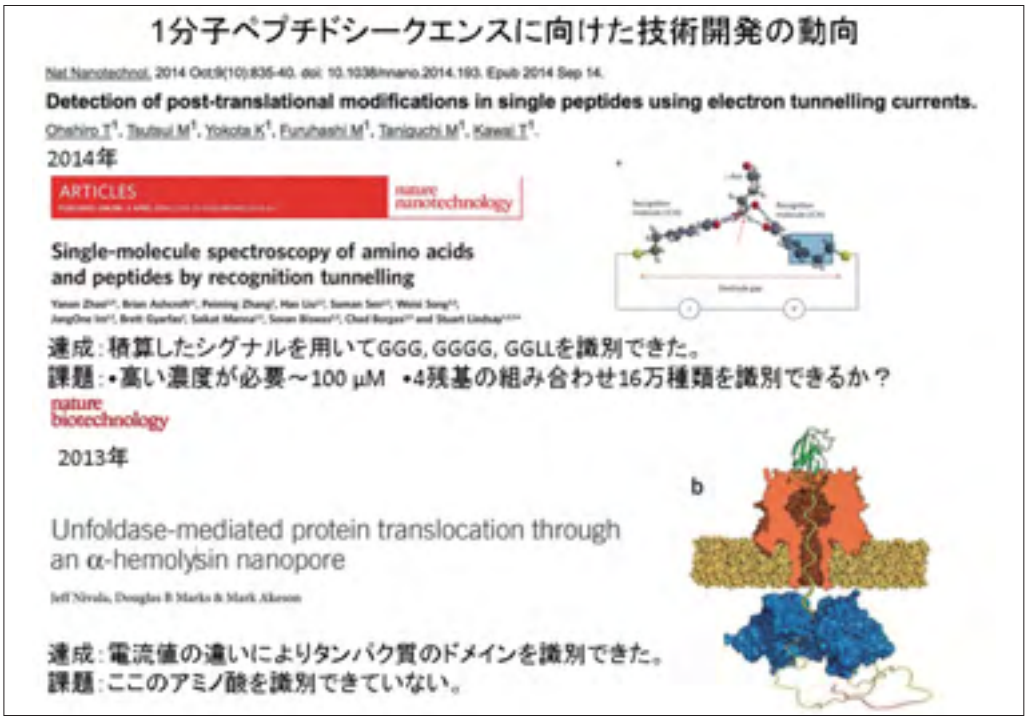

図 2.3.3　1分子ペプチドシークエンスに向けた技術開発の動向

私は現在、進化工学を駆使して、1分子のペプチドシークエンスが可能な技術を開発しようとしている。できれば本技術を、新規機能性分子の創製だけではなく、天然のタンパク質、糖の1分子シークエンスにも展開していきたい。天然のタンパク質、糖の1分子シークエンスは、将来、生命を分析・理解するための新しい技術として、大きな力を発揮すると考えている。

融合領域を表す言葉としては、「統合ナノ・バイオ」を考えた。俯瞰図には「精密な認識分子」というところを追記したい。戦略プロポーザル案としては「精密分子認識ナノデバイス」を提案できればと思っている。

【質疑応答】

Q：1分子ペプチドシークエンスのように増幅過程がないと、活性種の濃縮ができないので、使用可能なライブラリの多様性が限られてしまうと考えられるが、これで得られるペプチドライブラリの多様性はどの程度だと考えるか。

A：確かに、現在の進化分子工学のように10兆種類のペプチドライブラリから選択というのは当面は難しいと考える。とりあえずは100万種類程度のライブラリからの選択を可能にしたい。

3.　細胞レベル

3.1 人工細胞

瀧ノ上　正浩（東京工業大学）

人工細胞というのは非常に広い言葉で、共通的な認識がある部分とない部分があり、その様相は様々である。まず、全体像を把握してみたい（図 3.1.1）。共通的な認識は非常に曖昧で、「人工的につくられた細胞様のシステム」ということに尽き、人工細胞に必要な要素が完全に定義されているわけではなく、研究者間でも多様性がある。非共通認識については、大きく分けて 2 つあり、人工的に分子等で一から組み上げていくボトムアップ的なものと、合成生物学で行われているような生きている細胞を改変していくトップダウン的なものとがある。前者は、現生の細胞の再現だけではなく、ナノテク材料分野における分子ロボティクス的なものを含んでいると考えられる。

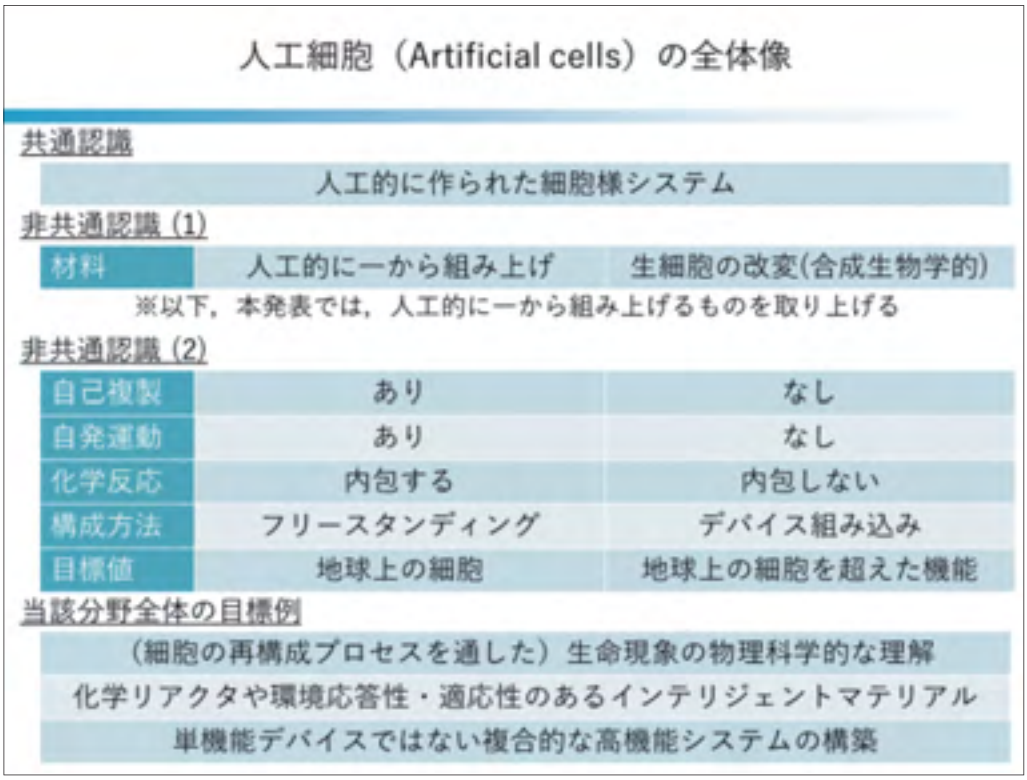

図 3.1.1　人工細胞の全体像

このように、この領域は非常に広く完全に網羅することは難しいが、ここではナノテク材料に関係するものに絞って、合成生物学的なものには触れずに、一から組み上げていくものを主に取り上げたい。その中でも、さらにまだ非共通認識があり、自己複製があるものとないもの、自発的な運動があるものとないものもある。また、細胞は中に生化学反応を内包したシステムであり、それを実現することが重要であるという研究スタンスもあれば、まずは前者の 2 つを中心に進めるという研究スタンスもある。

もう 1 つは作り方の違いで、フリースタンディング、すなわち細胞のように溶液の中で自由

に浮遊または運動しているものと、マイクロ流体デバイスなどの機械的・電磁気的・光学的なシステムの中に組み込んでおいて、細胞様の機能を発揮させるものとがある。

最終的な目標値についても、地球上にある細胞を目標にしてより優れたシステムをつくっていこうという研究と、地球上の細胞を超えた機能性分子システムをつくっていこうという研究とがある。図 3.1.1 に挙げた例だけでも 2 の 5 乗通りのパターンがあるくらい、非常に幅広い研究目標がある。その中で、細胞の再構成のプロセスを通して生命現象の物理化学的な理解を目指していこうというサイエンスとしての研究もあるが、それだけではなく、地球上の細胞を超えた機能を目指し、化学リアクタであるとか、環境応答性・適応性のあるインテリジェントマテリアル開発の研究など、マテリアルサイエンスとしての研究としても目標例が設定されていたりする。あとは、例えばある現象の高感度なセンシングといった単機能のデバイスではなく、実際の細胞のように統合的な情報を得て動作するという複合的な高機能システムの構築が目標となっている例もある。

Web of Science で人工細胞（Artificial cell）などの単語で検索したときの論文数は、図 3.1.2 に示すように毎年どんどん増えている。その中で、マテリアルや物理などの分野の雑誌に出ている論文の数だけを抜き取ってみると、全体の半分以上を占めていて、人工細胞はマテリアルやナノテクの分野の研究として非常に発展していると考えられる。

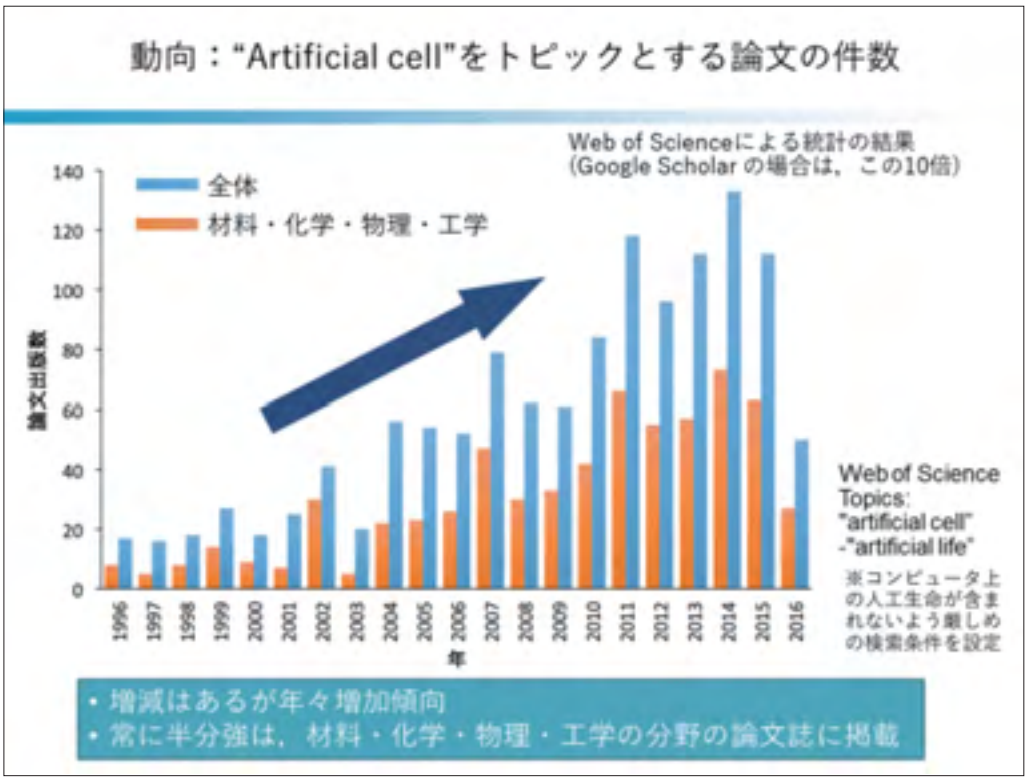

図 3.1.2　論文から見た研究動向

国内でこの分野で特に大きなグラントで支援されているものの一部を図 3.1.3 に示す。宝谷紘一先生の ERATO からはじまり 1980 年代から継続的に目標やテーマ設定を変えながら脈々と研究がなされており、国際的にも大きく評価されている。

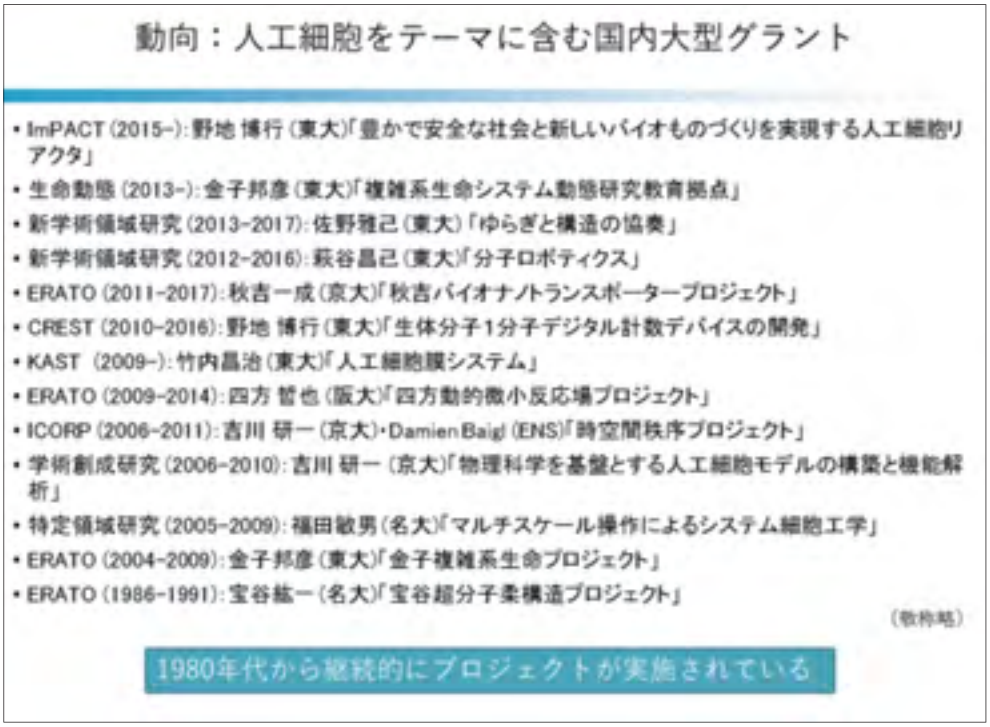

図 3.1.3　人工細胞をテーマとする国内の大型グラント動向

もう少し小さめの JST・さきがけ等のグラントにおいても、図 3.1.4 にいくつか例を示すように、比較的長期にわたって多くのテーマが走っている。現在、上田泰己先生が総括をされているさきがけ「細胞構成」領域があるが、これが 2016 年度で終わるので、次年度になると減ってしまうのではないかと危惧される。

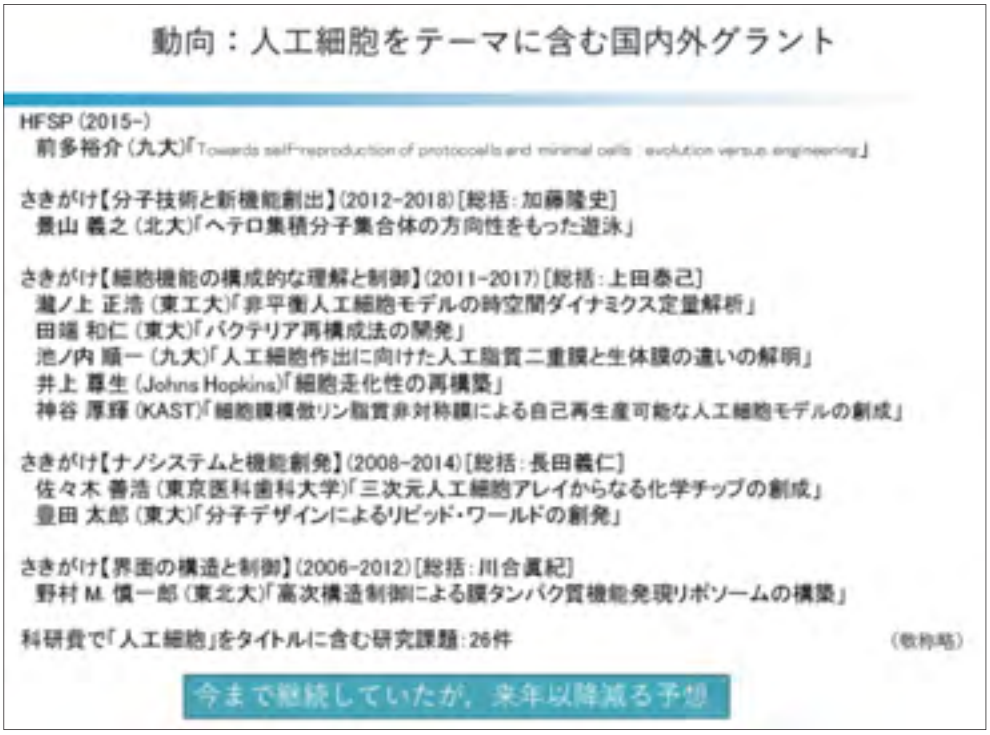

図 3.1.4　人工細胞をテーマに含む国内外グラントの動向

このような動向の中で、現在報告されている実際の研究例に関して述べる。図 3.1.5 に掲げるように、大きく分けて、自己複製・変形・自発運動するもの、化学リアクタ型のもの、高機能なナノバイオマテリアルシステムに関するものの 3 つがある。比較的ナノテク材料に関する研究が多く、自己複製や分子進化等を目指す研究や、秋吉一成先生が研究されている DDS 型のもの、野地博行先生が研究されている 1 分子計測を目指しているような高感度検出などがある。発表者が実施しているデバイス組み込みで電気や機械で制御するような人工細胞デバイスや、近年発展してきている分子ロボティクスの分野の応用として細胞サイズのシステムを DNA ナノテクに基づき分子システムデザイン等を含めて一から設計していくものもある。

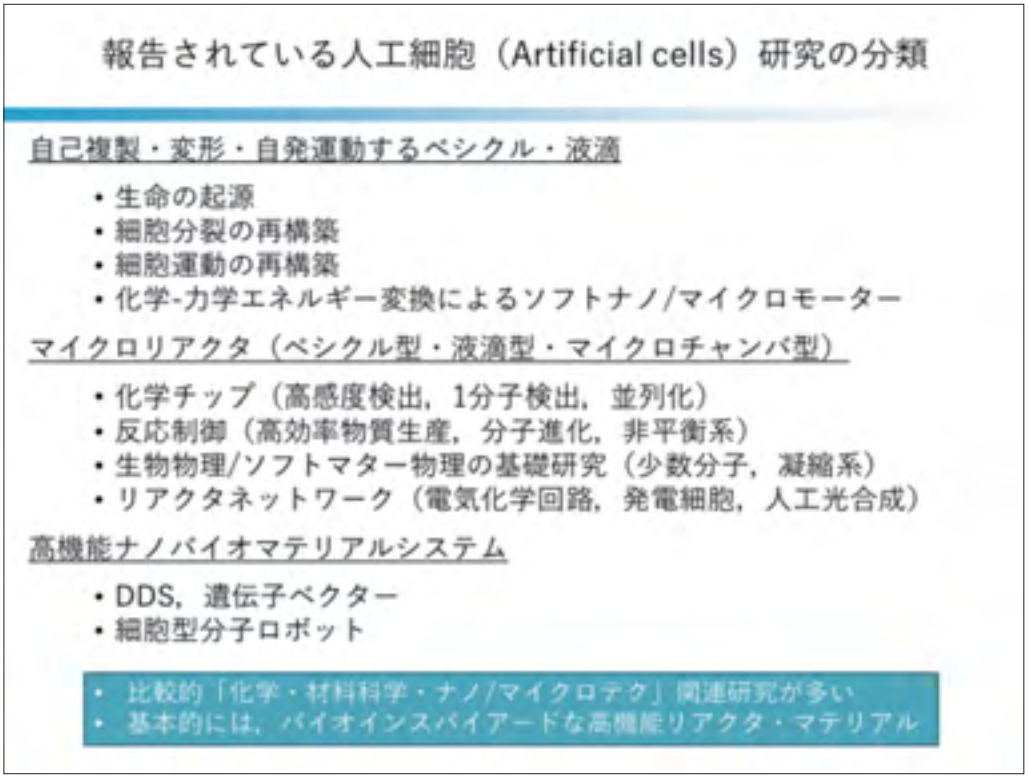

図 3.1.5　人工細胞研究の分類

応用に近いものを目指している例としては、人工細胞ディスプレイや、理論段階ではあるが発電細胞を模倣するようなアイデアもある。単純なシステムから複雑なシステムへ高機能化していく中で、マテリアルサイエンスとライフサイエンスのまさに境界上のエリアを攻めているのが人工細胞の研究で、特に時間発展する現象の構築と制御、および、非平衡性の実現と制御に基づく動的なシステムの構築と制御を目標にしている。

現状の問題点を図 3.1.6 に掲げる。まだアドホック的なところが抜けておらず、目標を決めて一からつくる状況にあることが課題である。もう 1 つの課題は、システム全体を扱うので、単一の分野だけで進めるのは難しく、異分野が融合しなければいけないが、まだ難しいところがある。それを打破するためには、「分子ロボティクス」の俯瞰に関する発表で村田智先生も指摘されたように、規格化、パーツ化、あとは分子のシステムのデザイン、プログラマビリティーなどが必要である。細胞スケールの現象を上手くプログラミングするような分子技術の体系が重要で、単に「ものをつくる」ではなく、動的な自己組織化の制御、つまり非平衡性や時空間現象を制御するような技術がより一層必要になると思われる。また、分子技術だけではなく、

機械・電磁気・光などデバイス型のものと組み合わせることによって、従来の技術を効率的に利用できることから、ハイブリッド化が重要になってくる。これは数理・物理・工学と化学・バイオのハイブリッド化であるとも考えられる。あとは、高機能化を目指し、多細胞的な人工細胞の構築をする上で、「規格化されたインターフェース」が何パターンか提案されるとよい。産業化や社会貢献という課題もあるが、まだシステム化が難しいので、まずは電子デバイスやバイオセキュリティの分野との融合を積極的に模索していく必要があると感じている。

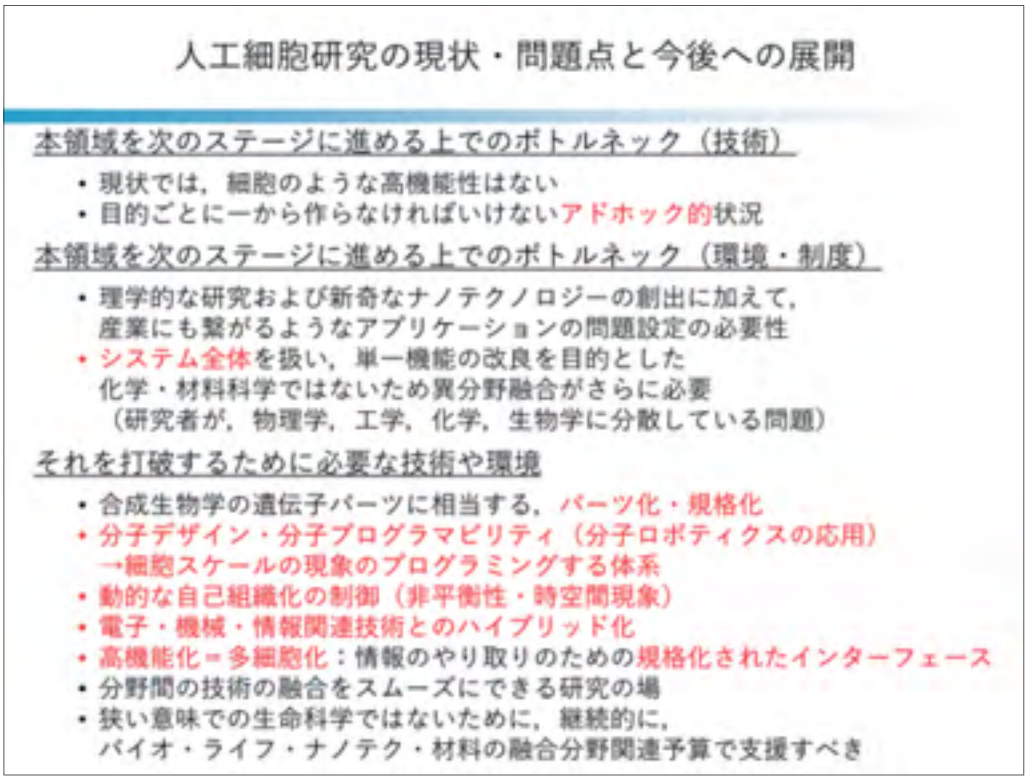

図 3.1.6　人工細胞研究の現状の問題点と今後の展望

新しいキーワードとしては、システム化が重要な分野なので、「プログラマブルなバイオソフトマター」や、「プログラマブルなナノ・バイオ」といった、デザインやシステムに関するようなものがよいと思う。戦略プロポーザルのテーマ案としては、「プログラマブルなナノバイオソフトマターシステムの制御」を提案する。

【質疑応答】

Q：今回お話しになったものとは逆に、ゲノムをミニマムにして新しい細胞をつくっていくような、そういった逆の流れもあるかと思うが、その現状と、融合できるような接点というのがどこかにあるのかどうかを教えていただきたい。

A：接点はあると思うが、トップダウン的なものの機能の方がまだかなり高く模索段階であると思う。トップダウン的なものは既に生きている細胞を利用しているので、そもそもかなり機能が高いが、人工細胞を一から作っていこうというボトムアップ的なものはまだ細胞レベルの機能には全然達していないので、両者が融合するのは将来的な話かと思う。サイエンティフィックに、ミニマムセルや細胞にとって必要なゲノムは何であるかを探求する意味では、トップダウン的に削っていくというものと、そこを目指してボトムアップ的に一からつくっ

ていくものとが繋がっていくのは必然と思われる。

人工細胞のもう１つの目標である「高機能なデバイスを開発していく」というようなところについては、直接は繋がらないかもしれないが、一方で既に優れたシステムとして最低これが必要であるということがわかるのであれば、そこからインスパイアされて何か新しいものをつくるようなことには使えるのではないかと考えられる。

Q：分子ロボティクスの話と同様に高機能システムやプログラミング、システムレベルの設計論が重要ということであったが、設計やプログラミングというのは目標とする機能なり、システムなり、仕様みたいなものがあって、それに向かっていくものではないかと思う。現状でそれはなかなか難しいというのは理解しているが、敢えてグランドチャレンジとして目標とするシステムを掲げるとしたらどんなものを想定できるか、あるいはどんな仕様というのが想定できるか、例を紹介していただければありがたい。

A：グランドデザインとして、どのようなものが必要であるかという１つの例としては、高機能なDDSのようなシステムをつくるためのシステム化が挙げられる。もう１つは、エネルギーなどの問題に何かチャレンジすることができるといいと思っているが、直接そこが繋がるところまでは当該分野はまだアイデアや基礎が成熟していない。バイオテクノロジーだけでなく、ナノテク材料分野の研究テーマであることを踏まえ、当該領域で予算をつけて推進していくことが必要である。

3.2　細胞インスパイアード

秋吉　一成（京都大学）

「DDS は終わった」などと言われることがあるようだが、私は JST の ERATO バイオナノトランスポータープロジェクトでドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発を行っており、DDS は決して終わっていない。少なくともナノバイオテクノロジーの最終出口としては最も貢献し得るものだろうと思っている。最近の細胞間コミュニケーションの話題としては、図 3.2.2 に示すエクソソームとトンネルナノチューブというのがある。細胞膜は流動性を有し、すべての細胞において、「細胞外ベシクル」と呼ばれている 100 nm 程度の小胞を分泌している。その中に核酸などの情報伝達物質が封入されており、ドナー細胞から種々の細胞に向かって長距離の輸送が可能であり、細胞間情報伝達の新規な手法として注目されている。もう 1 つがトンネルナノチューブで、これは 100 ～ 200nm くらいのチューブがダイレクトに相手の細胞に突き刺さり、すばやく相当な情報量の通信が行えるものである。これらは、細胞間コミュニケーション手段として、新規な膜モルフォジェネシスを介した機構である。

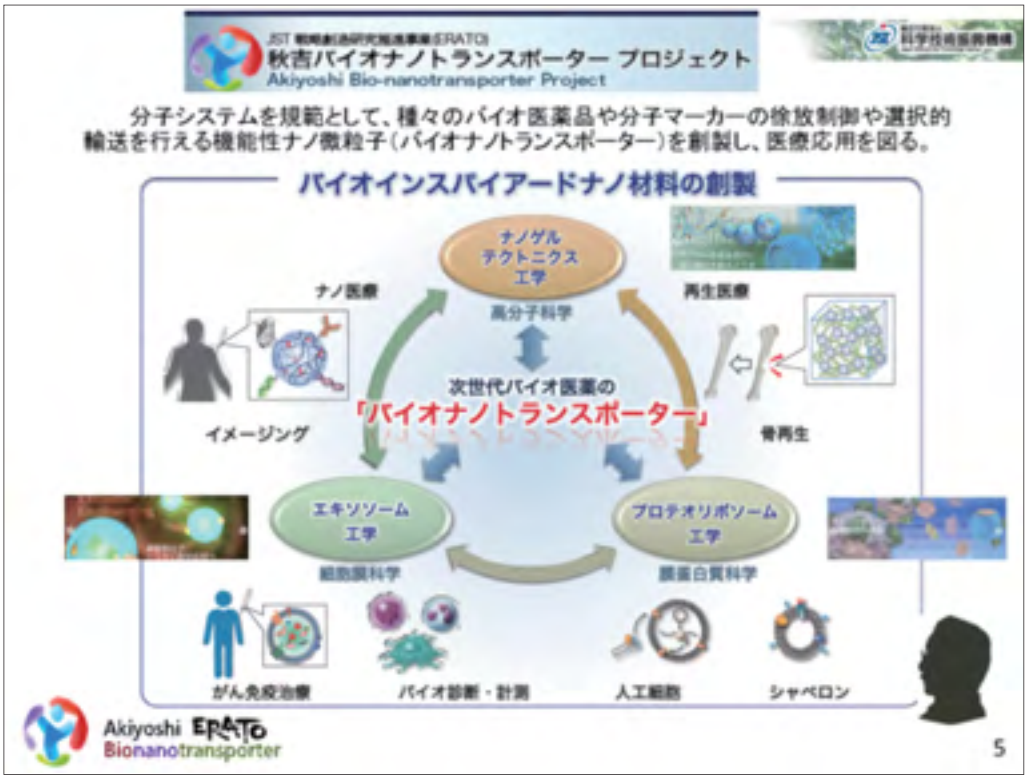

図 3.2.1　バイオインスパイアード ナノ材料の創製
（ERATO バイオナノトランスポータープロジェクト）

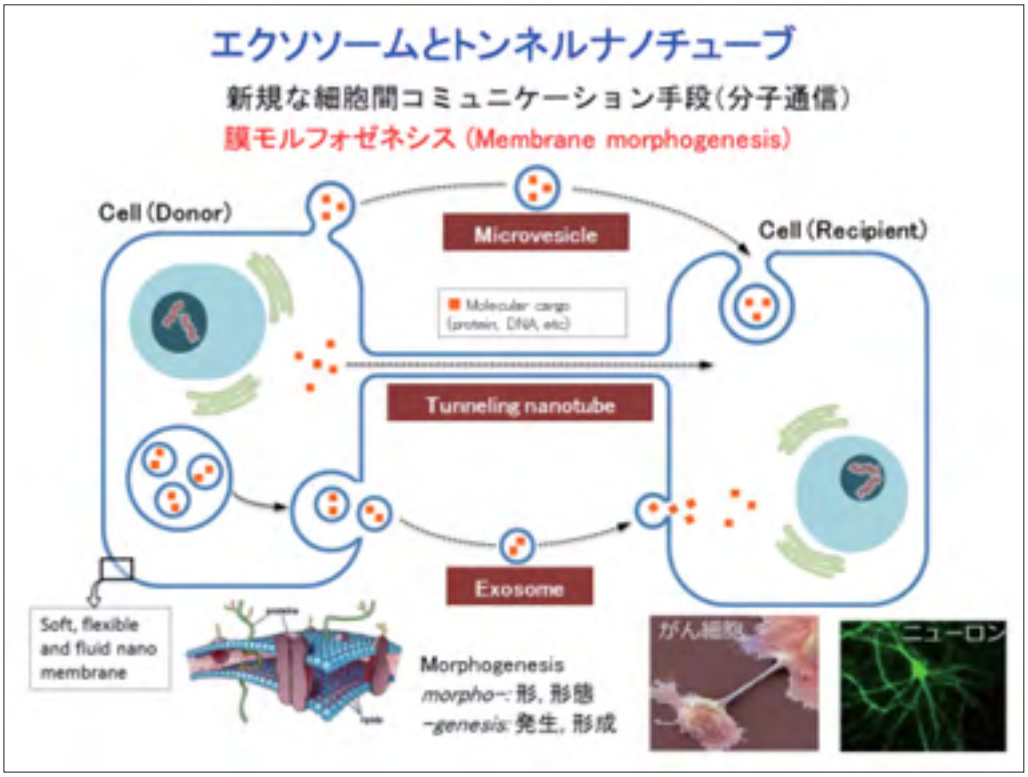

図 3.2.2　エクソソームとトンネルナノチューブ

図 3.2.3 はエクソソームの機能を表している。エクソソームは比較的昔に発見されてはいたが、細胞が出すベシクルは「要らないものを出す」だけであまり機能はないと思われていた。しかし最近になって、核酸、特に、少量でも相手の細胞に影響し得る micro RNA が、エクソソームのベシクルの中に安定に閉じこめられることで長距離を移動できることがわかってきた。micro RNA は直接血中に送り込むと酵素によって分解されてしまう。エクソソームは、ナノキャリアとして素晴らしい機能を持っていることが明らかになった。micro RNA が確かにエクソソームの中に存在し、さらにその micro RNA がほかの細胞中に運ばれ、その機能を制御できるということがわかったのが 2007 年である。その後、論文数が着実に増加し、2011 年にエクソソーム・ベシクルの国際的な学会 ISEV（International Society for Extracellular Vesicles）が設立され、2014 年には日本でも日本細胞外小胞学会（JSEV）が発足した。

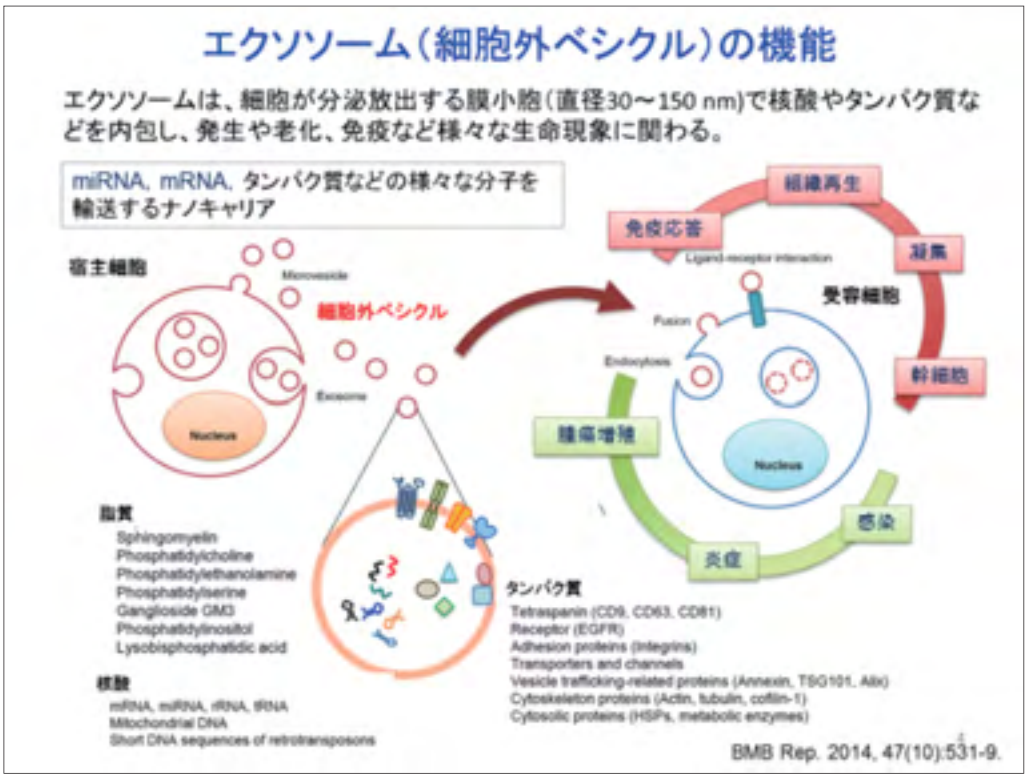

図 3.2.3　エクソソームの機能

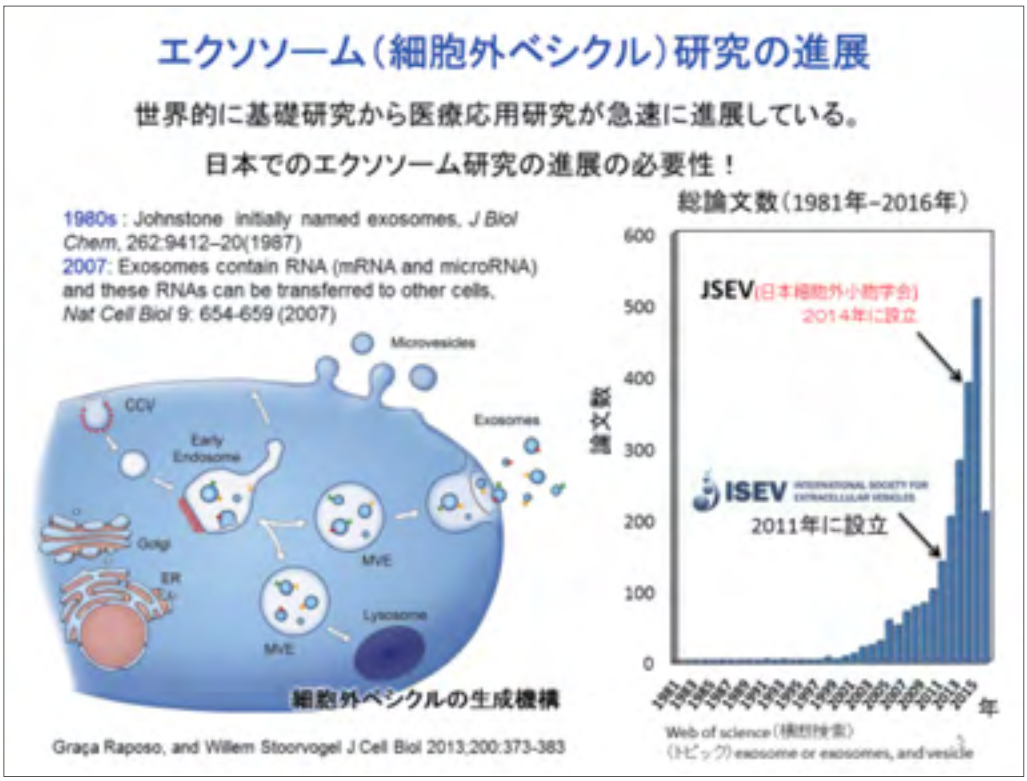

図 3.2.4　エクソソーム研究の進展

エクソソームの研究例をいくつか紹介する。1 つは図 3.2.5 に掲げる体液診断である。例えば、がん細胞は、がん組織からいろいろなエクソソームを出して、それが血中を通じて全身に回り、そのエクソソームが、がんの転移に関与していることが証明されている。「どこのがんに行くか、どこに転移しやすいか」ということも、インテグリンと呼ばれるエクソソーム表面のマーカーによって行き先が決められているという報告もあり、分子細胞学的にもしだいにその重要性が理解されるようになってきた。そこで、血中に存在するエクソソーム（micro RNA）を体液診断に使おうということで活発に研究がなされている。特に、日本では落谷先生（国立がん研究センター）のグループで盛んに研究が行われている。

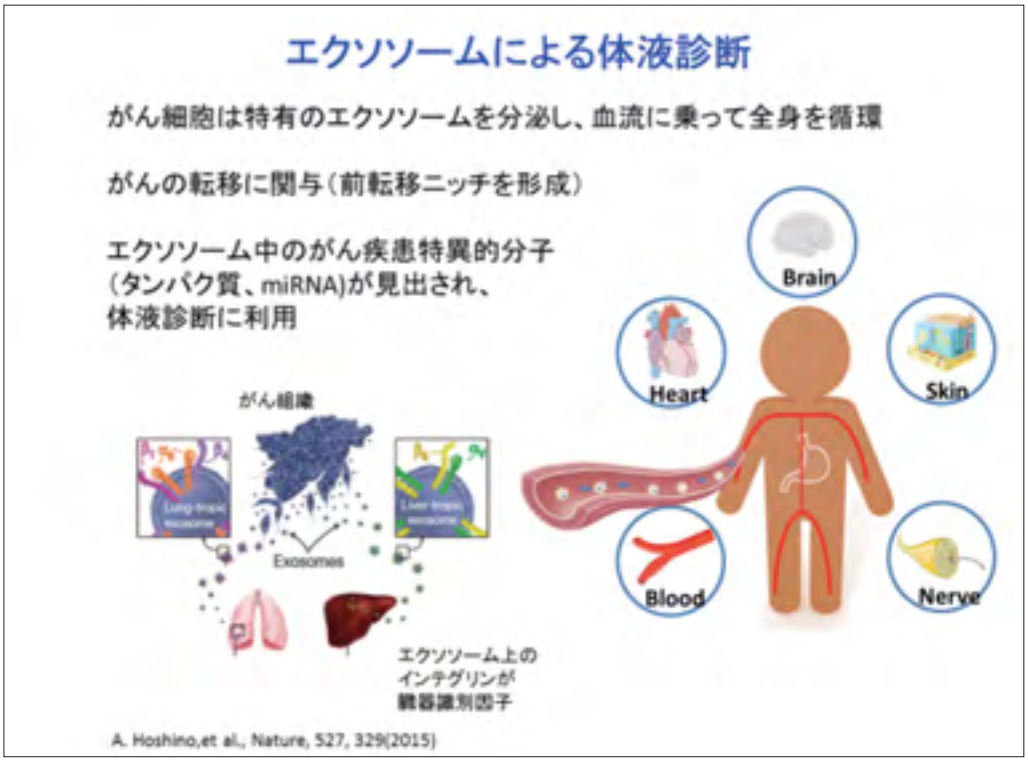

図 3.2.5　エクソソームを使った体液診断

もう 1 つは、図 3.2.6 に示す医療応用である。エクソソームはバイオ医薬品とみなせるが、色々な細胞由来のエクソソームが、再生医療や免疫、ワクチンとして機能するといわれている。動物細胞に限らず、植物細胞や菌も細胞外ベシクルを放出している。ビールの中にも入っている。植物から単離したエクソソームから抽出した脂質だけを使って、ベシクルを作成し治療用 DDS ナノキャリアとして応用する研究なども報告されている。ナノキャリアとしては、色々な特性がある。もっとも重要なことは、普通のリポソームとは違って膜融合のメカニズムで細胞質の中に効率よく生理活性物質を輸送し得るということである。課題は大量生産や、どうやってエクソソームの中に薬を入れるか、どうやってエクソソームを改変するか、人工エクソソームの作成法などに関するものである。

