

国際共同研究事業（ICORP）における
平成 25 年度追跡評価結果について

戦略研究推進部
研究評価グループ

国際共同研究事業（ICORP）における研究プロジェクトの追跡評価を実施したので報告する。なお、この評価は「戦略的創造研究推進事業（社会技術研究開発及び先端的低炭素化開発を除く。）の実施に関する規則」に基づき実施したものである。

1. 対象研究プロジェクトおよび評価報告書

平成 20 年度終了の下記 2 プロジェクト

■ナノ量子導体アレープロジェクト（研究期間：平成 15 年 3 月～20 年 3 月）

共同研究相手国：英国

共同研究相手機関：ケンブリッジ大学

研究総括：青野 正和（物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 拠点長）

Mark Welland（ケンブリッジ大学工学部 教授/IRC in Nanotechnology ディレクター）

評価報告書：ナノ量子導体アレープロジェクト追跡評価報告書

■超分子ナノマシンプロジェクト（研究期間：平成 14 年 12 月～20 年 3 月）

共同研究相手国：米国

共同研究相手機関：エール大学

研究総括：難波 啓一（大阪大学 大学院生命機能研究科 教授）

May Macnab（エール大学 リサーチファカルティ）

故 Robert Macnab（エール大学 分子生物物理・生物化学部 教授）

評価報告書：超分子ナノマシンプロジェクト追跡評価報告書

2. 評価委員

ナノ量子導体アレープロジェクト（研究総括：青野 正和）

塚田 捷 委員長 東北大学 原子分子材料科学高等研究機構 事務部門長・特任教授

栗原 和枝 委員 東北大学 原子分子材料科学高等研究機構 教授

齊木 幸一朗 委員 東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授

平川 一彦 委員 東京大学 生産技術研究所 教授

藤原 聡 委員 日本電信電話(株) 物性科学基礎研究所 量子電子物性研究部 部長

超分子ナノマシンプロジェクト（研究総括：難波 啓一）

石島 秋彦 委員長 東北大学 多元物質科学研究所 教授

本間 道夫 委員 名古屋大学 大学院理学研究科 教授

西坂 崇之 委員 学習院大学 理学部物理学科 教授

伊藤 博康 委員 浜松ホトニクス(株) 筑波研究所 所長代理

3. 評価の進め方

JST 事務局による各研究プロジェクトについての追跡調査実施

↓

追跡調査に基づき追跡評価用資料を作成

↓

評価委員選定・委嘱

↓

書面評価

↓

追跡評価委員会開催(研究総括からのヒアリング)

↓

評価委員会による追跡評価報告書（案）作成

↓

追跡評価報告書（案）の元・研究総括への送付（事実確認・意見等）

↓

追跡評価報告書の確定

↓

業務運営会議／理事会議報告

↓

JST ホームページにて公開

4. 資料

ナノ量子導体アレープロジェクト 追跡評価用資料

超分子ナノマシンプロジェクト 追跡評価用資料

(独)科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
ICORP
ナノ量子導体アレープロジェクト
追跡評価用資料

研究総括：青野正和

2013年8月

目次

要旨	1
1. プロジェクトの概要	1
2. プロジェクト終了から現在に至る状況	1
3. プロジェクト成果の波及と展望	3
第1章 プロジェクトの概要	5
1.1 研究期間	5
1.2 プロジェクト発足時における科学技術や社会の背景	5
1.3 プロジェクトの目的	5
1.4 研究組織	6
1.4.1 ナノ量子導体研究グループ(茨城県つくば市)	6
(1)多探針計測研究サブグループ	6
(2)クロスバー配列研究サブグループ	7
(3)ナノ加工技術研究サブグループ	7
(4)デバイス加工研究サブグループ	7
1.4.2 有機薄膜研究グループ(大阪府吹田市:大阪大学大学院工学研究科)	7
1.5 プロジェクト提案の独創性	7
1.6 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義	8
(1)多探針走査トンネル顕微鏡によるナノ量子導体の量子伝導度測定	8
(2)フラーレンC ₆₀ 分子の可逆的重合・脱重合現象の発見とその制御技術	8
(3)原子スイッチのクロスバー構造形成技術	9
(4)原子スイッチの素子作製プロセス・集積化技術	9
(5)STM誘起発光によるスピン計測技術	10
(6)ポリジアセチレンナノワイヤーの電気伝導メカニズムの解明	11
1.7 研究活動や研究者間の交流状況及び国際共同研究の意義と効果	11
1.7.1 研究交流	11
1.7.2 研究者の交流	12
(1)研究者の派遣と技術交流	12
(2)シンポジウム開催による研究交流	12
(3)その他の交流活動	12
1.7.3 国際共同研究の意義と効果	12
第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況	14
2.1 各研究テーマの現在の状況	14
2.1.1 調査方法	14
(1)競争的研究資金の獲得状況	14
(2)論文の発表状況	14
(3)特許の出願・登録状況	14

(4) 招待講演	15
2.1.2 競争的研究資金の獲得状況	15
2.1.3 論文の発表状況	18
(1) プロジェクト期間中の発表論文	18
(2) プロジェクト終了後の発表論文	19
2.1.4 特許の出願・登録状況	22
2.1.5 招待講演	26
2.1.6 各研究テーマの現在の状況のまとめ	26
(1) 多探針走査トンネル顕微鏡によるナノ構造体の特性解明	27
(2) 原子スイッチを用いたプログラマブル集積回路への応用研究	28
(3) 原子スイッチ原理応用の3端子型アトムトランジスター	29
(4) 個々の有機分子に導電性高分子を一本ずつ配線する方法の開発	30
2.2 プロジェクトメンバーの活動状況	30
2.2.1 調査方法	30
(1) 受賞状況	30
(2) プロジェクト参加研究者の動静	30
2.2.2 受賞状況	31
2.2.3 プロジェクトメンバーの動静	32
2.2.4 プロジェクトメンバーの活動状況のまとめ	32
第3章 プロジェクト成果の波及と展望	34
3.1 科学技術への波及と展望	34
3.1.1 科学技術への波及事例	34
3.1.2 科学技術への波及のまとめ	34
3.1.3 今後の展望	35
3.2 社会経済への波及と展望	35
3.2.1 社会経済への波及事例	35
(1) マスコミによる注目	35
(2) 応用研究プロジェクトの発足	37
3.2.2 社会経済への波及のまとめ	38
3.2.3 今後の展望	38
引用文献	40

要旨

1. プロジェクトの概要

「ナノ量子導体アレープロジェクト」の目的は、ナノスケールにおいて現れる独特な材料特性、特に量子伝導特性を有効に利用して、そのような特性をもつナノスケールの構造ユニットが適切なアレー(整列構造)、あるいはネットワーク(網目構造)を構成するときに見られる新しい機能を開拓し利用することである。より具体的には、量子伝導特性を示すナノスケールの構造(ナノ量子導体)のアレーやネットワークに、記憶や演算の機能を持たせることを意図している。

これらの目的を果たす上で、ナノスケールでの構造構築、加工、化学修飾を行うための高度なファブリケーション技術、およびナノスケールでの電氣的、光学的、磁氣的特性やデバイス機能などを測定するための高度なキャラクタリゼーション技術も必要となる。これには、日英双方のグループが有する独自の最先端の技術を駆使して臨んだ。日本側(研究総括：青野正和拠点長 独立行政法人物質・材料研究機構(NIMS)国際ナノアーキテクトニクス(MANA)研究拠点)は金属クラスターや有機分子のナノ量子導体を中心に、ナノ量子導体研究グループ(茨城県つくば市)と有機薄膜研究グループ(大阪府吹田市：大阪大学大学院工学研究科)の2つのグループを構成し、英国側(Mark Welland 教授 ケンブリッジ大学ナノサイエンスセンター)はカーボンナノチューブのナノ量子導体を中心に国際共同研究を進めた。

プロジェクト終了時点で、以下のように主な成果が報告されている。

- (1) 多探針走査トンネル顕微鏡によるナノ量子導体の量子伝導度測定
- (2) フラーレン C_{60} 分子の可逆的重合・脱重合現象の発見とその制御技術
- (3) 原子スイッチ(固体電気化学反応により金属原子架橋の形成と消滅を制御して動作させる)のクロスバー構造形成技術
- (4) 原子スイッチの素子製造プロセス・集積化技術
- (5) STM 誘起発光によるスピン計測技術
- (6) ポリジアセチレンナノワイヤーの電気伝導メカニズムの解明

2. プロジェクト終了から現在に至る状況

プロジェクトメンバーがプロジェクト終了後に獲得した競争的研究資金プロジェクトは 24 に上る。研究総括の MANA 拠点長の青野正和は、JST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-ドイツ研究交流「低温多探針 STM による磁性ナノ構造のスピン依存電子輸送に関する研究」を獲得し、多探針計測サブグループ研究員であった MANA ナノシステム構築ユニットの長尾忠昭は、科学研究費補助金(以下「科研費」)若手研究(S)「低次元金属ナノ材料のアーキテクトニクスと赤外プラズモン」を獲得し、さらに JST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-ドイツ研究交流「原子スケールプラズモニクスとナノ電磁場制御」を進めた。クロスバー配列研究サブグループ研究員であった長谷川剛は、科研費基礎研究(B)「原子スイッチの多機能化に関する研究」を獲得し、また CREST「次世代エレクトロニクスデバイスの創出に関する基礎材料・プロセス研究領域」「3 端子型原子移動不揮発性デバイス『アトムランジスター』の開発」、JST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-イギリス研究交流「不揮発性アトムランジスターを用いた低消費電力ロジックシステム」、ならびに科研費基礎研究(B)「原子移動型素子を用いたニューロン動作に関する研究」

を開始する等、原子スイッチ研究を発展させた実用化研究および基礎研究を進めている。

プロジェクト期間中の発表論文は英文論文 80 件、和文論文 23 件(終了報告書記載)、プロジェクト終了後のプロジェクトメンバーの発表論文は 297 件であった(プロジェクトと関連の薄い論文は除外している)。累積被引用論文数推移を見ると、プロジェクト期間中、プロジェクト終了後ともに、ほとんど変わらず増加しており、平均被引用数も約 19 件(2003~2012 年)と多い。

特許出願は、プロジェクト期間中に 15 ファミリー、終了後に 48 ファミリーと積極的に特許出願を行っており、国際出願もプロジェクト期間中に 12 ファミリー、終了後に 26 ファミリーと多い。このうちプロジェクト期間中の出願では、現在 11 ファミリーが登録となっており、残りも 3 ファミリーが審査中で、登録率も高くなっている。この他に日本で登録確定が出ているが登録前のものが 3 件ある。プロジェクト終了後の出願は 48 ファミリーであるが、現在 2 ファミリーが登録となっており、審査中が 17 ファミリーある。出願人には原子スイッチ関係で日本電気株式会社(以下「NEC」)が多数出願しており、実用化へ向けた開発が進んでいることがうかがえる。

本プロジェクトの目的より展開された主な 3 つのテーマの現在の概況を以下に示す。

(1) 多探針走査トンネル顕微鏡によるナノ構造体の特性解明

青野正和は、JST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-ドイツ研究交流「低温多探針 STM による磁性ナノ構造のスピン依存電子輸送に関する研究」を 2007 年 12 月にスタートし、スピン偏極電流の増感に成功し、磁性分子の識別を可能にするラマン散乱測定を開発する等の成果を上げている。その中で多探針 AFM で 4 本の探針をすべて原子間力顕微鏡プローブとして機能させ、4 探針原子間力顕微鏡(quadruple-probe AFM, QP-AFM)を開発し、絶縁基板(SiO_2)の上のグラフェン薄片について 4 探針法で 4 方向の電気抵抗測定を行い電気伝導率 $2.42 \pm 0.20 \text{ k } \Omega / \text{sq}$. を得たと報告¹した。

(2) 原子スイッチを用いたプログラマブル集積回路への応用研究

原子スイッチの研究開発は、トンネル電子を利用すれば混合伝導体の固体電気化学的な現象をナノ領域で制御できることを見出したことに由来する。NEC 基礎・環境研究所のメンバーは研究を継続し、超低電圧デバイス技術研究組合(LEAP)において 3 端子型で定電圧動作が可能な、2V プログラミングで 10 年以上の保持を可能とした原子スイッチを開発(IEDM2011 発表)し、さらに、65nm の CMOS 上に集積化や 32x32 クロスバースイッチ、3x3 プログラマブルロジックセルアレイの機能検証に成功したと発表(VLSI2012)している²。動作電圧および信頼性の点でも実用化に向けて大きく前進したことがうかがえる。

(3) 原子スイッチ原理応用の 3 端子型アトムトランジスター

クロスバースイッチ研究メンバーを中心に CREST 「3 端子型原子移動不揮発性デバイス『アトムトランジスター』の開発」を獲得し(2009 年~2012 年)、絶縁体として酸化チタン(Ta_2O_5)を、絶縁体中を移動する金属として銅(Cu)ないし銀(Ag)を利用し、ゲート電圧領域の選択により、揮発性と不

¹ T.Nakayama et al., Adv. Mater. 24(2012)1675.

² 「第 2 回超低電圧デバイスプロジェクト成果報告会」LEAP、2012 年 12 月 19 日より、「原子移動型スイッチを用いた超低電圧・不揮発デバイス」、<http://www.leap.or.jp/2012yokosyu2.pdf>

揮発性の2種類のオン状態を実現できるとしている(第34回応用物理学会優秀論文賞2012年)³。将来の低消費電力ロジックおよび不揮発性ロジックへの応用を想定している。

招待講演数の多さからも、青野正和 MANA 拠点長が創出した研究分野が、世界的な広がりをもって拡大していることは明白である。2010年ファイマン賞の受賞という形で、同プロジェクト活動による科学技術への波及が極めて大きいことが示された。また、若手の人材育成および国際共同研究の推進についての貢献も特筆に値し、独創性あふれる若手研究者の確保・育成、世界のナノテク拠点を繋ぐネットワーク構築等での貢献している。プロジェクト終了時と比べ、職位が判明した25名中約半数の11名がキャリアアップしている。

3. プロジェクト成果の波及と展望

本プロジェクトにおける学術的な新発見として注目されるのは、「原子スイッチ」を質的に発展させ、エレクトロニクスデバイス創製に繋げるための各種の技術開発が推進されたことである。プロジェクト期間内の成果論文で、累積被引用数1位、2位いずれも原子スイッチの実用化へ向け世界に先駆けた研究成果である。この研究は NEC による製品実用化計画のスタートなど、産業界へも大きなインパクトを与えた。

プロジェクト終了後の論文においては、累積被引用数1位、2位のいずれも ICORP プロジェクトによるナノ構造体の物性評価研究の成果を、ナノ電子光学材料の開発・評価領域へ展開した研究である。このようなナノ領域の機能評価等における電子光学材料研究開発等への功労者として、2009年に MANA の関口隆史が、「多次元 Electron Beam Induced Current (EBIC) 解析によるシリコン系材料・素子の機能評価」により電気科学技術奨励会より電気科学技術奨励賞を受賞した。先端評価技術で、今後もナノ材料研究へ貢献していくことが期待される。

本プロジェクトは、独創的なナノスケールの特性評価・解析法による新規なナノ物質材料開発において実績を残してきたが、後続の応用研究や企業との共同研究で革新的なナノデバイスとその応用製品に繋がる成果が出始めている。原子移動型スイッチによる「今までにない、小面積・低消費電力・高性能プログラマブルロジック」応用研究の進捗⁴は、その一例である。この他にも、化学的ハンダづけ(共有結合の形成)による2端子型ナノ配線の作成技術、3端子型原子スイッチ(アトムトランジスター)、たった1つの素子で複雑なシナプス活動を実現する神経形態学的コンピュータネットワーク回路に向けた研究等、将来の革新的なデバイス実現の可能性を示す研究成果が報告されている。これらの成果の中には、その応用の将来性から一般紙・地方紙にも取り上げられたトピックスが複数ある。

本プロジェクト総括であった青野正和やその主要メンバーは、NIMS の MANA を中心に活動しており、基盤技術と応用のバランスを保ちながら、MANA を拠点として本分野の研究を進展させていくことを目指している。また、MANA は、本技術分野で国際共同研究事業の拠点としての高度な技術的役割も果たしている。

³ T. Hasegawa, Y. Itoh¹, H. Tanaka, T. Hino, T. Tsuruoka, K. Terabe, H. Miyazaki, K. Tsukagoshi, T. Ogawa, S. Yamaguchi, and M. Aono, “Volatile/Nonvolatile Dual-Functional Atom Transistor”, Appl. Phys. Express 4 (2011) 015204

⁴ 「低炭素社会を実現する超低電圧デバイスプロジェクト成果報告会」、(第2回2012年)より、「原子移動型スイッチを用いた超低電圧・不揮発デバイス」、<http://www.leap.or.jp/seikahoukokukai.html>

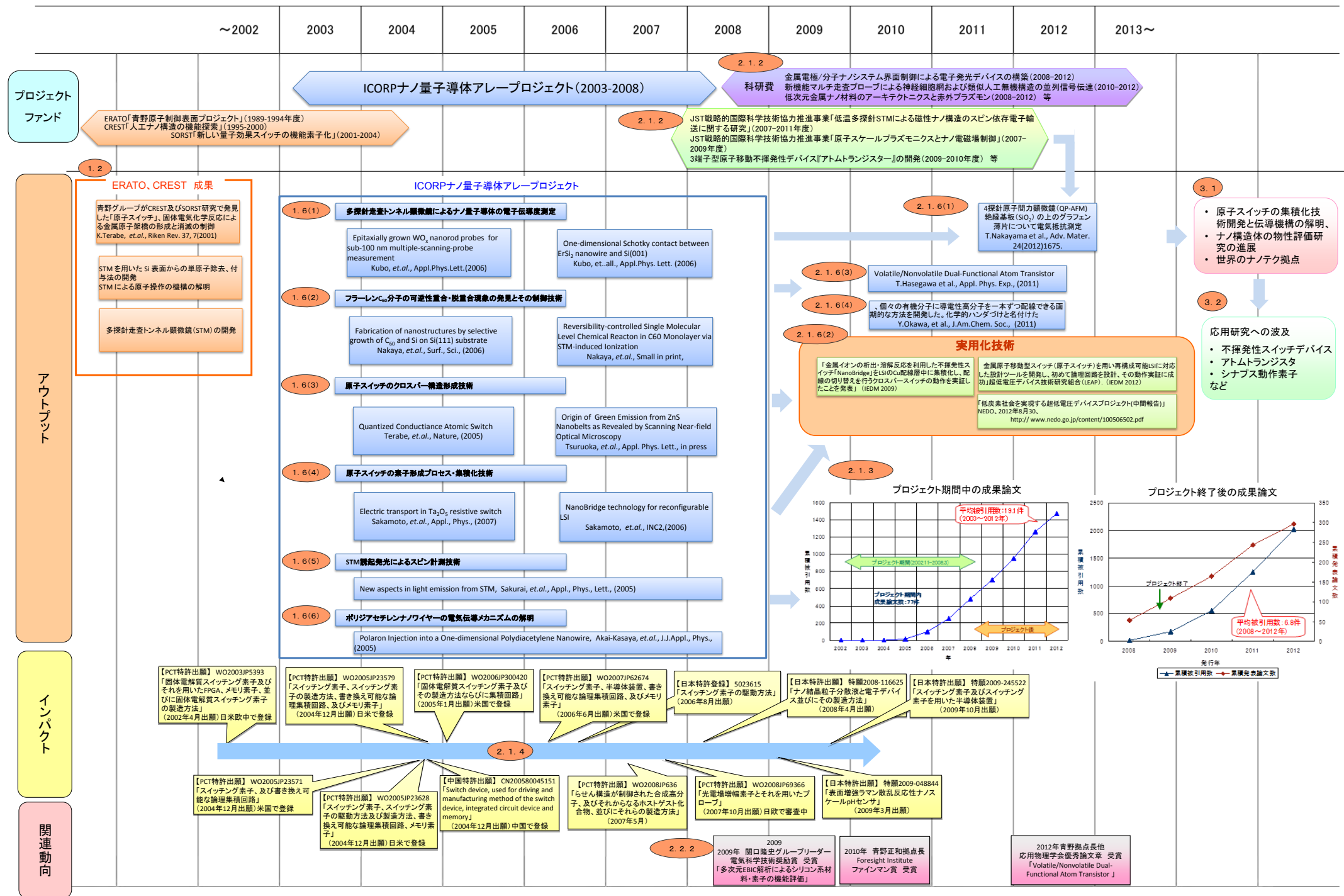


図 ナノ量子導体アレプロジェクトの展開状況(まとめ図)

第1章 プロジェクトの概要

本調査の対象である、ICORP「ナノ量子導体アレープロジェクト」の概要を以下に示す。

1.1 研究期間

2003年3月～2008年3月

1.2 プロジェクト発足時における科学技術や社会の背景

今日のコンピューター技術の基本であるシリコン半導体デバイスは、この約50年間に微細化と高集積化において目覚ましい発展を遂げ、今日の情報化社会を生み出す原動力となった。しかし、現在の半導体デバイスの微細化と高集積化は、間もなく技術的にも原理的にも限界を迎えることが知られており、異なる原理で動作する超微細なナノデバイスを開発して新しいナノエレクトロニクスの世界を切り開くことが急務となっている。実用的な半導体デバイス開発の世界的指針であるITRS(International Technology Roadmap for Semiconductor)においても、新しい動作原理に基づくナノデバイスが重要な一分野として取り上げられ、デバイスの性能やサイズに加え、製造コストやそれらナノデバイスを実現するための材料に関する踏み込んだ検討がなされている。すなわち、ナノデバイス研究は、基礎研究のフェーズから実用化研究へのフェーズに足を踏み入れることになった。

これを後押しするかのごとく、この20年ほどの間に、ナノスケールの材料や素子についての研究は著しく進歩した。これらの進歩は、走査型トンネル顕微鏡をはじめとする評価ツール、トップダウン方式やボトムアップ方式の様々な加工ツール、理論的シミュレーションのための計算手法等の発展によってもたらされたものである。今後の10年間に、これらの道具はより洗練され、物理から医学にわたる様々な科学分野およびエレクトロニクスからバイオテクノロジーにわたる広範な工学分野において、それらの発展と相互の融合に大いに利用されると指摘されている。

