

俯瞰ワークショップ報告書

ナノテクノロジー・材料分野 区分別分科会

**「ナノテク・材料研究が実現する新興感染症対策能力の持続的強化
～ポストコロナ時代を見据えて～」**

2020年7月12日（日）、18日（土）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）が令和2年7月12日、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 区分別分科会「ナノテク・材料研究が実現する新興感染症対策能力の持続的強化～ポストコロナ時代を見据えて～」』に関するものである。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的パンデミックという危機に際し、我が国では緊急の感染症対策とポストコロナ社会の強靱化に向けた検討・取り組みが医科学・生命科学はもとより社会科学を含む様々な分野で進められている。このような状況下、ナノテクノロジー・材料分野においてもポストコロナの新時代を見据え、新興感染症対策能力の持続的強化という観点でいかに貢献し得るか、研究開発の動向を俯瞰し検討することを目的として本ワークショップを企画した。

ワークショップでは、貢献が期待されるナノテクノロジー・材料技術に関して CRDS がおこなった予備的検討を踏まえて3つのテーマを設定し、各分野の専門家による話題提供をもとに議論をおこなった。各テーマにおける話題の概要と、テーマ別セッション終了後におこなわれた総合討論のまとめを以下に示す。

「テーマⅠ 将来の医療基盤技術を生むナノテク・材料」では、将来の医療につながるとして期待されるナノ材料やナノ・マイクロデバイスを活用した新しい技術と、それらを新型コロナウイルス感染症対策に適用する取り組みが示された。

- ・ mRNA ワクチンには生理環境下での mRNA の不安定性や過度の免疫反応惹起などの問題があるが、高分子ミセル型ナノマシンを用いると mRNA を安定化して送達することが可能。mRNA の一部に2本鎖の構造を入れることで、ワクチンに必須のアジュバント機能を搭載することもできる。
- ・ インテリジェント血小板凝集塊分類法（iPAC）により血液中の血小板凝集塊を分類・解析することで、血小板凝集塊をアテローム血栓症のバイオマーカーとして用いることができる。コロナ関連血栓症に関しても iPAC を用いて病態理解と重症化のバイオマーカー発見に向けた研究がおこなわれている。
- ・ 高Z金属（Au、Gd など）を内包するナノ粒子をがん細胞に取り込ませて単色X線を照射すると、発生したオージェ電子により局所的にがん細胞を死滅させることが可能。ナノ粒子で新型コロナウイルスをターゲティングすれば、同様の手法をウイルスの不活化に適用できる。

「テーマⅡ 診断・ウイルス検出・感染予防を革新するナノテク・材料」はテーマをさらに2つに分け、前半ではウイルスの高感度・迅速な検出や診断を可能にするデバイスについて、後半では物質・材料や光を活用したウイルス対策とその関連技術を対象に話題提供があった。

（ウイルス検出・診断デバイス）

- ・ 光固定化法ではあらゆるタンパク質をチップ上に固定化することができる。この手法で

作成したマイクロアレイ・チップにより、多項目かつその場での抗体検査が可能であり、新型コロナウイルスの抗体検査にも適用可能である。

- ・ バイオ直交型の進化分子工学の手法を用いることで精密な標的指向性分子を作ることができる。抗体に代わって抗原を検出し、蛍光を発する抗原検査用の分子認識プローブが作成可能となる。
- ・ 糖鎖で修飾したグラフェン FET を検出デバイスに用いることにより、鳥インフルエンザウイルスがヒトへの感染性を持つか否かを判別することが可能となる。検査に必要なウイルス量が従来法の 10^6 個から数 10 個にまで減少するため培養が不要であり、判定にかかる時間も大幅に短縮できる。
- ・ 人工細胞リアクタ（フェムトリットリアクタ）の中に酵素、抗原・抗体を閉じ込めると 1 分子レベルで反応を見ることができ、超高感度のアッセイが実現可能となる。この技術に基づく Digital ELISA 法の技術移転を受けた企業が新型コロナウイルス迅速診断システムを開発中である。

（物質や光を活用したウイルス対策・関連技術）

- ・ 液晶分子の自己組織化を利用して、欠陥がなく、サイズの精密に揃った孔をもつナノ構造膜を形成することが可能である。水中のウイルスを除去する分離膜として用いることができ、サイズ 25nm の Q β ウイルスの場合、除去率 99.9999% で除去できる。
- ・ 下水から新型コロナウイルスを検出し、今後の流行予測をおこなう試みが世界的に始まっている。検査・モニタリングの手法はまだ検討途上であり、サンプルの採取や濃縮などに資する材料についても検討が始められている。
- ・ 光による抗ウイルス効果は、主に、波長の短い UV-C により RNA やタンパク質が変性してウイルスが不活化することによる。光触媒を使うと UV-C より長波長の光でも酸化還元反応でウイルスの不活化が可能。ナノ材料の性質（フォトンクス、プラズモニクス）を利用して光を局所的に集め、光の効果を高められる可能性もある。

「テーマⅢ 未来医療に向けた最先端科学技術の展開」では、量子技術、シミュレーション・AI、ロボットなど、未来の医療に向けて活用が期待される最先端科学技術の展開について紹介があった。

- ・ ナノポア技術ではインフルエンザウイルスを亜型まで識別すること、マイクロポア技術では 100nm ～ 10 μ m と幅広いサイズのバイオエアロゾルをまとめて検出することができる。いずれも機械学習と組み合わせることで識別能力が向上する。
- ・ ナノダイヤモンド NV センターによる量子センサや、超偏極を使った超高感度 MRI など、量子技術による生体計測技術の医学・創薬研究への応用が期待される。
- ・ 「富岳」を新型コロナ感染症の治療薬の探索に適用し、約 2100 の既存医薬品が、新型コロナウイルスの増殖・感染に関わるタンパク質に結合するか否かの分子シミュレーションに初めて成功した。新規医薬品開発の高効率化、スピードアップに向けては、AI が自ら分子デザインをおこなう創薬 AI とシミュレーション技術を掛け合わせることが重要である。

- ・遠隔医療、遠隔操作を実現するロボットの活用に期待が高まっている。手術ロボットの安全操作には視覚情報に加えて力覚の提示が有効。また、人間協調型自律制御により、タスクを一部自動化・効率化することが可能になっている。将来的には体内で動くロボット、マイクロ・ナノ化の方向も重要となろう。

総合討論では、新興感染症対策能力の持続的強化に向けて取り組むべきナノテク・材料分野の研究開発課題とその方向性、研究開発推進上の課題などについて、バイオ・ライフサイエンス分野の専門家も交えて議論した。研究開発課題としては、検出・診断デバイスのさらなる開発、多項目の同時計測、量子センサの開発について議論が進められた。また診断と治療を同時におこなうナノシステムの開発が話題に上った。今後の課題としてはサンプル前処理技術やデバイスの量産性、信頼性の向上、多項目の同時計測などが挙げられた。また、ウイルスと材料の相互作用の基礎的検討が、抗ウイルス性材料やウイルス除去技術を開発する上で重要であることが指摘された。研究開発推進上の課題・問題点としては、研究用の臨床検体などの試料の入手がナノテク・材料分野の研究者には困難であること、また、世界で新型コロナのワクチン開発が進んでいるが、日本には mRNA ワクチンや DNA ワクチンの原料を大量に GMP 製造する能力が不足していることなどが挙げられた。さらに、ビッグデータ活用の重要性が増している反面その処理や保存が課題になっていること、データベース管理のためのリソース不足やバイオデータの質の確保など、データ関係の課題が多く指摘された。

これらの議論の結果は、CRDS でさらに検討を加えて、2021 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（2021 年）」に反映させるとともに、今後の戦略提言にも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. 趣旨説明

玉野井冬彦、荒岡礼 (CRDS)	1
------------------	---

2. テーマⅠ 将来の医療基盤技術を生むナノテク・材料

2.1 mRNA ナノワクチン実用化に向けた核酸送達技術の開発 片岡一則 (ナノ医療イノベーションセンター)	3
2.2 AI とナノテクで新型コロナウイルスの重症バイオマーカーを探せ 合田圭介 (東京大学、UCLA、武漢大学)	11
2.3 Nano-targeted Therapy of Cancer and Corona-induced Pneumonia with Compact Laser Accelerator / X-ray Source 田島俊樹 (カリフォルニア大学アーバイン校)	17

3. テーマⅡ 診断・ウイルス検出・感染予防を革新するナノテク・材料

ウイルス検出・診断デバイス

3.1 バイオチップ、進化分子工学による検査システム 伊藤嘉浩 (理化学研究所)	23
3.2 グラフェントランジスタによるウイルスの超高感度検出 松本和彦 (大阪大学)	29
3.3 デジタルバイオ分析法によるオンサイト検出の可能性と課題 野地博行 (東京大学)	40

物質や光を活用したウイルス対策・関連技術

3.4 ウイルスを高効率で分離するナノ構造膜 加藤隆史 (東京大学)	46
3.5 光とナノ材料の抗ウイルス作用 立間徹 (東京大学)	52

4. テーマⅢ 未来医療に向けた最先端科学技術の展開

4.1 量子技術・ナノテクノロジーによるポストコロナに向けた未来医療開拓 馬場嘉信 (名古屋大学・QST)	56
--	----

4.2 シミュレーション・AI 駆動型創薬

奥野恭史（京都大学） 62

4.3 遠隔ロボット手術

川嶋健嗣（東京大学） 69

5. 総合討論

ファシリテータ：玉野井冬彦（CRDS） 77

付録

付録 1. 開催趣旨・プログラム 81

付録 2. 参加者一覧 84

1. 趣旨説明

玉野井冬彦、荒岡礼 (CRDS)

新型コロナウイルス感染症の世界的なパンデミックという状況にある今、CRDSでは様々な切り口で情報の収集・発信に努めている。特にライフサイエンス・臨床医学の分野を中心に、科学的かつ俯瞰的な検討を進めているが、ナノテクノロジー・材料分野に関しても、ポストコロナの新時代を見据えてナノテク・材料・デバイスという分野がいかに貢献できるか、新興感染症対策能力の強化という観点から何をすることが可能か、研究開発の動向を俯瞰し検討するために本ワークショップを企画した。ワークショップの内容は報告書として取りまとめるとともに、来年発行するCRDS俯瞰報告書2021年版にエッセンスを反映する予定である。

また、2021年に開始する第6期科学技術基本計画に向け、政府として「マテリアル革新力強化のための政府戦略」の検討が進められている。ここでいうマテリアルとはナノテクノロジー、材料、デバイス分野といったものを含むものであり、本検討の過程では、マテリアルの研究開発による貢献が期待される領域として、ポストコロナに向けた感染症対策能力の強化というものが挙げられている。本ワークショップの結果をもとに、このような政府戦略の策定に資する情報提供・発信もおこないたいと考えている。

図1は、ナノテク・材料・デバイスの分野が新型コロナの問題に対していかにアプローチできるかという観点で作成した俯瞰図である。中央に位置するナノテク・材料・デバイスから、外側の課題を見据えるような形になっている。例えばナノ粒子やナノ分離膜などの材料は、ウイルスの検出や殺菌、除去、また医療において様々な診断、治療に使えるのではないかな。炎症のメカニズム研究にも貢献できるのではないかな。創薬やデータ解析の分野にも影響を与えるのではないかな。このように、ナノテク・材料というのは感染予防、医療、治療、データ処理など、様々な方向に向かっていくというイメージで描いている。

本ワークショップでは、こうした俯瞰・予備的検討を踏まえて設定した以下3つのテーマについて、専門家の先生方から最新の取り組みについて話題提供していただくと共に、議論をおこなっていく。

テーマⅠ 将来の医療基盤技術を生むナノテク・材料

テーマⅡ 診断・ウイルス検出・感染予防を革新するナノテク・材料

テーマⅢ 未来医療に向けた最先端科学技術の展開

また、全てのセッション終了後の総合討論では、各テーマでの議論を踏まえつつ、以下のような論点で討論をおこなう。一つはナノテク・材料分野に求められる融合・連携と、診断・治療などに資するナノバイオシステム構築について。次に、研究開発のボトルネックは何か。臨床現場にも、研究室にも様々な問題があると思う。また、海外との協力、海外への発信について議論する。新型コロナが世界中に、すごい規模で広がっている中、どのように国際連携していくべきか。さらに、アカデミアと産業界の連携などについても検討していきたい。皆様には、これらの論点を意識しながらワークショップに臨まれるようお願い申し上げます。

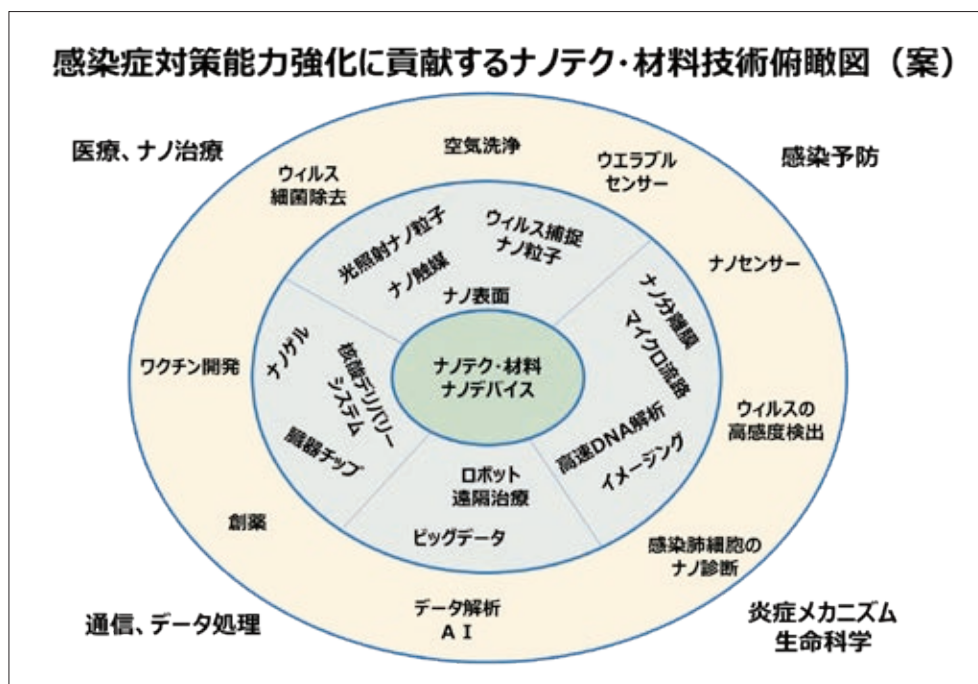


図 1. 感染症対策能力強化に貢献するナノテク・材料技術俯瞰図（案）

2. テーマⅠ 将来の医療基盤技術を生むナノテク・材料

2.1 mRNA ナノワクチン実用化に向けた核酸送達技術の開発

片岡一則（ナノ医療イノベーションセンター）

主に川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンターにて行っている取組を紹介する。当センターにて実施している最も大きなプロジェクトが、JST センター・オブ・イノベーションプログラム「スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点（COINS）」である。本拠点の最終的な目標は、いつでも・どこでも・誰でも、社会的負荷の大きい疾患から解放され、気づかぬうちに健康になる社会（スマートライフケア社会）をつくるということ。病院に行くということ自体が病気を気にしているということであるので、身体の中に病院を持ってくる、すなわち、検出、診断、治療を行う小さなシステムを体の中に持ってくる「体内病院」の構築に向け研究を行い、2045年の完成を目指している（図 2.1.1）。



図 2.1.1 スマートライフケア社会

このシステムは図 2.1.1 のように、医師の搭乗する乗り物を小さくして体の中に入れ、体の中から病気を治したり、診断したりするイメージである。この乗り物を小さくする、いわばドラッグデリバリーシステムをさらに進化させた形であり、これは最近、海外でも注目され、Nature の Focal Point でも紹介されている。「ナノマシン」と呼ばれるこの乗り物は、まさにウイルスサイズである必要があり、これを分子技術でつくっていく。

本プロジェクトは 2013 年からスタートした（図 2.1.2）。開始時の 3 つの柱の 1 つは、がんの転移が対象であり、sRNA を搭載したナノマシンの臨床試験ががん研有明病院で開始

されている。2 番目の柱であるアルツハイマー病治療に関しては、血液脳関門を突破するシステムとして、アミロイドβ抗体の脳内集積を従来よりも 50 倍高めることに成功している。そして、3 番目の柱がパンデミック感染症抑止、ナノワクチンの開発である。メッセンジャー RNA (mRNA) ワクチンについてプロジェクト開始当初の 2013 年から基礎研究を開始した。主にかんのがんワクチンから始めたが、この技術を今回、コロナワクチンに転用したいと考えている。



図 2.1.2 スマートライフケア社会への変革を先導するオープンイノベーション拠点

図 2.1.2 に示したナノマシンはまだできあがっていないが、プロトタイプについて以下に説明する（図 2.1.3）。ポリマーの一種であるブロックコポリマーの中に、選択的に標的細胞に結合する機能や、薬や造影剤を担持する機能、細胞内外の環境に応答して構造を変化させる機能をつくり込む。生体適合性の高い例えばポリエチレングリコールやポリアミノ酸によってポリマーを位置選択的に設計し、溶液の中で自己組織化すると、高分子ミセルができる。図 2.1.4 の場合は mRNA を中に入れており、TEM で観察すると、まさにコロナウイルスのような大きさと形をしているが、これはもちろんウイルスではない。外殻に親水性のポリエチレングリコールを使うことにより生体親和性を確保している。

mRNA を中に入れた高分子ミセル型ナノマシンは、いわば治療用のタンパク質を体内で産生する核酸医薬である。mRNA や DNA を用いると、タンパクの直接投与に比して広く応用が可能であり長時間持続的にタンパクが産生できる。特に、mRNA は非分裂細胞に導入可能で、かつ DNA を使った遺伝子治療で問題となるホストゲノムへの挿入リスクがなく安全であることから注目されている。

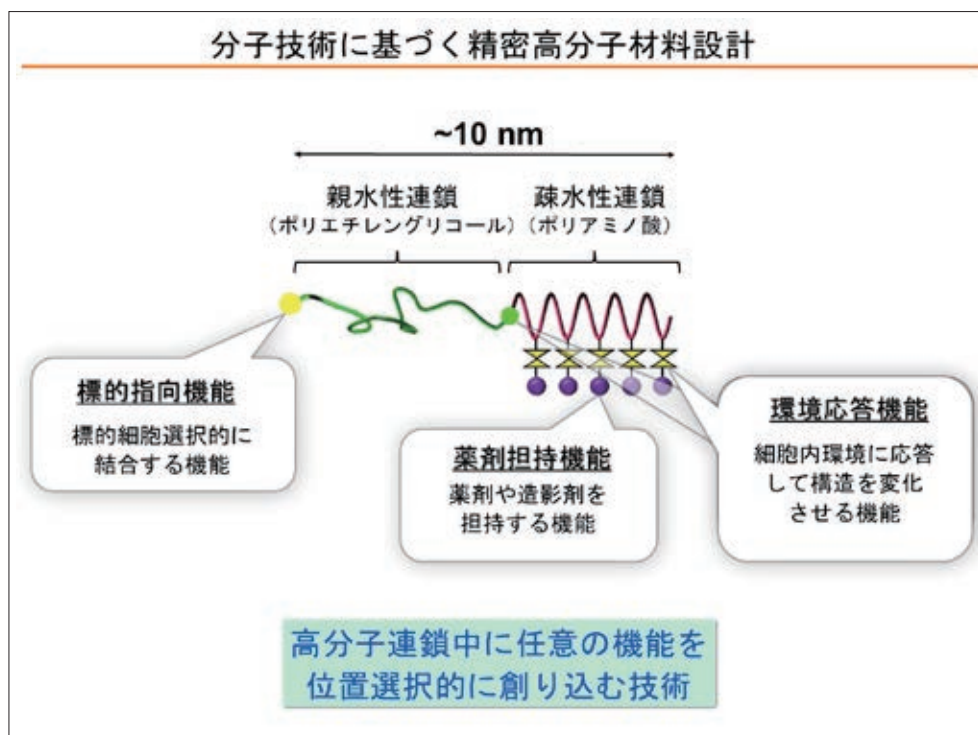


図2.1.3 分子技術に基づく精密高分子材料設計

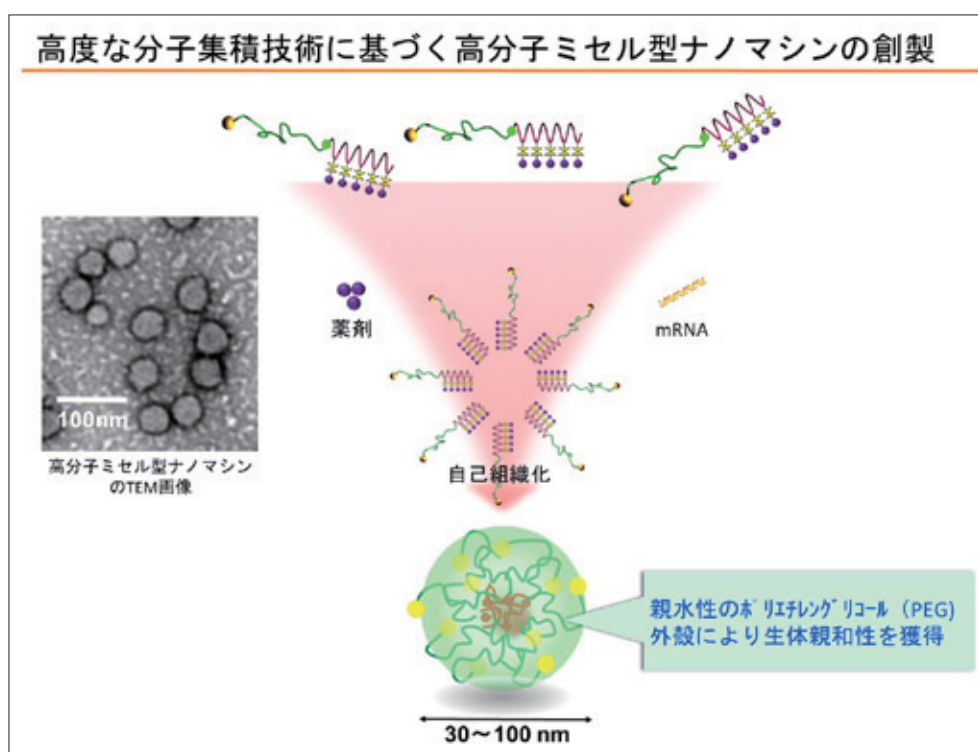


図 2.1.4 高分子ミセル型ナノマシンの創製

核酸医薬は配列を変えるだけであらゆる種類のタンパクを細胞内外へ供給できるが、問題もある。例えば mRNA は生理環境下で非常に不安定であり、すぐ壊れてしまう。加えて、免疫原性が非常に高く、特に Toll-like 受容体（自然免疫機構）に認識され制御不能の

免疫反応を起こす可能性がある。この2つの問題に対し、高分子ミセルの内核にコンパクトに mRNA を保持し安定性を高めることで、非特異的な過度の免疫反応を惹起しない設計が可能となった。

細胞内の mRNA デリバリーにあたっては、信号物質として pH、細胞内の弱酸性環境による構造変化を用いている（図 2.1.5）。細胞内にミセルが入ると、まずエンドソームに取り込まれる（エンドサイトーシス）。この状態では消化されてしまうため、pH 低下にตอบสนองしてエンドソームから脱出し、細胞の中で mRNA を放出しタンパク質へ翻訳する。実はこのプロセスはまさにウイルスと同じである。ウイルスにも pH 低下にตอบสนองしエンドソームを壊す能力がある。例えばインフルエンザウイルスには特殊なタンパク質があり、pH5 になるとコンフォーメーションが変化し、エンドソームの膜に突き刺さって破壊する。我々はこれをケミストリーで行っているが、非常に簡単な構造で、アスパラギンの誘導体の側鎖にエチレンジアミンをつけたもの（PAsp(DET)）がよく働くことが分かっている。既に幾つか報告しており、細胞の外ではプロトン化は1個だが、pH の低いエンドソームの中ではプロトン化が2個になる。細胞の外では細胞膜への障害はないが、細胞内でエンドソームに入るとこれが2個プロトン化して膜を壊す。そして細胞質に入ると pH も戻り、再び低毒化することになる。

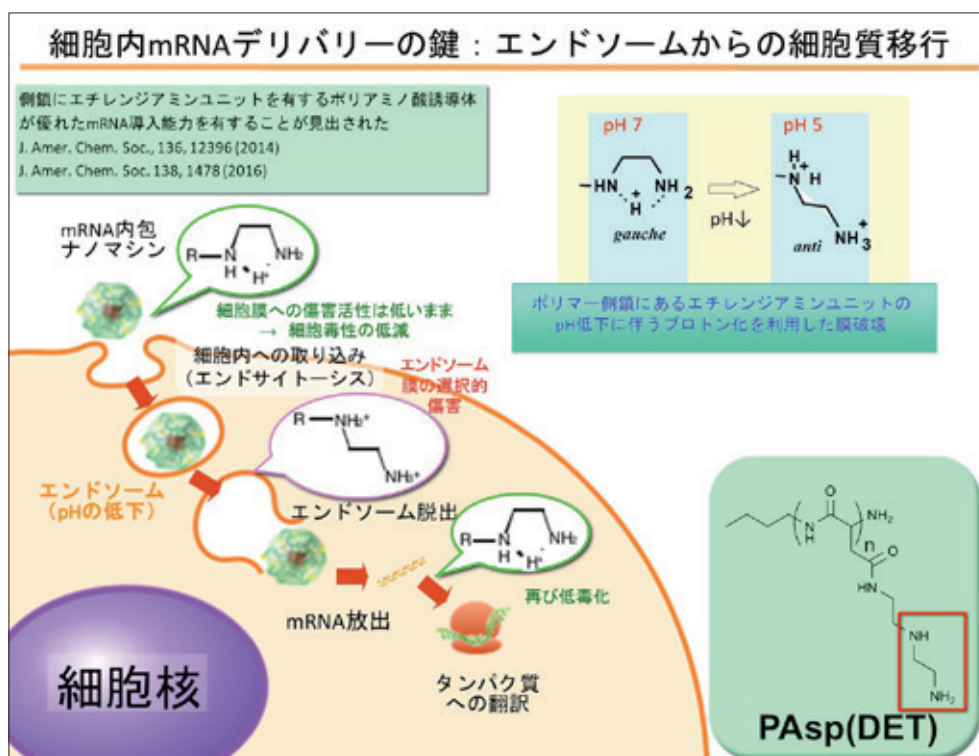


図2.1.5 細胞内mRNAデリバリーの鍵

さらに大事なことは、この構造体は体の中で分解するということである。図 2.1.6 はゲルろ過クラマトグラフィの結果だが、生理条件下で、1 か月でほぼモノマーまで解重合を起こす。これはポリアスパラギン酸の場合のみであり、側鎖のメチル基が1 個長いポリグルタミン酸ではこの現象は全く生じない。

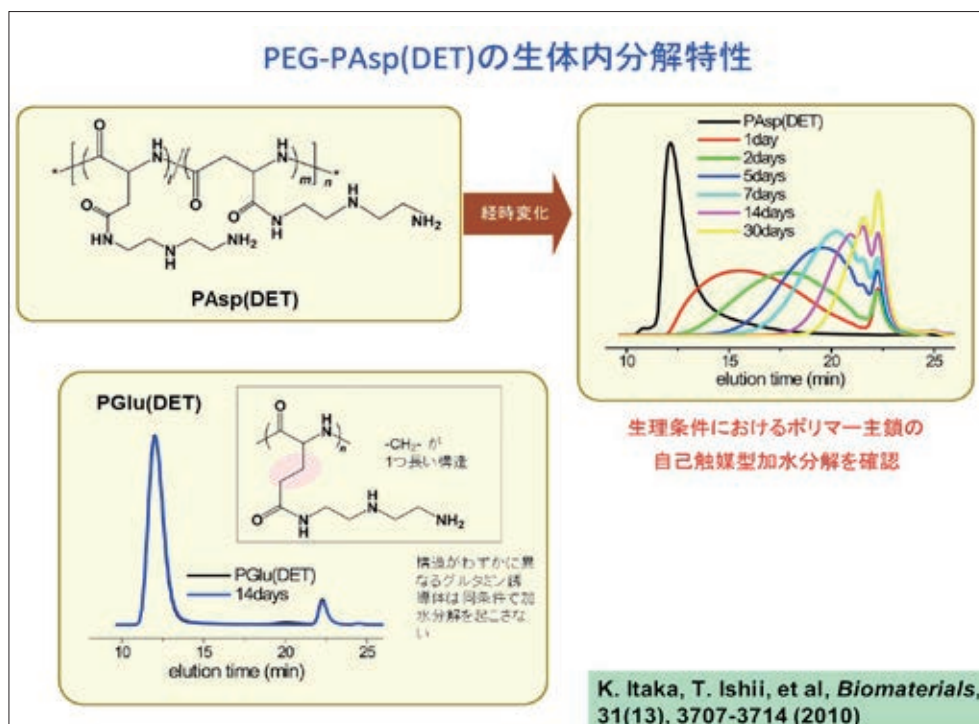


図2.1.6 PEG-PAsp(DET)の生体内分解特性

図 2.1.7 に血管の内皮細胞に対する毒性評価を示す。ポリグルタミン酸の系や、市販で使われているポリエチレンジアミン（Exgen）では濃度を上げると細胞が死んでしまうが、PAsp(DET) では全く毒性がないことが分かった。加えて、動物によっては炎症性サイトカインがほとんど産生されず、非常に安全であることが分かった。既にカニクイザルで安全性評価を行っており、臨床像、病理学的所見、体重変化、いずれも問題ないことを確認している。

mRNA デリバリーは一足先に再生医療の分野、変形性関節症（OA）の治療で開発が進められている。軟骨をつくる軟骨誘導性の転写因子（Runx1）を発現する mRNA を関節内に投与すると、非常にきれいに関節が再生される。これを利用して、現在 COINS 発ベンチャーのアキュルナ社により製薬企業と共同開発が進行している。

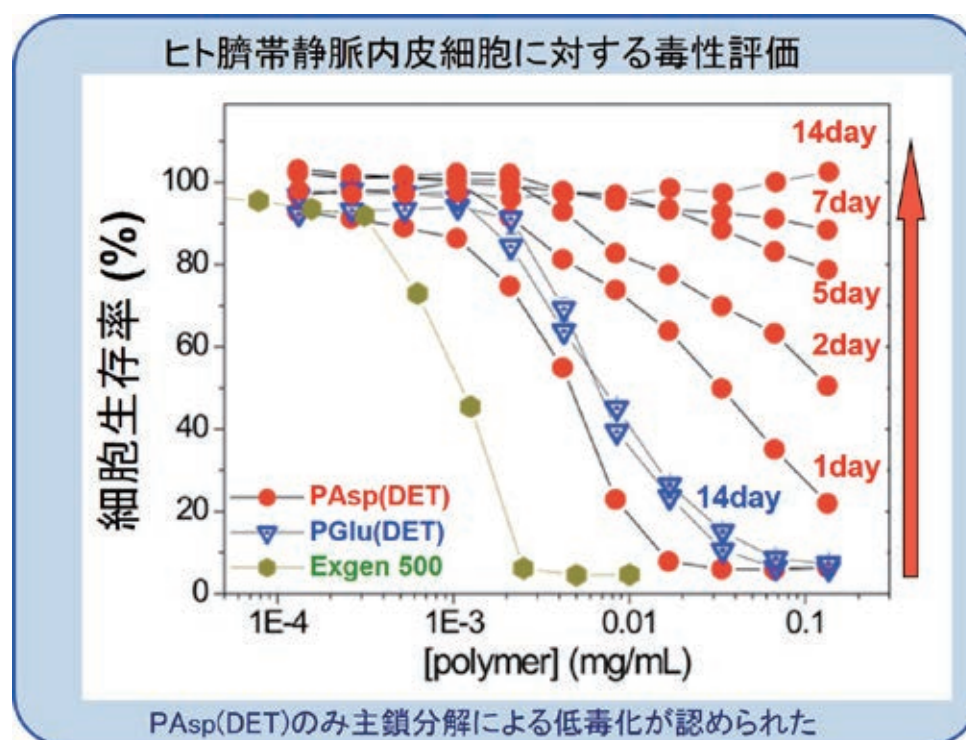


図2.1.7 PEG-PAsp(DET)の生体内分解特性（毒性評価）

ワクチンによく使われるのは弱毒化ウイルスであり、安全性・大量合成・ウイルスごとの最適化が課題である。また、タンパク質を使うとコスト・大量合成等が問題になるが、核酸を使う場合は、配列解読後数か月で治験まで実施できる・ウイルスごとの最適化が不要である・大量合成が可能・安全性が高いという様々な利点がある。そのため現在、国内外でコロナワクチンとしてDNAワクチン、mRNAワクチンが色々と検討されている。

mRNAワクチンはいわば抗原をつくるが、これだけでは実はワクチンにはならない。免疫を賦活化する物質が必要である。これをアジュバントと呼び、今までは外から入れる必要があり、水酸化アルミニウムなどを用いていたが、このアジュバントの選択が非常に難しいことが問題になっていた。mRNAはそれ自体の免疫賦活化能が低いため、強力なアジュバントが必要である。そこでこのナノミセル、ナノマシンの中にアジュバントを搭載したいと考えた。

我々のセンターの内田智士博士のアイデアで、mRNAの一部に2本鎖の構造を入れ、アジュバント機能を組み込むこととした。2本鎖RNAはもともと免疫賦活能が非常に強いので、アジュバント一体型のmRNAをつくることができ、これをミセル化するというアイデアである。加えて、アジュバントが水酸化アルミニウムなどの異物ではなく元々体の中にあるmRNAであるため、非常に安全性が高いという特長がある。