図 3.2.6　エクソソームの医療応用

さらに、大きな問題はその不均一性である。細胞が出すエクソソームは不均一で、これをいかに解析するかということが重要である。つまり、単離精製技術。先ほどの体液診断を行うにも、エクソソームの単離手法や核酸、タンパク質、脂質などの異なる成分を解析する技術は、まだ標準化されてない。特に、医療への応用のためには標準化が必要である。独自に開発した標準化手法が世界標準になれば世界の市場を制することも可能である。その際重要なのは 1 ナノ粒子計測、すなわち 1 エクソソーム解析である。～ 100nm の領域の微粒子の表面解析というのはまだ実現されていない。この技術はぜひ必要である。細胞の研究がなぜ発展したかというと、FACS（fluorescence activated cell sorting）で 1 つ 1 つ細胞の機能解析ができたからである。しかし、エクソソームは、まだ 1 つ 1 つ解析ができない。これができるようになれば、飛躍的に研究が進展する。実際、そういう研究もどんどん進んでおり、落谷先生のグループの方法や、東京大学の一木先生、名古屋大学の馬場先生らも MEMS を使って、1 細胞、1 粒子計測、1 エクソソーム計測に向けて、単離、解析法の研究を続けている。

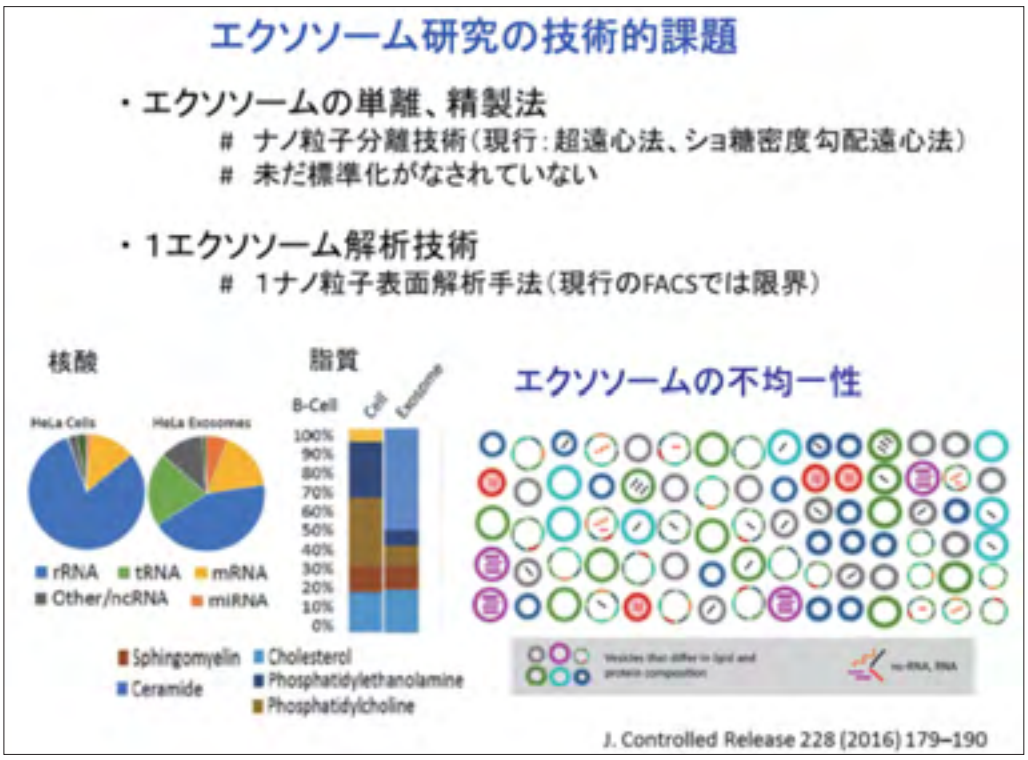

図 3.2.7　エクソソーム研究の技術的課題

米国の NIH では 2014 年から ex RNA 研究プロジェクトとして、エクソソームのプロジェクトがはじまっている。バイオ医薬品に関しては、低分子からタンパク質、核酸へ、さらにエクソソームというように、急速に展開しており、競争が激化している。日本は非常に大量に医薬品を輸入しているが、それは主としてバイオ医薬品である。抗体医薬が多いのであるが、今後、日本でもエクソソームまで含めて、バイオ医薬品の研究開発を進展させる必要があると考える。バイオ医薬品の実用化には、DDS などのバイオマテリアルの開発が非常に重要であるということを強調したい。

残りの時間でトンネルナノチューブについて簡単にお話しする。100nm 程度のチューブを観察することが技術的に難しかったため、トンネルナノチューブは最近まで見つかっていなかった。最近になって色々な測定法が開発され、図 3.2.8 のように細胞が繋がっている画像を撮ることができるようになった。このチューブを通じて、直接色々なものが輸送され、細胞間で情報伝達が行われる。タンパクや核酸、病気のバクテリアやウイルスとかプリオンもこの Delivery Highways といわれる機構で輸送されていると言われている。ナノチューブ形成の機構はまだ十分に理解されていない。今後、機能性タンパク質や機能性脂質を設計し、膜の構造を動的に制御する手法の開発が重要になってくる。一方、人工的にリポソームからナノチューブを形成させ、リポソームを連結させることで人工細胞の組織化を行う研究も試みられている。我々は 1 つの方法として、微粒子をリポソーム膜中に封入し電場を使って牽引することでナノチューブを作成する新規手法を開発している。

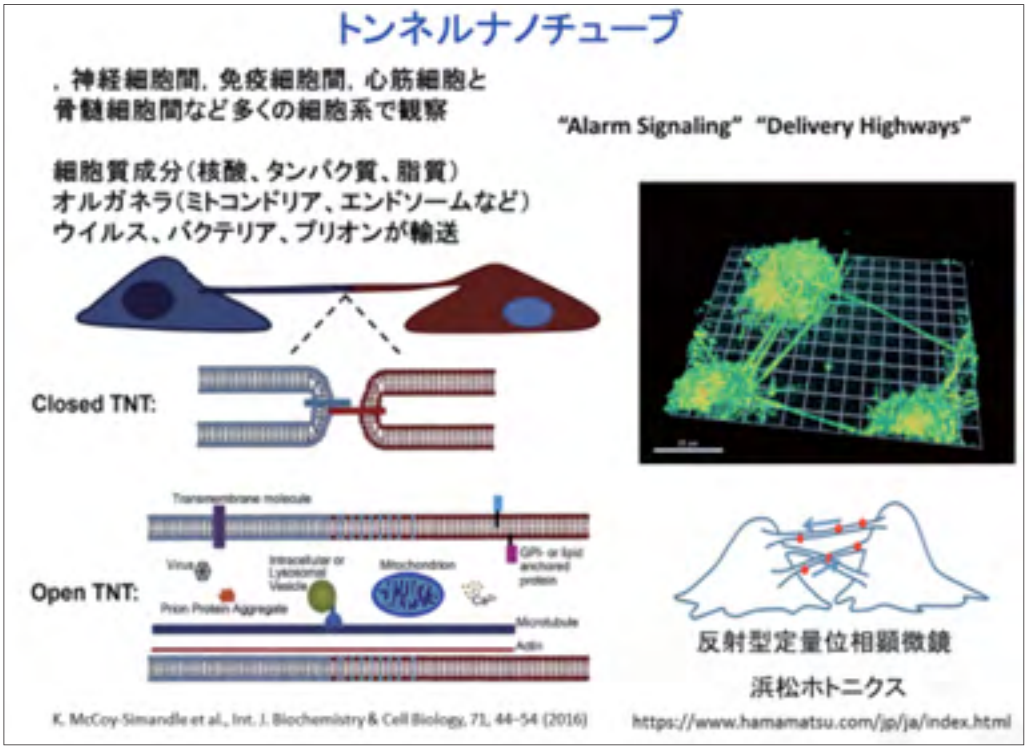

図 3.2.8 トンネルナノチューブ

以上のようなエクソソームやトンネルナノチューブなどの膜モルフォロジーの制御にかかわる膜モルフォジェネシスは、細胞工学における新しい研究領域であり、生物学的意義の解明とデリバリーシステムとしての応用も含め、今後の展開が期待される。特にエクソソームに関しては１粒子計測の技術、計測し分離する技術が不可欠である。

俯瞰図に追記するキーワードとして提案したいのは、バイオナノ小胞と１粒子計測である。つまり、分子レベルと細胞レベルの間のナノサイズ領域のバイオ計測技術、特にエクソソームのような１粒子を個々に計測･解析する技術が極めて必要である。また､融合領域全体を表すキーワードとしては、バイオナノテクトニクスという言葉を提案したい。

【質疑応答】

Q：エクソソームは非常に面白いが、どうやってできて、それがどういう細胞をターゲットとしているか。その辺りはどれぐらいわかっているか。そこがクリアにならないとなかなか医薬品になりにくいと思うのだが。

A：実際はまだあまり分かっていないが､分かっていないからこそやる価値があるという状況にある。少しずつ分かってきていることもあり、例えば、がん細胞由来エクソソームは、その表面に存在するインテグリンの種類が行き先の荷札の役目をしているということが分かりつつある。

Q：不均一性というのがかなりあるということだったが、例えば micro RNA を伝達しているエクソソームというのは、その一部ということか。

A：少なくとも micro RNA に関してはある程度分布を持って入っている集団があると思われる。これは細胞を扱うのと同様のイメージで、あるマーカーを持った集団を採るというのはまさしく細胞の分子生物学の概念である。それをナノメータースケールのもので実現する技術はまだないが、それができれば、ナノ微粒子を自由に扱って、望みの場所に送り込むよ

うなことができるようになるだろう。

Q：エクソソームの解析が可能な FACS のような技術を実現するためには、何が必要か。

A：これは難しい。FACS の原理は 100nm までいくと難しいと言われている。ぜひここは、MEMS をはじめ色々な方に加わっていただいて、実現できたらよいと思っている。

Q：不均一性とおっしゃっていたが、むしろダイナミックにエクソソーム同士が融合して、色々なヘテロジーニアスなサイズをつくる、それがバイオロジカルに何か意味があるとか、そういうことはないのか。

A：これは私見であるが、エクソソーム同士はあまり融合をしないと思う。酵素などで分解はするが、膜の組成から考えて融合はしにくい。我々はリポソームとエクソソームの融合という現象は実現しているが、その際の挙動では、エクソソーム同士は融合しない。不均一性は、最初につくられるところでほぼ決まっているのだろうと思う。

3.3　哺乳類合成生物学

齊藤　博英（京都大学）

哺乳類の合成生物学（Mammalian Synthetic Biology）に関して紹介したい。ちょうど2カ月前くらいにボストンのMITでMammalian Synthetic Biologyのワークショップがあり、私も参加してきた。この会議で、合成生物学の様相が少しずつ変化してきていることを感じた。黎明期はバクテリアで人工回路をつくる研究からスタートしたのであったが、いまでは哺乳類の研究をする者が増えてきている印象を受けた。また、Keynote SpeakerのWeissman教授やSharpe教授は、それぞれ幹細胞分野、血液分化の研究をやっている。医療応用をされている研究者たちを呼んで幹細胞分野、がん治療へいかに合成生物学の技術を応用していくか盛んに議論していた。また、流行のゲノム編集技術なども取り入れ、新技術を包含しつつ分野を広げていくというアプローチをとっている。

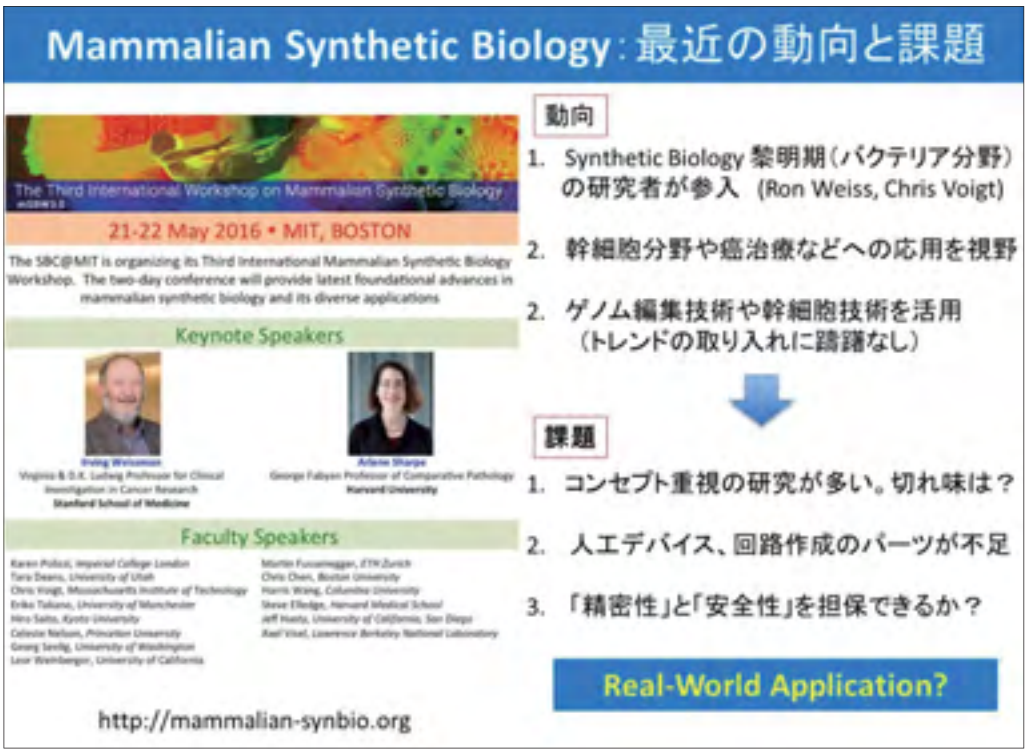

図 3.3.1　合成生物学の動向と課題

今後の課題であるが、まだコンセプト重視の研究が多い。論文は出るが、ここから切れ味のいい有用な技術というのが出てくるのかというのがわからない。人工デバイスや回路のパーツ自身も不足している。精密性と安全性の問題もある。本当に皆に使ってもらえるような技術がこの分野から出てくるのかというのは、まだまだ未知で、一言で表すと「Real-World Application が本当にこの分野から出るのか」というのが課題として挙げられる。

私自身、いまiPS細胞研究所にいて、実際に使ってもらえる技術をつくり、その技術を活用して再生医療にアプローチしようとしている。iPS細胞の研究をしている人たちにいかに技術を使ってもらえるかということを考えつつ、村田先生がお話しになった分子ロボティクスの技術も融合し

ながら、まず、細胞を安全かつ精密にプログラミングするということを目指している。合成生物学の考え方の１つとして、細胞の中にプログラム可能なシステムをつくることで、目的の入力を目的の出力に自在に変えるというアイディアがあり、これができれば新しい生命工学分野の進展に繋がる。また、目的細胞を自在に創出できれば、細胞移植等の再生医療に貢献することができる（図3.3.2）。

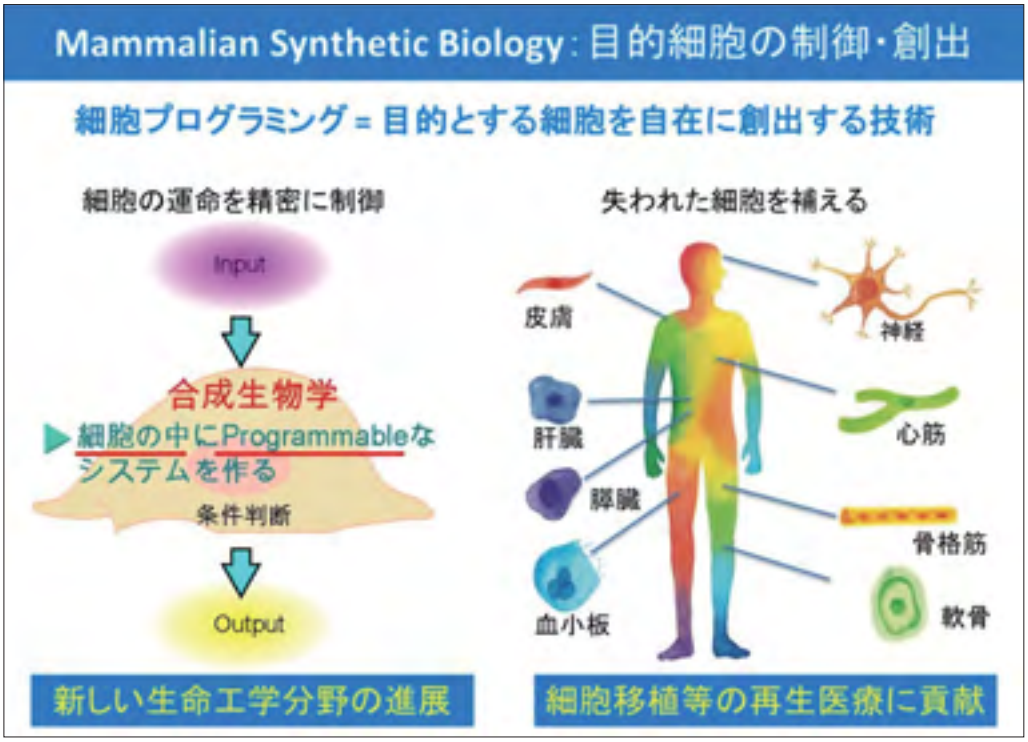

図 3.3.2　細胞プログラミング

iPS 細胞は非常に優れた技術で、ほぼ無限に増殖でき、ほぼすべての細胞に分化できるという特長がある。しかし、この優れた特長それぞれが、課題にもなりうる（図 3.3.3）。なぜかと言うと、ほぼ無限に増殖できるということは、遺伝子が損傷してしまうと、損傷してしまった細胞が増え続けてしまう危険性がある。したがって細胞の中の状態をきちんと見分ける技術が必要になってくる。すなわち、安全性の課題をまず考えていく必要がある。また、いろいろな細胞になりうるということは、目的の細胞のみをつくることが困難であることを意味していて、皆すごく細胞の純化に苦労しているということを自分が iPS 細胞研究所に入って知った。現在は、抗体が主に細胞の選別に用いられているが、目的の細胞をきちんとつくるということはまだまだ未解決の問題で、精密に目的の細胞を取り出す技術というのが必要である。

その中で、われわれは人工 RNA を使った技術に注目している（図 3.3.4）。RNA を細胞に直接入れることで、核内のゲノムを損傷せずに RNA を働かせることができる。また、我々の RNA スイッチの技術は、細胞の中の因子に応じてこの RNA の機能を変えられるので、細胞の中の環境に応じた、精密な制御が実現できるのではないかと考えている。

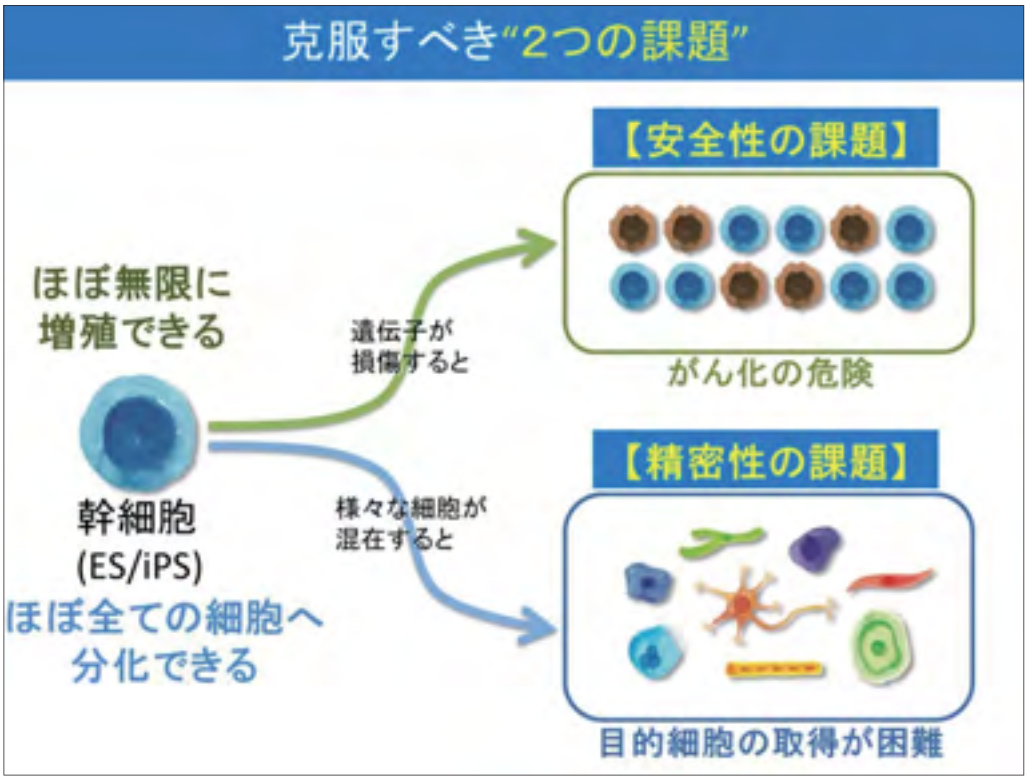

図 3.3.3　幹細胞利用において克服すべき２つの課題

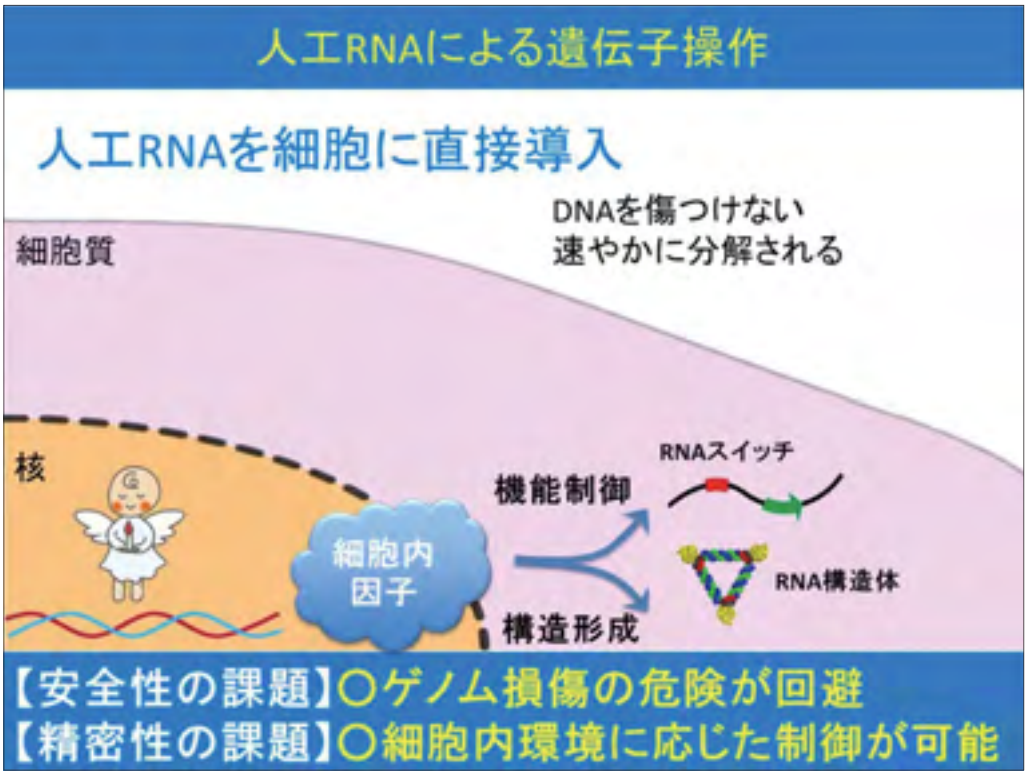

図 3.3.4　人工 RNA による遺伝子操作

目指している研究のイメージとしては、細胞が分化していく過程の中で生じた危険な細胞を、自律的に除去しつつ目的の細胞を自動で取り出すといったようなことである。RNA に細胞の中の状

態を認識させるために、RNA スイッチというものを開発してきた（図 3.3.5）。例えばある細胞がタンパク質 X というものを発現したときに、その状況を見分けて、目的の外来遺伝子の発現を OFF にしたり ON にしたりするシステムをつくっている。先ほどの秋吉先生の話にもあった micro RNA（マイクロ RNA）というものが細胞の中で非常にいいマーカーとして働く。しかも生細胞を分けるのに非常に優れた分子として使えるということが最近わかってきたので、マイクロ RNA のスイッチを新しく開発して、それに応じて細胞を分化させ、目的の細胞を取り出すといったことに適用している。

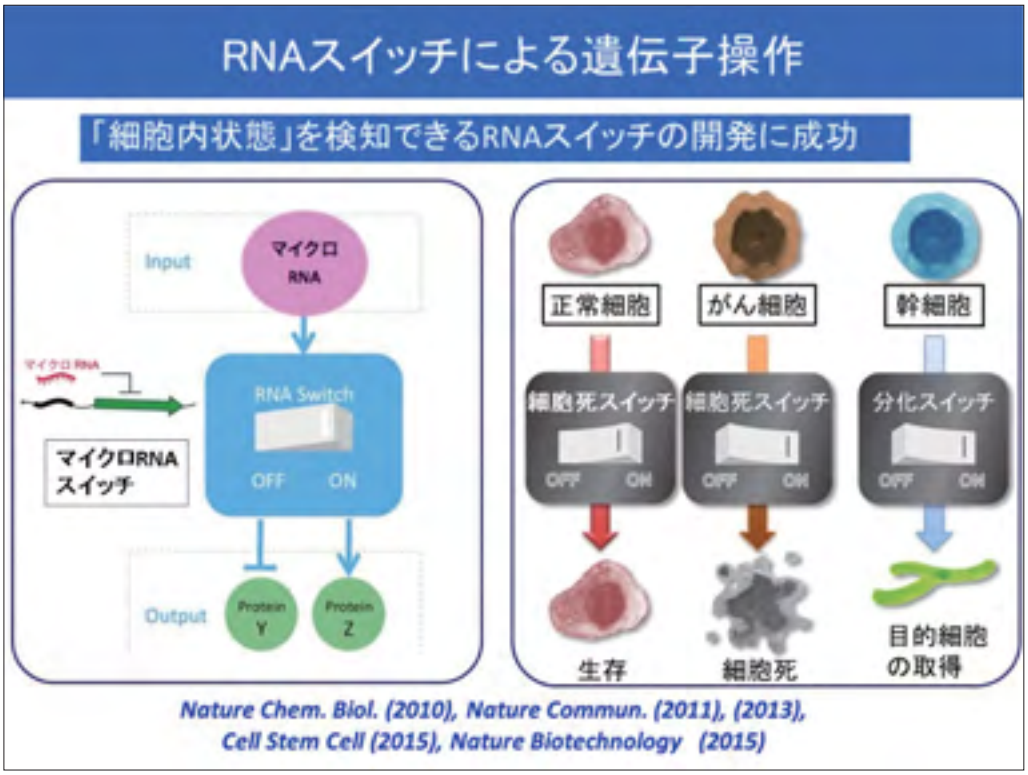

図 3.3.5　RNA スイッチによる遺伝子操作

マイクロ RNA スイッチでどのようなことができるようになってきたかというと、例えば、今まで細胞を選別するときには、フローサイトメーターという機器が必要になることが多かったが、不均一な細胞集団に RNA を振り掛けてやるという操作をするだけで、目的の細胞を取り出すことができる（図 3.3.6）。ちゃんと拍動する機能のある心筋細胞をフローサイトメーターなしに取り出すことや、そもそも選別が非常に難しいすい臓 -like な細胞についても、選別が可能になってきている。インスリン産生細胞は、良い抗体が見付かっていないので非常に選別が難しいのであるが、RNA を細胞に導入するという操作で、非常に高効率で細胞を取り出すことができる。

上村先生の「1 分子解析技術」の発表で細胞を分類したいという話が出てきたが、私もまったく同じモチベーションで、このマイクロ RNA の情報を使うと細胞を生きた状態で、今までにない解像度で分類できる可能性があり、マイクロ RNA による細胞の辞書のようなものをつくりたいと考えている。例えば、サブタイプのニューロン等も RNA を細胞に導入することによって分類できるということがわかってきており、また、血液細胞にも RNA を効率よく導入できることがわかっているので、もしかすると細胞を検出して純化するために必要な情報は、RNA だけで事足りるのかも知れない。

また、RNA で細胞を選別する話をしたが、MIT のロン・ワイス教授のグループと共同で、RNA を細胞に導入するだけで人工の回路を細胞の中でつくり、それをもとに目的の細胞のみに細胞死を誘導するといった「運命制御」の研究も進めている（図 3.3.6）。このようにマイクロ RNA に応答する回路を細胞の中につくることで運命制御ができるシステムを、まだ *in vitro* でのモデル系ではあるが、実現しつつある。

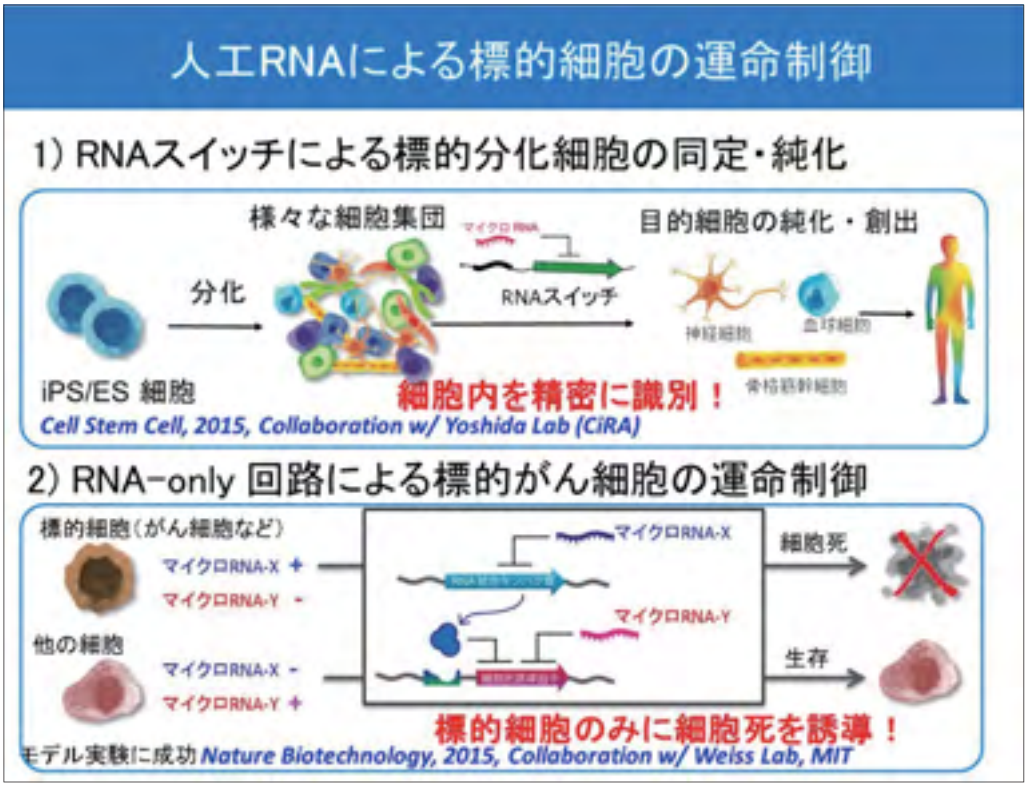

図 3.3.6　人工 RNA による標的細胞の運命制御

これまで遺伝子発現の制御というアプローチについて話してきたが、「分子レベル」セッションのディスカッションで「細胞の中の構造物をどうつくるか」という話があった。私自身も、細胞の中で人工の構造物をつくって、それをもとに細胞のシグナル制御をしたいと考えている。合成生物学では、細胞の中で人工回路をつくる際、局在の制御が難しいが、RNA- タンパク質複合体がナノサイズの足場として有用と考えており、図 3.3.7 に示すようにごく簡単なナノ構造、ナノ正三角形というものを、最近、細胞の中でつくることに成功している。細胞の中のタンパク質の距離を精密にナノサイズでコントロールすることで、シグナル伝達をコントロールできるようになってきているので、こうしたナノ構造を利用して人工回路の細胞内局在制御にアプローチしたい。細胞の中の目的の場所で目的の遺伝子発現をきちんと制御するといったことを、ナノテクノロジーと合成生物学の 2 つのアプローチを融合することで実現していきたいと考えている。

合成生物学の研究について簡単にサマライズすると、幹細胞分野への適用を視野に分野全体が進んでいるが、まだボトルネックがある。人工回路をつくることはできるが、組織に応用するときにそのデリバリーが問題になる。未来の DDS 技術を有効に利用することで、哺乳類合成生物学の研究も進むのではないかと思っている。また、副作用等の問題を回避するため、人工の回路については、細胞内で直交性を保った分子デバイスの構築が必要になってくる。それを

打破するために必要な技術として、ナノバイオの技術と合成生物学の技術の融合が今後、キーになってくるのではないかと考えている。

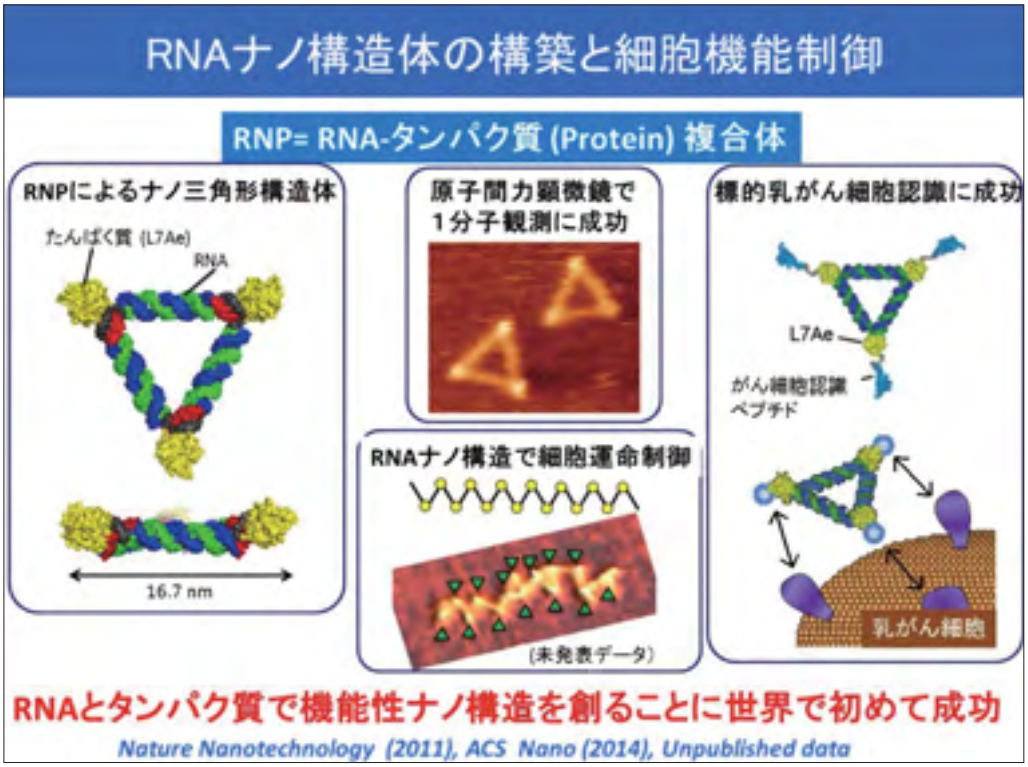

図 3.3.7　RNA ナノ構造体による細胞制御

ナノバイオを超えるキーワードをいくつか考えたが、「ナノシステム・ライフ」のような、分野融合を表すようなものが良いと思っている。「Yet Another Cell」という概念も面白いと考えている。これは今、東北大の野村先生や、東工大の瀧ノ上先生らと Yet Another Cell 研究会をつくっていて、既存の細胞にとらわれない形で細胞というものを理解していくというアプローチが今後重要になってくるのではないかと思う。また、戦略プロポーザルのテーマ案としては、「ナノシステム構築を基盤とする細胞運命制御、ナノシステム構築による（新）細胞創出」というものを提案する。

【質疑応答】

Q：遺伝子をいじっていろいろなスイッチを入れて細胞の分化をコントロールするというアプローチであると思うが、そのときに細胞の増殖・組織化・階層化をどこまで制御できるのか。

A：私が今やっている合成 RNA を導入するという方法では、細胞の中での RNA の半減期が 10 時間くらいなので連続的に追うことができないが、例えば共同研究者の MIT のグループは、RNA が自己増幅するシステムを使って、もう少し長期的にモニターできるシステムをつくっている。したがって、原理的には細胞が増殖・組織化していくときにも使えるようになると思うが、現時点では、組織レベルで人工回路を適用していくアプローチは未成熟であるという印象である。

Q：1 細胞ができたあとには必ず「組織をつくっていく」という議論になってくると思う。そのときにボトムアップのアプローチがどこまで貢献できるのかというのに興味がある。

A：いろいろなアプローチに対して使えるデバイスやパーツというものを包括的に考えていっ

て、ある組織をつくるためにはこのデバイスを使えば良い、といったプラットフォームができれば、この分野がもっと進んでいくと考えている。

Q：今日は幹細胞の方の話がメインであったと思うが、がん治療の方は、がん化したiPS細胞を除去するアプローチの延長のような感じか。

A：iPS細胞で遺伝子変異が起きた場合に、それを見分けて取り除くといったことが必要になってくるので、そのときに特徴的なマイクロRNAやタンパク質を見つけられるか、いま取り組んでいるところである。また、そのマイクロRNAのプロファイルをきちんと見ることができれば、いろいろな細胞種に応用できるのではないかと考えている。基本的にはディッシュの上では解像度よく実現できるようになると考えているが、組織で見ていくときには、このようなデバイスを生体内の目的の場所にどうやって届けるのかというところが課題になってくる。

3.4　イメージング

永井　健治（大阪大学）

イメージングに関して俯瞰し、今後どのような技術開発が必要か述べたい。特に、バイオイメージングの現在におけるニーズについて、無染色、高解像、高速、深部、3D、多階層、機能の可視化および光操作との組み合わせ、などの観点から述べる。

一番理想的なのは染色に伴うアーティファクトが原理的に生じない無染色でのイメージングである。無染色の観察法で代表的なものとして、位相差法や微分干渉法等が挙げられるが、これらは通常の透過光観察では見えない構造のコントラストを増強する方法であり、試料中の分子レベルの情報を得ることは出来ない。一方、ラマン分光イメージングは、物質にレーザー光を入射した際に、分子の振動モードに応じて入射光とは異なる波長に散乱されたラマン散乱（非弾性散乱）を分光してイメージングする手法であることから、試料中の分子情報が得られる。分子の基準振動や高次構造に対応して特定のラマンシフトが発生するために、試料中の物質の分子構造などの情報を得られ、例えば Cytochrome c であるといった帰属が可能となる。図 3.4.1 は、そのような特徴を生かして、ミトコンドリアや細胞膜などを無染色でイメージングした例である。現在、表面増強ラマン散乱、自発ラマン散乱、誘導ラマン散乱、コヒーレント反ストークスラマン散乱、を利用したさまざまなラマン分光イメージング法がある。問題点としては、ラマン散乱シグナルが極めて微弱であるために時間分解能が低くなることや、特定のタンパク質をイメージング出来ないことなどが挙げられる。