本プロジェクトに参加した英国側のケンブリッジ大学ナノサイエンスセンターのMark Welland教授のグループは、英国におけるナノサイエンス、ナノテクノロジーに関する研究において指導的な役割を果たしており、走査型プローブ技術などの計測法、ナノスケールでの表面構造、ナノデバイスの基礎、機械工学、化学、材料、物理学、バイオテクノロジーなどに跨る学際的な研究などにおいて、顕著な業績を上げている。一方、日本側グループも、多探針走査プローブ顕微鏡の開発と応用をはじめとして、ナノサイエンスとナノテクノロジーの広範な分野において独創性の高い研究を推進してきた。本国際共同研究プロジェクトでは、これら日英のグループがそれぞれの知識と経験を出し合って、原子や分子を自在に扱い、その機能を発現させることで、新しいコンピューター・エレクトロニクスの開発に挑戦しようというものである。

1.3 プロジェクトの目的

本プロジェクトの「ナノ量子導体」とは、ナノメートル程度の寸法をもち、したがってその中では量子効果が支配的な、電気を通す導体を意味する。例としては、1次元細線、すなわち金属や金属的化合物の細線、カーボンや他の物質のナノチューブ、様々な有機高分子鎖、DNA、その他の細線構造をもつ生体物質、あるいは0次元構造、たとえば原子クラスター、半導体量子ドット、機能性分子、超分子、等々がある。これらのナノ量子導体は、互いに適切な相互作用をもたせて

集積することによって、すなわち「アレー」にすることによって、現状をはるかに凌駕する高密度メモリや、新規なアルゴリズムのコンピューター・アーキテクチャーを実現できる可能性がある。

すなわち、本研究の目的を端的に言えば、ナノスケールにおいて現れる独特な材料特性、特に量子伝導特性を有効に利用して、そのような特性をもつナノスケールの構造ユニットが適切なアレー(整列構造)、あるいはネットワーク(網目構造)を構成するときに見られる新しい機能を開拓し利用することである。より具体的には、量子伝導特性を示すナノスケールの構造(ナノ量子導体)のアレーやネットワークに、記憶や演算の機能を持たせることを意図している。それによって、新しい型のコンピューター・アーキテクチャーの開発を目指す。

また、これらの目的を果たす上では、ナノスケールでの構造構築、加工、化学修飾を行うための高度なファブリケーション技術、およびナノスケールでの電氣的、光学的、磁氣的特性やデバイス機能などを測定するための高度なキャラクタリゼーション技術も必要となる。これには、日英双方のグループが有する独自の最先端の技術を駆使して臨む。例えば、日本のグループでは、ナノ量子導体の電気特性の直接測定を可能にする「多探針走査トンネル顕微鏡(ナノテスター)」を世界に先駆けて開発しており、英国のグループは、世界最小線幅の加工技術に加え、カーボンナノチューブ並みに細い金属ナノロッドの作製技術を世界に先駆けて開発している。

本プロジェクトでは、独自に開発してきた原子・分子操作技術、ならびに、計測・評価技術、さらには世界最先端の微細加工技術を駆使して、次世代を担うナノエレクトロニクスの基礎・基盤技術を確立することを目標とする。

1.4 研究組織

本プロジェクトでは、日本側(青野正和研究総括：独立行政法人物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点(MANA) 拠点長)は金属クラスターや有機分子のナノ量子導体を中心に、英国側(Mark Welland 教授 ケンブリッジ大学ナノサイエンスセンター)はカーボンナノチューブのナノ量子導体を中心に、それらのアレーに関する研究を進めた。日本側においては、ナノ量子導体研究グループ(茨城県つくば市)と有機薄膜研究グループ(大阪府吹田市：大阪大学大学院工学研究科)の2つのグループを構成し、ナノ量子導体研究グループは、さらに多探針計測研究サブグループ(独立行政法人物質・材料研究機構：以下「NIMS」)、クロスバー配列研究サブグループ(NIMS)、ナノ加工技術研究サブグループ(NIMS)、デバイス加工研究サブグループ(日本電気株式会社(以下「NEC」)基礎・環境研究所)の4つのサブグループに分けて研究を進めた。

1.4.1 ナノ量子導体研究グループ(茨城県つくば市)

(1) 多探針計測研究サブグループ

多探針走査プローブ顕微鏡の技術を駆使し、個々のナノ量子導体の電気伝導度の測定、ナノ量子導体間の連結抵抗の測定、ナノ量子導体のネットワーク回路の電気特性の測定、および必要とされる技術開発を進めた。具体的には、カーボンナノチューブ、ErSi₂ ナノワイヤー、DNAをはじめとする様々なバイオマテリアルなどの1次元物質の電気伝導度の測定や、走査型トンネル顕微鏡技術を駆使したC₆₀分子の重合に関する研究を進めた。また、多探針走査プローブ顕微鏡による測定に用いるための金属酸化物ナノロッド探針の開発も進め、従来の計測装置では直接測定が不

可能であった物理量の計測等を可能にした。

(2) クロスバー配列研究サブグループ

原子クラスターのようなナノ量子導体の量子伝導特性の計測、ナノ量子導体を連結してネットワーク化するための技術開発、特にクロスバー構造によってネットワーク化するための技術開発、ならびにネットワーク回路の電気特性の理論的研究を行った。具体的には、電子・イオン混合導電体を用いた原子スイッチのクロスバー構造の開発と、それを応用した回路構造の開発、ナノアイランドで構成された原子スイッチをアレー化して新しいネットワーク回路を構成するための技術開発、有機分子ナノワイヤーを用いたクロスバー構造や新規ナノデバイスの開発を進めた。

(3) ナノ加工技術研究サブグループ

ナノ量子導体を連結するための有機・無機ナノワイヤーの構築、ナノ量子導体とナノワイヤーとの接続、ナノワイヤーと外部配線との接続など、ナノ量子導体ネットワーク回路網の構築にとって必要な各種加工法の研究とその特性評価を行った。具体的には、ナノ細線とマクロな配線との接続に関する研究、新規ナノ量子導体アレーの開発と、その電氣的、光学的特性評価の研究、ならびにそれを実現するための装置開発を行い、有機分子によるナノ量子導体の研究では、新規構造の単分子素子開発とその特性評価を進めた。

(4) デバイス加工研究サブグループ

原子クラスターのようなナノ量子導体を用いた実用デバイス(たとえば、不揮発性のランダム・アクセス・メモリー、将来の期待が大きいフィールド・プログラマブル・デバイスなど)の開発に関する研究を行った。具体的には、ナノ量子導体として固体電解質中の金属ブリッジを利用した素子の集積化を目指し、デバイス化基本技術の開発と、集積化プロセス基本技術開発を行った。特に、実用化を目指す観点から、シリコン集積回路へ導入するための材料、素子構造、プロセスの開発を、信頼性評価を行いながら進めた。

1.4.2 有機薄膜研究グループ(大阪府吹田市：大阪大学大学院工学研究科)

ナノ量子導体としての有機分子、ナノ導体ワイヤーとしての重合高分子鎖、柔らかい絶縁薄膜としての有機薄膜など、有機物質の電気伝導と絶縁特性に関する研究を進めた。具体的には、有機導体薄膜および一次元有機導体アレーの特性評価と、それを用いたデバイス作製に関する研究、量子導体アレーのクロスバー構造に最適な保持有機薄膜の開発、生体分子の機能発現を利用したデバイス開発とその特性評価に関する研究を進めた。

1.5 プロジェクト提案の独創性

本プロジェクトでは、ナノスケールにおいて現れる独特な量子伝導特性を有効に利用して、量子伝導特性を示すナノスケール構造(ナノ量子導体)のアレーやネットワークに記憶や演算の機能を持たせることを意図している。このために日英双方が有する独自の最先端技術、すなわち日本側はナノ量子導体の電気特性の直接測定を可能にする世界に先駆けて開発した多探針走査トンネル顕微鏡(MP-STM)等による評価・計測技術や独自に開発してきた原子・分子操作技術を、英国側

は世界に先駆けて開発したカーボンナノチューブ並みに細い金属ナノロッドの作製技術および世界最小線幅の加工技術を駆使する。それによって生み出される新たなナノスケール構造体により、新しいコンピューター・アーキテクチャーの実現に資するデバイス等の開発を目指すという挑戦的な研究である。

1.6 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義

プロジェクト終了時点で、以下のように主な成果が報告されている。

(1) 多探針走査トンネル顕微鏡によるナノ量子導体の量子伝導度測定

青野正和グループの得意とする多探針走査プローブ顕微鏡(MP-SPM)を主体としたナノ量子導体(金属シリサイド細線やカーボンナノチューブ(CNT))の量子伝導度測定を行なった¹⁾。カーボンナノチューブ(CNT)の電気抵抗を2探針STMを用いて測定し、その探針間距離が約450 nm以下では電気抵抗が距離に依らないこと、またそれ以上では、距離の増加とともに電気抵抗も増加することを見出し、弾道的(バリスティック)電気伝導現象を観測したと結論している。プロジェクトの事後評価報告では「この興味深い研究は、その解釈についてはより詳細な検討が必要であると考えられる」「実際、この実験で観測された電気抵抗値は、弾道的伝導にしては一桁以上も大きい。これはSTM探針とCNT間の接触抵抗によるものと推論されるが、理論計算による解釈を行うことで、この研究のさらなる理解が深まることを期待したい」とコメントされている。

(2) フラーレンC₆₀分子の可逆的重合・脱重合現象の発見とその制御技術

C₆₀分子薄膜(例えば3分子層の薄膜)において、走査トンネル顕微鏡を用いて局所的に電圧をかけると、その極性に依存して上下のC₆₀の間に可逆的に重合・脱重合反応を生じさせ得るということが発見された²⁾。またこの技術を用いて、非常に高密度(200Tbit/inch²)の記録を達成した。この記録密度は、現行の縦型磁気記録メディアの限界とされる数百Gbit/inch²と較べて、数百倍に相当し、将来メモリ応用の可能性がある。

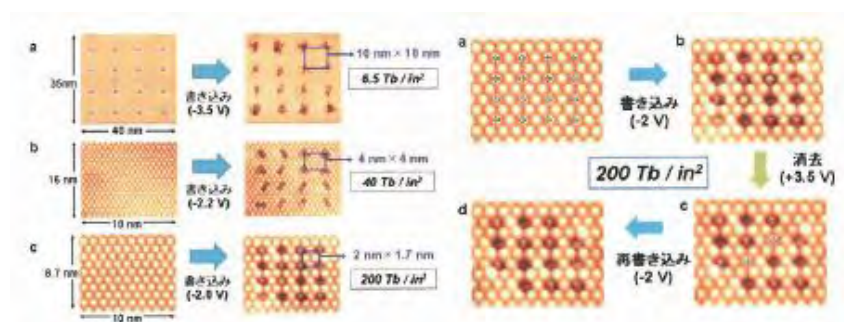


図 1-1 4x4 格子点状に配列した局所重合パターンの構築例(左)

200Tbit/inch²での書き込み(重合)・消去(脱重合)例(右)

(出典:「ナノ量子導体アレープロジェクト」研究終了報告書)

(3) 原子スイッチのクロスバー構造形成技術

青野正和グループが CREST「人工ナノ構造の機能探索」(1995 年～2000 年) および SORST「新しい量子効果スイッチの機能素子化」(2001 年～2004 年)の研究を行う中で発見した「原子スイッチ(固体電気化学反応により金属原子架橋の形成と消滅を制御して動作させる)」について、この要素をクロスバー配列構造に構築することで、新しい演算回路の構築を目指した研究に取り組んできた。

電極間の約 1 nm の間隙を如何に作製するかがキーポイントであるが、予め 1 nm 厚さの銀薄膜を硫化銀ワイヤーと白金ワイヤーの交点に作り込んでおき、素子作製後に、固体電気化学反応によって銀薄膜を除去する方法を開発した³⁾。金ナノワイヤーに正の電圧を印加して固体電気化学反応を誘起、ナノワイヤー間の銀原子を硫化銀ナノワイヤー中に固溶させる。これにより、自動的に 1 nm の間隙をナノワイヤー間に作製することが出来る。この結果、一般的な微細加工装置を用いた原子スイッチの集積化が可能になったとしている。

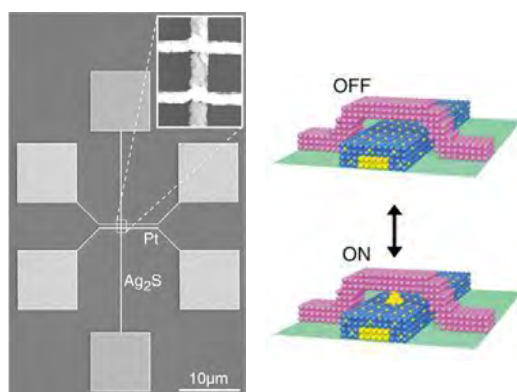


図 1-2 クロスバー構造の電子顕微鏡写真とその原理図

(出典：JST ホームページ、プレスリリース 2005 年 1 月 6 日

「究極のナノデバイス「原子スイッチ」を開発し実用化にも目途」)

(4) 原子スイッチの素子作製プロセス・集積化技術

ナノ量子導体アレーの実用デバイスの開発を目的として、固体電解質中で起こる電気化学反応と原子移動に基礎をおく原子スイッチの素子化・集積化を行うために必要な、素子作製プロセス、加工技術、集積化技術の開発を行なった。プログラマブルロジックを高性能・低コスト化するためのスイッチとして原子スイッチを応用するには課題がある。ロジック信号によりスイッチの抵抗状態が変化しないように、スイッチング電圧はロジック電圧より高い必要がある。また、スイッチング時の電流削減も課題である。

高スイッチング電圧化は、イオン伝導体として酸化物材料(酸化タンタル Ta_2O_5)を用いることで達成した。また、硫化銀や硫化銅に比べて構造の安定性が高く、現在のシリコンテクノロジーとの相性もよい Ta_2O_5 を採用しロジック回路に用いる場合、 Ta_2O_5 を使った原子スイッチは 10 年以上という寿命予測を見積もった。

スイッチングの電流削減には、3 端子原子スイッチ構造を考案し、ソースとドレインの間における金属ブリッジの生成と消滅の制御をゲート電圧によって行う。この間接的な制御方式にする

ことにより、オン・オフの制御電圧を上げられことを示した⁴⁾。

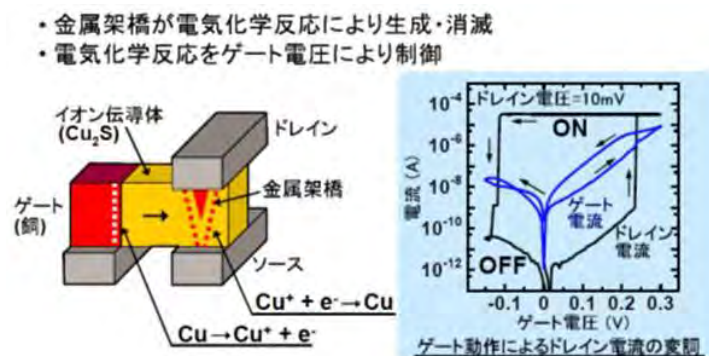


図 1-3 3 端子原子スイッチの構造と、ゲート電圧によるドレイン電流の変調及びスイッチング時のゲート電流
 (出典：JST ホームページ、プレスリリース 2005 年 12 月 5 日
 「金属イオンの析出・溶解を利用した超小型スイッチの 3 端子化に成功」)

原子スイッチの特徴を維持しながら、応用に沿った要求特性の実現に迫っている。応用・実用化を志向するデバイス加工研究サブグループ(NEC 基礎・環境研究所)と基本技術を開発することを志向する研究グループとの連携で進められた。

(5) STM 誘起発光によるスピン計測技術

機能性の高いナノアレー素子の局所特性を調べる目的で、走査型トンネル顕微鏡 (STM) の探針から入射したトンネル電子の非弾性散乱に伴う発光を検出する STM 誘起発光技術をさらに改良し、原子・分子の軌道対称性を検出可能な手法、局所的なスピン検出可能な手法を開発した⁵⁾。

図 1-4 に示す GaAs (110) 表面にトンネル入射した電子は、スピン偏極していないため、右回りの円偏光と左回りの円偏光の強度が等しい。この表面に数 nm の鉄を蒸着すると、試料の表面で電子のスピンが偏極されるために、非対称な強度分布を持つ円偏光が生成される。つまり、スピン偏極度が変化したことが分かる。したがって、表面のスピン偏極の情報を STM の空間分解能で得ることができる。

これらの計測技術は、ナノアレー素子を構成する部品の局所的なユニークな情報を得る有用な手法である。

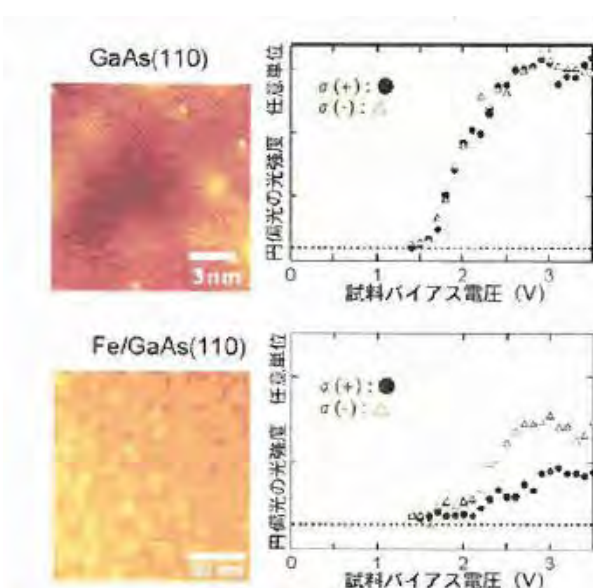


図 1-4 試料の STM 像と円偏光強度の試料バイアス電圧依存性
 (出典：「ナノ量子導体アレープロジェクト」研究終了報告書)

(6) ポリジアセチレンナノワイヤーの電気伝導メカニズムの解明

有機薄膜研究グループ(大阪府吹田市：大阪大学大学院工学研究科)は、有機導体薄膜および一次元有機導体アレーの特性評価と、それを用いたデバイス作製に関する研究、量子導体アレーのクロスバー構造に最適な保持有機薄膜の開発、生体分子の機能発現を利用したデバイス開発とその特性評価に関する研究を進めてきた。

ポリジアセチレンナノワイヤーの構築と電荷注入の研究では、HOPG 上に作製したポリジアセチレン単分子鎖に対して STS 測定を行ったところ、一次元 π 共役系のバンド構造として典型的な特異点を持つ電子状態が観察された⁶⁾。

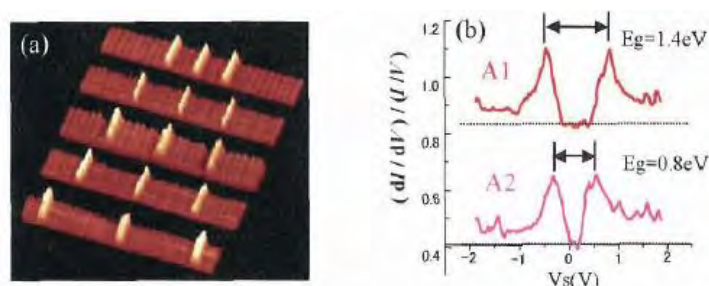


図 1-5 (a)鎖間距離を制御して作製された PDA 鎖の STM 像、(b)PDA 鎖の STS スペクトル

(出典：「ナノ量子導体アレープロジェクト」研究終了報告書)

さらにポリジアセチレン分子鎖への電荷注入を自由に制御することに成功し、特に高電界印加時には分子鎖が一次元的な高導電性状態すなわち金属状態への転移を示唆する結果を得た。

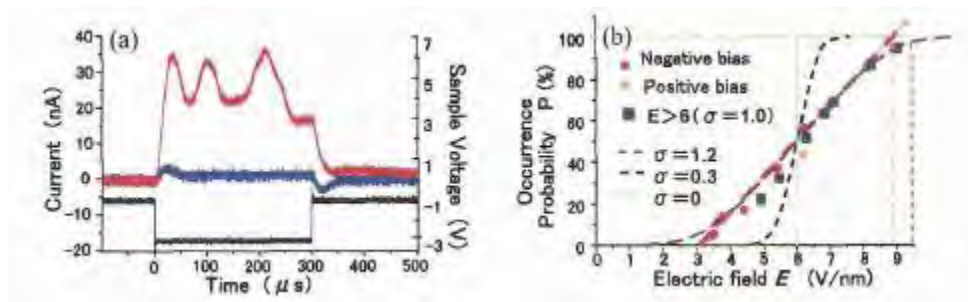


図 1-6 (a)バイアス電圧印加時の特異電流 (b)特異電流発生確率の電界強度依存分布

(出典：「ナノ量子導体アレープロジェクト」研究終了報告書)

また、ポリジアセチレン薄膜の導電率を直接計測するため、独立駆動 2 探針 STM による計測を行い、主鎖に沿った一次元電気伝導特性、及びその導電率が従来報告よりも 5 桁も高いことを突き止め、ポリジアセチレンの導電性分子鎖としての高いポテンシャルを確認した。

1.7 研究活動や研究者間の交流状況及び国際共同研究の意義と効果

1.7.1 研究交流

英国側グループが持つナノステンシル技術を日本側に導入し、多探針走査トンネル顕微鏡を用

いた一次元ナノワイヤーや有機分子導体アレーなどの特性評価を実現した。また、金属を内包したカーボンナノチューブなどの一次元ナノワイヤーを英国側グループが作製し、日本側の多探針走査トンネル顕微鏡で特性評価を行うことにより双方の得意分野を活かした共同研究を行なった。

1.7.2 研究者の交流

(1) 研究者の派遣と技術交流

日本側より2度に渡り研究者をケンブリッジ大学ナノサイエンスセンターへ派遣滞在させ、ナノワイヤー作成方法・測定技術の交流、銀充填カーボンナノチューブの電気伝導測定の技術交流と実験を行なった。

また、英国側より3度に渡り研究者をMANAへ派遣し、Ag内包カーボンナノチューブの作成と室温AFM観察、低温STM計測、ナノチューブ内包型新物質相の探索実験を実施した。