産生が一番容易なのは全長2本鎖だが、末端だけを部分2本鎖にしたものが今回は適している（図2.1.8）。免疫賦活化作用については、全長2本鎖の場合も当然炎症性分子が産生されるためアジュバント効果は存在する。しかし肝心のタンパク質の産生能が1,000分の1以下になってしまう。部分2本鎖にした場合には、免疫賦活能を維持しつつタンパク質産生能は1本鎖とほぼ同じように保つことができる。これが我々のアジュバント一体型

mRNA という技術である。

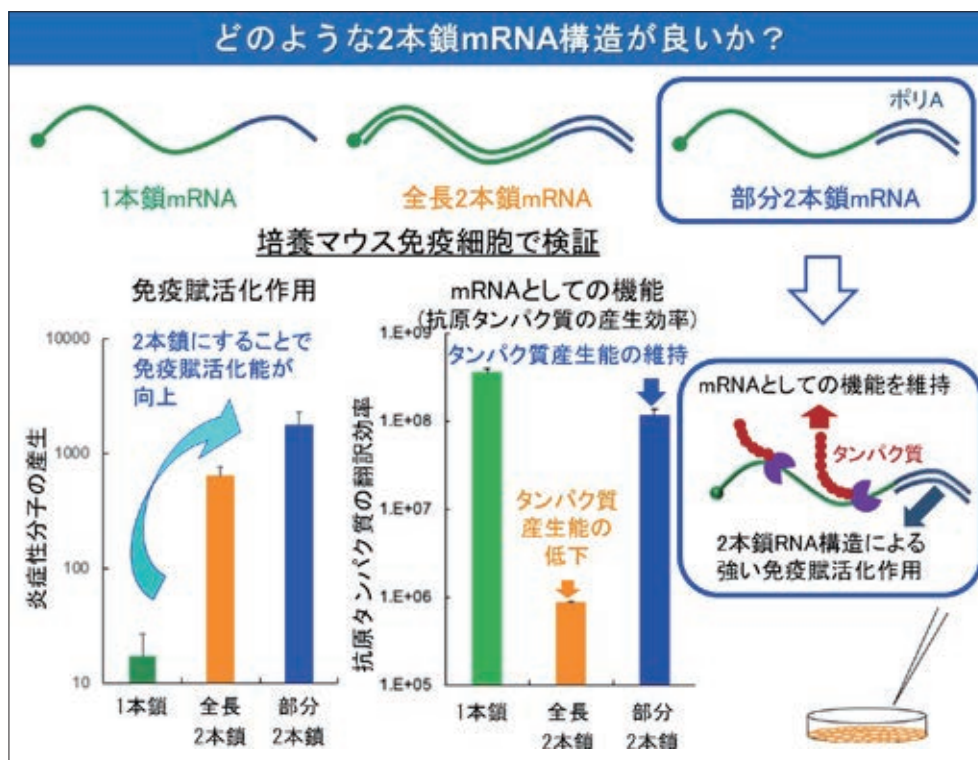


図2.1.8 2本鎖mRNA構造の選択

本当に免疫が賦活化できるか、例としてマウスのリンパ節に直接投与を試みた。免疫担当細胞は1本鎖ではほとんど見えないが、部分2本鎖mRNAでは非常にきれいに増殖することが分かった。肝心の抗体については、モデルタンパク質の卵白アルブミンを標的としたmRNAワクチンについて、非常によく抗体が産生された。ただ、ワクチンは抗体ができるだけでなく、実は細胞性免疫を誘導してはじめてワクチンとして機能する。MERSやSARSでも同様だが、ウイルスに感染した細胞を直接攻撃する免疫細胞がうまく誘導される必要がある。既に1本鎖mRNAに比べ、細胞傷害性の免疫細胞が誘導されることを確認している。

ヒト免疫細胞を賦活化できるかについてはヒトの樹状細胞で検討しているが、1本鎖に比べて非常に高く免疫細胞を賦活化できることが分かっている。安全性試験も行っており、肝毒性、腎毒性、全身毒性ともにコントロールと比べて全く変化がなく、少なくともこのレベルでは毒性は見られていない。

現在、この部分2本鎖mRNA構造をさらに細かく検討しており、この構造を最適化することによって、前述の系と比して飛躍的な機能の向上に成功している。一方、東京都医学総合研究所では、コロナウイルスワクチン機能の発現に最適な抗原タンパク質に対応するmRNA配列が決定されており、共同研究を進めている。この2つの技術を融合することによって、コロナウイルスに対するmRNAナノワクチンをぜひ日本から実用化したいと考えている。

【質疑応答】

Q：中に入れられる RNA のサイズや量には制限があるか。

A：特に制限はない。既に CRISPR-Cas9 でも実施できており、問題なくできる。

Q：1 回投与して細胞に入ったら一過性に発現させ、APC に取り込ませて誘導するというところで、残存は殆どないと考えてよいか。

A：モノマーにまで分解するため残存は殆どない。基本的にアミノ酸であり、安全性は高い。細胞の中に入りエンドソームから脱離した後、どの位のスピードで mRNA を細胞の中に放出するかというのは重要なファクターであり、エチレンジアミンの繰り返しの数を変えるなどでコントロールできる。ただし、まずは一番研究が進んでいるものとして、エチレンジアミンの繰り返しが 1 つのものから着手している。

Q：ワクチンの効果を高めるためには抗体の産生量が増えるだけではなく、免疫系の賦活化が重要とのことだが、そもそも今回のウイルスに対してワクチンがこういった形で、どういうメカニズムで作用するのかまだ正確には分かっていないと理解している。いずれにしろ免疫系の向上が非常に重要だと思うが、本技術は他の技術に比べどのような点が有利に働くのか。

A：液性免疫と細胞性免疫があるが、高いワクチン機能を出すには細胞性免疫を高めることが必要である。当初研究対象としていたがんのワクチンは抗体が出来ると問題であるため、完全な細胞性免疫であった。部分 2 本鎖のアジュバント一体型はそのプロセスの中から見出したものであり、本質的に細胞性免疫が同時に利用できるような構造になっていることが利点と言える。

2.2 AI とナノテクで新型コロナの重症バイオマーカーを探せ

合田圭介（東京大学、UCLA、武漢大学）

東京大学と UCLA、そして今話題の武漢大学で教授を務めているが、武漢大学には新型コロナのパンデミック以来行くことができていない。

新型コロナの感染者数は増えているが、重症者数はそれほど増えていない現状がある。そこで、重症化を早く見つけて対策する方が良いという意見があり、重症バイオマーカーを探す研究を行っている。新型コロナでは血栓症の合併症の例が多いが、実は我々は今回のコロナ禍の以前から血栓症の研究をしていた。まずは血栓症の研究について紹介し、後半でコロナと血栓症の関係性について説明する。

我々はこれまで寝たきり問題に取り組んできた。寝たきりとは、寝る、食べる、排泄することまで一切の生活を同じベッド上に横たわったまま、長年にわたって強いられる状態である。国内の寝たきり老人は 400 万人以上で、ますます増えつつある。当然当人だけでなく、周りの人間も大きく影響を受ける。寝たきりの最大要因は脳卒中で、約 40% を占める。脳卒中には脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血と 3 つあるが、その中で脳梗塞が約 60% で、最大の要因である。脳梗塞とは血栓が脳の部分に詰まって残りの部分が壊死する症状である。

脳梗塞の主要因はアテローム血栓症という病気で、動脈内で血栓形成が起きる疾患である（図 2.2.1）。アテロームとは大動脈や脳動脈、冠動脈など比較的太い動脈の内側の膜にコレステロールなどの脂肪やカルシウム、線維性成分などが蓄積したものを指す。アテロームができるとそこで血流が速くなり、血小板が活性化されて血栓ができる。これが脳で起きると脳梗塞、心臓で起きると心筋梗塞になる。

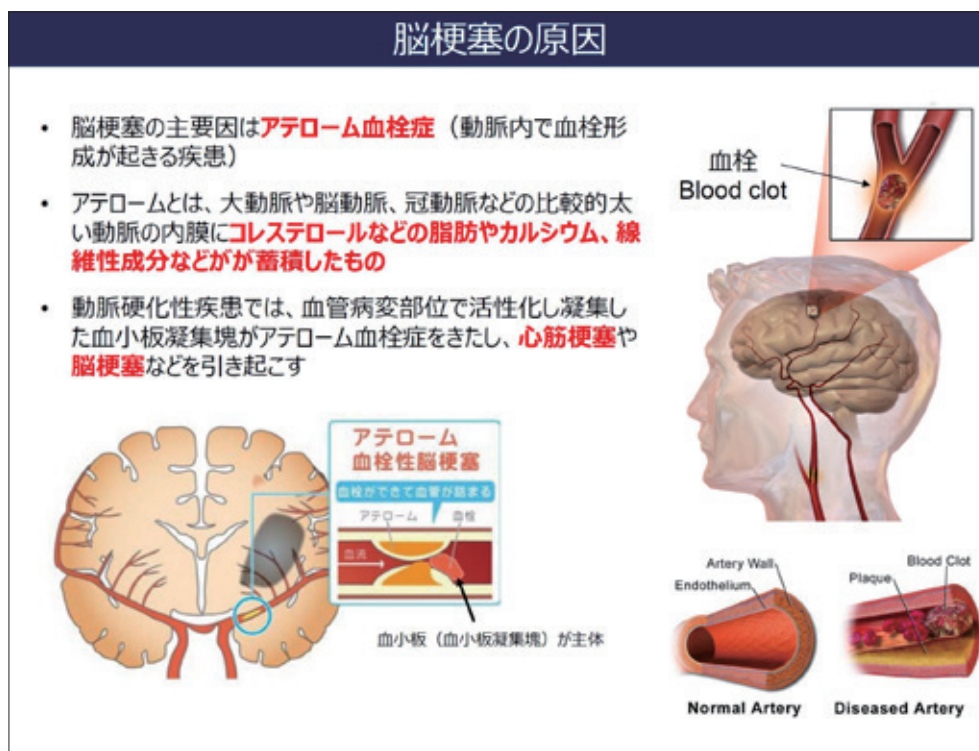


図2.2.1 脳梗塞の原因

脳梗塞治療は非常に難しく、時間との勝負となる。日経新聞の記事「脳梗塞治療－時間が勝負」には、発症から4時間半がカギで、治療する人、しない人を短時間で見極めることが重要だと書かれている。救急車で脳梗塞の患者が病院に運ばれてきたとしても、最初は脳に問題があるのか、それ以外の部分に問題があるのかが分からない。MRI、CTで撮影して問題箇所を同定していく。脳に問題があることが分かると、抗血栓薬を用いて抗血栓療法を行うが、ここが難しい。不十分だと血栓形成を憎悪させ、過剰であれば出血を生じるためより脳梗塞を活性化してしまう。用量調整は医師の経験に頼るところが大きく、治療効果判定に有用な検査法は今のところ確立されていない。

従来の脳梗塞診断技術の限界は、脳梗塞が起きる前に血栓を発見するのが難しいことであり、基本的には事後、脳梗塞が起きてからMRIやCTで血栓の場所を発見する。ここが従来の脳梗塞検査技術、診断技術の限界である。

それに対して、我々は、東大病院の副院長で血栓症を長年研究されている矢富裕先生と共同で、血液中の血小板凝集塊をリアルタイムに定量する基盤技術の研究を3～4年前に始めた。血液中では通常は血小板が単一で流れているが、何らかの形で凝集して血小板凝集塊が形成される。アテローム血栓症で軽いレベルの人は、血小板凝集塊の濃度がそれなりに高い状態で流れており、それがバイオマーカーになり得る。血小板凝集塊濃度をリアルタイムかつ高精度に定量することができれば、アテローム血栓症の診断や治療モニタリングの技術につながる。

血小板凝集塊はそもそも分類できないと考えられていたが、共同研究の結果、実は分類できるということが最近分かってきた。血液中には赤血球、白血球、血小板がある。白血球に様々な種類があるのはよく知られているが、白血球が分類されるようになって免疫ロロジーが進歩した。一方、血小板は止血や血栓症、炎症、がん、様々なファクターによって活性化され、凝集が起こる。血小板上に発現している特定の受容体に結合して活性化する様々なアゴニスト、刺激物質に刺激されて団子状になる(図2.2.2)。この団子には、血小板のみの凝集塊から白血球を含む凝集塊まで様々なものがある。血小板が発見されて150年ぐらい経っているが、血小板というのは凝集塊も含めて見た目が非常に似ている。画像を見れば分かるようにどれも似通っていて、分類できるとは誰も思っていなかった。

共同研究ではこの血小板凝集塊の分類を試みた。凝集塊の画像をたくさん撮影し、ディープラーニングで学習させたところ、微妙な違いがあることが今年明らかになった。そしてこれを定量モデル化した手法、インテリジェント血小板凝集塊分類法「iPAC」を開発した。血小板の凝集塊から、例えばADPがアゴニストであるものが16%、コラーゲンが11%といったことを予測できるようになった。iPACの原理は比較的単純である(図2.2.3)。採血し、様々なアゴニストで血液を活性化してマイクロ流体チップ上に流し、高速イメージングで一個一個撮影してデータ解析をする。その後、ニューラルネットワークにこれを学習させ、分類させる。実際の画像を図2.2.3に示す。血小板及び血小板凝集塊を様々なアゴニストで活性化させて7m/sで流し、撮像して分類する。図2.2.3の右表は、横軸がiPACの予想で縦軸が実際の正解を示している。大体6割から7割ぐらいの正答率で、それほど悪くない。

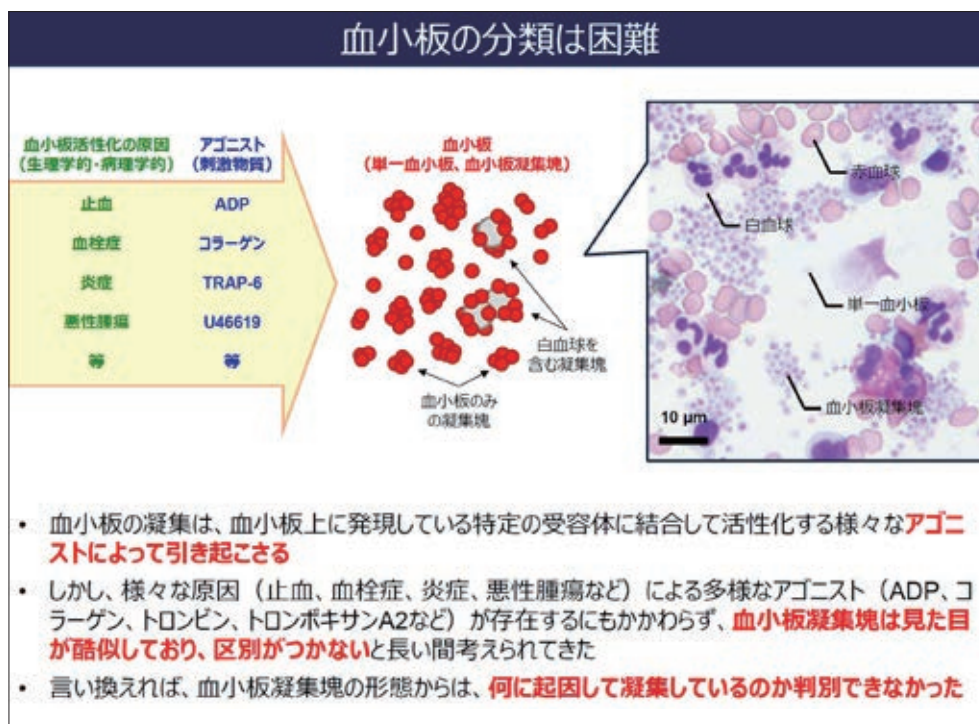


図2.2.2 血小板凝集塊

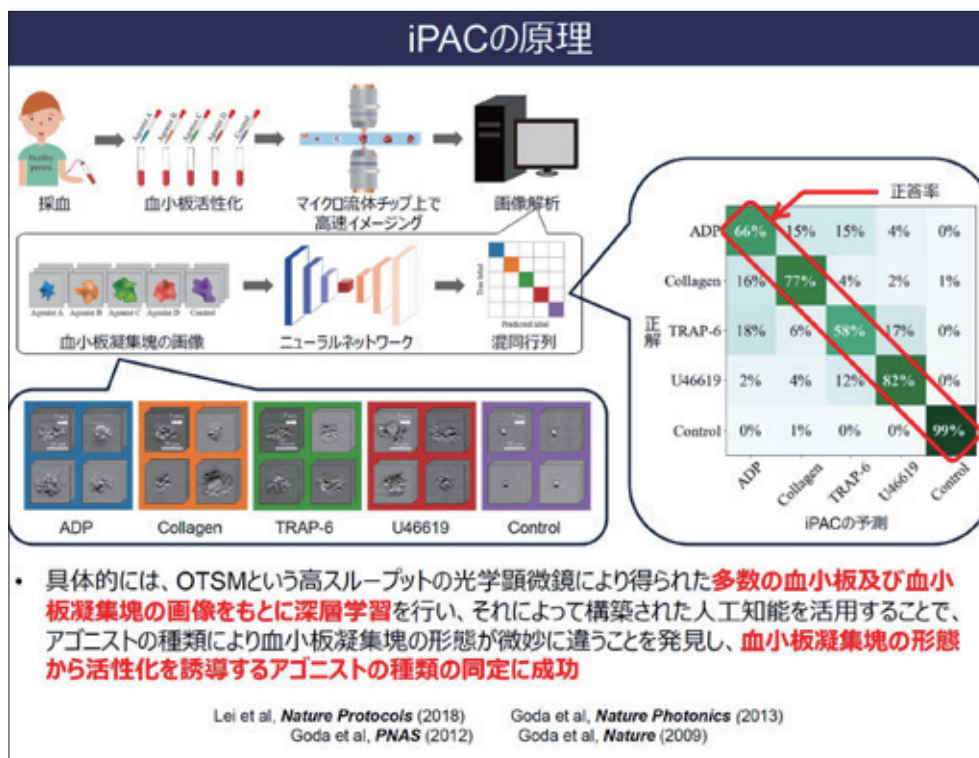


図2.2.3 インテリジェント血小板凝集塊分類法「iPAC」の原理

実際に iPAC を診断に活用して、4 人の健常者からサンプルを採取し、血液中の血小板のうち単一血小板の割合、血小板凝集塊の割合、さらに血小板凝集塊がどのアゴニストによって活性化されているかを予測した。それによって、例えば血栓症リスクが何%、がん

発生リスクが何%、そういった診断等ができる。抗血栓療法を行った際に体内で薬がどう機能しているかを診断する手法として活用することも、まさに今研究している。

そうした状況の中で、コロナ禍が始まった。興味深いことに、コロナと合併性の血栓症は非常に大きく関係している。特にニューヨークで、重症化と血栓症の関係が多数報告されている。深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、これらが今、コロナ三大死因の1つになっていると言われている。実際、死因の約4割は血栓症を含む血液系の病気である。しかしながら、病態理解（発症メカニズムの解明）が進んでおらず、効果的な治療法はよく分かっていない。

コロナ患者に特徴的な症状には、紫の発疹（パープルラッシュ）、足が浮腫む（レッグスウェリング）、コロナのつま先（Covid Toes, コロナにかかった子供の爪先が紫になる）、肺の機能低下、味覚障害・嗅覚障害、脳梗塞などがある。その他の特徴として、重症者には持病、例えば高血圧や糖尿病、がん、生活習慣病、喫煙、肥満などのある人が多い。これらの人に共通していることは血管が弱いということである。

コロナに関連する血栓症については未だよく分かっていないが、血栓症には静脈血栓症と動脈血栓症があり、コロナ関連の血栓症では8割方が静脈血栓症で、その発生メカニズムは肺血栓塞栓症に近いのではないかとされている。まずDVT（深部静脈血栓症）が起きる。いわゆるエコノミークラス症候群の際に起きるような、足を全然動かさないと血栓が詰まる症状。それ自体はさほどリスクではないが、その血栓が流れて肺もしくは脳に移動し、そこで血管を詰まらせると非常に危険である。足の浮腫みや紫の発疹、コロナのつま先というのは、静脈の血栓塞栓症といえる。それが肺に移動すると肺で塞栓症を起こす。

そこで今まさに取り組んでいる研究が、コロナ関連血栓症の病態理解に向けた研究である。血栓症と一口に言っても様々な種類があるので、コロナ患者と普通の血栓症の患者の血液を採取し、それらのデータをひたすら深層学習で機械学習させている。どのような傾向があるかを見つければ、重症バイオマーカーの発見につながる。コロナの患者の中でも症状の軽い患者は足の異常だけ、少し重くなると脳梗塞とか脳塞栓症に移行するので、その割合もある程度定量できるのではないかと期待している。

もう一点指摘されているのが、人工肺と血栓症の関係である。THE WALL STREET JOURNALで「コロナ治療 最後のとりで『ECMO』効果と課題」という記事が掲載されたが、この人工肺「ECMO」は最後の1週間くらいしか使わない。それ以上使うと合併症として血栓症の恐れがある。血液を体外循環させるので、血小板が活性化して凝集しやすくなってしまう。それを体内に戻すと当然ながら脳梗塞とか肺塞栓症等を起こしてしまう。この血栓管理が非常に重要であるが、抗凝固療法・抗血小板療法の有効性を評価する手法がまだないため、医師の経験によるところが大きい。そこで今、人工肺合併性血栓症の病態理解と薬効評価について東大病院の安樂真樹先生と共同で研究している。東大の医用生体工学の研究室にECMOをつけたヤギを用意して、血小板凝集塊がどのように増えるか調査している。ヤギの心拍出力は小柄な成人女性にほぼ近い。実際、単一血小板、白血球など様々な画像が撮れており、学習を進めていくとECMO装着後にいろいろな凝集塊が様々なファクターで増えていくことが分かってきている。薬を投与した後の変化も観察されている。

関連するその他の活動も紹介する。自分はAPL Photonicsというインパクトファクター

5 ぐらいのフォトニクスジャーナルの副編集長を務めているが、最近スペシャルイシューでコロナウイルス & フォトニクスを刊行した。我々はコロナフォトニクスと呼んでいる。

また、「AI on a chip」というタイトルで Lab on a Chip というジャーナルに最近レビュー論文を発表した。AI とマイクロ流体技術には素晴らしい相乗効果がある。ハイスループットでデータをたくさん取得し、学習させた AI をマイクロ流体チップ上にインプリメントすることで、AI による分類、予測、検出ができる。関心があればご覧いただきたい。

【質疑応答】

Q: コロナウイルスの感染から血栓症にどのようなメカニズムで進むのか。

A: 正直なところ全然分かっていないと思う。つい最近、フォン・ヴィレブランド因子の可能性が報じられた程度。これは血小板凝集を調整するタンパク質だが、コロナウイルス感染でこのタンパク質に何らかの異常を来し、血小板凝集が起こりやすくなる。血管が弱い人にそれが起きやすいと言われている。

Q: ACE2 レセプターを介した変化がそうした症状を引き起こしていると考えて良いか。

A: それも一因と思われる。

Q: APL Photonics のコロナウイルス & フォトニクスの特集号の話があったが、どんな議論がなされているのか簡単に紹介していただきたい。

A: コロナウイルスの検出や治療、ソーシャルディスタンスを保つ技術にフォトニクスを応用できる可能性が非常に大きい。こうした技術をまとめて、スペシャルイシューとしてパブリッシュしてはどうかという議論が AIP の中であった。具体的には、空港で体温を計測するサーモグラフィ、無染色でウイルスを検出できるラマン散乱技術、X 線や CT とディープラーニングを掛け合わせる技術、ソーシャルディスタンスをリアルタイムで計測する技術など。フォトニクスは非常に多くの分野で活用されており、今回の新型コロナウイルスだけでなく、次の新型コロナウイルス 2 に備えた技術開発を議論する目的で立ち上げた。

Q: イメージングや検出だけでなく、コロナウイルスを不活性化するのに、222nm の深紫外光が非常に有効だという話を聞いている。そのような技術も議論されているか。

A: 波長の限界があるので、波長以下のサイズになると光の直接的な効果は弱くなる。ただし、ナノフォトニクスなど、光が間接的に効く可能性はあると思われる。

Q: AI とマイクロ流体技術の相性の良さには同意できるが、AI はブラックボックス化され過ぎていて、AI がうまく答えを出さないときにどのように改良をしたら良いのか分かりにくい点が問題と思われる。その点について何か検討されていることがあれば教えていただきたい。

A: 例えば 100 のデータがあったら 7 割ぐらいを学習に使って 3 割ぐらいをバリデーション

ンに使うというやり方、いわゆる正解合わせが一般的なやり方である。データが足りないとき、特に新しい種類のデータに出会ったときにどうするか。これが Google 等によく言われている GAN (Generative Adversarial Network) で、データを生成するニューラルネットワークでデータを用意して答え合わせをする。機械学習のアルゴリズムは専門ではないので詳細は分からないが、AI のブラックボックス化をいかに防ぐかということは結構研究されている。

Q: AI を活用することで、血小板凝集塊をうまく分類できるというのはよく分かる。ただ、血小板凝集塊をつくる要因との関連づけはどこまでしようとしているのか。あるいは、因果関係は無視しても結果が合えば良いという立場なのか。

A: 重要な指摘である。AI は「なぜ」の部分をなかなか説明しないので、そこは人間が介入すべきところだと思う。AI でよく行われている分類は相関関係を示すことであって、原因と結果を明らかにするわけではない。A と B が何かしら関係しているということは、AI でもそれなりに言えるが、例えばなぜ A が B を引き起こすのかという議論は AI の能力を超えており、人間の介入が重要な領域と思う。

Q: 通常の血栓とコロナの血栓の差は明確に出るのか。

A: 血栓症と一口にいても本当に多くの種類がある。特にコロナで重症になる方は高齢者が多いので、そもそも血栓症になりやすい。コロナ由来の血栓症なのか、単なる普通の心筋梗塞なのかを見極めることは難しいが、まずは動脈と静脈、どちらに関係するかに注目すると良い。動脈に関係する場合、心筋梗塞や脳梗塞の可能性もある。静脈血栓症の場合には、早期の DVT なのか、もっと重くなっているのかを分類する必要がある。重い中でも肺に関係しているのか脳に関係しているのか、ある程度分けなければいけない。どんなファクター、すなわちアゴニストが関与しているか、ADP なのかコラーゲンなのかを血小板凝集塊の画像から分類していけば、手掛かりが得られるだろうという方向性で今、試行錯誤的に進めている。

Q: 凝集塊の分類によって、今回のコロナ疾患の特徴がどこまでわかってきたのか。

A: そもそも血小板の発見以来 150 年間、誰も凝集塊を分類できていなかった。複雑なので、あまり詳しく観察されていなかった。そこに我々は注目して、学生に沢山画像を撮ってもらったところ、結構きれいに分類できることが分かった。この発見はまさに今年のこと、ちょうどそこでコロナ禍が始まった。コロナ疾患との関係に関する研究は今リアルタイムで行っている最中。ある程度分類できそうだという感触はあるが、データが不足している。特に日本ではコロナ患者の血液を得る段階の障壁が高い。我々のマイクロ流体装置ではエアロゾル化が起こりやすいので、大学院生等が感染すると大きな問題になる。きちんとした実験環境を整備することが大変である。

2.3 Nano-targeted Therapy of Cancer and Corona-induced Pneumonia with Compact X-ray Source / Laser Accelerator

田島俊樹（カリフォルニア大学アーバイン校）

本日は2つの研究について紹介する。まずはナノ粒子とX線を使ったがんの治療及び診断の有用性を証明した研究について、次にこの方法をコロナウイルスによる急性肺炎の診断及び治療に活用しようとする研究について説明する。

最初のテーマは、がんのX線による診断と治療についてである。一般的な放射線がん治療は、体外からX線を照射するために体表面の細胞ほど余計な線量が付与され、体内にあるがん細胞に放射線量を与える前に体表面が焼けただれという問題があるため、三次元原体照射が用いられる。しかしながら我々が、京都大学の玉野井冬彦氏と共同で提案した方法では、金やガドリニウムのような原子番号の大きな（high Z）金属のナノ粒子を薬剤に付与しておき、その金属に特有のK殻吸収端共鳴に合ったX線を使うことで、励起後に発生する低エネルギーのオージェ電子によってその周辺に存在するがんを殺すことが可能である。特定性が非常に高く、がん周辺にだけX線のエネルギーを集中できて、健康な細胞には危害を加えないことを証明した。

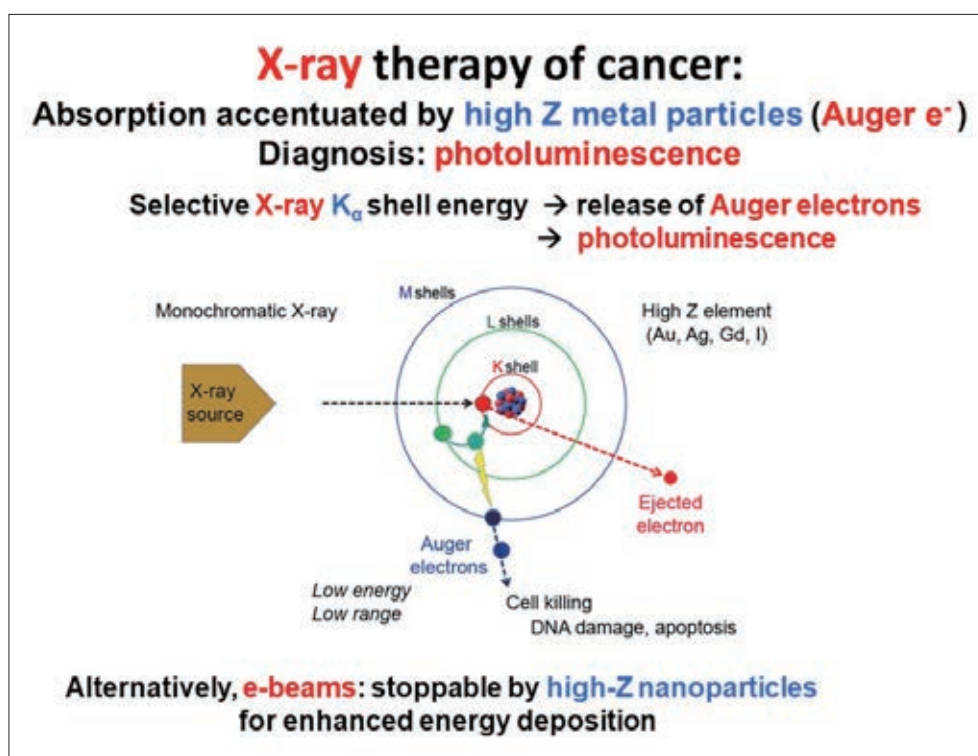


図2.3.1 High-Z金属ナノ粒子を用いた、X線によるがんの診断と治療の概念図

具体的には、多孔質性シリカナノ粒子に、例えばガドリニウムのような high Z の金属ナノ粒子を含有させる。多孔質性シリカナノ粒子はがん細胞に取り込まれることが分かっている。多孔質性シリカナノ粒子にガドリニウムのナノ粒子を含有させた場合、がんの塊であるスフェロイドの深部にまでガドリニウムを取り込ませることが可能で、ガドリニウムのK殻吸収端に合うエネルギーをもつ単色X線を優先的に吸収させることができる。

ガドリニウムを入れない状態で X 線を当てると、X 線は吸収されず通過する。図 2.3.2 にその実験結果を示す。この実験では、単色 X 線は日本の SPring-8 の X 線を単色化して使用した。図の右側の 4 つのパネルに示されるように、X 線のエネルギーがガドリニウムの K 殻吸収端エネルギーにわずかに届かない 50.00 keV の場合、X 線が吸収されず、がん細胞は死なない（左上パネル）。あるいは、ガドリニウムを入れていない状態でも、がん細胞は死なない。ところが、X 線エネルギーがガドリニウムの K 殻吸収端エネルギーを超えた 50.25 keV の場合（右上パネル）、ガドリニウムがある場合にはがんが死滅している。ところが、ガドリニウムを入れていない場合には、やはり X 線はただ通過するだけであるということを証明した。この成果は Scientific Reports に 2019 年に投稿し、出版されたばかりである。なお、このときは放射光施設という 100m スケール、あるいは 1km スケールの大きな装置を使用したけど、最近、私の友人がつくった Lyncean という会社では、これの 100 分の 1 ぐらいの小さな装置が作れるようになってきており、診断に適用出来るものと考えている。

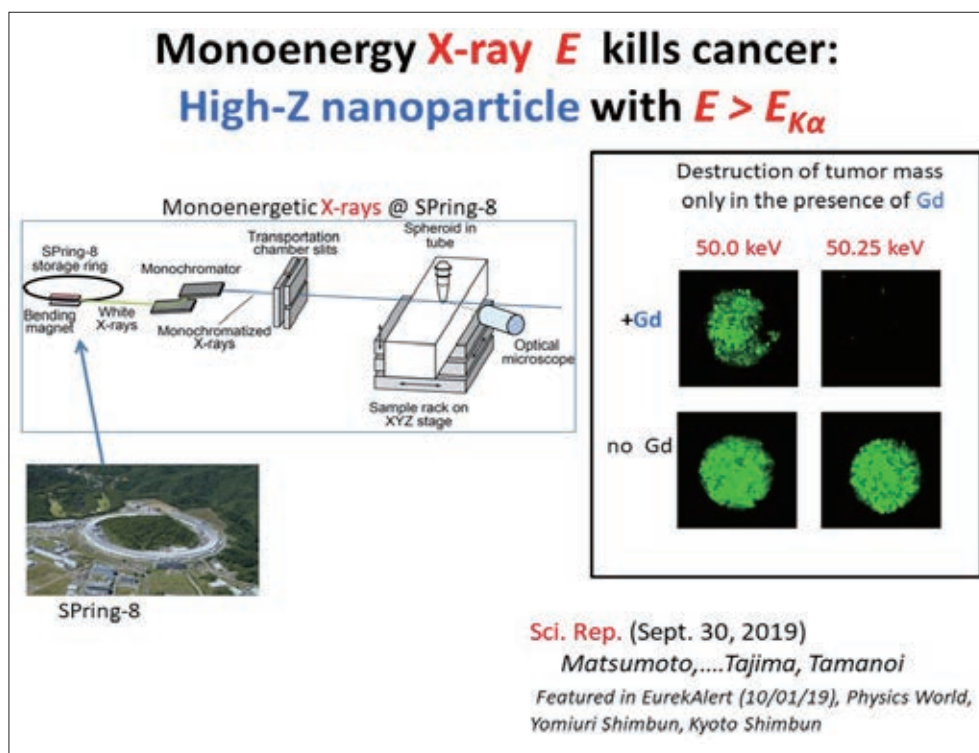


図2.3.2 単色X線発生装置図（左側）と、X線エネルギー差ががんスフェロイドに与える影響（右側）

次に、この方法を新型コロナウイルスによる肺炎の診断と治療に適用しようとする研究を紹介する。コロナウイルスのみにダメージを与えるためには、先ほどがん細胞のみにダメージを与えるようにしたのと同様に、特定の high Z の金属粒子、金やガドリニウムをナノ標的医薬の中に入れ込むなどして付与すれば可能である。コロナウイルスの場合には 3 つの戦略を考えており（図 2.3.3）、ここでは第 1 番目を紹介する。

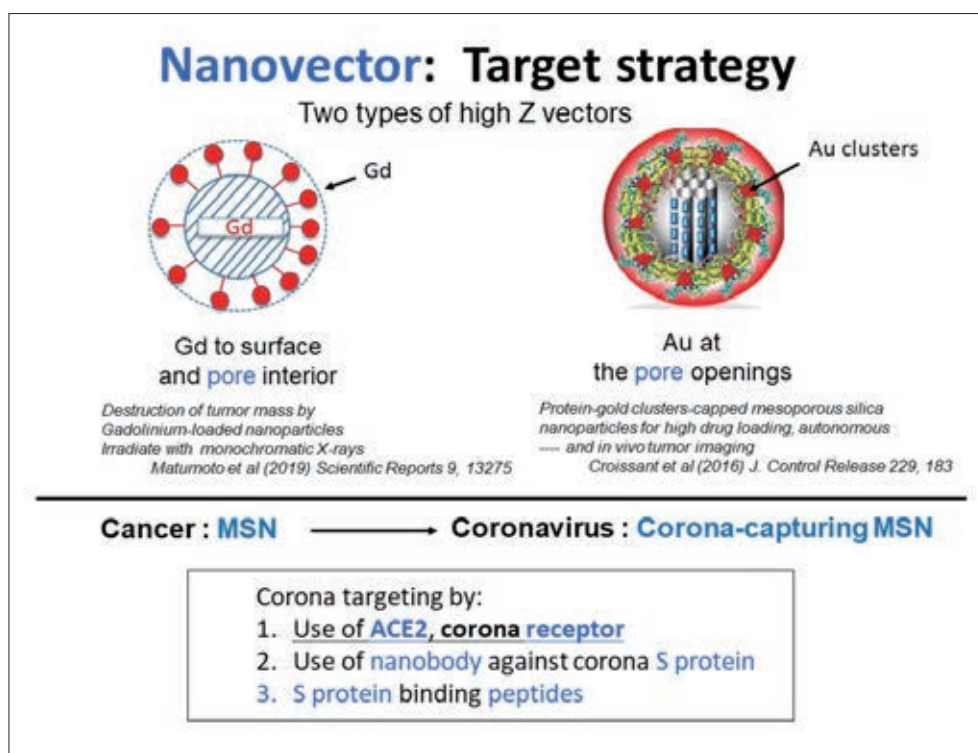


図 2.3.3 新型コロナウイルスの診断・治療のための3つの戦略

ACE2 というのは新型コロナウイルスの受容タンパク質で、それで修飾されたナノ薬剤をつくることでコロナウイルスに選択的に結合すると考えられる。薬剤には金属粒子、例えばガドリニウムや金の粒子が存在し、X線を照射すると、生成されたオージェ電子によって近傍のコロナウイルスが死滅する。遠くにある健康な細胞、例えば肺胞組織などにはオージェ電子は到達しない。ここまでの治療になる。