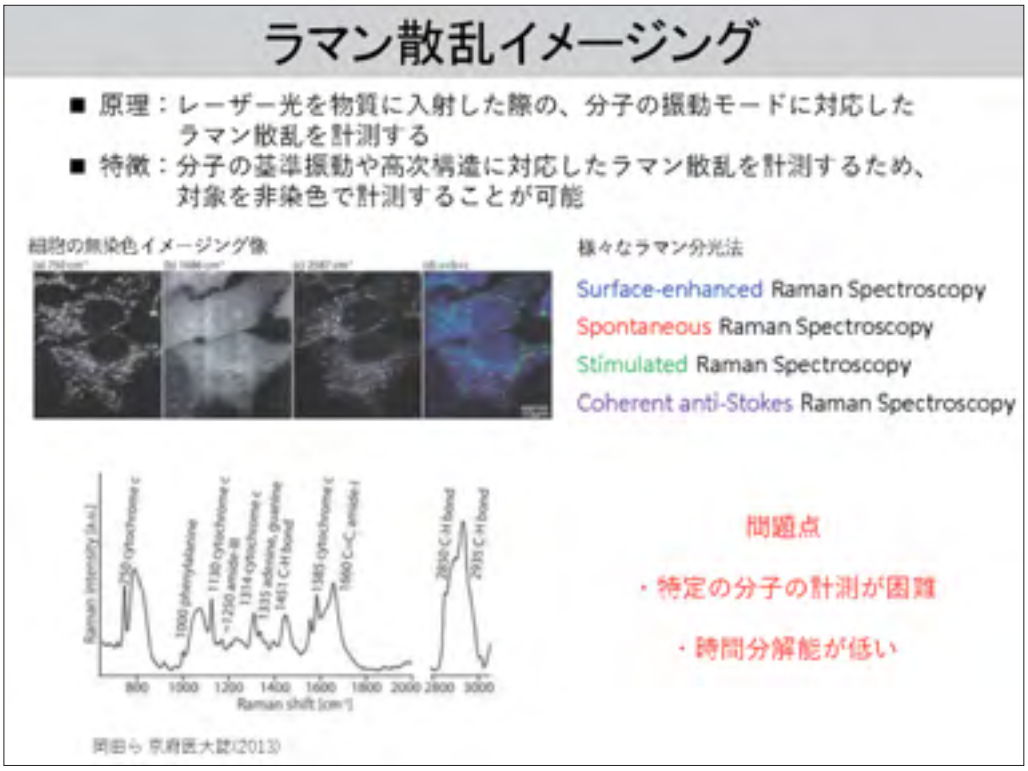

図 3.4.1　ラマン散乱イメージング

次に SHG（第 2 次高調波）イメージング法について図 3.4.2 に示す。非線形光学結晶と光が相互作用した際に、もとの光の 2 倍、3 倍の周波数をもつ光（高調波）を発する現象を利用したイメージング法である。微小管やコラーゲン繊維など、配向性をもつ構造体をイメージングすることができる。2 光子吸収による蛍光イメージングと併用することで複数分子・構造イメージングが可能であるが、微小管やコラーゲン以外の特定の生体高分子を計測することがなかなか難しいという問題点がある。

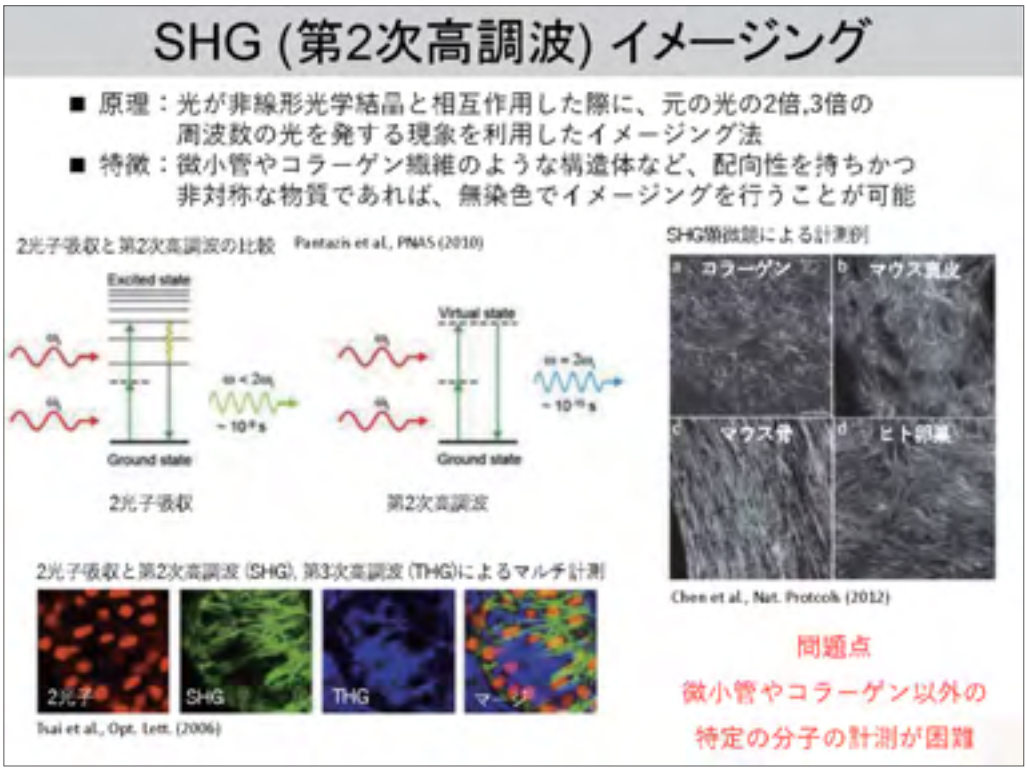

図 3.4.2　SHG イメージング

最近、開発された吸収増幅イメージング法を図 3.4.3 に示す。合わせ鏡（光学キャビティ）の中心に置いた試料に、光を複数回往復させることで光路長を長くして吸光度を増幅することが原理である。光学キャビティの中心に試料を置いて光を入れると、キャビティの中に入った光は試料を何度も通過する結果、光路長が長くなり、極めて微小の吸光シグナルでも検出が可能となる。図 3.4.3 に示した HeLa 細胞では、吸収増幅のない場合は何も見えないが、キャビティの中に入れると、コントラストが増強され細胞がイメージングできているのが分かる。この系の場合、吸収シグナルが 200 倍程度増幅されている。この方法の利点は、吸収スペクトルを計測できることである。このようなスペクトル計測から、細胞の種類毎で大きく吸収スペクトルが異なり、同一細胞種においても吸収スペクトルが微妙に違うことがわかってきた。問題点は波長走査型の分光器を利用しているため、時間分解能が低い点があげられる。また、無染色でイメージングが可能であることの裏返しとして、光吸収性のものしか見えない、厚いサンプルの計測は不可能という短所もある。

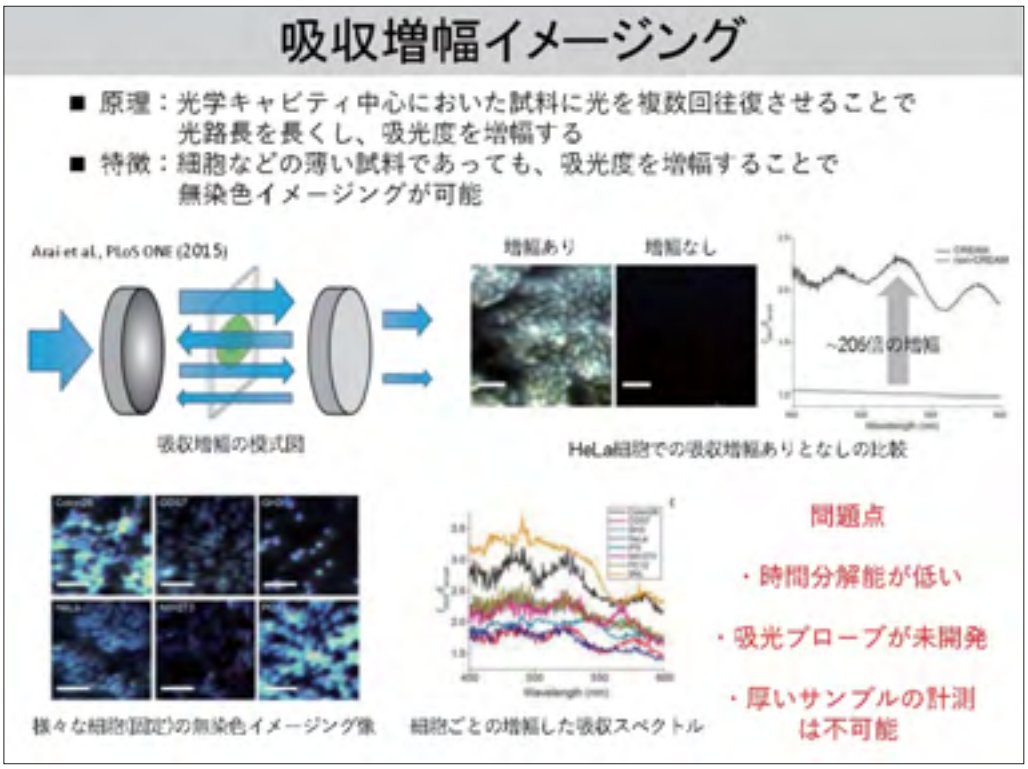

図 3.4.3　吸収増幅イメージング

図 3.4.4 に示す光音響イメージングも同じく光吸収を利用する。物質が光を吸収すると、吸収された光エネルギーは無輻射遷移により基底状態に失活する際に熱を放出する。この熱によって加熱された領域が熱膨張する結果、周囲と異なる温度分布（密度分布）が発生し、熱弾性過程により光音響波が発生する。ナノ秒パルスレーザーを光源として利用すると、光音響波は超音波の周波数領域となり、生体組織中を低い散乱係数で伝播するため、高コントラストで生体深部のイメージングが可能となる。図 3.4.4 に示したメラノーマ成長過程の観察例では、従来の光学顕微鏡による観察では、組織と血管が見えるだけであるが、光音響顕微鏡を用いると、メラノーマの存在が一目瞭然となる。問題点は、特定の分子のイメージングが難しいことであるが、光吸収によって生み出される熱を利用しているため、蛍光量子収率の悪い蛍光分子をあえて使うことにより、特定の分子を光音響法でイメージングすることが原理的に可能である。

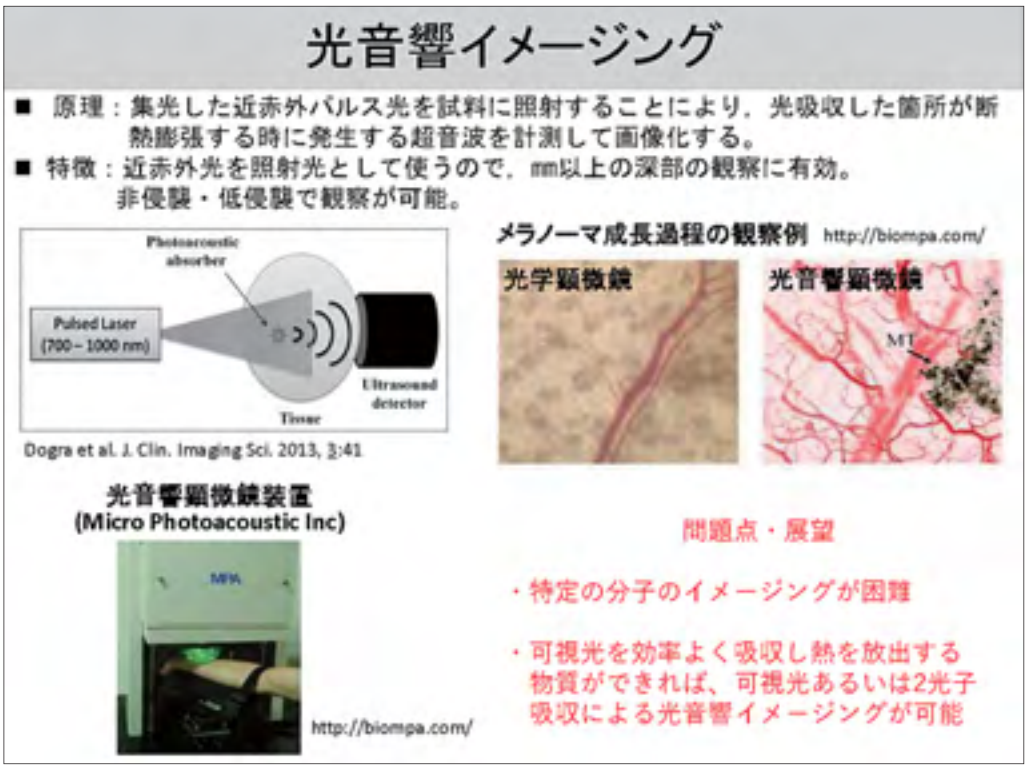

図 3.4.4　光音響イメージングによるメラノーマの観察

超解像蛍光イメージング法を図 3.4.5 に示す。原理は主に 2 種類で、1 つは 1 分子蛍光イメージング法で得られた蛍光輝点の分布から重心位置を計算によって求める方法。もう 1 つは、パターン化された照明と色素の光プロセスを利用する方法がある。前者に基づく方法として PALM (Photo-activated localization microscopy) や STORM (STochastic Optical Reconstruction Microscopy) などが開発されている。一方、後者の例として STED (Stimulated emission depletion) や RESOLFT (REversible Saturable Optical Linear Fluorescence Transitions) などが挙げられる 。電子顕微鏡に肉薄する 10nm 以下の空間分解能が達成されているのみならず、電子顕微鏡ではなし得ない生きた状態でのイメージングが可能である。例えば、共焦点顕微鏡では空間分解できない核膜孔複合体が、1 個 1 個、核膜孔の中のあるタンパク質がどこにあるのかまで、イメージング可能である（図 3.4.5）。問題点としては、生きた細胞内の微細構造をイメージングできるものの、酵素反応や、イオンの流れなど、細胞の機能に直結する現象を超解像することが出来ないことがあげられる。さらに、最大の問題点は非常に高い光毒性である。一般的に超解像イメージングには kW/cm² から MW/cm² 程度の極めて強い光を照射する必要があり、これによって細胞に大きなダメージが生じるため、長時間観察が困難である。仮に長時間観察ができたとしても光損傷によるアーティファクトを常に考慮に入れてデータを解釈する必要がある。この問題を克服するため、弱い光照射で高速に光スイッチングが可能な蛍光タンパク質が開発され、RESOLFT 法と併用することで、W/cm² 程度の弱い光照射での生体に優しい超解像イメージングが可能になった。

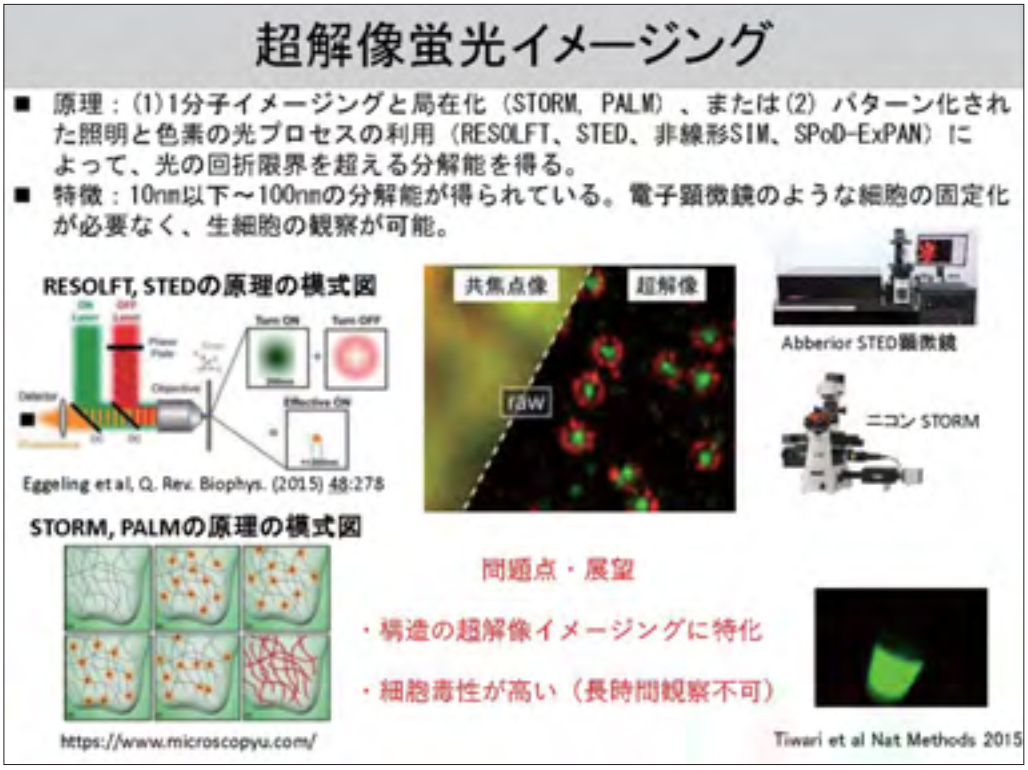

図 3.4.5　超解像蛍光イメージング

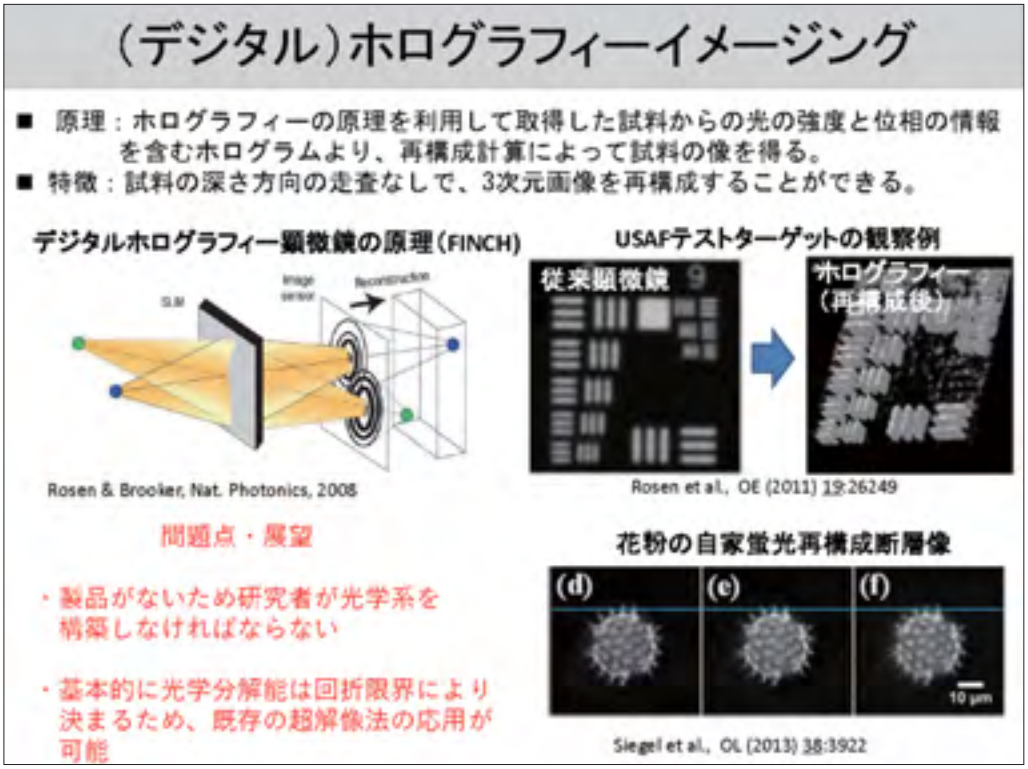

図 3.4.6　ホログラフィーによる 3D イメージング

昨今、3D イメージングの需要が高まりつつある。このために一般的には顕微鏡ステージや対物レンズを光軸方向に走査する手法が取られるが、図 3.4.6 に示すデジタルホログラフィーイ

メージング法の一種である FINCH 法を用いると、機械的な走査をすることなく 3 次元イメージングが可能となる。この方法は蛍光観察のみならず、励起光を必要としない化学発光や生物発光観察にも適用可能である点が大きな特徴である。基本的に光学分解能は回折限界によって決まるため、上述した超解像法を取り入れれば 3 次元の超解像イメージングを高速に行うことが可能になると考えられる。

化学発光、生物発光イメージングは、発光基質ルシフェリンが生物発光タンパク質ルシフェラーゼの酵素活性によって酸化されることで励起状態となり、基底状態に遷移する際に生じる発光を利用する方法である。蛍光観察のように励起光を照射する必要がなく照明光学系が不要であるため顕微鏡の構造が簡易化でき、光刺激により生理機能を操作する技術であるオプトジェネティクスとの併用も可能である。近年、高光度化・多色化された発光タンパク質が開発され、1 分子から、単細胞、個体レベルまでの多階層観察が可能になりつつある（図 3.4.7）。

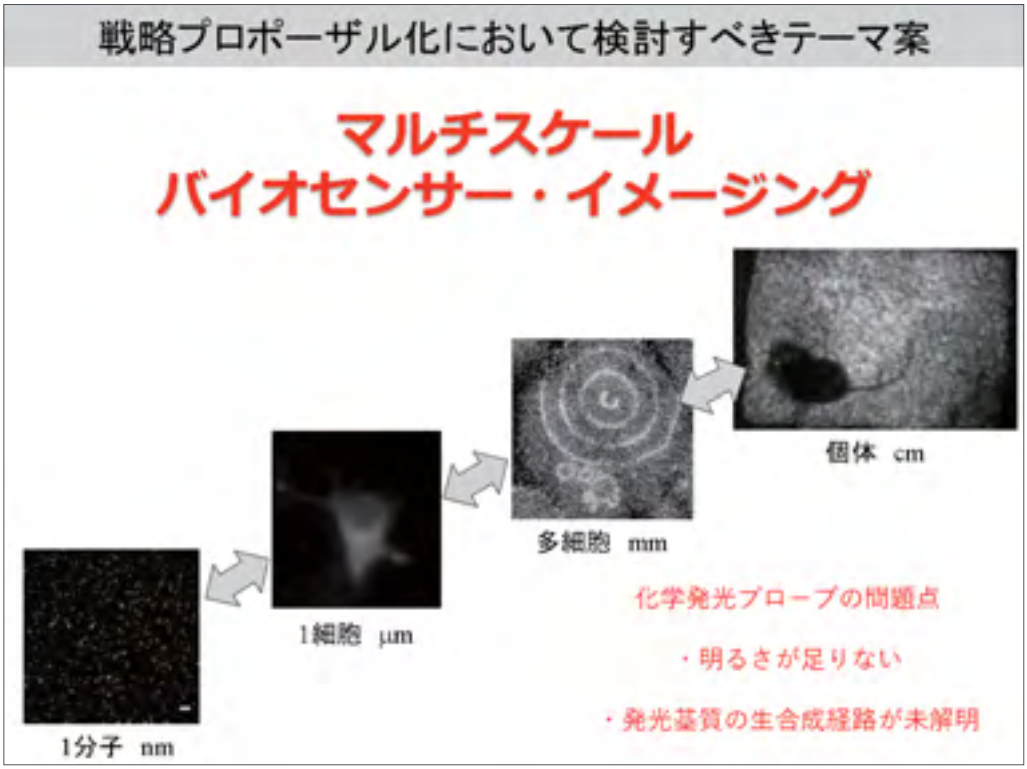

図 3.4.7　化学発光イメージングとテーマ案

化学発光による 1 分子イメージングは基質代謝を伴うため、常に新しい発光基質が供給されることから長時間の 1 分子イメージングを潜在的に可能にする技術であると考えられる。しかしながら、現状の発光タンパク質は実時間レベルの 1 分子観察を可能にするだけの発光シグナルを有しない。発光タンパク質の基質代謝回転速度を高めたものの開発が待たれる。また、現状は発光基質を試料に添加してイメージングを行っているが、発光基質の生合成経路が解明されれば、発光基質合成に必要な遺伝子群を細胞導入することで、自発的な発光が実現される。この技術的波及効果は大きく、蛍光観察による生体深部観察で必要となる光ファイバーの導入が不要となる、長時間発光観察における基質の継続的灌流が不要になる、などを含む様々な問題点を解決するものと期待される。

【質疑応答】

Q：例えばSHGイメージングなどで外から光を当てる場合に、見たい場所まで光は入っていくのか。また、蛍光などの光が測定対象から出てくる途中で、自己吸収のプロセスで光が吸収されたりすると思うが、そういうことによる障害というのはないのか。

A：障害はある。今、2光子顕微鏡で組織深部まで見られるという表現がされているが、見ているのは可視光の蛍光なので、光が外に出てくるまでに吸収・散乱されるという問題が相変わらず残っている。従って、やはり化学発光、生物発光プローブとして、近赤外、あるいは赤外を出すようなものを開発することが望ましい。

Q：近赤外光は生体に吸収されないだろうが、赤外光になると、水の吸収などがあるのでは。

A：「水の窓」つまり水による光吸収の一番少ない波長領域に発光波長を有するプローブをつくることが必要である。

Q：最近は電子顕微鏡を使って、誘電率などを利用して水中観察をするという方法も出てきている。こうした技術が、今後どうイメージングに活用されるか。

A：質問の例とは異なるが、電子顕微鏡と蛍光顕微鏡を組み合わせて使うことで、ミクロレベルからナノレベルまでの空間階層を超えたイメージングがなされている。その延長上にある技術という意味で、細胞内の誘電率の分布を測定するといったことは十分やっていく価値があるかと思われる。

Q：発光観察で、1300 nmくらいから上の波長が見えはじめるとまた違う世界が出てくると思う。これはディテクターの問題だが、ディテクターの進歩に関してどう考えているか。

A：既に1300nm以上の波長を検出可能なセンサは製品化されている。センサ技術はめざましく発展していることから、1300nmあるいはもっと長い波長についてハイスペックなのが出てくると楽観視している。

Q：イメージングというと、対象の分子を決め打ちして見るということで、その網羅性を犠牲にしているところがあるように思う。たくさんの色のプローブを開発されているが、だいたい何種類のものが同時に見られるようになっていくのか。

A：それはスペクトル分解能の問題である。例えば、吸光イメージングでスペクトルをとることができれば、そのスペクトルの形状からかなりの数の分子を同定することが可能になる。それに加えて、Brainbowという方法があり、数種類の蛍光分子の発現量に応じて色が変わる仕組みである。従って現在既に開発されている蛍光分子波長変異体を組み合わせると数10種類のものを同時に見ることが原理的には可能である。

3.5　単一細胞解析

石井　優（大阪大学）

私はもともと免疫学が専門で、個々の細胞がどう動くか、特に生きた状態でどう動くかということを研究している。単一細胞解析は今どういうことができていて、何ができていないか、どういう課題があるかということを紹介したい。

我々は主に多光子励起顕微鏡を使っている。これは、近赤外で深部を観察することに適している。また、非常に光毒性が低いので、生きたものを生きたまま、無侵襲とは言えないまでも、低侵襲で観察することができる優れたものである。

これまでバイオロジーでは、生体の切片を静的、in vitro で研究していたが、今は、組織を殺さずに生きたまま見ることができるようになってきている。最近の言葉で intravital というのが「生きたものをそのまま見る」という意味で使われるが、動的に、intravital で、その細胞たちがいる環境、組織の場を生かして、そのまま見るということをしている。この手の技術はどんどん進んできて、骨髄、皮膚、小腸・・・さまざまな臓器、組織を単一細胞レベルで、細胞の動きが追えるようになっている。免疫学をやっていると、教科書では、細胞がくっついて、このように動いていくという cartoon がよく使われる。従来の cartoon のバイオロジーから脱して、実際に real の世界を見る real バイオロジーへ、「cartoon から real へ」というのを標語として我々は研究している。

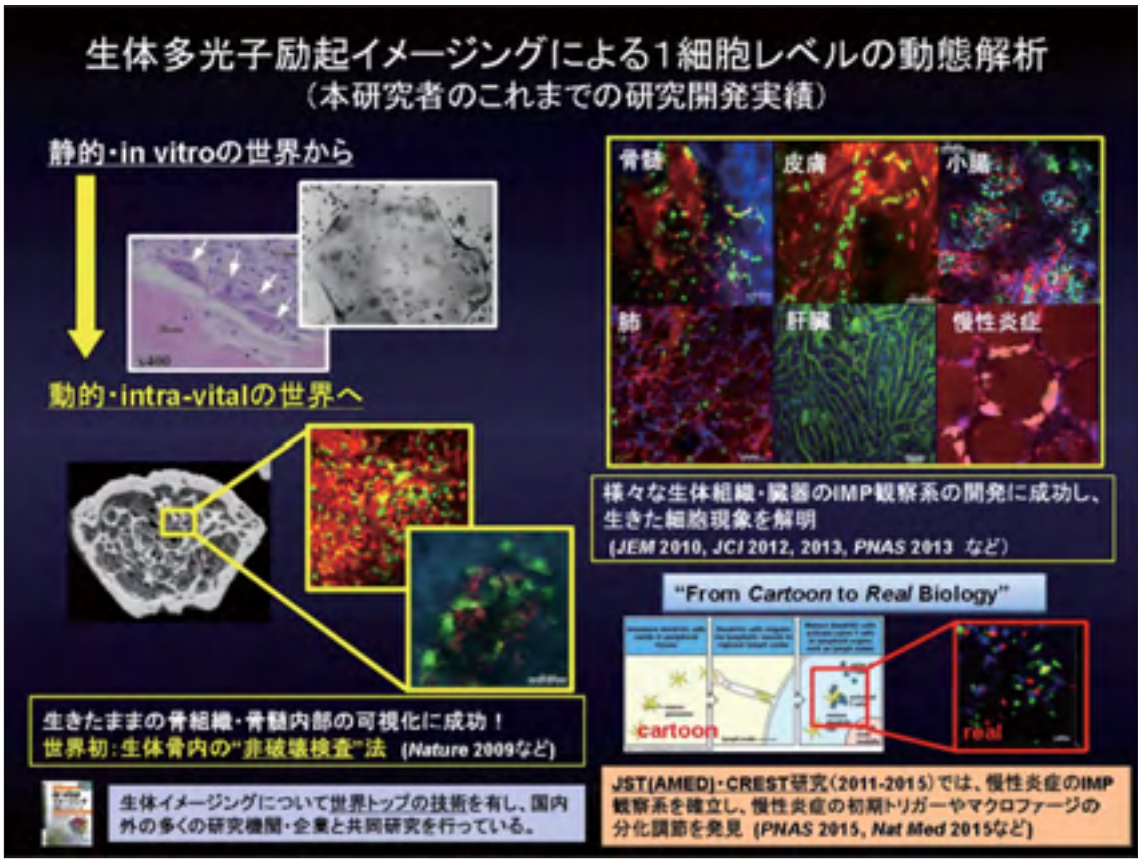

図 3.5.1　生体多光子励起イメージングによる 1 細胞レベルの動態解析

骨を壊す破骨細胞というものがあり、それが実際にどうやって骨を壊しているのか、これまでは全くわからなかったが、我々は、実際にこの細胞たちが骨を壊す場面を生きたまま見るということに成功している（図 3.5.2）。破骨細胞は、壊したり休んだりすることを繰り返しているが、骨の表面にいるある細胞が骨を壊すことを指令して、破骨細胞の形態変化を起こし、機能を変えて骨を壊させるということが分かってきた。

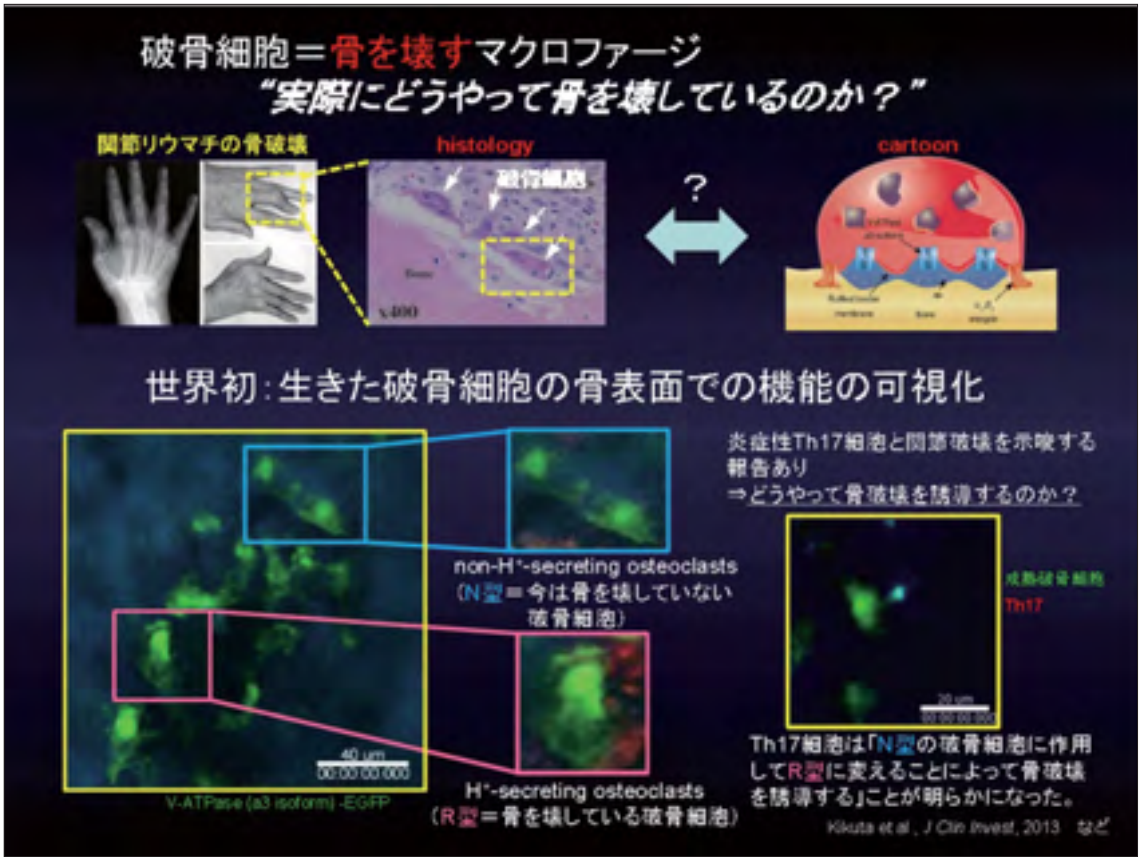

図 3.5.2　生きた破骨細胞の可視化

色々なものが生きたまま見られるようになってきて、この種の技術は本当に大きく進歩したが、産業化の観点からはさらなる活用が期待される。例えば、骨の破壊を抑える治療薬があるが、これが本当にどうやって効いているのかは意外と分かっていない。投与すると骨が良くなるから、効いているのだろう、ということである。実際に、ある薬は、この骨を壊す破骨細胞を殺す。別の薬は、細胞を殺しはしないけれども仕事を止めさせる（図 3.5.3）。こういうことは、生きたまま見ることができてはじめて区別できるので、これができないと、薬が実際にどう効いているのか分からない。今、さまざまな分子標的薬というものが注目されて、いろいろなものがつくられている。その評価には、臓器、組織レベルで、臨床試験などのデータがあるが、本当に生きた細胞や生きた組織にどう効いているのかというデータはほとんどない。そういう意味で、イメージングの技術は基礎研究のツールとしてだけでなく、in vivo 薬理学（生きた状態で、細胞と組織を観察して、そこに薬剤がどう効くかを追跡する学理）のツールとして、産業化という意味でも大いに注目されている。

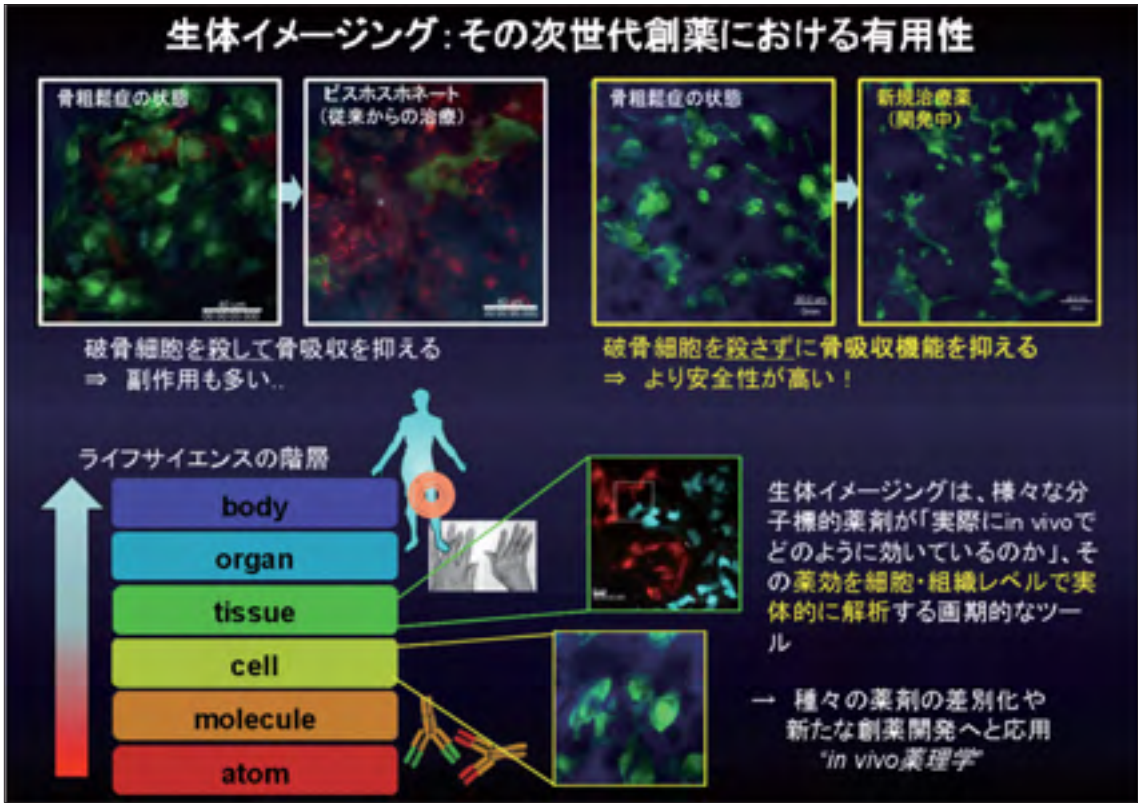

図 3.5.3　次世代創薬におけるイメージングの有効性

図 3.5.4 は、私が今、CREST でやっている研究である。イメージングというのは、細胞・組織が生きたまま観察することにはいいのだが、侵襲なく観察できるということは、これらの細胞を採ってきたりすることはできないというデメリットでもある。ある細胞を誘導すると細胞の動きが変わるというときに、細胞の形態や動きが変わっているのをイメージングで見ることはできても、細胞内で遺伝子発現が変わっていく変化を捉えるところには手が届かないというのが大きな問題点である。どのようにして遺伝子発現が変わっていくのか。この場で遺伝子発現を見ることができればいいのだが、なかなか現実的に難しいので、動きのある細胞にタグ付けをして、色を変えて、後からトランスクリプトーム解析するような技術が確立できないかと考えている。1 つの例として、TIVA プローブといって細胞に光を当てると細胞のポリ A で吸収して、ビオチンなどをとってくるようなことができるものがある。われわれはこういう技術をイメージングと融合することによって、注目する細胞のトランスクリプトを後で回収して、1 分子レベルで解析するようなことをやろうとしている。こういったプローブはなかなか良いものがないので開発の余地がある。

よく Seeing is believing というが、私はそうは思っていない。イメージングは結果をいかに解析するかが重要である。しかし、実際に得られた画像をきちんと定量化、数値化して解析する技術は遅れていて、これを進めていくには、情報科学的な解析で客観的にデータ化していくことが必要だと考えている。

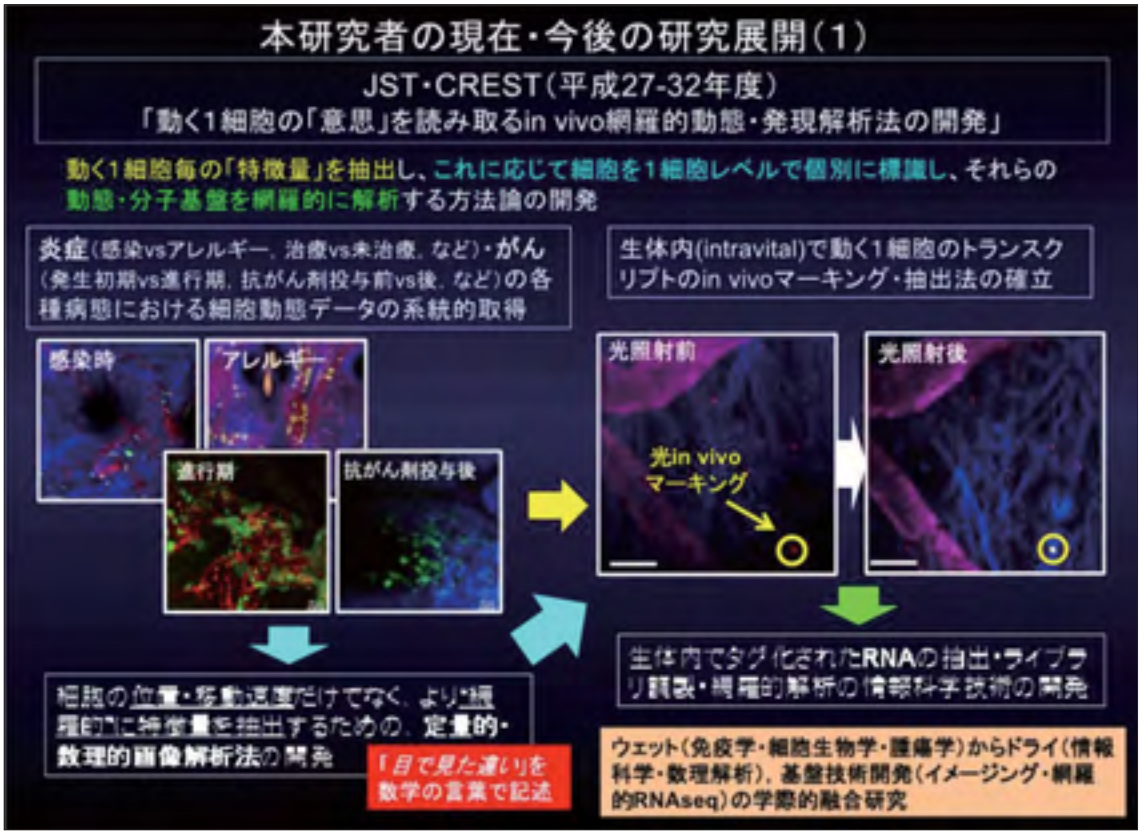

図 3.5.4　CREST 研究「動く 1 細胞の意思を読み取る in vivo 動態発現解析学」

また、我々は、生きた個体の中で生きた細胞の動きを 1 細胞レベルで詳細に追うという解析を、ヒトに応用したいということで、どう染色するか、深さをどうするか、いろいろな課題がある中で研究を進めている。図 3.5.5 に示すように、医療用の 2 光子励起顕微鏡をつくって「切らない生検」を目指している。生検というのは 1 回やったら終わりであるが、こういう方法が実現できれば経時観察ができる。このような新しい顕微鏡開発、イメージング技術開発というのが、特にヒトへ応用していくようなときに、大事ではないかと考えている。イメージングの視野は非常に狭いので、さまざまなモダリティーの観測技術を融合させて、「木も見て森を見る」ような、マルチモーダルというのがイメージングでは重要になっていくのではないかと思う。