(2) シンポジウム開催による研究交流

研究交流会として2005年11月18日にナノ量子導体アレープロジェクトの中間シンポジウム(55名参加)を、2007年11月21日には終了シンポジウム(140名参加)を日本側で開催し、研究報告やポスターセッションによる研究交流会を実施した。

(3) その他の交流活動

本プロジェクトの枠内ではないが、国際共同研究活動の一環として青野総括およびWelland総括が中心となって、毎年夏に日英交互に開催する「第1回日英ナノテクノロジー・サマースクール(1st Japan-UK Nanotechnology Students' Summer School)」が、2004年に独立行政法人物質・材料研究機構(NIMS)と英国ケンブリッジ大学の2機関で始まりスタートした。英国と日本の大学院生がナノテクノロジーの研究成果を相互に報告・議論しあうことによって、最先端の知識を共有し相互理解を深める機会を与える活動となったことは、非常に重要な取り組みである。なお、2008年の第5回から米国のUCLAカリフォルニアナノシステム研究所(CNSI)が加わり、3機関での「日米英ナノテクノロジー学生サマースクール」となり発展的に実施されている。

1.7.3 国際共同研究の意義と効果

日英双方が有する独自の最先端技術を駆使して研究開発を進めるために、国際共同研究国際プロジェクトの発足と共に両者が正式に相互協力し、互いに研究者を派遣して技術の習得や共同実験を進めたことにより、その補完的な協力関係を強化し展開することができるようになった。結果的に、このプロジェクトは国際共同研究として日本のグループが主導的な立場で研究を進めて、大きな研究成果を得た良い例になっている。

後続のプロジェクトでも、JST戦略的国際科学技術協力推進事業として、

1. 日本ードイツ研究交流「原子スケールプラズモニクスとナノ電磁場制御」(2007年度開始)
2. 日本ードイツ研究交流「低温多探針STMによる磁性ナノ構造のスピン依存電子輸送に関する研究」(2007年度開始)
3. 日本ードイツ研究交流「固体電解質原子スイッチ動作における電荷移動と交換に関する研究」(2008年度開始)

4. 日本－イギリス研究交流「不揮発性アトムトランジスタを用いた低消費電力ロジックシステム」(2011年度開始)

など、数多くの国際共同研究が続いている。

第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況

プロジェクト研究成果の進展やプロジェクトに関連した研究者の現況を明らかにするため、プロジェクトメンバーの獲得した競争的研究資金、論文発表状況、特許出願・登録状況、受賞、動静、招待講演などを調査した。なお、論文及び特許については、プロジェクト期間中の発表論文、出願特許についても、プロジェクト終了後の状況(論文の被引用状況、出願特許の審査・登録状況等)を調査した。また、競争的研究資金の獲得状況は、プロジェクト期間中に開始されて、プロジェクト終了後も存続した競争的研究資金も対象とした。

2.1 各研究テーマの現在の状況

2.1.1 調査方法

プロジェクトメンバー全員を対象として、プロジェクトの研究内容に関連した競争的研究資金の獲得状況、論文の発表状況、特許の出願・登録状況、招待講演を調査し、獲得した競争的研究資金の評価報告書(中間、事後)、終了報告書等や関連する総説、論文等と併せて、各研究テーマの現在の状況をまとめる。下記(1)～(4)に調査方法の概要を記す。

(1) 競争的研究資金の獲得状況

プロジェクトメンバー全員を対象とし、調査対象者(プロジェクトメンバー)が研究の代表者となっていて、研究内容が ICORP プロジェクトの研究内容に関連しており、かつ研究費総額 1 千万円/件以上の研究資金に限定した。

競争的研究資金の獲得状況については、下記の Web サイトの調査を行った。

- ・調査対象者の所属する研究室や本人の Web サイトの調査
- ・競争的研究資金の担当機関の Web サイト内、データベース検索
担当機関としては、内閣府の競争的資金制度一覧⁵等を参考とした
- ・補助的に Google 等の検索サイトの検索

(2) 論文の発表状況

プロジェクト期間内の論文は、プロジェクトの終了報告書に成果論文として記載されている論文とした。プロジェクト終了後の関連論文は、プロジェクト終了後にプロジェクトメンバー(終了報告書記載)が発表した(終了報告書に in press 等として記載されているものは除く)、プロジェクトの研究に関連した原著論文とした。

- ・使用データベース
Scopus(エルゼビア社)

(3) 特許の出願・登録状況

プロジェクト期間内の特許は、プロジェクトの終了報告書の成果リスト記載特許とした。プロジェクト終了後の関連特許は、プロジェクト終了後にプロジェクトメンバー(終了報告書記載)が発明者となっている、プロジェクトの研究に関連した特許とした。

⁵ <http://www8.cao.go.jp/cstp/compefund/12ichiran.pdf>

- ・使用データベース

日本特許：CKSWeb(中央光学出版社)、海外特許：Thomson Innovation(トムソン・ロイター社)

(4) 招待講演

プロジェクトメンバーのプロジェクト終了後の招待講演実績を、調査対象者の所属する研究室や本人のWebサイトを調査し、講演タイトルから本調査対象のプロジェクトと関連の薄いものや、プロジェクトの終了報告書記載のものを除外し、招待講演実績とした。

2.1.2 競争的研究資金の獲得状況

プロジェクトメンバーがプロジェクト終了後に獲得した競争的研究資金を表2-1に示す。

MANA 拠点長の青野正和は、JST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-ドイツ研究交流「低温多探針 STM による磁性ナノ構造のスピン依存電子輸送に関する研究」研究代表者として、本プロジェクトの成果を引き継いで研究を発展させ、スピン検出低温多探針システムを完成させることによりスピン偏極電流の増感に成功し、磁性分子の識別を可能にするラマン散乱測定を開発する等の成果を上げている。

多探針計測サブグループ研究員であった MANA ナノシステム構築ユニットナノシステム光学グループリーダーの長尾忠昭は、科研費若手研究(S)「低次元金属ナノ材料のアーキテクニクスと赤外プラズモン」を獲得し、さらに JST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-ドイツ研究交流「原子スケールプラズモニクスとナノ電磁場制御」研究代表者として、1 nm 幅のシリコン上の金属細線においてプラズモン検出に成功し、赤外分光法により原子スケールの金属細線の金属的電子状態と赤外プラズモンとの関係を発見する等の、原子スケール金属材料におけるプラズモン現象の解明を進める成果を上げている。

クロスバー配列研究サブグループ研究員であった MANA アソーシエートディレクターの長谷川剛は、科研費基礎研究(B)「原子スイッチの多機能化に関する研究」を獲得し、また CREST「次世代エレクトロニクスデバイスの創出に関する基礎材料・プロセス研究領域」「3 端子型原子移動不揮発性デバイス『アトムトランジスター』の開発」においてゲート電極から金属原子(イオン)を供給しソース/ドレイン電極をショートさせることで高い ON/OFF 比を実現するアトムトランジスターを開発している。さらに JST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-イギリス研究交流「不揮発性アトムトランジスターを用いた低消費電力ロジックシステム」、ならびに科研費基礎研究(B)「原子移動型素子を用いたニューロン動作に関する研究」を開始する等、原子スイッチ研究を発展させた実用化研究および基礎研究を進めている。

上記をはじめ、研究費総額1千万円/件以上の競争的研究資金の獲得は24件あった。これらを計12名が獲得している。

以下にプロジェクトメンバー別に件数を示す。なお()内はプロジェクトでの職位である。

- ・青野正和(研究総括)：1件(科研費)
- ・中山知信(グループリーダー)：1件(科研費)
- ・赤井恵(研究員)：3件(科研費2件、さきがけ1件)
- ・長尾忠昭(研究員)：2件(科研費1件、戦略的国際科学技術協力推進事業1件)
- ・長谷川剛(研究員)：5件(科研費2件、戦略的国際科学技術協力推進事業2件、CREST1件)

- ・寺部一弥(研究員)：1件(科研費)
- ・佐久間芳樹(研究員)：2件(科研費)
- ・大川祐司(研究員)：2件(科研費)
- ・鶴岡徹(研究員)：2件(科研費)
- ・若山裕(研究員)：1件(科研費)
- ・桑原祐司(研究員)：2件(科研費)
- ・齋藤彰(研究員)：3件(科研費2件、さきがけ1件)

上記以外に、プロジェクトメンバーによる比較的少額(1千万円/件未満)の競争的研究資金の獲得は20件あった。計14名が獲得している。

表 2-1 プロジェクトの競争的研究資金獲得状況

競争的研究資金	名称	予算額 (億円)	研究 代表者	研究年度															
				2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
ICORP	ナノ量子導体アレープロジェクト	総額：8.6	青野正和																
1	科研費 基盤研究(A)	総額：0.5	中山知信																
2	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	総額：0.6	赤井恵																
3	科研費 基盤研究(B)	総額：0.2	赤井恵																
4	科研費 若手研究(S)	総額：1.2	長尾忠昭																
5	科研費 基盤研究(B)	総額：0.2	長谷川剛																
6	科研費 基盤研究(B)	総額：	長谷川剛																
7	科研費 特定領域研究	総額：0.5	寺部一弥																
8	科研費 基盤研究(B)	総額：0.2	佐久間芳樹																
9	科研費 基盤研究(B)	総額：0.2	佐久間芳樹																
10	科研費 基盤研究(B)	総額：0.1	大川祐司																
11	科研費 基盤研究(A)	総額：	大川祐司																
12	科研費 基盤研究(B)	総額：	鶴岡徹																
13	科研費 基盤研究(B)	総額：	若山裕																
14	科研費 基盤研究(B)	総額：0.2	桑原祐司																
15	科研費 基盤研究(S)	総額：	桑原祐司																
16	科研費 基盤研究(B)	総額：0.2	齋藤彰																
17	科研費 基盤研究(B)	総額：0.2	齋藤彰																
18	JST さきがけ 研究領域：構造制御と機能	総額：0.3~0.4	赤井恵																
19	JST 戦略的国際科学技術協 力推進事業 日本-ドイツ研 究交流	総額：0.1~0.2	長尾忠昭																
20	JST 戦略的国際科学技術協 力推進事業 日本-ドイツ研 究交流	総額：0.1~0.2	青野正和																
21	JST 戦略的国際科学技術協 力推進事業 日本-ドイツ研 究交流	総額：0.1~0.2	長谷川剛																
22	JST CREST 次世代エレクトロ ニクスデバイスの創出に資する 革新材料・プロセス研究	総額：	長谷川剛																
23	JST 戦略的国際科学技術協 力推進事業 日本-イギリス 研究交流	総額：0.1~0.2	長谷川剛																
24	JST さきがけ 研究領域：界面の構造と制御	総額：0.3~0.4	齋藤彰																

上記プロジェクトの研究概要	
1	多探針走査プローブ顕微鏡技術(MSPM)と高機能ナノプローブ技術を駆使して神経細胞網の刺激と応答、すなわち信号伝達の計測手法の確立と、神経細胞網を模倣した人工無機構造の構築を目指し、これまでに、MSPMで探針数が4本以上でも探針相互の位置関係の把握と調整が容易な新しい動作モードと専用ソフトウェアを開発した。また、大気中や真空中のみならず液中においても安定にAFM動作する、MSPMに最適な形のプローブを開発した。神経細胞模倣の人工無機構造に関連して、オクチチオフェン分子による自己組織構造形成過程や、その形状が神経細胞の樹状突起と類似するカーボンナノホーン凝集体の特性を調査した。
2	平坦電極にリンクした高配向導電性高分子超薄膜内での電荷輸送特性において、分子内電子反発効果を示す特性を見出した。有機/金属界面効果の解明研究では固体表面に吸着した芳香族分子からのSTM発光を確認し、表面プラズモン共鳴による分子発光メカニズムを明らかにした。また有機EL素子開発研究において有機半導体内に金属微粒子を埋め込み、著しい発光増強を確認し、素子応用に成功した。また誘電体表面のアルカリ金属修飾によるベンタセン分子の凝集形状制御を行い、ロッド状ベンタセン結晶の作製に成功した。
3	有機FETをサブマイクロメートル領域まで短チャネル化することによる、有機FETとしては未踏のMHz-GHz領域の高スイッチング周波数特性をもつ超高速応答有機デバイスの作成を目標とし、具体的には、有機FETの短チャネル化に伴う性能劣化の原因及びその克服方法を明らかにし、有機FETのスイッチング周波数測定方法の開発を目指す。
4	原子スケールプラズモンの研究により、主に赤外帯域で高い性能を持つセンシング法や、エネルギー・環境材料の可能性を探ることを目標とし、サイズ、次元性、化学組成を変えた様々な材料での振る舞いを系統的に明らかにした。これまでに、原子ワイヤ、ナノディスクのアンテナ共鳴などの発見・解明などを行い、これらの知見・経験を基盤に赤外センシングの研究を進め、DNAアプタセンシングによる疾患の原因酵素の高感度検出などに成功した。
5	固体電気化学反応を用いて電極間での金属原子架橋の形成と消滅を制御して動作する原子スイッチの多機能化を目指し、一定の入力信号が到達するまでは素子内部に入力情報を蓄え、一定の入力信号が到達して初めて出力動作をする学習機能や、電源オフと同時に初期状態に戻る揮発性動作と、電源オフでも状態を保持する不揮発性動作の選択動作の開発に成功した。
6	未公開
7	ナノスケールでのイオンの移動を制御することによって生じるナノ現象の探索とそれを利用した新規ナノデバイスの開発を目指し、イオン伝導体ナノワイヤ結晶の作製技術を開発した。このナノワイヤ結晶の電気的特性やナノ構造の評価を行い、ユニークなナノ現象を見出した。さらに、このナノワイヤ結晶の応用展開として高密度ナノスイッチ素子および原子付与のためのナノプローブを開発した。
8	量子暗号など将来の量子情報通信の要素として重要な波長1.3~1.55 μ mの光通信波長帯でのもつれ合い光子対発生技術への展開を目指し、ダブルキャップ法によるInAs/InP系量子ドットの形成技術を開発するとともに、ドットの構造評価、および励起子微細構造、多励起子状態、励起子再結合寿命、位相緩和時間に関する観測と評価を行い、多くの基礎データを取得した。
9	“半導体中の単一不純物準位の制御と利用を目的として、新たな等電子トラップ不純物の探索や等電子トラップ適用材料の拡張検討を行った。GaAs中への窒素(N)ドーピング実験を行い、Nによる等電子準位に起因する輝線スペクトルと、単一の等電子準位発光センターでのアンチバンチングの観測に成功した。
10	機能性有機単分子の端と配線としての有機高分子鎖の末端とを化学結合により確実に接続する技術の開発を実施し、フタロシアニン単分子に2本の導電性高分子ナノワイヤーを接続することに成功した。また、フタロシアニン単分子にポリジアセチレンナノワイヤーが接続した系について検討を行った。
11	未公開
12	未公開
13	未公開
14	分子発光のプラズモン増強効果を利用して金属フタロシアニン分子からのトンネル電流誘起発光分析を行い、Cuフタロシアニンでは、過去に報告されていない蛍光を実験的に始めて観測し、プラズモン増強の効果を実証した。また、見かけ上エネルギー保存則を満たさない発光を捕らえるという不思議な現象を確認している。一方、金微粒子を含んだ有機EL素子を構築し、金微粒子なしの場合に比べて5~80倍の発光強度増加を確認した。
15	未公開
16	本研究の目的は、生物(特にモルフォ蝶)のもつ巧妙なナノ構造をベースに、色素を用いず、構造色による新規な発色体を作製することである。申請者らは特殊なナノ構造構築によりモルフォ蝶の青色を再現した後、本課題の中で「量産プロセス開発」に成功し、従来比1000倍の効率を得た。次に光学特性(1.角度広がり2.色度)の自由な制御を試み、1.は成功し、2.では新たなシミュレーション法の導入によって自由な色相制御の足がかりを得た
17	自然界の生物、特にモルフォ蝶のもつ巧妙なナノ構造をベースにした、新規な発色体の開発である。その最大の特徴は、色素不要(省材料かつ環境対応型)である点と、高反射率ながら広視野角という一見矛盾する物理特性を有する点、かつその広角において単色かつ色不変な点にある。
18	一次元高分子鎖であるポリジアセチレン(PDA)分子ワイヤ1本から構成される1分子素子の構築を目的として、素子電極間に分子を架橋させるために必要な、絶縁体/金属電極境界に段差の無いナノギャップフラット電極の作製に成功した。また、この電極にポリジアセチレンを架橋し、これまで測定されることの無かった導電性高分子鎖内の純粋なキャリア伝導機構を世界に先駆けて測定した。
19	ナノスケール・原子スケール金属材料におけるプラズモン現象の解明と、それに基づく新しい研究シーズの開拓を目指し、赤外分光モニタリングによる固液界面における金属ナノギャップの制御方の確立とタンパク質検出への応用、赤外吸収分光法を用いた原子ワイヤー中のプラズモンの世界初検出、原子シート上の定在波プラズモンの検出等の成果を得た。
20	スピン伝導に対する構造および磁性の微視的な不均一の影響を正しく理解することを目的として検討を行い、磁性分子などを取り扱う事ができる多探針原子間顕微鏡を開発した。また、10nm以下の構造的特徴に起因する伝導特性の変調、磁性探針によるスピン偏極電流の増強、タングステン酸化物ナノロッドによる単分子のラマン散乱分光法による識別検出等に成功した
21	金属フィラメントの形成と消滅により動作する固体電解質原子スイッチについて、動作メカニズムの詳細を原子スケールで解明することを目的として検討を行い、人間の脳におけるシナプスの特徴である「感覚記憶」、「短期記憶」、「長期記憶」に対応する動作を単体の固体電解質スイッチを用いて実現した。また、超イオン伝導体にわずかに不純物を添加することで、超イオン伝導体としての特性はそのままに電子伝導性を発現させることに成功し、観察にわずかな電子伝導性を必要とする走査型トンネル顕微鏡観察が可能となり、超イオン伝導体表面の原子配列構造を観察することに初めて成功した。
22	半導体トランジスタの微細化限界以降に適用可能な演算素子として、原子の移動を制御して動作する不揮発性3端子型素子「アトムトランジスタ」の開発を目指す。これまでに、イオン伝導体として酸化タンタル、ゲート電極材料として銅ないし銀を用いて素子構造を作製し、高いオンオフ比と極低リーク電流での3端子動作に成功した。ゲート電圧領域の選択により、揮発性と不揮発性の2種類のオン状態を実現できた。

上記プロジェクトの研究概要	
23	金属酸化物系 3 端子素子「アトムトランジスタ」とナノ電気機械スイッチ素子(NEMS)を複合化し、不揮発性・極低消費電力ロジックシステムを開発する。
24	本研究は「原子分解能で」「異種原子・分子の識別」を行う。具体的には高輝度、特定波長のX線をSTM観察点に入射し、その像変化を元に高精度分析を行う。さらに、高輝度X線とSTMの局所刺激を組み合わせ、ナノサイズの反応「制御」などの物性研究に応用する。

2.1.3 論文の発表状況

プロジェクト期間中の発表論文は英文論文 80 件、和文論文 23 件(終了報告書記載)、プロジェクト終了後のプロジェクトメンバーの発表論文は 297 件(プロジェクトと関連の薄い論文は除外)であった。

(1) プロジェクト期間中の発表論文

プロジェクト期間中の成果論文について、累積被引用論文数推移及び被引用数上位の論文を、それぞれ図 2-1、表 2-2 に示した。

累積被引用論文数推移を見ると、プロジェクト期間中、プロジェクト終了後ともに、ほとんど変わらず増加しており、平均被引用数も約 19 件(2003～2012 年)と高い。本プロジェクトの成果のこの分野での重要性を示していると考えられる。

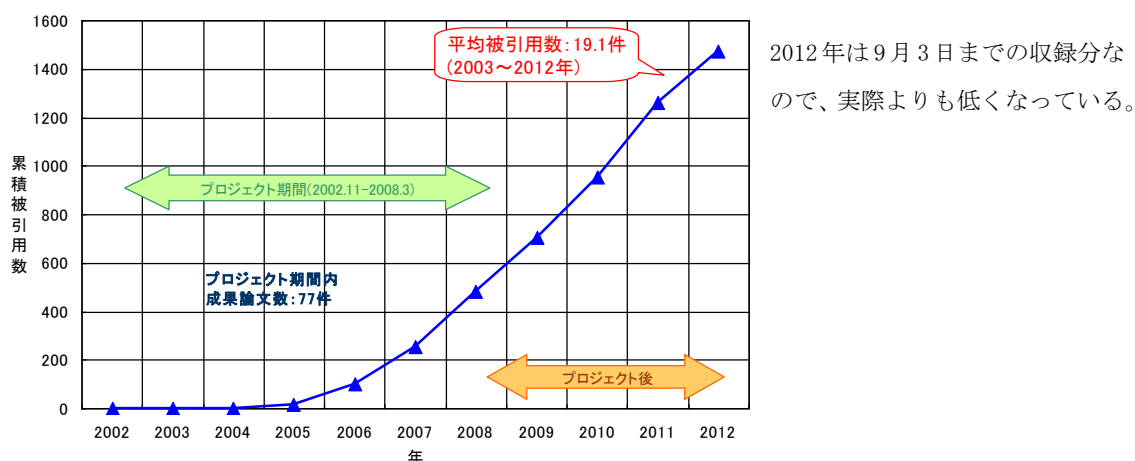


図 2-1 プロジェクト期間内の成果論文の累積被引用論文数推移(検索日：2012/11/19)

プロジェクト期間中の被引用数上位を見ると、1 位は原子スイッチをクロスバー構造とする集積化技術を開発し動作確認した論文³⁾で、2 位はイオン電導層に酸化タンタル Ta₂O₅を用いる原子スイッチの伝導機構を解明したもの⁴⁾で、いずれも本プロジェクトに先行する CREST「人工ナノ構造の機能探索」期に発見された原子スイッチの実用化へ向けた、世界に先駆けた研究成果である。3 位はスピン角度分光型光電子分光で Si 上の Bi 極薄膜のスピン分裂と偏光を直接観察し、理論予測と比較したもの⁷⁾である。4 位は導電性酸化タングステンナノロッドをタングステン探針上にエピタキシャル成長させ、多探針走査プローブ顕微鏡(MP-SPM)の探針としてナノワイヤーの電気伝導測定用に用いるもの⁸⁾、5 位は原子スイッチの超高集積化をめざしポーラスアルミナをテンプレートとしてナノワイヤー状の原子スイッチを作成し動作確認をした⁹⁾研究成果である。