一方、X線が吸収されると、金やガドリニウム金属からの電子放出が誘起され、その結果生成した内殻空孔を埋めるときに光が発生する。出てくるのがX線の場合もあるし光の場合もあるが、それを検出することで診断に使える。すなわち、まず診断ができて、「そこにコロナウイルスが存在する」と分かると同時に、発生するオージェ電子で治療ができる。診断と治療が同時に実現するセラノスティクスになる。これが我々の提言で、今後、実証していく。

今までの話では、X線を使って低エネルギーの電子を発生させたが、X線を使う代わりに、直接電子ビームを入れてやることも考えられる。その方法論は、私が1979年に始めた研究、レーザー加速器（あるいはレーザーウェークフィールド加速器）に基づく。この加速器は、手のひらサイズ、あるいはそれより小さいミクロンレベルの大きさまでコンパクト化され得る。普通の加速器の100mとか10mという大きさに比べて本当に小さくなってきている。

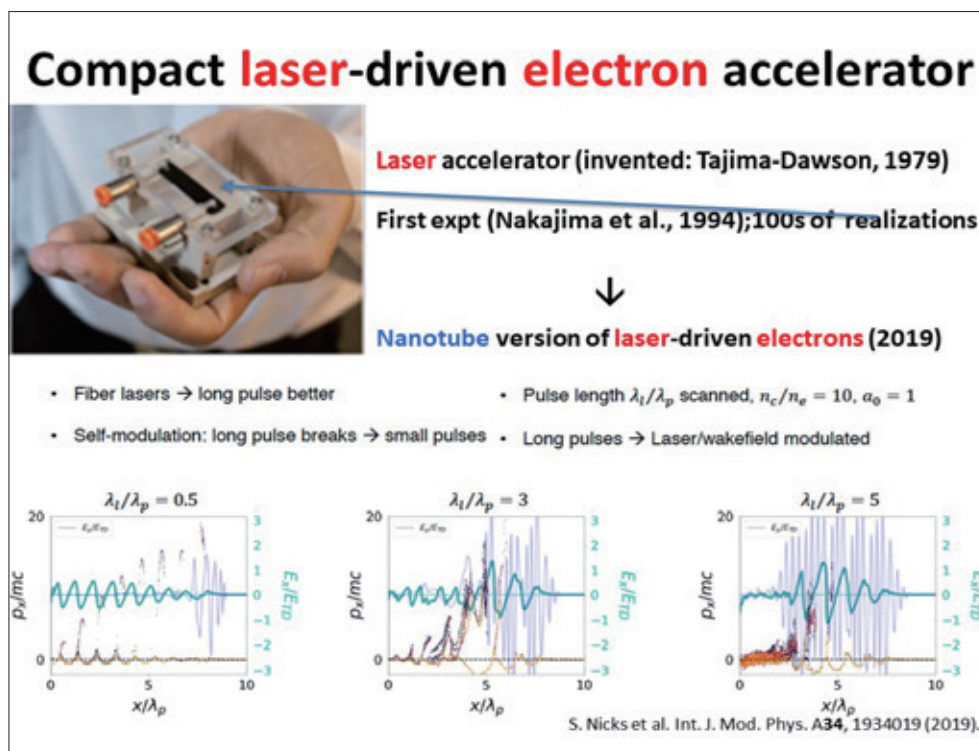


図2.3.4 最新の小型レーザー加速器（左上写真）とその特性

マイクロメートルサイズのレーザー加速器だと、装置を体内に入れることが可能になる。この場合、レーザーファイバーを使って、ちょうど外科医が患者の体内を見るファイバースコープのように、レーザー光を外から入れ込むことも可能で、体内加速器にまで発展していくと考えられる。

また、気管支あるいは気管支の先のほうを見ると、だんだん細く分かれており、末端の肺胞に水が溜まったりして急性肺炎になる。レーザーファイバーは気管支までは挿入できるが、その先は非常に細いので、レーザーファイバーを挿入するのは難しい。そこで、ナノチューブを使ったマイクロ加速器を考えている。細かいカーボンナノチューブで出来たほうきの先のようなもの、カーボンナノブルームと呼んでいるが、このカーボンナノブルームを利用した電子輸送を検討している。上下から伸びたナノチューブの森（フォレスト）に対し、左から入射されたレーザーが通過する際、フォレスト内の電子が吸収されて、前方に加速される。図 2.3.5 の右図にあるように、カーボンナノブルームを設置すると、カーボンナノブルームを通じて電子が肺胞の先まで輸送される。

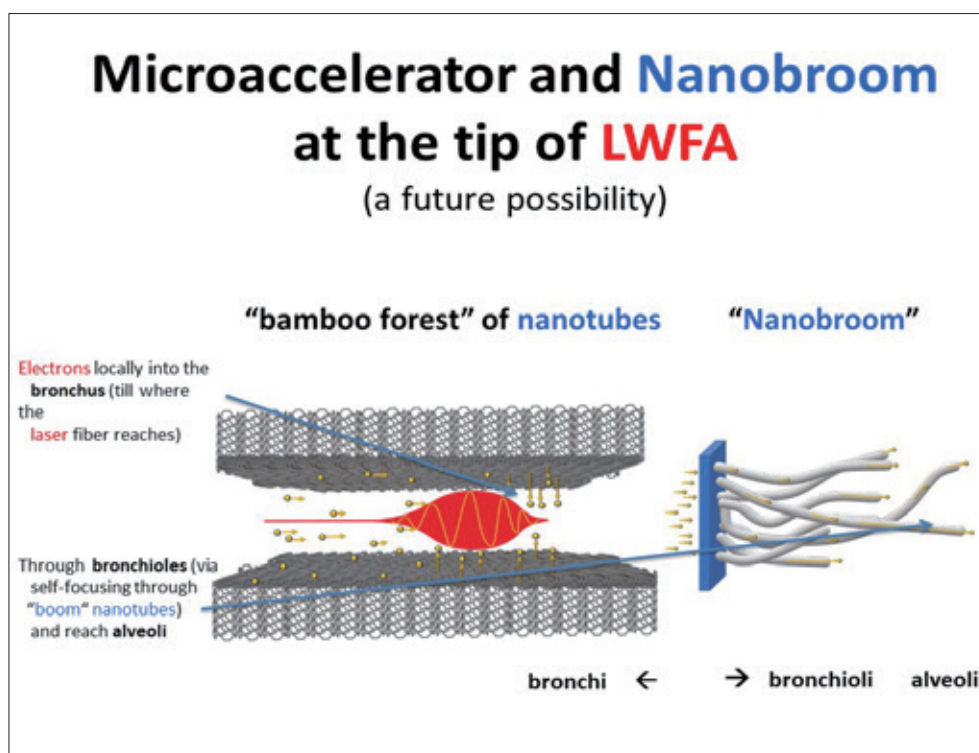


図2.3.5 ナノブルームを使ったマイクロ加速器・電子輸送の概念図

このような技術は最近特に発達してきた。ナノ構造体でのビーム加速に関するワークショップが2019年に米国フェルミ国立加速器研究所で行われ、それがちょうど今、本になったところである。今後、私たち物理研究者が肺炎の治療を行っている医師や、ナノ材料の専門家と共同して育てていくことができれば、ナノテクノロジーを使った治療、あるいはセラノスティクスが現実化すると考える。

【質疑応答】

Q: 小型レーザー加速器は、電子加速のための電界をかける必要はないか。

A: レーザーで出来る電界で電子を加速するため、不要である。現状、実現されているレーザー加速器は、10センチメートル～数センチメートルの大きさである。なお、まだ実現されていないが、このレーザー加速器をナノスケールに縮小する場合、ナノチューブが数10本～100本程度が束になってできたナノフォレストの間をレーザーが通過していく。このサイズはミクロンオーダーになる。

Q: 小型レーザー加速器を使った場合、X線照射の際の high Z の金属粒子のような物質を用いる必要はないのか。電子のエネルギーの分布はどうなるのか。

A: 用途や設計による。がん治療の場合でも、数センチサイズの加速器では体外で加速することになるが、ナノスケールの加速器になると体内で電子を発生させることになるので、オージェ電子と同程度の keV オーダーやそれより低エネルギーの電子の発生装置となる。

Q: 低エネルギー電子はコロナウイルスあるいは生体とどうインタラクションするのか。

A: 紫外線や X 線をコロナウイルスに照射すると比較的早く死ぬ、という観測データがあると聞く。どういった機構でコロナウイルスが死ぬのか、については明らかにされていない。私は、紫外線や X 線がコロナウイルス近傍のタンパク質に当たって発生した低エネルギー電子がコロナウイルスの DNA を破壊することで死んでいると推測している。

Q: 1 つめの話題について。K 殻吸収端共鳴を励起する単色 X 線のエネルギーが高くてもよいと述べられたが、必ずしも共鳴していなくてもよいということか。

A: X 線による光電効果は、ある特徴的なエネルギーより低いと何も起こらないが、高いエネルギーの光子が来ると電子が発生する、そういう効果である。ただし、高くなれば徐々に効果が低減していく。一番効果が大きいのは、共鳴エネルギーより僅かに高いエネルギーの場合で、その場合がん細胞が効果的に死ぬ。

3. テーマⅡ 診断・ウイルス検出・感染予防を革新するナノテク・材料

ウイルス検出・診断デバイス

3.1 バイオチップ、進化分子工学による検査システム

伊藤嘉浩（理化学研究所）

我々の研究室で開発を進めている抗体検査用バイオチップと抗原検査用の分子プローブについて紹介する。

バイオチップは1990年代から世界的に研究され始め、DNAをアレイにしてチップ化したものの医療応用は既に行われている。しかし、タンパク質をマイクロアレイ化したバイオチップに関してはこれまで臨床応用がなく、我々の理研ベンチャーと大手の製薬会社が初めて実現した。

DNAチップがすぐ実用化された主たる理由は、簡単に言うと、DNAが有機合成できるということと、非常に単純な構造をしていることによる。一方、タンパク質チップの場合には、タンパク質そのものが多様な官能基をさまざまな位置に持っているため、一つの方法で固定化することが困難であった。この問題に対して、単一の方法でマイクロアレイとして固定化するために我々が開発したのが「光固定化法」で、これによりどんなタンパク質でも固定化できるようになった。

光固定化法の原理を図3.1.1に示す。最初にフェニルアジド基のような光反応性の分子を導入した高分子を均一にナノコートしておいて、その上にタンパク質やウイルスを乗せ、その後、光を当てて固定化する。技術としては2005年に理研から特許を出願し、すぐに応用できるようにはなかったが、ビジネスとしてこれを使おうというところがなかなか現れなかったため、なかなか実用に至らず、15年かけてようやく実用化された。

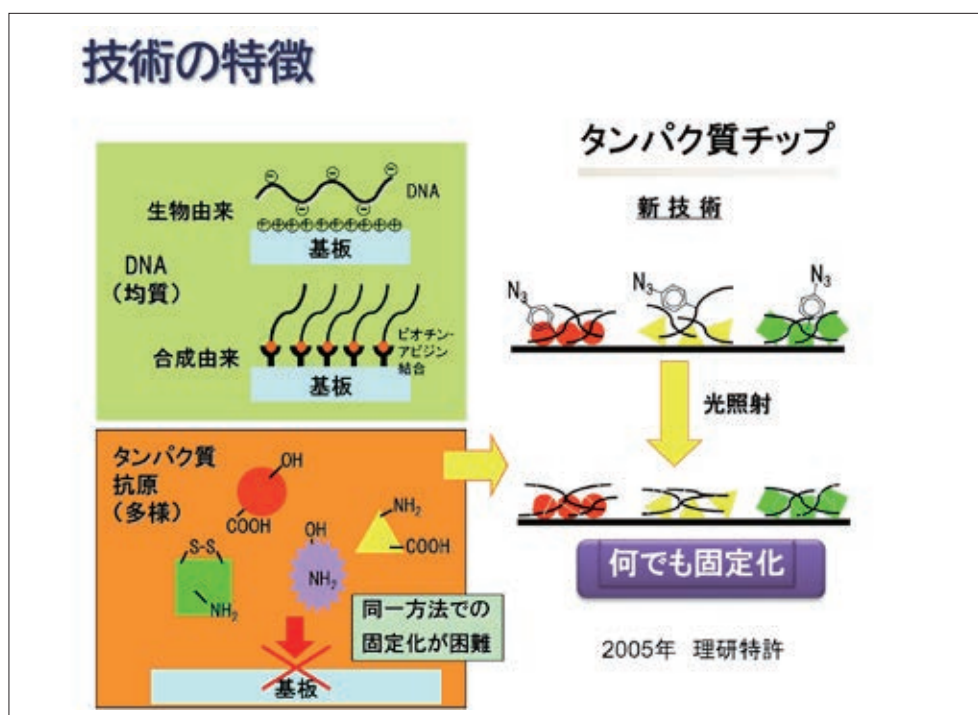


図3.1.1 光固定化法

この技術を用いてつくったマイクロアレイの基板上に血液をのせて、もしその中にくっつくものがあれば、それを検証する。色々なタンパク質を固定化できるため、例えばアレルギーにはミルクやスギなどがあるが、食物アレルギーでもハウスダストでも様々なものを同時にアレイ化できる。自己抗原のウイルスや細胞等も固定化することができ、その上で色々な検査が可能である。感染症の履歴を調べるために抗体を調べた例では、10 マイクロリットル程度の血液を使って、15 分程度で麻疹、風疹、おたふくかぜ、水ぼうそうなどに対して抗体を持っているかどうかを検査できることが確かめられている。COVID-19 に関しても同様のことが研究レベルでは分かっているため、今後、その用途で実用化することも可能と考えている。

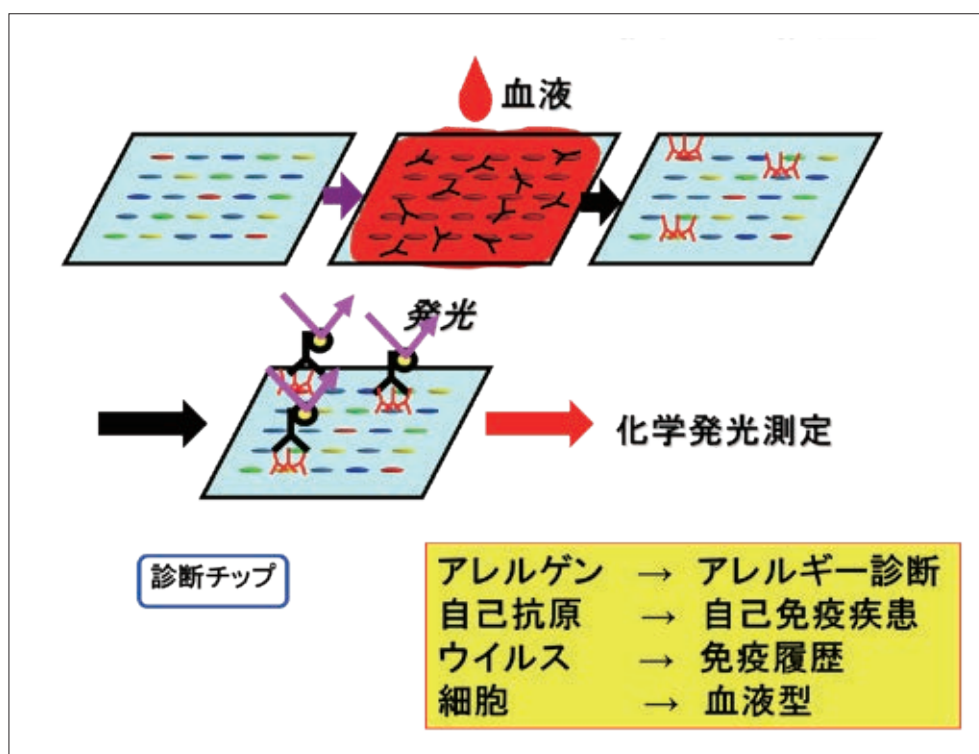


図3.1.2 マイクロアレイチップを使った検査

この技術の用途は様々である。現在では図3.1.3に示すような全自動で測定できる装置も開発しており、アレルギー検査の用途に対して「ドロップスクリーン」という商標で今年2月から販売を始めている。IgEを測る必要があるため、20 マイクロリットルの検体が必要だが、それにしても血液量としてはほんの1滴に過ぎないので、特に小児のアレルギーなどには非常に有効だと考えられる。ちょっと指先から血液を採取して、30分あればその場で41項目のアレルギーを測ることができる。



図3.1.3 マイクロアレイチップを用いた自動検査技術

従来の血液検査で多項目を確定診断する場合、病院で採血した検体を業者が回収し、中央検査センターのようなところで解析して、何日後かに戻ってきた結果を患者がもう一度通院して聞きに行くといった手間が必要だった。それに対して、このシステムを用いれば、アレルギーに関しては30分以内にその場で検査結果のわかることが利点である。ウィズコロナ、アフターコロナの時代を考えると、検体を物流でいちいち運ぶ必要がなく、その場で検査できるという点も重要になってくると考えられる。また、このようなシステムをネットワーク化して、AIを搭載するなどして多項目で測り、それを集中的に管理するようにすれば、新しいバイオマーカー探索にもつながるのではないかと考えている。

次に、もう一つの話題である抗原検査用の分子プローブについて述べる。精密な標的指向性分子の代表格といえば抗体である。現在、抗体は、医薬品市場の3分の1を占めるようになっているが、高価であり、また、欧米で開発されたものが主流である。抗体に変わる分子認識医薬の開発は薬学における大きな課題になっている。分子認識医薬を開発する方法としては、進化分子工学で使われるペプチドライブラリーからの探索と、化学生物学で使われる低分子の化合物ライブラリーからの探索のふたつのアプローチがあるが、我々は、これら2つを融合したバイオ直交型進化分子工学により、人工知能を応用して精密性を増した標的指向性分子、分子認識機構の創出を計画している（図3.1.4）。

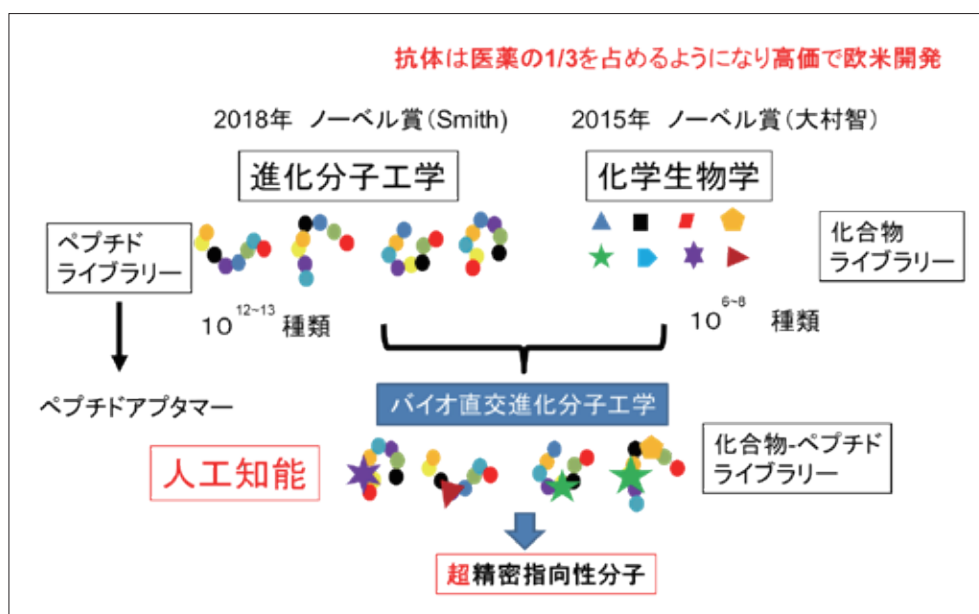


図3.1.4 超精密指向性分子の開発

従来の進化分子工学のプロトコルではランダム配列の DNA から mRNA に転写、それを翻訳してペプチドライブラリーを作成、その中から標的に結合するペプチドを回収、含まれている mRNA を取り出して増幅というサイクルを繰り返すことによって、よりターゲットに結合しやすいものを探す。これに対して、我々が開発しているバイオ直交型の進化分子工学は、化合物分子、特に分子認識プローブ開発で重要になる蛍光分子を翻訳の過程で導入し、ペプチドライブラリーをつくり、蛍光分子の入った状態で結合するものを選別するという方法である（図 3.1.5）。

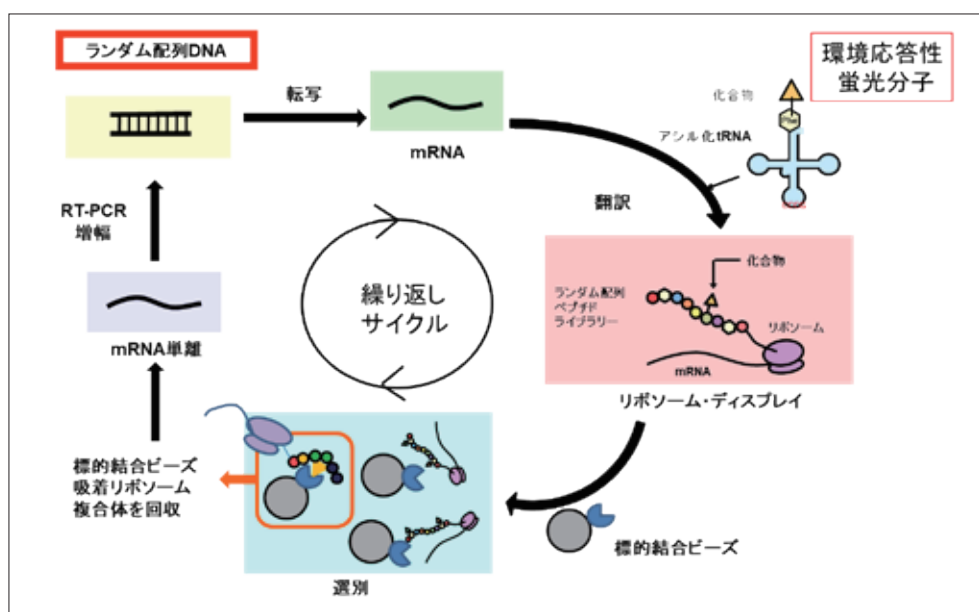


図3.1.5 バイオ直交型進化分子工学

これまでに、「ペロ毒素の付着部を蛍光で検出する」、「がんマーカーを光らせて高速検出

する」、といった応用例を示した。AMED で 2020 年 3 月に募集があった新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業において、我々の研究室の研究員がこのテーマで採択されており、COVID-19 に対して何ができるかを調べている。

進化分子工学というのは何回も繰り返してランダム配列の DNA の中から取ってくる方法であり、次世代シーケンサーで非常に多くの配列解析ができるようになってきていることから、将来的には人工知能などを使ってより精密な指向性を持つペプチドを選んでこれれば良いと考えている。

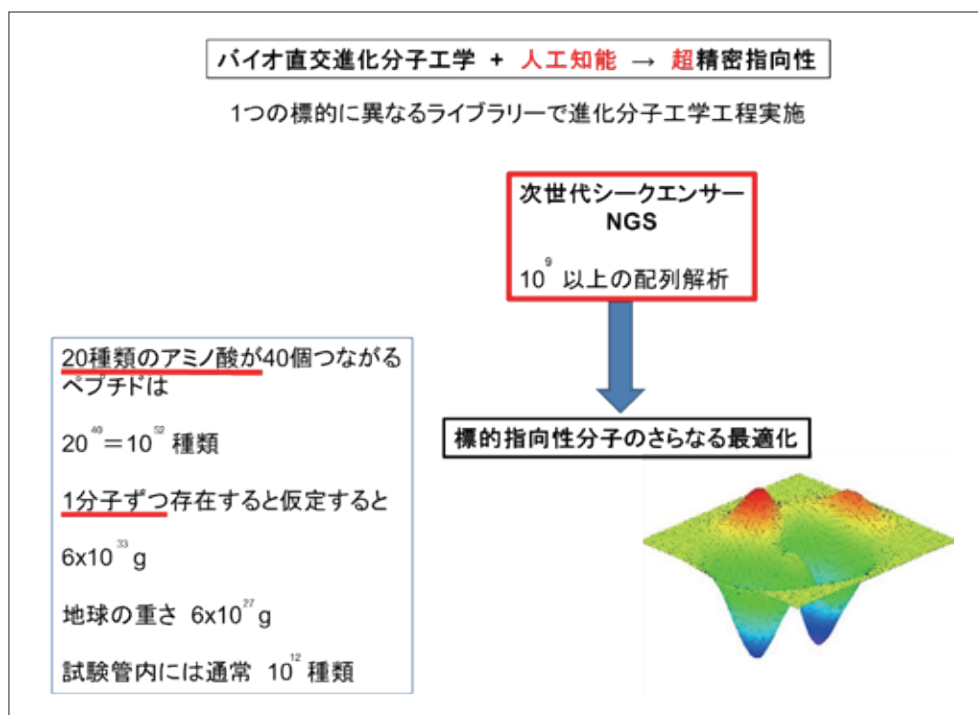


図3.1.6 バイオ直交進化分子工学の将来像

最後にまとめると、今後パンデミック対策として検査システムの充実が必要になると思われるが、そのときに、現在、抗体で行われているように、細胞外で迅速に検査ができる分子プローブの開発が大変重要である。PCR に代わる迅速な抗原・抗体検査、あるいは抗体に代わるペプチドでの検査が可能になれば、標準化が非常に楽になり、大量・安価に検査をおこなうことができる。さらに、物流を介さない POCT が今後発展するためには、ここで述べたようなマイクロデバイスが重要になる。これらを技術的にサポートするものとして、今後、AI が重要になるのではないかと考えている。

【質疑応答】

Q: 抗原・抗体検査をコロナウイルスに適用するといわれた点について、それはスパイクタンパク質に対するものなのか。

A: 基本的にはスパイクタンパク質に対するものである。抗原検出のために、今、ペプチドを探しているところで、この抗原に対してペプチドが見つければ、結合するだけで蛍光が出せるようになる。それなりのものは多分すぐにできてくると思うが、今後、

次世代シークエンサー等を使って最適化すれば、より性能が高いものが見つかると考えている。

Q：伊藤先生の進化分子工学のこれまでにない特徴を教えてください。

A：進化分子工学において mRNA を翻訳する段階で、ミスアシル化 tRNA の中に蛍光分子を導入しておくことで、合成された時に蛍光分子を含んだペプチドが得られる。この状態で一体化して結合するものを探してくる。抗体等では先にペプチドを探してから蛍光分子を入れるため、対象と結合するものの中で、環境応答性なり AIE で蛍光が出るようなものをこの後、もう一回探し直す必要がある。

Q：AI を使うことでどういうことが起こるか教えてください。

A：一つ目は、1つの標的に対し、ライブラリーで進化分子工学工程をやれば、かなりのビッグデータが得られるため、そこから最適化するときに AI が使えるということ。指向性を上げたときに、元の情報から AI で抽出していくイメージである。もう一つは、これまで分かっているマーカーでも、複数を同時に調べている例はあまりなく、同時に調べることによってその疾患の原因が明らかになったり、新しいマーカーが見つかるという可能性が考えられ、そこにも AI が使えるのではないかと考えている。

Q：伊藤先生の技術は POCT で多項目が 1 度に、非常に少ない血液量かつ短時間で測れるものと理解した。アレルゲンを同時検出するという技術が既に完成したと仮定して、これを感染症に対して適用する、すなわち、いくつかの種類のコロナウイルスやインフルエンザウイルスを一度で検出できるようになると、どういうことが分かってくるか。

A：感染症の専門家ではないので回答するのが難しいが、例えば COVID-19 に関してアジア人の重症化が少ない原因として、BCG ワクチンを打っているからだとか、あるいは新型ではないコロナウイルスに既にかかっている免疫ができていたからだといった説がある。こういったものを、たくさん同時に調べていくことで、世の中で言われているファクター X というものが見つかるかも知れない。

3.2 グラフェントランジスタによるウイルスの超高感度検出

松本和彦（大阪大学）

我々が7～8年前から取り組んできた鳥インフルエンザウイルスを高感度に検出するグラフェン FET を用いた研究について紹介する。

背景としては、図3.2.1に示すような鳥インフルエンザウイルスの脅威とヒト感染性の脅威がある。102年前の鳥インフルエンザウイルスの第1号によるスペイン風邪では、4,000万人から1億人が亡くなったと言われている。致死率が60%という恐ろしいものであり、その後40年を周期としてアジア風邪、香港風邪、豚インフルと次々にパンデミックが起こってきた状況に鑑みると、数十年後にまた鳥インフルエンザのパンデミックが起きる恐れがある。

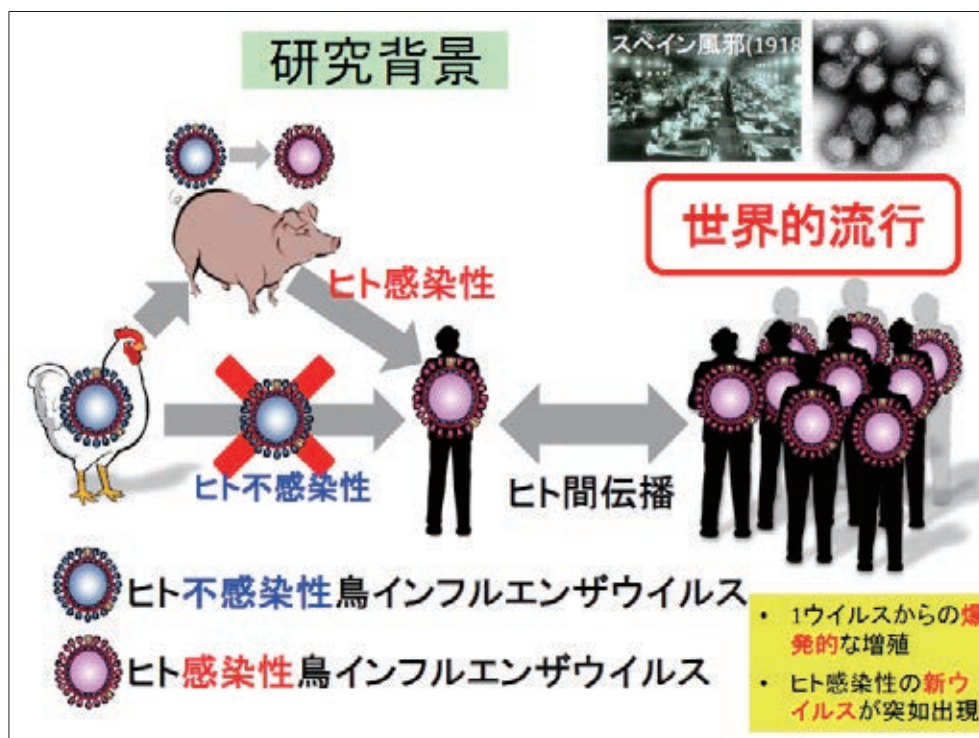


図3.2.1 鳥インフルエンザウイルスの脅威とヒトの感染性

鳥インフルエンザそのものはヒトには感染しないが、一旦、豚等の体内に入ると、突然変異を起こしてヒトへの感染性を得るようになる。そしてヒト間で伝播することによってパンデミックが生じることになる。鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染するのかわからないかを判定するのは非常に困難で、これが一番の問題である。

図3.2.2に示すようにインフルエンザウイルスは外側にヘマグルチニンとノイラミニダーゼ（NA）という2つのたんぱく質がある。スペイン風邪はH1N1と呼ばれているが、これはヘマグルチニン第1号、ノイラミニダーゼ第1号というものを表したものである。このヘマグルチニンが人の喉や肺の細胞表面に生えている糖鎖に結合すると、ウイルスが細胞の中に侵入し、細胞の内部でウイルスのRNAが増殖することになる。

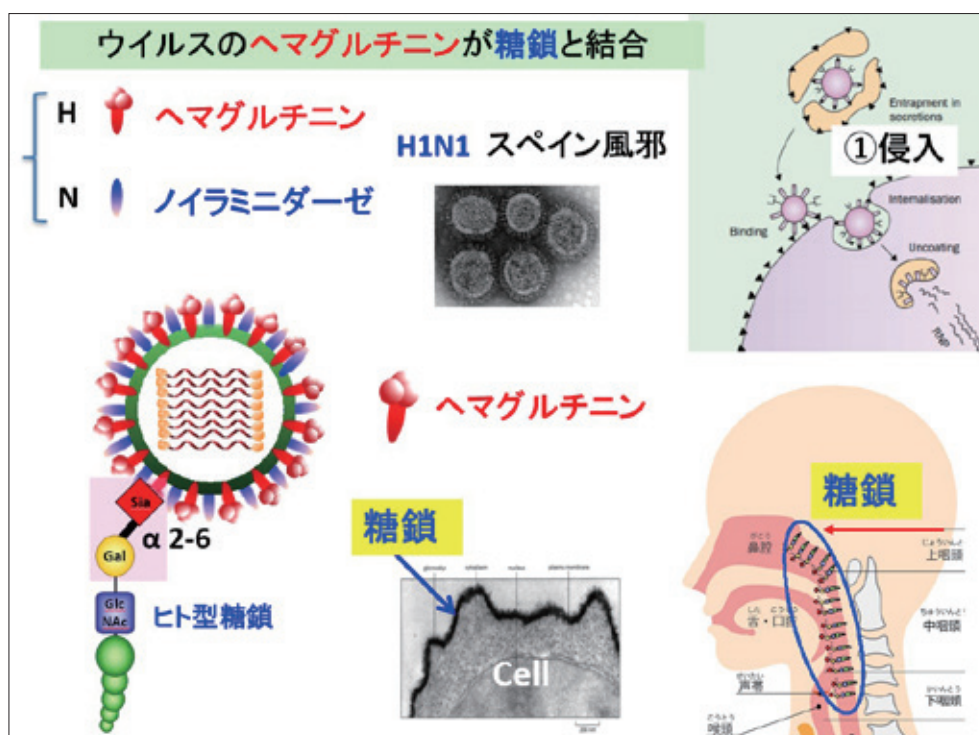


図3.2.2 ウイルスの糖鎖との結合

図 3.2.3 に示すように、従来はヒトに感染性があるかないか調べるために、ウイルスを採った後、1 週間から 10 日前後培養してウイルスを 100 万個以上に増やして、クロマト等で判断していた。しかし、1 週間もかかるため対策が遅れてしまうという問題があった。我々は、ウイルスを採って培養することなく、その場で 10 個から 100 個前後のウイルスでヒト感染性があるかどうか、薬剤耐性があるかどうかを判定して、迅速なパンデミック阻止に向けられないかと考えてきた。