今の顕微鏡というのはもう 100 年前にほぼ完成していると言われているが、今、特に生きたものを見られるようになったことの意味は大きい。生きたものが見られるからこそ、動きが追える。動物というのは「動く物」と書き、動きが本質なのであるが、動きというのは意外とこれまで解析できていなかった。動く前と動いた後を見て、たぶんこう動いていただろうと想像していたわけだが、今では「動きそのもの」を見ることができるようになったというのが非常に大きな進歩だと思っている。

1 つ提案したいことは、今、イメージングでやっているのは基本的には「動き」「位置」「形態変化」を追うことであるが、もっとさまざまな情報、特に、見ている細胞のさまざまな発現情報を取り込むような、新しいプローブを開発することである。そういうナノプローブを使って、あるいはさまざまなバイオプローブをつくって、もっともっとハイコンテンツ化を図っていくことが大事なのではないか。そういう意味で、ナノテク材料科学の先生方とのコラボレーションが重要になってくると考えている。あとは、人工モデルシステム、Synthetic Biology との融合、ロボティッ

クスによる自動化や、評価系としてのイメージングも重要である。イメージングをさらにハイコンテンツ化するというところで、ナノシステムとの融合を図っていきたいと思っている。

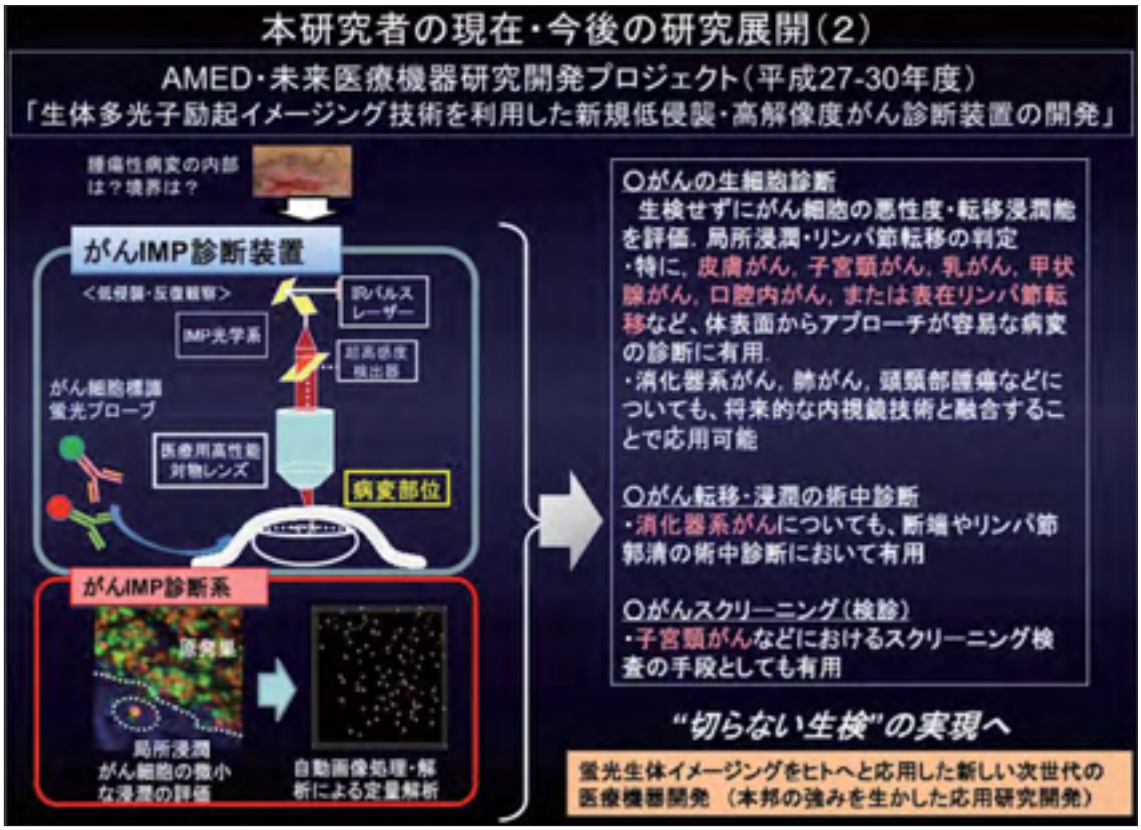

図 3.5.5　生体多光子イメージング技術を利用した低侵襲がん診断装置

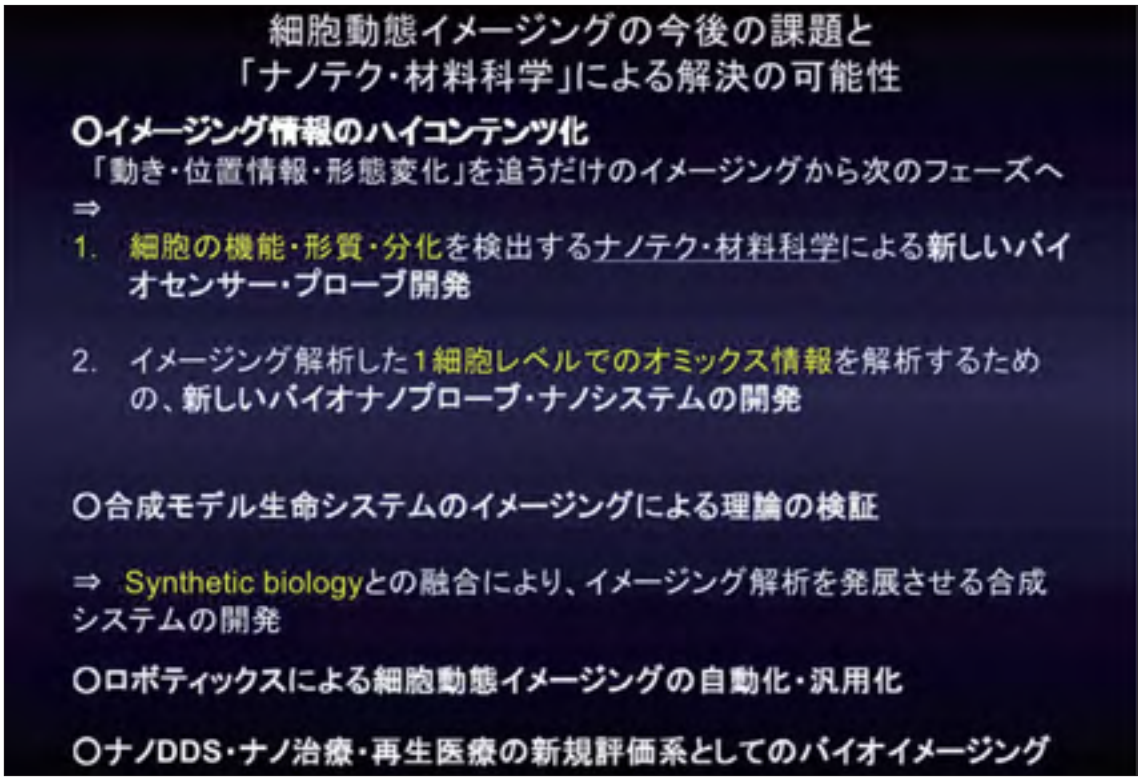

図 3.5.6　細胞動態イメージングの課題とナノテク材料科学による解決の可能性

戦略プロポーザルのテーマ案としては、やはり動きが見られる、ダイナミクスが見られるということが特にこれから重要になるので、「バイオナノ・ダイナミクス」「バイオナノ動態科学」というものを提案する。これまでバイオロジーというのは形態学がベースで、動態学という言葉はまだないのだが、さまざまな機能プローブを合わせながら挑戦できればと思っている。

【質疑応答】

Q：シグナルを出している細胞からRNAを抽出するときに「ポリAタグで採る」という話があったが、どうやるのか。また、今、実際に「その細胞のみを取り出すのは難しい」という話もあったが、どういう特定のイメージングをしている中で、シグナルを出している細胞を取り出す技術が考えられるのか。

A：TIVAプローブを投入した後、注目する細胞だけに光刺激をすると、注目する細胞の中だけでTIVAプローブのポリU部分が外れて、ターゲットする細胞のRNAのポリAにくっつく。くっついたプローブにビオチンが付いているので、これをプルダウンして取ってくることができる。あわせて、プローブにはCy5・Cy3が付いているので、光刺激で色も変わる。したがって、2段階でやっていて、注目した細胞に光を当てると色が変るので、色が変わった細胞をFACSでソートして取ってきて、その中のRNAをプローブに付いたビオチンで引っ張ってくるというようなことをする。今は注目する細胞にいちいち光を当ててマークすることを手動でやっているが、できれば最終的に自動化して、ある特徴的な動きをする細胞だけを自動でマーキングするようなもの、光刺激して与えるようなことができれば良いと考えている。

Q：非侵襲での1細胞イメージングというのはどの辺までいっているのか。皮膚に超音波プローブのようなものをピッと当てると、1細胞で見ることができるような、そういう時代というのは来るのか。

A：臓器、組織によるが、例えば皮膚であれば現在でもまったく何もする必要がない。皮膚の炎症のイメージングは、皮膚に水をポトンと落として、そこの上に対物レンズを落とすだけで、何も切らずに見ることができる。

Q：その奥の方だとどうなのか。

A：奥のほうは、皮膚を通して見ることは難しいので、腸管などの腹腔臓器は、腹壁に少し穴を開けて、ガラスの窓を埋め込んで、窓越しに見たりする。骨の場合は、表面の皮膚を少しだけ剥いで、骨膜は剥がさないでそれを見る。

Q：原理的に、切らないで体の奥まで見られるようになる可能性はあるのか。

A：深さ方向のイメージング技術が向上すれば、ある程度見られるようになると思う。皮膚と骨の場合には、硬さが違うものが重なっているので、それを通して見ることは難しいが、ある程度のぼやけた像であれば、それなりに見えてくると思う。

Q：情報科学との融合が重要であることに言及されていたが、実際にどの程度進んでいるのか。また、情報科学を専門としている方々にとっては、何が研究課題、チャレンジ課題なのか。

A：例えば、変な動きをしている細胞と動かない細胞があって、これをどう区別するかというソフトをつくった。また、細胞が「混ざっている」「混ざらない」というのをどう評価するかということで、混在度を評価する特殊なソフトもつくったりしている。これは阪大の情報科学研究所の先生達と組んでやっているが、彼らはもともと生物学のバックグラウンドはない。彼らにとっても「情報科学系の開発として面白い」と思ってもらえたので、今、組んでやっている。片方が片方のやったものを使うというのではなく、それぞれにとって面白い研究テーマを設定してやっていくということが、この分野ではできると思っている。

4.　生体組織・個体レベル

4.1　全脳・全身ー細胞解像度イメージング

上田　泰己（東京大学／理化学研究所）

新印象派の画家スーラの点描技法による絵画は、遠くから見て滑らかな色調や形でありながら、近寄ると不連続で鮮やかな原色から出来ている。同様に我々の体も離散的な部品でできており数も多く種類も多いため、なかなか理解することが難しい。しかしながら細胞の発見から350年程経ち、技術革新とともに全細胞を解析できる時代に入ってきている。全細胞解析が実現できると次の時代に進めるのではないか。

マウスのような30gの小動物には最大300億個程の細胞があるといわれており、これを全部解析して細胞の種類や状態を解読することができれば良いが、なかなか難しい。しかし、2014年に我々が「Cell」誌に発表したCUBICという透明化試薬を使い、個体を固定化後に約2週間浸けておくことで、マウス全身の透明化を実現した（図4.4.1）。この方法により顕微鏡で全身を1細胞解像度で観察することが可能になった。例えば脳や肺、心臓など様々な医学的に重要な器官に関してそれを構成する細胞を1細胞解像度で包括的に見ることができる。

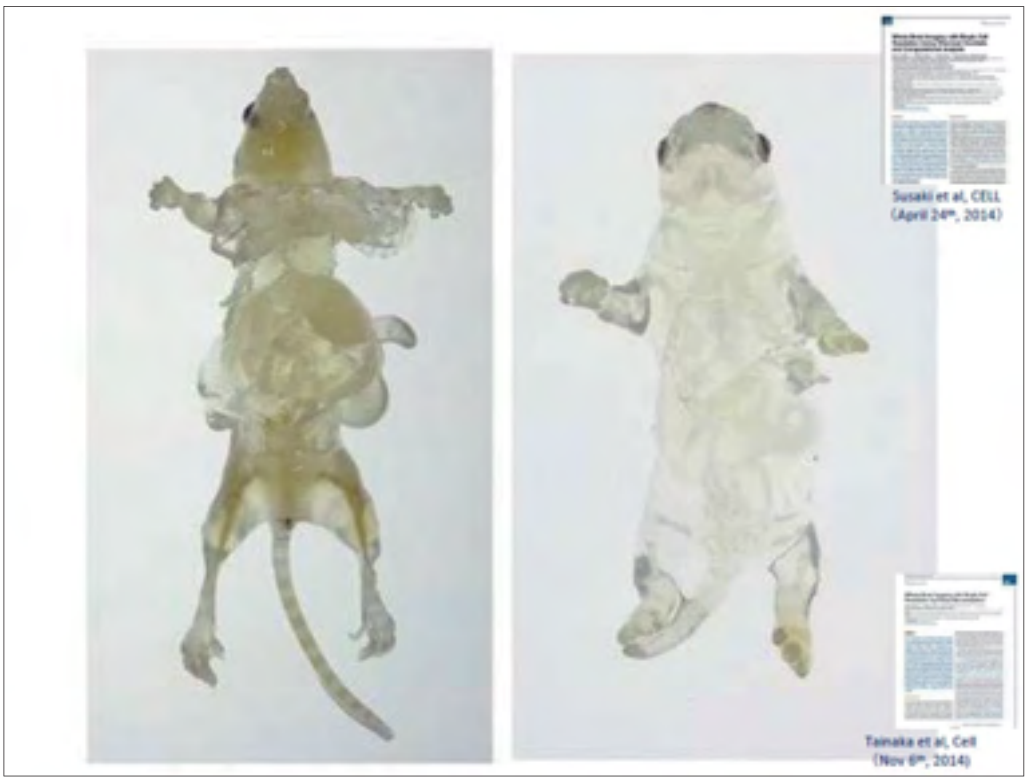

図4.4.1　全身透明化マウス

この分野は1910年頃に始まり、ドイツの解剖学者シュパルテホルツが有機溶媒による脱脂処理で生体中の物質の屈折率調整を行ったのが最初である。屈折率が高い脂質は取り除き、水は少し屈折率が高い物質と置き換えて、全体をタンパク質の屈折率に合わせることで光の散乱を抑えて可視化するという原理である。もう1つの原理として、生体の中にある様々な色素を

取り除くものがある（図 4.4.2）。

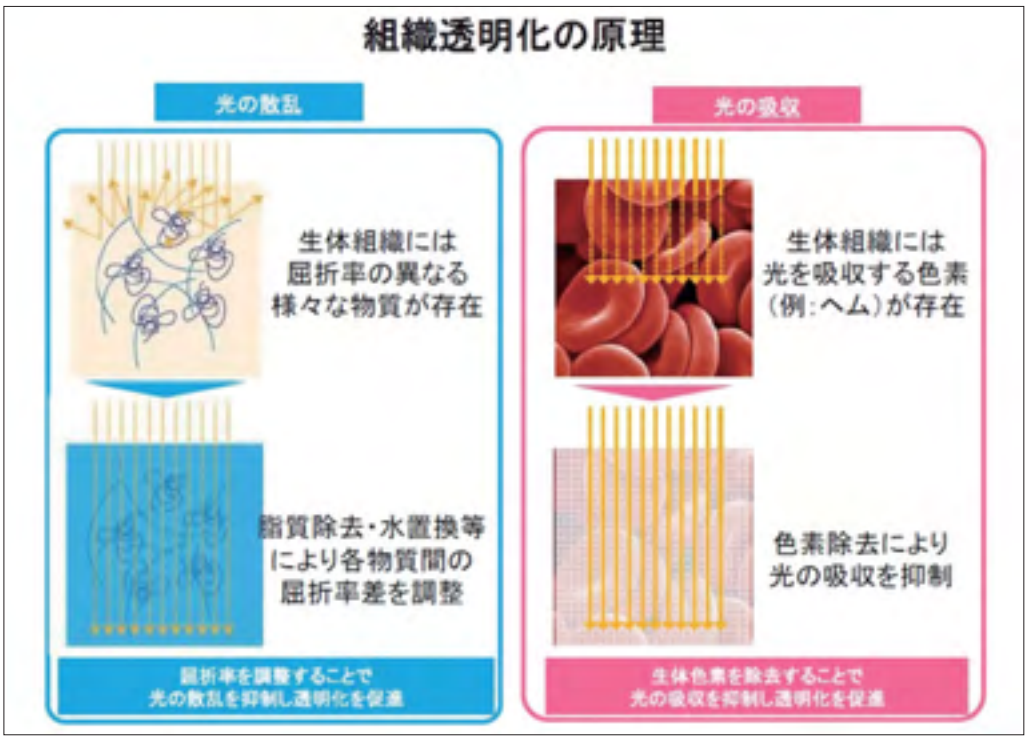

図 4.4.2　組織透明化の原理

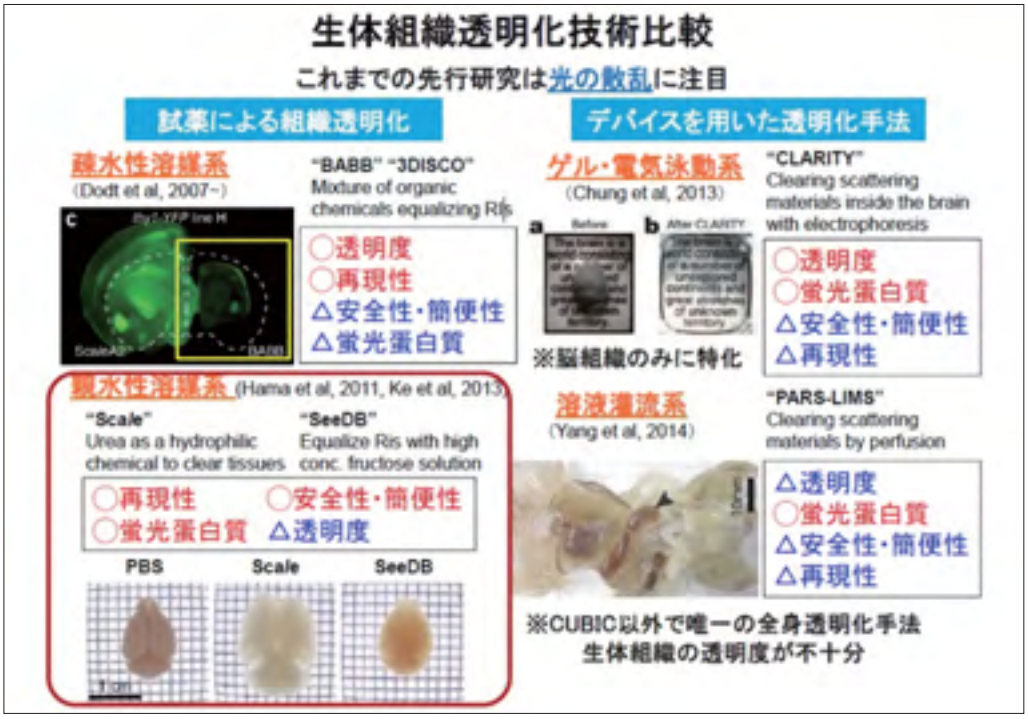

図 4.4.3　生体組織透明化技術比較

生体組織透明化の分野は主として屈折率調整に基づいて進んできた。有機溶媒を使うもの、糖など親水性の溶液を使うもの、さらに生体組織をゲルに固定して、電気泳動をするという方法も開発されている（図 4.4.3）。我々は親水性の溶媒を使ったが、透明度がなかなか上がらな

いという問題があり、脳をすり潰してペースト状にして固定化し、ケミカルスクリーニングをする方法で新規の試薬を開発している。試薬の開発には日本でも著名な先生方が先行して取り組んでこられ、例えば理研 BSI の宮脇先生は尿素を使われている。我々はこの尿素に加えてアミノアルコールを使うと脱脂処理がかなり進むことを見出した。また、アミノアルコールが 2 番目の課題である色素を取り除くという性質も持っていることを発見し、温和な条件下でヘムを遊離できることがわかった。結果として、脳だけではなく様々な臓器に応用でき、個体全身、成体のマウスにも応用できることがわかった。これにより、肺胞 1 つ 1 つ、腎臓の糸球体を構成する 1 細胞の単位で解析することができた（図 4.4.4）。

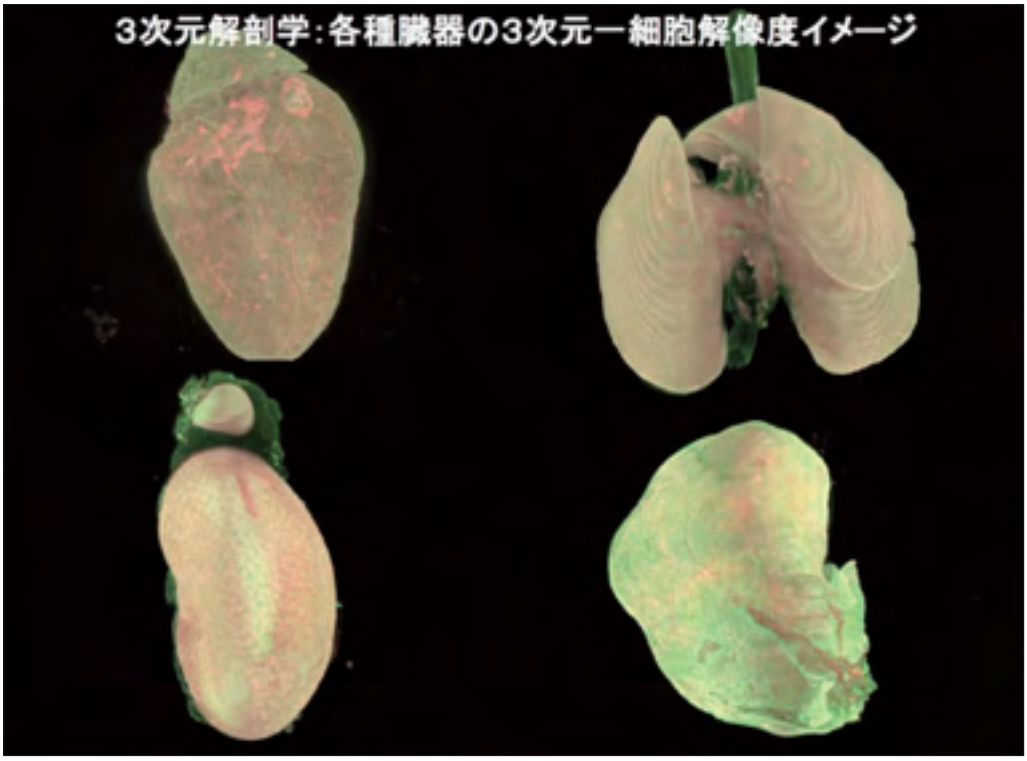

図 4.4.4　各種臓器の 3 次元一細胞解像度イメージ図

さらに、光シート型顕微鏡で横から光を当てて上から二次元画像を撮るという技術を使うと、高感度化、高解像度化、多画素化の進んだ CMOS センサーをフルに使って、3 次元のボリューム画像を高速に撮ることができる。また、マウスより 10 倍以上大きな小型の猿、マーモセットの脳にも適用可能である。ただし、このときはマーモセットの脳を入れられる顕微鏡がなかったので、半切しなければならなかった（図 4.4.5）。

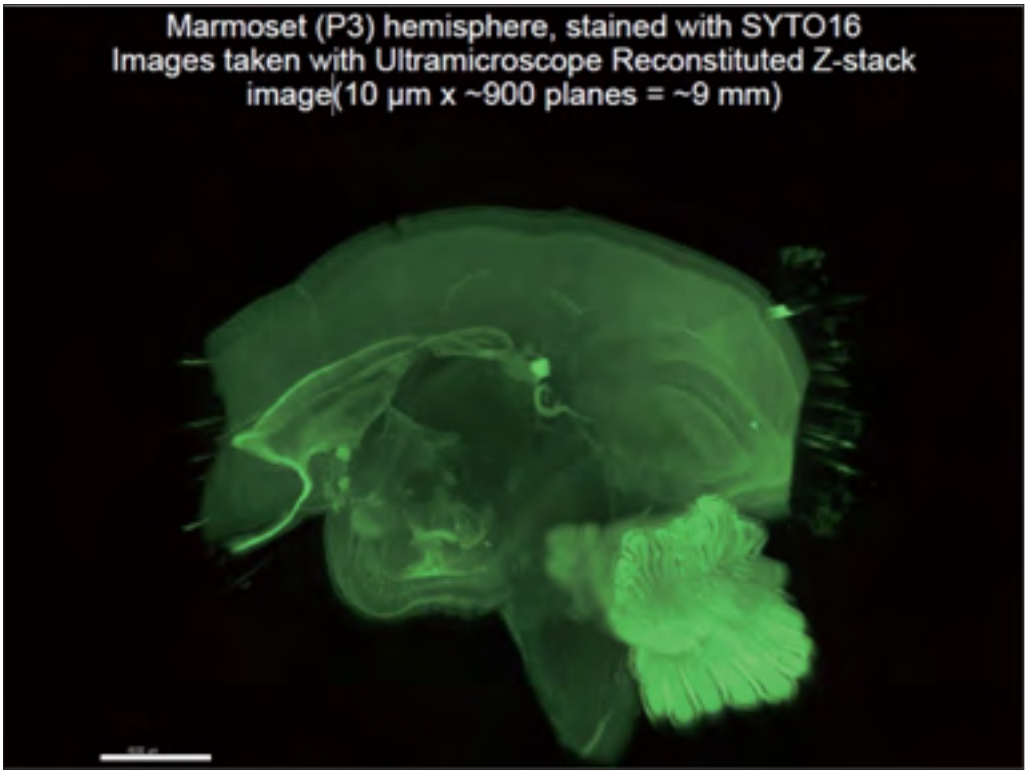

図 4.4.5　マーモセット脳の染色イメージング図

最近はさらに技術が進み、他の動物の全身透明化も実現のめどが立ち、ヒトの脳も透明にできつつある。例えば、MRI や CT と似たような形で、イメージングが可能となってきている。MRI や CT のように生きたまま見られないのが難点ではあるが、1 細胞解像度にそれほど難しくなく手が届くところが利点である。応用も少しずつできるようになり、例えばがんの転移を 1 細胞解像度で見るということもできつつある。また薬を与えたときの脳の反応を見ることができる（図 4.4.6）。例えば統合失調症状態にする薬物をマウスに飲ませたときに脳が過度に活性化する様子が、神経細胞が興奮すると発現する遺伝子（Arc）の制御領域の下流に蛍光タンパク（Venus）を付けて神経活動の積分のようなものを可視化することでわかる。画像解析を組み合わせると、薬物によって活性化している皮質領域と、薬物によって抑制されている海馬などを定量的に解析していくことが可能になっている。

また、細胞は小さいので見づらいが、脳がゲルに近い性質を持つことを利用して、脳をボリュームで 10 倍以上大きくする試薬をケミカルスクリーニングで開発している。脳を大きくすることで観察しやすくなったので、本当の全細胞解析を現在やろうとしている。核染色をして 1 細胞解像度のイメージングを端から端まで行い、1 脳あたり 3 日間くらいかけて 14T（テラ）程度のデータを取り、画像の 1 細胞 1 細胞をひたすら数える。最近、マウスの全脳の細胞数がわかってきた。3 匹くらいほぼ同じ数値が出てきている。このような形で脳の点描化はできるようになった。他の臓器に関しても同じようなことができるであろう。

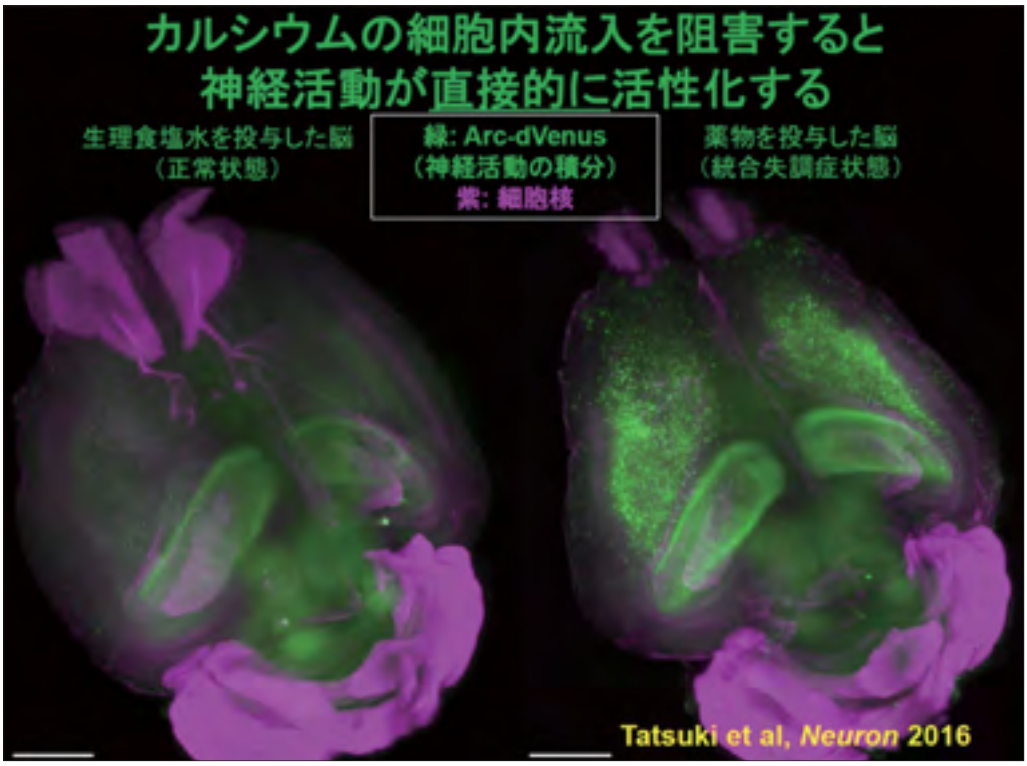

図 4.4.6　薬物投与前後のマウス脳イメージング図

今、ナノがバイオの領域に入ってきているので、今後は「ナノライフ」、最終的に「ナノヘルス・サイエンス」のような融合領域ができてくると良い。そのためには、バイオとナノの相互作用をしっかり測ること、生体の正常・異常やその反応を標準化していくことが必要不可欠であり、「バイオ・ナノ・インタラクション」のようなプロポーザルがあり得るのではないかと考える（図 4.4.7）。

図 4.4.7　ナノバイオからナノライフ、ナノヘルスへ

【質疑応答】

Q：イメージデータを情報科学的に処理することは可能だが、バイオの場合は実験ごとにベースラインが異なり解析が難しい。「反応の標準化」は具体的にどう想定しているか。

A：例えば、週齢が同じ個体の薬物反応について時間ごとにサンプリングをすれば、定量的にどの場所でどういう反応が起こっているかがわかる。バイオでは、ぶれはあるが、コントロールすれば、定量化、標準化が可能。例えば脳全体を細胞単位で丸ごとサンプリングして、データを取得すれば、MRI と同様に組織ごと、個体ごとの比較ができる。

Q：CUBIC 技術について、染色など問題点があれば聞きたい。

A：ヒトや猿はマウスに比べて 10 倍以上脂質が高いので、高パフォーマンスにする必要があり、それに対応する次世代 CUBIC が完成しつつある。ただし、染色については研究の余地があり、大きいと均一に染めることが難しく、挑戦的な領域と認識している。また、病理において持ち込まれる生検サンプルは、サイズが全く異なり、それも課題の 1 つである。

Q：全身透視化は「生きたままではできない」ということだが、全身ではなく一部分だけ、もしくはある短期間だけ、生きたまま透視化して調べることはできないか。さらに、ナノ粒子を使って薬剤を送り込み、その部分だけ透視化するなどできないか。

A：屈折率調整で表層なら可能性はあるかもしれないが、現状では高濃度溶剤に漬けるので細胞が死んでしまう。生体の透明化は夢の技術として、20 年後を目指して果敢にチャレンジしたい。

Q：透明化して全脳の細胞数を数えるとき、あるいは遺伝子発現について見るときに細胞の核を染色したものを見ているが、細胞には様々な形状や大きさがある。脳をエクスパンジョンすることで細胞の形態まで見られるはずであり、細胞を数えるだけではなく、そういう情報を得ることで新たな展望が出てこないか。

A：たとえば Thy-1 でファイバーが 1 本 1 本あるところが見えはじめており、そのような、密で解析しにくい部分を画像解析で見ていくことにチャレンジしている。もともと回路を見たいという発想で進めているので、そこが次のターゲットと考えている。

4.2　植物

東山　哲也（名古屋大学）

生体組織･個体レベルのセッションの中の「植物」ということで､一体どんな話かと興味を持っておられると思う。5 年半前に始めた ERATO 東山ライブホロニクスプロジェクトでは、基本的に植物を材料として用いて「顕微鏡下で自由自在に」ということを達成するために、「ナノ工学グループ」を設定し、ラボ内にイエロールームを設けて様々なマイクロデバイスを使って研究を進めてきた（図 4.2.1）。

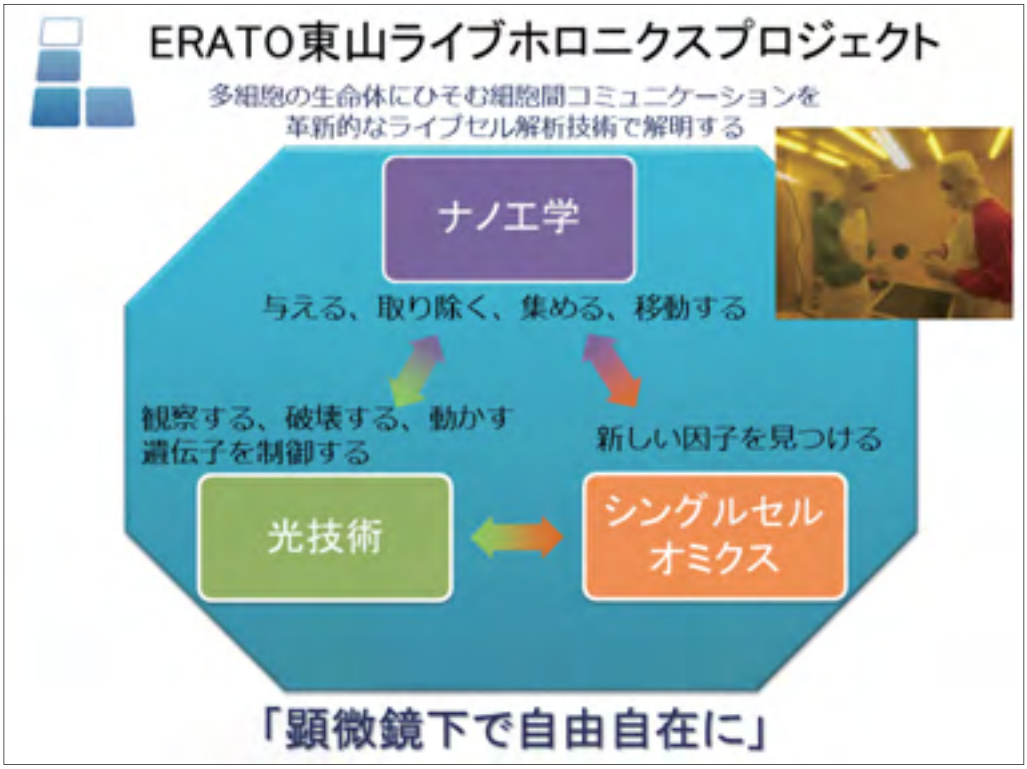

図 4.2.1　ERATO 東山ライブホロニクスプロジェクト

プロジェクトの開始当時、世界を見渡しても、植物科学に対して MEMS のマイクロ流体デバイスを用いた解析が行われた例は非常に少なく未開拓の分野であった。世界でも 2 ～ 3 例程度で､デバイスに根を入れ､常に見たい部分を顕微鏡下で捉えながら物質を与えて解析するもの、あるいは、花粉から受精のために伸びる管に対して、ピンポイントで植物ホルモンやイオンを与えて調べるものなどであった。

MEMS は基本的に医学と工学の連携で進んできたと思うが、我々の ERATO プロジェクトで様々に用いたところ、植物科学とも非常に相性が良いことが分かった（図 4.2.2）。例えば、花で起こる生殖を調べるために行った解析について後で紹介する。また、植物は胴体部分を真二つにして、上下で異なる植物を接続することができるが、それをマイクロデバイスを使って並列的に行うことができる。これは特許を取得してベンチャー企業を立ち上げようとしているところであり、主要プロジェクトの 1 つになっている。あるいは、植物と微生物の相互作用を定量的に調べるという生物間コミュニケーションについてもマイクロデバイスは非常に有用であ

る。ナノ工学グループを設定したことで、ERATO らしい異分野融合のプロジェクトを展開することができた。

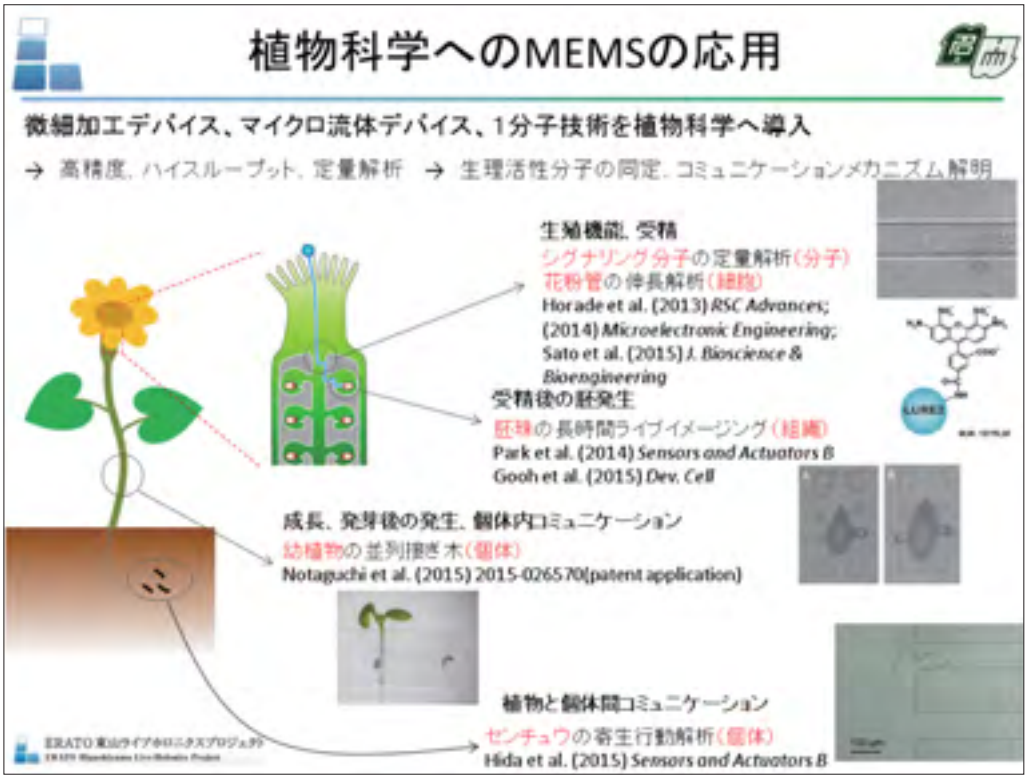

図 4.2.2　植物科学への MEMS の応用

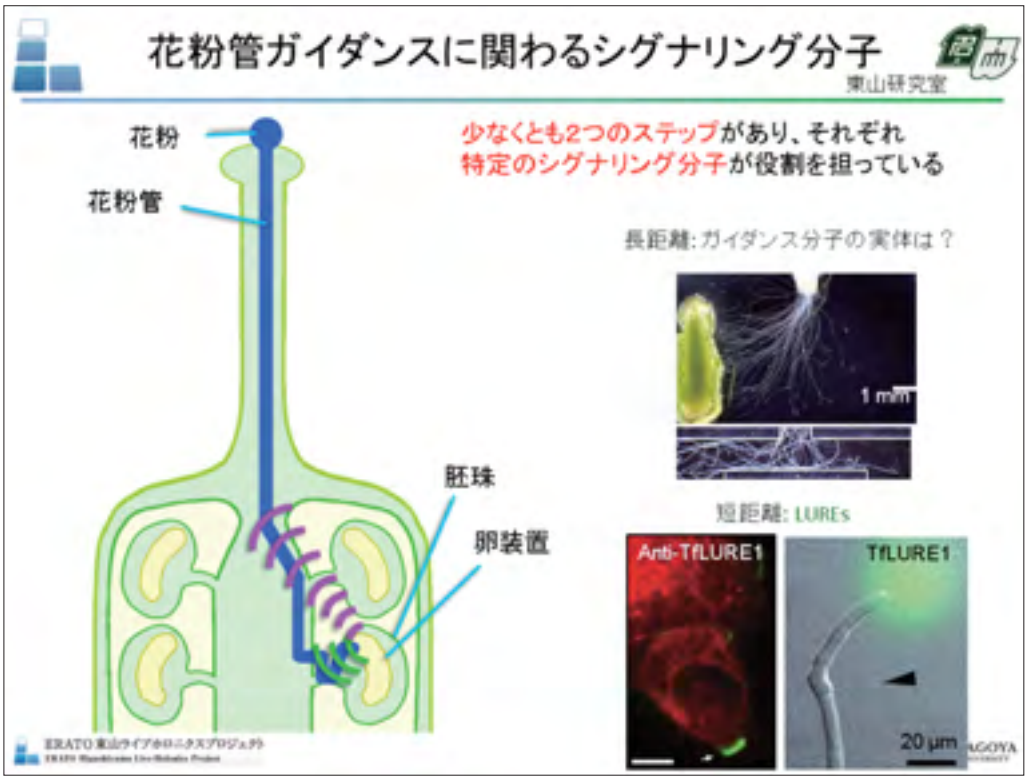

図 4.2.3　花粉管ガイダンスに関わるシグナリング分子

研究の内容をいくつか紹介する。植物の花の中では花粉から管が伸びて、卵のあるところまで行って受精が起こる（図 4.2.3）。この管がどうやって卵を見つけるかという問いに対して、卵から出る誘引物質として短距離で働く LUREs というペプチドが同定されていたが、もっと長距離で働いて花粉管を引き寄せるものがあると言われており、マイクロデバイスを使って調べた。図 4.2.4 では花粉管が伸びたところに分かれ道があって、左側にメスの組織を置いてある。花粉管は全部左側の組織に向かい、長距離のガイドがあることが分かる。この研究におけるマイクロデバイスの利点は、生理活性分子の活性を定量的に調べることができた点にあり、花粉管の 1 本 1 本の挙動、細胞の挙動を見ながら分子を追うことができた。