表 2-2 プロジェクト期間内の成果論文の被引用数上位ランキング(検索日：2012/11/8)

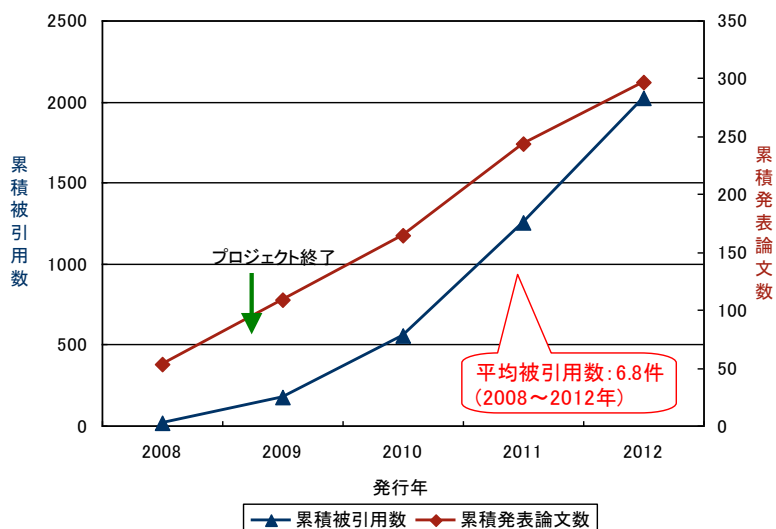
No.	タイトル	著者	掲載誌	巻	号	開始頁	終了頁	発行年	被引用件数
1.	Quantized conductance atomic switch	Terabe K., Hasegawa T., Nakayama T., Aono M.	Nature	433	7021	47	50	2005	388
	<p>概要 新しい概念で動作する低消費電力で製造コストに優れたナノデバイスである量子伝導原子スイッチ(a quantized conductance atomic switch (QCAS))について報告する。原子スイッチは、電極間での金属架橋(電子伝導経路)の構築と消滅を制御することにより、その電極間で生ずる抵抗変化を利用してスイッチ動作を行う。1nm 程度の間隔で形成された二つの電極間に、固体電解質中での金属移動で金属架橋を形成する。この原子スイッチは、電圧 600mV 及び 1MHz 条件での動作が可能である。筆者らは、金属電極と電極間の固体電解質中での金属原子移動により、このような基本論理ゲート回路を試作し、動作確認をした。</p>								
2.	Electronic transport in Ta2 O5 resistive switch	Sakamoto T., Lister K., Banno N., Hasegawa T., Terabe K., Aono M.	Applied Physics Letters	91	9	92110	92110-3	2007	70
	<p>概要 固体電解質抵抗スイッチの電子伝導機構を試験した。素子解析や電気伝導の温度依存性分析の結果から、筆者らは、導電経路が電気化学反応により固体電解質膜中に析出した Cu 金属で構成されていると結論した。さらに、スイッチがオフ状態での 4K のクーロンブロック現象を観察した。このような観察と実験結果より、金属伝導経路は金属島がトンネル接合を介して直列に接続されており、金属島のギャップの大きさによってオンとオフ状態に分かれるものと考えられると結論した。</p>								
3.	Direct observation of spin splitting in bismuth surface states	Hirahara T., Miyamoto K., Matsuda I., Kadono T., Kimura A., Nagao T., Bihlmayer G., Chulkov E.V., Qiao S., Shimada K., Namatame H., Taniguchi M., Hasegawa S.	Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics	76	15	153305-1	153305-4	2007	50
	<p>概要 Si (111) 上の Bi(001)極薄膜の電子構造を、スピン角度分光型光電子分光(spin and angle-resolved photoemission spectroscopy)で調べた。筆者らは、表面準位の明確な運動量に依存したスピン分裂と偏光を、直接的に観察した。得られたスピン構造は理論予測のように、Γ 点に対して非対称で、スピン偏極は±0.5と高かった。スピン偏極の定性的な特徴は、第一原理より導き出されるスピン偏極準位構造との比較で説明される。</p>								
4.	Epitaxially grown WOx nanorod probes for sub-100 nm multiple-scanning-probe measurement	Kubo O., Shingaya Y., Nakaya M., Aono M., Nakayama T.	Applied Physics Letters	88	25	254101	254101-3	2006	42
	<p>概要 電気化学的にエッチングされたタングステン探針上に直接エピタキシャル成長させた亜酸化タングステン(WO_x)ナノロッドを、2 探針走査プローブ顕微鏡のプローブとして使用した。非常に鋭利な WO_xナノロッドは、トンネル顕微鏡の走査プローブとして良好に機能し、安定した原子スケールのイメージ像を得た。さらに、ナノ構造体の電気特性測定用の接触ナノ電極には、タングステンナノロッドプローブをプラチナコーティングした。これにより、72nm のプローブ間隔でエルビウムシリサイドナノワイヤーの直列抵抗値の測定を実現した。</p>								
5.	Ionic-electronic conductor nanostructures: Template-confined growth and nonlinear electrical transport	Liang C., Terabe K., Hasegawa T., Negishi R., Tamura T., Aono M	Small	1	10	971	975	2005	36
	<p>概要 金属カルコゲイト系伝導体を製造するための新しいテンプレートによる電気化学堆積法を検討した。この手法は、ナノスイッチ素子の構成に有利な Ag/Ag₂S ヘテロナノワイヤーアレイ(HNAs)の形成にも適用できる。陽極酸化アルミナ(AAO)メンブレンの細孔の中に、希望の Ag/Ag₂S ヘテロナノワイヤーアレイ(HNAs)を電気化学堆積法で成長させることができる。Ag₂S ナノワイヤーの成長は、AAO 細孔により制限される電気化学的硫化プロセスに依存する。Ag/Ag₂S HNA を埋め込んだ AAO メンブレンを、数十マイクロメートルサイズのタングステンプローブを機械的に接触させて調査した。Ag/Ag₂S ヘテロ構造を利用して電気的ナノスイッチが実現できる。イオン伝導体の HNAs は、センサー、燃料電池、及び電池等の新しい電気化学デバイスへの応用が考えられる。</p>								

- ・プロジェクト研究内容と関係の薄い論文は除外している。及び内容的に Review に近いものは除外した
- ・太字著者：責任著者(赤字：プロジェクト参画メンバー)

(2) プロジェクト終了後の発表論文

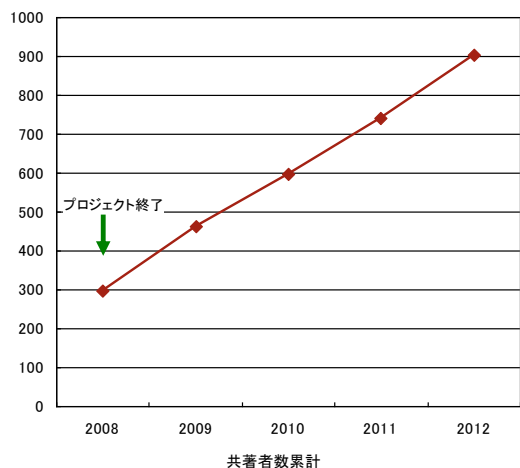
プロジェクト終了後の論文について、累積発表論文数と累積被引用数推移、累積共著者数推移を、それぞれ図 2-2、図 2-3 に示し、プロジェクト終了後での研究の活性度を測る参考とした。また、被引用数上位の論文を表 2-3 に示した。

累積発表論文数と被引用論文数推移を見ると、プロジェクトメンバーによる関連論文は、プロジェクト終了後もコンスタントに約 70 件/年と数多く発表されており、プロジェクトの成果が終了後も順調に展開していると言える。また、被引用数も大きく増加しており、調査日までの 5 年弱で 2,000 件に上っている。プロジェクト終了後も注目度が高く、高い研究水準を維持していると考えられる。



2012年は9月3日までの収録分なので、
実際よりも低くなっている。

図 2-2 プロジェクト終了後の累積発表論文数と累積被引用数推移(検索日: 2012/12/15)



2012年は9月3日までの収録分なので、実際よりも低く
なっている。

図 2-3 プロジェクト終了後の発表論文の累積共著者数推移(検索日: 2012/9/3)

プロジェクト終了後の被引用数上位を見ると、1位は ZnS ナノベルト紫外線センサの走査型顕微鏡 (SEM) 像や透過型電子顕微鏡 (TEM) 像によるナノベルトの構造の解明¹⁰⁾、2位は ZnS/ZnO ナノベルトのカソードルミネセンス分析による新しい紫外線発光ピーク (355nm) の発見¹¹⁾、3位は N ドープ ZnO ナノベルトにおいてカソードルミネセンスによるナノベルト内の光学的挙動の研究論文¹²⁾ 等と、いずれも本プロジェクトにおけるナノ構造の物性評価研究成果を受け、ナノ電子光学材料の開発・評価領域へ展開した研究である。

表 2-3 プロジェクト終了後の発表論文の被引用数上位ランキング(検索日:2012/9/3)

No.	タイトル	著者	掲載誌	巻号	開始頁	終了頁	発行年	被引用件数	
1.	Single-crystalline ZnS nanobelts as ultraviolet-light sensors	Fang X. , Bando Y., Liao M., Gautam U.K., Zhi C., Dierre B., Liu B., Zhai T., Sekiguchi T. , Koide Y., Golberg D.	Advanced Materials	21	20	2034	2039	2009	133
	<p>概要 ZnS ナノベルトの可視光に反応しない紫外線センサの設計製造、及び室温での鋭い紫外線発光を記録する研究を行った。複数の ZnS ナノベルトで構成される UV センサと個別ナノベルト構成センサの、安定性と感度を比較した。筆者らは、走査型電子顕微鏡(SEM)像により、分離核形成部位から成長したナノベルトが接続されていることを明らかにした。これらの SEM 像により、ナノベルトは 1mm 長まで成長していたことが判明した。ナノベルトは基板全体を覆い、その生成確率は局所的な温度に依存して場所場所で変化していた。高倍率の SEM 画像は、ナノベルトの幅がマイクロメートルまでの幅を持っていたことを明らかにした。また、透過型電子顕微鏡(TEM)像は、ZnS ナノ構造が透明であり、ベルトと同様の幾何学的な構造を持っていたことを明らかにした。</p>								
2.	Structure and cathodoluminescence of individual ZnS/ZnO biaxial nanobelt heterostructures	Yan J., Fang X. , Zhang L., Bando Y., Gautam U.K., Dierre B., Sekiguchi T. , Golberg D.	Nano Letters	8	9	2794	2799	2008	77
	<p>概要 筆者らは、新しい二つの半導体ヘテロ構造の合成制御について報告する。ヘテロ結晶 ZnS/単結晶 ZnO の二軸構造ナノベルト、及びシンプレックスな ZnS 間の原子的なインタフェースを持つヘテロ結晶超格子 (3C-ZnS) N/(2H-ZnS) より構成されている。高空間分解能力カソードルミネセンスによる個々のヘテロ構造の研究により、従来 ZnS や ZnO ナノ構造の別々な観察では得られていなかった新たな紫外線発光ピーク(〜355 nm)が発見された。このようなヘテロ構造は、基礎研究への寄与だけでなく、新たな紫外線ナノスケールレーザーやセンサの設計にも寄与すると期待される。</p>								
3.	Solvothermal synthesis, cathodoluminescence, and field-emission properties of pure and N-doped ZnO nanobellets	Gautam U.K., Panchakarla L.S., Dierre B., Fang X. , Bando Y., Sekiguchi T. , Govindaraj A., Golberg D., Rao C.N.R.	Advanced Functional Materials	19	1	131	140	2009	66
	<p>概要 均質な結晶化は、外部からの影響がない場合には、少なくとも二つの反対方向へ対称的な成長をもたらすと期待される。ソルボサーマル法を用いた ZnO ナノ構造合成では、異なる結果が得られた。得られた反応生成物は、弾丸型の小さな結晶で、六角形の底辺と鋭い先端を持っていた。反応生成物と中間生成物とを注意深く分析すると、シート状態の中間生成物が自己犠牲性テンプレートとして機能し、予期していなかった新たな成長を誘導したことが判明した。この合成反応は、さらに窒素をナノ弾丸構造にドーピングするまで続いた。合成反応が天然に存在する n 型 ZnO に技術的に相補的な p 型 ZnO のふるまいを誘発していたことは、以前の研究でも示されていた。ここでは、ソフト化学的なアプローチが初めて利用された。カソードルミネセンス (CL)分析で、純粋ナノベルト内の安定的な光学的挙動を明らかにすることができる。一方、ドーピングされた試料の表面やコアから発生する CL スペクトルは、N リッチなコアを示しており異なっている。N ドーピングされた ZnO は高い伝導性を有することが知られているが、今回の研究により、ZnO の電界放出特性も大幅に N ドーピングによって高めることができることが実証された。</p>								
4.	Toxicity and imaging of multi-walled carbon nanotubes in human macrophage cells	Cheng C., Muller K.H., Koziol K.K.K., Skepper J.N., Midgley P.A., Welland M.E. , Porter A.E.	Biomaterials	30	25	4152	4160	2009	56
	<p>概要 多層カーボンナノチューブ(MWNT)は、多くの応用が提案されているが、同時に MWNT とヒト細胞との相互作用による人間の健康へ及ぼす潜在的な影響も懸念されている。MWNT の細胞内分布を可視化することは、重要な技術の一つである。筆者らは、未精製の MWNT へ人マクロファージ細胞を露出させることで、細胞生存率の低下が、主に壊死による MWNT 摂取と相間のあることを発見した。生成された MWNT と主要汚染物質の Fe₂O₃ で処理された細胞では、Fe₂O₃ からではなくナノチューブからのみ毒性が検出された。筆者らは、3次元暗視野走査型電子顕微鏡(DF-STEM)による凍結細胞の断層撮影像と、共焦点走査型顕微鏡による細胞への未精製 MWNT の取り込みと拡散像を観察した。これらにより、筆者らは、未精製の MWNT が細胞質と核内へ原形質膜を通して能動的および受動的に侵入したことを観察した。これらのことは以下の可能性を示唆している。すなわち、MWNT は不完全な食菌作用や機械的な原形質膜の貫通を引き起こし、酸化ストレスや細胞死の原因となるかもしれない。</p>								
5.	Novel boron nitride hollow nanoribbons	Chen Z.-G., Zou J., Liu G., Li F., Wang Y., Wang L., Yuan X.-L., Sekiguchi T. , Cheng H.-M. , Lu G.Q.	ACS Nano	2	10	2183	2191	2008	50
	<p>概要 新たな BN 中空ナノリボン(BNHNRs)を、シンプルな ZnS ナノリボンテンプレート手法により作製した。この BNHNRs は、他の BN ナノ構造と比較して独特な構造を持ち、独自の光学特性を示している。これらは、ラマン、フーリエ変換赤外分光法、紫外可視分光法、カソードルミネセンス分光法により観察された。その高結晶性から、この BNHNRs は 5.33eV で並みはずれた紫外線 CL 発光を示した。このような特性は、青色レーザー発振や青色発光ダイオード等の紫外領域の光電子応用向けに非常に有利である。このテンプレート手法は、炭化ホウ素等、その他の中空ナノ構造体の合成に拡張利用できる。この研究は、定められた結晶性とユニークな光学特性を持つ中空ナノ構造を作製する新しい方法論を表している。</p>								

プロジェクト研究内容と関係の薄い論文は除外している。

太字著者：責任著者(赤字：プロジェクト参画メンバー)

2.1.4 特許の出願・登録状況

プロジェクトの特許出願状況を表 2-4 に示したが、プロジェクト期間中に 15 ファミリー、終了後に 48 ファミリーと積極的に特許出願を行っており、国際出願もプロジェクト期間中に 12 ファミリー、終了後に 26 ファミリーと多い。

このうちプロジェクト期間中の出願では、現在 11 ファミリーが登録となっており、残りも 3 ファミリーが審査中で登録率も高くなっている。登録特許は、日本で 4 件、米国で 9 件、中国で 3 件、欧州で 1 件ある。また、この他に日本で登録確定が出ているが登録前のものが 3 件ある。

登録および登録確定となっているのは、「スイッチング素子の駆動方法」(No.1、日本)、「表面増強赤外吸収センサーとその製造方法」(No.3、米国)。さらに、原子スイッチ素子関係で「固体電解質スイッチング素子及びそれを用いた FPGA、メモリ素子、並びに固体電解質スイッチング素子の製造法」(No.4、日本、欧州、米国、中国)をはじめ、(No.5~7、9、日本、米国)(No.8、日本、米国、中国)、(No.10、米国)、(No.12、中国)、(No.13、米国)の合計 15 件と多数ある。

プロジェクト終了後の出願は 48 ファミリーであるが、現在 2 ファミリーが登録となっており、審査中が 17 ファミリーある。登録となっているのは、「スイッチング素子、およびスイッチング素子の製造方法」(No.44、米国)、「METHOD FOR PREPARING FUNCTIONAL NANOMATERIALS UTILIZING ENDOTHERMIC REACTION」(No.52、米国)である。出願人には原子スイッチ関係で NEC が多数出願している。

表 2-4 プロジェクトの特許出願状況一覧の例(検索日：2012/9/4)

プロジェクト期間内出願分(研究終了報告書記載分)

No.	特許タイトル	優先権主張日 (出願日)	出願番号	公開番号	登録番号	法的状況	出願人 (権利者)	備考		
国内 出願	1 スwitching素子の駆動方法	2006/8/24	特願 2006-227835	特開 2008-053433	5023615	登録継続	日本電気			
	2 酸化亜鉛細線の大量生産方法	2007/10/19	特願 2007-272490	特開 2009-096700		みなし取 下げ	NIMS、JST			
	3 表面増強赤外吸収センサーと その製造方法	2008/9/5	特願 2008-228904	特開 2009-080109		拒絶・審 判中	NIMS、JST	終了報告書記 載の特願 2007-233049 を 優先権主張		
国際 出願	3-2 ~4 SURFACE ENHANCED INFRARED ABSORPTION SENSOR AND PROCESS FOR RPRODUCING THE SURFACE ENHANCED INFRARED ABSORPTION SENSOR	2008/9/5	WO2008JP66107	WO2009031662	—	—	NIMS	終了報告書記 載の特願 2007-233049 を 優先権主張		
			各国 段階	欧州	EP2199777				審査中	
			米国	US20100239821	US8193499	登録継続				
	4	固体電解質スイッチング素子 及びそれを用いたFPGA、メモ リ素子、並びに固体電解質ス イッチング素子の製造方法	2002/4/30	WO2003JP5393	WO2003094227	—	—	JST、 理化学研 究所、 日本電気	終了報告書記 載の特願 2004-502348	
				各国 段階	日本	WO03/094227	4332881			登録継続
				欧州	EP1501124	EP1501124	登録継続			
				米国	US20050127524	US7750332	登録継続			
5	スイッチング素子、および書き 換え可能な論理集積回路	2004/12/28	WO2005JP23571	WO2006070681	—	—	日本電気	終了報告書記 載の特願 2004-378699 を 優先権主張		
			各国 段階	日本	WO06/070681				登録確定	
6	スイッチング素子、スイッチング 素子の製造方法、書き換え 可能な論理集積回路、およ びメモリ素子	2004/12/28	WO2005JP23579	WO2006070683	—	—	日本電気	終了報告書記 載の特願 2004-378700 を 優先権主張		
			各国 段階	日本	WO06/070683				登録確定	
7	スイッチング素子、スイッチング 素子の駆動方法および製造	2004/12/27	WO2005JP23628	WO2006070693	—	—	日本電気	終了報告書記 載の特願		
			各国	日本	WO06/070693				登録確定	

	方法、書き換え可能な論理集積回路、メモリ素子		段階	米国	US20080036508	US7960712	登録存続		2004-377607 を優先権主張
8	スイッチング素子、スイッチング素子の駆動方法及び製造方法、集積回路装置並びにメモリ素子	2004/12/27	WO2005JP23656		WO2006070698	—	—	日本電気	終了報告書記載の特願 2004-376767 を優先権主張
			各国段階	日本	WO06/070698	5066917	登録存続		
				米国	US20110253967		審査中		
			米国	US20070284610	US8003969	登録存続			
8-5	Switch device, used for driving and manufacturing method of the switch device, integrated circuit device and memory device	2004/12/27		CN200580045151	CN101091264	CN100539232	登録	日本電気	
9	スイッチング素子、書き換え可能な論理集積回路、およびメモリ素子	2004/12/28	WO2005JP23845		WO2006070773	—	—	日本電気	終了報告書記載の特願 2004-378701 を優先権主張
			各国段階	日本	WO06/070773	5066918	登録存続		
				米国	US20070285148	US8203133	登録存続		
10	固体電解質スイッチング素子およびその製造方法ならびに集積回路	2005/1/17	WO2006JP300420		WO2006075731	—	—	日本電気	終了報告書記載の特願 2005-9430 を優先権主張
			各国段階	日本	WO06/075731		審査中		
				米国	US20090020742	US7804085	登録存続		
11	スイッチング素子およびその製造方法	2005/12/15	WO2006JP325050		WO2007069725	—	—	日本電気	終了報告書記載の特願 2005-361826 を優先権主張
			各国段階	日本	WO07/069725		審査中		
				米国	US20090289371		放棄		
12	スイッチング素子およびスイッチング素子の製造方法	2006/3/30	WO2007JP56192		WO2007114099	—	—	日本電気	終了報告書記載の特願 2006-93513 を優先権主張
			各国段階	日本	WO07/114099		審査中		
				中国	CN101454920	CN101454920	登録存続		
13	スイッチング素子、半導体装置、書き換え可能な論理集積回路、およびメモリ素子	2006/6/26	WO2007JP62674		WO2008001712	—	—	日本電気	終了報告書記載の特願 2006-175872 を優先権主張
			各国段階	日本	WO08/001712		審査中		
				米国	US20090309088	US8242478	登録存続		
14	スイッチ回路および半導体集積回路	2007/6/7	WO2008JP60031		WO2008149808	—	—	日本電気	終了報告書記載の特願 2007-151787 を優先権主張
			各国段階	日本	WO08/149808		審査中		
15	光電場増幅素子とそれを用いたプローブ	2007/10/24	WO2008JP69366		WO2009054507	—	—	NIMS、JST	終了報告書記載の特願 2007-276691 を優先権主張
			各国段階	日本	WO09/054507		審査中		
				欧州	EP2214001		審査中		