ヒトにも鳥にも細胞表面には糖鎖があり、非常によく似た構造をしていて、ガラクトース、シアル酸という形を持っているが、鳥の糖鎖とヒトの糖鎖には僅かな違いがある。鳥の糖鎖はガラクトースとシアル酸が真っすぐに伸びている。一方、ヒトの糖鎖はガラクトースとシアル酸が斜めに向かっており、非常に小さな違いがある。ウイルスはこの非常に小さな違いを認識して、鳥のウイルスは鳥の糖鎖へ、ヒトのウイルスはヒトの糖鎖へ結合することが分かっている。ところが、一旦ヒト感染性を得た鳥インフルエンザウイルスは、鳥だけではなくヒトの糖鎖にも結合するため、非常に危ないことになる。グラフェンを用いてこれを簡便に検出できないかと考えた。

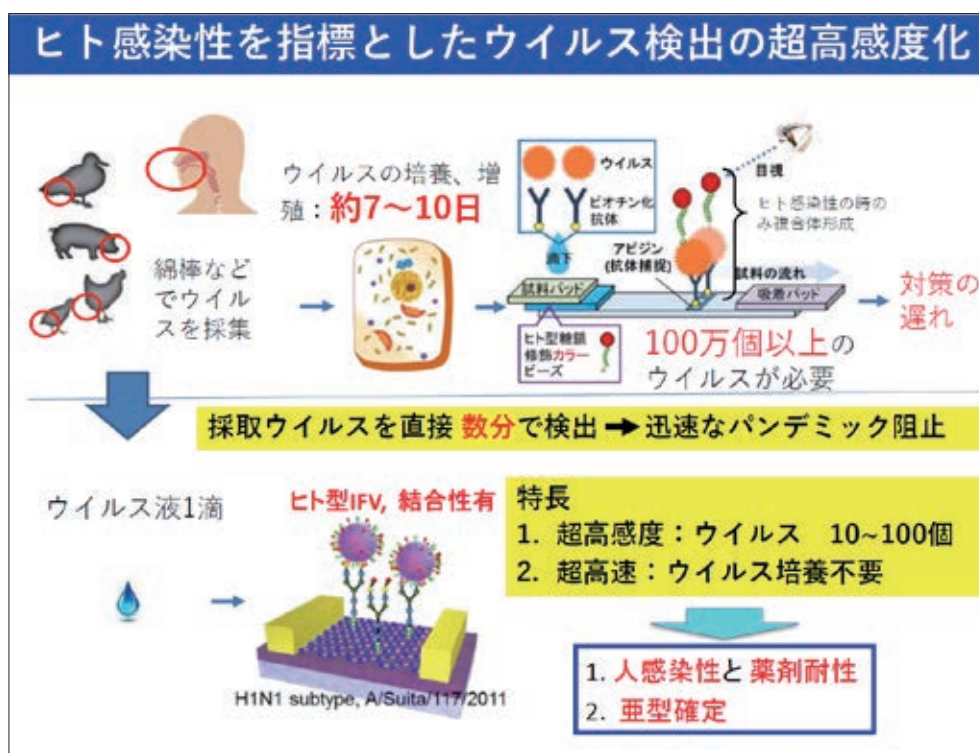


図3.2.3 ヒト感染性を指標としたウイルス検出の超高感度化

なぜグラフェン FET を用いてヒト感染性を見ようとしているのか説明する。2004 年にガイムとノボセロフが、グラファイトにスコッチテープを貼り付けて、はがしたものを基板に貼り付けると 1 原子層のグラフェンができることを示した。また、優れた特性が出ることも判明している。現在では、この剥離法だけではなく、ケミカルバーパーデポジション (CVD) 法で、ウェハサイズで原子層のグラフェンを成長させることが可能になっている。

図 3.2.4 に示すように、グラフェンの優れた特性の一つは、非常に高い $200,000\text{cm}^2/\text{Vs}$ という移動度 (μ) を持っていることである。この値は、コンピュータに入っているシリコン (Si) の移動度の 100 倍から 1,000 倍に相当する。このように高い移動度を持つ理由は、グラフェンのバンド構造がリニアになっており、電子とホール質量が非常に軽く、有効質量がほとんどゼロであることによる。このため、僅かな電圧をかけるだけで電子が高速で走ることができ、これにより高感度特性が得られる。もう一つの特長は、2 次元電子ガスが表面に露出していることである。グラフェンの表面には π 電子が海のように存在するが、近くに何かのチャージ (電荷) を持ったものが来ると電子の流れが阻害され、非常に高感度に検出することができる。さらに、正孔電流と電子電流が流れることができるアンバイポーラ特性を持つことと、表面の修飾が容易という特長もある。このため、グラフェンは原子層 1 層からなる究極のナノ材料であるとも言える。

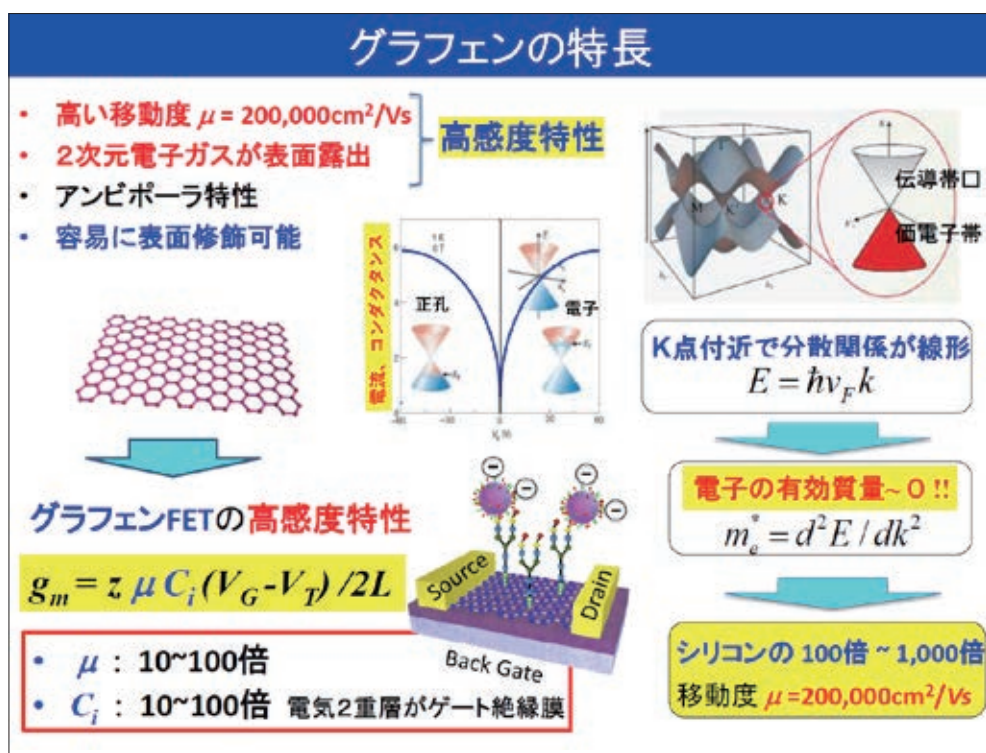


図3.2.4 グラフェンの特徴

このグラフェンにソース、ドレインの電極、およびバックゲートを付けてトランジスタをつくと、非常に高感度な特性が得られる。感度特性は g_m (相互コンダクタンス) という、 μ と C_i (ゲートキャパシタンス) の積で表される。 μ は悪くとも Si の 10 倍 $\sim$ 100 倍はある。また、 C_i も溶液中では電気 2 重層に対応するため、通常のゲート絶縁膜に比べて少なくとも 10 倍 $\sim$ 100 倍の値になる。したがって、誰がどんなに下手につくっても、 μ と C_i の積すなわち感度は、従来トランジスタの 100 倍以上になる。

この表面に糖鎖をつけてセンサーにする。ウイルスがやってくると、ウイルスは電荷を持っているためグラフェントランジスタの特性に変化を与え、これを電流の変化で検出することができる。なお、グラフェンがバイオセンサーに使えるということは 2009 年に我々が世界で初めて提案したものである。

糖鎖を修飾したグラフェンでウイルスを検出する方法について、図 3.2.5 を用いて説明する。グラフェン上に糖鎖を修飾したトランジスタの I-V 特性はアンバイポーラ特性になる。ヒト糖鎖のところへヒトに感染するウイルスがやってくると、ウイルスはヒト糖鎖に結合する。溶液中ではウイルスはマイナスのチャージを持っているため、グラフェン中にプラスの電荷を誘起し、正孔電流が増えて I-V 特性は右側にシフトする。一方、ヒトに感染性のないウイルスがやってきても糖鎖には結合しないので、I-V 特性はシフトしない。このため、ウイルスのヒト感染性の有無が判定できる。

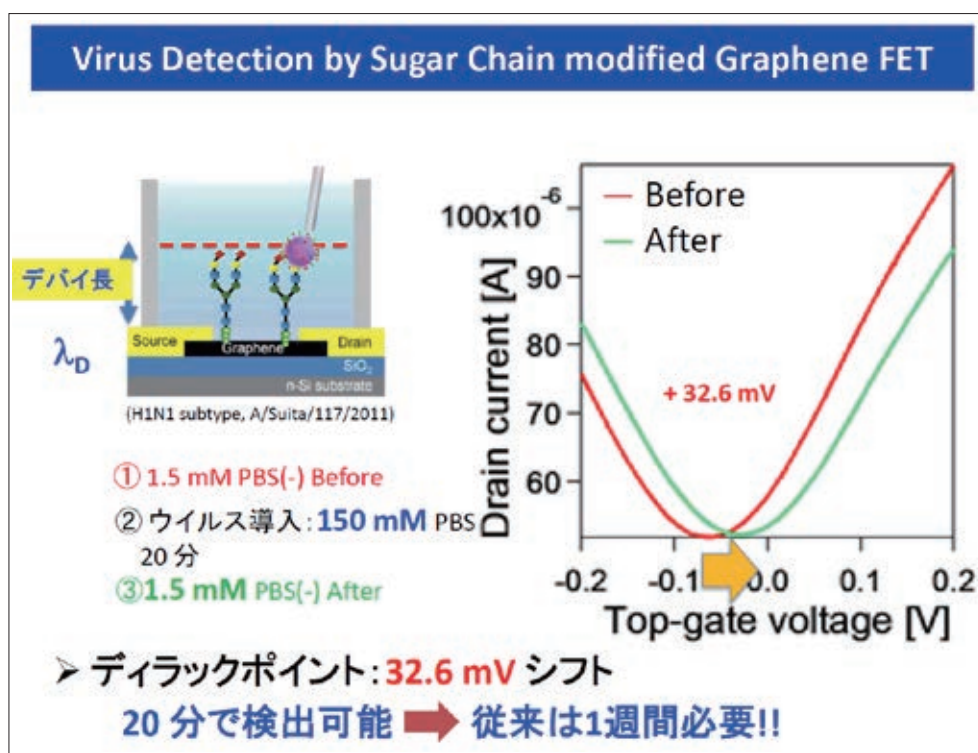


図3.2.5 グラフェンFETにおけるウイルスの検出

従来の方法では、培養して1週間程度必要だったのが、僅か20分程度で検出が可能になっている。さらに、ウイルスの濃度の依存性においては、ウイルスの濃度を2.56HAU (1 HAU = 100 万個 /50 μ L)、10倍、100倍と増やしていくと、ディラックポイントのシフト量が増加していく。これはウイルスが糖鎖にどんどんくっついていくことに対応するため、このウイルスはヒトに感染することが分かる。一方、ヒトに感染しない鳥のウイルスを入れてやると、濃度を10倍、100倍に増やしても特性は全く変わらない。これらの実験から、ウイルスが安全なものか、ヒトに感染する危ないものなのかを容易に判定することができた。

これらを原子間力顕微鏡 (AFM) で見ると、図3.2.6に示す結果が得られた。グラフェン表面には結合したウイルスが観測され、高さを測ると70nmということで、ほぼウイルスのサイズに合致した。原子間力顕微鏡の画像から数をカウントすると、トランジスタ表面には120個程度が付着していることがわかった。I-V特性は44mVシフトしていたので、この値を120個で割ってやると、ウイルス1個で0.369mVシフトすることが分かる。

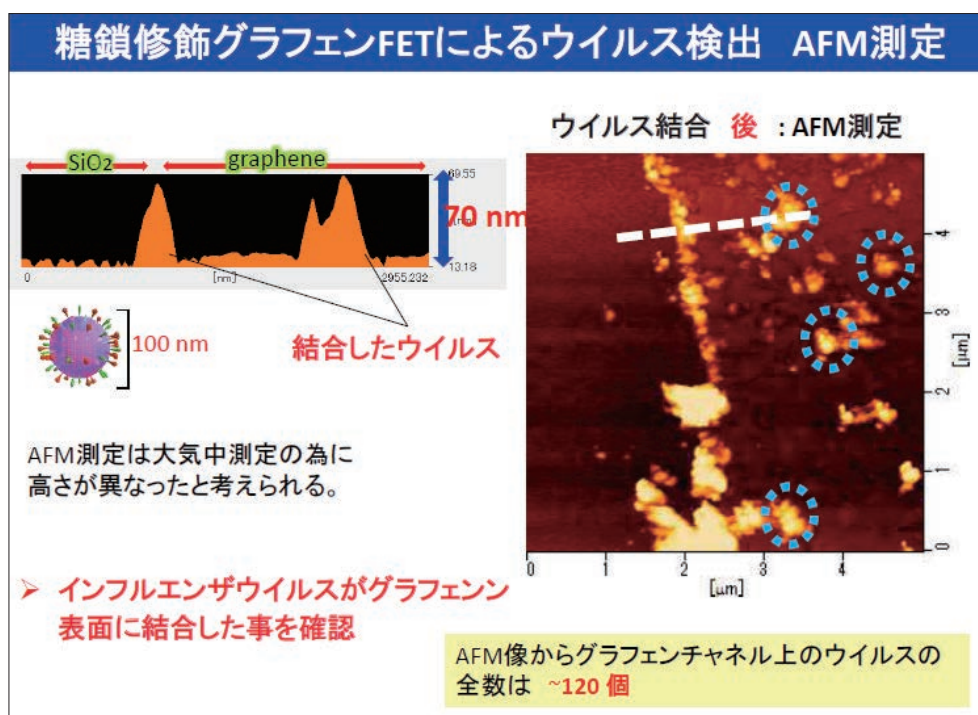


図3.2.6 糖鎖修飾グラフェンFETによるウイルス検出 (AFM測定)

また、測定のノイズレベル 0.924mV と比較すると、3 個のウイルスが引っかけると検出できることが分かる。確実な検出ということでは、10 個～数十個あればウイルスのヒト感染性が簡便に判定できると言える。このように、従来 10^6 個程度必要だったウイルスが数十個で済むこと、培養が必要ないために数十分で測れることから、オンサイトの測定が可能になることが期待できる。

2 番目の話題として、グラフェン FET によるウイルスの薬剤耐性の評価について述べる。ウイルスは一旦感染した後で糖鎖の頭のシアル酸を溶かし、次の細胞の糖鎖に結合してまたこれを感染させる。タミフルやリレンザといった薬はこのシアル酸を溶かさないようにする機能があるが、このような効果を物理的、電氣的に評価する手法がこれまでなかった。我々はこれを電氣的に評価した。

ウイルスは細胞に侵入する際にはヘマグルチニンが糖鎖に結合し、細胞内で増殖するが、出る際にはもう一つのスパイクタンパク質であるノイラミニダーゼ (NA) によってシアル酸をカットする。これにより細胞からウイルスがどんどん出ていくことになる。細胞の表面からウイルスが離脱した様子を捉えた顕微鏡写真もある。上記の薬はノイラミニダーゼがシアル酸をカットすることを止めるものである。

図 3.2.7 に、ノイラミニダーゼがシアル酸をカットする様子を電氣的に見る計測方法を示す。まず、鳥インフルエンザウイルスを調べたときと同じように、グラフェンに糖鎖を修飾する。トップにシアル酸があるが、シアル酸は COO^- があるため電荷がマイナスになっているので、グラフェン上にはプラスの電荷 (ホール) が誘起されている。ここにウイルスのノイラミニダーゼがやってくると、シアル酸を切り離す。その結果、マイナス電荷が無くなるので、グラフェンに誘起されたプラス電荷がなくなり I-V 特性が左にシフトしてホール電流が減る。これにより、ノイラミニダーゼがシアル酸をカットする状況を電氣的

にモニターできる。

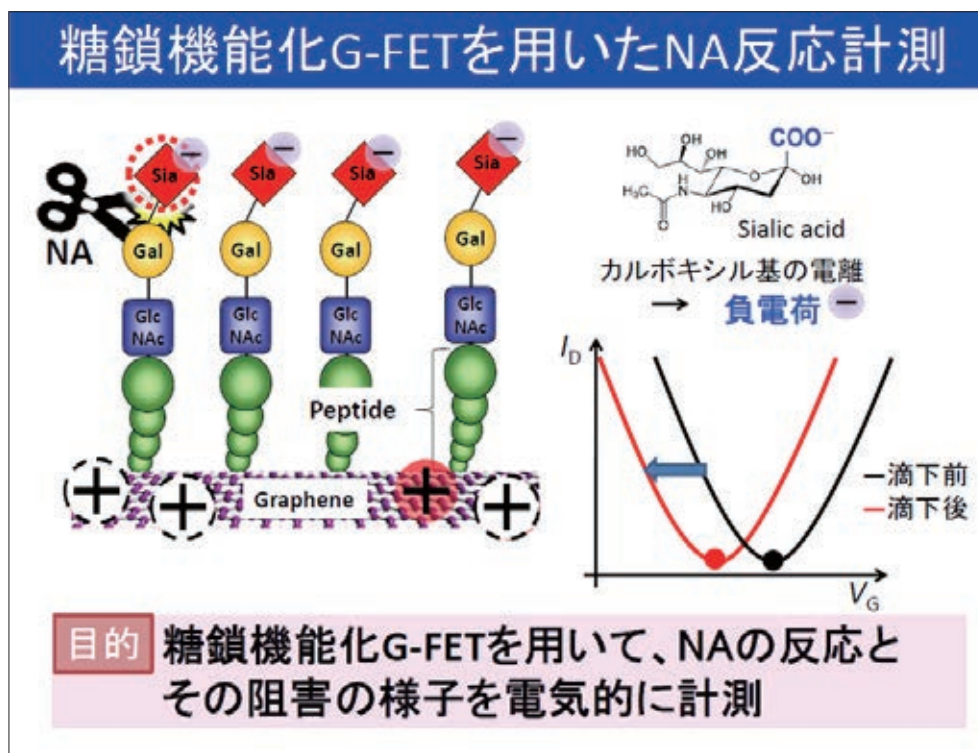


図3.2.7 糖鎖機能化G-FETを用いたNA反応計測

この方法によって、実際にノイラミニダーゼを入れるとホール電流が減るという特性をクリアにすることができた。横軸にノイラミニダーゼを入れてからの時間、縦軸に電流を取ってやると、電流は指数関数的に減っていく。これはノイラミニダーゼがシアル酸をカットして、誘起されたホールが減っていくことに対応している。このシアル酸を分離する反応を指数関数でフィッティングすると、図 3.2.8 の左下の図の赤い線で示したようになり、実験結果と理論計算結果をきちんと合わせることができる。

この方法を利用して、実際にリレンザ（ザナミビル）の薬剤耐性を調べてみた。薬がない場合や薬が効かない場合は、ノイラミニダーゼがシアル酸をカットして電流は指数関数的に減るはずだが、この薬を入れてやると図 3.2.8 の右下の図のように3時間たっても電流はずっと一定であった。したがって、この薬はノイラミニダーゼがシアル酸をカットするのを止めている、すなわち薬が効いていると判定できる。このように、抗ウイルス薬の効果を電氣的に評価することが初めて可能になった。

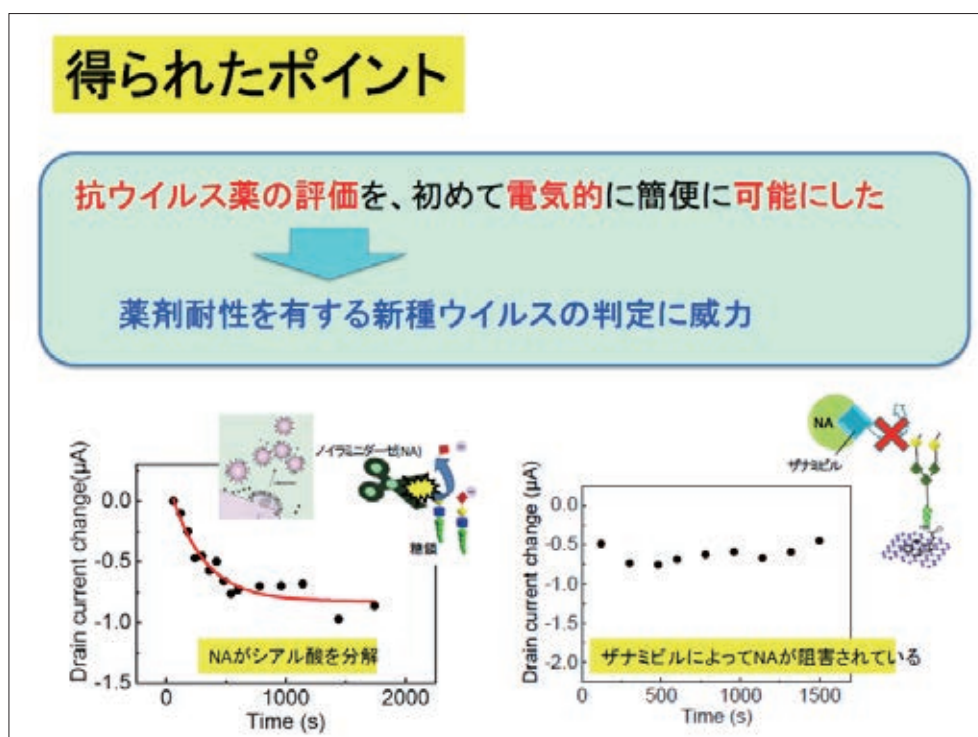


図3.2.8 糖鎖機能化G-FETを用いた抗ウイルス薬評価で得られたポイント

3 番目の話題はフェムトリットルチャンバー型のグラフェン FET による高感度化である。東大の野地先生はフェムトリットルチャンバーの発明者・権威であり、我々のグラフェン FET と野地先生のフェムトリットルチャンバーを組み合わせたシステムを構成した。

図 3.2.9 の左上の図は上から見た画像であり、上下にソース、ドレインの電極があって、中央にグラフェンのチャンネルがある。中央の丸い部分の断面図を左下の図に示すが、中央部に非常に小さな穴（空間）が開いており、その下にグラフェンと電極があるという構造になっている。この空間は $10^{-15} \sim 10^{-18}$ リットル程度の体積である。ここに例えばウレア（尿素）と尿素の分解酵素であるウレアーゼの混合液を入れてシールすると、非常に小さな空間の中で尿素が分解されてアンモニアができる。非常に小さな空間なので非常に濃い濃度になり、グラフェン FET で I-V 特性の変化として見る事が可能になる。図 3.2.9 の右の図はその結果で、酵素反応が起こり、アンモニアが生ずる反応を直接見ることができている。これまでピロリ菌の検査キットで 200pg の尿素検出に 1 時間かかっていたものに対し、この方法では 0.04pg を 1 分で測定でき、5,000 倍程度高感度になっている。

さらに、ピロリ菌はウレアーゼを持ち、酵素反応でアンモニアを形成するため、この方法では僅か 3 匹のピロリ菌を検出することが可能になっている。現時点では、応用としてはこのようなピロリ菌の検出であるが、将来的にこれをウイルスの検出まで持っていけると考えている。

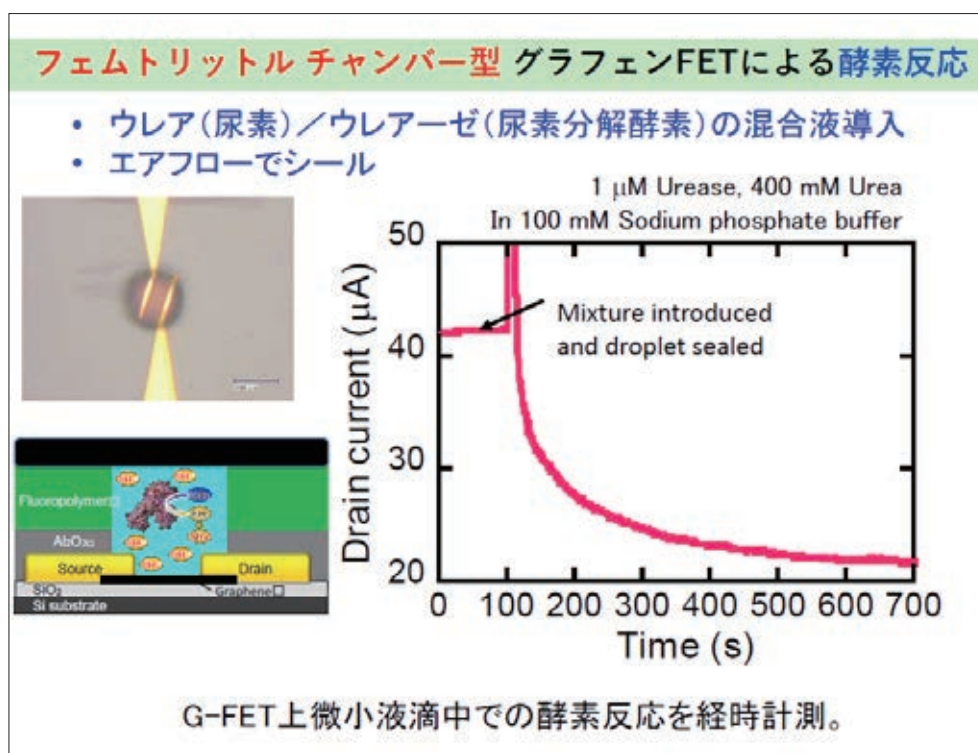


図3.2.9 フェムトリットルチャンバー型グラフェンFETによる酵素反応

4 番目の話題は、グラフェン FET による同時多点計測とポータブル化である。我々の実験室では 82 個のトランジスタを集積したバイオセンサー、多点のプロバー、パラメータアナライザー、コンピュータを用いて測定しているが、このようなシステムは全体が大きく家庭に入れることは不可能である。これに対し、村田製作所との共同研究でポータブルなシステムをつくり、パソコンを繋ぐだけで全く同等の性能の装置にすることができた(図 3.2.10 の挿入図)。

図 3.2.10 のグラフは、このポータブルシステムで牛血清アルブミン (BSA) を測ったものである。10fM という高感度が得られた。従来の光計測による検出感度は大体 10pM であるので、100 倍から 1,000 倍の高感度が得られている。現在はこのシステムにマイクロ流路 (μTAS) を入れて、自動送液する形にしている。

エジプトは鳥インフルエンザが流行っている地域であるが、2018 年 12 月に我々はこれを持ってエジプトに行き、ヒトへの感染性があるかないかを判断するような現地実験を行った。手のひらサイズの測定器とパソコンでデスクトップと同等の性能が得られ、さらに値段が 100 分の 1 になったということで、今後は家庭に入れることや、その場診断に持っていくことを期待している。

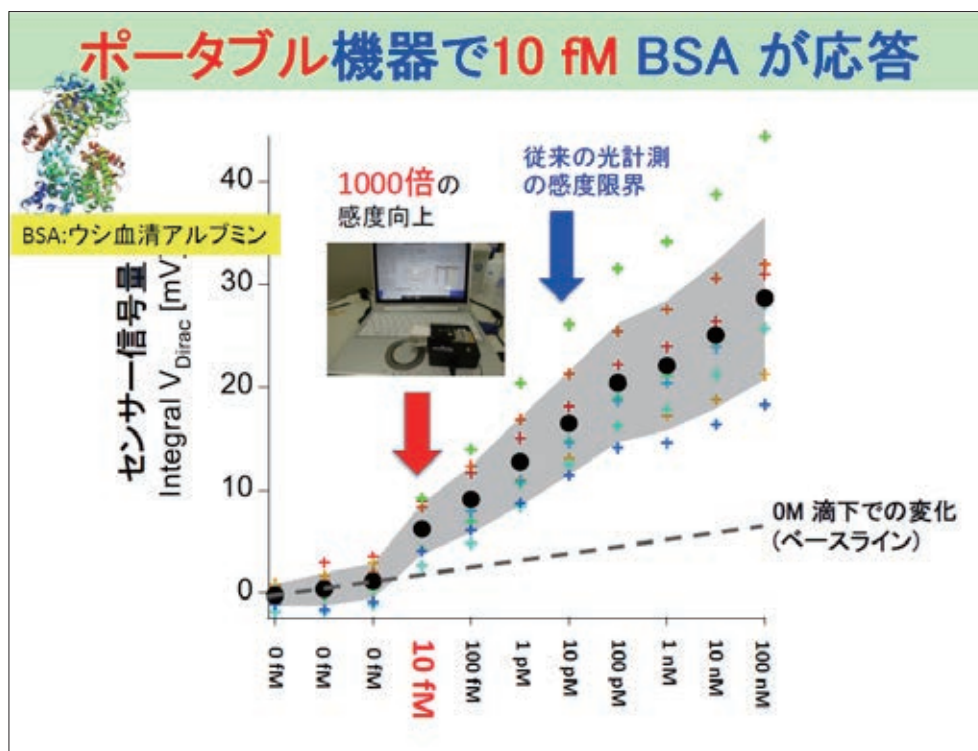


図3.2.10 フェムトリットルチャンバー型グラフェンFETによる酵素反応

最後に、新型コロナウイルスへの展開について述べる。インフルエンザの場合はヘマグルチニンが糖鎖に結合したが、新型コロナの場合はスパイクタンパク質がアンギオテンシン転換酵素にくっついて細胞の中に入っていくことが既に分かっている。世界中で研究が進められており、このスパイクタンパク質の構造は既に NIH が公表している。アンギオテンシン転換酵素についても清華大学が発表している。我々は、このアンギオテンシン転換酵素とスパイクタンパク質が結合するかどうかをみるために、分子間相互作用解析装置を用いて実験を進めており、最終的にはグラフェントランジスタにアンギオテンシン転換酵素をつけて、コロナウイルスを高感度で検出したいと考えている。インフルエンザは大体40年の周期で流行っているが、コロナウイルスは10年周期で新型が出てきてパンデミックが起こっているため、これを考慮しながら開発を進めていく必要があり、時間軸が非常に重要になると考えている。

【質疑応答】

Q: コロナの場合にスパイクタンパク質がACE2に結合するのは、ACE2が細胞膜にあり一定の形を取っているからであって、ある部分が出ていないとスパイクタンパク質が上手く結合しないといったことはないか。また、ACE2はグラフェンに上手くつけられるものか。

A: 実はスパイクタンパク質が上手くつかないということがあり、悩んでいる。再現性も悪い。

Q: ヒトに感染するウイルスかそうでないかの選別は糖鎖がしてくれるということだが、

ウイルスに結合するバイオ物質としては糖鎖以外にもアプタマー、様々なタンパク質、抗体もあると思われる。他のものに対する糖鎖のメリット、デメリットを教えてください。

A: インフルエンザの場合はヒト感染性かどうか糖鎖で分かる。しかし、亜型というものが、例えば H1N1 なのか H9N2 なのかを調べるには抗体が必要である。逆に、抗体で亜型が分かっても、ヒトに感染するかどうかは分からず、やはり糖鎖が必要になる。この糖鎖と亜型を同時に測定するシステムが必要なため、バイオインクジェットを使って、82 個のグラフェン FET に様々な抗体と糖鎖を同時に入れて、同時に判定するシステムをつくらうとしている。しかし、グラフェンはまだ面内で均一にできないという問題がある。これが解決すれば、同時計測もできるようになると考えている。

Q: 感度を上げるには、どれだけ多くのグラフェン FET を用意できるかがキーポイントになると思うが、今後どのぐらいの数の FET を集積できるか。

A: グラフェンは 3 インチ程度のサイズのものが成長できているので、いくつでも集積することはできるが、シリコンのように歩留まりや再現性、ばらつきを抑える技術がまだできていない。これらの技術は大学では難しく、企業が入ってこない高集積化には持っていけない。サイズ的にはいくつでも FET をつくれるが、トランジスタとして動かないものができてしまうという状況。

Q: 1 インチ程度のグラフェンの単結晶ができると言われたが、1 枚の単結晶ではなく、ドメインが集まった多結晶ではないのか。

A: 私にはできないが、ある大学では銅を単結晶化して、それを基板にしてドメインのない単結晶のグラフェンがつけられている。また、3 インチ全体が単結晶かどうか分からないが、数センチ以上のドメインはできている。

Q: FET のチャネル長は短くした方が感度は上がると思うが、そうでもないのか。

A: トランジスタはチャネルを短くすれば特性は良くなるが、インフルエンザウイルスは 100nm もあるため、あまりチャネル長を短くするとウイルスが入らなくなる。そのため、チャネル長は少なくとも 1 μm 以上が必要になる。また、ソース・ドレインとグラフェンとの間のコンタクト抵抗が非常に大きく、FET を小さくするとコンタクト抵抗の影響が出過ぎて特性が悪くなってしまう問題があり、今のところは数 10 μm のチャネル長にしている。

Q: FET の作製でドメインを外れてしまうとだめなのか。

A: マルチドメインになると抵抗が高くなるため、グラフェン FET の特性が悪くなる。

3.3 デジタルバイオ分析法によるオンサイト検出の可能性と課題

野地博行（東京大学）

ここでは「デジタルバイオ分析法」という方法を使った、コロナウイルスを含む RNA ウイルスのオンサイト検出の可能性と課題について紹介したい。

現在、我々は人工細胞リアクタというものをを用いて技術開発研究を進めている。基本コンセプトは、トップダウン技術でつくったハードウェアである小さなリアクタの中に、ボトムアップ技術としての分子もしくは分子システムであるウェットウェアを機能的に再構成して、新しい価値や性能を生み出すというものである。

以下で述べるのは、我々がおこなっている研究の中でも人工細胞リアクタを検出系とするもの、酵素もしくは抗原、抗体を閉じ込めたリアクタをアッセイに使うことに関するものである。松本和彦先生の講演でも紹介があったが、我々が狙っているのはこれを用いて 1 分子の酵素反応を検出することである。我々には松本先生のように FET をつくる技術がないため、蛍光アッセイ法を使う。最終的に酵素反応による生成物が光ることを前提にしている。通常の試験管レベルでは、1 分子の酵素はまず間違いなく計測できないが、それをマイクロメートル単位のリアクタ、フェムトリットルリアクタと呼んでいるが、 10^{-15} リットル単位にすると通常の試験管に比べて 10^{12} の濃縮効果があり、それだけ速く信号が取れることになる。

図 3.3.1 の右上に示したのが実例の 1 つで、微細なリアクタアレイの一つ一つの中に、分子を閉じ込めて分子からの光を一個一個検出する。我々はこれを「デジタル計測」と呼んでいる。

