

## 研究主幹総評および領域活動概要

### I. 評価の概要

対象領域：戦略的国際共同研究プログラム（**SICORP**）

日本-シンガポール共同研究「細胞の動的計測・操作を可能にするバイオデバイスの技術基盤の開発」

対象期間：2016年1月～2019年3月

### II. 研究主幹総評

日本とシンガポールの間で「物理学の機能的応用」分野における共同研究を強化することによって、革新的な科学技術開発と国際的な研究成果につながる長期的な協力関係を築くことを目的として、**JST** とシンガポール科学技術研究庁 (**A\*STAR, Agency for Science, Technology and Research**) との間で 2009 年に協力覚書を締結し、戦略的国際科学技術協力推進事業 (**SICP**) のもとで、2009 年及び 2011 年に 2 回の公募をおこなってきた。その後、2014 年に再締結した協力覚書に基づき、本プログラム (**SICORP**) では、第 3 回公募テーマとして、「細胞の動的計測・操作を可能にするバイオデバイスの技術基盤の開発 (バイオデバイス)」に関する研究課題について、日本とシンガポールの研究者による共同研究公募を実施した。25 件の提案が寄せられ、日本側とシンガポール側で個別書面審査をおこない、日本とシンガポール双方の審査結果を持ち寄って合同選考会議を開催した。選考にあたっては、本プログラムの趣旨に合致しているかどうか、日本とシンガポールが対等に寄与して明確な相乗効果を伴う研究成果が期待されるかどうか等について議論した。その結果、両国の評価が共に高かった以下の 3 課題を採択した。採択課題はそれぞれ、人工細胞を利用したバイオセンサー、細胞内で働く力を観測する顕微鏡システム、神経細胞を近赤外光で操作するナノデバイス、を開発することを目的とするものである。

採択された課題は以下の通りである。

1. 「細胞信号伝達機構を模倣した人工細胞系バイオセンサーの開発」
2. 「細胞の自己組織化のメカニクスを可視化する新しい光学プラットフォームの開発」
3. 「神経細胞を近赤外光操作するバイオ・ナノデバイスシステムの開発」

課題 1. 本研究課題は、高感度な物質検出系として機能する人工細胞を構築することを目的として、両国研究者が協力して実施した。日本側が、細胞外の受容体と細胞内応答として発光するシステムの作製を分担し、一方シンガポール側が、核や小胞体などを持たず、脂質膜とタンパク質発現系だけを有する人工細胞の作製を分担した。日本側は、これまでのタンパク質立体構造に関する豊富な知識と経験にもとづいて、様々なタンパク質の立体構造を分割し組み合わせることにより、特定の物質を受容すると細胞内で発光するシステムを作製した。シンガポール側が、このシグナル伝達-発

光システムを人工細胞で発現させて、目的とする機能を有する人工細胞の構築に成功した。これによって、バックグラウンド(ノイズ)が高い環境中でも、目的とする物質を、従来よりも高感度かつ選択的に検出・定量することができるデジタル検出系デバイスの開発へと大きく前進した。

課題 2. 本研究課題は、生きた細胞内における分子運動をナノスケールで計測すると同時に、細胞表面の歪の大きさと方向・分布を計測する新しい光学システムを開発することを目的として、両国研究者が協力して実施した。日本側が独自開発した、細胞内空間位置と時間を超高分解能で測定する顕微鏡(SDSRM)に改良を加えて、高感度化した第 2 世代顕微鏡を開発した。これにシンガポール側が開発した世界有数の能力を持つ牽引力顕微鏡を融合した。さらに両国が独自に開発したレーザー微細焼灼装置を融合して、新しい顕微鏡システムを開発した。シンガポール側がこれらの顕微鏡システムを利用して取得した線虫初期胚の細胞極性因子 PAR 複合体(細胞の非対称分裂をもたらすタンパク質複合体)の細胞膜上の非対称分布化の時間分割画像データを、日本側が定量的理論モデルによって解析して、線虫胚の前後軸極性を決定する細胞内メカニクスの数理モデルの構築に成功した。また、胚発生に必要とされる 91 種のタンパク質を蛍光標識した線虫株を樹立した。これらの線虫の胚発生を本顕微鏡システムで画像解析すると、胚発生における自己組織化を制御している細胞内メカニクスの研究が大きく進展すると期待される。

課題 3. 本研究課題は、電極を用いた電気刺激に代えて、組織透過性の高い近赤外線でも頭部を照射することによって、脳の深部にある特定の神経細胞を刺激するナノデバイス(アップコンバージョン-オプトジェネティクスシステム)を開発・実現することを目的として、両国研究者が協力して実施した。日本側は、遺伝子組換え技術を利用して、可視光を受容すると細胞膜の脱分極(刺激)を生ずる光受容チャネルタンパク質(ロドプシン)を特定の脳神経細胞で発現するラットの系統を作製した。このラットの脳を摘出して、青色光(可視光)を照射したところ、ロドプシンを発現している神経が興奮した(オプトジェネティクスを実現した)。一方シンガポール側は、近赤外線を可視光に変換するランタニド化合物のナノ粒子を開発した(アップコンバージョンを実現した)。日本側が開発したラット系統は、任意の神経細胞でロドプシンを発現するラット系統を作出することができ、オプトジェネティクス研究における幅広い利用が期待されることから、ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(NBRP-Rat)に寄託された。

#### 本領域全体としての評価

本領域課題では、両国の研究者がインターネットのテレビ会議や電子メールを活用して、互いに研究の進行状況を報告し、問題点について議論をおこなった。さらに、問題点の解決策を見出すために、研究代表者や研究分担者が相手国へ行き、両国の研究者が立ち会って、共に実験をした。その過程で、立ち会った研究者の経験と知恵に基づいて問題解決して、当初の目的を達成したことを評価したい。近い将来、拡張現実や仮想空間などの情報手段が発達しても、実験科学においては、若手研究者が相手国に滞在して共に研究を実施することが、国際共同研究において相乗効果を産

むだけでなく、若手研究者の育成という面においても重要であることを再認識させた。

表：各チームの主な成果（研究期間中に国際論文誌、査読付き国際会議論文に発表された論文数と特許出願数）

日本側研究代表者名 【研究期間】	論文数			特許 出願数
	共著	日本 単独	相手国 単独	
上田 宏 【2016年1月～2019年3月】	1	6	0	6
大浪 修一 【2016年1月～2019年3月】	1	21	13	0
八尾 寛 【2016年1月～2019年3月】	0	17	10	0

西岡孝明 京都大学 名誉教授

### III. 領域活動概要

時期	活動
2014年10月	JSTとA*STARの間でSICORP共同研究公募に向けた協力覚書を締結
2015年1月	JST-A*STAR合同ワークショップ“Development of Fundamental Technology for Biodevices Enabling Dynamic Analysis and Control of Cells”をシンガポールにおいて開催
2015年3月	公募開始
2015年6月	公募締め切り
2015年12月	採択課題決定
2016年1月	日本側研究支援開始
2019年1月	国内成果報告会をJSTにおいて開催
2019年3月	日本側研究支援終了

以上