プロジェクト終了後出願分

No.	特許タイトル	優先権主張日 (出願日)	出願番号	公開番号	登録番号	法的状況	出願人 (権利者)	備考
16	ナノ結晶粒子分散液と電子デバイス並びにその製造方法	2008/4/28	特願 2008-116625	特開 2009-267190		審査中	NIMS	
17	記憶装置およびその制御方法	2008/9/9	特願 2008-230730	特開 2010-067295		審査中	日本電気	
18	ヘテロナノワイヤとその製造方法	2008/11/21	特願 2008-297575	特開 2010-120136		みなし取下げ	NIMS	
19	ナノスケールpHセンサー	2007/12/14	特願 2008-315147	特開 2009-161427		審査中	NIMS	
20	スイッチング素子、スイッチング素子の製造方法、電子デバイス、論理集積回路及びメモリ素子	2009/2/27	特願 2009-045644	特開 2010-199498		審査中	日本電気	
21	表面増強ラマン散乱反応性ナノスケールpHセンサ	2009/3/3	特願 2009-048844	特開 2010-203875		審査中	NIMS	
22	発光素子	2009/3/6	特願 2009-052779	特開 2010-205686		審査中	NIMS	
23	走査型プローブ顕微鏡用プローブ及び走査型プローブ顕微鏡	2009/2/23	特願 2009-078274	特開 2010-217153		審査中	堀場製作所、NIMS	
24	走査型リアルタイム顕微システムおよび走査型X線高速描画システム	2009/5/15	特願 2009-118868	特開 2010-266368		審査中	JST	

No.	特許タイトル	優先権主張日 (出願日)	出願番号	公開番号	登録番号	法的状況	出願人 (権利者)	備考
国内出願	25	分子電子デバイス及びその製造方法	2009/7/21	特願 2009-169740	特開 2011-023678		審査中	NIMS
	26	スイッチング素子およびスイッチング素子を用いた半導体装置	2009/10/26	特願 2009-245522	特開 2011-091317		審査中	日本電気
	27	硫化亜鉛ナノベルト、紫外線検知センサー及びこれらの製造法	2009/6/1	特願 2009-274154	特開 2011-012244		審査中	NIMS
	28	フラーレン構造体、その製造方法およびそれを用いた用途	2010/4/5	特願 2010-087058	特開 2011-219282		未請求	NIMS
	29	半導体装置及びその製造方法	2010/5/12	特願 2010-109980	特開 2011-238828		未請求	日本電気
	30	スイッチング素子、スイッチング素子の製造方法および半導体装置	2010/5/13	特願 2010-111167	特開 2011-238875		未請求	日本電気
	31-1	電気化学トランジスタ	2010/9/22	特願 2010-211492	特開 2012-069612		未請求	NIMS
	32	スイッチング素子及びスイッチアレイ	2010/10/29	特願 2010-242874	特開 2012-094786		未請求	NIMS
	33	半導体装置及びその製造方法	2010/3/12	特願 2010-287604	特開 2011-211165		未請求	日本電気
	34	半導体装置	2011/2/16	特願 2011-030929	特開 2012-169023		未請求	日本電気
	35	抵抗記憶装置およびその書き込み方法	2011/4/1	特願 2011-082097	特開 2012-216724		未請求	日本電気
	36	抵抗記憶装置およびその製造方法	2011/4/1	特願 2011-082098	特開 2012-216725		未請求	日本電気
	37	ファイバー用プローブ及びその製作方法	2010/8/31	特願 2011-152786	特開 2012-073226		未請求	NIMS
	国際出願	38	記録媒体とそれを用いた記録装置、情報の記録及び消去方法	2007/3/16	WO2008JP5491 各国段階 日本	WO2008114782 WO08/114782	- -	審査中
39		抵抗変化素子及び該抵抗変化素子を含む半導体装置	2007/4/17	WO2008JP55236 各国段階 日本 米国	WO2008132899 WO08/132899 US20100059730	- - -	審査中	日本電気
40		MICROCHIP AND ANALYSIS METHOD USING THE SAME	2007/6/14	WO2008JP60648	WO2008153040	- -	- -	日本電気
41		半導体装置及びその駆動方法	2007/6/15	WO2008JP60838 各国段階 日本	WO2008153124 WO08/153124	- -	審査中	日本電気
42		マイクロチップとこれを用いた分析方法	2007/7/4	WO2008JP60867 各国段階 日本	WO2009004911 WO09/004911	- -	みなし取下げ	日本電気
43		スイッチング素子とその用途	2007/8/8	WO2008JP64328 各国段階 日本 欧州	WO2009020210 WO09/020210 EP2184793	- -	審査中 審査中	NIMS
44		スイッチング素子、およびスイッチング素子の製造方法	2007/10/19	WO2008JP68581 各国段階 日本 米国	WO2009051105 WO09/051105 US20100207091	- -	審査中 登録存続	日本電気
45		スイッチング素子およびその製造方法	2007/12/19	WO2008JP71311 各国段階 日本 米国	WO2009078251 WO09/078251 US20110108829	- -	審査中 審査中	日本電気
46		半導体装置およびその製造方法	2008/5/20	WO2009JP59113 各国段階 日本	WO2009142165 WO09/142165	- -	みなし取下げ	日本電気
47		半導体装置、素子再生回路および素子再生方法	2008/5/30	WO2009JP59882 各国段階 日本	WO2009145308 WO09/145308	- -	みなし取下げ	日本電気
48		スイッチング素子およびスイッチング素子の製造方法	2008/6/26	WO2009JP61495 各国段階 日本	WO2009157479 WO09/157479	- -	審査中	日本電気
49		半導体装置及びその製造	2009/1/9	WO2010JP50122	WO2010079816	- -	- -	日本電気

No.	特許タイトル	優先権主張日 (出願日)	出願番号		公開番号	登録番号	法的状況	出願人 (権利者)	備考
			各国 段階	日本					
国際出願	方法		各国 段階	日本	WO10/079816		未請求		
	50	半導体装置及びその製造 方法	2009/1/9	WO2010JP50151	WO2010079827	—	—	日本電気	
				各国 段階	日本	WO10/079827		未請求	
	51	スイッチング素子及びその製 造方法	2009/1/9	WO2010JP50154	WO2010079829	—	—	日本電気	
				各国 段階	日本	WO10/079829		未請求	
					米国	US20110260133			
	52	METHOD FOR PREPARING FUNCTIONAL NANOMATERIALS UTILIZING ENDOTHERMIC REACTION	2001/11/12	US2010716917	US20100183494	US7879309	登録存続	JST	EP1454880A1, JP03579689B2, US7771697B2, US7879309B2, WO2003042099 を優先権主張
	53	SEMICONDUCTOR DEVICE AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME	2009/6/25	WO2010JP60425	WO2010150720	—	—	日本電気	
	54	VARIABLE RESISTANCE ELEMENT AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME	2009/6/25	WO2010JP60430	WO201015072	—	—	日本電気	
	55	VARIABLE RESISTANCE ELEMENT, SEMICONDUCTOR DEVICE, AND METHOD FOR FORMING VARIABLE RESISTANCE ELEMENT	2009/11/11	WO2010JP69836	WO2011058947	—	—	日本電気	
56	VARIABLE RESISTANCE ELEMENT, SEMICONDUCTOR DEVICE INCLUDING SAME, AND METHOD FOR MANUFACTURING THE ELEMENT AND THE DEVICE	2010/3/19	WO2011JP56302	WO2011115188	—	—	日本電気		
57	SEMICONDUCTOR DEVICE, AND METHOD FOR PRODUCING SAME	2010/5/11	WO2011JP60848	WO2011142386	—	—	日本電気		
58	VARIABLE RESISTANCE ELEMENT AND METHOD FOR MANUFACTURING THE SAME	2010/6/16	WO2011JP62996	WO2011158691	—	—	日本電気		
31-2,3	ELECTROCHEMICAL TRANSISTOR TRANSISTOR ÉLECTROCHIMIQUE	2010/9/22	WO2011JP70440	WO2012039284	—	—	NIMS		
	Electrochemical transistor	2010/9/22	TW2011133708	TW201222813			NIMS		
59	SEMICONDUCTOR DEVICE AND METHOD FOR CONTROLLING SAME	2010/9/21	WO2011JP71451	WO2012039415	—	—	日本電気		
60	SEMICONDUCTOR DEVICE AND PRODUCTION METHOD FOR SAME	2010/12/3	WO2011JP78032	WO2012074131	—	—	日本電気		

No.	特許タイトル	優先権主張日 (出願日)	出願番号	公開番号	登録番号	法的状況	出願人 (権利者)	備考
国際 出願	61	2011/2/2	WO2011JP79577	WO2012105139	—	—	日本電気	
	62	2011/3/22	WO2012JP55492	WO2012128017	—	—	日本電気	
	63	2011/10/5	WO2012JP62059	WO2012153818	—	—	日本電気	

2.1.5 招待講演

プロジェクト終了後の招待講演は、海外 60 件(招待セミナー等も含む)、国内 24 件であった。ただし、研究者が研究室の HP や各種報告書等に必ずしも全件記載しているとは限らないので、あくまで参考の数字である。なお、プロジェクト期間中の招待講演は(プロジェクト終了報告書に記載)、海外 56 件(海外、招待セミナー等も含む)、国内 22 件であった。

プロジェクト期間中の招待講演(海外)は以下に示すように多くは青野正和であったが、プロジェクト終了後の今回の調査結果では、青野正和以外に多くのプロジェクトメンバーが実施しており、プロジェクトメンバーの活躍を示している。

➤ プロジェクト終了後の招待講演 海外(招待セミナー等も含む)：60 件

- ・青野正和 拠点長(研究総括)：21 件
- ・長尾忠昭 グループリーダー(研究員)：14 件
- ・中山知信 主任研究員(グループリーダー)：7 件
- ・長谷川剛 主任研究員(研究員)：5 件
- ・内橋 隆 研究者(研究員)：4 件
- ・若山 裕 研究者(研究員)：3 件
- ・桑原裕司 教授(研究員)：2 件
- ・齊藤 彰 准教授(研究員)：2 件

など

➤ プロジェクト期間中の招待講演 海外(招待セミナー等も含む)：56 件

- ・青野正和 拠点長(研究総括)：34 件
- ・中山知信 主任研究員(グループリーダー)：4 件
- ・阪本利司 NEC 基礎環境研主任(委託)：6 件

など

2.1.6 各研究テーマの現在の状況のまとめ

本プロジェクトで展開されたテーマの、(1)多探針走査トンネル顕微鏡によるナノ構造体の特性

解明、(2)原子スイッチを用いたプログラマブル集積回路への応用研究、(3)原子スイッチ原理応用の3端子型「アトムトランジスタ」研究、(4)個々の有機分子に導電性高分子を一本ずつ配線する方法の開発について、現在の概況をまとめる。

(1)多探針走査トンネル顕微鏡によるナノ構造体の特性解明

本プロジェクトの成果である多探針 STM/AFM 分野の研究開発技術および原子・分子走査技術と、ドイツ・ハンブルグ大学の Roland Wiesendanger グループの極低温 SP-STM 技術を利用したスピン検出技術との融合による JST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-ドイツ研究交流「低温多探針 STM による磁性ナノ構造のスピン依存電子輸送に関する研究」を 2007 年 12 月にスタートし、スピン検出低温多探針システムを完成させることによりスピン偏極電流の増感に成功し、磁性分子の識別を可能にするラマン散乱測定を開発した。研究終了報告では多探針 AFM で 4 本の探針をすべて原子間力顕微鏡プローブとして機能させ、また、ナノスケール電気伝導計測用プローブに切り替えて利用することに成功した。最近では、4 探針原子間力顕微鏡 (quadruple-probe AFM, QP-AFM) を開発している¹³⁾。QP-AFM においては、周波数変調モードの音叉型センサーを用いて 4 つの伝導性 AFM 探針が独立かつ同時に操作される機能があり、この QP-AFM を用いて、300nm 厚さの絶縁基板 (SiO_2) の上に置かれたグラフェン薄片について 4 探針法で 4 方向の電気抵抗測定を行い、測定時に流す電流値に比例した電位差を測定し、その結果より電気伝導率 $2.42 \pm 0.20 \text{ k } \Omega/\text{sq.}$ を得たと報告した。従来のエッチング探針プローブを使用した測定結果の $4\text{--}5 \text{ k } \Omega/\text{sq.}$ と比べかなり小さくなっている。筆者らは、商用の MP-AFM は現在わずかに存在するが、4 探針の AFM プローブを使用した 4 端子測定例はまだ極めて少ないとしている。

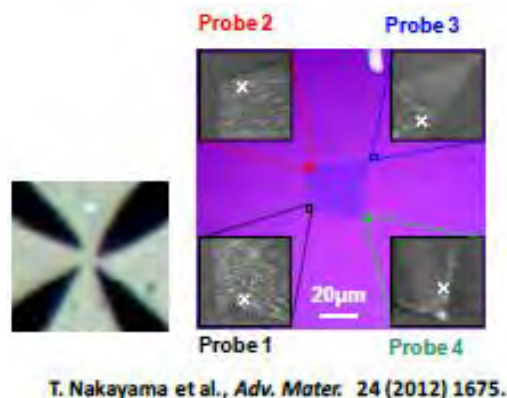


図 2-4 単層グラフェンの電気抵抗の 4 探針測定
(出典：MANA「平成 23 年度拠点構想進捗状況報告」)

また、多探針計測サブグループ研究員であった MANA ナノシステム構築ユニットの長尾忠昭は、科研費若手研究(S)「低次元金属ナノ材料のアーキテクニクスと赤外プラズモン」を獲得し、さらに JST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-ドイツ研究交流「原子スケールプラズモニクスとナノ電磁場制御」研究を 2007 年 4 月にスタートさせ、1 nm 幅のシリコン上の金属細線においてプラズモン検出の成功、赤外分光法により原子スケールの金属細線の金属的電子状態と赤外プラズモンとの関係を発見する等の原子スケール金属材料におけるプラズモン現象の解明を進める成果を上げている。

(2) 原子スイッチを用いたプログラマブル集積回路への応用研究

原子スイッチの研究開発は、トンネル電子を利用すれば混合伝導体の固体電気化学的な現象をナノ領域で制御できることを見出したことに由来する。本プロジェクト中にプログラマブルロジック集積回路へのスイッチとしての応用研究が始められ、イオン電導層に酸化物材料(酸化タンタル Ta_2O_5)を用いることでスイッチング電圧をロジック電圧より高くする研究や3端子スイッチ構造などの研究がなされた。

研究を担当したデバイス加工研究サブグループの委託先であった NEC 基礎・環境研究所のメンバーは研究を継続し、超低電圧デバイス技術研究組合 (LEAP) において3端子型で定電圧動作が可能な、2Vプログラミングで10年以上の保持を可能とした原子スイッチを開発したとして IEDM2011 にて発表した。さらに、65 nm の CMOS 上に集積化し、32x32 クロスバースイッチ、3x3 プログラマブルロジックセルアレイの機能検証に成功したと発表 (VLSI2012) している⁶。動作電圧および信頼性の点でも実用化に向けて大きく前進したことがうかがえる。今後は、信頼性を含めた性能とコストのバランスの取れた製品化を進めるために、高集積の製品レベル開発推進が計画されている。現在実績のある高性能 FPGA 市場に参入して行くためには、新製品企画とビジネス戦略の検討も必要なフェーズとなってきたことがうかがえる。

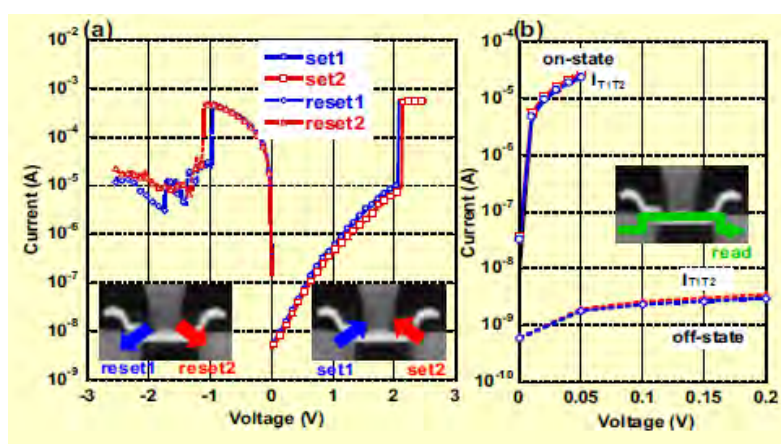


図 2-5 3 端子素子のプログラミング特性(a)、オン・オフ特性(b)

(出典：新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 「低炭素社会を実現する超低電圧デバイスプロジェクト」
中間評価 (2012 年 8 月 30 日) 研究終了報告書⁷)

⁶ 「第 2 回 超低電圧デバイスプロジェクト成果報告会」 LEAP、2012 年 12 月 19 日より、「原子移動型スイッチを用いた超低電圧・不揮発デバイス」、<http://www.leap.or.jp/2012yokosyu2.pdf>

⁷ <http://www.nedo.go.jp/content/100506502.pdf>

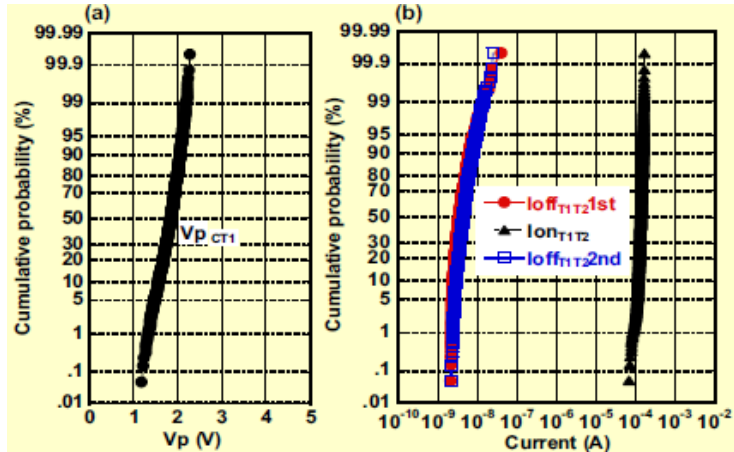


図 2-6 1kb セルアレイの特性分布

(出典：新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 「低炭素社会を実現する超低電圧デバイスプロジェクト」
中間評価(2012年8月30日) 研究終了報告書⁸)

(3) 原子スイッチ原理応用の 3 端子型アトムトランジスター

本プロジェクトのクロスバー配列研究サブグループのメンバーを中心に CREST 「3 端子型原子移動不揮発性デバイス『アトムトランジスター』の開発」を獲得し(2009年～2012年)、原子の移動を制御して動作する 3 端子型素子「アトムトランジスター」開発を進めている。今回の動作実証では、絶縁体として酸化タンタル(Ta_2O_5)を、絶縁体中を移動する金属として銅(Cu)ないし銀(Ag)を利用し、オン/オフ比の高い、極低リーク電流の 3 端子動作を確認したとし、ゲート電圧領域の選択により、揮発性と不揮発性の 2 種類のオン状態を実現できるとしている(第 34 回応用物理学学会優秀論文賞 2012 年)¹⁴。将来の低消費電力ロジックおよび不揮発性ロジックへの応用可能性が考えられる基礎研究分野であり、今後の研究の進展を注視したい。

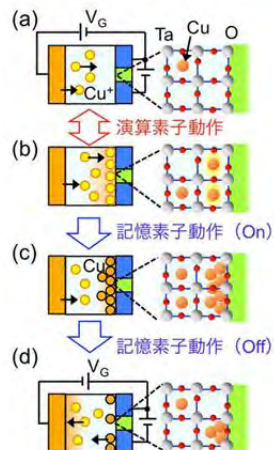


図 2-7 「アトムトランジスター」演算素子動作と記憶素子動作

(出典：NIMS プレスリリース 2010 年 12 月 24 日)

「100 万分の 1 の消費電力で、演算も記憶も行う新しいトランジスタを開発」⁹)

⁸ <http://www.nedo.go.jp/content/100506502.pdf>

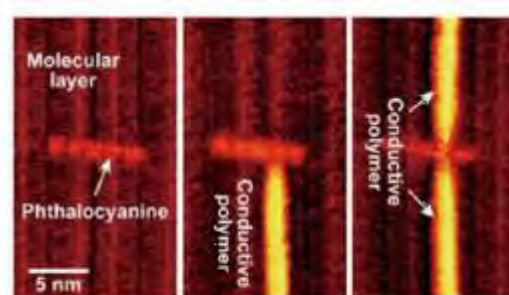
⁹ <http://www.nims.go.jp/news/press/2010/12/p201012240.html>

(4) 個々の有機分子に導電性高分子を一本ずつ配線する方法の開発

本プロジェクトにおいて、STM 探針を用いてモノマー(ジアセチレン)の連鎖重合反応により、一本の導電性ポリマー鎖(ポリジアセチレン)を決められた位置に創る方法を開発¹⁵⁾した。

その方法を発展させ、単一のフタロシアニン分子に対して接続部で化学的ハンダづけ(共有結合の形成)を伴った、2端子型のナノ配線を作成することに成功する等の研究展開¹⁶⁾をしている。

筆者らは、個々の有機分子に導電性高分子を一本ずつ配線することに成功したことで、一つ一つの分子に整流やスイッチング等の機能を持たせる「単分子デバイス」実現へ向けたキー技術を開発したとしている。作製した分子接合の電気特性評価は、これからの課題である。



STM images

Y. Okawa et al., *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 8227.

図 2-8 単原子エレクトロニクスを目指す分子デバイス

(出典：NIMS プレスリリース 2011 年 5 月 6 日「単分子配線法の開発に成功」¹⁰⁾)

2.2 プロジェクトメンバーの活動状況

2.2.1 調査方法

プロジェクトの人材育成の効果や学会、社会へのインパクト等を明らかにするため、プロジェクトメンバーのプロジェクトに関連した受賞状況と動静を調査した。下記(1)、(2)に調査方法の詳細を記す。