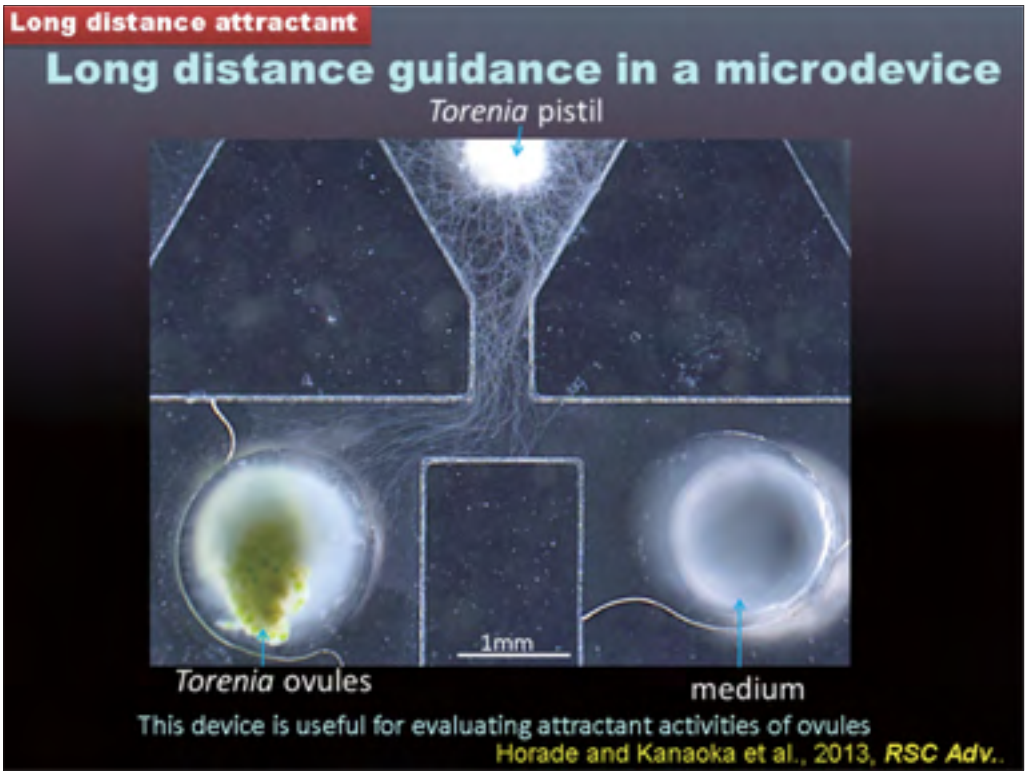

図 4.2.4　マイクロデバイスでの長距離ガイダンス

また、マイクロデバイスはイメージングに対しても効果的である。例えば、短距離で花粉管を誘引する分子について、受容体の研究が進んでいる。図 4.2.5 右側の図は受容体の 1 分子イメージングで、受容体 1 個 1 個が花粉管の先端にあるのが見える。ここに誘引物質がどう作用して、花粉管が曲がっていくかを観察することができる。図 4.2.5 左側の図では、非常に細い通路から短距離の誘引物質が出てきて、花粉管が入り口を探して入る様子が見られる。このように、花粉管が伸びても顕微鏡の焦点がずっと合い続けるように空間を制御することは、マイクロデバイスがあって初めて実現できる。また、もっと大きな組織を対象にする場合、育ち始めている種子の中で受精卵がどう分裂していくかを見るときにも、組織の保持という点でマイクロデバイスは非常に重要である。ナノレベルの加工技術を用いて、幅広い階層のデバイスを作って、受精卵が種子の中で育つ様子も初めて捉えられている。

ERATO プロジェクトとして異分野の人たちが 1 つ屋根の下で研究することで、ブレークスルーを生み出すことができた。現在では、日本の植物科学とマイクロデバイスの融合研究は、世界の中でもかなり進んでいる状況にあると言える。

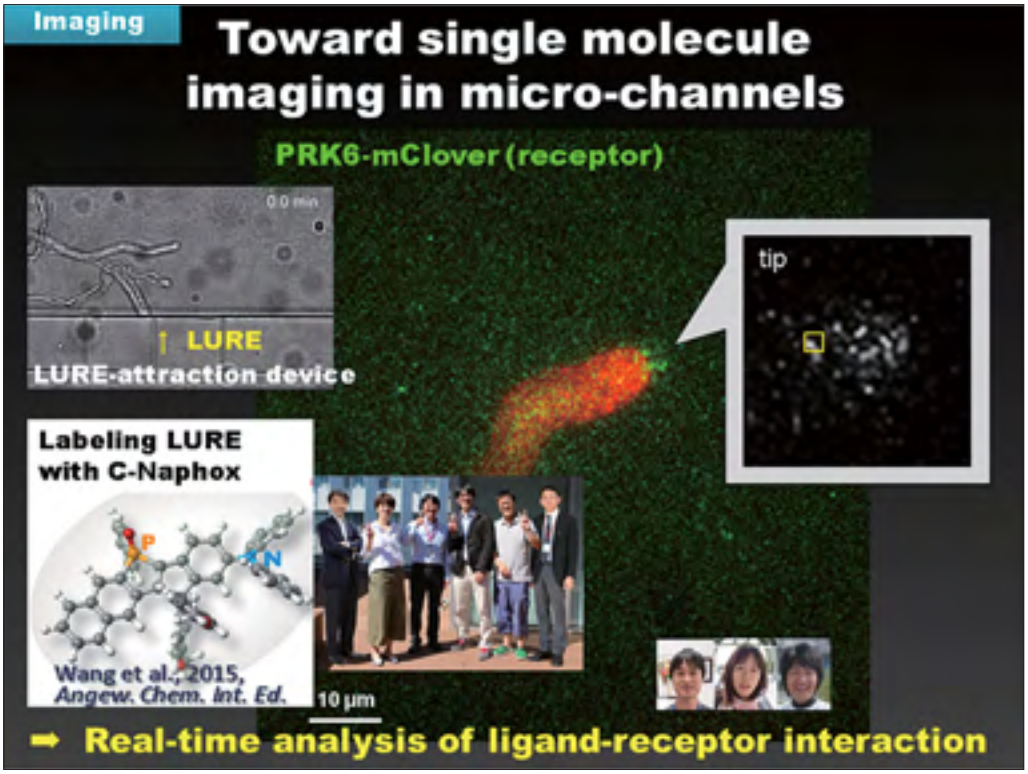

図 4.2.5　マイクロチャンネル中の 1 分子イメージング

図 4.2.6　植物科学への MEMS の応用　まとめ

もう 1 つの流れとして、植物科学と有機合成化学が大きく近づこうとしている。名古屋大学に新しく出来た ITbM（Institute of Transformative Bio-Molecules）という WPI で運営され

ている拠点では、化学と生物学を一緒にやろうということで、植物のケミカルバイオロジーが1つの大きな柱になっている。他にケミカルクロノバイオロジー（化学時間生物学）、ケミストリーエネイブルなライブイメージにも力を入れている。

また、名古屋大だけでなく、理研にも環境資源科学研究センターが新しく発足し、ここでも植物学と化学、有機合成化学といった分野の人たちが非常に近いところにいる。こうした流れは、日本における遺伝子組み換えに対する非常に大きな障壁が要因となっていて、世界の中でも特に日本で見られる特徴的な動きだと思う。

新しいキーワードとして、「プラントナノ DDS」を提案する。これまで、例えば農薬というと、植物に感染する微生物に対する薬だったが、我々は色々な化合物を開発して、植物の機能そのものを制御できるようになってきた。今はスプレーで全身にかけるといったことしかできないが、適切な分子を適切な場所にターゲットして届けることができれば良いと考えている。それから「4D 解析」というキーワードを提案する。イメージングでは、マイクロデバイスとの融合によって、どのスケールにおいても時間軸がプラスアルファになる。マイクロ流体デバイスを用いることで、時間と空間の制御が非常に精密にできることを実感しており、3 次元に時間軸を足した「4D 解析」が重要であると考えている。

【質疑応答】

Q：プラントバイオロジーとマイクロデバイスで応用につながるようなものはできるか。

A：1 つは創薬、生理活性分子を見つけるのに非常に役立つ。創薬というキーワードの下、植物だけでなく色々やっていける。ハイスループットにもなる。見たい現象を見られる状態にしてスクリーニングする必要があるが、我々もかなりライブ解析を進めてきたので、それが役立つはずである。

Q：植物の応用としては食べ物や環境がある。植物細胞をプラットフォームとするセンサ開発が出来るのではないか。植物には環境にセンシティブなレセプターがいろいろある。

A：確かにその通りである。今はそこまでは進んではいないが、植物細胞は動きが無いので、積み上げていきやすい面もある。

Q：農作物を作る上で重要なのは植物が病気にかからないことで、病気で田や畑が全滅するような状況を解析するための方法論は、この研究の延長上で有り得るのか。

A：ラボメンバーの 1 人が、そうした案件を立ち上げているところである。植物は見ただけではどういう状態にあるのか良くわからない。そこで、植物から葉っぱ 1 枚を取ってきて、微量の師管液をデバイスに入れて、その場でリアルタイムに状態を把握して必要な措置を取る。フィールドで植物の声を、デバイスを使って聞くということを目指している。

Q：植物は光感受性なので、蛍光観察をすることでパーターブを受けて内在の環境が変わってしまう懸念があるのではないか。今後もイメージングには蛍光を使うのか、あるいは他の方法を考えるのか。

A：植物であっても、自分が専門としている生殖は光の影響があまりない。また、赤緑青の光のうち、緑を除いても植物は正常に育つので、解析環境として育てる光と見る光を変える、緑あるいは赤外を使うなどすることはできる。

4.3　組織・生体イメージング

一柳　優子（横浜国立大学）

組織・生体イメージングの研究領域の動向と注目すべき科学技術について、自身の研究紹介を含めて述べる。研究動向を大まかに分類して、図 4.3.1 にまとめた。蛍光では、タンパクを使うもの、ジンクオキサイドを使うもの、量子ドットを使うものがある。また、新学術領域研究に「蛍光生体イメージ」がある。X 線は理研のライフサイエンス技術基盤研究センターなどで、放射線や PET などは、放射線医学総合研究所、東京大学薬学部などで精力的に研究されている。スペクトルによるイメージングは、3 次元的に見るものと複合的に見るものがある。この分野は成長市場であり、2025 年の市場規模 400 億ドルと言われている。

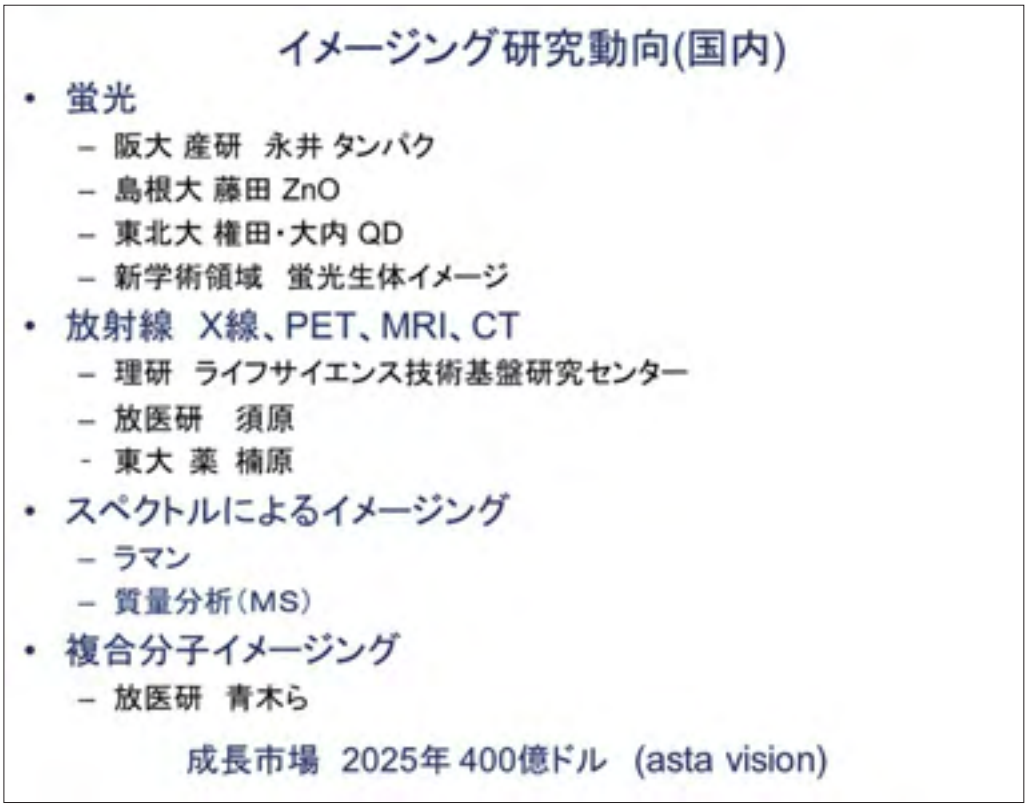

図 4.3.1　イメージング研究動向（国内）

私自身はもともと磁気微粒子の磁気相転移や XAFS による局所構造解析等をやっていたので、磁気ナノ微粒子の医療への応用を考え、さきがけ「ナノ製造」で物理工学を基盤とするライフサイエンス分野との融合として、磁気ナノ微粒子の医療展開を提案した（図 4.3.2）。磁気微粒子にアミノ基、カルボキシル基、チオール基などを付けると、タンパク質などとの結合が可能になり、親水・疎水性も制御でき、毒性も緩和される。生体細胞中に磁性体を導入し外部磁場により局在化できることも確認した。さらに、人間のがん細胞の表面に葉酸受容体が過剰に出現することに注目して、機能化した微粒子に葉酸を修飾した結果、葉酸をつけた微粒子が、がん細胞に選択的に導入されることが分かった。

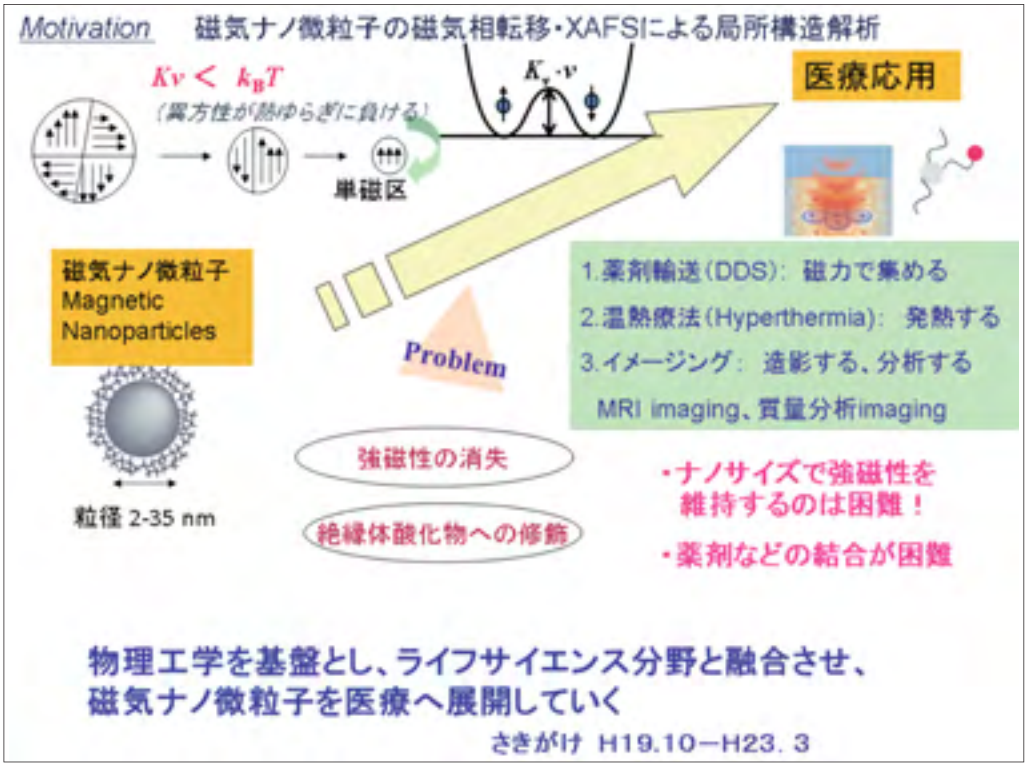

図 4.3.2　磁気ナノ微粒子の医療への展開

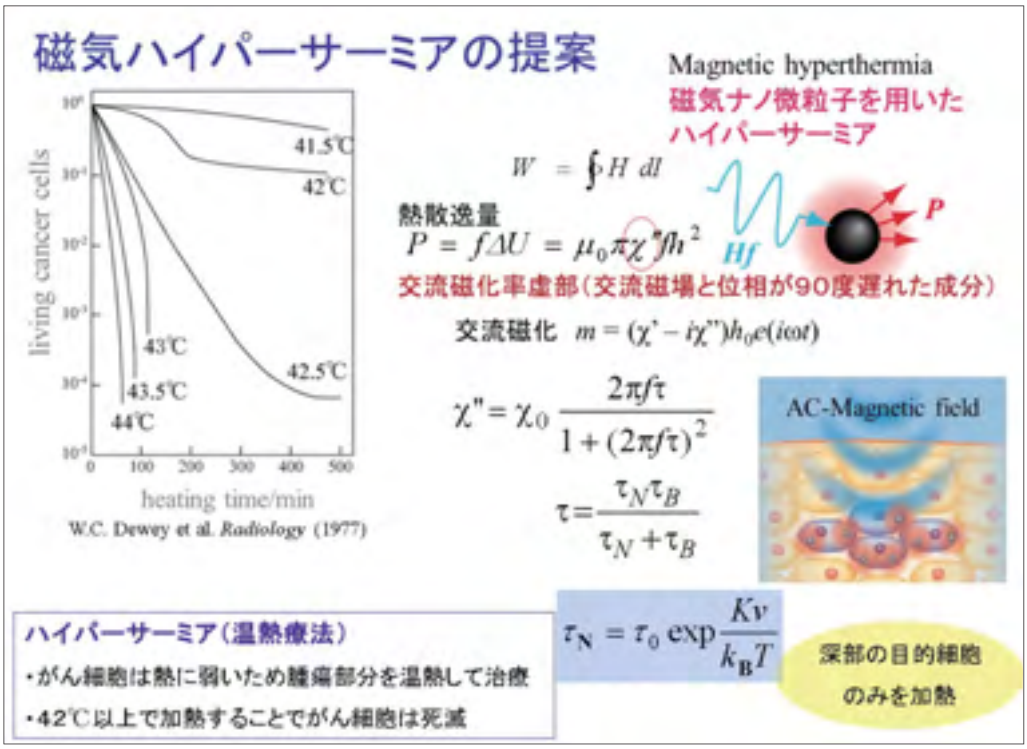

図 4.3.3　磁気ハイパーサーミアの提案

これらの技術を基盤に「磁気ハイパーサーミア」を提案した（図 4.3.3）。ハイパーサーミアは熱によって腫瘍部分を温熱して治療する手法である。磁性体は外部磁場により熱を蓄えるので、がん細胞に入れることができれば深層の目的細胞のみを死滅させることができると考えた。

磁性体の熱散逸量は、微粒子ではχ''という交流磁化率の虚数部（交流磁場と位相が 90 度遅れる成分）が重要になる。コバルトジンクフェイライトの粒径の温度依存性を調べると、粒径 5nm～10nm の範囲ではχ''は粒径が大きいほど高温側にシフトし、体温付近では 8nm が最も大きい。実際に交流磁場をかけると 8nm が最も発熱し 300 秒で 19 度上がり、がん細胞を死滅させるのに十分であった。in vitro 実験として、乳がん細胞 breast cancer cell MCF7 をシャーレに培養し、微粒子を撒いて交流磁場を 30 分かけたところ、ハイパーサーミア効果を観察することができた（図 4.3.4）。他の乳がん細胞や前立腺癌細胞でも同様の結果を得た。

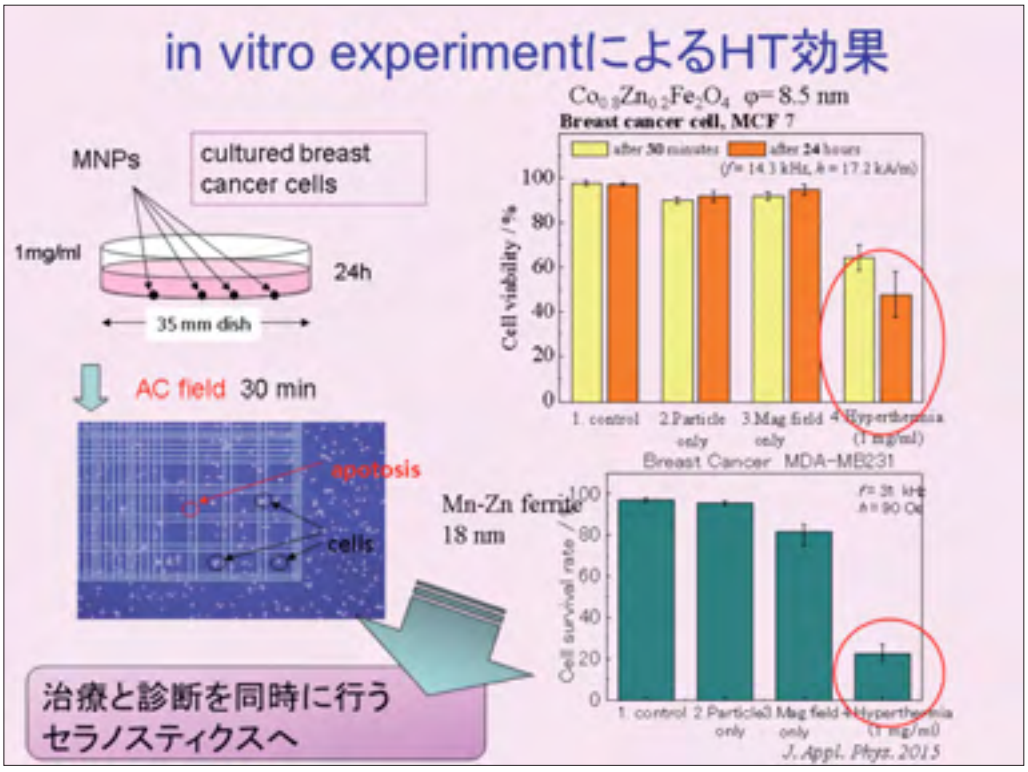

図 4.3.4　in vitro 実験によるハイパーサーミア効果

さらに、同じ微粒子で診断を行い、治療と診断を同時に行う「セラノスティクス」を実現したいと考えている。診断の 1 つとして、まず MR イメージングについて、この微粒子の造影剤としての機能を見るために、コバルトフェライト系粒子 4nm から 34nm について調べると、超常磁性で 4nm の微粒子がエコータイムを短縮でき、コントラストが明瞭で、良好に機能することが分かった。また、CT イメージングについて、微粒子の粒径や組成によるシグナルの変化を調べたところ、3d 遷移金属でもシグナルを得られることが分かった。重金属を使わずに撮像できるため安全性に優れていると思っている。

さらに、この微粒子はイオン化支援機能を持ち、質量分析のマトリックスとして有用であることを発見した。質量分析において検体のみではイオン化されない場合でも、検体と微粒子とを一緒に混ぜることでレーザーによりイオン化されスペクトルが得られる効果があり、本微粒子は不純物がないためにマトリックスとしても良好である。図 4.3.5 では、この微粒子を用いる質量分析によって可能となる 2 つの生体分子、ホスファチジルコリン（リン脂質）とガラクトシルセラミド（糖脂質）の測定例を示した。これらの分子は生体組織でのマッピングによりイメージングすることができ、粒子がナノサイズであるため視覚情報を失うことがない。実際にラッ

トの小脳海馬での生体分子の分布像解析を行い診断に役立つ感触を得ている。質量分析のイメージングを使うと、MALDI 法のように広い質量領域の生体分子と SIMS 法のような高解像度のイメージングの両方の性質を得ることができる（図 4.3.6）。

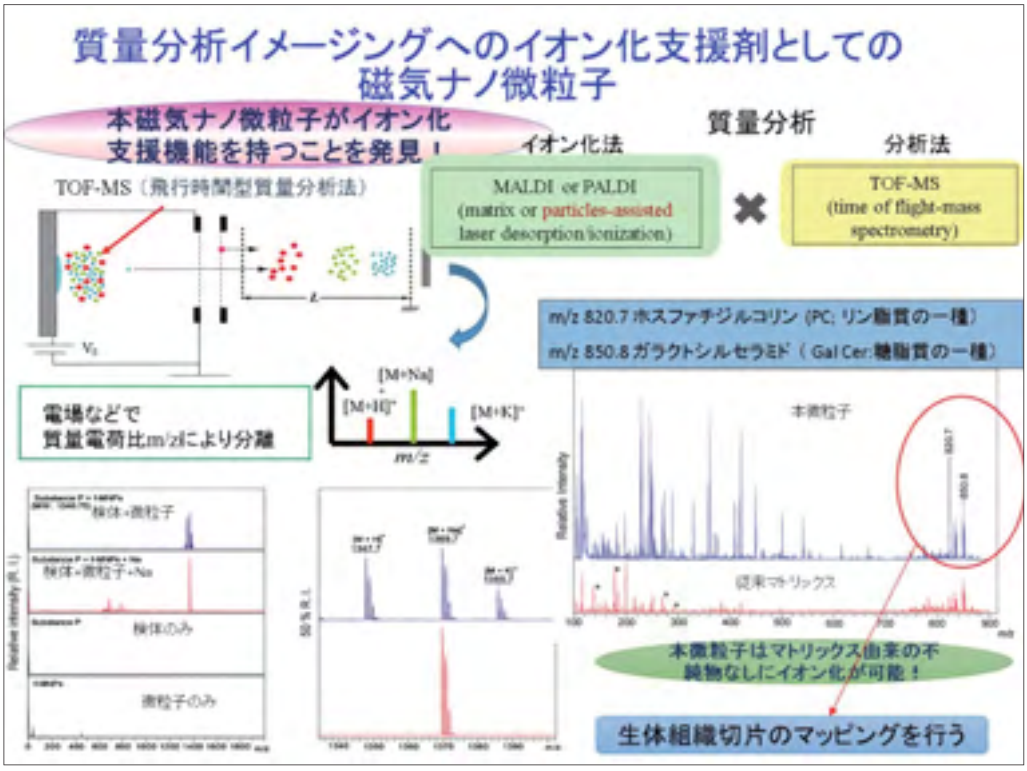

図 4.3.5　質量分析イメージングのイオン化支援剤としての磁気ナノ粒子

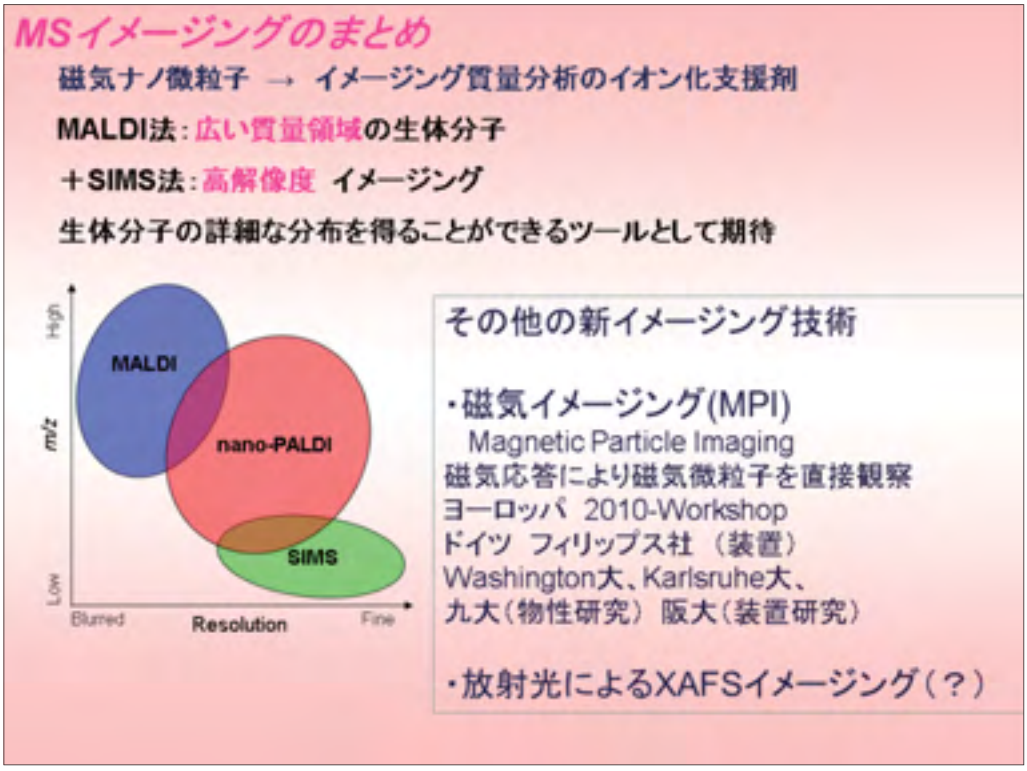

図 4.3.6　MS イメージングのまとめ

その他に、磁気イメージング（Magnetic Particle Imaging）という磁気応答で微粒子を見るという方法を考えている（図 4.3.6）。これは日本ではまだそれほどではないが、ヨーロッパでは注目されている技術で 2010 年からワークショップが開かれている。さらに、放射光による XAFS 測定も適用できる可能性があると考えている。

本領域を次のステージに進める上でのボトルネックと、それを打破するために必要な技術を図 4.3.7 に示す。重要なことは、研究者同士が技術を融合させることである。

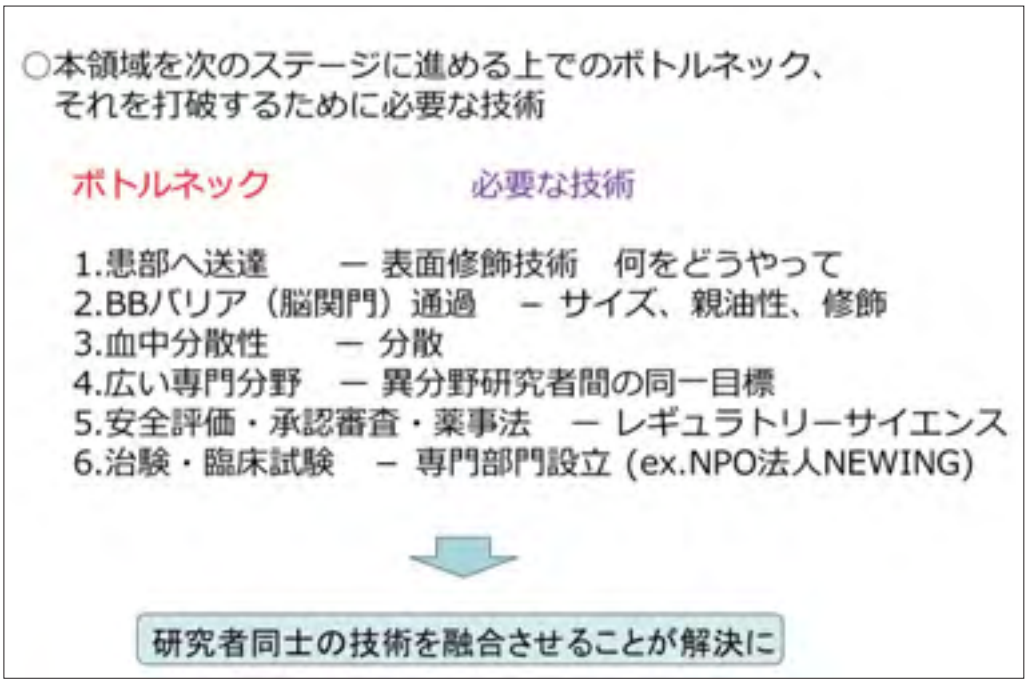

図 4.3.7　次のステージに進める上でのボトルネック、必要な技術

新しい融合領域を表すキーワードとして思いついたのは、「ナノセラノスティクス」「ナノメディスン」「ナノ医療」「ナノインクルーシブ」「ナノシナジック」「低侵襲医療」といった言葉である。俯瞰図に追加すべきキーワードとしては、「セラノスティクス」を提案する。戦略プロポーザルのテーマ案としては、「クロッシングナノ医療」「インターディシプリナリー（学際的）ナノ医療」「機能的ナノコンジュゲート」というものを提案する。

【質疑応答】

Q：ハイパーサーミアでがん細胞が死ぬ原理というのは、細胞全体の温度が上がるのか、それとも粒子周辺温度が局所的に上がって死ぬのか。

A：局所的である。実験ではパウダーで測ったが、体内では血液で冷やされてしまうので広範囲に温度は上がらないと考えられる。

Q：ハイパーサーミアによる細胞死はネクローシスか。

A：アポトーシスであった。

Q：1 細胞中の温度分布を計ることは出来るのか。

A：放射温度計や光ファイバーで測っており、現時点では細胞内温度分布は計れていない。

C：温度センサは、最近日本で多く出ている。東大・船津グループ、京大・森グループあるいは阪大・永井グループも 2008 年にタンパク質温度センサを出した。細胞内の温度分布をオルガネラ

の空間分解能で計測して画像化できるので、やってみてはどうか。

Q：ジンクフェイラトやコバルト以外の磁性ナノ材料、レアメタルなどは使っていないのか。

A：レアメタルは磁気転移温度が低くなる。室温で使う場合は転移温度が高いものが良いので、3d 遷移金属が合う。また、小さくなるとさらに転移温度が下がってしまうので、数 nm のフェライト系が良いと考えている。

Q：磁気イメージングは時間分解能が高くなり得るので興味深い。脳の中で磁性ナノ粒子を分布させるよう、BBB（blood-brain barrier）を越える工夫はできないか。

A：まだ試したことはないが、微粒子のサイズが小さいことに加えて、親油性に修飾することで BBB を越えることは可能ではないかと考えている。蛍光物質でも BBB を通るものがある。

Q：神経細胞の活動をイメージングできる可能性はどうか。神経活動に依存して磁性イメージの性質が変われば、部位特異的な MPI の高時間分解能版ができるのではないか。

A：今のところ磁性を見るだけだが、その変化を何かで見られないか考えてみたい。

4.4　再生医療

田畑　泰彦（京都大学）

再生医療とは図 4.4.1 に示す融合領域で、私は工学、医学、薬学と歩んできたが、再生医療はそのど真ん中であり、全てを知らないとなかなか難しい。今日はその中で材料、特にナノテクを使って、再生医療をどう展開していくかを考えたい。私はラボの中で医工連携、産学連携をやっているが、そこではバイオマテリアルというものが、ナノテク・材料から見た再生医療において非常に重要になっている。

図 4.4.1　再生医療 ～工学と医学（歯学）と薬学との境界融合領域

バイオマテリアルの 1 つは医療材料、もう 1 つはドラッグデリバリーシステムである。ドラッグデリバリーシステムのドラッグは治療薬だけでなく、色々な材料、色々な成分が利用できるので、ドラッグデリバリーシステムはまだまだ応用展開がある。さらに、バイオマテリアルは、ドラッグデリバリーシステムや医療材料として体内で用いるものに限らず、体の成分である細胞やタンパク質、あるいは細菌といったものに触れて使う材料・技術であり、医療機器、検査試薬、理学療法用具、化粧品、ヘルスケア（シャンプー、リンスなど）、医学研究試薬、細胞培養機器・試薬（理化学器具・機器）が含まれる。

再生医療は細胞を元気づけて治療する方法である。細胞を元気づけると、体の持っている自然治癒力が高まる。体の外で高めることができれば、細胞を使った研究、あるいは創薬の研究が進む。体の中で高めることができれば治療につながる。そこで、細胞を元気にするために使う材料がバイオマテリアルである。バイオマテリアルを使って細胞を元気にして、治療あるいは研究を進め、実現していくのが再生医療の概念である。

再生医療分野は 2 つに分かれる。体内で細胞を元気にして増殖分化能力を高めて病気を治す

再生治療と、増殖分化能力の高い細胞をもちいた体外での再生研究がある。再生研究には、細胞について調べる細胞研究と細胞の食べ物である薬を開発する創薬研究がある。いずれの研究も元気な細胞を用いることでよい成果が期待できる。このように、再生医療とはかなり広い分野を含んでいる（図 4.4.2）。

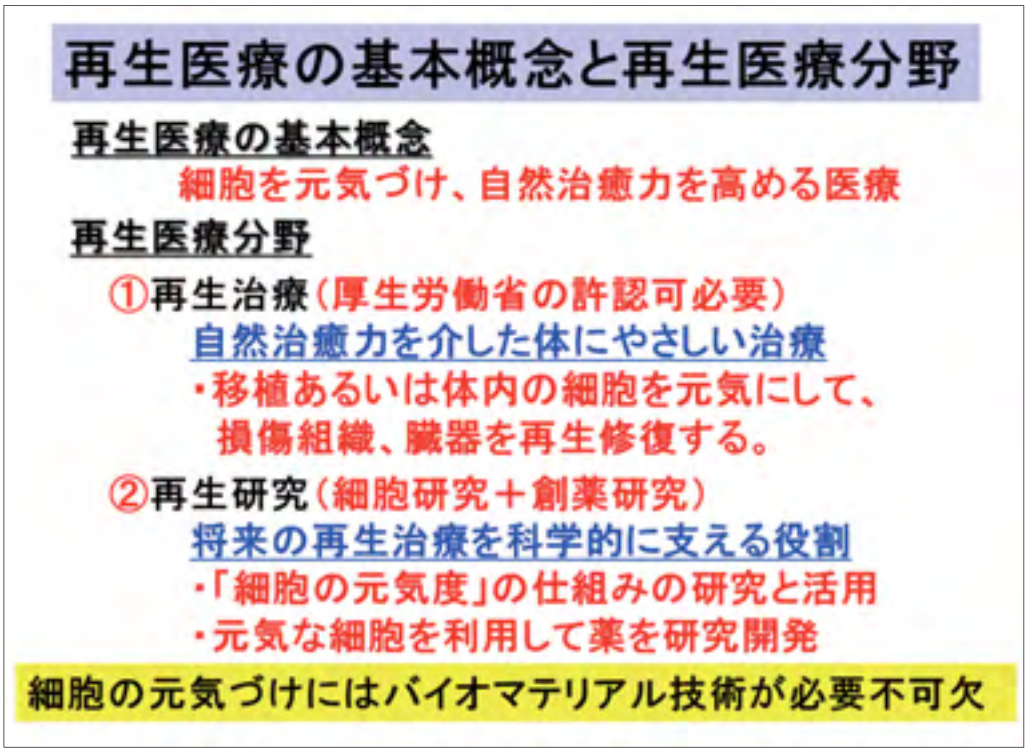

図 4.4.2　再生医療の基本概念と再生医療分野

まず、治療の話である。再生治療において細胞移植をしても、なかなか細胞の能力が発揮できない。iPS 細胞を使っても難しい。例えば細胞を 1 万個入れても、そこに留まって、実際に効いているのは 100 個である。そのうち生きているのは 10 個であり、さらにその中で分化しているのは 1 個、という感じなので、もっと細胞の周りの環境を整えてやらないと治療は難しい。そこで、細胞を元気にさせるために色々な材料を使うことが不可欠となる。細胞が元気になるためには、細胞の食べ物、飲み物、あるいは細胞の家にあたる周りの環境が要る。これらをナノテクを使って作っていくことが必要である（図 4.4.3）。