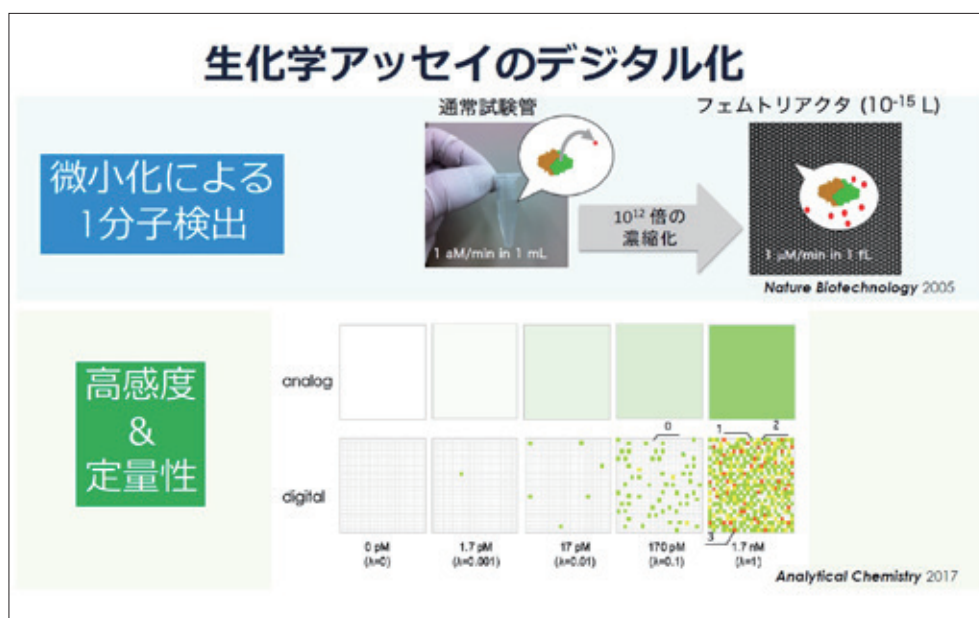


図3.3.1 体積の微小化による1分子計測

通常のアナログ法が水溶液全体の平均値としての信号を分光学的に取ってくるのに対し、我々の方法では、溶液を非常にたくさんの小さなリアクタのグリッドに分けて、各グ

リッド内の発光分子数を、濃度が特に濃い場合を除いて実質的に 0 個か 1 個の状態にすることができる。その信号に対して、0 と 1 のしきい値を用意することで、0 個か 1 個かを簡単に判別して 1 の信号を与えるリアクタを数え上げることで、酵素反応の総数を数えることができる。これが「デジタル」と呼ぶ理由である。

この概念は、2010 年に CREST「ナノシステム創製」領域で採択された際にはすでに提唱していて、それを実際に PoC として実証したのが 2010 年～2015 年であった。ここで中心的に取り組んだのがデジタル ELISA 法である。この手法では、まずビーズに抗体を結合させ、ターゲットタンパク質を 1 分子で捕捉した後、ターゲットを認識する別の抗体をつける。この後、このビーズごと微小リアクタに封入する。標識抗体には酵素がつけてあり、この酵素の触媒反応によって蛍光性の反応生成物がリアクタ中で蓄積する。蛍光を発しているリアクタを数え上げることで、ターゲットのタンパク質分子を数えることができる。

図 3.3.2 に示したのは PSA と呼ばれる前立腺腫瘍マーカーに対するデジタル ELISA 法の測定画像である。通常の抗原抗体反応の検出限界よりも圧倒的に低い濃度だが、図に見られるように、多数の輝点が確認できている。しかも、各リアクタの蛍光強度は、ターゲット分子の濃度に依存しない。そのため、どんなにターゲット分子の数が少なくても、たくさんリアクタを計測すれば必ず検出することができる。ただし、実際には偽陽性で信号を発するリアクタが多い。具体的な例が、図右端のデータである。写真の通りターゲットが存在しない場合にも、非特異的な結合で小さな信号が出てきている。これを改善するとさらなる高感度化ができる。

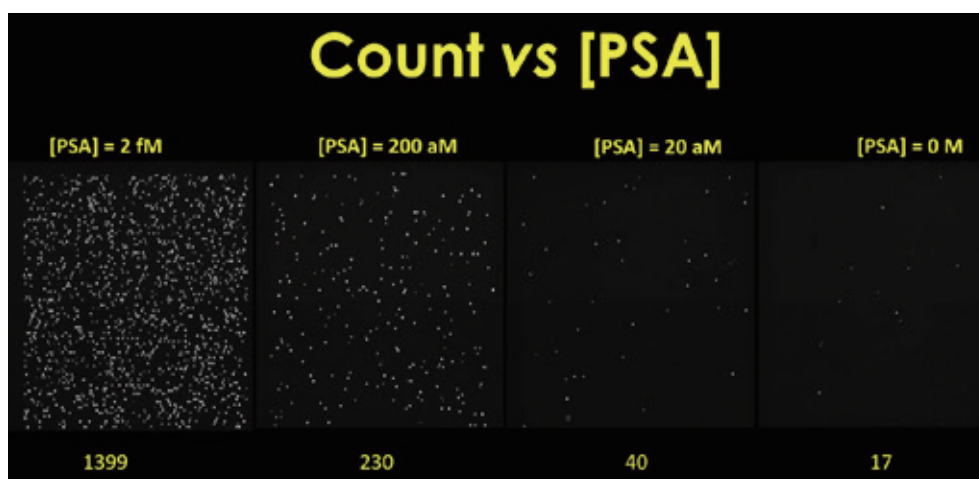


図3.3.2 PSA腫瘍マーカーの検出

この技術については、既に米国に拠点がある Abbott という会社に技術移転がほぼ終了している。アボット社は、抗原抗体反応を使った臨床診断薬では一番大きな会社であるが、この会社がつくっている世界最高感度の大型 ELISA システムで測定したデータと、同社内で私たちの技術を使って測定したデータを比較したところ、5 つ以上の測定項目に関して 100 倍以上の高感度化が確認されている。試料の調整に関しても自動化の装置ができており、これでハイスループットかつ再現性よく実験ができるため、現在非常に活発に実験

がなされている。

感度が従来法の 100 倍程度ということは、臨床診断では最も高感度と言われている PCR 法と比べてもほぼ同等、ものによっては PCR より高い感度を示すという結果にもなる。現在、Abbott 社では新型コロナに関する検査についても開発をおこなっており、今年、AMED にこの Abbott 社の日本の研究所の所長である吉村氏がリーダーとなったプロジェクトが採択されたと聞いている。

インフルエンザに関して、ウイルス表面のノイラミニダーゼという酵素活性を持つタンパク質に注目した測定法を発表している。我々が注目しているのは、図 3.3.3 に示す酵素反応で、我々から見るとインフルエンザウイルスというのは酵素の固まりであるため、この酵素によって切られて光ることを利用している。図の中央に示したのは、シアル酸に蛍光分子が結合したものであり、これ自体では蛍光は起こりにくい、ウイルス表面の酵素によって結合が切られることで蛍光分子が産出され、光ることになる。これにより、右上の画像のようにインフルエンザの輝点が見えている。

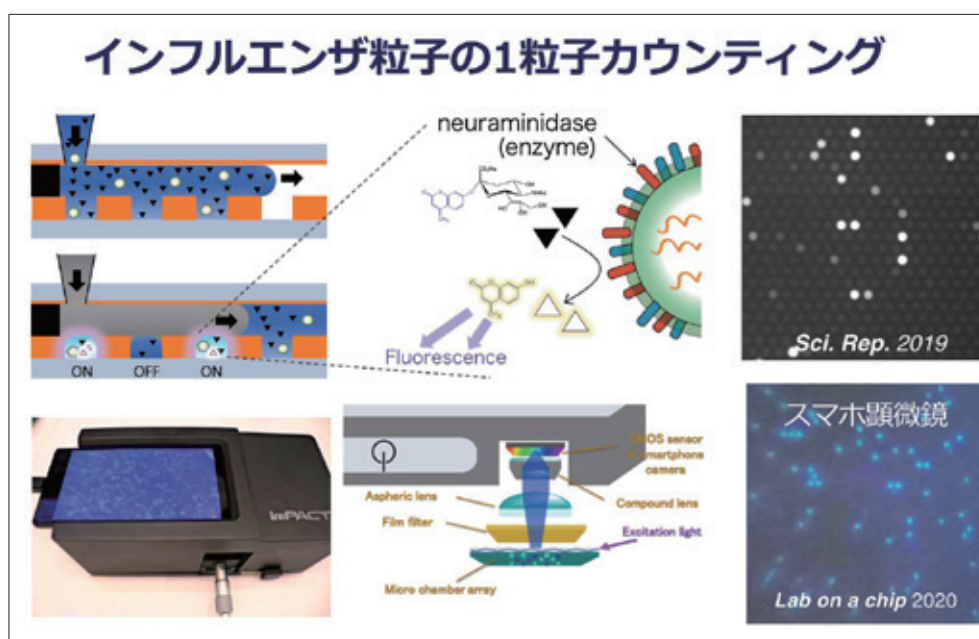


図3.3.3 スマートフォンを用いたインフルエンザの計測

もう一つ重要な点は、この 1 分子測定法はパームトップにすることができるということである。図 3.3.3 の左下図にある弁当箱よりも少し小さいくらいの箱に、簡単な光学装置を入れ、測定器部にスマートフォンを用いることで、右下の像が得られている。スマホでインフルエンザの粒々が見えていることになる。測定器の小型化、可搬化は、次に述べる検査診断のイノベーションに大きく貢献することになると考える。

これまでは我々の研究成果を中心に紹介した。ここからは、我々が考える将来の診断システムの展望について述べる。まず最初に、今までの臨床診断薬の測定原理をデジタル化することにより感度を飛躍的に向上させる「デジタル化イノベーション」が起こることが期待される。次に、携帯可能なシステムに洗練化させることによって診断の脱中央化が進み、小規模なクリニックや在宅で測定できるようになる「脱中央化イノベーション」が起

ころだろう。この2つのイノベーションが連続して起こることを予想している。

このような技術はすでにあちこちで出始めており、最終的にシステムを小型化することが徐々に可能になってきている。こうしたイノベーションを我々は技術的な開発を通して戦略的に導く必要があるのではないかと強く感じている。これができるようになると、例えば、中央の医療機関から遠く離れた場所においても、宅配便で診断デバイスを受け取るなどして在宅検査をおこない、データをスマホで送り、中央の医療関係者が診断を下すことで、ドラッグストアもしくは宅配便経由で必要な薬が送られてくるといったことも可能になる。つまり、完全に在宅で診断と投薬ができるようになるはずである。現在、深刻化している山間部などの非都市部の医療不足問題の解決につながるだろう。

また、計測機器としてスマホを使うことは、多くの人の検査結果を随時モニタできることを意味する。個人情報の問題に注意を払う必要はあるが、そのようなデータを集約することでパンデミックの状況を正確にモニタリングすることも可能となるだろう。そのためには、測定操作が非常に簡便なものにすることに加え、安価にする必要がある。このような技術は、空港や駅といった公共空間におけるエアロゾルのウイルス計測にも応用が可能であり、公衆衛生管理にも大いに役に立つと考えている。

ここで、RNA ウイルスに関しての技術的な課題について述べる。現時点では、RNA ウイルスに関するデジタル計測は確立していない。しかし、先ほど示したように、我々と組んでいる Abbott 社では抗原抗体反応、通常の ELISA を使った RNA ウイルス、コロナウイルスの診断法を開発している。そこからいくつか技術的なソリューションを得ることができるのではないかと考えている。

次に、東京大学医学部で実際に臨床診断に関わっている医師と議論した結果、現状の問題点として挙げられたものを紹介したい。

一つ目は検出感度がまだ低いことである。現在の基本的な測定法は RT-PCR（逆転写酵素により RNA を一旦 DNA に置き換え、DNA を自己複製させてから計測する方法）であり、これよりも高感度化することは非常に困難だと思われるが、利用者からは「もっと高感度化してほしい」という要求がある。特に、PCR の検体採取のために採取棒を鼻や喉に入れる必要があるが、その際に患者が咳をすると医療従事者が二次感染するリスクが非常に高い。血液中にも一部コロナウイルスの RNA が出ているという学術論文があるので、もし、少量の血液からでも計測できるようになれば、こうした危険性をなくすることができる。現状では、血中の RNA は濃度が低すぎるために検出が困難だが、それを可能にするような超高感度検出法が望まれている。

二つ目は計測時間が長いという点である。手法、プロトコルによって計測時間は随分異なるが、ほとんどの検査法で、結果が得られるまでに数時間以上を要する。現場からは「試料処理時間を入れて 10 分程度にして欲しい」との要望が強い。

三つ目は測定感度だけでなく特異性が非常に重要だという点である。検査では、疑似陽性（本当は感染していないのに陽性の信号が出る）となることが結構ある。一つの事例として、ウイルス検査中に職員が試薬の入ったガラス製の管を壊してしまい、周辺がコロナウイルスから増幅した DNA で汚染されたという事故がある。PCR のような自己複製系の測定では、1 分子でもその DNA が外に漏れた場合に疑似陽性の原因となる可能性がある。

るため、自己複製系を使わない高感度測定法の開発が必要ではないかと考える。

最後が測定の簡易性、小型化である。大きな装置を使う手間のかかる測定は、可能な限り避けたいということである。

これらの要求を全て完璧に満たすのは難しいと思われるが、少しでもそれに近づけるためには、ただ粛々と開発をおこなうだけではなく、こういった要素の開発を迅速化するプラットフォームが必要であると考え。デジタルバイオ計測を例として説明すると、技術要素は大まかに(1)デバイス、(2)酵素、化学物質、色素などのウェットウェア、(3)ハードウェア、にカテゴライズされ、この中で、人工物であるデバイスやハードウェアはボトムアップに積み上げていけば理論通りに作ることができる。一方、ウェットウェアに関してはボトムアップ的に利用できる理論が少なく、この部分の開発が多くの場合ボトルネックになる。これを高速化することが大変重要である。

最後に、ウェットウェアとしてのタンパク質を自由につくることが、今、最も難しく、重要であるという点を強調したい。例えば、DNA 解読に使うナノポアシーケンサーは、現状ではタンパク質ベースであり、DNA 編集に関してもゲノム編集は複合タンパク質である CRISPR-Cas9 を用いている。また、DNA 合成に関しても、化学合成から酵素を使った合成技術へシフトしようという動きがある。

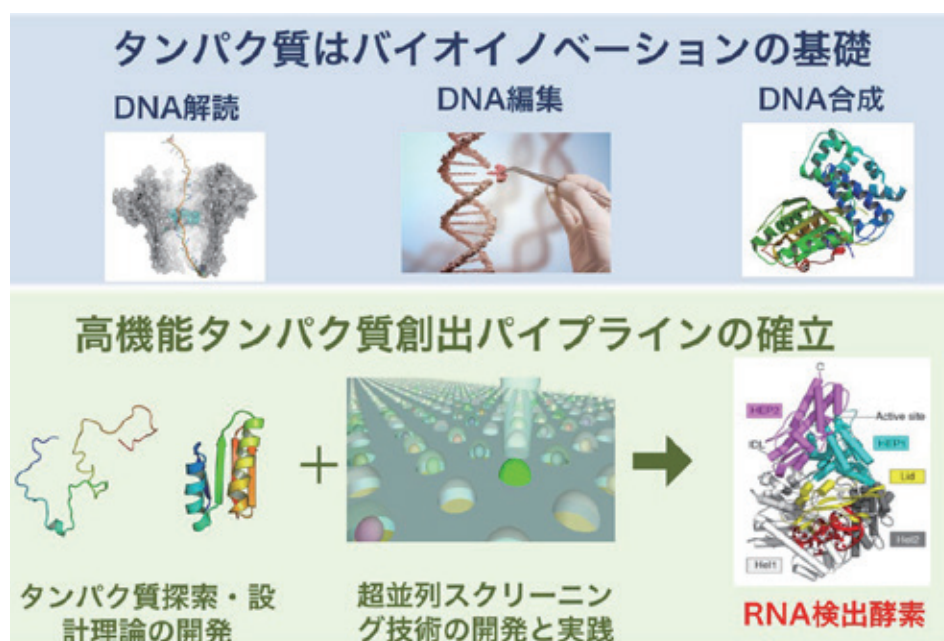


図3.3.4 Wetware開発は非連続イノベーションの源泉

これらのことから、今後は機能性タンパク質をつくるパイプラインをきちんと整備しておく必要があると考える。そのために必要となるのは、奇をてらった話は一切なく、「理論」と「スクリーニング」をそれぞれ強化させ、それらをうまく統合することが非常に重要である。これが機能性タンパク質開発の一番上流にくる。そして、ニーズに特化した機能性タンパク質の最適化や周辺技術の確立がある。これは下流に位置し、個別性の高い技術開発となる。JST には、すぐに事業化に繋がる下流に位置する技術開発だけでなく、上流に位置する基盤プラットフォーム技術にも注目して欲しい。具体的なアイデアとして

は、オンチップで DNA 合成からタンパク質合成まで一気通貫におこなえる技術が考えられる。ものづくりにおける 3D プリンタによるイノベーションと同じように、「たんぱくプリンタ」と呼べるような技術でどこでもすぐに、デジタル情報から物体としてのタンパク質をすぐその場でつくるようなシステムができれば良いのではないかと考える。

【質疑応答】

Q: エアロゾルにおけるウイルスの検出について言及があったが、実際に「空中にどのくらいウイルスがいるか」といったことを、どうやって検出できるのか。

A: いろいろな方法があると思うが、イメージングだけでは難しいと思う。空調機のフィルターにデジタル計測用センサなどのデバイスをつけておいて、定期的にモニタリングする方法が考えられる。

Q: 最後の提案、「たんぱくプリンタ」のところが非常に重要だと感じた。タンパク質に限らず、松本先生の講演にあった糖鎖も、特にウイルスでは非常に重要だと思う。糖鎖についても同じようなシステム、糖鎖プリンタのような可能性もあるか。

A: 糖鎖の合成はかなり難しい技術だと聞いているが、現在、多数有望な合成技術が出てきているので、プロトタイピングはできると考える。ただ、なぜタンパク質を強調したかという点、タンパク質はデジタル信号を起点に合成することが原理上可能であるからである。デジタル信号からまずオリゴ DNA をつくり、その DNA をさらに連結することで遺伝子を合成する。そこからさらにタンパク質をつくる。現在の技術を統合すれば、全て無細胞技術を用いてオンチップで合成することが可能である。ここで提案したのは、一切細胞を使わないタンパク質合成のプロトタイプマシンである。

Q: スマートフォンを使った POCT の話があった。計測については、フォトニクスのような技術を使うことで実現できると思われるが、デジタルバイオアッセイには恐らく、いろいろなサンプルの前処理などの自動化が必要になると考えられる。そこにはウェットウェアも大きく絡んでくると思うが、そこを簡便にできる、自動化の可能性というのはあるか。

A: まさにそこが問題で、 μ TAS の研究者も一番苦労しているところは前処理の部分だと思う。前処理のところで今の技術をそのまま微小化することは非常にハードルが高いが、そこを一気に簡略化するためには、ウェットウェアの高性能化が必要である。個人的にはウェットウェアに関してはまだまだ伸び代が高く、前処理の要らない計測法、ELISA 法は原理的に可能であると考えている。すなわち、前処理の部分を非常に簡略化させるような新しいウェットウェア技術は十分に可能だと考える。

物質や光を活用したウイルス対策・関連技術

3.4 ウイルスを高効率で分離するナノ構造膜

加藤隆史（東京大学）

有機高分子材料の観点から、ポストコロナ時代を見据えての話をする。なお、この仕事は、昨年度まで行った JST-CREST「超空間制御」領域（瀬戸山亨総括）で開発した新しい高度ウイルス除去能を有する自己組織化水処理膜に関するものである。この水処理膜は高効率ウイルス除去能を有することを見出した。さらに、現在は文科省の新学術領域研究「水圏機能材料」における領域代表・研究代表者として引き続き新しい水処理ナノ構造膜に関する研究を行っている。また、今回の話題とは異なるが、この「水圏機能材料」プロジェクトでは ECMO（人工心肺）等に塗って使用される血栓をつくらない材料についても研究が行われている。

ここでは膜素材、ナノテクノロジーをどのようにコロナウイルスに対して使うかということについて述べる。一つ目の話題は、新型コロナウイルスの分離・除去による安全な水の製造について。二つ目の話題は、私の直接の専門ではないが、新型コロナウイルスに関する水質検査あるいはモニタリング、特に濃縮について。これは共同研究者の片山浩之教授（東京大学大学院工学系研究科都市工学専攻）が行っているもので、片山先生に教えていただいていることも含めてお話しする。

我々は新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が現れる前、もう 4～5 年前から膜によるウイルスの除去実験を行っている。ウイルスのサイズは、インフルエンザや SARS、MRES、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）で直径 100-120nm くらい、ノロウイルスは 35nm くらいである。我々が実験で使っている無害化した Q β というウイルスは大体 25nm である。この範囲のサイズのものをどうやって膜で除去するかということになる。

膜の技術は大変進んでおり、例えば逆浸透膜は、孔径には分布があるが基本的には 1nm 以下の孔があり、それにより塩を除去して、海水を淡水化するのに実用化されている。この他には、ナノろ過膜、限外ろ過膜、精密ろ過膜といったものがあり、それぞれの孔の大きさに従って、図 3.4.1 に示すようなものを分離することができる。

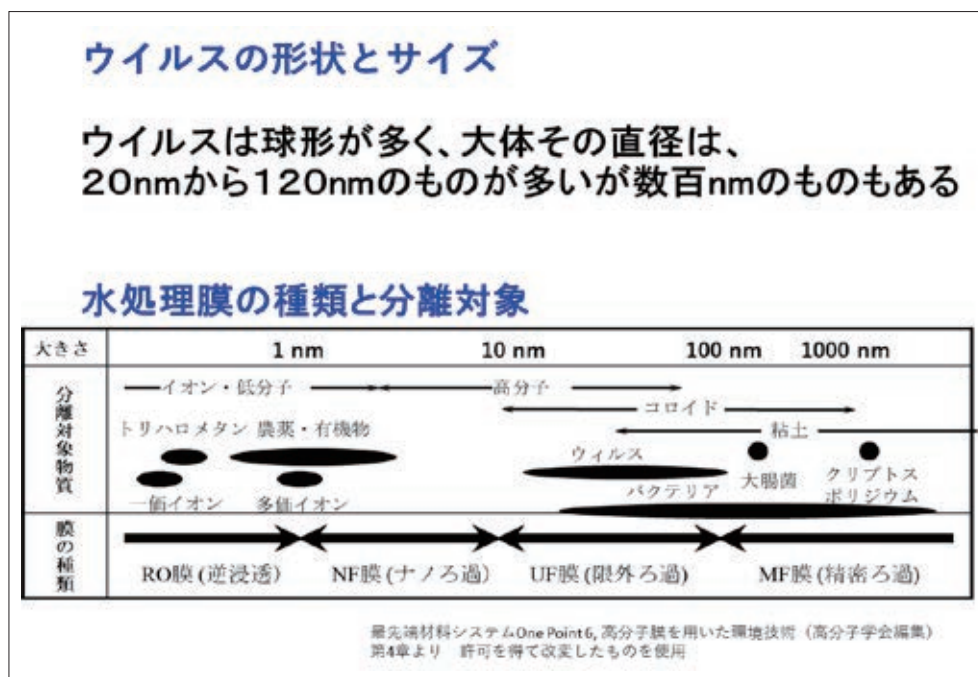


図 3.4.1 ウイルスのサイズと水処理膜

ウイルスのサイズよりも平均の孔径が小さい膜であれば、ウイルスは取れることは取れるが、膜の構造の乱れや孔の直径の分布により完全には取りきれないことがある。そこで我々の自己組織化の分子技術でほぼ完全に除去することを試みている。(図 3.4.2)

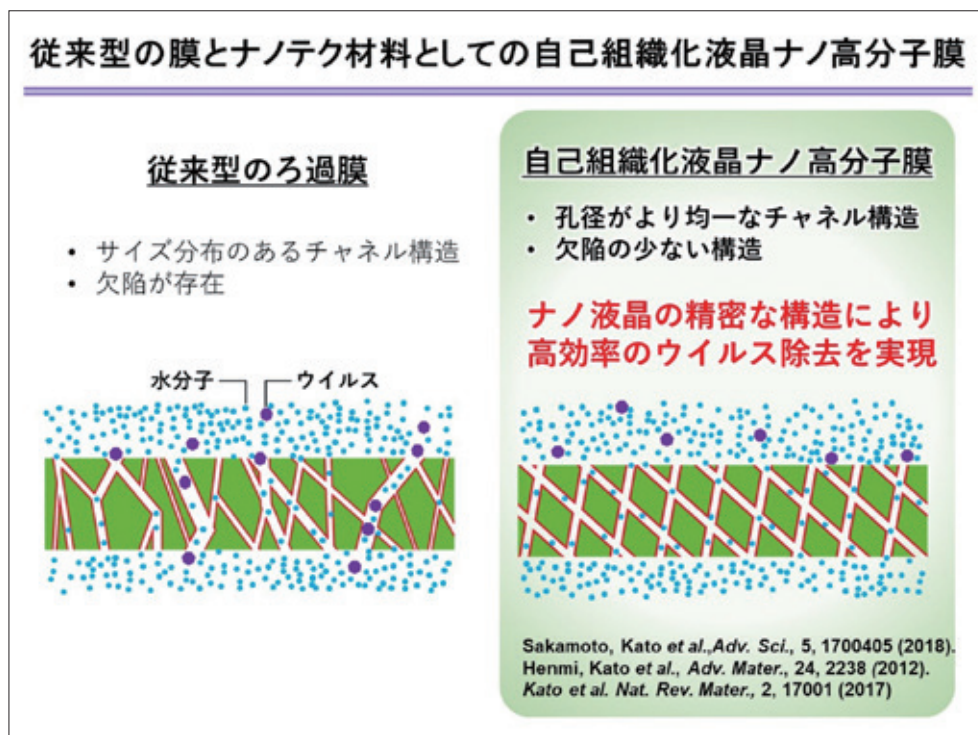


図 3.4.2 従来型のろ過膜と自己組織化液晶ナノ高分子膜

我々は二十年以上前に、イオン性部分と非イオン性部分を持つ液晶分子が自己組織化し

て、格子サイズがナノサイズの液晶相を形成することを見出した。さらに、液晶分子の形状を変えることで、それらが様々な三次元のナノ組織化構造を形成することを示し、それらの機能化について研究してきた。これを鍵とするテクノロジーとして、親水性連続層（イオン性部分）をイオンの効率的輸送に活用して、ナノ電解質材料を構築した。さらにこれらを発展させ、疎水性部分を構造形成部分、親水性部分を機能化部分（水のみを通す部分）という構造の水処理膜を構築して、ウイルスや有害物の除去効果を検討している。

現在実用化されている水処理膜は、3次元架橋された芳香族ポリアミドを用いて海水を淡水化するもので、孔のサイズが0.4nm程度であり約99.5%の塩を取ることができる。しかし孔のサイズに分布がある構造であり、孔の直径を完全制御することは困難である。我々は、自己組織化高分子液晶を分離膜にすることで、より精密な分離機能をもつナノ高分子膜をつくっている。

我々のナノ高分子膜の特徴は、自己組織的に形成されたチャネル構造にある。この構造は分子がボトムアップ的に形をつくるもので、トップダウン方式の膜化技術等と組み合わせ、全く一定の、例えば膜の0.6nmの孔の直径をほぼ均一にそろえることができる。また、この孔の中の化学的性質を変えることもできる。一番大きな特徴は、液晶状態には流動性があるため隙間のない薄膜状につくることができるので、それを重合することによって欠陥のない高分子膜をつくることが可能なことである。

このように、自己組織化により形成された1次元、2次元、3次元の構造を多孔質膜上に約100nm厚くらいでつくり込み、水処理膜として使える技術を確認した。具体的な性能として、サイズが大体25nmのQ β ウイルスの場合、孔のサイズが10nm平均の一般的なポリスルホンUF膜では除去率がLogで約3（対数除去率）、すなわち99.9%のQ β ウイルスが取れる。それに対して、我々のものは除去率が99.99999%程度、Logで6～7のものができている。また、スメクチック液晶を重合してつくった膜では、大体99.9999～99.99999%くらいの除去率、ほぼ100%のウイルス除去率を達成している。結晶から膜をつくると膜は結局粉（微粒子）からできていて、重合しても隙間ができて性能が落ちてしまうが、液晶相で重合した膜は結晶相において重合した膜と異なり欠陥からの漏れが少ないため、ウイルスに対して高い除去性能を示す。すなわち形態コントロールもできているということになる。

すなわち、ナノ構造を高度かつ精密に制御することによって、より高い分離機能を持った膜をつくることができる。一般的な膜では孔サイズがばらばらであるので、ウイルスは欠陥をすり抜けていく。また、かなり完全に作っても、どこかに欠陥があったらウイルスはすり抜けることになる。完全に欠陥のない、しかも穴の大きさにばらつきがないものをつくることによって、ウイルスを完全に除去し、安全・安心な水、飲み水をつくることができる。我々は今、実験では7～10cmくらいの直径の大きさの膜で、0.5nmの孔の開いているものを作っている。スケール比で言うと、この膜が関東平野だとすると、0.5nmの孔というのはゴマ粒くらいであり、関東平野の中にゴマ粒をきれいに配置するような精密さで、しかも欠陥のない膜をつくるということになる。それだけ分子の自己組織化能は優れているということで、今後、効率的にウイルス等の有害物など狙ったものを処理する膜や分離材料として有効であると考えている。

次の話題は、新型コロナウイルスに関する水質検査あるいはモニタリングについてであ

る。この分野にナノテクや材料がどう貢献できるかは今後の課題であるが、水質検査、モニタリングや濃縮のところで大きく役に立つのではないかと考えている。例えば、国内では、下水処理場の水から新型コロナウイルスを検出したという報道があった（図 3.4.3）

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の下水検出によるウイルスモニタリング

以下に国内の例を示す。

例 1 ➤ **山梨大学、北海道大学**
 山梨県の下水処理場の水から新型コロナウイルスを検出
 （2020年6月26日 山梨大学・北海道大学 プレスリリース資料¹⁾より）

例 2 ➤ **富山県立大学、金沢大学**
 富山県と石川県の下水処理場の水から新型コロナウイルスを検出
 （2020年6月16日 富山県立大学 News Release資料²⁾より）

1) 「国内初となる下水試料からの新型コロナウイルス RNA の検出に成功」、山梨大学, <https://www.yamanashi.ac.jp/prerelease>
 2) 「国内下水試料中の新型コロナウイルスの検出」、富山県立大学, https://www.pu-toyama.ac.jp/news/news_outline/2020/06/16/8214/

図 3.4.3 新型コロナウイルス検査状況（国内）

世界的にも、MIT やベンチャーがコロナウイルスを下水から検出する試みをしている。オランダでも、オーストラリアでもやっている。こうして第2波以降の流行を予測する試みが世界各地で始まっている（図 3.4.4）。

第2波以降の流行を予測する試みが世界各地で始まっている

以下に海外の例を示す。

例 3 ➤ **MITなど大学と行政・スタートアップ企業の連携**
 米国400都市で下水から新型コロナウイルスを検出する試み
 （2020年6月25日 Forbes Japan 記事³⁾より）

例 4 ➤ **オランダ7都市と空港の下水の調査**
 今年3月、オランダの水研究機関が下水から新型コロナウイルスを検出
 （2020年3月30日 medRxiv 投稿論文⁴⁾より）

3) 「米国400都市で進む『下水からコロナ検出』、MITの研究者らが主導」、Forbes Japan, <https://forbesjapan.com/articles/detail/35418>
 4) G. Medema, et al., "Presence of SARS-Coronavirus-2 in sewage", medRxiv (2020).