(1) 受賞状況

下記 Web サイトを調査した。

- ・調査対象者の所属する研究室や本人の Web サイト
- ・Read&Researchmap の研究者検索サイト(受賞欄)¹¹⁾
- ・Google 等の検索サイト

(2) プロジェクト参加研究者の動静

プロジェクトメンバーのプロジェクト終了後の動静を下記 Web サイトで調査した。

- ・プロジェクト終了時の所属機関のサイト(研究室の Web サイト、大学の研究者情報データベース、教員紹介 Web サイト等)

¹⁰⁾ <http://www.nims.go.jp/news/press/2011/05/p201105060.html>

¹¹⁾ <http://researchmap.jp/search/>

- Read&Researchmap の研究者検索サイト¹¹
- KAKEN 科学研究費助成事業データベース¹²
- Scopus Author search
- Google 等の検索サイト
- 学術研究データベース・リポジトリ¹³

2.2.2 受賞状況

プロジェクトメンバーのプロジェクト終了後の受賞状況を表 2-5 に示した。

研究総括であった青野正和が、個々の原子操作、多探針走査トンネル顕微鏡 (STM) および原子間力顕微鏡 (AFM) の開発、原子スイッチの開発、単分子レベルの化学反応制御による超高密度情報記録と導電性分子鎖配線に関するパイオニアとしてまた今日までの継続的な研究等に関して、米国 Foresight Institute よりファインマン賞を受賞している (2010 年)。青野正和、長谷川剛、寺部一弥、鶴岡徹が「Volatile/Nonvolatile Dual-Functional Atom Transistor」(Appl. Phys. Express 4(2011)015204)により、応用物理学会より応用物理学会優秀論文を受賞した(2012 年)。また、関口隆史グループリーダーが、多次元 Electron Beam Induced Current (EBIC)解析によるシリコン系材料・素子の機能評価に関する貢献に対して電気科学技術奨励会より電気科学技術奨励賞を受賞し(2009 年)、電子ビーム・光ビームを使用したナノ領域の機能評価等による電子光学材料研究開発への継続的貢献に評価を得ている。

さらには、齋藤彰が The 17th World Interfinish Congress 招待講演賞(2008 年)、放射光学会若手研究者シンポジウム放射光 MVP (Most Voted Presentation) 賞(2010 年)、日米先端工学 (JAFoE) シンポジウム JAFoE Best Speakers Award(2011 年)を、大川裕司、若山裕の 2 氏がそれぞれ、ナノ構造体の製造、分子集合体の STM 分析の研究で、International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC)2008 Most Impressive Presentation 賞(2009 年)、Material Research Society, 2010 MRS Spring Meeting Poster Award 賞(2010 年)を受賞している。

表 2-5 主要な受賞(検索日: 2012/10/31)

No.	受賞者	賞名	授賞機関(国名)	受賞年	受賞理由	備考
1	青野正和	ファインマン賞	Foresight Institute(米国)	2010	個々の原子の操作、多探針走査トンネル顕微鏡(STM)および原子間力顕微鏡(AFM)の開発、原子スイッチの開発、単分子レベルの化学反応制御による超高密度情報記憶と導電性分子鎖による配線に関するパイオニアとしてのまた今日までの継続的な研究、および現在のナノテクノロジーにブレークスルーをもたらしたあらゆる世代の研究者に対してインスピレーションを与えてきたこと	個々の原子や分子を操作する挑戦的なナノテクノロジーによる革新的な技術の開発に顕著な寄与をした実験研究者と理論研究者の各一名(またはグループ)に毎年授与されるもので、ナノテクノロジーの分野における代表的な国際賞
2	青野正和、長谷川剛、寺部一弥、鶴岡徹	応用物理学会優秀論文賞	応用物理学会	2012	Volatile/Nonvolatile Dual-Functional Atom Transistor(Appl. Phys. Express 4(2011))	応用物理学の進歩と向上に多大の貢献をなした優秀な原著論文を対象

¹² <http://kaken.nii.ac.jp/r/>

¹³ http://dbr.nii.ac.jp/infolib/meta_pub/G9200001CROSS

3	関口隆史	電気科学技術奨励賞	公益財団法人 電気科学技術奨励会	2009	多次元 EBIC 解析によるシリコン系材料・素子の機能評価	よりわが国の電気科学技術に貢献した功労者、科学技術の発展に関する功績顕著であるにも係わらず諸種の事情(例えば代表者だけが選ばれる顕彰、学際的業績のために顕彰の機会がない、等)で他の団体や機関の表彰の蔭に埋もれてしまう功労者の発掘に努めているのが特徴の一つ。
4	大川祐司	MNC 2008 Most Impressive Presentation	International Microprocesses and Nanotechnology Conference(MNC)	2009	Fabrication of Nanostructures Composed of Copper-Phthalocyanine and Diacetylene Molecules	
5	若山裕	Material Research Society, 2010 MRS Spring Meeting Poster Award	The Materials Research Society	2010	STM Study on Binary Molecular Assemblies on Au (111)	
6	齋藤彰	The 17th World Interfinish Congress 招待講演賞	World Interfinish Congress (Interfinish 2008)	2008	Specific Surface Structure to Reproduce the Morpho-butterfly's Brilliant Blue	
7	齋藤彰	放射光 MVP (Most Voted Presentation) 賞	第 2 回 放射光学会若手研究会シンポジウム「顕微分光のフロンティア	2010	「1nmスケール化学分析」へのアプローチ	参加者による投票
8	齋藤彰	JAFoE Best Speakers Award	第 10 回 日米工学アカデミー合同・日米先端工学(JAFoE)シンポジウム	2011	Material Design and Fabrication of Structural Color using a Biomimetic Approach: Mystery of Morpho Butterfly's Blue	将来の科学技術分野を担う若手技術者が、異分野交流を活かしてイノベティブな研究活動を行うことを奨励する目的で、JAFoE シンポジウムの日本人スピーカーを表彰する制度(参加者による投票)

2.2.3 プロジェクトメンバーの動静

プロジェクト終了後のプロジェクトメンバーの動静の調査は2012年10月15日に実施している。今回の調査で判明した、プロジェクト終了時からのキャリアアップを以下に示す()内はプロジェクトでの職位)。11名がキャリアアップしている。なお、民間企業での状況はわからない場合がほとんどなので注意する必要がある。

- ・中山知信(グループリーダー)：MANA アソシエートディレクター ⇒ 同 ユニット長
- ・長谷川剛(研究員)：MANA アソシエートディレクター ⇒ 同 ユニット長
- ・関口隆史(研究員)：MANA ディレクター ⇒ 同 グループリーダー
- ・長尾忠昭(研究員)：MANA 主幹研究員 ⇒ 同 グループリーダー
- ・寺部一弥(研究員)：MANA 主任研究員 ⇒ 同 グループリーダー
- ・佐久間芳樹(研究員)：MANA 主幹研究員 ⇒ 同 グループリーダー
- ・齋藤 彰(研究員)：大阪大学 助手 ⇒ 大阪大学 准教授
- ・肖占文 (研究員)：中国電子科技大学 職員 ⇒ 四川大学 副教授
- ・赤井 恵(研究員)：JST 研究員 ⇒ 大阪大学 助教
- ・根岸良太(研究員)：理研 研究員 ⇒ 大阪大学 助教
- ・田村拓朗(研究員)：群馬大学 研究員 ⇒ 同 助教

2.2.4 プロジェクトメンバーの活動状況のまとめ

本プロジェクトのメンバーは、研究総括1名、グループリーダー1名、研究員28名、研究補助員3名、委託6名の計39名であるが(終了報告書記載)、今回の調査で現況が判明したのは25名

であった。プロジェクト終了時と比べ、職位が判明した 25 名中約半数の 11 名がキャリアアップしている。

プロジェクト時にグループリーダーであった中山知信は、MANA ナノシステム分野・機能集積ユニット長として多探針 MP-STM によるナノマテリアル開発や原子・分子操作法による物理解析研究を進め、青野正和の研究成果を引き継ぎ発展する活動を積極的に行っている。

NAMA ナノシステム分野・原子エレクトロニクスユニット長の長谷川剛は、科研費基盤研究(A)の獲得やCREST「3 端子型原子移動不揮発性デバイス『アトムトランジスター』の開発」やJST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-イギリス研究交流「不揮発性アトムトランジスターを用いた低消費電力ロジックシステム」等を通じて、原子スイッチ研究を発展させた実用化研究を積極的に進めている。

MANA ナノシステム構築ユニット・ナノシステム光学グループリーダーの長尾忠昭は、科研費若手研究(S)「低次元金属ナノ材料のアーキテクニクスと赤外プラズモン」を獲得し、さらにJST 戦略的国際科学技術協力推進事業日本-ドイツ研究交流「原子スケールプラズモニクスとナノ電磁場制御」等を通じて、1nm 幅のシリコン上の金属細線においてプラズモンを世界で初めて検出し、赤外分光法により原子スケールの金属細線の金属的電子状態と赤外プラズモンとの関係を発見する等の原子スケール金属材料におけるプラズモン現象の解明を進める成果を上げ、新しいナノ光学材料の開発等を進めている。

若手研究者も、科研費、JST A-STEP 探索タイプ等を 14 名、20 件を獲得して研究を発展させている(第 2 章 2.1.2 参照)。

以上、本プロジェクトメンバーはプロジェクト終了後も活発に研究活動を継続していると考えられる。これは論文の発表状況からも裏付けられる(第 2 章 2.1.3 参照)。

第3章 プロジェクト成果の波及と展望

プロジェクトの成果そのものではなく、プロジェクトの成果や人材がプロジェクト外に及ぼす影響を、第2章に記載した調査結果と、文献調査*¹、新聞情報調査*²及びインターネット調査の結果を合わせて考察・記載した。大きく「科学技術への波及と展望」と「社会経済への波及と展望」の二つに分け、将来の展望、研究戦略上の位置づけ、研究成果や技術の実現可能性及び研究推進の意義についても調査の結果から導き出して記述している。

*1: ①プロジェクトに関連する報告書類、②プロジェクトメンバーらによる解説文献、総説、原著論文等及び

③プロジェクトに関連した、獲得した競争的研究資金の報告書類等

*2: 日経テレコン21 データベースにより検索

3.1 科学技術への波及と展望

3.1.1 科学技術への波及事例

本プロジェクトにおける学術的な新発見として注目されるのは、青野正和グループが本プロジェクトに先行するCREST「人工ナノ構造の機能探索」(1995年～2000年)およびSORST「新しい量子効果スイッチの機能素子化」(2001年～2004年)の研究を行う中で発見した「原子スイッチ(固体電気化学反応により金属原子架橋の形成と消滅を制御して動作させる)」を質的に発展させ、エレクトロニクスデバイス創製に繋げるための各種の技術開発が推進されたことである。

プロジェクト期間内の成果論文で、累積被引用数1位(388件)の論文は原子スイッチをクロスバー構造とする集積化技術を開発し動作確認したもの³⁾で、2位(70件)はイオン電導層に酸化タンタル(Ta_2O_5)を用いて原子スイッチの伝導機構を解明した論文⁴⁾である。いずれも原子スイッチの実用化へ向け世界に先駆けた研究成果である。この研究は日本電気による製品実用化計画のスタートなど、産業界へも大きなインパクトを与えた。また、本分野をさらに発展させた研究成果である「Volatile/Nonvolatile Dual-Functional Atom Transistor」(Appl. Phys. Express 4(2011)015204)に対して、青野正和、長谷川剛、寺部一弥、鶴岡徹の各氏は2012年に応用物理学会・応用物理学会優秀論文章を受賞している。

プロジェクト終了後の論文においては、累積被引用数1位(133件)のZnS ナノベルト紫外線センサの走査型顕微鏡(SEM)像や透過型電子顕微鏡(TEM)像によるナノベルト構造の解明¹⁰⁾、2位(77件)ZnS/ZnO ナノベルトのカソードルミネセンス分析による新しい紫外線発光ピーク(355nm)の発見¹¹⁾など、いずれも本プロジェクトによるナノ構造体の物性評価研究の成果を、ナノ電子光学材料の開発・評価領域へ展開した研究である。このような電子ビーム・光ビームを使用したナノ領域の機能評価等における電子光学材料研究開発等への功労者として、2009年にMANAグループリーダーの関口隆史が、「多次元 Electron Beam Induced Current(EBIC)解析によるシリコン系材料・素子の機能評価」により電気科学技術奨励会より電気科学技術奨励賞を受賞している。

3.1.2 科学技術への波及のまとめ

科学技術への波及として、前項で技術的な発見について述べたが、別の視点からの波及として青野正和のリーダーシップを挙げることができる。招待講演数の多さからも、MANA 拠点長の青野正和が創出した研究分野が、世界的な広がりをもって拡大していることは明白であり、当分野におけるリーダーシップが、挑戦的でナノテクノロジーによる革新的な技術開発に顕著な寄与をした研究者に授与されるファイマン賞の2010年受賞という形でも裏付けられている。これは、同

プロジェクト活動による科学技術への波及が極めて大きいことを示す例である。また、若手の人材育成および国際共同研究の推進についての貢献も特筆に値し、同プロジェクトメンバーが多くの競争的研究資金を獲得すると共に、JST 戦略的国際科学推進事業として多くの後続プロジェクトを担っている。

3.1.3 今後の展望

本プロジェクトを引き継いだ研究は、MANA が、以下の4ミッションを掲げ、次世代ナノ科学技術の基礎研究センターとして、ナノテクを活用した革新的材料の創製に挑戦すると表明している。すなわち、①マテリアル・ナノアーキテクニクスを用いた融合研究の推進、②トップレベルの研究者が世界中から集結する「メルティング・ポット」の形成、③独創性あふれる若手研究者の確保・育成、④世界のナノテク拠点を繋ぐネットワークの構築をミッションとし、ナノマテリアル、ナノシステム、ナノパワー、ナノライフの4つの研究分野において、将来の持続可能な社会を実現するための新しい材料を創製するとともに、画期的なイノベーションを生み出すと表明¹⁴している。

3.2 社会経済への波及と展望

3.2.1 社会経済への波及事例

(1) マスコミによる注目

プロジェクト終了後の関連する成果について、新聞が取り上げた記事と MANA のプレスリリースを以下にまとめた。ナノ構造体の開発や物性評価・解明という一般には難解な内容であり、掲載紙としては、日刊工業新聞、日経産業新聞など業界紙が多い。一方、その応用の将来性から一般紙・地方紙にも取り上げられたトピックスが複数ある。例えば、「ビスマス薄膜『表面は金属』、物材機構が確認、半導体の利用も」という記事が日本経済新聞(2008/3/10)、3端子型原子スイッチのアトムトランジスター開発による「100万分の1の消費電力で、演算も記憶も行う新しいトランジスタを開発—起動時間ゼロのPCの開発にも道—」¹⁵という記事が毎日新聞、および中日新聞はじめ多くの地方紙で大きく取り上げられた(2010/12/24)。さらに、「人間のよう記憶も忘却もする新しい脳型素子—世界初、たった1つの素子で複雑なシナプス活動を実現—」¹⁶も毎日新聞、東京新聞、日刊工業新聞等に多数掲載される(2011/6/27)等、革新的な技術開発に対する社会の関心の高さを示している。

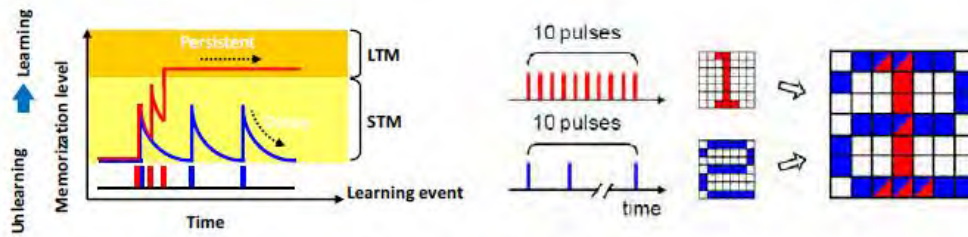
「脳型素子」とは、神経形態学的コンピューターネットワーク回路のための原子スイッチの研究である。人間の脳における記憶は2種類のシナプス可塑性(短期可塑性(short-term plasticity, STP)および長期可塑性(long-term plasticity, LTP))によって起こると考えられている。STPはシナプス接続の一時的な増強によって得られるが持続せず、すぐに元の状態に戻る。しかし、繰り返し刺激を与えると接続に永久的な変化が起こり、LTPが得られる。このようなSTPとLTPの挙動を模倣する人工(無機物質)シナプスの動作を、低頻度のパルスと高頻度のパルス入力により

¹⁴ 独立行政法人物質・材料研究機構、国際ナノアーキテクニクス研究拠点、ミッションと研究ターゲット、
<http://www.nims.go.jp/research/mana/mission.html>

¹⁵ <http://www.nims.go.jp/news/press/2010/12/p201012240.html>

¹⁶ <http://www.nims.go.jp/news/press/2010/12/p201012240.html>

動作する Ag₂S を用いたギャップタイプ原子スイッチを用いて実現した、予備的な研究である。



T. Ohno et al., *Nature Mater.* 10 (2011) 591.

図 3-1 原子スイッチのシナプスの特徴の応用

(出典：MANA「平成 23 年度拠点構想進捗状況報告」)

表 3-1 社会経済への波及 関連新聞情報(検索日：2012/8/30)

No.	タイトル	掲載日	出典	記事内容
1	世界最高密度の量子ドットの自己形成に成功 高性能量子ドットデバイス実現に向けた研究がさらに加速	2012/6/4	http://www.nims.go.jp/news/press/2012/06/p201206040.html	独立行政法人物質・材料研究機構先端フォトニクス材料ユニット(ユニット長：迫田 和彰)の間野 高明主任研究員、定 昌史博士研究員および佐久間 芳樹グループリーダーは、当機構のオリジナル技術である液滴エピタキシーと呼ぶ半導体量子ドットの自己形成技術の高度化を進め、従来報告された値を大幅に上回る世界最高の面密度を持つ量子ドットの新形成技術の開発に成功した。また、形成した量子ドット集団から強い光励起(フォトルミネッセンス(PL))発光を観測して、開発した技術が優れた結晶品質の実現にも有効であることを明らかにした。 本研究成果により、量子ドットを用いた光・電子デバイスのさらなる高性能化の達成が期待される。
2	周囲の環境に反応して動作を変えるシナプス素子を開発 一人間や環境と対話する脳型コンピューター開発への貢献に期待	2012/5/24	http://www.jst.go.jp/pr/announce/20120524/index.html	独立行政法人 物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点の青野正和拠点長、長谷川剛主任研究者、寺部一弥グループリーダー、鶴岡徹MANA研究者、A. ナヤク ボストン研究員らの研究グループは、カリフォルニア大学 ロサンゼルス校(米国)と共同で、環境に依存してその動作特性を変化させるシナプス素子の開発に成功した。この度の成果は、生命体の様に環境とも相互作用する、従来のコンピューター概念を超えた新しい脳型コンピューターの開発に資するものと期待されます。
3	固体電気化学反応を原子レベルで初めて観察 イオニクスデバイスの高性能化に不可欠な情報の取得に道一	2012/4/30	http://www.jst.go.jp/pr/announce/20120430-2/index.html	独立行政法人 物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点の青野 正和 拠点長、長谷川 剛 主任研究者、鶴岡 徹 MANA 研究員らの研究グループは、ドイツ・アーヘン工科大学、ユーリッヒ研究所の研究グループと共同で、固体電気化学反応における電子の授受とそれに伴う金属イオンの還元・析出反応を原子レベルで観察することに初めて成功した。この度開発した観察手法は固体電気化学反応全般に適用可能であり、センサーや燃料電池、触媒など、固体電気化学反応を利用した製品の高効率化に寄与することが期待される。
4	電気抵抗ゼロの原子一層の物質を世界で初めて実証 超伝導素子の高性能化に貢献	2011/11/2	http://www.nims.go.jp/news/press/2011/11/p201111020.html	独立行政法人物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点の内橋 隆 MANA 研究者と中山 知信 主任研究者らの研究グループは、シリコン表面の金属原子一層の物質が電気抵抗ゼロとなる超伝導特性を発現することを発見した。本研究によって、超伝導材料を原子レベルの極限まで薄くできることを明らかにした。これにより、超伝導演算素子のより一層の微細化・集積化や、超伝導検出器の高効率化・高速化を追求する研究が加速するものと考えられる。
5	人間のように記憶も忘却もする新しい脳型素子 一世初、たった1つの素子で複雑なシナプス活動を実現一	2011/6/27	http://www.jst.go.jp/pr/announce/20110627-2/index.html	独立行政法人物質・材料研究機構(以下NIMS)国際ナノアーキテクトニクス研究拠点の大野武雄博士研究員、長谷川剛主任研究者、青野正和拠点長らの研究グループは、米国・カリフォルニア大学 ロサンゼルス校と共同で、脳の神経活動の特徴である2つの現象「必要な情報の記憶」と「不要情報の忘却」をたった1つの素子で自律的に再現する新しい素子「シナプス素子」の開発に世界で初めて成功した。シナプス素子は事前の動作設計なしに多様な動作が可能であることから、将来、まるで人間のように経験によって賢くなる人工知能の構築に大きく寄与することが期待される。
6	単分子配線法の開発に成功 究極の微小デバイス、単分子デバイスの実現へ道	2011/5/6	http://www.nims.go.jp/mana/jp/research/achievement/hdfqf10000002pat.html	独立行政法人物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点の大川 祐司 研究者、青野 正和 拠点長らの研究チームは、独立行政法人科学技術振興機構、パーゼル大学(スイス)、ユーリッヒ総合研究機構(ドイツ)およびカリフォルニア大学ロサンゼルス校(アメリカ)と共同で、個々の有機分子に導電性高分子を一本ずつ配線することができる、画期的な方法を開発した。化学的ハンダづけと名付けたこの方法により、究極の微小デバイスである有機単分子をエレクトロニクス素子として用いる、単分子デバイス回路の実現に道が開かれた。
7	「単一電子素子」室温で安定動作、物材機構が開発、有機分子を利用	2011/2/16	日経産業新聞	物質・材料研究機構の若山裕主席研究員と早川竜馬研究員らは、現在のシリコン素子を上回る大容量のデータ記憶と高速の書き換えを実現する新しい電子素子を開発した。分子の中に電子を1個単位で出入りさせる「単一電子素子」で、室温で安定して動作できる見通しを得た。民間企業と組み、5年以内にメモリーとして実用化を目指す。
8	直径 1/50000 mm のシリコンナノワイヤ中で不純物の挙動を捕らえることに成功 次世代縦型トランジスタおよびナノワイヤ太陽電池材料の実現に向けて	2011/2/4	http://www.nims.go.jp/mana/jp/research/achievement/hdfqf10000002byg.html	NIMS の国際ナノアーキテクトニクス研究拠点(MANA)および筑波大学は、次世代半導体材料として注目されているシリコンナノワイヤ(直径 20nm 以下)において、キャリア制御のために導入した不純物の状態を非破壊・非接触で検出することに成功し、その挙動を捕らえることに初めて成功した。本研究により、次世代トランジスタの実現へ一歩近づけたといえる。また、本評価手法は、太陽電池の評価手法としても期待できる。
9	100万分の1の消費電力で、演算も記憶も行う新しいトランジスタを開発 一起動時間ゼロのPCの開発にも道一	2010/12/24	http://www.jst.go.jp/pr/announce/20101224/index.html	独立行政法人 物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点の長谷川 剛 主任研究者らのグループは、大阪大学、東京大学との研究グループと共同で、従来の100万分の1の消費電力で、演算も記憶も行うことが可能な新しいトランジスタ(アトムトランジスタ)の開発に成功した。状態を保持できる(記憶する)演算素子は、起動時間ゼロのPC(パーソナルコンピューター)などの開発に不可欠であり、このたびの開発により、その実現がさらに早まることが期待される。
10	情報を記憶する光ナノセンサーの開発に成功 人工眼や学習型画像認識システムの開発に道	2010/7/13	http://www.nims.go.jp/news/press/2010/07/p201007130.html	大阪大学大学院と独立行政法人物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点の 青野 正和 拠点長、長谷川 剛 主任研究者らの共同研究グループは、究極サイズの光・電気信号変換素子「光原子スイッチ」を開発した。本開発では、原子スイッチの電極間材料に光導電性分子を用いることで、光信号から電気信号への変換とそれによる原子スイッチ動作を実現した。その結果、光信号の検出と記憶を単一のナノスケール素子で実現することに成功した。極低消費電力で動作する光原子スイッチを集積化した人工眼や、原子スイッチの学習機能を利用した画像認識システムなどへの応用が期待される。
11	従来より10倍以上超高密度のデジタル情報を炭素分子の薄膜へ書き込み/書き換え/読み出しできる新方法を開発	2010/3/4	http://www.nims.go.jp/news/press/2010/03/p201003040.html	独立行政法人物質・材料研究機構 [NIMS] 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 [MANA] の中山 知信 グループリーダーと中谷 真人 NIMS 研究員、大阪大学大学院の桑原 裕司 教授らのグループは、近年注目されている炭素原子からなるフラレンと呼ばれる分子の一つである C60 分子の間の化学結合を分