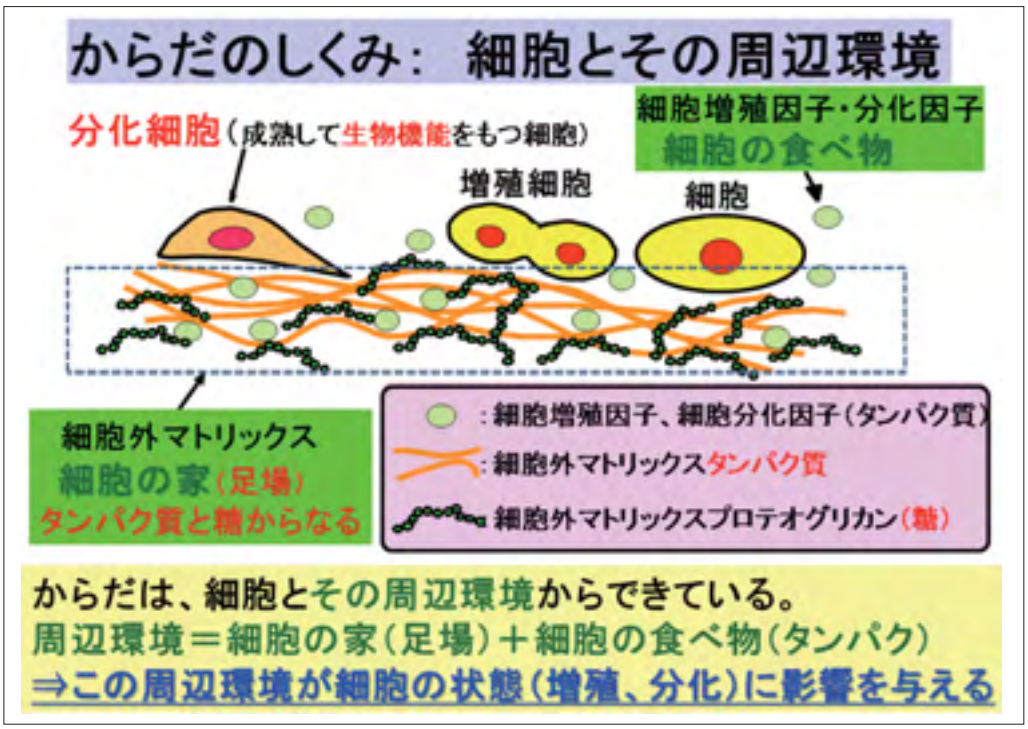

図 4.4.3　からだのしくみ：細胞とその周辺環境

例えば、細胞の食べ物を使うとき、タンパク質などをそのまま体の中に入れても駄目で、ナノテク技術を利用したドラッグデリバリーシステムを駆使して細胞にタンパク質を届ける必要がある。あるいは必要なところに細胞がなければ、そこに細胞を呼んできて、細胞に食べ物を与える。体中の細胞の家である足場は、ナノオーダーのタンパク質や多糖で構成されている。そこで、ナノテク技術によって細胞の仮の家となるスポンジや不織布を作る。それらの足場を体内でうまく使うと、細胞が元気になり、細胞能力を介して病気が実際に治っていく（図 4.4.4.）。足場と食べ物を組み合わせての再生治療、例えば、耳を作ることができる（図 4.4.5）。このように、ナノテク技術を使って細胞を元気つけることによって再生治療が可能となる。

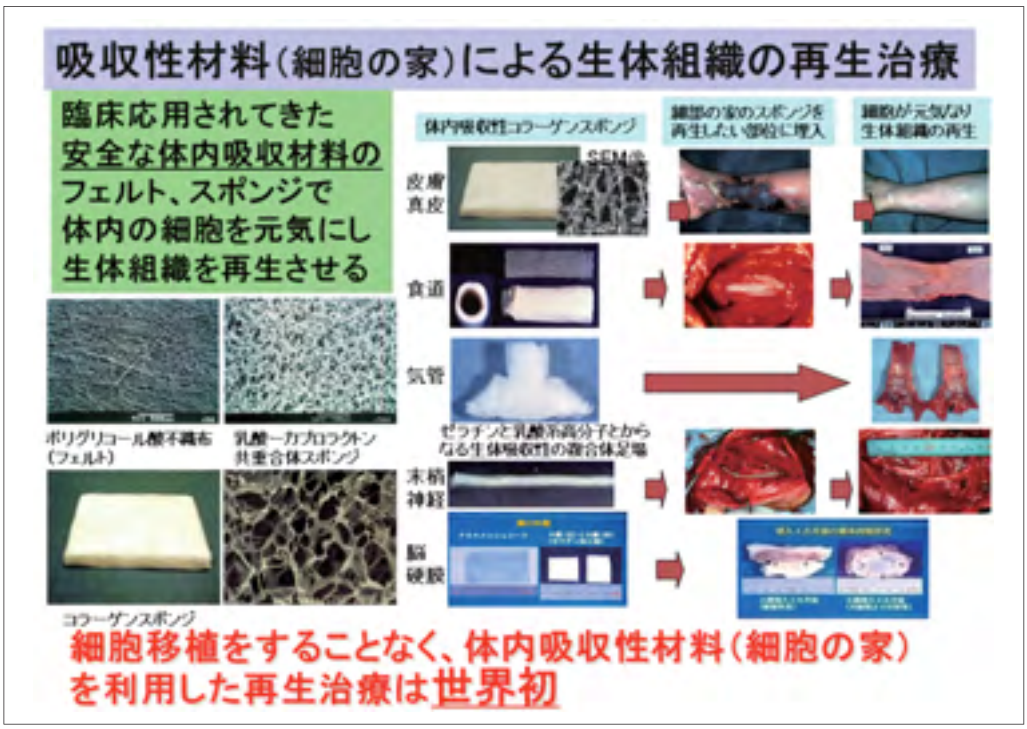

図 4.4.4　吸収性材料による生体組織の再生治療

図 4.4.5　体内吸収性足場と DDS 技術との組み合わせによる再生治療

また、炎症が起こっているところに、細胞を入れても細胞はうまく働かず、死んでいくだけである。細胞が体中で、元気でうまく働くために一番重要な周りの環境は炎症であり、炎症のコントロールが再生治療の成績を左右する（図 4.4.6）。炎症には色々なものが関わっていて、例えばマクロファージや好中球がある。それらの細胞の状態を見る、炎症過程のイメージングが重要である。能力の高い幹細胞を体内に入れ、細胞によって組織が修復していく際に、マク

ロファージや好中球はどのように働いているのか。炎症が悪くなっているか、あるいは良くなっているか。炎症がよくなっている状態であれば、再生治療はうまく進むであろう。現時点では、炎症へのマクロファージの関与についての研究は基礎のバイオロジーである。しかし、その研究から分かってきた液性因子をうまく使っていくと、マクロファージや好中球の活動を制御でき、その結果として、再生治療が促されるといった、新しい再生医療の分野が広がっていく期待がある（図 4.4.7）。

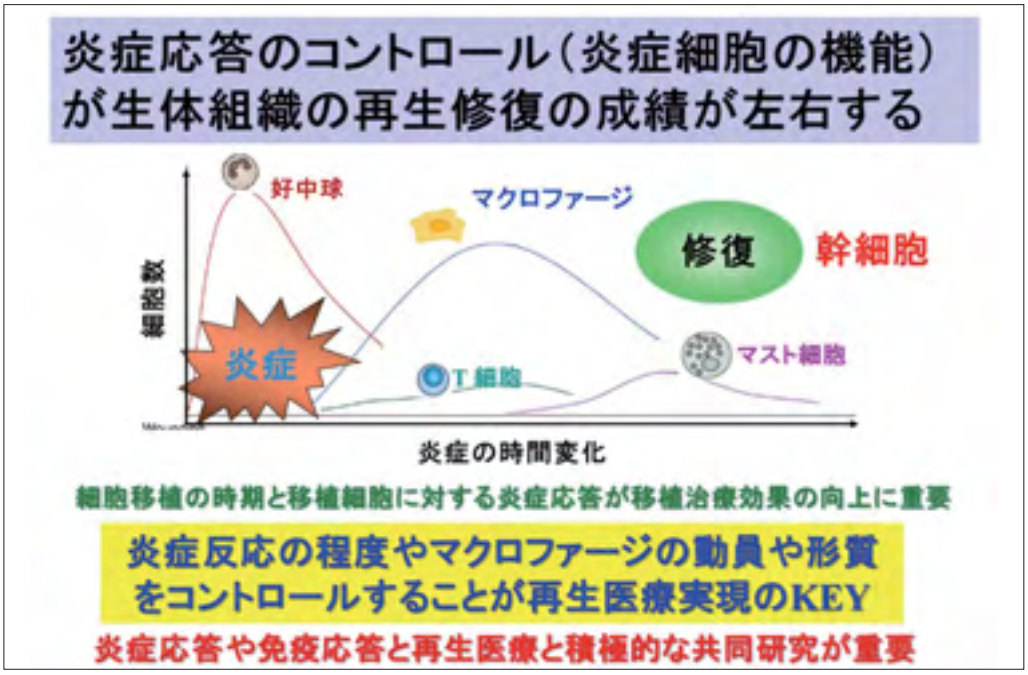

図 4.4.6　炎症応答のコントロールと生体組織の再生修復

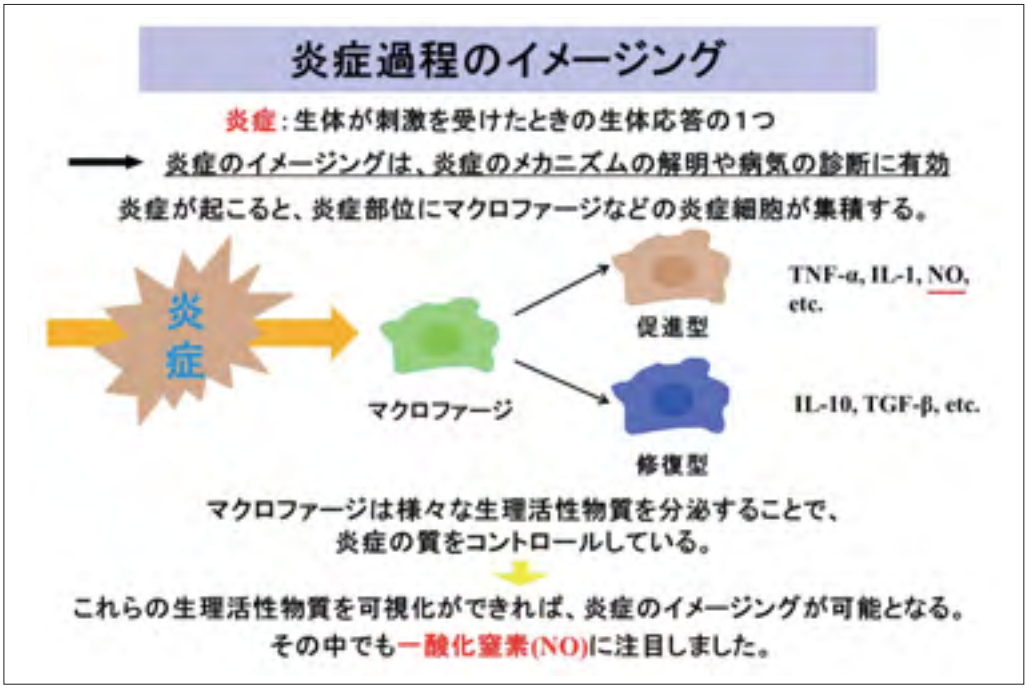

図 4.4.7　炎症過程のイメージング

一方、再生治療ではなく再生研究において、細胞を培養するにはナノオーダーのバイオマテリアル基材やナノテクによる細胞への栄養の導入が必要となる。細胞サイズに対応する基材表面を修飾したり、硬さ・柔らかさや疎水性・親水性などの表面の物性をナノサイズでコントロールすることが、細胞の増殖、分化を制御するためには大切である。その結果として、細胞の元気度（細胞力）が高まり、再生研究が進む。また、細胞は体内では相互作用で3次元集合体となって機能している。研究では個々の細胞を対象とすることが多いが、これからは再生研究、再生治療いずれにおいても細胞を凝集体レベルで扱わなければならない。細胞が組織化した集合体の内部の細胞を観察できるようになれば、再生研究のみでなく、再生治療も進歩していくと考えられる。

まとめると、まず、「細胞力」がキーである。また、炎症の制御と、細胞機能あるいは再生過程のイメージングが注目すべき技術といえる。ボトルネックとなっている技術としては、細胞基材のナノ工学的加工、あるいは非侵襲的な細胞観察技術などである。しかし、本当に問題なのは、バイオマテリアルとは医療材料、DDSのことだけを指すという固定観念の根付いている点で、これでは今後の発展が望めない。バイオマテリアルとは「細胞を元気づける材料」ということを認識しなければならない。もう1つの問題は、再生医療というのが細胞移植を意味すると一般に考えられていることである。細胞移植だけではなく、移植した細胞が元気になるようにナノテク・材料を利用して細胞の周りの環境を作り与えることが重要である。さらに、再生医療には治療と細胞の研究という2つの分野があり、いずれも細胞の環境をナノテクで作ることが重要である。体の外で作ればいい研究に、体の中で作れば治療になる。これをどう進めていくかかが課題である。戦略プロポーザル案としては、「細胞をその気にさせる周辺環境ナノデザイン（細胞力制御ナノテク）」を提案する。科学的な表現ではないかもしれないが、細胞をコントロールするのではなく、細胞の周りの環境（雰囲気）を作ることが重要であることを強調したい。

【質疑応答】

Q：細胞力というのは定量化可能か。

A：例えば、ミトコンドリアの活性や、オートファジーのような、バイオロジーで最先端の色々なものを総合すると細胞力となっていくのではないか。そういう概念を立ち上げていかなければならない。インフルエンザなど病気への抵抗力も細胞力である。

Q：細胞の定義化をした上で細胞力を計測するということになるか。

A：再生治療を考える場合の細胞はstem cell。例えばiPSや骨髄由来のものがある。それらの細胞力は、従来は分化能力だと言われていたが、それでは不足である。再生治療に必要な細胞力とは、抗炎症や抗線維化などの機能である。

Q：細胞力にHeterogeneityがある場合、複数の細胞で治療することになるか。

A：治療のために患者由来、あるいは動物由来の細胞を取ってくるときには混ぜものであるので、総合的に細胞力を測る。一方で、研究では分画して表面マーカーを見て細胞力を評価していくのが一般的。しかし、治療ではそれでよいのか。サイエンスで異なる部分である。

Q：がん細胞の細胞力は強そうだが、組織力のような対立概念はないのか。

A：良い論点であると思う。がん細胞の細胞力は悪性度であり、悪性度が強いがん細胞というのは転移する良くない状態。Stem cellのアクセルも同じような感じ。がんでもstem cellという概念があって、それに近いところがある。がんの中での悪性度という概念に近い。

Q：細胞のチームプレー、社会性のような、元気がよくて社会性がいいなどの概念は。

A：細胞が元気になるかどうかは、周りにどのような細胞がいるかである。傷口が治る時は免疫細

胞である。Stem cellと免疫細胞との相互作用などバイオロジーとしてはかなり進んできている。

Q：大阪大学 COI でやっている人間力活性化の人間力と、細胞力は似ているのではないか。

A：人間力はsocial scienceをかなり含むので、natural scienceの考え方からは遠いように思える。

Q：階層とは個体レベルで終わるのではなく、個体が集まったものも階層であり、社会性と絡むので概念を広げてもいいように思える。

A：関連はある。例えば、友達とどういう関係になりたいかといった人間社会の悩みは、細胞間の社会においても同様で、人間関係同様に対応すれば細胞は元気になる。

5.　デバイス、バイオマテリアル

5.1　バイオセンサ

三林　浩二（東京医科歯科大学）

生体への装着を目指したバイオセンサについて、材料の観点から紹介する。近年、バイオセンサに注目が集まっており、生体計測の領域においては、図 5.1.1 に示すように「医療現場」から「日常（生活環境）」、そして「連続（ユビキタス）」という大きな流れがある。既存の分析装置からリアルタイム計測デバイスへと移行しており、さらにはセンサ及びデバイスにおいては、装着感や審美性も求められている。他方、このような日常使うことを意識し開発したデバイスは、その簡易性・安全性・連続性の観点より、医療機関からも求められており、入院患者用としてのニーズも高まっている。

図 5.1.1　バイオセンシングの展開

ウエアラブル機器の開発及び製品化は数多くあるが、市場の成長はこの一年、幾分鈍化している。この要因として、利用者ニーズとのマッチングに問題があると考えられる。例えば、現在のウエアラブルデバイスの多くは生体の物理情報を対象にしているが、化学や生化学的な情報が日常的な医療・健康管理にも必要とされているものの、そのようなウエアラブル機器はほとんど製品化されていない。しかしながら図 5.1.1 に示すように、将来のフレキシブルセンサの市場予測でもバイオセンサの割合が多く、ウエアラブルデバイスにおいても化学や生化学の

情報収集への期待が示されている。つまり次世代のウエアラブルセンサでは、まさにこのバイオ計測が重要と考えられる。それを的確に表していたのが、2 年前の Google のコンタクトレンズ型のバイオセンサで、社会が期待している方向性を示していたものと言える。

以下では今後、求められるバイオセンシングおよびその関連技術について紹介する。主に 3 つの項目、「身体融和型のバイオセンサ」、「揮発性成分のバイオセンシング」、「ウエアラブルデバイスを支えるエネルギー源および通信技術」が重要と考えられる。医療の現場では、身体の病気がどのように発生、進行、拡大するかを知る時代になってきており、病気の早期発見とその特定が重要である。他方、センサ研究者は、最終的に「病気を治したい」、「治療したい」という思いがあっても、「センサでは測るだけで治せない」という点にジレンマがある。そこで、我々は能動機能付きのセンシング、つまり「治療」も想定したセンシングへと展開している。

まずは図 5.1.2 に示す「身体融和（一体）型のバイオセンサ」について紹介する。貼り付け型などのフレキシブル型センサには、フレキシブル材料を用いたり、微細加工を使ったりした多様な化学センサが開発されているが、生体応用としての成功はほとんどない。実は、生体表面に貼り付けた程度では、有用な化学情報をセンシングすることは容易でない。皮膚にてモニタリングできる化学情報としては、動脈血のガス、汗中成分の乳酸程度である。ただし、汗中乳酸も発汗に伴う乳酸であり、いわゆる筋肉の代謝に伴う乳酸ではないことから、身体疲労の指標とは異なる。

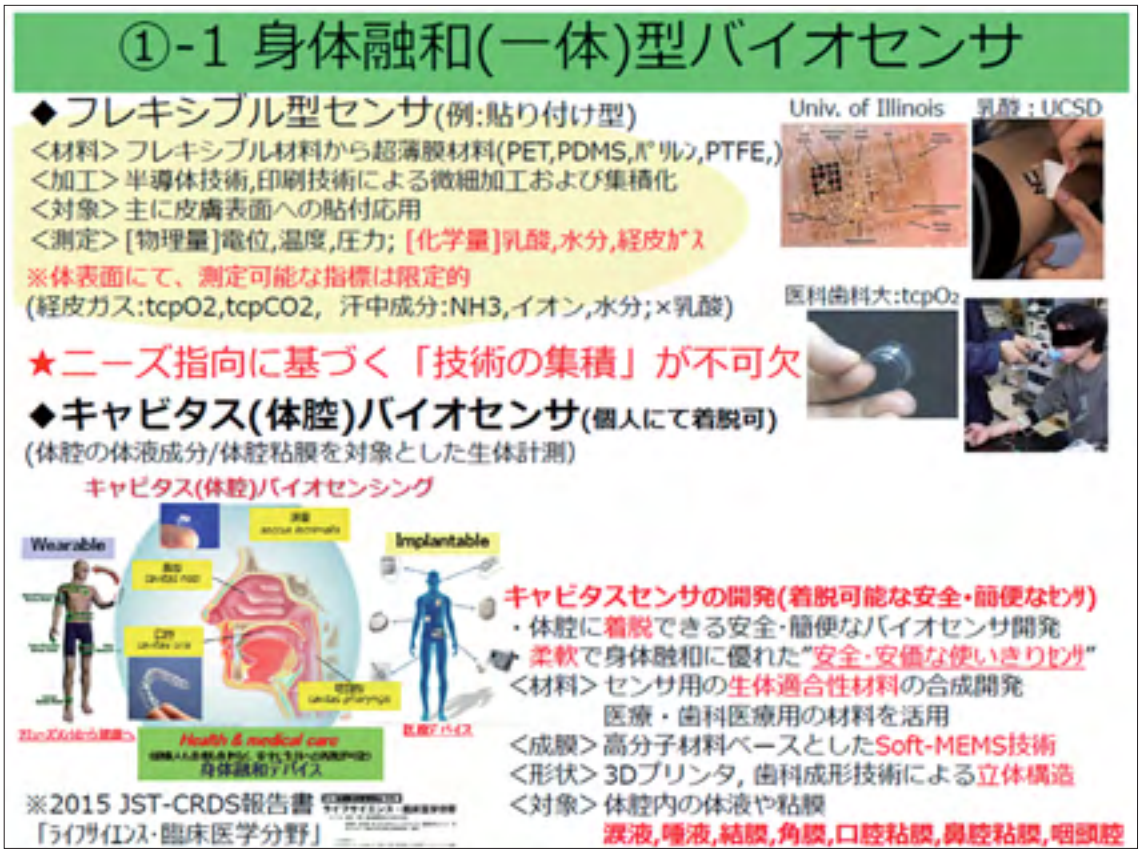

図 5.1.2　身体融和（一体）型バイオセンサ

これまではシーズに基づくデバイス作りが多かったが、これからはニーズ指向に基づく技術集積によるデバイス開発が不可欠である。私は 2 年前の CRDS ライフサイエンス・臨床医学分野の報告書の中で「キャビタス（体腔）バイオセンサ」を提案した。これはインプランタブル

でもなく、ウエアラブルでもなく、キャビタス（体腔）を対象部位として、その部位の体液／粘膜を対象とした生体計測である。生体には非常に多くの体腔があり、口腔、鼻腔、結膜など体腔に自身で装着し、センシングするデバイスがこれから有用と考える。もちろんキャビタスセンサは生体内に装着することから、医療・歯科医療用の材料・技術の利用が必要で、装着した体腔部位にて体液成分・粘膜より、疾病・代謝などの身体状態に基づく化学情報をモニタリングする。

体腔バイオセンサの例として、図 5.1.3 に示すソフトコンタクトレンズ(SCL)型センサがある。我々は 2009 年に結膜嚢に装着する SCL 型グルコースセンサを作り、実際に涙液糖の連続計測に世界で初めて成功し、血糖と相関することを報告してきた。また同様に、眼瞼結膜から動脈血のガスを高感度で測れることを発表した。2014 年に Google が同様なコンタクトレンズ型センサを発表しているが、我々はその 5、6 年前にモニタリングに成功している。Google のシステムではコンタクトレンズを着けた状態で、さらにコイルを内蔵した「メガネ」もしくは「パッチ」を装着することで、電磁気でエネルギー送信と情報通信を行っている。この方式は、被験者の負担も大きく、一般的なウエアラブルデバイスには適さない。つまりコンタクトレンズ型センサの場合には一般利用の観点において、「通信」や「エネルギー送電」などの大きな課題がまだ存在する。

図 5.1.3　キャビタス（体腔）バイオセンサ

現在、我々はウエアラブルデバイスの技術を使い、マウスガード型のバイオセンサを研究開発している。世界では、おそらく UCSD と当研究室（東京医科歯科大）が研究を行っている。もちろんマウスガード型センサにおいても、審美性、装着性が非常に重要である。図 5.1.3 の

右下がマウスガード型デバイスで、我々のバイオセンサは超小型で、マウスガードに実装しており、コンタクトレンズのように、装着していることが外見からは全く分からない。通信にはBluetooth 4.0 LE (Low Energy) の送信機を搭載し、現状にて半日以上の連続使用が可能で、生体情報をリアルタイムに計測できる。開発では大田区の中小企業と一緒に進めている。コンタクトレンズと異なり、マウスガードは口腔内に装着することから、硬質である必要があり、歯科・医療用の硬質な高分子材料と成型技術が有効に活かせる。また被験者の装着感も重要で、開発したデバイスは、装着しているのを忘れるほどで、高い装着性を有している。もちろん日常的に使えるデバイスとして期待されているが、それだけでなく、医療機関からは病院で患者のモニタリングに使いたいとの要望もある。このようなリクエストが多くなることも、ウエアラブルデバイスには重要である。

次に、「揮発性マーカーのセンシング」について紹介する（図 5.1.4）。最近、癌を識別できる犬や線虫が報告されており、生体ガスの高感度センシングが世界的な潮流になっている。生体ガスの中には生活習慣病、代謝異常、悪性腫瘍に基づくガス成分が含まれている。実は、血液と呼気の分配係数がある程度分かっている。つまり高感度なガスセンシングにより呼気もしくは皮膚ガスを調べることで、将来は採血することなく、癌を含む疾病や代謝の診断が可能と考えられる。

図 5.1.4　揮発性マーカーのセンシング

すでに様々な分析技術があるが、リアルタイム計測は大きな意義がある。ガス成分のバイオ計測の研究は日本において活発で、免疫センサでは九州大学の都甲先生、レセプターセンサでは東京大学の神崎先生と竹内先生、代謝酵素を用いたバイオセンサでは当研究室にて研究を進めている。我々は、特に疾病に関係するガスのバイオ計測を行っている。疾病においてガス成

分が放出されるメカニズムの多くは、代謝に基づいている。生体のガス成分はむやみに発生するわけではなく、何かしらの代謝の過程を経て産生される。例えば、この代謝酵素を利用し、その逆反応を用いることで、その対象ガスを選択的に測ることも可能である。特に酵素計測では光センシングとの相性が良いので、現在は生体ガスの光学センシングを進めている。

図 5.1.5 は「バイオスニファ」と名付けた代謝酵素を使ったセンサである。エタノールは ADH（アルコール脱水素酵素）の酵素反応にてアセトアルデヒドになり、同時に NADH が生成されるが、同様に 2-propanol からも S-ADH にてアセトンが生成される。これを酵素の逆反応を用いて、アセトアルデヒドやアセトンを測定することができる。最近の成果では、体内の遊離脂肪酸から生成される呼気アセトンを高感度に測定することに成功した。通常、体内にブドウ糖が大量に存在するときには糖代謝にてエネルギー生成を行う。しかし、糖尿病の患者および運動代謝においては脂肪代謝にて、エネルギーを生成し、その際にアセトンも発生する。呼気に含まれる数百 ppb のアセトンを先の方法で高感度に測定可能で、健常者と糖尿病の患者にて比較したところアセトン濃度が有意に異なることがわかった。また、この計測技術を使うことで、ガス成分を可視化することもできる。本システム（探嗅カメラ）は、酵素をメッシュ状に固定化し、高感度な CCD カメラ、LED シート光源を用い構成したもので、呼気だけでなく、皮膚表面から放出されるガス成分をリアルタイムで撮像化できる。将来的には「手かざし検査」として、手をかざすだけで病気の成分を検出することが可能と考えている。果物の熟度、生鮮食品の鮮度を臭いだけで調べることは比較的早期に可能と思われる。現在は、ppq レベルの非常に高感度なガス計測を目指しているが、そのレベルの標準ガス発生装置はまだ製品化されておらず、開発が期待される。

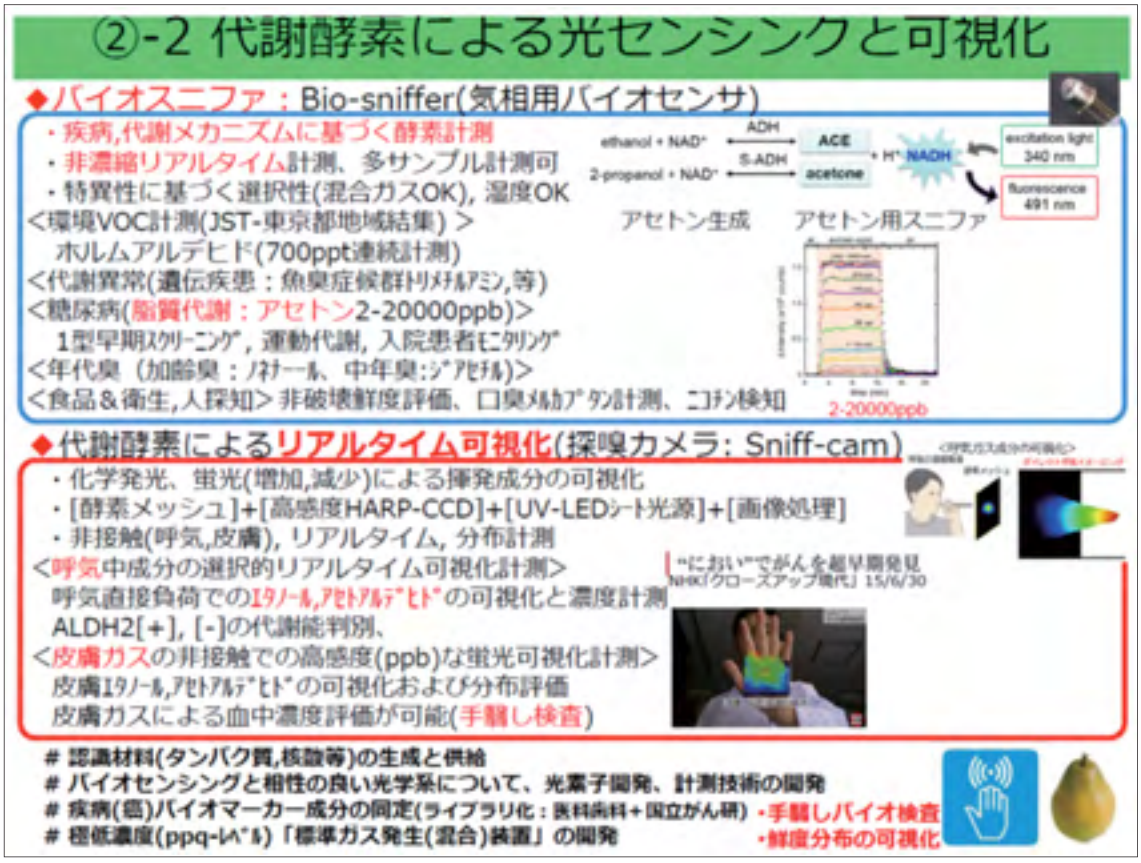

図 5.1.5　代謝酵素による光センシングと可視化

もう１つ重要なのは「センサを動かすエネルギーを作る」ことである（図 5.1.6）。今年 5 月に行われたバイオセンサの会議では、燃料電池の発表件数が非常に増えていた。当研究室でも化学エネルギーから力学エネルギーを作る「有機エンジン」の研究を行っている。図 5.1.6 の中央に示したのは人工的な能動輸送デバイスで、血糖をエネルギーとして駆動する人工膵臓である。通常、糖尿病患者は自分でインスリンを投与して血糖を制御するが、この人工膵臓は血糖成分であるグルコースのエネルギーを用いて減圧し、その力を利用してインスリンを自立的に放出、グルコース濃度を制御する。電気を必要としない人工膵臓である。現在はこの技術を使った空気バイオ電池の開発も行っており、高出力化に成功している。さらに、生体計測においては、通信も重要である。特にウエアラブルデバイスの場合、通信の役割が非常に大きく、通信技術を制するところが、全てを制するのではないかと考えている。

図 5.1.6　バイオトランスデューサによるエネルギー獲得

「バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域」俯瞰図に加えるキーワードとしては、先ほどのキャビタスセンサ、気相バイオセンシング、生体回帰デバイスというものを考えている。ムーアの法則にいくら従っても、私たちの身体に組み入れることができるデバイスは構築できない。ナノテク･材料の技術を使い、我々が推し進めている異なるベクトル、例えば生体材料、有機材料、化学駆動、化学制御という方向性にて人工物（デバイス）で作ることで、将来的には身体に直接組み込み、機能する臓器デバイスやシステムができるものと考えている。

【質疑応答】

Q：自律的に動く膵臓に興味があるが、どのようなかたちで動くのか教えて欲しい。

A：糖尿病患者は血糖値を測定し、自分でインスリンを投与するが、それをシステマティックにしたものがインスリンポンプである。制御対象であるブドウ糖はエネルギーを持っているので、そのエネルギーにて減圧を発生することができる。ダイアフラムの変形を利用し、減圧を使って弁を開いたり、薬物を放出したりすることができる。セルの中の圧力が下がると、開放弁が開いてインスリンが出てくる。この動作を間欠的に繰り返すことで、当然ながら血糖値が下がる。また血糖値が下がると、エネルギーが低下することになるので、インスリンの放出が止まり、血糖値を低濃度に安定化させる。このシステムでは、駆動にも制御にも電気を必要としない。

Q：例えば体の中で使うとしたときに、どれくらい小さく出来るのか。

A：小さくはできるが、血流に勝てるようなパワーが出るか、現在はまだ分からない。

Q：現在、世の中に出ているセンサはフィジカルセンサが主であるが、これからはケミカルセンサが重要になるのは同感である。ケミカルセンサがうまくいけば非常に大きな市場があると思っているが、多くの研究では、たとえばドリフトや repeatability、キャリブレーションといった問題と、高感度ということがトレードオフになることが多い。これに対して何か画期的な解決方法のようなものはないか。

A：バイオセンサの場合はどうしても酵素の寿命があるので、連続的に使うのは難しい。我々が最初に開発したコンタクトレンズ型センサでは、市販のコンタクトレンズがすでに毎日交換するようになっていることにも着目した。つまり、活性の維持などの酵素の欠点は、インフラ整備で補うことができる。すなわち、本当に必要なものであれば、「寿命ありき」のものとして、それに合ったかたちでインフラとシステムを整備すればよいと考えている。そのようなシステムの転換が、今は必要である。

5.2　バイオアクチュエータ

新井　史人（名古屋大学）

私の専門はマイクロ・ナノシステムなど、いわゆるロボット系の研究である。バイオアクチュエータというと、細胞など生体分子を使ったものをイメージすると思うが、そのようなところを深くやっているわけではない。ロボットをやっている以上は、良い部品がほしいので、今回は思うところを話したい。

バイオアクチュエータは未来のアクチュエータである。未来を語る前に現状と過去を知ることが大事なので、今のロボット技術に関するアクチュエータ技術に関してまず紹介する。

生物とロボットを比べると、3D プリンタが現れて形はよく似せることができるようになったが、動きはまだ似せられるレベルまでは到達していない。例えば、チーターは時速 110 キロで走れ、スローモーションで見ると、体がしなやかに動いている。これは、体に多くのセンサがあるためと考えられる。今の産業用ロボットは、関節にセンサがあるくらいであり、最近やっと手先に力センサがついた程度である。これに対し、生物は着地のときの足の力の入れ方など、非常に巧みな運動制御をやっている。

構造も全く違う。ばねやしなやかな動作のような「インピーダンス制御」と言っているところがまだ完全にできていない。これは、アクチュエータの構造あるいはロボットの構造が、根本的に生物と違うためと思う。例えば、ボストンダイナミクス社のチーターロボットは、追いかけられたら、まず逃げられないと思うほどに実に良くできているが、動くときの着地の衝撃で騒音が発生し、動作がしなやかとは言えない。

今のロボットは電気モーターベースで動いているものが多い。電気モーターは高速回転で非常に効率の高いアクチュエータであるため、高速で動かして、ギアで減速して使っている。ギアがあるとギコギコと音が鳴り、そもそも剛性が高いため、これが今のロボットの大きな課題の 1 つとなっている。

これには、ロボット屋は昔から気付いていて、図 5.2.1 に示すように、ソフトロボットというキーワードが数年前に彗星のごとく出てきた。最近ちょうどジャーナルが出て、最初についたインパクトファクターが 6.13 と高かった。我々のロボット分野では、どうしてこんなに高い値が付いたのかと驚くくらい、勢いがある。

つまり、ロボットを形も柔らかく、動きもしなやかになるように、抜本的に見直そうという動きが出ている。それはロボットが工場から出て、家庭の中に入ってくると、やはり固いと困ることが一因している。すれ違ってぶつかったら怪我をするので、ロボットを柔らかくしようということである。クラゲのように柔らかくしたら立てないため、柔らかさの加減をどうすれば良いのかといった課題もあり、この辺りの研究が非常に盛んになってきている。

バイオアクチュエータは、「バイオニックな」アクチュエータという位置付けのものを指して呼ばれることがあり、例えばチタン・ニッケルの形状記憶合金を使ったロボットは結構昔から研究されている。このような領域が、アクチュエータや情報通信などの技術の進歩とあいまって、今ではすごい勢いで進歩してきている。どんな優位性があるかははっきりとわからないケースもあるが、生物の機能を模倣した例として、カメレオンの動きを参考にして（生物の動きを真似て）、ソフトな機能を取り込んだ新しい機能の実現に成功している。

図 5.2.1　Soft Robotics が活発化

ロボットを作るときに必ず議論するのは、出力密度（パワー・ウエイト・レシオ）である。自重に対してどれだけ大きな力が出せるかというものである。最近では様々な材料が出てきている。図 5.2.2 に示すものは Mammalian skeletal muscle と言うものであるが、極めて高い出力密度が出せる。例えば、ヒートエンジンと比べても出力密度が高いものができている。導電性高分子アクチュエータも高い出力密度を達成しており、ある程度のものは買える時代になっている。伸縮率も筋肉と比べてほぼ同等で、何よりも筋肉と比較して最大発生力を大きくできる。

こうなると、今後部品として規格化されてくれば、良いものを使ってロボットはどんどん良くなっていくと考えられる。しかし、アクチュエータに関しては出力以外にもまだ様々な研究課題がある。効率や発熱や耐久性の問題もあり、音をできるだけ出さないものが今後現れてくるであろう。

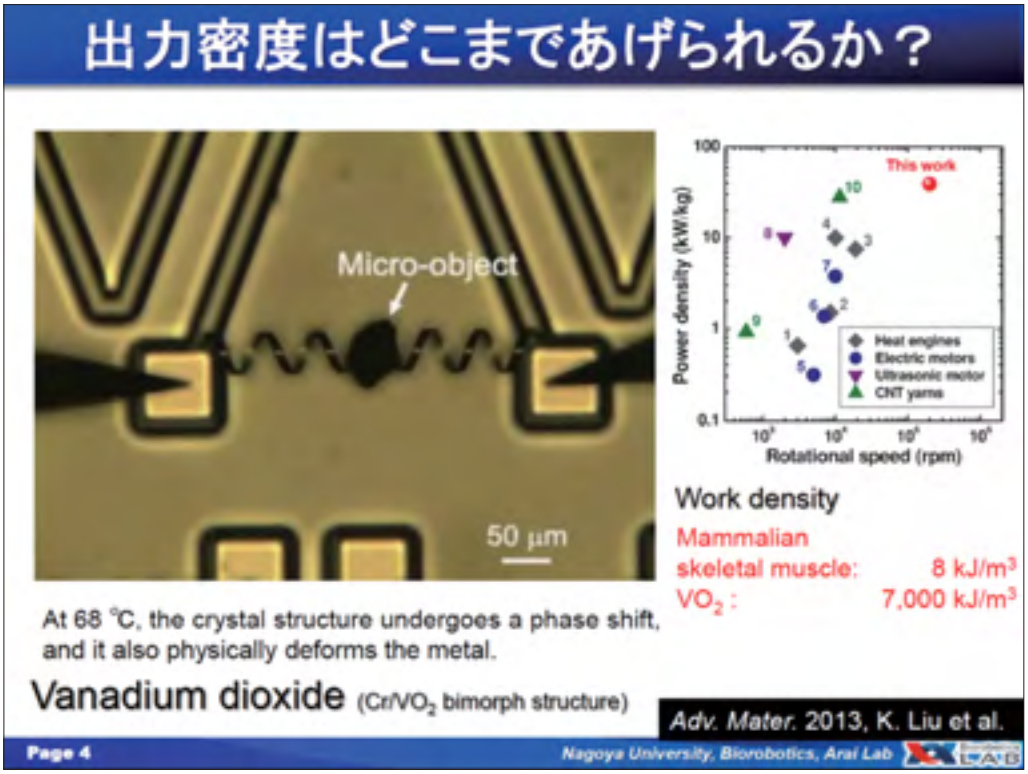

図 5.2.2　出力密度はどこまであげられるか

次にバイオアクチュエータの新しい動きについて紹介する。バイオアクチュエータとして近年イメージされるものは、「生体内で物体を動かす構成要素を取り出したもの」である。例えば、生体から細胞や組織を取り出して、それをアクチュエータとして利用できるようにしたものなどを指す場合がある。

バイオアクチュエータの例としては、図 5.2.3 に示すように、筋肉、キネシン、べん毛などがある。筋肉は効率が 50% とあるが、今使われているアクチュエータでは、90% のものもあるので、果たしてこれが良いかどうかは議論の余地がある。とはいえ、筋肉をアクチュエータとして使う研究が多数出てきている。以下にいくつか例を示すが、これらはケーブルレスであり、培養液中で筋肉の細胞を使って動いている。現状では動いていること自体がすごいことであり、ロボットとしては、まずは初歩的な一歩といえる。