図 3.4.4 新型コロナウイルス検査状況（海外）

サンプルを採取し、濃縮して、それを検査にかけるところ、予測や現状把握のための技術にうまく材料が使えないかと考えている。ただし、まだ決定的な手法はなく、濃縮・精製の手法も研究途上であり、検出や相関関係の可能性の報告が全国的、世界的に出始めたところである。また、定量的な感染・流行予測との関係も完全には明確になっていない。都市工学が専門の片山先生とは、今後、新型コロナに限らずいろいろな病原菌・ウイルスが出てくると思われるので、この分野へのナノテク材料の貢献について話し合っている。膜素材等によるウイルス対策への貢献は、ウイルスに汚染されていない安全・安心な水の製造、安全な飲み水、医療水の確保などや、水質検査・モニタリングなどがある。また、抗菌・抗ウイルス表面、抗菌・抗ウイルス材料をつくっていくことも材料の立場から重要である。

今回、液晶ナノ高分子膜を用いた水中のウイルス除去のような研究が実現できたのは、材料分野の私と都市工学の片山先生という、普段は学会で会わないような分野の者同士の協力があったからで、やはり広範囲の分野の専門家間の協力が不可欠と考える。また、我々ナノテク・材料の人間は、基盤となる科学を基にして物をつくったり構造を制御したりすることが得意であるが、これまで未経験の分野への貢献には、その専門家との協力が必要である。たとえば水や環境分野、診断・治療や創薬分野の専門家などとも協力していきたいと考えている。

【質疑応答】

Q：水中のウイルス除去については処理速度も重要ではないか。

A：実際の使用では非常に大きなポイントである。透水性は1気圧当たり、1時間当たり、 1 m^2 当たり何リットル処理できるかという指標で評価する。例えば今、実用化されているウイルス処理膜は、カタログにはあまり書かれていないが、恐らく数10くらいだろうと考えている。我々の最初のプロトタイプは0.1程度と、まだ2桁くらい低かったが、徐々に改善して数10ぐらいに近づいてきている。今、処理速度を上げつつ孔を大きくしながら、しかも狙ったウイルスを止めるテクノロジーの開発を進めている。大面積の膜をどうつくるかも重要である。

Q：例えば、同じ大きさのウイルスの中から、インフルエンザもしくはコロナだけ捕まえるために親水部に化学修飾をしたいというニーズが出てくると思うが、どのくらい自由度があるのか。

A：孔の表面の電荷がプラスのもの、マイナスのものを作ることができる。また、ヒドロキシル基を持つ分子を使うと、水素結合をするような孔にすることができる。例えばウイルスがプラスやマイナスの電荷を持つ場合など、大きさだけでなく、化学的な性質で分けることも可能である。電荷の価数（1価、2価、3価）を見分けて通すことも可能。いかに選択性を出すかということも、我々の研究目標である。例えば孔をもっと大きくして、表面を様々に修飾して精密なチャンネル、化学的な性質を持ったチャンネルにしていくことが一つのターゲットである。

Q：液晶は、液晶状態を取る温度が決まっている。双連続キュービック相を取る温度が 60 ～ 80℃ の場合、使用する際も 60 ～ 80℃ であることが必要か。

A：液晶状態で光重合することにより架橋高分子化して相転移しなくなり、温度に影響なく使えるようになる。重合した後は少し温度が上がっても構造は崩れない。ブロックポリマーでも似たことができるが、分子鎖が絡み合ったりして必ず欠陥ができてしまう。今回の方法は液晶の低分子を並べておいて液晶構造を有する高分子として固めるので、ほぼ無欠陥で安定な膜ができると考えている。

3.5 光とナノ材料の抗ウイルス作用

立間徹（東京大学）

抗ウイルス作用を考えるにあたっては、新型コロナウイルスの構造が重要である。RNAがタンパク質と結合した形で存在し、それを脂質膜が取り囲み、その表面に2～3種類のタンパク質が付いている。このタンパク質、脂質膜あるいはRNA、そのいずれかをたたけばウイルスを不活化することができる。ただし、人体への影響を最小にすることが必要である。

ここでは、光やナノ材料を使ったコロナウイルスの除去、不活化について述べる。光のみ、光とナノ材料の組合せ、光触媒を用いた方法についてそれぞれ述べる。

光は、波長が短いほど光子1個当たりが持つエネルギーが高く、さまざまな化学結合を切断できる。また、光をある特定の材料に当てたとき、その材料の電子を励起し、酸化還元反応を起こすことができる（図3.5.1）。

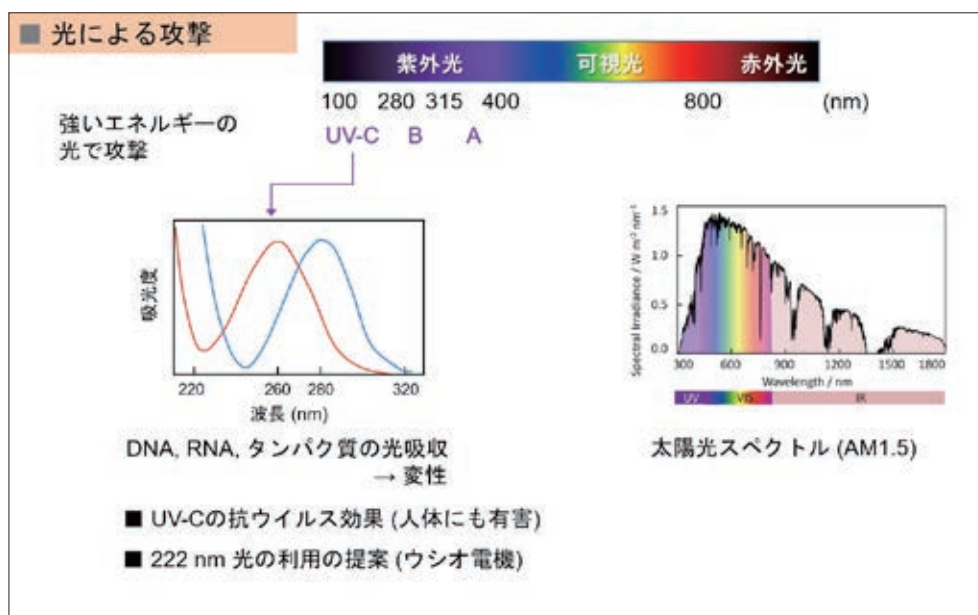


図3.5.1 光による攻撃

波長の短いエネルギーの強い光、UV-CはDNA、RNA、タンパク質などに吸収されて、それらが変性を起こす。この効果によりウイルスの不活化が期待できる。この光は人間にも有害なので、基本的に人間には当たらないように使うことになる。また、ウシオ電機などは波長222ナノメートルの光が皮膚の最表層にしか届かず、人体への害を最小限に、ウイルスを不活化できると報告している。

ナノ材料の中には、フォトンクス、プラズモニクスなどの効果によって光を捕捉しておくような特性を持つものもある。これにより、わずかな光を有効利用できると期待される（図3.5.2）。

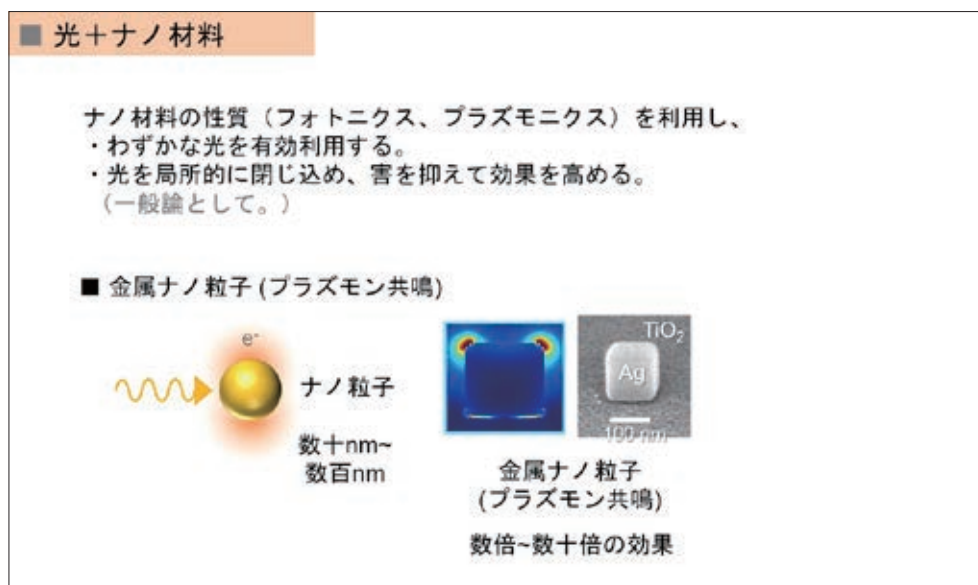


図3.5.2 光+ナノ材料

次に光触媒について述べる（図 3.5.3）。光触媒は藤嶋先生（現・東京理科大学名誉教授）らが見出した本多－藤嶋効果がベースになっている。酸化チタンは紫外線により電子を励起し、還元反応、酸化反応を起こす。これにより UV-A などの比較的低エネルギーの光でも、直接酸化や活性酸素を介して、ウイルスを不活化できると考えられる。また、私自身は日中のエネルギーを蓄えられるエネルギー貯蔵型光触媒を開発したが、この技術を使えば、光が当たっているときよりは効果が弱いものの、夜間などにも例えば過酸化水素でウイルスを弱らせることが期待される。

また、プラズモン共鳴を示す金属ナノ粒子などを使い、可視光で光触媒作用を起こすことも可能である。ただし、これがウイルス不活化に有効かはまだ分かっていない。

図 3.5.4 に示す橋本先生（現・NIMS 理事長）の酸化チタンと酸化銅を組み合わせた系では、1 価の銅が抗ウイルス作用を持っており、2 価に酸化されても、可視光を使って 1 価の銅を再生できる。

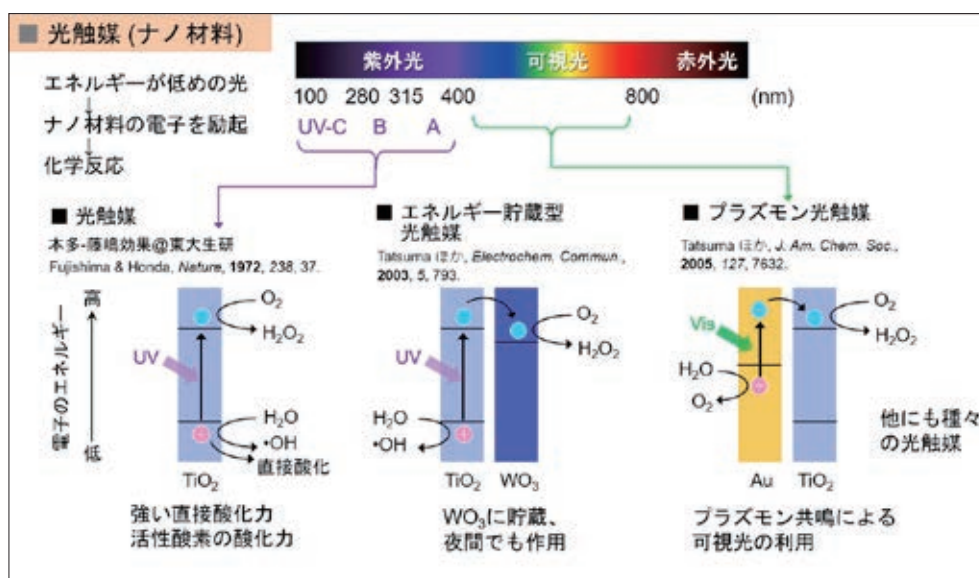


図3.5.3 光触媒 (ナノ材料)

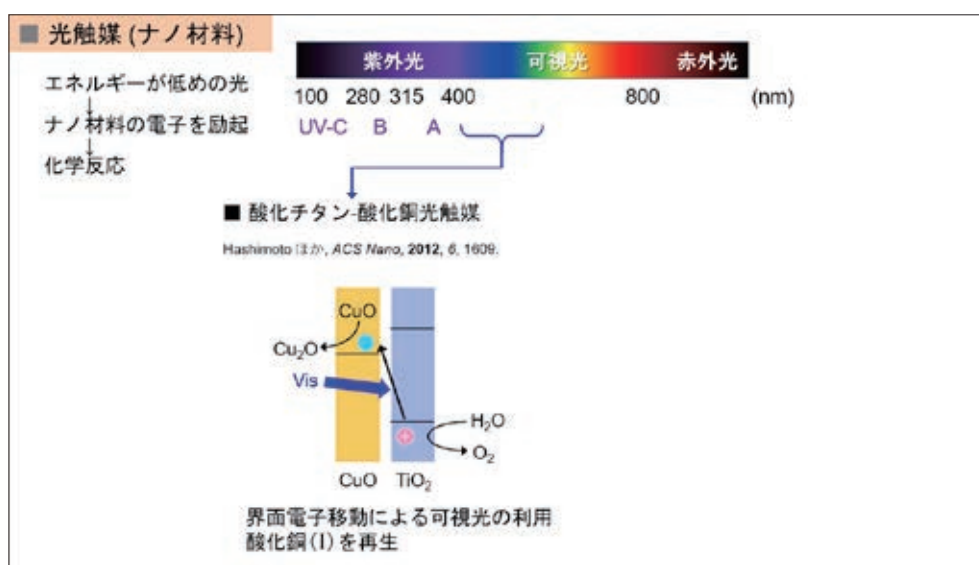


図3.5.4 光触媒 (ナノ材料)

こうした光触媒などがナノ材料であれば、ウイルスとサイズのマッチするほか、広い反応場を提供できる、光の波長よりも十分小さいサイズであれば光を散乱しにくい、プラズモン共鳴を使うことで光を捉えやすい、などの特長が得られる。また、光触媒は太陽電池と電気分解を組み合わせた系といえるので、それをナノスケール化することで電気抵抗やイオン移動の抵抗などを下げるという効果もある。さらに、空気中の水分を捕捉しやすいという効果もある。水分は、光触媒の反応場や電解質・反応物質として重要である。

【質疑応答】

Q：光触媒のウイルスへの作用のメカニズムは分かっているのか。

A：光による電子の励起で生成するホールが電子を引き抜く力が非常に強いので、光触媒

とウイルスのタンパク質が接触すれば、電子が引き抜かれて失活するのではないか。タンパク質のアミノ酸の一部には電子が引き抜かれやすいものがある。あるいは活性酸素種が、例えば RNA を攻撃することも考えられる。菌に対する作用の研究と比べて抗ウイルス作用の研究は少なく、今後の検討課題である。

Q：酸化チタンと酸化銅を組み合わせた系では、酸化銅がないと抗ウイルス効果が出ないのか。

A：酸化チタンだけでも紫外線で励起され、抗ウイルス作用を発揮する。ただし通常、身の回りは紫外線量が少ないので必ずしも効果が高いとはいえない。酸化銅があると、可視光でも電子が励起されるようになるのが 1 つのポイントで、酸化銅自身の抗ウイルス作用が強いことも重要である。

Q：材料によってウイルスの寿命は異なるが、銅の表面ではコロナウイルスの寿命が非常に短いこともこの現象に関連しているのか。

A：銅表面に 1 価の銅イオンが存在していれば、それが抗ウイルス作用を示している可能性はある。

Q：共鳴プラズモンだけでウイルスを殺すだけの十分なエネルギーが出るのか。ナノギャップ等を使うと共鳴プラズモンが増強されるといった研究があるが、活用できるものか。

A：プラズモン共鳴そのものは、基本的には光を粒子の近くにとどませる作用があり、使用する光の寿命を延ばして有効活用するような使い方ができる。ナノギャップでは光がより集約されるので、活用できる可能性はある。

4. テーマⅢ 未来医療に向けた最先端科学技術の展開

4.1 量子技術・ナノテクノロジーによるポストコロナに向けた未来医療開拓

馬場嘉信（名古屋大学／QST）

21世紀になってパンデミックやアウトブレイクが非常に多く起きている。我々は大阪大学の川合知二先生らと共同で、内閣府のImPACTで細菌・ウイルスやバイオエアロゾルを対象とした技術開発を行ってきた。これらに関して、WHOはこの数年間、非常に多くの警告を出しており、2019年の始めにも当面の10課題としてパンデミックや薬剤耐性を挙げており、その年末に今回のCOVID-19が起こったという状況にある。

新興感染症の対策には様々な融合・連携が必要である。特に「One Health」（図4.1.1）という感染症対策が重要で、COVID-19も、もともと野生動物から発生していることから、ヒトだけではなく鳥・家畜に対する対策、さらに、エアロゾルが感染に関わっているかもしれないという観点から環境中のセンシングが重要であり、非常に幅広い分野の連携が必要になる。同時に、実際にこれを実証することは技術開発をやっている工学系企業だけでは極めて困難であり、実証試験、あるいは実際にそれを産業応用する企業とも最初から連携して進める必要がある。

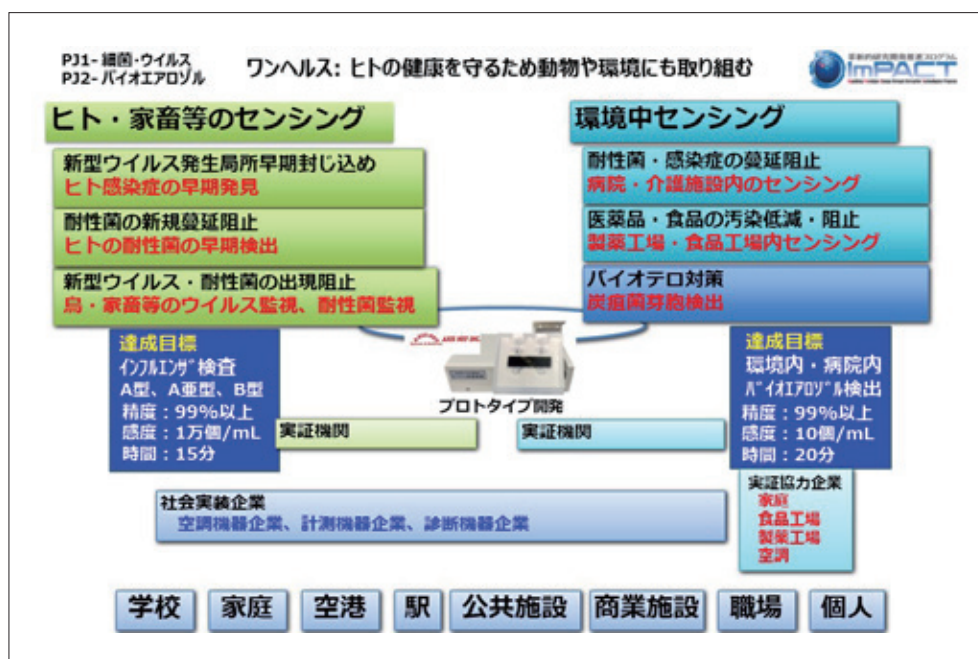


図4.1.1 「One Health」感染症対策の概念図

長期的には、天気予報のように感染症の予測技術を作り、あらかじめ備えられるようにすることが重要だと考える。ただし、予算や投資額という観点からも検討する必要がある。

はじめに現状の技術開発として、ウイルスの検出について述べる。大阪大学の川合先生と谷口先生の成果で、例えば唾液から様々な夾雑物を分離するためのフィルタとなるナノ構造を作り、最終的にはウイルスを「ナノポア」と呼ばれるナノメートルサイズのポアの

中に導入して、ここを流れるイオン電流の計測からウイルスを超高感度に検出するというを行っている。

図 4.1.2 は ImPACT の成果で、インフルエンザの A 型、B 型、A の亜型というのを検出することが可能である。これを機械学習と融合することで、亜型でさえも非常に高精度に識別できる。機械学習による識別率は 1 粒子だけの計測で 76% であり、例えば 15 個くらいのウイルスを検出すれば 90% 以上の精度での識別が可能になる。機械学習するための時間が 1 日程度かかるが、実際の検査については 20 分程度でできる。今、コロナウイルスで課題となっている RNA の抽出が不要で、非常に迅速に検出可能な技術が実現している。ImPACT のときはインフルエンザが対象であったが、既に谷口先生は阪大の医学部と共同で、今回の新型コロナウイルスを他のウイルスと識別できることを実証している。

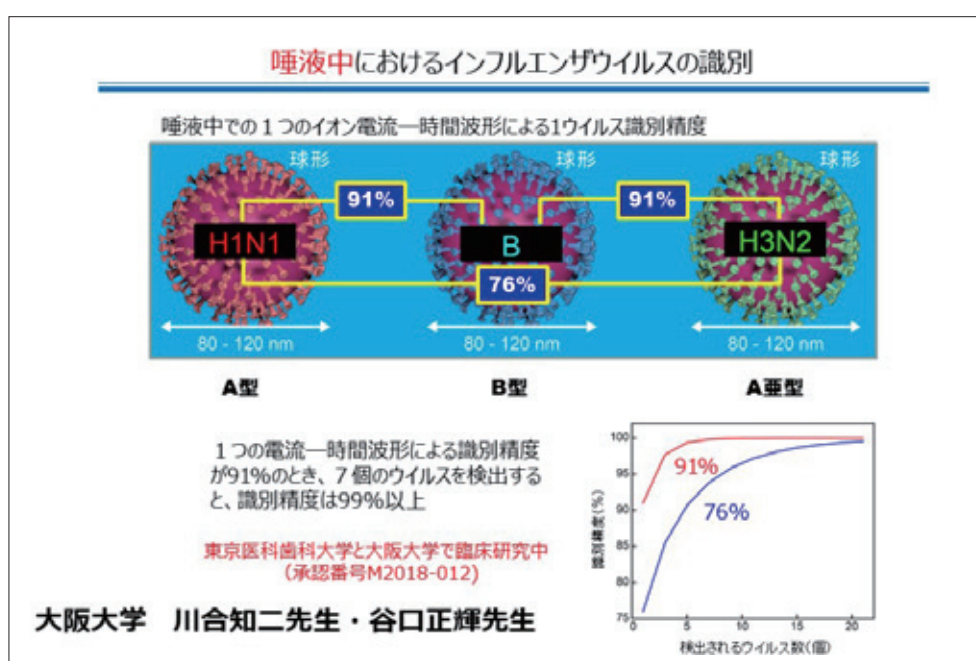


図4.1.2 唾液中におけるインフルエンザウイルスの識別

この技術は、いま実際に使用されている技術に比べて優れた特性を持っており、できるだけ短期間のうちに現場で使用できる状況にすることが重要だと考える。様々な企業と連携し、さらにアイポアという ImPACT 発のベンチャーもつくり、研究用の理化機器としては既にアイポア社が販売している。しかし、医療機器としてはまだ認可されていないので、認可を進めることで、近い将来、ウイルス検知に非常に有効に働くと考えている。

10 日ほど前、世界中に「新型コロナウイルスは空気感染の可能性が除外できない」という WHO のレポートが駆け巡った。我々が 1 回吐く息の中にエアロゾルは大体 1 万個くらい入っており、咳だと秒速 8m くらいに進むと聞く。沈降速度はバクテリアとかウイルスになると非常に遅く、空気中に漂うため、ソーシャルディスタンスを 2m 保てば良いと言われているものが、もしかしたら通用しなくなるかも知れない。

我々は ImPACT のプログラムの中でそれも見越して、もともとは PM2.5 を高感度にセンシングする目的で研究を進めていたが、その中にはウイルスも含まれており、バイオエ

エアロゾルと呼ばれる範囲のエアロゾルを検知するための技術開発を行ってきた。既に空気中からは非常に多くのバクテリアが見つかり、ウイルスも見ついている。バイオエアロゾルの検知技術開発というのは中期的なテーマとして必要だと考える。

例えば、空気中に存在するエアロゾルをマイクロポア（図 4.1.3）でセンシングするために水溶液中に移し、それをマイクロポアの中に流してセンシングを行う。センシングの原理としては、先ほど紹介したナノポアに近いが、マイクロポアは横型になっているところが特徴である。その特徴により、検出可能なサイズのダイナミックレンジが非常に広いものが実現できた。もともと我々はウイルスではなくバクテリアの検出を目標にしており、バクテリアは数百 nm のウイルスサイズのものから数十 μm のものまでサイズが幅広い。これを 1 つのデバイスで検知できないかと検討した結果、このような技術を新たに作ることができた。この技術も機械学習と組み合わせることで、バクテリアの識別が非常に上手くできるようになった。

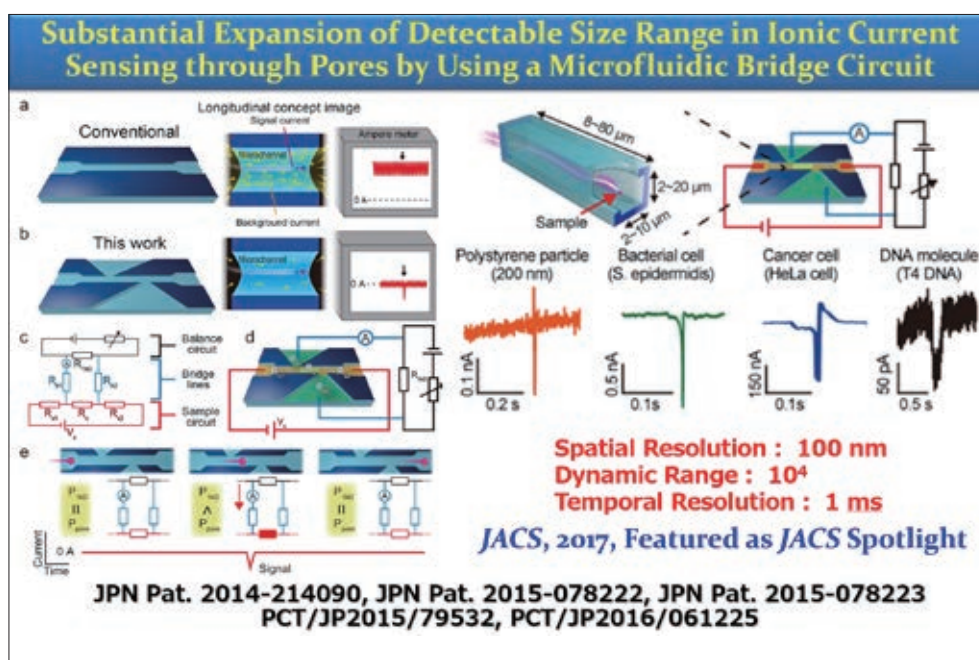


図4.1.3 幅広いサイズのエアロゾルを検出可能なセンシング装置
J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 14137-14142

バクテリアの領域で一番課題になっているのが薬剤耐性菌の計測である。耐性菌によって多額の経済損失や非常に多くの死亡者が出るという予測がなされ、2015年から16年にかけて、WHOやG7において世界中で対策を取るという方針が決まり、現在対策が進められている。パンデミックはウイルスだけでなくバクテリアの脅威も大きく、それに備えることも非常に重要になっている。

我々が作ったセンサーでは、少し長細いマイクロポアの中をバクテリアが通る間に細胞壁に穴が開いてバクテリアの中身がマイクロポア内に出てくるために、計測シグナルの形状が通常のナノパーティクルとは全く異なるということを実験の過程で初めて見つけた。その理論解析から、薬剤耐性菌の解析に使えんと考えて、薬剤耐性菌の識別を進めている。

薬剤耐性菌が薬剤耐性を獲得するメカニズムは大まかに5つくらいあるが、細胞壁をう

まく使って外から来る抗菌薬を菌の中に入れさせない、というのが一番大きなメカニズムと言われている。非常に多くの耐性菌が既に同定され、一番怖いのは多剤耐性菌であるが、どんな薬も効かないという菌が出てきており、それらについて名古屋大学の医学部の先生方から提供を受けた臨床株で識別試験を行っている。非常に高い精度で様々なメカニズムの耐性菌が識別できるようになっている。

このような技術が開発されると、薬剤耐性菌やウイルスのエアロゾルについても同様に、いわゆる診断から将来的には予測につながるような技術開発ができて、あらかじめ危険な場所から逃れることなどが可能になる。既に開発した従来のエアロゾルモニターをバイオエアロゾルに進展させるために、企業と一緒に研究を進めている。

研究を迅速に進めるサポート体制、あるいは産業化への展望という観点では、ImPACTの研究開発の途中から、何社かの企業とコンソーシアムをつくって研究開発を進めてきた。このような体制づくりや、体制をつくるためのマネジメントは研究者がやることはなかなか難しい。体制づくりの支援やサポート体制があると、様々な研究が実用化に向かって進むと考える。

ここまではいわゆるナノテクノロジーの応用ということで話をしたが、さらには量子科学技術をこのような分野に展開できないかということで、近くプロジェクトを開始する予定である。このプロジェクトでは、現在量子センサーとしてよく使われている生体ナノ量子センサーや、量子技術を使ったMRIのCOVID-19への応用展開を検討する。具体的には、COVID-19の創薬のターゲットとしてはウイルスが細胞内に取り込まれるのを阻害する、あるいはウイルスの増殖を阻害する、さらには重症化に大きく関わるサイトカインストームをターゲットとして、生体ナノ量子センサーやMRIの応用展開が可能かどうか、研究を始めている。

既に我々はAMEDのプロジェクトで、いわゆる量子1.0の技術の一つである量子ドットを使った非常に高精度なイメージングがiPS細胞やウイルスに適用できることを実証してきた。例えば、生きた動物の肝臓の中の肝炎ウイルスに、免疫系の細胞が近づいてきて排除しようとしている様子が、生きたままの動物の中でも見えるようになってきた。ただし、化学的、生物学的にどんな機能が働いているかという点は、量子ドットでは見えなかった。一方、JST-CRDSから戦略プロポーザル「量子2.0」というのが発刊されているが、量子2.0の技術を使ったナノダイヤモンド、この中のNVセンターの特性であるODMR(Optically Detected Magnetic Resonance)活性を生かすことで、温度や磁場、pHなど、様々な化学的、生物学的な機能について細胞をイメージングしながら同時に計測可能な技術が開発されている。図4.1.4に、iPS細胞のような幹細胞の中の局所の温度計測をした例を示す。この温度の違いが再生医療の場合には再生能に影響を及ぼすと言われている。ウイルスの感染等に関しても、同様の技術を使うことで、より詳細な研究が今後可能になると考えている。

最後に、現状のMRIはもちろんヒト診断だけでなく、創薬など色々なところに使われているが、最大の欠点は感度が低いことである。それに対して、超偏極という量子技術を使うことにより、感度を1万倍から数万倍に上げられる可能性があり、この技術を活用することで、創薬や感染のメカニズム解明などに応用展開が可能ではないかと考えている。

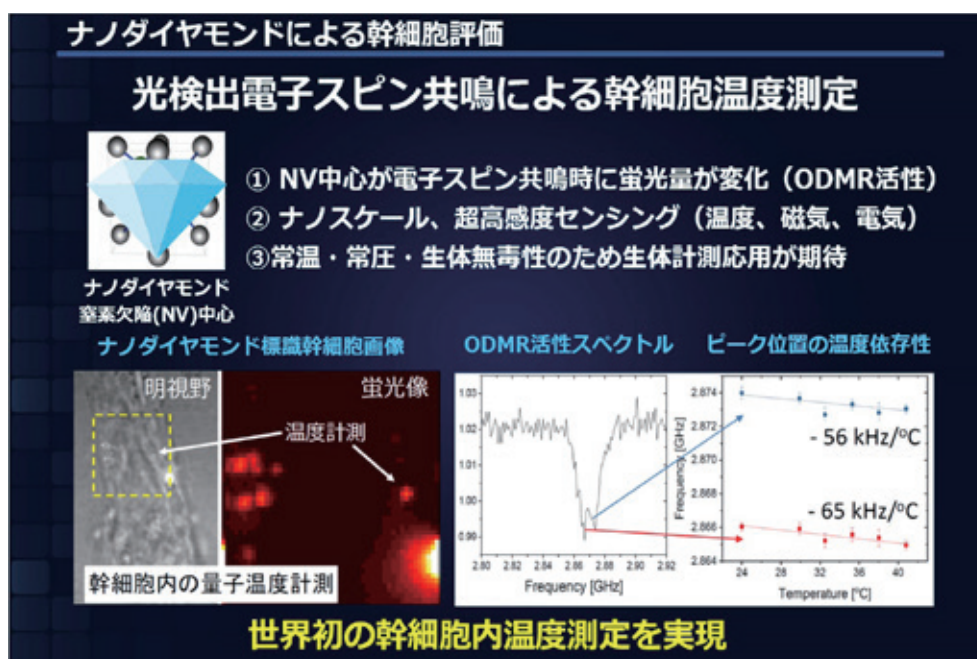


図4.1.4 ナノダイヤモンドによる幹細胞温度測定の実例

【質疑応答】

Q：環境中のエアロゾルからコロナウイルスを検出する場合、唾液に入ったウイルスなど、粘液と一緒にいることが考えられる。どのような前処理が必要になるか。

A：この技術はウイルスではまだ実証していないが、さまざまな観点から検討してきた。例えば、PM2.5、バクテリア、ウイルスなどが空気中にエアロゾルとして入っていた場合、実は空気中にこのような微粒子はあまり存在しないので、このデバイスでエアロゾルを全て取り込むことを想定した。当初は、サイズ分離などの機構を作ること考えていたが、様々な実験の結果、そのような分離機構がなくても同様の信号を得られることが分かったので、現時点では分離機構はつけていない。ただし、ウイルスの場合は分離機構が必要になるかも知れない。空気中からデバイスの中に取り込んだ後、その下流に分離機構を作って必要なものだけをセンシング部に流すという装置は、研究レベルでは既に作っている。したがって、夾雑物の中から特定のウイルスだけを識別して、センシングするという事は可能だと考える。

Q：社会実証ロードマップのタイムスパンと、一番時間がかかる、あるいは難易度の高い段階などについて補足して欲しい。

A：まず COVID-19 の場合だと、製品化の段階で臨床試験をする必要が出てくると想定される。データはあと 1、2 年で出てくると予想しているが、臨床試験をする場合、その年月が加わってくる。それがどれぐらいの期間になるか予測できないが、通常だと 2、3 年から 5 年くらいになる。

なお、エアロゾルの場合は非常にグレーゾーンであり、空気中にどれだけウイルスがあるかを測るというのは診断ではないので、実証試験は必要だが、臨床試験は必要な

いと考える。その場合には臨床治験にかかる数年間というのが短縮されて、例えば1年とか2年で社会実装ができるのではないかと考える。

Q:一番大変なのは製品化から社会実装、という理解で良いか。

A:その通りである。

Q:素材や材料で、どのようなものがあれば性能の向上につながるか教えて欲しい。

A:例えば、水の中にエアロゾルを取り込むところには、酸化亜鉛ナノワイヤの表面に酸化チタンをコーティングしたナノワイヤが必要で、これなしに本デバイスは実現しなかった。

空気中からエアロゾルを引き込む部分や、センシング部分をどういう材料で作るかは、このセンサーの性能を上げるために非常に重要である。また、将来的にはこれをスマートフォンと連携させようと考えているので、最低1年はもつものを作ろうと言っているが、実際に人が使うときに毎日デバイスを換えないといけないのか、半年でいいのか、1年でいいのか、2年もつのか、そのような観点は製品化する上で非常に重要であり、適した材料開発も今後重要になると考える。

また、得られた信号は人工知能や機械学習で解析するが、計測データに人工知能や機械学習を適用する際にはデータの安定性や、機械学習にかける上で様々なデータのスペックが必要である。その必要なスペックを出すための材料開発というのも重要であり、現在、企業と一緒に始めている段階である。具体的な提案は今は難しいが、デバイス材料というのは、実際の性能を出す上で、あるいは実用化する上で非常に重要になると考える。

Q:気体中に何がいるのか分からない状況と、今回のように COVID-19 だけを検出すれば良いという状況とは大分様子が違って来る。何がいるか分からない状況での計測では、いろいろな構造を持つデバイスが必要であり、また、AI のような技術も必要になってくると考えるが、そのあたりについて意見を伺いたい。

A:例えば COVID-19 だけをターゲットにするときは、様々な夾雑物を最初に 200nm くらいのフィルタで除去すると、200nm 以下の微粒子が全部デバイスの中に入る。コロナウイルスより小さい微粒子も取り除いて、最終的には例えば数十 nm から 200nm くらいの範囲の微粒子だけをデバイスの中に通し、これを人工知能で識別するというのが、あるターゲットが決まっているときに重要なやり方だと考える。

一方、分離の機構が入っていないものでは、センサーで測定可能な適用サイズの範囲を広くして、空気中にどういうものが入っているかを全部調べることになる。予測の場合にはこの技術を使って、全体像を知った上で予測していく技術が今後必要になる。

4.2 シミュレーション・AI 駆動型創薬

奥野恭史（京都大学）

シミュレーションと AI を用いて創薬研究をどのように進めていくかについて話題提供する。

「富岳」が世界一となったことでスーパーコンピュータへの期待が高まっているが、シミュレーション・AI というのはそれだけで威力を発揮するわけではなく、ビッグデータや IoT、あるいはそれらを支えるアルゴリズムや計算を実行するスーパーコンピュータといった様々な技術が合わさって初めて良いパフォーマンスを示すことができる。現代が第 4 次産業革命の代物と言われているのは、まさにこれらが一気に熟成してきた状況であることに起因する。

ごく最近、メディアにも取り上げていただいたが、我々はスーパーコンピュータ「京」の後継機である「富岳」を用いて、新型コロナウイルスの治療薬の探索を行い、一つのタンパク質に対して候補の薬剤を発見することができた。実際にどのようなことをやってきたかという、抗ウイルス薬や抗がん剤、胃薬、風邪薬など様々な現場で使われている約 2000 種類の既存の薬剤が新型コロナウイルスの増殖あるいは感染に関係する標的タンパク質に結合するかどうかについて計算機を用いてシミュレーションを行った（図 4.2.1）。ご存知の通り、薬剤が標的タンパク質に結合するかどうかを調べるのが、創薬の出発点になる。

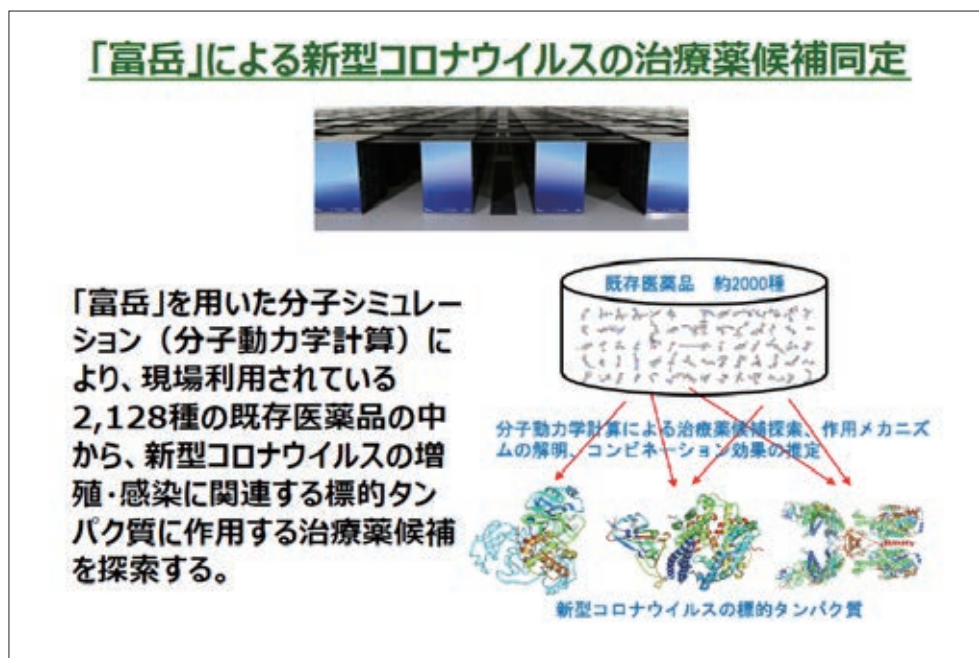


図4.2.1 「富岳」による新型コロナウイルスの治療薬候補同定

「京」では、どの薬剤がどのタンパク質にどのように結合するのかを正確に計算することは難しく、せいぜいタンパク質と結合してからの振る舞いを計算することが限界であったが、「富岳」を用いることで生体系に近い環境下で薬剤とタンパク質が結合し始めるところからの再現が可能になった。また、医薬品開発においては、非常に多くの化合物候補の中