No.	タイトル	掲載日	出典	記事内容
	究極のナノテクノロジーから生まれた次世代情報素子の基幹技術	2010/4/6	日経産業新聞	ナノスケールの局所において機能性分子間の化学反応を単分子スケールの精度で自在に制御する方法を発見し、それを基に、記録媒体へ不揮発のデジタル情報を超高密度に蓄積する新技術の開発に成功した。本研究成果は、今後、大容量で小型な次世代ストレージ素子を実現するための基幹技術へ発展する可能性を秘めている。
12	ビスマス薄膜「表面は金属」、物材機構が確認、半導体の利用も	2008/3/10	日本経済新聞	物質・材料研究機構の長尾忠昭主幹研究員らは、電気的な特性から半金属と呼ばれるビスマスの薄膜表面が高密度の金属になっていることを特殊な顕微鏡で確認した。磁性を持たないにもかかわらず、電子が小さな磁石のように働くスピンの方向がそろっていた。高速動作で消費電力も少ない次世代半導体に利用できる可能性がでてきた。

(2) 応用研究プロジェクトの発足

超低電圧デバイス技術研究組合 (Low-power Electronics Association & Project: LEAP) を主体とする NEDO「低炭素社会を実現する超低電圧デバイスプロジェクト」(2010～2014) の研究開発は、本プロジェクトの展開事例である。近年のインターネットやクラウドコンピューティングの進展、ビッグデータ活用などにより、IT 機器の扱う情報量は爆発的に増大することが予想されており、IT 機器の高性能化もありこれら機器の消費電力も急増が心配されている。低炭素社会の実現のため、IT 機器の飛躍的な低電力化が必要となっている。このプロジェクトは、CPU やメモリからなるロジック集積回路の超低電圧化、低消費電力化を目標とし、IT 機器の消費電力を 1/10 とする超低電圧(0.4V)動作のデバイスコア技術を早期に開発することを目指している。プロジェクトは 6 件の研究開発項目で構成されている。

その一つ「不揮発性スイッチデバイス(原子移動型スイッチデバイス)」は本プロジェクトからの展開であり、LEAP の原子移動スイッチ研究グループが担当している。企業からは NEC が参加し、本プロジェクトメンバーも加わっている。従来 SRAM スイッチを使用している 1.2V 動作のプログラムロジック集積回路を、原子移動型スイッチを利用し 0.4V で動作可能とし、同時にスイッチ面積を 1/20 以下にすることを目指している。これまでに、3 端子原子移動スイッチ素子の開発(2011 IEDM で発表)、32x32 クロスバースイッチの動作確認(2012 VLSI Symposium)、3x3 プログラマブルロジックアレイ動作(2012 IEDM)等を発表し、NEDO「低炭素社会を実現する超低電圧デバイスプロジェクト」中間評価(2012 年 8 月 30 日)報告書¹⁷で、「スイッチ素子の材料選定、素子構造の最適化を行い、2V プログラム電圧と 10 年以上のオフ信頼性を達成」「単体素子として書き換え回数 10³ 以上を実証した」と発表した。さらに計画では、2013 年度にマクロレベル集積化実証、2014 年度に信頼性を含めた集積化実証となっており、最終目標の「再構成可能ロジック集積回路動作実証」に対して、2012 年度中に小規模(1-kbit)集積化達成見込みと報告している。

¹⁷ 「低炭素社会を実現する超低電圧デバイスプロジェクト(中間報告)」NEDO、2012 年 8 月 30、
[http:// www.nedo.go.jp/content/100506502.pdf](http://www.nedo.go.jp/content/100506502.pdf)

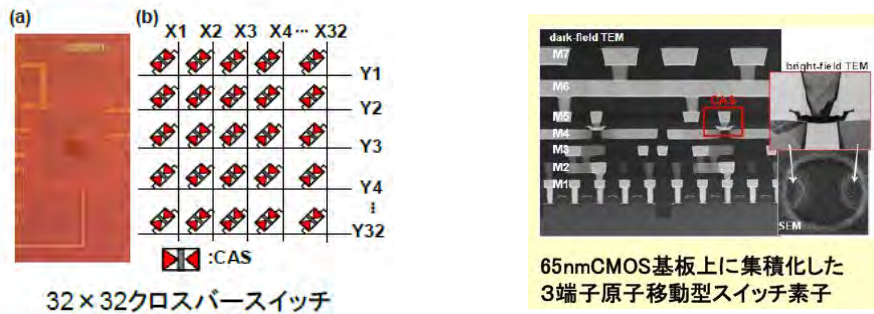


図 3-2 32x32 クロスバースイッチと 65nmCMOS への集積化写真

(出典：新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 「低炭素社会を実現する超低電圧デバイスプロジェクト」
中間評価 (2012 年 8 月 30 日) 研究終了報告書¹⁸⁾)

3.2.2 社会経済への波及のまとめ

ナノテクノロジーの可能性に関して、「原子、分子に至る細部構造のハンドリングで自然界にない機能を持つ新材料、新デバイスを実現する」こと、また「原子、分子スケールの構造を『見る』、『知る』、『造る』基盤技術」との指摘がある (NEC 中央研究所支配人、ナノ学会副会長 (当時)、曾根純一氏等)¹⁹⁾。本「ナノ量子導体アレープロジェクト」は、この指摘について以下のようなナノテクノロジーの可能性を示した。

本プロジェクトは、独創的なナノスケールの特性評価・解析法による新規なナノ物質材料開発において実績を残してきたが、後続の応用研究や企業との共同研究で革新的なナノデバイスとその応用製品に繋がる成果が出始めている。LEAP による、原子移動型スイッチによる「今までにない、小面積・低消費電力・高性能プログラマブルロジック」応用研究の進捗報告²⁰⁾は、その一例である。

この他にも、化学的ハンダづけ (共有結合の形成) による 2 端子型のナノ配線を作成する技術、3 端子型原子スイッチ (アトムトランジスター) による将来の低消費電力ロジックおよび不揮発性ロジックへの応用可能性、たった 1 つの素子で複雑なシナプス活動を実現する神経形態学的コンピューターネットワーク回路に向けた研究等、将来の革新的なデバイス実現の可能性を示す研究成果が報告されている。²¹⁾

3.2.3 今後の展望

現在、プロジェクト総括であった青野正和やその主要メンバーは、MANA を中心に活動している。MANA は、2007 年文部科学省の世界トップレベル研究拠点プログラム²²⁾ (World Premier International Research Center Initiative、以下「WPI」と略) のナノテク・材料科学分野における拠点として発足し (NIMS、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、2010 年に九州大学が

¹⁸⁾ <http://www.nedo.go.jp/content/100506502.pdf>

¹⁹⁾ 2008 年 2 月科学技術新興調整費ワークショップにおける講演「ナノテクノロジーの研究開発の現状」より、unit.aist.go.jp/nri/ci/nanotech_society/nano-pj.../080214_04_sone.pdf

²⁰⁾ 「第 2 回低炭素社会を実現する超低電圧デバイスプロジェクト成果報告会」LEAP、2012 年 12 月 19 日より、「原子移動型スイッチを用いた超低電圧・不揮発デバイス」、<http://www.leap.or.jp/2012yokosyu2.pdf>

²¹⁾ 青野正和、長谷川剛、「[招待論文] 原子スイッチの現状と将来」新しいエレクトロニクスの創成を目指して、信学技法、IEICE Technical Report, SDM2011-154 (2012-01)

²²⁾ JSPS 世界トップレベル研究拠点プログラム、http://www.jsps.go.jp/j-toplevel/08_followup.html

参加)、「ナノマテリアル」、「ナノシステム」、「ナノパワー」、「ナノライフ」の4つの研究領域を置き、基礎から応用にわたるさまざまな研究を進めている。WPIの世界トップレベル研究拠点プログラム・フォローアップ結果(2012年12月)において、MANAスタッフの国際化は高いレベルにあると報告されている(主任研究者の37.5%、研究者の53.5%が外国出身)。

これまで述べてきたように、まったく新規な材料・デバイスを実現するナノテクノロジーのポテンシャルは高い。また、原子レベルの観察「見る」、原子レベルからの物理現象を「知る」、先端半導体等をナノ加工し、自己組織化で実現する「作る」技術等の基盤技術も重要である。基盤技術と応用のバランスを保ちながら、MANAを拠点として今後の研究が進展していくことが期待される。MANAには、本技術分野で国際共同研究事業の拠点としての役割もある。

引用文献

- 1) O. Kubo, Y. Shingaya, M. Aono and T. Nakayama, “One-dimensional Schottky contact between ErSi₂ nanowire and Si(001)”, *Appl. Phys. Lett.*, 88, 233117(2006)
- 2) M. Nakaya, T. Nakayama, Y. Kuwahara and M. Aono, “Fabrication of nanostructures by selective growth of C₆₀ and Si on Si(111) substrate”, *Surf. Sci.*, 600, 2810(2006)
- 3) K. Terabe, T. Hasegawa, T. Nakayama and M. Aono, “Quantized Conductance Atomic Switch”, *Nature* 403, 47(2005).
- 4) T. Sakamoto, N. Banno, N. Iguchi, H. Kawaura, S. Kaeriyama, M. Mizuno, K. Terabe, T. Hasegawa, M. Aono, “Three terminal solid-electrolyte nanometer switch”, 10.1109/IEDM.2005.1609383
- 5) M. Sakurai, C. Thirstrup and M. Aono, “New aspects in light emission from STM”, *Appl. Phys. Lett.*, A89, 1153(2005)
- 6) M. Akai-Kasaya, Y. Yamamoto, A. Saito, M. Aono and Y. Kuwahara, “Polaron injection into a one-dimensional polydiacetylene nanowire”, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 745(3B), 2049(2006)
- 7) T. Hirahara, K. Miyamoto, I. Matsuda, T. Kadono, A. Kimura, T. Nagao, C. Bihlmayer, E. V. Chulkov, S. Qiao, K. Shimada, H. Namatame, M. Taniguchi and S. Hasegawa, “Direct observation of spin splitting in bismuth surface states”, *Phys. Rev. B*, 76, 15, (2007)
- 8) O. Kubo, Y. Shingaya, M. Nakaya, M. Aono, T. Nakayama, “Epitaxially grown WO_x nanorod probes for sub-100 nm multiple-scanning-probe measurement”, *App. Phys. Lett.*, 88, 25, (2006)
- 9) C. Liang, K. Terabe, T. Hasegawa, R. Negishi, T. Tamura, M. Aono, “Ionic-electronic conductor nanostructures: Template-confined growth and nonlinear electrical transport”, *Small*, 1, 10, ,971-975, (2005)
- 10) X. Fang, Y. Bando, M. Liao, U. K. Gautam, C. Zhi, B. Dierre, B. Liu, T. Zhai, T. Sekiguchi, Y. Koide, D. Golberg, “Single-crystalline ZnS nanobelts as ultraviolet-light sensors”, *Adv. Mater.*, 21, 2034(2009)
- 11) J. Yan, X. Fang, L. Zhang, Y. Bando, U. K. Gautam, B. Dierre, T. Sekiguchi, D. Golberg, “Structure and cathodoluminescence of individual ZnS/ZnO biaxial nanobelt heterostructures”, *Nano Letters*, 8, 2794(2008)
- 12) U. K. Gautam, L. S. Panchakarla, B. Dierre, X. Fang, Y. Bando, T. Sekiguchi, A. Govindaraj, D. Golberg and C. N. R. Rao, “Solvochemical synthesis, cathodoluminescence, and field-emission properties of pure and N-doped ZnO nanobullets”, *Advanced Functional Materials*, 19, 1, 131-140, (2009)
- 13) T. Nakayama, O. Kubo, Y. Shingaya, S. Higuchi, T. Hasegawa, C. S. Jiang, T. Okuda, Y. Kuwahara, K. Takami and M. Aono, “Development and Application of Multiple-Probe Scanning Probe Microscopes”, *Advanced Materials*, 24, 1675-1692, (2012)
- 14) T. Hasegawa, Y. Itoh, H. Tanaka, T. Hino, T. Tsuruoka, K. Terabe, H. Miyazaki, K. Tsukagoshi, T. Ogawa, S. Yamaguchi, and M. Aono, “Volatile/Nonvolatile Dual-Functional Atom Transistor”, *Appl. Phys. Express* 4 (2011) 015204 Dual-Functional Atom Transistor”, *Appl. Phys. Express* 4 (2011) 015204
- 15) D. Takajo, Y. Okawa, T. Hasegawa and M. Aono, “Chan Polymerization of Diacetylene Compound Multilayer Films on the Topmost Surface Initiated by Scanning Tunneling Microscope Tip”, *Langmuir* 23, 5247(2007).
- 16) Y. Okawa et al., “‘Chemical soldering’ heralds single molecule electronics”, *J. Am. Chem. Soc.*, 133(2011)

(独)科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
ICORP
超分子ナノマシンプロジェクト
追跡評価用資料

研究総括：難波啓一

2013年8月

目次

要旨	1
第1章 プロジェクトの概要	6
1.1 研究期間	6
1.2 プロジェクト発足時における科学技術や社会の背景	6
1.3 プロジェクトの目的	6
1.4 研究組織	7
(1) 研究総括の難波啓一に率いられた日本側の研究グループ	7
(2) 研究総括の故 Robert M. Macnab に率いられた米国側の研究グループ	7
1.5 プロジェクト提案の独創性	8
1.6 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義	9
(1) 構造解析グループ	10
(2) 動態計測グループ	13
1.7 研究活動や研究者間の交流状況および国際共同研究の意義と効果	16
第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況	17
2.1 各研究テーマの現在の状況	17
2.1.1 調査方法	17
(1) 競争的研究資金の獲得状況	17
(2) 論文の発表状況	17
(3) 特許の出願・登録状況	17
(4) 招待講演の状況	18
2.1.2 競争的研究資金の獲得状況	18
2.1.3 論文の発表状況	20
(1) プロジェクト期間中の発表論文	21
(2) プロジェクト終了後の発表論文	22
2.1.4 特許の出願・登録状況	24
2.1.5 招待講演の状況	25
2.1.6 各研究テーマの現在の状況のまとめ	25
(1) べん毛軸構造体の構造、動作機構	26
(2) べん毛輸送装置の構造、動作機構	27
(3) べん毛基部(トルク発生に関わる部分)の構造、動作機構	28
2.2 プロジェクトメンバーの活動状況	28
2.2.1 調査方法	28
(1) 受賞状況	28
(2) プロジェクトメンバーの動静	29
2.2.2 受賞状況	29
2.2.3 プロジェクトメンバーの動静	30

(1) キャリアアップ	30
(2) 学位取得	30
(3) 相手国の研究者の活動状況	31
2.2.4 プロジェクトメンバーの活動状況のまとめ	32
第3章 プロジェクト成果の波及と展望	33
3.1 科学技術への波及と展望	33
(1) X線結晶解析、電子顕微鏡像解析などの解析技術のさらなる深化	33
(2) べん毛以外のタンパク質等への展開	33
(3) 病原性細菌による感染症の予防を含めた新たな治療法の開発に向けた展開	34
3.2 社会経済への波及と展望	36
引用文献	38

要旨

人間から単細胞生物に至るまで、生命活動の基本的機能である生体の動きを駆動するのは、タンパク質や核酸などの生体高分子が集合してつくる複雑な立体構造で、これを超分子ナノマシンと呼ぶ。超分子ナノマシンのひとつに、高速に回転しながら細菌の動きを自在に制御する「細菌べん毛」がある。それは、柔軟に自己構築する仕組みを持ち、人工機械では得られていない超高効率なモーターである。

本プロジェクトは、もともと ERATO「宝谷超分子柔構造プロジェクト」(総括責任者:宝谷紘一、1986-1991 年度)におけるバクテリアのべん毛の研究に端を発している。そこでの研究成果が、ERATO「難波プロトニックナノマシンプロジェクト」(総括責任者:難波啓一、1997-2002 年度)に引き継がれた。そこでは、べん毛軸構造体の立体構造を、X 線結晶構造解析と電子顕微鏡を用いて解明する研究が主になされた。

このような研究成果を踏まえて、本プロジェクトでは、べん毛の分子構造、動作原理の解明、べん毛形成機構の解明を通して、ナノ構造自己構築技術や超高効率微小エネルギー変換機構の解明を目指した。米国のエール大学と補完的な協力関係の下で、日本側は、べん毛の構造や機能・動態の解明を行い、米国側はべん毛を構成するタンパク質を遺伝子操作によって大量発現させ、構造解析に供する試料を作製した。その結果、X 線構造解析、極低温電子顕微鏡測定技術、光学顕微鏡ナノ計測法の基盤計測手法を開発しながら、べん毛本体のらせん状スクリューの構造、スクリューとモーターの回転軸をつなげるジョイントや自己構築するタンパク質の輸送システムの構造等を明らかにし、また、べん毛が構築される過程のタンパク質輸送の仕組み、ATP エネルギーとプロトン駆動力の役割を解明した。

本プロジェクト終了後、競争的研究資金を得ての多くのプロジェクトにうまくつなげて、本プロジェクトの研究成果の展開を図っている。まず、べん毛に直接かかわる研究成果の展開として、べん毛軸構造体の構造・動作機構、べん毛輸送装置の構造・動作機構、べん毛基部(トルク発生に関わる部分)の構造・動作機構について、下記のような研究が進められた。

① べん毛軸構造体の構造・動作機構

科学研究費補助金(以下「科研費」)特定領域研究「超分子疑似原子分解能電子線・X 線構造解析法」(研究代表者:難波啓一、2004-2009 年度)で、細菌べん毛ポリロッド、ポリフックについての研究がなされた。科研費基盤研究(B)「細菌べん毛ロッドの形成と分子機構」(研究代表者:今田勝巳、2008-2010 年度)では、細菌べん毛ロッド形成に必須である FlgJ のペプチドグリカン加水分解ドメインの構造を決定した。さらに、難波啓一らは、理研放射光科学総合研究センター 眞木さおり、米倉功治と共同で、低温電子顕微鏡法とらせん像再構成法により細菌の遊泳器官であるべん毛の超分子繊維構造を解析した。これは、本プロジェクトにおける R 型繊維に引き続いて、L 型繊維の原子モデルを構築した研究である。その結果、L 型と R 型の構造の違いによって引き起こされるべん毛繊維の形態変換を実現していたのは、べん毛繊維の中心にある二重円筒構造の内側の緊密な分子間相互作用と外側の柔軟な分子間相互作用で、生物ナノマシンの持つ柔らかい制御の仕組みが明らかになった。また、JST 戦略的国際科学技術協力推進事業 日本-フランス研究交流「海洋性細菌の走磁性を支えるべん毛構造と磁気刺激反応の解明」(研究代表者:難波啓一、2009-2012 年度)では、微弱な磁場を感じて走性行動を制御する磁性細菌特有のべん毛超分子