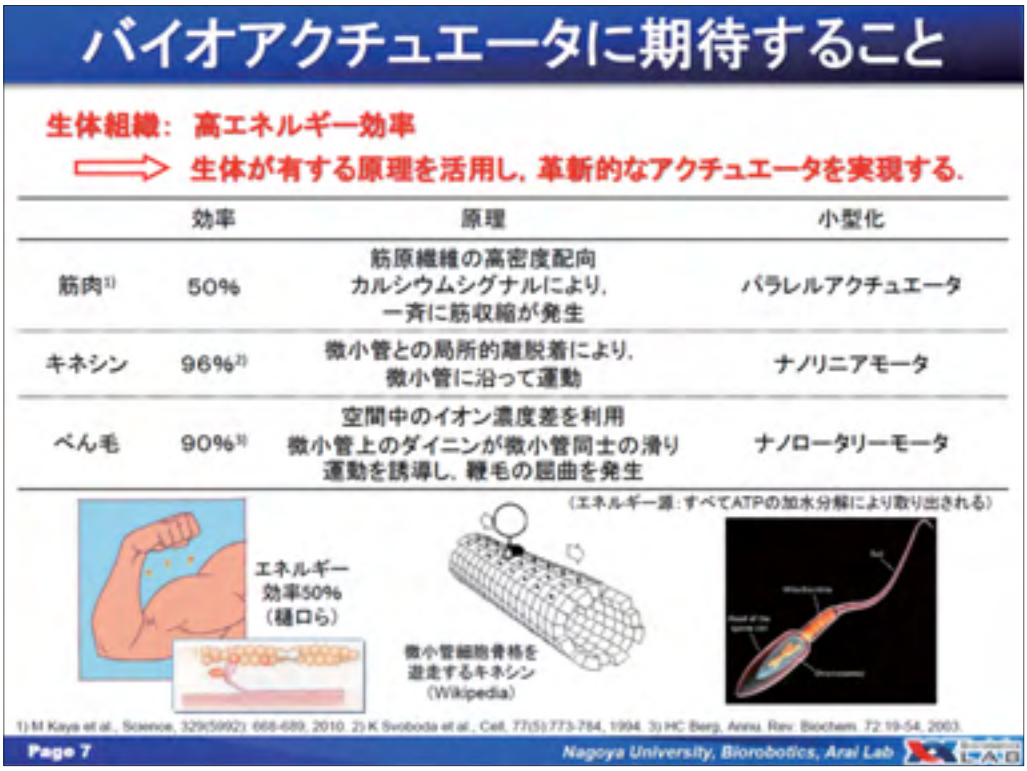

図 5.2.3　バイオアクチュエータの例

図 5.2.4 にその一例を示す。PDMS（エラストマー）にラットの心筋細胞を播種して、交流電圧を印加すると、収縮を制御できる。他の例としては、Science に最近出たエイ形のロボットがある。これは、光受容性タンパク質を発現させた心筋細胞を使う。細胞駆動型ロボットで、「制御できる」ことが 1 つのブレークスルーだと思う。ただし、現在のマイクロロボット系では、外部磁場、電場、超音波など様々な駆動源を使い非接触でこの程度の動きはとっくに実現できているので、初歩的なレベルといえる。しかし、心筋細胞を用いて本当にできたというのは、未来のロボットの姿の一例を予感させる。この例の他にもマイクロマニピュレーター、マイクロバルブ、ジェネレーターなどを作った例がある。

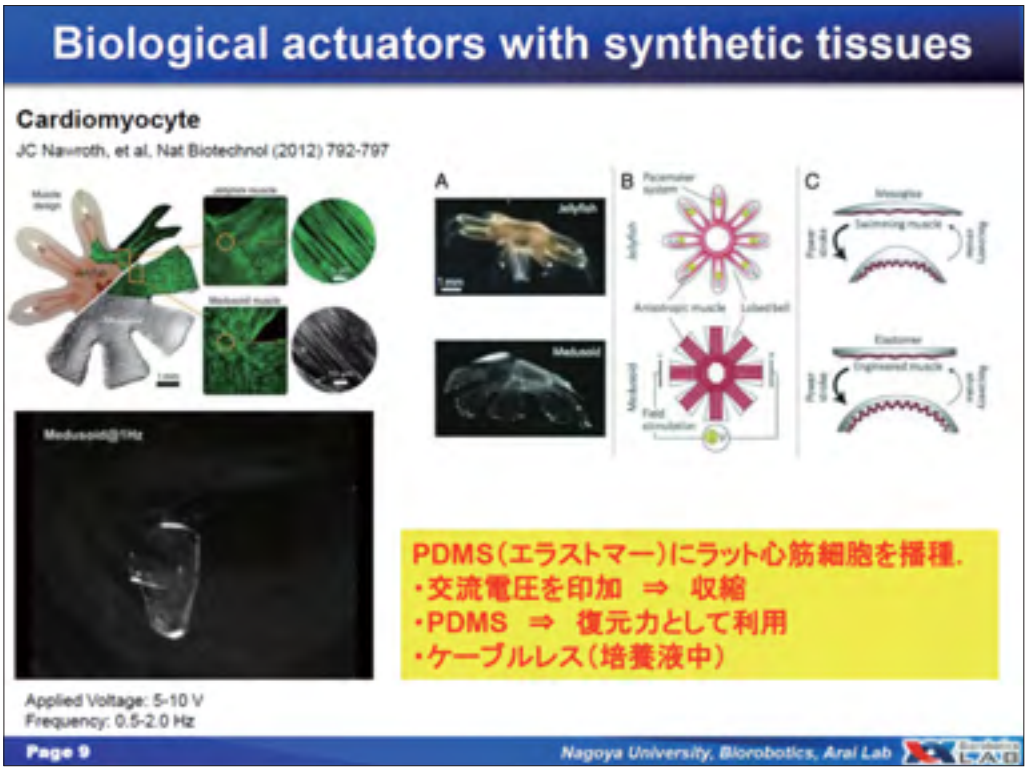

図 5.2.4　心筋細胞によるバイオアクチュエータ

これらを調査してベンチマークした論文があり、これを図 5.2.5 に示す。横軸は代表寸法であり、縦軸が出せる力を示している。この図から思うことは、例えば大きなものを動かす（大きな力を出す）ときには従来のアクチュエータを使えばできるが、MEMS 技術が発展したとしても、小さいアクチュエータをコンパクトにまとめて動かせるかというと、なかなか難しい、ということである。このため、バイオアクチュエータの有用性は小型アクチュエータとしては議論する意義があり、アクチュエータとしての位置づけが必要だと感じる。バイオアクチュエータをなぜ使うか、どう使うかをきちんと考えないといけない時期にきていると思う。

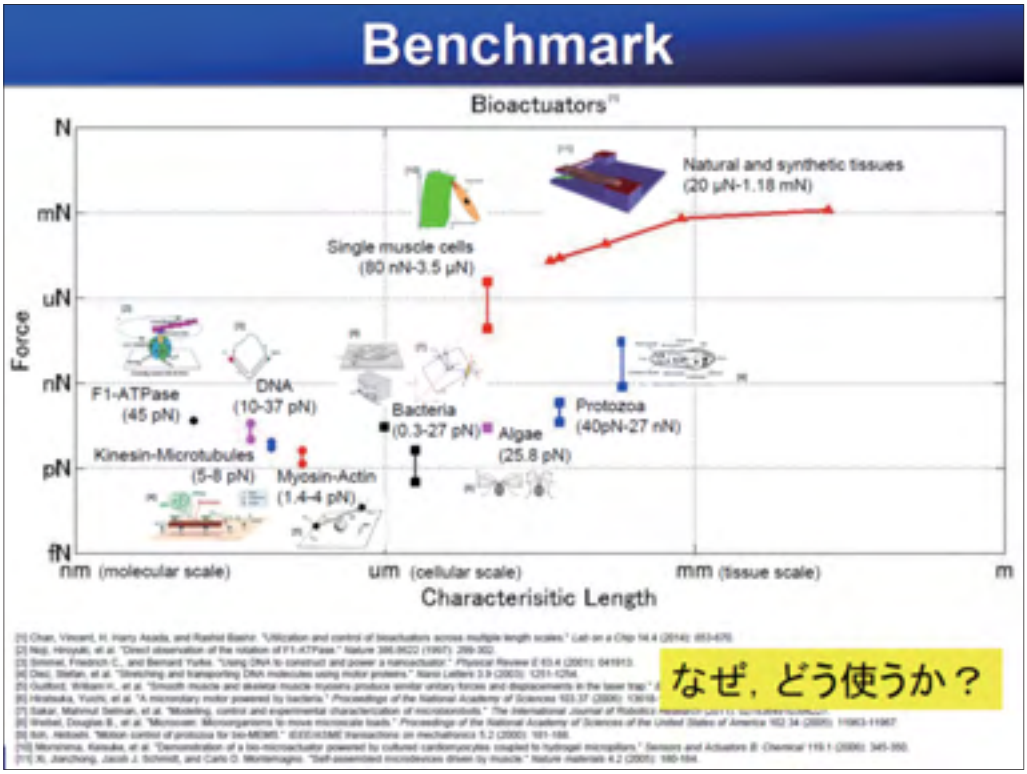

図 5.2.5　バイオアクチュエータのベンチマーク

バイオアクチュエータとして何が難しいかを考えてみる。図 5.2.6 はよく使う閉ループ系の制御の基本図である。この図のアクチュエータをバイオアクチュエータとして置き換えたときに、あくまでも閉ループ系として見たときの全体システムを、どこまで小さくできるかという問題は興味深い。アクチュエータのサイズだけが小さくなってもシステムはできない。つまり、様々なインターフェースのつなぎの部分が実現出来ないと、アクチュエータだけあってもシステムとして機能しないことになってしまうので、ここまで俯瞰しながら研究することが大事である。

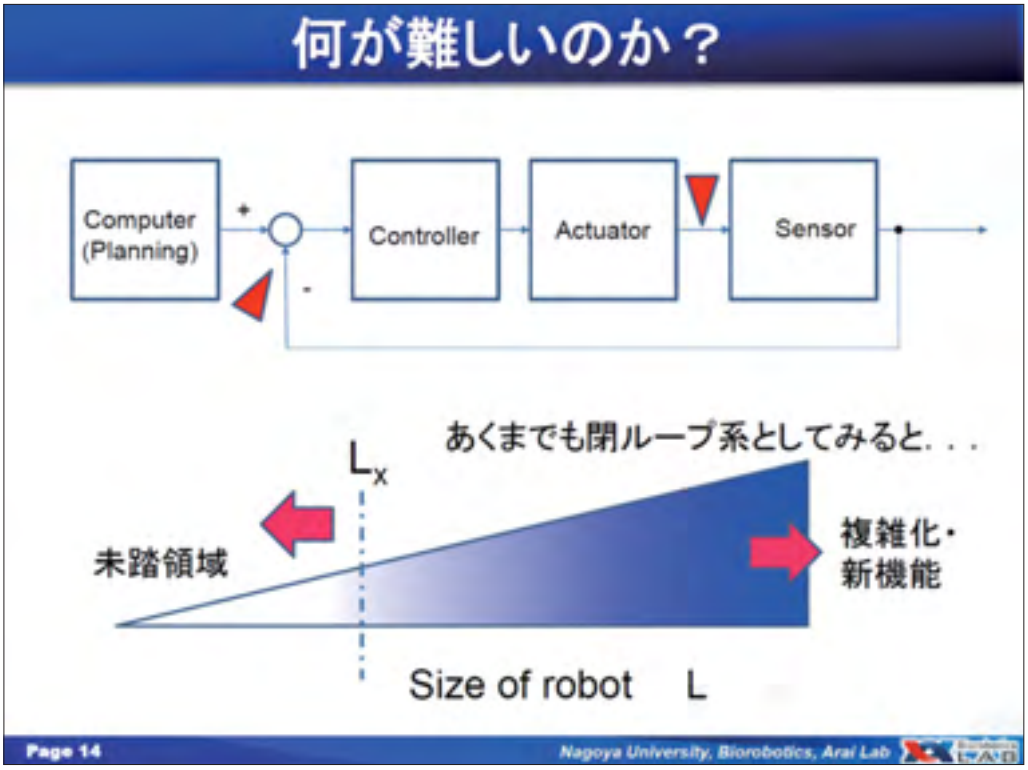

図 5.2.6　バイオアクチュエータの何が難しいか

また、何に使えるか考えることも重要である。小型にしても機能する点に期待し、次世代のカプセルロボットや、自走式のカテーテルなどに使えると思う。また、マイクロ流体チップの閉じた空間での動きに利用するなど様々なところに使うことが考えられる。

最後にバイオアクチュエータとその周辺の課題について簡単に述べる。これらの技術はナノマイクロロボットに使えると思うが、最終的には作製方法から設計論、システム統合論というところに発展させていくべきである。それらを統合するキーワードとして、「マルチスケールバイオシステム統合」が考えられる。俯瞰図に書き加えるキーワードとしては「マイクロ・ナノロボット」がある。単に部品ができればシステムができるような分野ではなく、マルチスケールでバイオシステムを統合する新しい学理や方法論を作り、最終的には部品がきちんと規格化されて、誰でもが使えるかたちに持っていくことが大事だと思っている。

【質疑応答】

Q：図 5.2.5 の説明で、ものが大きければ電磁モーターが使えるが、小さいときにはなかなか代替物がないと言われたが、図面を見ると、ナノスケールでは様々な技術があるということか。

A：そのとおりである。図 5.2.6 の Lx より左側は未踏領域で、あくまでも閉ループ型としてプランニングし、センシングして駆動するという系を組もうとすると、Lx は方法によっても変わるが、この辺りは小さすぎて統合化できない領域になる。しかし、ナノスケールの小さいものでも、アクチュエータとして搬送したり、動きを実現する程度の単純な動作はできているという意味である。

Q：それはシステムとしてできないが、アクチュエータとしてはあるということか。

A：そのとおりである。アクチュエータとしてはあるといってよい。実際は、アクチュエータ

だけで成立するアプリケーションは何かという問題がある。あくまでもロボット屋が閉ループ系を実現しようとするときには、Lx という壁があって、私にはその先には未踏の領域があるように見える。

Q：システムとしてどのように動かすかが問題だということか。

A：応用にもよると思うが、単純な動きを実現するだけではなく、ロボット屋は閉ループ系としてのシステムの実現性を考えるので、一般論としては Lx という限界があると考えている。1 つ言えることは、Lx という限界に挑戦することで培われる技術は、おそらく Lx の右の領域にも適用することができると思うことである。例えば、現システムをより複雑化することで新機能を出すことも考えられる。人間は痛点が 200 万点あり、センサだらけである。そのような小型集積化技術が、マクロ系の複雑システムの基盤技術にはなり得るだろうと思う。

Q：キネシンや F1 などが発生する力の値はどこまで正しいのか。1 分子でこのようなものを計測している人に聞いたが、データというのは計測できたもののみを出しているとのことである。大抵の場合はガラス基板などに持っていくときにアクチュエータが死んでいたり、もともと死んでいた可能性がある。つまり、歩留まりというものをしっかり考えないといけない。そこをどう改善していくかが、製品化に持っていくときに非常に重要ではないか。

A：やはり部品がシステムに組み込まれて、しっかり機能することが大事であり、指摘の通りである。例えば、維持するためのシステムで、あるところだけをモジュール化する、使い捨てだけどあるところは再利用するなど、トータルで見た上で全体の信頼性はどうするか統合的に考えていく必要がある。部品であるので、できれば規格化して、誰でも使えるようにする必要があるが、そういったレベルにはまだ全然到達していないと思う。

C：田畑先生から「細胞力」として再生の話があったが、ここでも「部品力」として部品が再生できるようになると良いと思う。

5.3　マイクロ・ナノ流体デバイス

細川　和生（理化学研究所）

マイクロ・ナノ流体デバイスの全体の研究紹介をする。この分野の最近の研究動向を応用分野から見ると、以下のように分析・解析と細胞研究に大きく分けられるので、それぞれのいくつかの例について紹介する。

1. 分析・解析
   高速・簡便
   - 電気泳動
   - 免疫測定、免疫染色
   - ポイント・オブ・ケア検査

   高スループット
   - マイクロバルブアレイ
   - 次世代・次々世代シーケンサー

   高感度・高精度
   - デジタルＰＣＲ、デジタル ELISA
   - 血中循環がん細胞解析

2. 細胞研究
   一細胞研究
   - 一細胞配列アレイ
   - セルソーターチップ

   細胞力学刺激・力学計測
   細胞初期化・分化転換
   生体模倣、organ on a chip

「1. 分析・解析」におけるマイクロ・ナノ流体デバイスの１つのメリットとして、高速・簡便であることが挙げられる。最初に電気泳動が実用化され、デジタル ELISA などが最近では当たり前なってきた。

まずは、免疫染色の話をする。図 5.3.1 に示すものは、組織免疫染色に関する論文である。流路の中に数ミリの大きさの組織切片が仕込んであり、そこに試薬を流す。抗体の拡散距離が短いため細胞表面の抗原は短時間で染まるが、抗体が細胞の中まで染み込む時間がないため、後で抗体をきれいに洗えて特異性が上がる、という理屈になっている。

次はポイント・オブ・ケア検査である。高速・簡便、装置が小さいという特徴があるので、その場で診断することができる。これは私の研究分野でもある。検査装置の例としては、日本で既に上市されている和光純薬の「ミュータスワコー」という装置がある。抗原抗体反応の後に、B/F 分離、Bound free separation をマイクロチップ電気泳動で行うことで、測定時間は 9 分と短くなっている。アルファ・フェトプロテインなどの体外診断用として使われている。

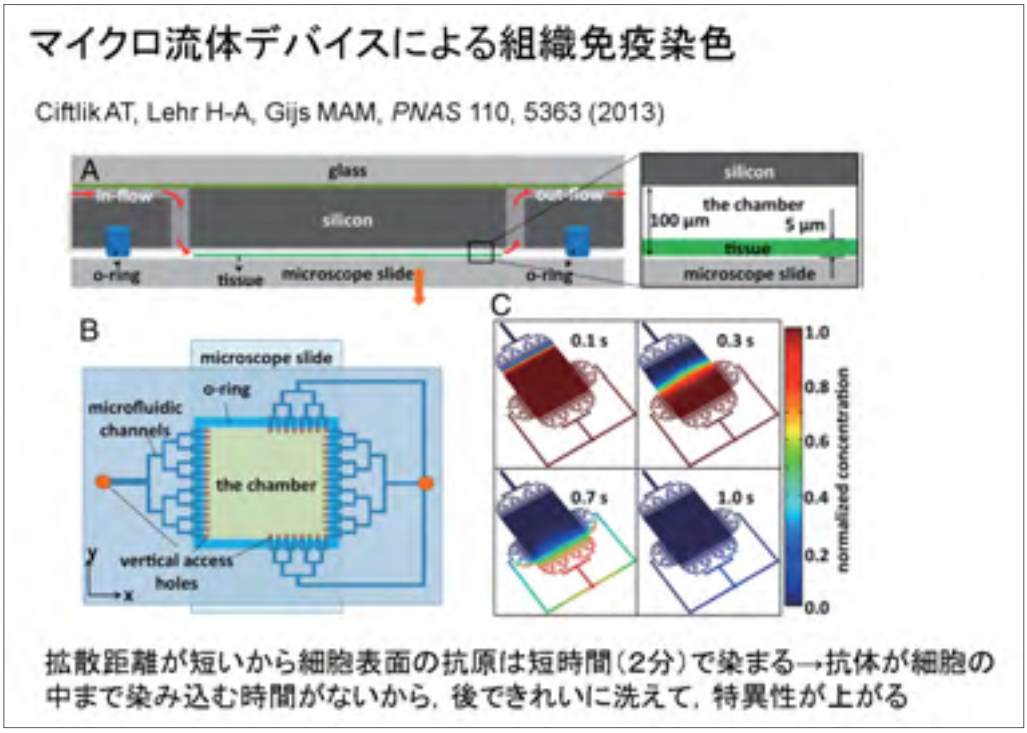

図 5.3.1　マイクロ流体デバイスによる組織免疫染色

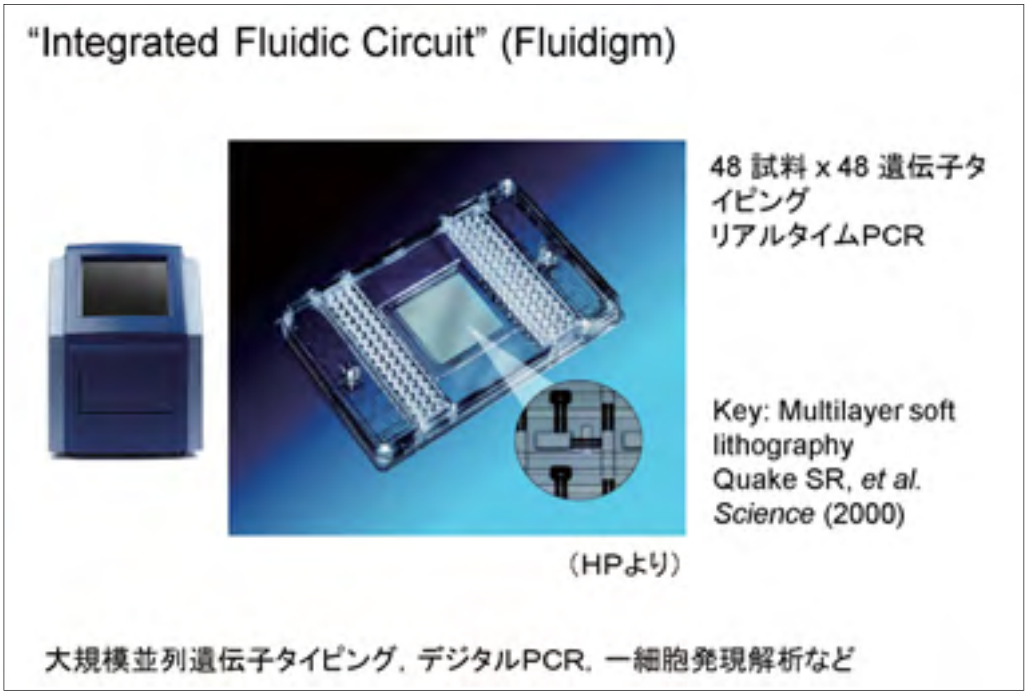

図 5.3.2　マイクロバルブアレイ

高スループットというのは、早くできるということと、多くのサンプルを一度に扱えるというメリットがある。図 5.3.2 に示すのは、「マイクロバルブアレイ」として製品化されている Fluidigm 社の IFC（Integrated Fluidic Circuit）と呼ばれるデバイスである。この例では、48 試料の 48 の遺伝子（約 2000 アッセイ程度）を一度にリアルタイムで PCR できる。この

中には多くの PDMS（ポリジメチルシロキサン）の小さいバルブがあり、これがペコペコと動いていく。キーになっている技術はかなり前に Science で紹介されていた Multilayer Soft Lithography である。このようなマイクロ流体デバイスは、デジタル PCR や、一細胞発現解析などで使われており、マイクロ流体の 1 つの到達点と考えている。

また、次世代あるいは次々世代シーケンサーというのもある。図 5.3.3 に示すナノポアシーケンサーはその代表であるが、実はこのような考え方は 1990 年代からあって研究されていた。個人的には、なかなか使えないだろうと思っていたが、その後に様々なブレークスルーがあり、いつの間にか実用化寸前という状況になっている。その 1 つは、ナノポアとして薄いタンパク質が使えるようになったことにある。以前に使われたナノポアのタンパク質はセンシング領域が長く、一度に 10 数塩基が入ってしまい、塩基の複合された信号しか拾えず、後で逆問題を解く必要があった。ナノポアに薄いタンパク質が使えるようになって、塩基読み取りの解像度が上がった。もう 1 つは、DNA を 1 塩基ずつ送れるようになったことがある。以前は DNA がポアを通過する時間が数マイクロ秒と非常に短かった。それに対し、phi29 DNA ポリメラーゼを採用することで、DNA を 1 塩基ずつ送れるようになった。これらのイノベーションが大きかった。

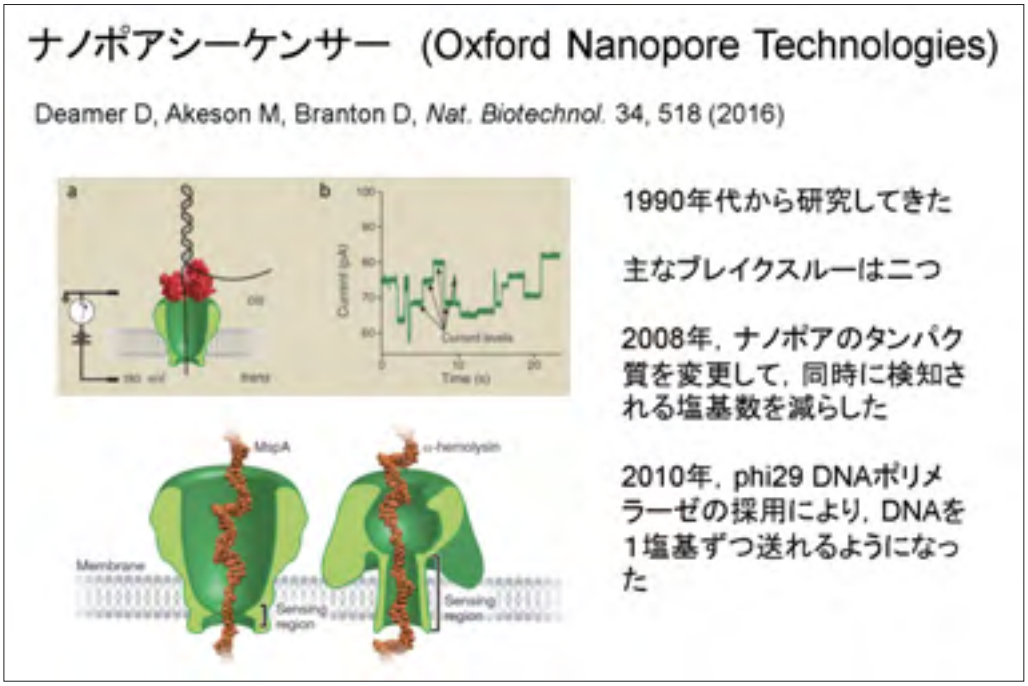

図 5.3.3　ナノポアシーケンサー

デジタル PCR やデジタル ELISA も実用化されつつある。図 5.3.4 に示す Droplet Digital PCR に関しては、実用化までまだ時間がかかるかと思っていたが、Bio-rad 社からすでに製品が出ている。動作原理としては、多量の液滴（Droplet）を作って熱サイクルをかけ、1 個 1 個読んでいくというものである。大よそ 1 秒間に 1000 個程度の液滴を作り、1 秒間 1000 個程度読むことができる。10 万個の液滴でも十分にダイナミックレンジが取れるため、実用的な時間内に読取が終わる。

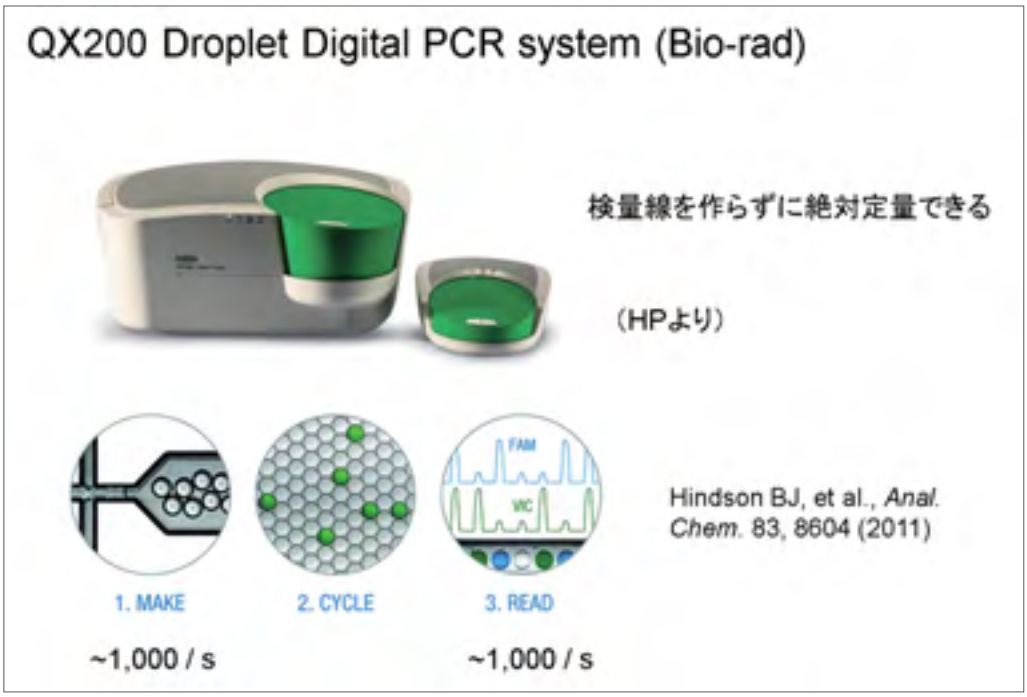

図 5.3.4　デジタル PCR

図 5.3.5 に示すデジタル ELISA は PCR に比べると、抗体と結合している抗原と、抗体と結合していない抗原を分ける B/F 分離が必要であり、手順や装置が複雑にならざるをえない。ただし、デジタル PCR とデジタル ELISA ではデジタルの意味合いが少し違っている。PCR はもともとマクロでもシングルコピーの感度はあるが、これをデジタルにすることで絶対定量できるという利点になっている。デジタル ELISA は、デジタル化することで感度が上がるということが利点になっている。

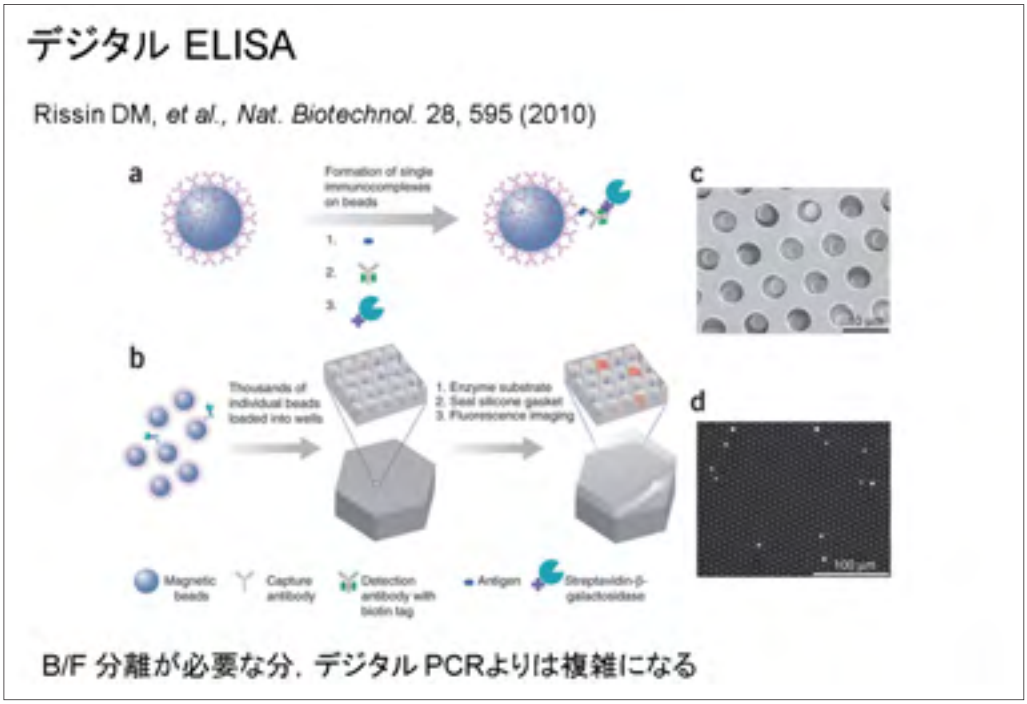

図 5.3.5　デジタル ELISA

「2. 細胞研究」のほうへ話を移す。一細胞配列アレイに関する研究が色々行われている。これまでは、基板と平行に細胞を流して、カップのようなもので捕まえるというものが多かったが、特定の細胞がほしいときに、それを取り出すのが難しかった。図 5.3.6 に示す研究では、欲しい細胞を後で取ることができる。

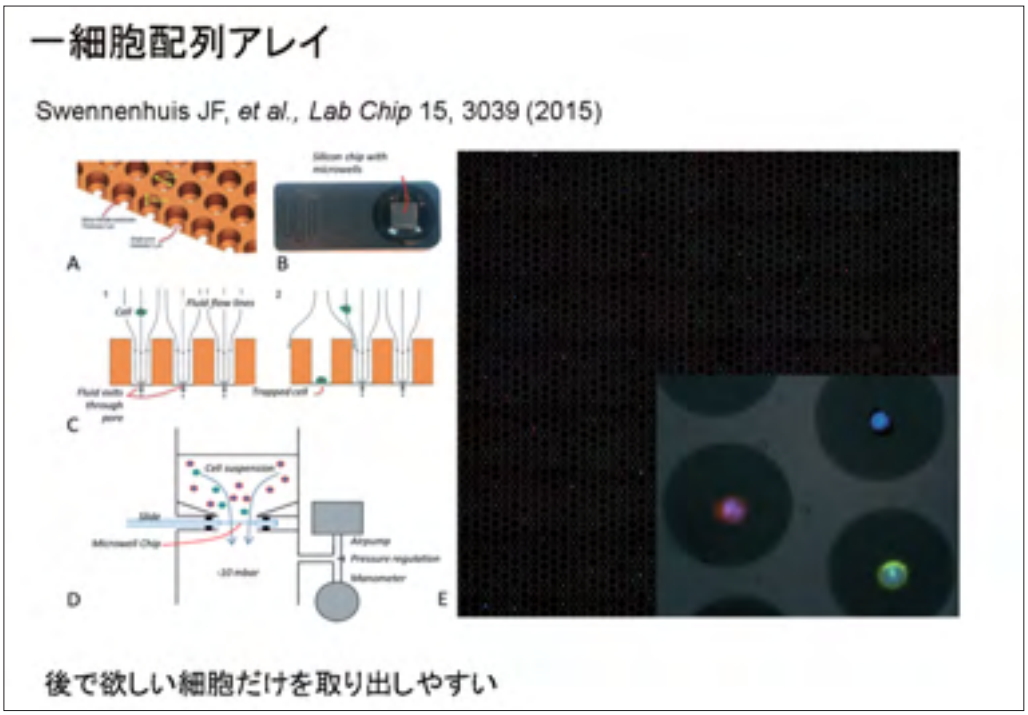

図 5.3.6　一細胞配列アレイ

細胞を力学的に刺激したり、力学的に計測したりするアプリケーションがある。1 番分かりやすい例としては、絞った流路に細胞を入れて、ナノポアシーケンサーのような原理、あるいはコールターカウンターのような原理で、電気抵抗の変化を測るものである。

細胞の初期化というようなことも行われている。最近見つけた論文（Luni C, et al., Nat. Methods 13, 446, 2016）では、人工メッセンジャー RNA 供給による iPS 細胞作製において、微小空間閉じ込め効果によって、autocrine や paracrine という細胞間のコミュニケーションの因子が拡散していかないという効果があると主張している。

生体模倣や organ on a chip も広がりつつある研究領域である。図 5.3.7 は非常に有名な研究（Huh D, et al., Science 328, 1662 , 2010）だが、気相と液相の間の物質交換ができるように人間の肺をチップで模擬し、しかも変形させて力学的刺激も与えられるようにしている。これは肺の他にも腎臓など表面積の大きい臓器の研究に有効と考えられる。

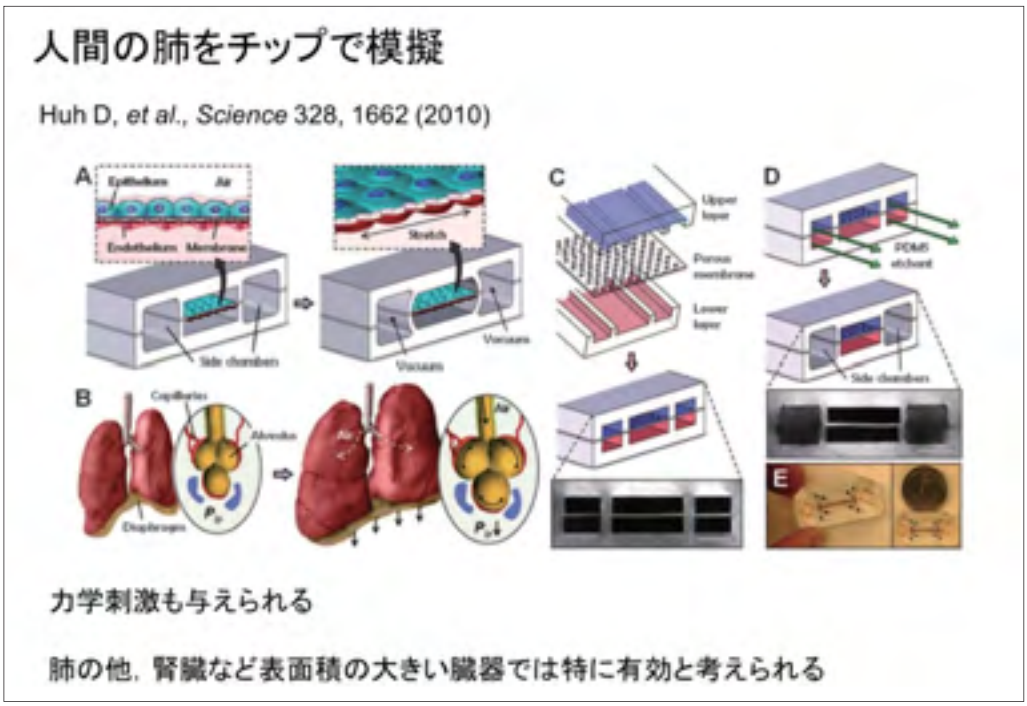

図 5.3.7　人間の肺をチップで模擬（organ on a chip）

私自身はマイクロ流体チップを使って、マイクロ RNA を検出する研究をしている。ポンプを必要とせずに、PDMS が空気を吸い込む原理を利用して流体を送り込むということと、酵素反応を使わずに増幅反応して、高感度に検出できることが、特長になっている。

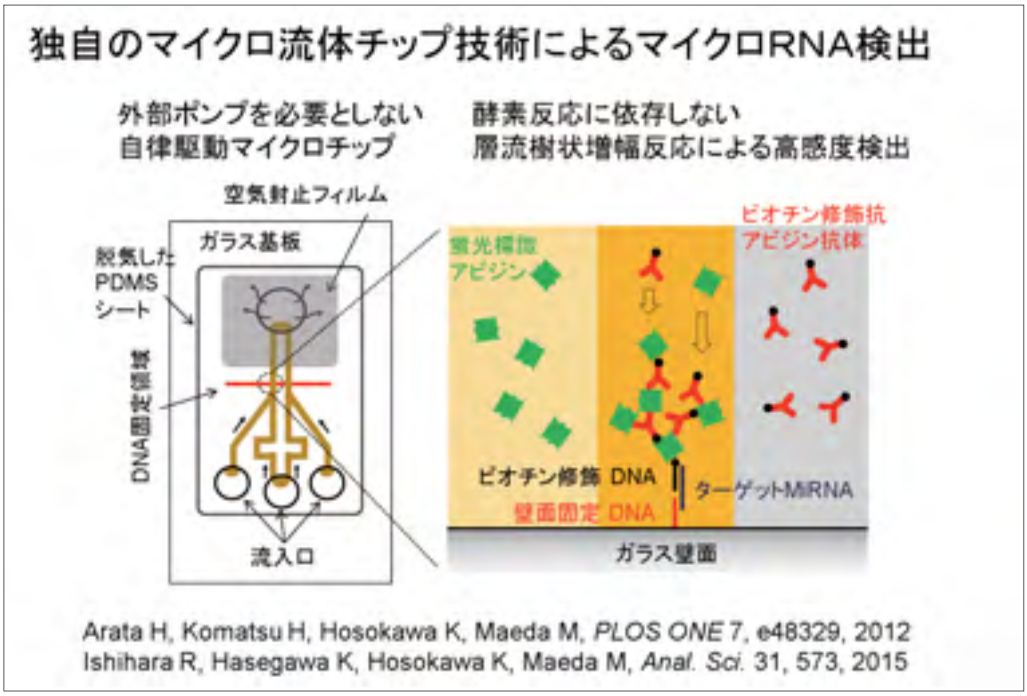

図 5.3.8　独自のマイクロ流体チップ技術によるマイクロ RNA 検出

俯瞰図に追加すべきキーワードについては、「マイクロ流体」や「ナノ流体」がある。今後の

戦略プロポーザルに関する提案としては、ゲノム編集をマイクロ・ナノでやるというのもそろそろ出てくると思われるので、やってみたいと考えている。

【質疑応答】

Q：ゲノム編集をマイクロ・ナノで行うというのはどういう意味か。

A：具体的なアイデアはない。マイクロ・ナノの分野は、新しいテクノロジーが出てくると、すぐに取り込んで何かメリットを見出すことをやっている。とりあえずやってみることが大事である。1つの例は、紹介した初期化についても、autocrine や paracrine という現象は、おそらく最初から計画してやったことではない。やってみたら効率が上がったということで、後付けで現象の仮説が出てくる。