から医薬品候補を探索することが重要になるが、「京」では10個や20個程度しかシミュレーションができずに現実的には創薬研究に使えないという問題があった。しかし、「富岳」では上述のように2000種類の薬剤について一気に試せるようになった。これまでのシミュレーションの世界で、数千のオーダーで評価するということはほとんど不可能と思われていたが、「富岳」によって実現されたというわけである。

実際に新型コロナウイルスの標的タンパク質に対して適用した例が図4.2.2である。左図の真ん中のグレーの部分メインプロテアーゼと呼ばれる新型コロナウイルスの増殖に関係するタンパク質である。黄色の部分活性部位であり、タンパク質の活性ポケットになる。つまり、黄色の部分に薬剤が結合することで新型コロナウイルスの増殖を抑制できるということになる。

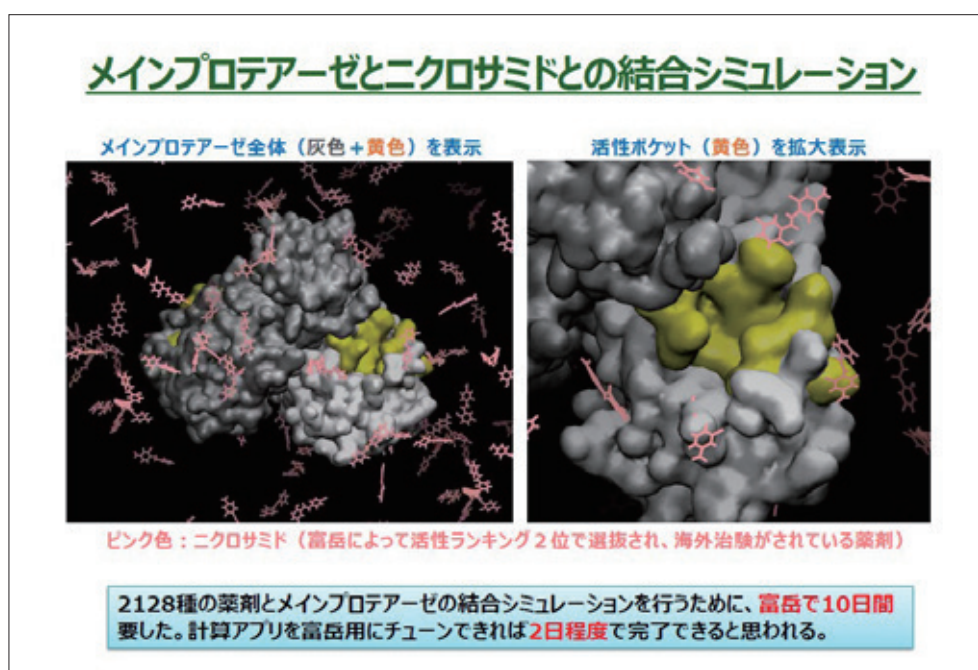


図4.2.2 メインプロテアーゼとニクロサミドとの結合シミュレーション

メインプロテアーゼの周りのピンク色の部分が実際の薬剤、ニクロサミドであり、右側のタンパク質の活性ポケット部分を拡大した図を見るとわかるように、薬剤がポケットに入って結合しようとしているところをシミュレートすることに成功した。また、興味深いことに、薬剤が活性ポケット以外の特定の部位も認識して結合しているのを見ることができている。

2000種類という薬剤について、シミュレーションで初めてこのような分子動力学計算を実行したが、「富岳」を使っても10日間くらいの時間を要した。ただし、我々の計算のソフトウェアはまだ「富岳」用のチューンナップが完全にできていない状況なので、今後「富岳」に合わせた形でチューンナップすることで、同じ計算であれば2日間程度で実行可能になると考えている。通常、新薬の開発には万のオーダーの評価が必要になるが、我々のシミュレーションを使えば10日くらいで評価することが可能になる。「京」コンピュータでの状況と比較すると、かなり画期的なことではないかと感じている。

では、計算した結果がどうなったについて図 4.2.3、図 4.2.4 を用いて説明する。

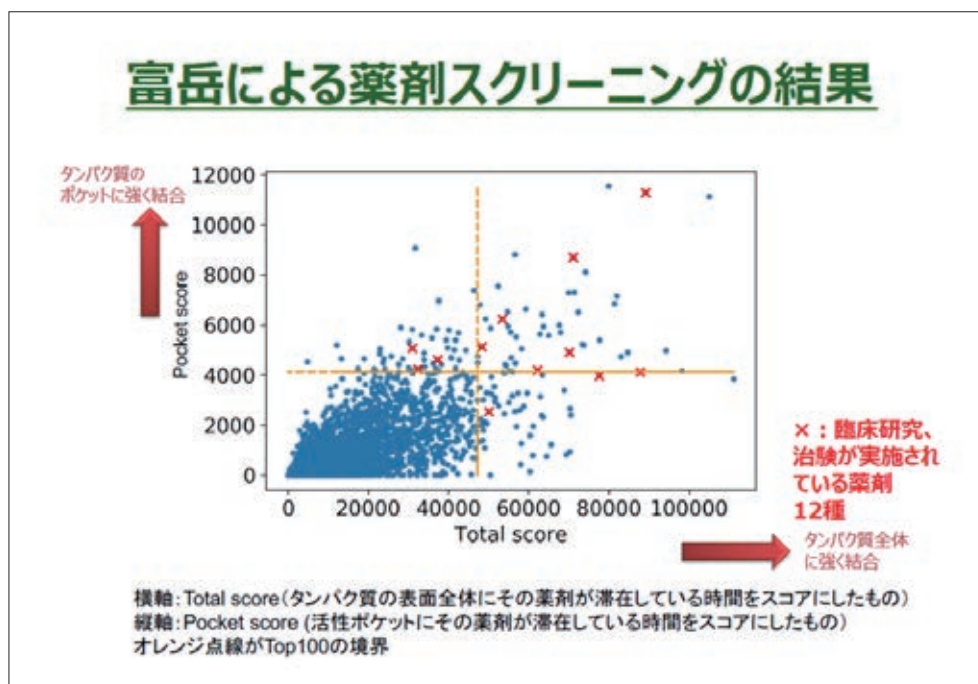


図4.2.3 富岳による薬剤スクリーニングの結果

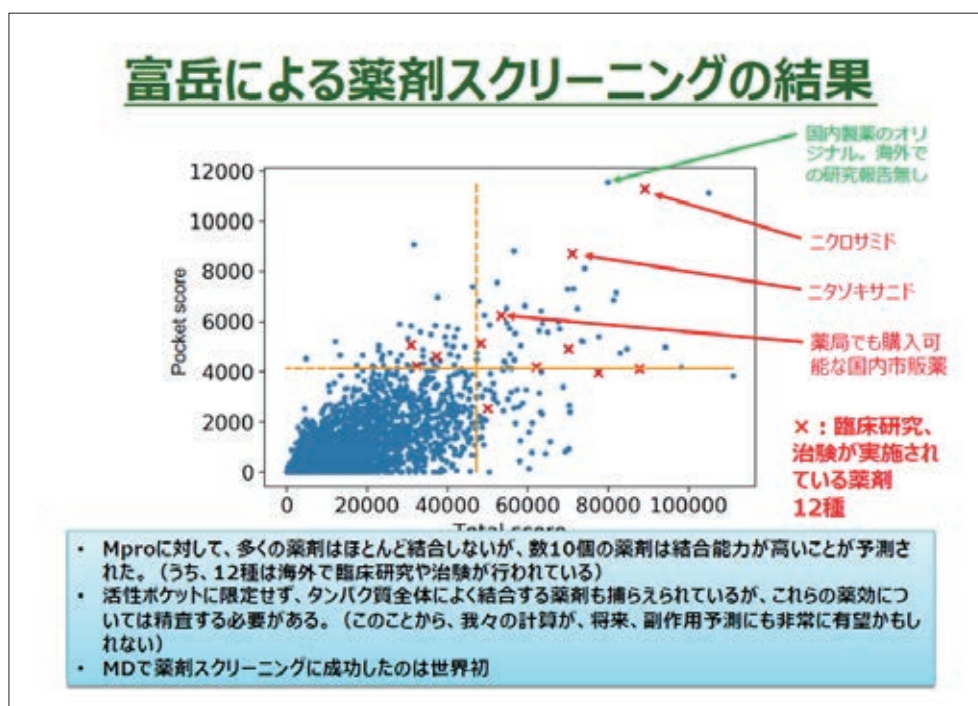


図4.2.4 富岳による薬剤スクリーニングの結果

縦軸は活性ポケット（図 4.2.2 の黄色の部分）に強く結合するほど高くなる、つまり、薬剤が活性ポケットにどのくらい長く滞在しているかということスコア化したものである。横軸は、薬剤がタンパク質全体にどの程度結合しているかをスコア化している。今回は活性を調べたいので、縦軸の上にあるものほど有望な候補であることを示している。青

い点が 2000 種類の化合物の 1 つ 1 つに対応している。

縦軸、横軸それぞれのトップ 100 のところでオレンジのラインを引いているが、赤い×印が実際に海外で臨床研究あるいは治験が行われている薬剤 12 個をプロットしたものである。我々はそのような治験がなされていることを知らずに、「富岳」でメインプロテアーゼを対象に計算を行った。結果として、治験されている薬剤はかなり上位に位置するものになっており、計算の正しさを表しているのではないかと考えている。

有望と思われる薬剤の中には未公開や未承認のものも含まれるが、海外で承認されているものにはニクロサミド、ニタゾキサニゾというものがあり、これらは寄生虫駆除薬である。大村先生がノーベル賞を獲られたイベルメクチンも寄生虫駆除薬であるが、そのようなものが上位にきている。最も活性が高いのものは国内の製薬のオリジナル製品であり、治験中（×印）のもので 3 番目に高い活性を示すものは誰でも薬局で購入できる国内の市販薬になっている（図 4.2.4）。現状では、まだ理研において実験をしているが、国際医療研究センターと臨床研究や治験を行うことの検討に入っている。通常の実験をしていたのでは、ここまですぐには到達できないことを考慮すると、「富岳」の威力のすごさを理解していただけるのではないかと考えている。

今は新型コロナウイルスに対してとにかく早く対応可能な薬剤が求められているため、既存の薬剤をベースに、既存薬の適用外使用を目標にして「富岳」を用いてシミュレーションを行った。ただ、既存薬の適用ではなく、これまでにない新しい薬を作っていくことを考えた場合には、もっと時間が必要になる。それを解消するために、AI を用いた創薬、創薬 AI の技術開発も進めている。

医薬品開発というのは、例えばヒット化合物（先ほどの例で言えば標的タンパク質に結合する活性化合物）が見つかった後に、それを実際に体内に取り込むために活性や溶解性を上げ、生体への吸収性や代謝安定性を向上させて、さらに毒性を回避しないといけない。そのようなことを全て加味した上で最終的な分子設計に至る。先ほどの例では、既存の医薬品であるために吸収性や安定性、副作用といった問題が全てクリアされており、活性だけに絞って探索することができたが、本来の新薬開発というものは活性化合物を見つけてから様々な特性をチューンナップしていかなければならず、そこが一番の課題となっている。

我々はそのような複合的な条件を全てシミュレーションで行いたいと考えているが、生体系のシミュレーションは非常に困難であり、AI で予測しながら分子設計をするための技術開発を行っている。例えば、AI の場合には、過去に実験をした化合物の活性や毒性、あるいは他の特性のデータがあればそれを学習させておくことで、AI 上でのバーチャル実験が可能になる。その手法を用いて、あるタンパク質を考えたときに結合しやすい化合物がどのようなものかを AI に分子デザインさせた。その例を次に紹介する。

図 4.2.5 は、タンパク質の配列を入力しただけで所望の化合物を AI が自動的に化学構造を変化させながらデザインしてくれるという例で、CDK2 という、がんなどに関係するタンパク質に作用する薬剤を AI に自らデザインさせた結果である。

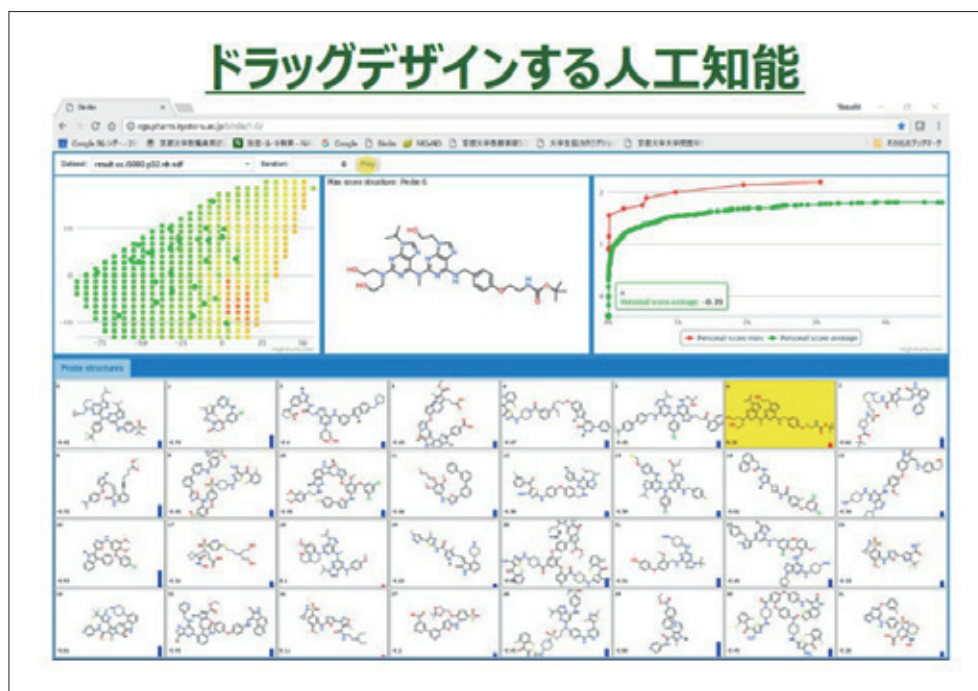


図4.2.5 ドラッグデザインする人工知能

図 4.2.5 には 32 個の化学構造が並んでいるが、これらの初期の化学構造はでたらめなもので、コンピュータがランダムに発生させたものから始める。これら 32 個の化学構造に対して、CDK2 に結合するかどうか、AI を用いて予測しながら最適化を行う。化学構造が変化するたびに AI が CDK2 に結合するかどうかを評価し、結合しそうだと判断すれば化学構造をさらに変化させる、ということを繰り返して、最終的に 32 個の化学構造の中で最適のものが黄色に示されている。32 人の実験者が化学合成をしながら生物評価をして、自分がいいと思ったら残りの 31 人に情報伝達をしてさらにいいものを探す、という手順になっているため、最初にでたらめだった 32 個の化学構造は最後にはほぼ同じような構造になる。このように、実際の創薬の現場では化学構造のデザインを繰り返して最適なものにしていく過程を経る必要があるため、AI を使ってバーチャルに化学構造を試していく手法が効果的である。AI で生成した化合物を「富岳」等のスパコンを用いてタンパク質に結合するかどうか評価し、それを AI に戻してまた生成して、評価をして、という形で、スパコンのシミュレーションと AI を掛け合わせた手法を作っていないと、実験に肉薄するような計算技術にはならないのではないかと考えている。

医薬品開発には、病気の原因となるタンパク質を特定し、化合物をデザインして、生物評価、動物実験、人で試験するという非常に長いプロセスを経る必要がある。新型コロナウイルスのような事態になると、全てのプロセスで最適化しないと迅速に対応することができないというのが実情である。そのようなことも踏まえて、製薬メーカーや IT メーカーなどと組んで、アカデミアも合わせると 120 を超える団体を擁する AI 創薬のコンソーシアムを 2016 年に開始した。このコンソーシアムでは、医薬品開発を可能な限り迅速にすることを目指して化合物のデザイン以外にも医薬品開発の全領域における AI 化を進めている。それが可能になれば、例えば「どんな薬を作ればいいのか」と AI に問い合わせると、「病気 A の薬がいいのではないかと回答してくれる。さらに「病気 A（今回だと新

型コロナ) に関係するタンパク質は何か」とAIに問い合わせると「タンパク質 X がいいのではないかと返ってくる。そのタンパク質 X に対して結合する化合物をスパコン・AIでデザインし、その後、毒性などの評価、どういう試験をすればいいのか、実際にはどれくらいの患者に有効なのかといったことまで計算機の中で推定できるようになると期待できる。最終的には実際に実験を行う必要があるが、創薬開発のスピードアップのためにはこのような部分のインフラ整備や技術開発を目指していく必要があると考えている。

【質疑応答】

Q: 標的タンパク質を見つけ出して、それに結合する化合物やペプチドを非常に速いスピードでスクリーニングすることは可能か。

A: ある程度は可能だが、一番大切なことは精度の問題である。例えば、ターゲットタンパク質を探すのに10%の精度しかなければ90%は外していることになってしまい、最後まで全部間違った答を出してしまうということがあり得る。したがって、我々は非常に高い精度で、実験せずに短時間で結果を出すことを意識している。

Q: 「富岳」を用いると、例えばウイルス全体と、ウイルスのスパイクタンパク質が細胞表面のACE2と相互作用することを阻害する分子などを見ることができるのか。

A: 全原子をあらわに表したシミュレーションは「富岳」でもまだ難しい状況。現状は、ようやく高分子と低分子のレベルで「富岳」でのシミュレーションができるようになってきたところである。もっと大規模な計算をしようとするすると粗視化が必要になり、精度が下がってしまう。

Q: 「富岳」による、これまで「京」コンピュータでもできなかった高精度な計算結果を利用して、より計算力の低い計算機でも比較的妥当な計算結果を出せるような近似式や近似モデルを出すことは可能なのか。

A: チャレンジしようと考えているが、かなり厳密な計算が必要になるため、何か関数のようなものを持ってきて、ざくっとスクリーニングだけに使うという方法はある。また、例えば10数個だけの化合物に絞って、普通の計算機でなるべく厳密に計算するという方法もあり得るかもしれない。

Q: AIを用いて候補化合物の構造を出すという話だったが、その候補物質をどうやって合成するのかまでAIに提案させることは可能か。

A: 今回は活性という面で最終的な化学構造を出したが、合成反応をAIに学習させて、合成ステップを提案するという技術もある。まだ精度が足りない状況ではあるものの、要素技術としては揃ってきている。

Q：今回の計算に量子効果を入れることは可能なのか。

A：現状では分子動力学計算なので量子効果には対応できていないが、今後は QM/MM のようなハイブリッドの計算手法を使って量子効果を取り込むことはあり得る。ただし、QM のところで計算時間がかかってしまうため、精度と時間との兼ね合いになる。

Q：これまでできないと思われていた分子動力学計算によるスクリーニングが可能になったことは非常にメッセージ性が強いと感じた。一方で、計算時間については今後どのように進化していくことになるのか。

A：今回は、2 フェムト秒の単位で時間発展させて 1 マイクロ秒までの計算を実行するのに 10 日かかったが、なぜそれだけ細かい時間刻みをしたかという、そうしないと誤差が溜まって精度が出なくなるからである。実際の生体反応では最低でもミリ秒レベルまでは見たいという期待があり、まだ 1000 倍足りていない。その意味では高速で結合する薬剤は捉えられたが、時間スケールの遅い結合は捉えきれていない。先ほども述べたようにソフトウェアのチューンナップで 5 倍くらいは計算速度を上げることができるものの、それでもマクロな時間スケールの生体反応を厳密に見ようとするともだまだ不足しており、今回の成果は扉を開けた、初めて動く世界を垣間見ることができたという状況にすぎない。

Q：創薬開発で一番大事な部分は毒性試験だと思うが、先生のシミュレーションで毒性試験をスピードアップするといったことは可能か。

A：現状では、過去にどういう薬剤がどういう毒性を示したかについて、化学構造の特徴と併せて AI に学習させているところである。今回のシミュレーションの一步上のランクのシミュレーションとしては毒性回避の予測も可能になるのではないかと期待している。

4.3 遠隔ロボット手術

川嶋健嗣（東京大学）

ポストコロナ社会ということで、遠隔操作ロボットの活用に期待が高まっている。最近の事例では川崎重工とシスメックスがPCR検査にロボットを活用する検討を開始した。また、東大の舘先生のグループが長年取り組まれている「Telexistence」も注目される。これは、遠隔で実際に物理的なコミュニケーションのできるアバターで、触った感じを自分にもリアルに感じることができる。このような技術がポストコロナ社会のソーシャルディスタンスという観点から非常に有効だと考えられている。

遠隔医療（Telemedicine and Telecare）というのは、日本遠隔医療学会によると通信技術を活用した健康推進、医療、介護に資する行為となっている。遠隔相談、在宅医療ケア、遠隔病理診断、遠隔画像診断は既に一部実用化されており、感染症を防ぐという観点から、このようなものは今後ますます重要性が増すと考えている。これらは診断の部分にフォーカスしているが、今後はもう一步踏み込んで治療の方向に展開することが期待される。

図 4.3.1 に手術支援ロボットの適用事例を示す。この図にもある「da Vinci」というロボットは、今や日本でも 300 台以上稼働している。このロボットは、マスターとスレーブと言われる操作する側（マスター）とおなかの中で動く側のロボット（スレーブ）が遠隔で繋がっているものであり、現状では両者を同じ部屋に置いて使っている。このロボットは心臓、前立腺、泌尿器、子宮、などに対し、開腹せずに小さな穴から内視鏡とロボット鉗子を入れて手術するものであり、主にがんの手術に良く使われるようになっている。

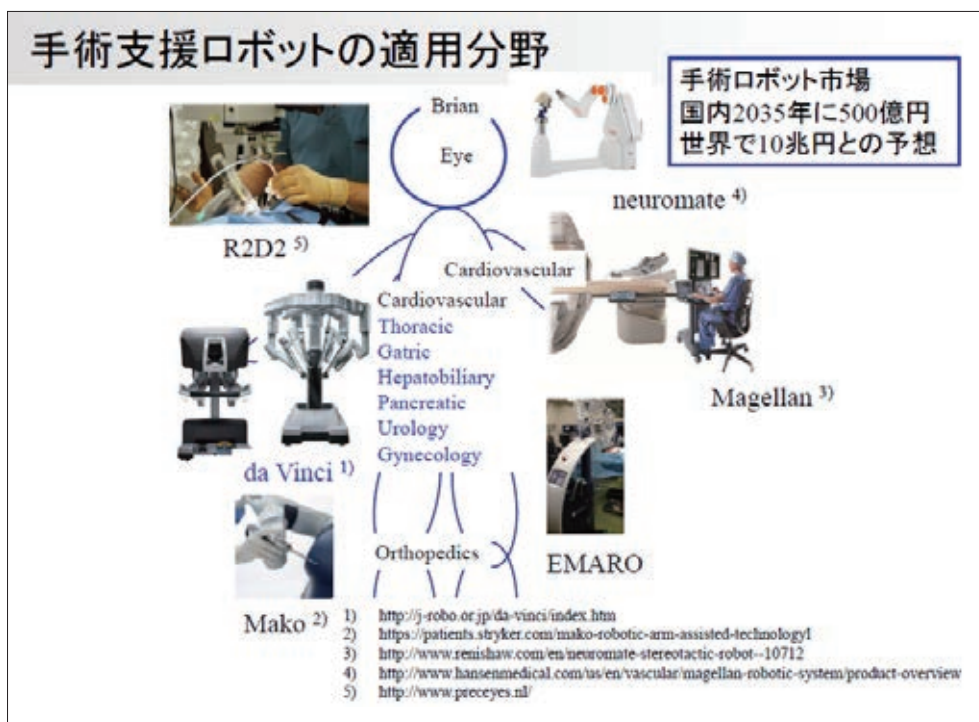


図4.3.1 手術支援ロボットの適用分野

一方、例えば図 4.3.1 の右上にある Magellan というカテーテル挿入ロボットは、X 線 CT を見ながらカテーテルを挿入していくという手術が医者の被曝リスクが非常に高いこ

とから、これを遠隔でやるロボットである。海外では、マスター・スレーブではないが整形外科のロボットとして、事前の CT 画像から軌道計画をしっかりと得ることで神経に触れてしまうリスクを避けて骨を最適に削ることができるものも出てきている。

最近では眼科などで、より精密なマイクロ・ナノ領域のロボットが研究開発としては盛んになっている。眼科では、網膜など数十 μm といった非常に薄い膜の中にアプローチしなければならないため、手の震えなどの影響をなくす必要があり、マスター・スレーブであってもロボットが精密にポジショニングして手ぶれしないようにするものもある。これはヨーロッパでは治験の段階まで行っている。

図 4.3.2 は低侵襲な内視鏡カメラを使った手術の件数の推移を示した日本内視鏡外科学会の資料であり、横軸が年度で縦軸が症例数である。ロボットもこの中に含まれており、右肩上がりでこのような手術が増えていることが分かる。例えば、泌尿器領域では男性の 5 人に 1 人くらいが前立腺がんになる時代であるが、前立腺がんの 8 割～9 割がロボットで手術されるようになっている。前立腺は人間の体の深いところにあり、神経に触れる危険があるため、安定して動くロボットが非常に有効とされている。その他、胃がんや産婦人科領域でもロボットが広く活用されるようになっている。

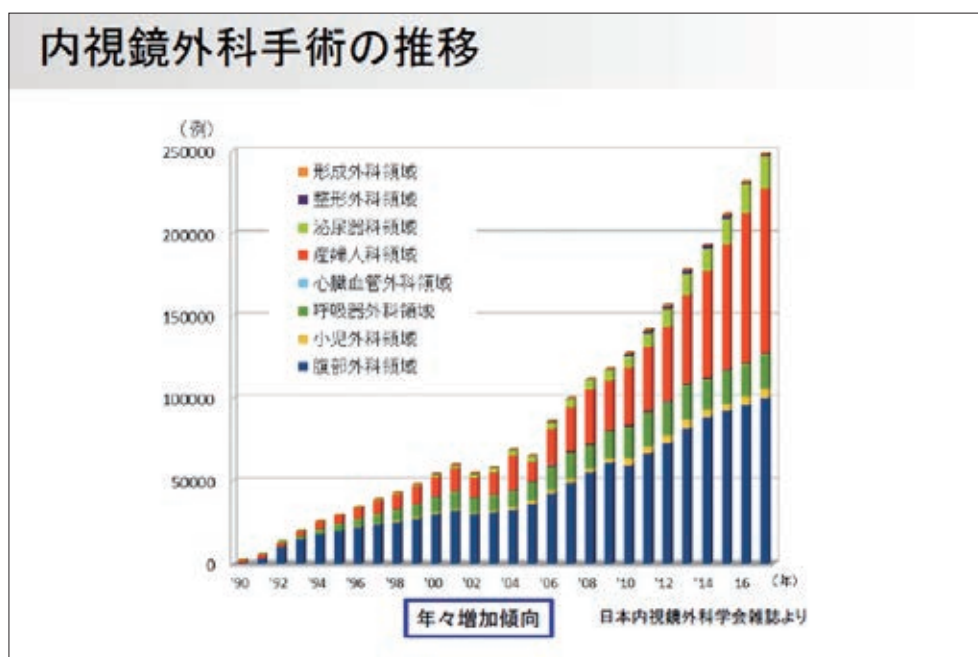


図4.3.2 内視鏡外科手術の推移

残念ながら現在はほとんどが米国製の「da Vinci」を使っている状況である。私もロボットの研究者の一人として、「日本は何をやっているんだ」とお叱りを受けることもあるが、基本特許を押さえられてしまったということもあって、厳しい状況にある。また、「da Vinci」は成功したといっても世界で 5000 ～ 6000 台であり、大手メーカーが参入するには市場がまだ小さい。しかし、図に示すように右肩上がり伸びており、今後の手術ロボットの世界市場は 10 兆円規模になるだろうと言われている。

遠隔手術は 2001 年に既にニューヨークとフランスの間で実際に行われた事例がある。し

かし、リスクが高いのではないかといった意見もあり、遠隔手術はその後は下火になってしまった。日本でも東大の光石先生や九大の橋爪先生が2005年にアジアとつないで遠隔でやる実験をされていた。このように、遠隔手術の可能性は10年以上前に示されていた。

ロボットは基本的には高速回線の有線でつなぐことが多いが、ここに来て日本でも5Gが部分的に活用できるようになったこともあり、2020年度にAMEDで高度遠隔医療ネットワーク研究開発事業が立ち上がった。これは日本外科学会の遠隔手術実施推進委員会が中心となって採択されたものであり、次世代のロボットの実証実験、通信インフラ環境構築の課題検討、倫理的なガイドラインの策定、などを行う大きなプロジェクトになっている。いきなり遠隔で、遠隔地から手術をするのはハードルが高いと思うが、例えば現地にも先生がいて、東京から別の先生がアドバイス、部分的な助け、指導などをする入り方は十分あると思っている。現在は外科医不足や高齢化、地域の偏在が大きな問題になっており、東京の先生が週末に地方に手術の指導に行くということが頻繁に起こっているが、遠隔技術を活用してこれを解消することが期待されている。

しかし、現状の手術ロボットは非常に高額であるとともに、操作が視覚のみに頼っており、触った感じが一切返ってこないというのが大きな課題になっている。図4.3.3は、遠隔操作の実験の例である。これはワイヤーの間に鉗子を通す実験で、多少通信の遅れがあるが福岡－東京間で行い、視覚だけに頼って行った場合と、ぶつかった感じが手に返る力覚を加えた場合で比較して、力覚の有効性を評価した。視覚だけではぶつかった感じが分からないので、ゴツゴツとぶつけてしまった。この結果から、遠隔操作をするときには、目で見ただけというのは危険であり、力覚が有効であることが明らかになった。なお、「力覚」と呼んでいる理由は、触覚のように「熱い」とか「ぬめぬめ感」といったところまではまだ提示できていないためである。また、ロボットの場合には、MEMSセンサーを鉗子の先端に付ければ良いのではないかという指摘もあるが、滅菌、洗浄に耐えて、電気メスも通さなければいけないので、搭載するのが非常に困難であり実用化されていない。

我々は大学発ベンチャーで、力覚を圧縮空気から間接的に推定して、反力あるいは何かしらの情報をマスター側の医師に伝えるロボットを開発している（図4.3.4）。将来的にはこの先端にMEMSセンサーを搭載したいが、先に述べた課題があるため、今は何かにぶつかったらそれが根元の空気の圧力に跳ね返るバックドライブという概念を生かして間接的に見ている。それでも、かなりの精度でつまんだ力（反力）を医師に提示することができている。このロボットはまだ実用化には至っていないが、豚を使った動物実験で実証を重ねている。

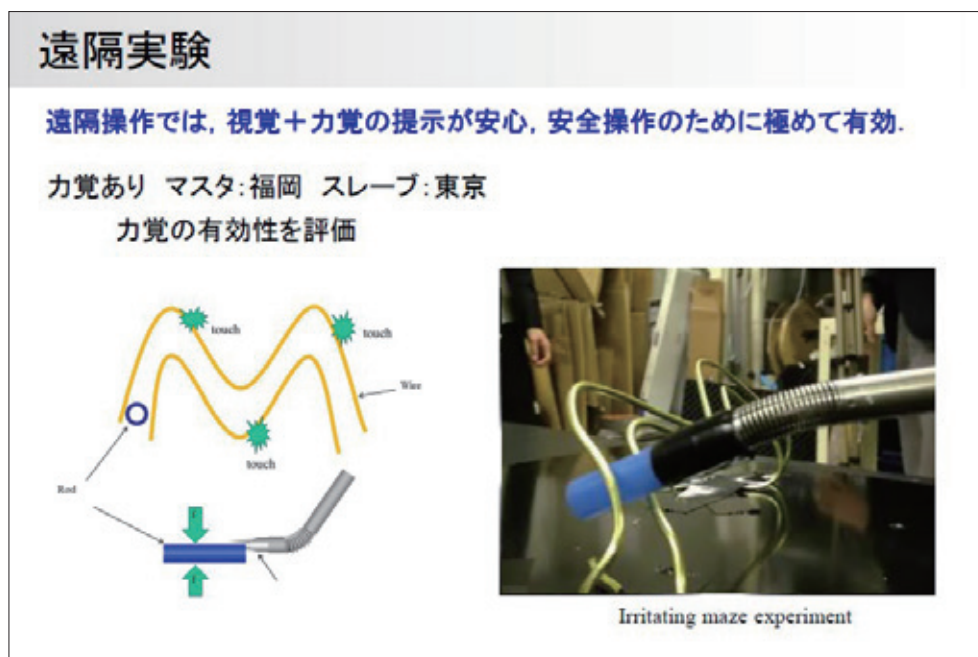


図4.3.3 遠隔実験

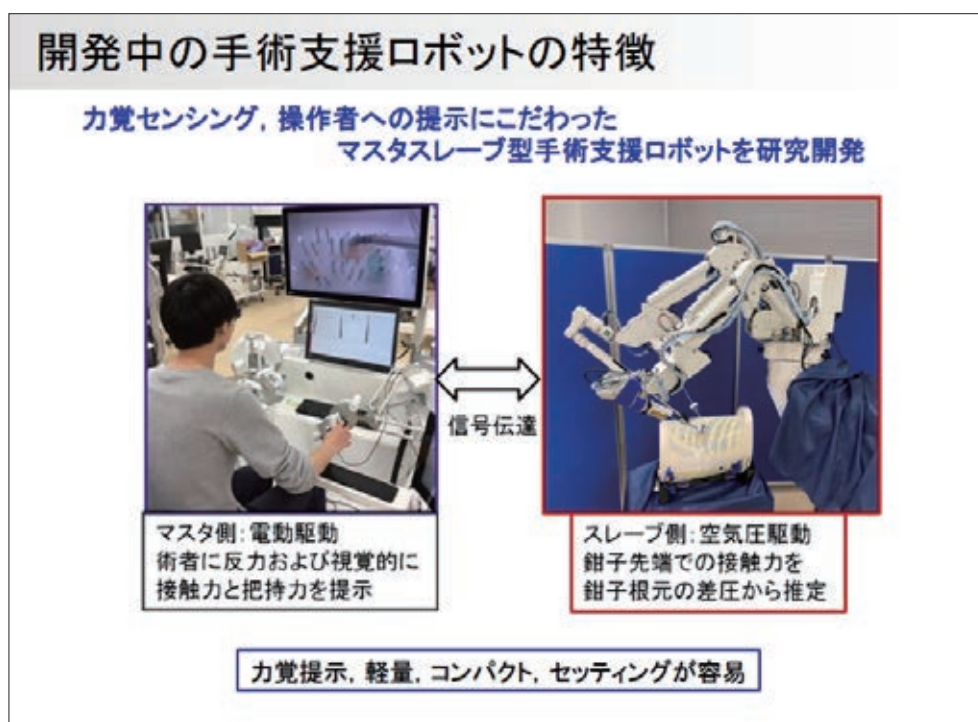


図4.3.4 開発中の手術支援ロボットの特徴

最近ではAI活用による自動車の自動運転、自律運転の話題が多くなっているが、ロボットでも部分的に自律的に動かそうという動きが世界的に大きくなっている。例えば、図 4.3.5 に示すような人間協調型の自律制御の研究がある。ロボットの右手はマスター・スレーブで遠隔から動かすが、左手の鉗子は自動的に動くようになっており、画像から状態を推定して自律的に動くということを研究している。これは、内視鏡画像から貫通か、非貫通なのか、針を刺したのか、針を引き抜いたのかという状態を推定して、針を引き抜いたとき

にロボットが自律的にアシストしてくれるという技術である。内視鏡手術ではがんの部位を切除して、残った管と管を針でつなぐという作業が結構あるので、このようなところを自動化できる手術ロボットは大変役に立つ。

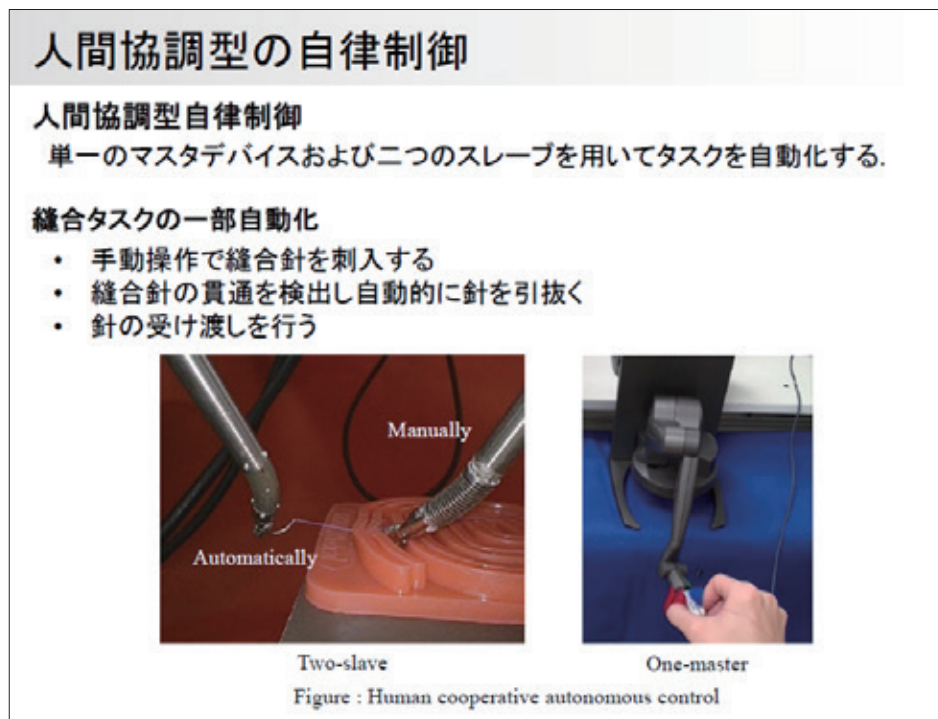


図4.3.5 人間協調型の自律制御

実際に、マスター・スレーブで医師が針をかけ、針が抜けたというのを AI で自動的に認識し、ロボットの左手が自律的に動いてその針を引き抜くという実験も行った。このように、患者にアプローチするところは医師が遠隔でやり、針を引き抜くところはロボットがやるといった、人間とロボットの協調制御が今後は重要になると考えている。作業時間を比較すると、人間がやるよりもロボットが引き抜いたほうが若干作業時間が短くなり、作業効率が良いことも明らかになった。人間が刺してロボットが引き抜くということが繰り返しできるようになると、作業効率が上がっていくと期待できる。

ここまで遠隔手術の現状について述べてきたが、IoT、AI、ロボット、ナノテク・材料、といった分野が今後は非常に重要と考えている。今は Surgery3.0 で「First generation of surgical robotics」と呼ばれる世代と言われており、次世代は Surgery4.0 「Enabling of a digital surgical platform coupled with robots」で、ロボットプラットフォームとサイバー空間をつなぐことが必要と言われている。この Surgery4.0 のイメージを図 4.3.6 に示す。リアルワールドにはロボットだけではなく様々なセンサーがあり、そこから画像などの情報を取り込んでデータベースを構築し、それをトレーニング、スキル評価、安全評価に使うとともに、ロボットの一部自律化に使う、といったものである。このような Surgery4.0 という概念での医療の発展が期待されている。

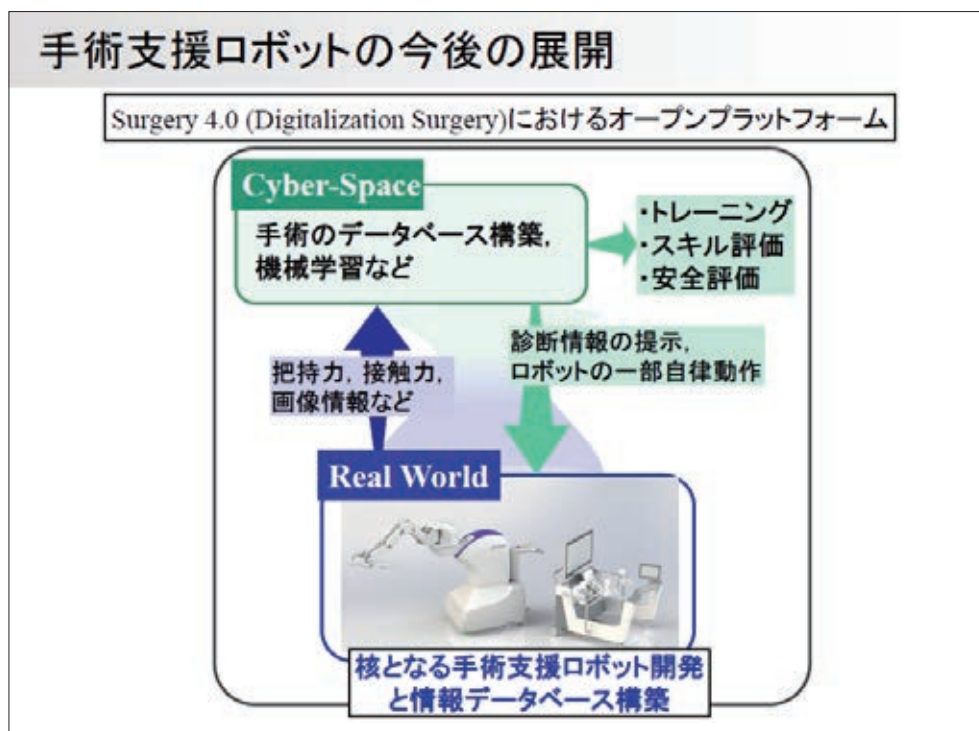


図4.3.6 手術支援ロボットの今後の展開

最後に図 4.3.7 に、今後の手術支援ロボットの方向性を示す。我々が研究しているロボットはメートルオーダーの大きなものであるが、手術支援ロボットの今後の方向性は小さな方向に行くと考えている。体内で動くようなロボット、例えば肺の中を自律的に進むようなロボットも出てくると予想され、マイクロ・ナノ化というところが今後重要になってくると考えている。

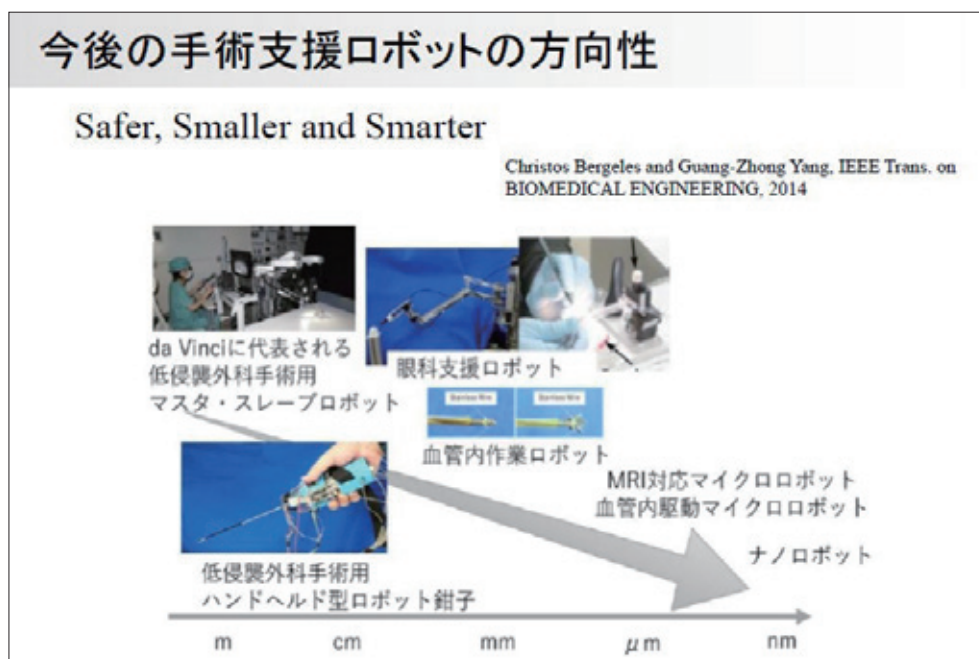


図4.3.7 今後の手術支援ロボットの方向性

【質疑応答】

Q：例えば放射線照射を体内でやるというように、装置の小型化の流れが起きている。それとロボットを組み合わせると非常に面白いことができるのではないかと感じたが、どのように思われるか。

A：まさにその通りだと思っている。例えば、再生医療で培養したものを体内で運ぶ、小型化した放射線源を体内に持っていきそこで直接照射する、あるいはナノミセルを外から磁場をかけて誘導して患部に持っていく、といった研究領域は重要だと言われてきたが、これまではハードルが高く実現できていなかった。しかし、レーザーなどのデバイスが小型化してきており、技術的な底上げがなされてきたので、これからこのような研究領域が重要になるとしている。特に肺の中に入っていくようなロボットがかなり活発に研究開発されているのは注目される。

Q：「da Vinci」の強力な基本特許について教えていただきたい。また、手術ロボットに限らずナノテク・材料の分野でも、新しい技術を作るときに日本企業からは、すぐに大きくならないマーケットには手を出しにくいと言われる。これまでの経験で、我が国から新しい技術を世の中に出していくためには何が一番足りないのか、JSTにどのようなサポートがあるとそれができるのかお聞きしたい。

A：「da Vinci」の特許は「遠隔で操作する手術ロボット」のようなもので、日本では取れないような範囲の広い特許である。ただ、その特許が2014年に切れたので、第2ラウンドに入ってきたというところである。

実は私は自分でベンチャーをやろうとは思っていなかったが、マーケットサイズが思ったほど大きくないと二の足を踏んでしまう日本の大企業に技術移転ができずにいたところ、文科省の大学発新産業創出拠点（START）プロジェクトに採択されたので、立ち上げることができた。このような国の新しい産業への振興、特にスタートアップを支援するプログラムは非常に有効だと思う。一方で、このような研究開発は時間がかかるので、その後の継続的な支援がないと芽が出て潰れてしまうケースも多い。その後も国がサポートすべきなのか、そこから先は自立して自分でやれというのか難しいところだとは思いますが、手術ロボットだけでなく医療分野の足が長い研究領域に対して理解が得られることが重要だと考えている。

Q：新型コロナで重症になってECMOが必要な状況になると、患者から大量のウイルスが出ていると思う。そこでは様々な形の完全自動化、ロボットが必要になるのではないか。例えば、患者を運んだり、様々な装置を装着したりするところは、人間が関与しなくてもトータルにサービスができるようになると思う。そのためには、介護のロボット、様々なセンサーなどのインテグレーションが必要になるだろうが、このような可能性はあるのか。

A：手術ロボットの導入が進んだ理由は、医療現場はある程度コストが高くても市場が回るためである。一方、介護用に様々なロボットが作られているのになかなか現場に導入されないのは、人間には何でもできて人件費がある程度抑えられてきたためだと思

う。しかし、コロナ禍の時代になり感染リスクが高くなってくると、今までコスト的に厳しかったようなものでも今後は受け入れられるのではないか。何かをできるロボットというのは個別には様々にあるが、人間のようにマルチに何でもできるロボットは実現されていない。この課題に対し、様々な知恵をインテグレートし、適したロボットを開発していく必要があると考えている。

C：介護のときには労働負荷を軽減するというポリシーがあったと思う。感染を完全に防いで医療従事者を守るというまた別の視点での価値が出てきているので、両方をうまく合わせることで、コストの問題をクリアできるとよいのではないかと思う。

Q：ロボット手術で人が操作する上では、画像だけでは限界で力覚や他のセンシングが重要になるという話だったが、一方でAIを使った画像処理は大変進んできている。今後、人による遠隔手術だけでなく自動化を進める上で、画像のセンシングでさらに発展する余地があるのか、もしくは画像でやるのは限界で他のセンシングにシフトしなければいけないのか伺いたい。

A：4Kや8Kの内視鏡といったものが出てきており、これらを活用すると今まで見えなかったものが見えたり、全く違う世界が広がると言われている。人間やロボットは視覚から得た情報で行動することが圧倒的に多いため、目の情報というのは非常に重要である。カメラの解像度が良くなれば、新たに様々な情報を取得することは十分可能だと思う。変形量を見たり、力覚を推定するやり方などはビジュアルサーボイングという非常に活発な領域ではあるが、画像のセンシングはまだまだやる余地があると考えている。

5. 総合討論

ファシリテータ：玉野井冬彦（CRDS）

本ワークショップのテーマⅠ～Ⅲの各セッションでは、有識者による話題提供後に若干の討論時間を設け、課題抽出のための議論をおこなった。また、テーマ別セッション終了後の総合討論では、各テーマでの講演・議論の内容を踏まえ、新興感染症対策能力の持続的強化に向けて取り組むべきナノテク・材料分野の研究開発課題とその方向性、研究開発推進上の課題などについて議論した。以下にその概要をまとめる。

【期待される技術開発の方向性】

環境中・空気中のウイルス検出・除去

- ・ 電車内などの空気中に存在するウイルスを検知し捕捉・除去する技術や、環境中のウイルスを可視化する技術、ウイルス感染をその場で本人に知らせるウェアラブルデバイスなどが期待される。
- ・ 医療の現場では防護服を脱ぐときに感染の危険が高く、脱ぐ瞬間に周囲を清浄化できる技術が求められている。空気中のウイルス除去は重要な課題である。

オンサイト・迅速診断

- ・ ウイルスパンデミック発生の最初期においては PCR 検査が最も有用であるが、新型コロナ感染症では、何百という検体を一遍に処理するところがなく、全国的に検査がなかなか行き渡らないということが大きな問題になった。ロボット、オンサイト診断システムなどの新しい技術を取り入れて、スピード感を持って対処できることが望まれる。また、感度・特異性が高く、迅速な抗原検査法の実現が期待される。

多項目同時計測

- ・ ウイルス 1 種類だけでなく、バイオマーカーなどの多項目を同時に検出し、統合的に判断するシステム化が重要である。高度なアレイ化、集積化技術が鍵となる。検査・診断に使うデバイスには高い信頼性が求められるが、バイオセンシングには安定性や歩留まりなど課題が多い。一方、半導体、特にシリコンの技術では 10^9 レベルで素子を集積しても、1 個も誤動作が発生しないという高信頼性が既に実現されている。このようなシリコン技術を横展開すること、いわゆる More than Moore の考え方でバイオセンシングの上記弱点を補うことが期待される。

ナノバイオシステム

- ・ ナノテクノロジーや新しい材料、デバイスによって、センシングも治療も飛躍的に改善されつつある。例えば診断に関しては量子センサーの出現により高度の情報を得ることができるようになってきている。また新規のナノ粒子により新しい治療方法も開発されてきている。これらが一体化したナノバイオシステムにより、いわゆるセラノステイクスや体内病院を実現することが診断・治療に対する究極の目標の一つといえる。さらに必要なことはデバイスの小型化である。体内に入れられるデバイスの開発は医療用ロボットの開発と関連してさらに促進されていく分野と思われる。ただ、こうした体内に入れ

るデバイスの考え方は、安全性の問題や倫理上の問題を含め、様々な分野と連携を進めながら目標に向かっていくことが重要である。

【ウイルスと材料の相互作用の基礎的検討】

材料表面の構成元素・構造とウイルス

- ・材料表面でのウイルスの安定性、感染力の寿命などの問題を材料側で克服することは、ナノテク・材料分野におけるチャレンジの一つである。材料表面でウイルスが感染力を保つ寿命が、様々な材料に関して公表されているが、そこで主に扱われているのは材質ごとのデータであり、材料表面のナノ・マイクロ微細構造などは考慮されていない。ウイルスが表面の構成元素の違い、構造の違いにどこまで影響を受けるのかを明らかにすることは、抗ウイルス性材料の開発に向けて重要な課題である。
- ・材料表面と細菌・細胞の相互作用については、これまで多くの研究がおこなわれてきたが、サイズが細菌に比べて 1/100 ～ 1/1000 のウイルスの場合について検討された例は殆ど見られない。基礎的な検討が必要である。

複合体、「もの」としてのウイルス

- ・ウイルスは脂質やタンパク質からなる高度な分子複合体であり、分子複合体としての観点から様々な材料との相互作用について基礎的理解を進める必要がある。
- ・体の中に入る前のウイルスを「もの」として捉え、対処法を考えることは、ナノテク・材料分野が強い領域ではあるが、「もの」であるウイルスと、いかに相互作用して、どのように破壊するか。例えばウイルスを除去するときに光や熱で破壊すると、まだ死骸が残っていたり、ウイルスが中途半端な不活性状態に留まっていたりするかも知れないが、膜を使えば完全に除去することができる。こうした技術を組み合わせて考えていくことが重要である。

【研究開発推進上の課題・問題点】

サンプル前処理

- ・検体中にウイルスがごく少量にしか存在しない感染の初期段階や、環境中のわずかなウイルスの検出というニーズに応えるには、大量のサンプル中に含まれる極微量量のターゲットの濃縮・分離をおこなう前処理の技術が極めて重要である。実用化に向けて検出系の小型化は進んでいるが、前処理装置の小型化は難しく、新しい発想に基づく技術が求められる。

デバイスの量産性

- ・検出デバイスの実用化には、前処理などの技術的な問題のみならず、量産が可能かどうかの問題になる。一定の性能と正確性、信頼性が保証されたデバイスのある程度のコストで生産可能であることが、実用化には必須である。

異分野連携・協力

- ・課題解決に向けて、物理・量子科学、ナノテク・材料技術、バイオ技術、ウイルス学など異分野の研究者による連携・協力が重要である。異分野研究者が一堂に会して課題を

共有し、各々の分野で必要な技術のスペックを明確にすることで、各分野での目標に向かい技術開発がより進展すると期待できる。

- ・異分野研究者の出会いの場をどうやって作るかが課題である。学会と並んで、自由闊達な議論のできる場の構築も必要である。

臨床検体の確保

- ・ナノテク・材料分野の研究者にとっては、研究用の臨床検体などの試料の確保が課題になっている。入手すること自体の難しさに加え、倫理委員会の承認に時間がかかることや、バイオセーフティなどの問題をクリアすることが課題である。

ワクチン原料の製造能力

- ・世界で新型コロナのワクチン開発が進んでいるが、日本には mRNA ワクチンや DNA ワクチンの原料を大量に GMP 製造して供給することが可能な企業が存在しない。海外では医薬品メーカの水平分業が進んでいるが、日本のメーカは垂直分業、すなわち自前主義でやってきたことが一因といえる。パンデミックにおいて国民に行き渡るだけの量のワクチンをどうやって迅速に作るか、国として備えるための戦略が必要である。

【研究データに関する課題】

FAIR データ化

- ・2020年3月16日に、米国ではホワイトハウスから新型コロナウイルスに関わる研究のデータセットを機械可読にするようにと要請が出された。これまでに日本でもオープンサイエンスの観点でデータを FAIR (Findable、Accessible、Interoperable、Reusable) にしようという議論はおこなわれてきたが、現状はそこまでいっていない。研究開始時にコンセンサスを取り、メタデータの形式の統一化などを図る必要がある。

ビッグデータの処理・保存

- ・ビッグデータの扱いは大きな問題である。たとえば「富岳」で計算結果として出てくるデータ量は「京」の数百倍もあり、どうやって処理するか、どこに保存するかは急務の課題になっている。

データベース、バイオデータ

- ・データの整理やデータベースには予算が付きにくく、運営資金が手薄になっている。地味な領域だが、メインの研究と一緒に進めていかないと立ち行かなくなる恐れがある。
- ・新型コロナ感染症の発症や重症化の要因を議論する上で、ウイルス側、宿主側ともにゲノム情報の重要性が認識されている。また、ゲノムだけではなく、メタボロームやトランスクリプトームなどのビッグデータを使って解析していくシステムが発達しているが、日本はデータベースの継続的運用を可能とする体制が確立されていないことが問題になっている。
- ・バイオデータベースの保存・公開の方針が国内で統一されていない。府省を超えて一つに集約する仕組みを作る必要がある。
- ・バイオデータの質の担保は難しい問題。どのような実験条件で、どのような計測がなされたものであるのか、データが取られたときの状況を克明に、責任をもって示すことが

極めて重要である。

【求められる施策・取り組み】

持続的取り組み・迅速な対応を可能にする枠組み

- ・感染症は今回の新型コロナに限らない。感染症対策をいかに持続的にやっていくか、長期戦略でとらえる必要がある。一方で、新型コロナ危機のような大きな出来事があったときに、目的に向けて研究者が迅速に集合し、対応することが可能な枠組みを用意しておくことも必要である。

異分野融合研究へのファンディング

- ・論文1報あたりの共著者数の増加に現れているように、年々、研究は複雑化が進み、複数分野の研究者からなるチームを作ることが必要になっている。しかし、学際的・異分野融合チームを率いる能力のある研究者が、実際にそのような研究を提案しようとする、ピアレビューの壁にぶつかる。ピアレビューというシステムは interdisciplinary な研究分野の評価には上手く機能しないということが「Nature」や「Science」でも指摘されており、米国ではその問題を解決する横断的なファンディングをおこなうプライベートファンデーションが活躍しつつある。日本の場合は JST の ERATO や、最近始まった稲盛財団の InaRIS フェローシップなどがあるが、まだ十分とはいえず、異分野融合に特化した予算体系が必要である。

国際連携

- ・米国では NIH が、がん研究に対して Cancer Nanotechnology Platform というプラットフォームをつくり、米国内の約 20 か所でプログラムを推進し、がん研究者、臨床医とナノテクノロジー研究者の協力が進んだ。また、Physical Science-Oncology Network という物理科学系の研究者とがん研究者のネットワークも作られた。将来 NIH が感染症ナノテクノロジープラットフォームのようなものを作る可能性も考えられ、日本も米国と連携を図ることを考える必要もあろう。

産学連携

- ・パンデミックのような緊急事態に産学連携研究で取り組むには、知財の問題で揉めることがないようにコンソーシアムを作ることが有効と考えられる。その際、知財に関するルール作りを研究がスタートする前に行っておくことが重要である。

付録

付録 1. 開催趣旨・プログラム

開催趣旨

ナノテクノロジー・材料分野は物理学、化学、生物学を横断し、原子分子レベルでの観測や構造形成・機能発現などを通して、物質科学や材料技術、デバイス技術などを進展させ、さらには異分野の融合を促進しつつ進化する技術分野です。CRDS では 2019 年 3 月に、ナノテクノロジー・材料分野における世界各国の国家計画、投資戦略、研究ポテンシャル、技術進化、産業動向、重要な研究開発領域を含む俯瞰報告書（CRDS-FY2018-FR-03）を発行しました。この俯瞰報告書は、CRDS が政策立案コミュニティおよび研究開発コミュニティとの継続的な対話を通じて把握した研究開発の大きな流れを、研究開発戦略立案の基礎資料とすることを目的として、CRDS の視点からまとめたものになります。各分野における研究開発の方向性や主要な研究開発領域、さらに国際的なわが国のポジションを把握するのに役立つものとして、また、複数分野にまたがる新しい切り口からの研究開発戦略を立案することにも役立つことを期待しています。当該分野の動向を深く知りたいと考える政策決定者、行政官、企業人、大学・独法関係者、また、研究者にとっても、自身の専門分野を超えた範囲の状況を知る上で有益な資料となることを期待しています。

2019 年発行のナノテクノロジー・材料分野の俯瞰報告書では、32 の重要領域について研究開発状況や国際比較を取り纏めています。さらなる調査・検討が必要な領域や、研究動向の変化・進展のきざしなどから新たに検討対象とすべき領域があると認識しています。そこで、昨年度から今年度にかけて、いくつかの領域に注目して調査しワークショップを計画・実施しています。

本ワークショップは、上記の経緯に加え、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の克服に向けた喫緊の対策に迫られる世界的状況下、ポストコロナの新時代を見据えてナノテクノロジー・材料分野が新興感染症対策能力の持続的強化という観点でいかに貢献し得るか、研究開発の動向を俯瞰し検討することを目的に計画しました。貢献が期待されるナノテクノロジー・材料技術として、例えば血液中に存在する極微量のウイルスを検出可能なナノデバイスや、新型コロナウイルスに対するワクチンとして期待される RNA ワクチンを実現する上で重要なナノ粒子による核酸送達技術などが挙げられます。また、物質・材料とウイルスの相互作用解明、抗ウイルス効果をもたらす材料・表面処理技術、遠隔治療を実現するロボティクスなども感染予防の観点から重要です。本ワークショップでは、これら関連する研究開発の動向を広く俯瞰するとともに、COVID-19 を始めとする新興感染症に対する対策能力が強化されたポストコロナの新時代に向けて、今後ナノテクノロジー・材料分野において戦略的に取り組むべき研究開発課題について議論します。その際、ナノテクノロジー・材料分野の専門家だけでなく、ライフサイエンス・医療分野の専門家も交えて議論を深めることで、新たな研究開発の方向性を見出すことを目指します。

なお、本ワークショップは非公開ですが、本ワークショップの内容はワークショップ報告書として取りまとめるとともに、CRDS 俯瞰報告書 2021 年版にエッセンスを反映する予定です。また、CRDS における戦略立案に活用するとともに、各界における施策立案等に活用いただくことを念頭に置いています。

プログラム

(敬称略)

日時：2020年7月12日（日）9:00-16:30、18日（土）9:30-15:30

場所：オンライン会議（Zoom）にて開催

（JST 関係者および希望者）TKP 市ヶ谷カンファレンスセンター ホール 3F

オーガナイザー 曾根純一（CRDS）

コーディネータ 玉野井冬彦（CRDS）

第1部（7月12日 午前）

9:00-9:05 開会挨拶 曾根純一（CRDS）

9:05-9:15 趣旨説明 玉野井冬彦、荒岡礼（CRDS）

テーマ1. 将来の医療基盤技術を生むナノテク・材料（各発表15分+質疑10分）

9:15-9:40 「mRNA ナノワクチン実用化に向けた核酸送達技術の開発」

片岡一則（ナノ医療イノベーションセンター）

9:40-10:05 「AI とナノテクで新型コロナの重症バイオマーカーを探せ」

合田圭介（東京大学、UCLA、武漢大学）

10:05-10:30 「Nano-targeted Therapy of Cancer and Corona-induced Pneumonia with Compact Laser Accelerator / X-ray Source」

田島俊樹（カリフォルニア大学アーバイン校）

10:45-11:30 議論・課題抽出・小まとめ ファシリテータ：玉野井冬彦（CRDS）

第2部（7月12日 午後）

テーマ2. 診断・ウイルス検出・感染予防を革新するナノテク・材料

（各発表15分+質疑10分）

2-1. ウイルス検出・診断デバイス

13:10-13:35 「バイオチップ、進化分子工学による検査システム」

伊藤嘉浩（理化学研究所）

13:35-14:00 「グラフェン トランジスタによるウイルスの超高感度検出」

松本和彦（大阪大学）

14:00-14:25 「デジタルバイオ分析法によるオンサイト検出の可能性と課題」

野地博行（東京大学）

2-2. 物質や光を活用したウイルス対策・関連技術

14:50-15:15 「ウイルスを高効率で分離するナノ構造膜」

加藤隆史（東京大学）

15:15-15:40 「光とナノ材料の抗ウイルス作用」

立間徹（東京大学）

15:50-16:30 議論・課題抽出・小まとめ ファシリテータ：玉野井冬彦（CRDS）

第3部（7月18日 午前）

9:30-9:35 挨拶 曾根純一（CRDS）

9:35-9:45 趣旨説明・1日目の振り返り 玉野井冬彦、荒岡礼（CRDS）

テーマ3. 未来医療に向けた最先端科学技術の展開（各発表15分＋質疑10分）

9:45-10:10 「量子技術・ナノテクノロジーによるポストコロナに向けた未来医療開拓」

馬場嘉信（名古屋大学・QST）

10:10-10:35 「シミュレーション・AI駆動型創薬」

奥野恭史（京都大学）

10:35-11:00 「遠隔ロボット手術」

川嶋健嗣（東京大学）

11:15-12:00 議論・課題抽出・小まとめ ファシリテータ：玉野井冬彦（CRDS）

第4部（7月18日 午後）

13:30-13:40 論点整理

玉野井冬彦（CRDS）

13:40-15:25 総合討論

ファシリテータ：玉野井冬彦（CRDS）

論点：1) 感染症対策能力強化の観点からナノテク・材料分野に期待される役割

- ・短期／長期に取り組むべき技術的課題
- ・ナノバイオシステムの構築へ
- ・求められる融合・連携

2) 研究を迅速に進めるサポート体制

3) 海外との連携・交流をどう進めるか

4) 産業化への展望

5) 俯瞰図の更新

15:25-15:30 閉会挨拶

曾根純一（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)

招聘者

(発表者)

- ・伊藤 嘉浩 理化学研究所伊藤ナノ医工学研究室 主任研究員
- ・奥野 恭史 京都大学大学院医学研究科 教授
- ・片岡 一則 (公財)川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター センター長／
東京大学未来ビジョン研究センター 特任教授
- ・加藤 隆史 東京大学大学院工学系研究科 教授
- ・川嶋 健嗣 東京大学大学院情報理工学系研究科 教授
- ・合田 圭介 東京大学大学院理学系研究科 教授／UCLA 教授／武漢大学 教授
- ・田島 俊樹 カリフォルニア大学アーバイン校 教授
- ・立間 徹 東京大学生産技術研究所 教授
- ・野地 博行 東京大学大学院工学系研究科 教授
- ・馬場 嘉信 名古屋大学未来社会創造機構ナノライフシステム研究所 所長／
量子科学技術研究開発機構 (QST) 量子生命科学領域 領域長
- ・松本 和彦 大阪大学産業科学研究所 特任教授

(コメンテータ)

- ・秋永 士朗 アキュルナ株式会社 代表取締役社長
- ・立川 愛 国立感染症研究所 室長
- ・津本 浩平 東京大学大学院工学系研究科 教授

JST-CRDS ナノテクノロジー・材料ユニット

- ・曾根 純一 上席フェロー
- ・宮下 哲 フェロー・ユニットリーダー
- ・赤木 浩 フェロー
- ・荒岡 礼 フェロー
- ・大山みづほ フェロー
- ・永野 智己 総括ユニットリーダー・JST 研究監
- ・馬場 寿夫 フェロー
- ・福井 弘行 フェロー
- ・眞子 隆志 フェロー
- ・渡邊 孝信 フェロー
- ・伊藤 聡 特任フェロー／計算科学振興財団 チーフコーディネーター

- ・ 岩本 敏 特任フェロー／東京大学生産技術研究所 教授
- ・ 川合 知二 特任フェロー／大阪大学産業科学研究所 招へい教授
- ・ 佐藤 勝昭 特任フェロー／東京農工大学 名誉教授
- ・ 清水 敏美 特任フェロー／産業技術総合研究所 名誉リサーチャー
- ・ 玉野井冬彦 特任フェロー／京都大学物質・細胞統合システム拠点 教授
- ・ 本間 格 特任フェロー／東北大学多元物質科学研究所 教授
- ・ 八巻 徹也 特任フェロー／量子科学技術研究開発機構高崎量子応用研究所
上席研究員

関係府省・機関

- ・ 登内 敏夫 内閣府政策統括官（科学技術・イノベーション担当）付 政策企画調査官
- ・ 馬場 大輔 内閣府政策統括官（科学技術・イノベーション担当）付 企画官
- ・ 木全 修一 内閣府政策統括官（科学技術・イノベーション担当）付 上席政策調査員
- ・ 小川 浩司 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
専門官
- ・ 片山 郁文 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
学術調査官
- ・ 中払 周 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
- ・ 野瀬 雅文 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
文部科学調査員
- ・ 五十嵐猛朗 文部科学省研究振興局研究振興戦略官付 主任
- ・ 福士 珠美 日本医療研究開発機構研究開発統括推進室 主幹
- ・ 有沢 俊一 物質・材料研究機構経営企画部門 部門長
- ・ 佐藤 隆博 量子科学技術研究開発機構量子ビーム科学部門研究企画部 研究統括
- ・ 秦野 歳久 量子科学技術研究開発機構量子ビーム科学部門研究企画部 研究統括
- ・ 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
- ・ 小野 雄平 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
- ・ 永井 良憲 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
- ・ 中村 大輝 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 職員
- ・ 峯岸美有子 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 職員

JST

- ・ 後藤 吉正 理事
- ・ 佐伯 浩治 理事
- ・ 島津 博基 CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー・ユニットリーダー

- ・ 辻 真博 CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
- ・ 中村 輝郎 CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
- ・ 宮藺 侑也 CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
- ・ 山原 恵子 CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
- ・ 日江井純一郎 CRDS 科学技術イノベーション政策ユニット フェロー
- ・ 鈴木ソフィア沙織 CRDS 企画運営室 調査役
- ・ 林部 尚 CRDS 企画運営室 調査役
- ・ 大濱 隆司 研究プロジェクト推進部 部長
- ・ 金子 博之 戦略研究推進部 部長
- ・ 鈴木 貴仁 戦略研究推進部 課長
- ・ 保田 睦子 戦略研究推進部 調査役
- ・ 中村 武広 戦略研究推進部 課長代理
- ・ 箕口 滋 戦略研究推進部 副調査役
- ・ 庄司 真理子 未来創造研究開発推進部 調査役
- ・ 濱里 史明 未来創造研究開発推進部 主任調査員
- ・ 市村 通朗 産学連携展開部 主任調査員

■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
宮下 哲	フェロー・ユニットリーダー
赤木 浩	フェロー
荒岡 礼	フェロー
大山みづほ	フェロー
永野 智己	総括ユニットリーダー・JST 研究監
馬場 寿夫	フェロー
福井 弘行	フェロー
眞子 隆志	フェロー
渡邊 孝信	フェロー
伊藤 聡	特任フェロー
岩本 敏	特任フェロー
川合 知二	特任フェロー
佐藤 勝昭	特任フェロー
清水 敏美	特任フェロー
玉野井冬彦	特任フェロー
本間 格	特任フェロー
村井 眞二	特任フェロー
八巻 徹也	特任フェロー

※お問い合わせなどは下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2020-WR-05

俯瞰ワークショップ報告書

ナノテクノロジー・材料分野 区分別分科会

「ナノテク・材料研究が実現する新興感染症対策能力の持続的強化
～ポストコロナ時代を見据えて～」

令和 3 年 2 月 February 2021

ISBN 978-4-88890-698-2

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

E-mail crds@jst.go.jp

<https://www.jst.go.jp/crds/>

©2021 JST/CRDS

許可無く複写／複製を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.