Q：ゲノム編集というテクノロジーと、マイクロ・ナノというテクノロジーとを、どのように関係付けるのかが分からない。

A：ゲノム編集の1つのステップをマイクロ･ナノ流体でやることを考えている。今のところは、ヌクレアーゼができることや、このような操作により効率が上がり手間がかからなくなるのではないかといった程度である。

Q：今後一番重要になってくる課題は何か。

A：分野の融合である。また、マイクロ・ナノでは商業化や標準化が大事である。非常に有望な技術が商業化などに近付くと、ブラックボックス化して見えなくなってしまい、これが技術が広がらない要因にもなっている。

Q：ゲノム編集に行く前に、ペプチドシーケンスや糖鎖シーケンスの方が、今日の話題には合うと思われるが、これらの技術に関してはどのように考えているのか。

A：これらに関しては様々なテクノロジーがあると思うが、まだ広くはまだ行われていない。このため、開拓する余地は十分にある。

Q：マイクロ流路のバルブチップを紹介されたが、どういう意味で1つの集大成と言われたのか。

A：比較的小さい装置で、PCR や細胞の操作など様々なことが非常に高いスループットでできるためである。

5.4　DDS

西山　伸宏（東京工業大学）

ドラッグデリバリーシステム（DDS）においては、図 5.4.1 に示すように徐放化、透過促進、安定化、標的化という様々な要件を満たすようなキャリアの開発が必要である。徐放化に関しては、多くの技術がすでに実用化されている。例えば、Robert S. Langer のギリアデルーカルムスタチンウェーハー（GLIADEL carmustine wafer）や、武田薬品の中でも 2 番目の売り上げを誇っているリュープリンなどが徐放剤としてすでに実用化されている。

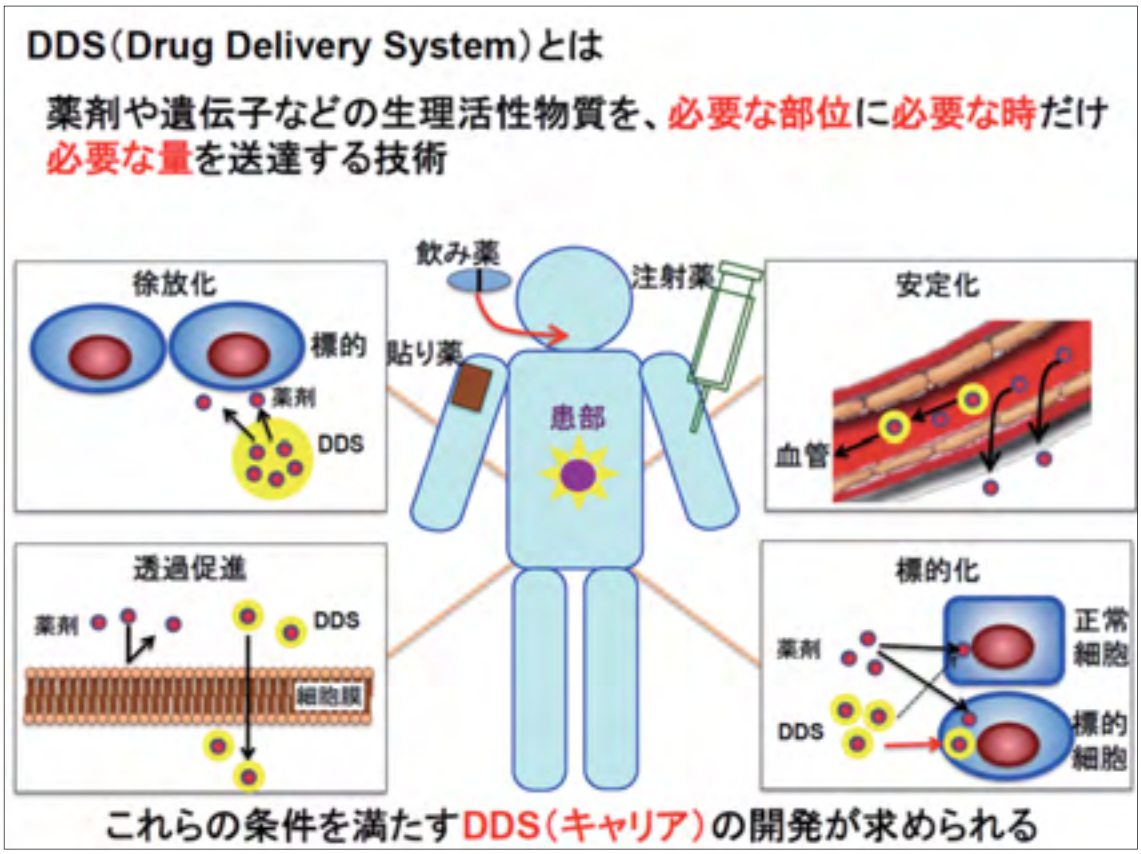

図 5.4.1　DDS（Drug Delivery System）とは

最近、注目されている技術としては、マイクロニードルパッチがある。これには、短いマイクロニードルがあり、神経に到達しないので無痛であること、そこから様々な薬剤を放出できるというメリットがある。また、真皮と表皮の間にはたくさんのランゲルハンス細胞や抗原提示細胞がいるので、そこへ効率的に抗原をデリバリーできるということで、「貼るだけワクチン」というものも最近注目されている。例えば、大阪大学の中川先生と岡田先生などが開発していて、富士フイルムや帝人などもこの技術に関して力を入れている。

以上は既に実用化されている徐放化システムになるが、本日はターゲティング（標的化）を中心にお話ししたい。

まず、創薬における課題と DDS の位置づけの変化について紹介する。創薬における課題を図 5.4.2 に示す。最近、様々な薬で特許切れの問題があり、ライフサイクルマネージングが重要と

言われている。また、新しい薬を開発することがますます難しくなっている。新しく見つかった薬もシグナルの上流に作用することが多いため、副作用が問題になってくる。また最近、ドラッグリポジショニングで既存薬を新薬に再生する場合もあるが、化合物としての特許が切れているので、特許の取得には何か新たなアプローチが必要になる。さらに、診断や治療薬の多様化、高機能化が進み、最近ではコンパニオン診断薬なども注目されていて、このようなものも組み合わせていく必要がある。

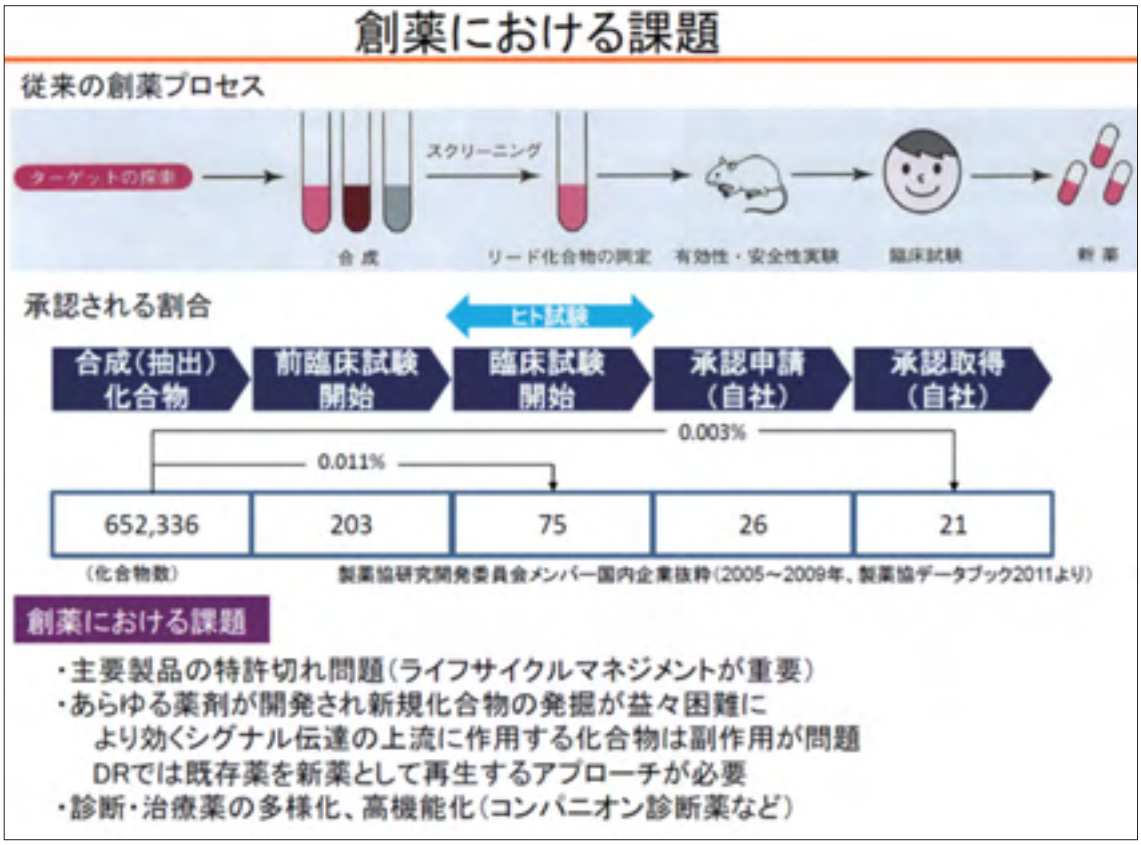

図 5.4.2　創薬における課題

これらを実現できるのが DDS である。1970 年代半ばに H. Ringsdorf が提唱したモデルでは、合成高分子をプラットフォームとして、様々な機能を作りこみ、理想的な薬剤を合理的に設計する。それによって既存薬を新薬にすることができるし、副作用や安全性の問題がある薬を実用化することもできる。イメージング等の診断技術をここに一体化させることもできる。

ターゲティング型 DDS は効果に優れ、副作用の少ない理想的な薬剤として、これまで期待されてきた。特に、近年は低分子の化合物での特許切れの問題や、新しい化合物の毒性の問題、バイオ医薬品の台頭などから、DDS が必要不可欠になってきている。また、もの作りを基盤とした化学メーカーが医薬品業界に注力してきている。既存薬の DDS でも、効果、副作用の改善により、高い薬価が期待できるようになってきている。このように状況が変わってきたことから、DDS はこれから主流になってくると考えている。例えば ADC（Antibody-Drug Conjugate：抗体 - 薬物複合体）なども 1960 年から 70 年代に活発に研究されて一度は廃れたが、その後、低分子化合物の衰退とヒトキメラ抗体の台頭、分子マーカーなどの進歩によって、今や抗がん剤の TOP3 が抗体医薬であり、ADC も 30 品目以上が治験中という状況になっている。

本当にDDSが必要とされる時代が到来したことを物語るものが、最近の論文数の増加であり、例えばキャンサー＋ナノパーティクルで検索すると、この10年で指数関数的に論文数が増えてきている。しかし、これだけ論文が増えているにもかかわらず、治験に進んでいるのはそのうちたった2%しかない。そのような状況下で、日本で開発された5種類の高分子ミセルが臨床治験に進んでいる。

一方、抗体医薬がうまくいっている理由として、バイオマーカーを使って、ある程度効く患者を選別して、その上で治療効果を見ていることがある。DDSの場合にも、まず本当に集まるのかということを見た上で開発する個別化医療、コンパニオン診断薬の考え方が今後重要になってくるかもしれない（図5.4.3）。

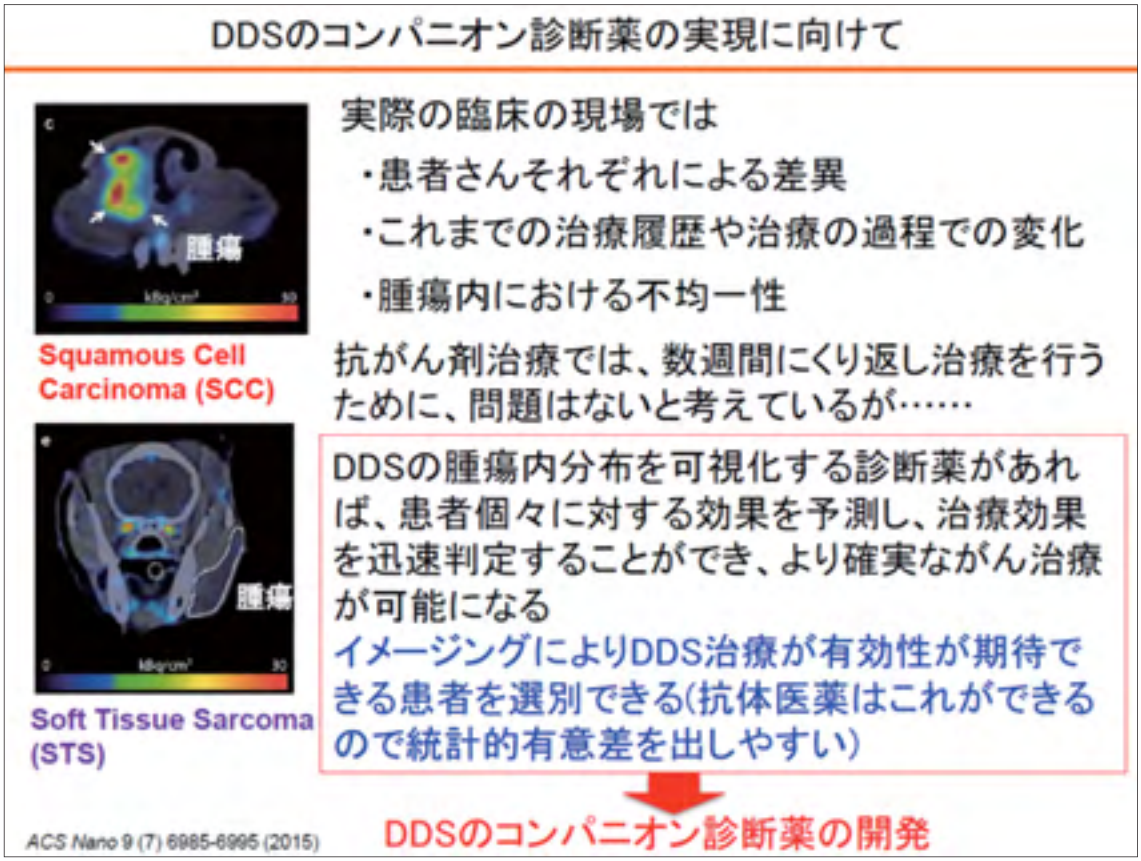

図5.4.3　DDSのコンパニオン診断薬の実現に向けて

また、現在開発中のDDS医薬品は、すでに単独で実用化されている薬をDDS化したものであるが、核酸、タンパク質やDDSなしでは使えない医薬品を実用化していくことが今後重要である。そのために、ガイドラインを作っていくことが大事である。厚生労働省は、このようなガイドラインの策定にも取り組んでおり、EMA（European Medicines Agency）と厚生労働省で、高分子ミセル医薬品のリフレクションペーパー（ガイドライン）を作って報告している。

次世代バイオ医薬品としての核酸医薬も最近期待されている。しかし、実用化されたのはたった3種類しかない。しかもDDSを使っていない局所投与や皮下注射である。DDSによる核酸医薬も注目され開発が進められているが、全て複雑なプロセスを必要とする。どうやってローテクに落とし込むことができるか、製造容易性、コスト、品質管理の観点から、シンプルな構造でないといけない。最近は非臨床もやっているが、GMP（Good Manufacturing Practice）

製造では、とてもヒトの患者に投与できるものを作ることはできない。やはりシンプルな構造で、高度な機能を発現することが重要である。

今後の課題としては、マウスとヒトの間に存在する壁を明らかにする研究が重要である。できれば、ヒトでイメージングしていきたいが、急にそれをやるのは難しい。例えば、PDX（Patient Derived Xenograft）というものを患者さんから取って、そのままマウスに移植すると、ヒトのミクロ環境の維持されたがんができる。そこでDDSがどういう集積を示すかを明らかにすることにより、DDSがどんな患者に対して有効なのか予想できると考えている。ヒトにおけるDDSの挙動の解明が進むことによって、我が国のDDS研究が大きく加速するものと期待される。

【質疑応答】

Q：DDSのポイントは、例えば、がんの場合にはその基盤になっている考え方はEPR（Enhanced permeation and retention）だが、本当にそうなのか。むしろ細胞に入って、がんに行くという可能性はないか。例えば、がんに、tumor associated macrophagesなどあるので、そういうものの中に入って細胞を介して、ナノ粒子ががんに到達する可能性はないか。

A：EPRという言葉で簡単に説明できるものではないと考えている。例えば、がんは正常な血管、静脈と比べても血流が10分の1ぐらいに遅い。すなわち、通るときに細胞と多くの相互作用ができる可能性があり、言われたようなメカニズムによって入る可能性もある。ただ、それもがんによって異なると考えている。あるがんに対してはリガンドなどを積極的に使わなければいけない。電顕を撮って実際に血管内のOpen Gapを確認し、透過していると言っている人もいる。例えば、スキンチャンバーモデルなどを作ったりして、実際に顕微鏡で観察しようとしている人もいる。しかし、それはあくまでモデルでしかない。我々は実際にヒトの中で何が起こっているのかを見ていかないと、その答えは出てこないと考えている。PDXモデルでは、微小環境は全て患者のものが維持されているので、様々ながんに対しEPR効果がどうなっているかを明らかにしていくことが重要と考えている。

Q：その通りと思うが、細胞治療や再生治療などとの関係があるので、そちらを積極的に使ってDDSを展開していくという可能性を考えたのだが、それに対してはどうか。

A：医薬品として実用化すると、最終的には製薬企業が承認申請する。その時には、ビジネスをきちんと考えていく必要があり、本当にビジネスになりうるかを企業と話し合いながら進める必要がある。アカデミアの研究者のアイデアだけで進めていくと、なかなかものにならない懸念を持っている。

C：DDSを血中に打ってがんをやっつける用法もあるが、それだけでなく、DDSには細胞を活性化する使い方もある。がん免疫ワクチンなどは、マクロファージ等の免疫を元気にしてやっつけるものである。そのためにはDDSも必要である。今回説明されたのは抗がん剤を使ったDDSにおいての1つの話であり、それ以外にもDDSには様々な使い方がある。

Q：既存薬をDDSを使って医薬品化する場合に、フェーズⅢに行くなどの目安が非常に難しく、企業としてはなかなか決断しにくいところだと思うが、その辺のガイドラインは何かあるか。

A：そこに関しての明確なガイドラインはなく、それが本当にニーズとして受け入れられるかどうかによる。シスプラチンを投与する際、通常はハイドレーションをやって3日間点滴しなければいけないが、今のシスプラチンミセルは、基本的に短時間で投与でき、外来治療も可能という形になっている。これがどのくらいのインパクトがあるかは、医者や使う患者でないとわからない。どういう形で実用化するかは、フェーズⅡでどういうデザイン

を組むかということで決まってきて、良い製品であれば広く普及することになるし、そうでなければなかなか普及しないことになる。

Q：そうすると、コストと開発費もかかると感じてしまうが、その辺もやはり重要なファクターか。

A：これらを明らかにし、きちんと薬価をつけてもらうことが重要である。

6. 総合討論

ファシリテータ：馬場 嘉信（JST-CRDS）

本ワークショップの「分子レベル」「細胞レベル」「生体組織・個体レベル」「デバイス、バイオマテリアル」の各セッションでは、プレゼンテーション終了後にそれぞれ討論の時間を設け、各階層レベルで共通の課題や必要な技術などについて議論した。また、全セッション終了後の総合討論では、各セッションにおける発表・議論の内容を踏まえ、「バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域」全体の課題や今後とるべき方向性、政策・制度上の課題について議論を行った。以下にその概要をまとめる。

【各階層における課題・必要な技術】

（分子レベル）

・生体分子の 1 分子計測においては、望みの細胞を選別する技術、その細胞の中から望みの生体分子を抽出する前処理の技術が非常に重要である。

・本セッションで取り上げられた生体分子はペプチド、タンパク質、核酸であったが、もう 1 つ重要な生体分子として、糖鎖がある。糖鎖は解析が難しいので避けられている面もあるが、糖鎖をいかに解析するかということが世界的に重要な課題となっていることを認識すべきである。

・この分野には分子の分析だけでなく、DNA や染色体、核をつくるといった合成にも期待をしたい。今、ヒトゲノムを人工的につくろうという国際的な動きが出てきているが、現在の技術レベルと、目標としているところのギャップの大きさを皆が認識している。そこに分子レベル、ナノという視点でアプローチすることが課題。

（細胞レベル）

・細胞（10 μ m 程度）と分子（数 nm）の間をつなぐ数 10nm ～ 200nm のレベルで微粒子の表面解析や細胞内の挙動を追うことができれば、エクソソームの機能解明から DDS まで波及効果は大きい。

・細胞の設計原理を見つけるためには、生きた細胞の中を 1 分子レベルで計測して、その細胞の変遷が分子のダイナミクスに与える影響というのをきちんと理解する必要がある。そこから新規細胞をつくるアプローチにつながる。

・イメージングをバイオロジーに適用するには細胞の中を分子レベルで解析する必要があるが、今はそこまで到達できていない。生体イメージングの良いところは非侵襲で見られることであるが、逆に、侵襲できないのでそれ以上アプローチできないという弱さもある。そこをブレークスルーして、将来的には観察中に、視野内で分子を集めて見られるようにしたい。そこまで行けなかったとしても、分子にタグ付けをして、それを解析していくような技術が必要である。

（生体組織・個体レベル）

・マイクロ流体デバイスとバイオイメージングを組み合わせることで、試料組織に対してピンポイントに操作を行い、その後の時間経過を見ることができるようになってきたが、まだ自由自在にというところにまでは達していない。望みの組織に対して、本当に自由自在に、立

体的にピンポイントで作用させられる技術が必要である。

・日本でも米国でも、三次元の組織を分子レベルから作っていく研究が盛んになってきている。組織全体を作る技術は医療だけでなく、創薬にも食料にも、センサにも応用可能である。その際、例えば1細胞ずつ並べていく方法、あるいは、自己組織的プロセスとトップダウンプロセスを組み合わせたアプローチが考えられる。

・組織を作ることは重要だが、作った組織を重ねていくと、内側の栄養・酸素の状態が悪くなって死んでいく。そこの工夫が必要であり、たとえば血管を作る細胞を組み込めば良いという意見もあるが、単に細胞を重ねただけでは同じ問題が生じてしまう。このあたりをナノテクを使って解決することが課題である。

・血管の付いた組織を作るのはホットなテーマで、組織の中に流す血液のような物質が重要になるが、養分を流すだけでは酸素がなくなってしまう。実際の体の中では赤血球が酸素を運んでいるわけで、そういう役目を果たす人工赤血球のようなものができてくると、移植医療で使う臓器を長時間持たせる技術などにも発展する。

・組織の再生には炎症反応が重要という話があった。一方で、全細胞解析で免疫細胞がどのように輸送しているかをスナップショットで見られるようになってきており、ナノとバイオの境界面での発展が期待できる。

(デバイス、バイオマテリアル)

・ウエアラブルセンサはこれから必ず大きなテーマになってくるが、今のままでは市場は動かない。本当のニーズに合った、病院や入院患者が実際に欲しいと思っている、医療・健康に必要な情報をとらえられるデバイスが必要である。ただし、若い人や健康な人はこの領域に全く関心がないので、何かプラスαがないといけない。

・ナノサイズの小型アクチュエータには良いものがまだ無いので、生物由来の小さなアクチュエータの開発に期待する。マイクロ・ナノロボットの出口の一つは、低侵襲医療である。手術ロボットの市場は世界で800億円程度であり、10%程度の伸びを考えると5年後は1300億円。日本がこの領域を狙うのであれば、今は良いタイミングである。例えば、MRIの中でロボットを動かす研究をする場合、今の大きなロボットやアクチュエータでは巨大な設備になるが、小さな細胞アクチュエータが手に入れば、小さな病院でもできてしまうかもしれない。小型アクチュエータに対するニーズは確実にある。

・デバイス、バイオマテリアルの分野は今後、ハイブリット化が鍵になる。たとえば植物は光や湿度、温度のセンシングの範囲がかなり広い。また、細胞は非常に多くの環境因子を同時にセンシングしている。ハイブリッド化によってセンサに細胞、あるいは細胞の機能を取り入れていく必要がある。

・がんはリスクとベネフィットの関係でリスクを取れる疾患なので、DDS（drug delivery system）の効果をがんで実証することは重要である。また、がんにはEPR（enhanced permeability and retention）効果があるのでDDSの技術としては比較的やさしいと言える。今後はBBB（blood-brain barrier）を越えて脳内にデリバリーすることや、体の隅々まで、さらに細胞の中まで薬を送り届けることが重要になる。また、併せてイメージングでヒトの体の中で何が起こっているかを見る必要がある。

【領域全体の課題・今後の方向性】

（データ科学・情報技術との融合）

・バイオイメージングで得られる画像データなどの情報と、ビックデータやディープラーニングなどと呼ばれている情報技術、情報ネットワークをいかに融合させていくかが非常に重要である。また､得られたデータを丸々ネットワークに流すと情報量が膨大になってしまうので、不要なデータを除外する前処理技術が必要になる。データの中からもっともらしい情報をしっかり整理して取り出すフィルタリングの技術も必要である。

・バイオ、生物は特異性や選択性が特徴であるが、デバイスやセンサに同様の選択性を持たせるのは非常に難しい。インフォマティクスを使って、トータルで見たときに結論が浮き上がってくるようなシステムが必要であり、そのためのデータ集積がこれから重要になるのではないか。

（物理との融合）

・光によるイメージングや操作、磁場を使った治療などが新しい研究分野になってきている。また、物理分野ではX線、α線、中性子などのビーム物理学が大いに進んでいる。米国では数年前からNIHがPhysical Sciences-Oncology Networkというのを作って活動しており、さらにAACR（American Association for Cancer Research）は今年、Engineering and Physical Sciences in Oncologyというミーティングを開いた。量子力学や力学的発想、ビーム物理学といった辺りをバイオ・ライフにどう取り込んでいくかというのは1つの課題である。

（生体模倣）

・生体には分子を1分子レベルで認識する機能や、高効率の物質産生、生体適合性など、人工物にはない魅力的な機能があり、生体に学ぼう、あるいは生体を使おうという生体模倣の取り組みがなされている。これをさらに機械工学と結びつけることによって、医療や環境、エネルギーあるいは情報といった分野へ応用することが期待できる。

・生体や生物に学ぶ研究は、面白いが何に使えるか分からない、とならないように気をつけなければならない。こういう条件で、こういう性能の、こうやって使えるものが必要という風にスペックを前提にした攻め方も必要である。

（界面制御）

・材料をバイオデバイスへ応用しようとしたときに必ず問題になるのが、材料とタンパク質、核酸など、生体分子との相互作用である。デバイス開発のためには、界面の制御技術が重要である。

（オンサイトイメージング）

・その場を見るという意味のオンサイトイメージングが今後重要になる。細胞内のオンサイトで起こっている現象、タンパク質間の相互作用、タンパク質とバイオマテリアルの相互作用、さらにそれがどのように細胞のアウトプットにつながっていくのかというのをオンサイトで見る必要がある。

（生体内の水）

・生体には必ず水、水溶液、あるいは水分散液というのがある。例えば細胞だと10μmぐらいの空間の中に拘束されている水、エクソソームでは50～100nmに拘束された水、チャンネルになるともう少し小さい水が存在している。このような細胞の組織あるいは空間に存在する水の物性について考慮する必要がある。たとえば高分子材料の生体適合性に中間水の存在が関与すること、細胞と材料の相互作用に水の構造が影響することなどが分かりつつある。

（バイオ・ナノ・インタラクション）

・本ワークショップのどのセッションにおいても、これまでナノバイオと呼ばれてきた分野と、医学や多細胞の生物学とのインタラクションが始まっていることが示されていた。生体内のインタラクションを実際に見ることができるような計測も出てきており、リアルワールドでの応用を見据えて、実際に作ったものを体内に入れたときの生体の炎症反応などをしっかり可視化すること、インタラクションをしっかり見ることを重視すべき時期にきている。

【医療応用以外の方向性】

（脳機能解明・AI）

・脳計測で回路について分かってくるとAIへの応用といったところが出始める。いまDDSでBBBを超えるところがホットな話題になっていて、さらにその向こう側というのは現時点ではなかなか難しいかもしれないが、ナノ材料による脳神経刺激、それによる精神機能の制御等、そういうところが医学に留まらず今後進んでいくと考えられる。ただし、そうなってくると今の計測技術だけでは不十分で、もっと先へ行かなければならない。

（分子部品ライブラリ、人工細胞リアクター）

・分子ロボティクス、人工細胞（ボトムアップ型）は将来の様々なアプリケーションの基盤となる部品、技術を提供する分野であり、ライブラリの整備、システム化のための規格化が重要である。実用化に近いのは人工細胞のリアクターとしての利用であり、複数の作業を1箇所で並列に行うなど、高機能な人工細胞リアクターが考案されている。

（ナノロボット）

・センサ、アクチュエータという基本部品には、既存のシステムの機能や性能をひっくり返すような可能性がある。良いものができれば、工業応用は山のようにある。

（ナノマシン）

・COIの「体内病院」というプロジェクトで、高度な機能を持った粒子が体内で自律的に循環して標的を認識し、そこで実際に判断をして最後に何か行動を起こすといったナノマシンを実現しようとしている。これがヒトの体内で応用可能になれば、単なる診断治療だけでなく、生体の情報を取ってくることで生体内のメカニズムを解明するためのツールになり得る。

【研究・開発推進上の課題】

（研究と実用化とのギャップ）

・DDSやバイオセンサは20年、30年前からある学問・研究領域であり、当初はかなり明るい未来予想がなされていたように思う。ところが今、研究の分野は確かに進んでいるが、それが目に見えて社会の役に立っているかというと、不十分であると言わざるを得ない。研究の将来性と実用化、目に見える成果とのギャップがどこにあるのか。それは研究の問題なのか、それとも産業界の問題なのか、この辺を検討していく必要がある。今日議論されたことが10年後にどうなっているのか、そういうフォローアップも必要。

（標準化）

・2014年にISO276が立ち、バイオテクノロジーの標準化が始まった。製品化には品質管理が必須であり、市場ができると標準化との戦いになる。おそらく10年後には米国がかなり仕掛けてくることが予想され、そのときに日本が勝てるかどうか気がかりである。米国には既に、民族ごとのDNAや蛍光イメージングなどを標準化する動きがある。日本でも標準化という

キーワードをテクノロジーの中に入れていく必要がある。

（分野の縦割り、固定観念）

・細胞や生体と人工物との相互作用を見るのがバイオマテリアルの分野であり、本ワークショップがターゲットとしているナノとバイオの融合領域そのものといえる。しかし、日本学術会議などの組織は縦割で、バイオマテリアルの話を材料工学の部会へ持っていくと、それは生物・医学の分野だろうと言われ、一方、医学系の部会では、それは材料の話だと言われてしまって、融合領域としての意義が理解されない。また、バイオマテリアルといえば人工臓器と DDS という固定観念が存在することもバイオマテリアル分野の発展を妨げている。

（試作環境の整備）

・研究開発を実用化につなげるためには試作環境の整備が必要である。現状ではナノテクノロジープラットフォームがその役割を果たしている面もあるが、生産の規模を拡大するためには、ある程度の量産・実証が可能なプラットフォームが必要である。

（府省・機関連携）

・AMED の設立によってライフサイエンス系の研究プロジェクトが JST では新規に立たなくなっているが、ライフとナノの共同プロジェクトを AMED と JST が共同で構想する、あるいは省庁を越えて経産省と文科省で構想していくことはできないか。それができるようになれば、本当の意味で領域に広がりが出る。

【俯瞰図の改訂】

・ワークショップ全体の発表・議論の内容を踏まえて、ワークショップ冒頭で示した俯瞰図を下図のように改訂した。

図 6.1.1　バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域　俯瞰図改訂版
（ワークショップ後に作成）

付　録

付録 1．プログラム

開催日時：2016 年 7 月 18 日（月）10：00 ～ 18：00
開催会場：科学技術振興機構　東京本部別館 2 階セミナー室

（敬称略）

	コーディネータ	馬場　嘉信（名古屋大学、JST-CRDS）
10:00 ～ 10:05	開会挨拶	曽根　純一（JST-CRDS）
10:05 ～ 10:10	趣旨説明	荒岡　礼（JST-CRDS）
10:10 ～ 10:20	ワークショップの論点について	馬場　嘉信（名古屋大学、JST-CRDS）
10:20 ～ 11:25	分子レベル（各発表 10 分＋議論 5 分）	
10:20 ～ 10:35	「分子ロボティクス」	村田　智（東北大）
10:35 ～ 10:50	「1 分子解析技術」	上村　想太郎（東京大学）
10:50 ～ 11:05	「1 分子ペプチドシークエンス法の開発（ペプチド、人工抗体）」	村上　裕（名古屋大学）
11:05 ～ 11:25	討論（分子レベル）	
12:10 ～ 13:45	細胞レベル（各発表 10 分＋議論 5 分）	
12:10 ～ 12:25	「人工細胞」	瀧ノ上　正浩（東京工業大学）
12:25 ～ 12:40	「細胞インスパイアード」	秋吉　一成（京都大学）
12:40 ～ 12:55	「哺乳類合成生物学」	齊藤　博英（京都大学）
12:55 ～ 13:10	「イメージング」	永井　健治（大阪大学）
13:10 ～ 13:25	「単一細胞解析」	石井　優（大阪大学）
13:25 ～ 13:45	討論（細胞レベル）	
13:55 ～ 15:15	生体組織・個体レベル（各発表 10 分＋議論 5 分）	
13:55 ～ 14:10	「全脳・全身一細胞解像度イメージング」	上田　泰己（東京大学 / 理化学研究所）
14:10 ～ 14:25	「植物」	東山　哲也（名古屋大学）
14:25 ～ 14:40	「組織・生体イメージング」	一柳　優子（横浜国立大学）

14:40 ～ 14:55　「再生医療」　田畑　泰彦（京都大学）
14:55 ～ 15:15　討論（生体組織・個体レベル）

15:25 ～ 16:45　デバイス、バイオマテリアル（各発表 10 分＋議論 5 分）

15:25 ～ 15:40　「バイオセンサ」　三林　浩二（東京医科歯科大学）
15:40 ～ 15:55　「バイオアクチュエータ」
新井　史人（名古屋大学）
15:55 ～ 16:10　「マイクロ・ナノ流体デバイス」
細川　和生（理化学研究所）
16:10 ～ 16:25　「DDS」　西山　伸宏（東京工業大学）
16:25 ～ 16:45　討論（デバイス、バイオマテリアル）

16:55 ～ 17:55　総合討論
17:55 ～ 18:00　閉会　曽根　純一（JST-CRDS）

付録 2. 参加者一覧

（敬称略、所属・役職はワークショップ開催日時点のもの）

招聘識者

（発表者）

- 秋吉　一成　京都大学大学院工学研究科　教授
- 新井　史人　名古屋大学大学院工学研究科　教授
- 石井　優　大阪大学大学院医学系研究科　教授
- 一柳　優子　横浜国立大学大学院工学研究院　准教授
- 上田　泰己　東京大学大学院医学系研究科　教授 / 理化学研究所　グループディレクター
- 上村　想太郎　東京大学大学院理学系研究科　教授
- 齊藤　博英　京都大学 iPS 細胞研究所　教授
- 瀧ノ上　正浩　東京工業大学情報理工学院　准教授
- 田畑　泰彦　京都大学再生医科学研究所　教授
- 永井　健治　大阪大学産業科学研究所　教授
- 西山　伸宏　東京工業大学生命理工学院　教授
- 東山　哲也　名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所　教授
- 細川　和生　理化学研究所前田バイオ工学研究室　専任研究員
- 三林　浩二　東京医科歯科大学生体材料工学研究所　教授
- 村上　裕　名古屋大学大学院工学研究科　教授
- 村田　智　東北大学大学院工学研究科　教授

（コメンテータ）

- 及川　義朗　株式会社ニコン マイクロスコープ・ソリューション事業部
- 近江谷　克裕　産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門　研究部門長
- 熊谷　博道　旭硝子株式会社熊谷特別研究室　特別研究員
- 竹内　昌治　東京大学生産技術研究所　教授
- 玉野井　冬彦　カリフォルニア大学ロサンゼルス校　教授
- 津本　浩平　東京大学大学院工学系研究科　教授
- 花方　信孝　物質・材料研究機構技術開発・共用部門　副部門長
- 日笠　雅史　東レ株式会社先端融合研究所　主席研究員

JST-CRDS ナノテクノロジー・材料ユニット

- 曽根　純一　上席フェロー
- 永野　智己　フェロー・ユニットリーダー
- 荒岡　礼　フェロー
- 佐藤　勝昭　フェロー
- 末村　耕二　フェロー
- 中山　智弘　フェロー・エキスパート
- 馬場　寿夫　フェロー

- 宮下　哲　　フェロー
- 伊藤　聡　　特任フェロー、計算科学振興財団　技術顧問
- 魚崎　浩平　　特任フェロー、物質・材料研究機構　フェロー
- 清水　敏美　　特任フェロー、産業技術総合研究所　フェロー
- 田中　一宜　　特任フェロー、産業技術総合研究所　名誉リサーチャー
- 田中　秀治　　特任フェロー、東北大学大学院工学研究科　教授
- 馬場　嘉信　　特任フェロー、名古屋大学大学院工学研究科　教授

関係府省・機関等

- 柘植　丈治　　内閣府政策統括官（科学技術・イノベーション担当）付
  上席科学技術政策フェロー
- 川島　康裕　　内閣府政策統括官（科学技術・イノベーション担当）付　政策調査員
- 田巻　孝敬　　文部科学省研究振興局参事官（ナノテクノロジー・物質・材料担当）付
  調査官
- 西村　慎也　　文部科学省研究振興局参事官（ナノテクノロジー・物質・材料担当）付
  調査員
- 森田　孝治　　文部科学省研究振興局参事官（ナノテクノロジー・物質・材料担当）付
  行政調査員
- 橋本　一郎　　文部科学省科学技術・学術政策局研究開発基盤課量子研究推進室
  室長補佐
- 相馬　りか　　文部科学省科学技術・学術政策研究所 科学技術予測センター
  上席研究官
- 新階　央　　経済産業省商務情報政策局生物化学産業課　産業分析研究官
- 倉敷　哲生　　経済産業省製造産業局製造産業技術戦略室　戦略調整官
- 櫛引　圭子　　日本医療研究開発機構医療機器研究課　主幹
- 北澤　英明　　物質・材料研究機構先端材料解析研究拠点　副拠点長／
  経営戦略室　調査役
- 川喜多磨美子　　物質・材料研究機構経営戦略室　主任エンジニア
- 岡本　昌彦　　新エネルギー・産業技術総合開発機構材料・ナノテクノロジー部
  主査
- 岡田　明彦　　新エネルギー・産業技術総合開発機構技術戦略研究センター　研究員
- 長谷川健太　　新エネルギー・産業技術総合開発機構技術戦略研究センター　研究員
- 湯川　博　　名古屋大学先端ナノバイオデバイス研究センター　講師
- 伊藤　和典　　ナノテクノロジービジネス推進協議会　事務局長
- 宮田　明　　ナノテクノロジービジネス推進協議会　事務局次長

JST

- 辻　真博　　研究開発戦略センター ライフサイエンス・臨床医学ユニット　フェロー
- 齊藤　知恵子　　研究開発戦略センター ライフサイエンス・臨床医学ユニット　フェロー
- 中村　亮二　　研究開発戦略センター ライフサイエンス・臨床医学ユニット　フェロー
- 西野　恒代　　研究開発戦略センター ライフサイエンス・臨床医学ユニット　フェロー

- 中川　尚志　　研究開発戦略センター科学技術イノベーション政策ユニット　フェロー
- 古川　雅士　　研究開発改革推進室　調査役
- 浅野　佳那　　研究開発改革推進室　副調査役
- 石田　秋生　　研究プロジェクト推進部　上席主任調査員
- 酒井　明　　研究プロジェクト推進部　主任調査員
- 川原　隆幸　　産学連携展開部　イノベーション推進マネージャー
- 真部　治彦　　イノベーション拠点推進部　COI プログラム　ビジョン 1 ビジョナリーリーダー補佐
- 落合　幸徳　　イノベーション拠点推進部　プログラムオフィサー

■ワークショップ企画・報告書編纂メンバー■

曽根　純一	上席フェロー
永野　智己	フェロー・ユニットリーダー
荒岡　　礼	フェロー
河村　誠一郎	フェロー・エキスパート
佐藤　勝昭	フェロー
末村　耕二	フェロー
中山　智弘	フェロー・エキスパート
馬場　寿夫	フェロー
宮下　　哲	フェロー
伊藤　　聡	特任フェロー
魚崎　浩平	特任フェロー
清水　敏美	特任フェロー
竹村　誠洋	特任フェロー
田中　一宜	特任フェロー
田中　秀治	特任フェロー
塚﨑　　敦	特任フェロー
馬場　嘉信	特任フェロー
村井　眞二	特任フェロー

CRDS-FY2016-WR-10

俯瞰ワークショップ報告書

ナノテクノロジー・材料分野
領域別分科会
「バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域」

平成 29 年 3 月
ISBN 978-4-88890-536-7

国立研究開発法人科学技術振興機構　研究開発戦略センター
ナノテクノロジー・材料ユニット
Nanotechnology/Materials Unit,
Center for Research and Development Strategy,
Japan Science and Technology Agency

〒102-0076　東京都千代田区五番町 7　K's 五番町
電話　03-5214-7481（代表）
ファックス　03-5214-7385
http://www.jst.go.jp/crds
© 2017　JST/CRDS

許可無く複写／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。
No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.
Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

ISBN 978-4-88890-536-7