の立体構造と動作機構を解明している。

② ベン毛輸送装置の構造・動作機構

輸送装置(輸送を担う部分)の分子識別や高効率なエネルギー変換の仕組みの解明に向け、JST さきがけ研究領域「生命システムの動作原理と基盤技術」において、研究課題「細菌ベン毛蛋白質輸送装置の動作機構の解明」(研究代表者:南野徹、2010-2012 年度)を進め、光学顕微ナノ計測装置を開発し、遺伝学的機能解析法と組み合わせたアプローチをしている。科研費基盤研究(S)「極低温電子顕微鏡による細菌ベン毛モーターと蛋白質輸送装置の像構造解析」(研究代表者:難波啓一、2009-2013 年度)では、輸送装置の構成タンパク質のうち、高い輸送効率を支える3種の細胞質性タンパク質(FliH, FliI, FliJ)についての相互作用の解析を進めている。また、難波啓一らは、FliT の構造について、大型放射光施設 SPring-8 を用いて解析し、細菌のベン毛の数を巧みにコントロールする仕組みを解明した。

③ ベン毛基部(トルク発生に関わる部分)の構造・動作機構

科研費特定領域研究「回転モータートルク発生ユニットの構造基盤」(研究代表者:今田勝巳、2006-2010 年度)では、ベン毛モーター固定子タンパク質 MotY と MotB フラグメントの構造から、固定子がモーターへの組み込まれる仕組みを、モーター回転子タンパク質 FliG 変異体の構造と回転計測から、モーターの反転機構、さらに、輸送装置タンパク質 FliI と FliJ が F1-ATPase 構成タンパク質と同様の構造を持ち、F1-ATPase と同様の FliI6-FliJ 複合体を形成することを明らかにした。さらに、科研費基盤研究(B)「細菌ベン毛モーターのトルク発生装置の解析」(研究代表者:米倉功治、2008-2012 年度)では、イオン流のモーター回転力への変換を担う細胞膜中のナトリウムチャンネル PomA/B の三次元構造を、低温電子顕微鏡法、X 線結晶回折法により、高分解能で解析している。また、難波啓一らは、一分子光学ナノ計測法および X 線結晶構造解析法を相補的に組み合わせることによって、バクテリアの運動器官で、時計回りと反時計回りに回転する水素イオン駆動型ベン毛モーターの回転方向スイッチ機構を原子レベルで明らかにした。この仕組みを巡って3種のモデルについて論争がなされているが、この渦中にあるモデルの1種を提唱している。

さらに、ベン毛以外への波及を狙ったものとして、X 線結晶解析、電子顕微鏡像解析などの解析技術のさらなる深化、ベン毛以外のタンパク質等への展開、感染症の新たな治療法の開発に向けた展開がなされた。

④ X 線結晶解析、電子顕微鏡像解析などの解析技術のさらなる深化

科研費特定領域研究「超分子疑似原子分解能電子線・X 線構造解析法」(研究代表者:難波啓一、2004-2009 年度)でまとまった取り組みがなされた。電子顕微鏡像の解析による超分子立体像に構成分子の X 線結晶解析による原子モデルを組み込むことにより、疑似原子分解能での解析を可能にした。さらに、電子顕微鏡像解析の様々な工夫によりその分解能の向上と解析時間の短縮を図った。このような技術の深化は、ベン毛、それ以外の研究を通じても継続的に進められている。

⑤ べん毛以外のタンパク質等への展開

JST のさきがけ研究領域「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」において、研究課題「革新的低温電顕単粒子像解析法による筋収縮制御機構の解明」(研究代表者：藤井高志、2012-2014 年度)などで、藤井は、体の中で筋肉の収縮などにかかわる幅わずか 10 nm の繊維状タンパク質であるアクチン繊維の構造を低温電子顕微鏡で明らかにすることに成功した。様々なドメインの複雑な運動がアクチンの動的機能において重要であることが示唆されている。さらに、DNA でのナノ構造の解明も進めている。このようなべん毛以外の研究の論文はいずれも被引用件数が高く、同分野へのインパクトが窺える。

さらに、難波啓一らは、英国ケンブリッジ Medical Research Council 分子生物学研究所と共同で、低温電子顕微鏡法と一分子イメージングにより、細菌遺伝子分配の仕組みを解明した。

⑥ 病原性細菌による感染症の予防を含めた新たな治療法の開発に向けた展開

べん毛タンパク質輸送装置(ニードル複合体：タンパク質分泌機能を担う部位)は、病原性細菌の病原性因子分泌装置と、遺伝的にも機能的にも構造的にも高い相関関係があるため、べん毛タンパク質輸送装置の動作機構の仕組みの解明は、病原性細菌による感染症の予防を含めた新たな治療法の開発につながる可能性がある。文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム「細菌のタンパク質分泌装置と輸送基質タンパク質群の構造・機能解析」(研究代表者：今田勝巳、2007-2011 年度)では、Ⅲ型分泌装置がタンパク質を運ぶために使用するエネルギー源を解明し、構造がはっきりしていなかったⅣ型分泌装置を作っている 5 種の主要なタンパク質を突き止めた。

このような研究成果に関する論文の数は、プロジェクト終了後も年間約 20 件のペースで増え、本プロジェクトの研究成果から展開したアクティビティが継続している。プロジェクトメンバーによるプロジェクト終了後の関連論文の累積共著者数も、毎年コンスタントに増加しており、プロジェクト成果を継承・発展させている研究者が増えている。その中で、プロジェクト終了時と比べ、大学からプロジェクトに参加したメンバー 4 名がキャリアアップしている。また、当時、研究員(専任)、技術員(専任)、研究補助員(非常勤)であった多くの研究者が、プロジェクト終了後、大阪大学等で職を得て、現在も活躍している。さらに、研究補助員全員を含め、11 名のメンバーが学位を取得している。いずれも本プロジェクトから得られた研究成果によるものであり、今後の研究を担う多くの若手研究者が育成されている。また、研究総括であった難波啓一は、2012 年に、「生体超分子の立体構造と機能の解明」で、恩賜賞・日本学士院賞を受賞している。他のプロジェクトメンバーの中では、藤井高志が、井上科学振興財団から井上研究奨励賞、日本生物物理学会から若手奨励賞を受賞し、若手研究者としての活躍が評価されている。

輸送ゲートやべん毛モーターのエネルギー変換機構の基本的な仕組みは、膜内に埋め込まれた生体超分子複合体のエネルギー変換の分子機構を解明するための手がかりとして大きな意味があるだけでなく、将来のバイオナノデバイスやバイオナノマシン創製と産業応用に向けた基盤情報となり得る。現在の工学技術が生み出す人工機械より桁違いの低消費エネルギーの情報処理システムやアクチュエータ等の設計基盤として役立つ可能性がある。

また、べん毛タンパク質輸送装置の動作機構の仕組みの解明は、病原性細菌による感染症の予防を含めた新しい治療法の開発に貢献できる。例えば、難波啓一らは、2012 年にブリストル大学

の Blocker グループと共同で、低温電子顕微鏡法と画像解析により赤痢菌毒素分泌装置ニードルの高分解能での構造解明に成功している。赤痢菌などの病原性細菌による感染症は、発展途上国で毎年 300 万人以上の死者を出し、最近では抗生物質が効かない耐性菌も大きな問題になっている。赤痢菌は注射針(毒針)のような構造のタンパク質分泌装置(ニードル複合体;タンパク質分泌機能を担う部位)を持っている。このニードル複合体の毒針部分がニードルである。これを通じて、赤痢菌は人間に病原性因子(毒素)を注入する。このような部位の構造やタンパク質輸送過程は、ベロ毛タンパク質を輸送する部位(装置)で起こっている現象(動作機構)と類似している。

さらに、体の中で筋肉の収縮にかかわる繊維状タンパク質であるアクチン繊維の構造の解明は、がんなど細胞骨格の変化と病気の解明に新たな方向を見いだしている。

このような研究成果の蓄積が、将来、医療の研究・治療を通じて、健康で豊かな生活につながっていく可能性がある。

第1章 プロジェクトの概要

本調査の対象である、ICORP「超分子ナノマシンプロジェクト」の概要を以下に示す。

1.1 研究期間

2002年12月～2008年3月

1.2 プロジェクト発足時における科学技術や社会の背景

生体高分子から細胞小器官、細胞、個体まで、様々なレベルで観察される生体の「動き」は、人間から単細胞生物に至るまで生命活動の基本的機能であり本質的な表現型である。しかもそれらの「動き」を素過程で駆動するのは、筋収縮など個体レベルの動きから細胞膜越しの物質輸送まで、全てタンパク質や核酸などの生体高分子が集合し複雑な立体構造を持つ超分子、すなわちナノマシンである。例えば、ショウジョウバエの脳がマイクロワット程度のエネルギーで複雑な視覚情報処理や飛行制御をこなすのに対し、メガワットのエネルギーを消費するスーパーコンピュータがそのマネをできないのは、現在のシリコン基板の情報処理装置が熱ノイズを遮蔽して、極めて高いS/Nで高速かつ正確に動作するように設計されているからに他ならず、生命機能を支えるナノスケールの柔らかい仕組みを学ぶ価値がここにもある。

21世紀の産業を支えるであろうとの大きな期待がかかるナノテクノロジーでは、個々の原子を機能部品としてナノマシンやナノデバイス構造を組み立てるボトムアップのデバイス構築がその究極の姿であるが、物質構造の自己組織化という性質を有効活用できない限りナノマシンやナノデバイスの大量生産は不可能であり、有効な産業応用への道も拓けない。その点、タンパク質や核酸などの生体高分子はナノスケールの立体構造の自己組織化能力を持ち、それによって大量生産というナノテクノロジーにとって高いハードルを既に克服している。

約30種類のタンパク質が順序よく集合して複雑な立体構造を自己構築する細菌べん毛は、超分子ナノマシンの典型的な例である。現在の工学技術で遥かに及ばないこれらのナノ構造構築技術や超高効率微小エネルギー変換機構を解明し、その設計原理を学び、将来の人工ナノマシンや超高集積インテリジェントデバイス等の構築に役立てるためには、個々の原子を機能部品としてボトムアップ的に高精度に、かつ柔らかく組み上げられる超分子ナノマシンの立体構造を原子レベルで解明するとともに、そのしなやかな動作、エネルギー変換、信号伝達処理の挙動を計測し、理論的考察を加えて、システムとしての動作機構を明らかにする必要がある。

1.3 プロジェクトの目的

人間から単細胞生物に至るまで生命活動の基本的機能である生体の「動き」を素過程で駆動するのは、筋収縮など個体レベルの動きから細胞膜越しの物質輸送にいたるまで、タンパク質や核酸などの生体高分子が集合し複雑な立体構造を持つ超分子ナノマシンである。細菌べん毛は約30種類のタンパク質がそれぞれ数個から数万個自己集合して形成する超分子ナノマシンで、高速回転モーター、摩耗のない軸受け、自在継ぎ手、高精度スイッチ機能を持つらせん型プロペラなど、自然がナノスケールで実現した様々な機械的動作の仕組みが凝縮されている。細胞内で合成したべん毛タンパク質をべん毛先端まで輸送して複雑なナノスケールの構造体を効率よく自己構築する機構や、直径30nm程のモーターが室温の熱揺らぎのエネルギー($k_B T$)とさほど変わらない極微

小エネルギーを有効活用し、100%に近いエネルギー変換効率で高速回転する仕組みなど、CO₂などの産業排出ガスによる地球規模の温暖化に苦慮し大規模な消費エネルギー削減の方法や技術を模索する国際社会にとって、将来必ず役立つと期待されるナノテクノロジーの要素技術が大いに使われている。

本プロジェクトの目的は、生命機能を支えるナノスケールの柔らかい仕組みや設計原理を学び、将来の人工ナノマシンや超高集積インテリジェントデバイス等の構築に役立てるため、X線構造解析法、極低温電子顕微鏡法、光学顕微ナノ計測法等の先端計測技術を開発して活用し、遺伝子工学、生化学、物理化学的解析手法と組み合わせることで、超分子ナノマシンの高精度でかつしなやかな、普通ならノイズである熱ゆらぎまでもうまく取り入れて動作する巧妙な仕組みを解明し、バイオナノテクノロジーの基盤づくりをすることである。

1.4 研究組織

本プロジェクトは、日本と相手国の米国のエール大学と補完的な協力関係の下で行われた。日本側の研究総括は難波啓一(大阪大学大学院生命機能研究科)、相手国側の研究総括(米国)は May Macnab(エール大学リサーチファカルティ：故 Robert M. Macnab の代理)であった。研究総括の下に、2 グループを配置した。構造解析グループのリーダーは今田勝巳、動態計測グループのリーダーは南野徹とし、研究員は10名、技術員は2名、研究補助員は10名で、総勢26名の研究チームを組んだ(2007年12月時点)。

(1) 研究総括の難波啓一に率いられた日本側の研究グループ

難波はプロジェクト開始までの15年間、タバコモザイクウイルスの立体構造に基づく自己構築制御機構の解明をはじめとして、ERATO「宝谷超分子柔構造プロジェクト」、松下電器産業(株)中央研究所、ERATO「難波プロトニックナノマシンプロジェクト」における細菌べん毛の構造・機能研究を通して、超分子立体構造解析のための計測装置や解析ソフトの開発を進めつつ、構造と動作機構の研究を行ってきた。

X線回折や極低温電子顕微鏡像の画像解析による立体構造解析手法に加えて、光学顕微ナノ計測による一分子モーター回転計測法等の開発も進め、構造解析と動態計測を並行して進めることで超分子動作機構の統合的解明を推進する研究体制をとった。

(2) 研究総括の故 Robert M. Macnab に率いられた米国側の研究グループ

遺伝学、生化学、物理化学的な手法を中心にして細菌べん毛モーターやべん毛タンパク質輸送装置に関する研究を世界に先駆けて進めていた。両グループは以前から協力関係にあり、特にタンパク質輸送装置に関する共同研究を行っていたが、このICORPによる国際共同研究プロジェクト発足とともに、その補完的な協力関係を一層本格的に展開することができるようになった。

この研究協力体制を基盤として、べん毛モーターの分子構造と動作原理の解明、べん毛タンパク質輸送装置の構造と動作機構の解明などを通して、ナノ構造自己構築技術や超高効率微小エネルギー変換機構の解明を目指した。

1.5 プロジェクト提案の独創性

あらゆる生命活動の基本的な機能である運動、すなわち「動き」は超分子ナノマシンと呼びうる複雑なタンパク質複合体によって駆動されている。その機構は自然が進化の過程で得た精巧な仕組みであり、高度なナノテクノロジーを難なく獲得している。生物の運動システムは人類が開発した工学技術とは全く別の原理に基づいて構築されており、工学者の考えるナノデバイスの性能を凌駕している。

各種細菌の運動器官であるべん毛は、典型的な超分子ナノマシンである。数十種類のタンパク質がそれぞれ数個から数万個ずつ集合して形成されたものである(図 1-1)。エネルギー効率の高い高速回転モーター、摩擦のない軸受け、自在継ぎ手、高精度スイッチ機能を持つ螺旋型プロペラなどの機能的な仕組みが凝縮されている。また、細菌は細胞内で合成したタンパク質をべん毛先端までの確に輸送し、複雑なナノスケール構造体を効率良く自己構築している。このようなべん毛の運動機構と自己構築の仕組みを解明することは、ナノテクノロジーの発展の礎となる。

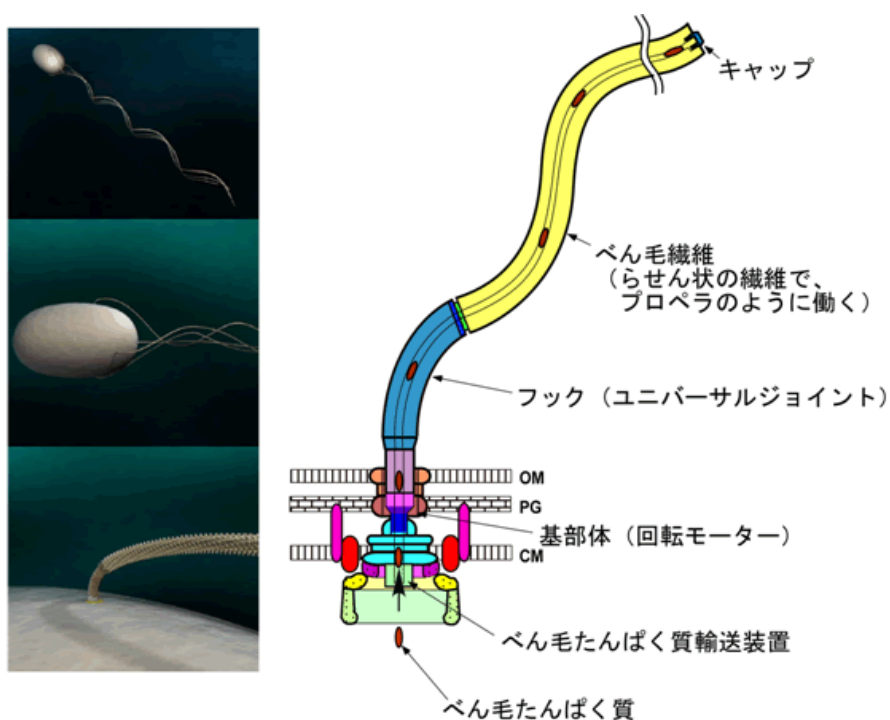


図 1-1 べん毛で泳ぐ細菌の模式図と細菌べん毛の模式図

(出典：JST プレスリリース (平成 20 年 1 月 24 日) “細菌べん毛たんぱく質輸送装置を駆動するエネルギーの実体を解明 (細菌べん毛を構築する主要動力源はプロトン駆動力だった)”¹⁾)

本プロジェクト発足にあたっては、難波啓一が総括責任者を務めてきた ERATO「難波プロトニックナノマシンプロジェクト」(1997 年 10 月～2002 年 9 月)において確立した構造解析による方法論に加え、光学顕微ナノ計測等を導入し、超分子ナノマシン動作機構の統合的解明を目指した。超分子ナノマシンであるべん毛の構築方法、運動様式の解明に向けた徹底した解析により、生命

¹⁾ <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20080124/>

が数十億年の進化の過程で得た超高性能デバイスの設計指針をナノバイオテクノロジー分野にもたらそうとする挑戦的な研究であった。

1.6 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義

プロジェクトの開始とともに、各研究スタッフがべん毛モーターと輸送装置の機能構造解析により一層重点を置き、X線、電子顕微鏡、光学顕微鏡計測のそれぞれについて、膜貫通部分を含むリング状超分子や、不安定な相互作用をベースに機能する超分子の機能構造解析のための計測技術、装置、試料作成技術の開発を精力的に進めた。5年間のプロジェクト研究により様々な面で一連の技術は進歩し、そうした地道な努力の成果が徐々に実を結び、初期の課題とした多くの謎を解明することができている。全く予測しない仕組みの発見につながった成果もある。

研究成果として明確になった重要な点の一つは、べん毛モーターにしても輸送装置にしても、その機能を発揮する際に構成タンパク質が予想以上に頻繁に解離会合を繰り返すため、すべての構成成分を備えた安定な複合体を単離することが内在的に困難で、解明すべき課題に深く切り込めば切り込むほど、計測技術に少し工夫した程度では到底太刀打ちできないという事実であった。すなわち、生体超分子ナノマシンとは、ダイナミックな動作が基本である故に構造解析も機能解析も非常に困難な対象であり、その動作の仕組みを徹底的に解明するには、今後さらに革新的な実験技術や計測技術の開発が必須であった。

この問題は取りも直さず、あらゆる分野の生命科学や生命機能研究がどこかの段階で直面することであり、それを乗り越えて生命科学研究の新たな時代を迎えるためには、計測技術における多くのブレークスルーを実現できるかどうかにかかっている。言い換えれば、このプロジェクト研究の目標達成のために現在も継続して進めている計測技術や解析技術の開発の成果は、生命機能を支えるあらゆる超分子ナノマシンの機能と構造の解析に応用可能なものであり、特に細胞内で動作中の超分子ナノマシンの構造や相互作用を直視するための技術開発は今後の生命科学研究の重要なツールとして活用され、様々な生命機能の基本的解明という困難な作業にとって大きな推進力となるポテンシャルを秘めている。柔らかい構造を基盤に揺らぎながら動作することによって、 $k_B T$ レベルの極微小エネルギーを有効活用する生体超分子ナノマシンの動作原理と設計原理の解明を通して、そう遠くない将来に、社会に役立つナノテクノロジーへ貢献できるようになってくることが期待される。

2名の研究総括の下、構造解析グループと動態計測グループという静と動を組み合わせた2研究グループで研究が進められた。2グループは有機的に連携し、プロジェクトを支える2本の柱としてべん毛モーターの解明に貢献した。この研究体制の下、30種類以上のタンパク質が複雑に集合した、超分子複合体である細菌のべん毛モーターの構造の全貌をほぼ明らかにし、世界をリードする高い成果を上げることに成功した。べん毛の本体であるらせん状スクリュー、それと回転軸をつなげるユニバーサル・ジョイント、さらにそのユニバーサル・ジョイントとらせん状スクリューをつなげるカップリング・ジョイント、回転軸、基部体、タンパク質輸送システムなどの構造を明らかにするとともに、各々の素子の動作原理も解明できてきた。べん毛が構築される過程でフックの長さが決定される機構、べん毛タンパク質輸送におけるATPのエネルギーとプロトン駆動力の役割の解明など、卓越した成果が得られている。

本プロジェクトは、べん毛という超分子ナノマシンを徹底的に追求し、自然が長年の進化によ

り獲得してきた超高性能ナノデバイスから作動原理と構築技術を学ぶものであった。研究成果は日本が世界に誇ることでできるレベルに到達していると言える。

各グループについて、研究概要とともに、特筆すべき成果、プロジェクト終了後に期待された研究展開・方向性を以下にまとめる。

(1) 構造解析グループ

構造解析グループでは、主に X 線結晶解析法と低温電子顕微鏡法を用いて、べん毛の構造解析を行い、べん毛軸構造各部それぞれの力学的機能が産み出される仕組み、べん毛の自己構築機構、べん毛輸送装置の選択的輸送機構を構造に基づいて理解することを目指した。具体的には、各部を構成するタンパク質サブユニットの構造を X 線結晶構造解析法により原子レベルで解析し、それらが集合してできあがる超分子複体内での各分子の配置を低温電子顕微鏡法により明らかにし、両者の結果を融合して全体の構造を明らかにする戦略をとった(図 1-2)。同時に、複雑な超分子複体の構造解析では特に重要となる、低温電子顕微鏡法の解析分解能を上げるため、計測法と解析ソフトの開発を行った。

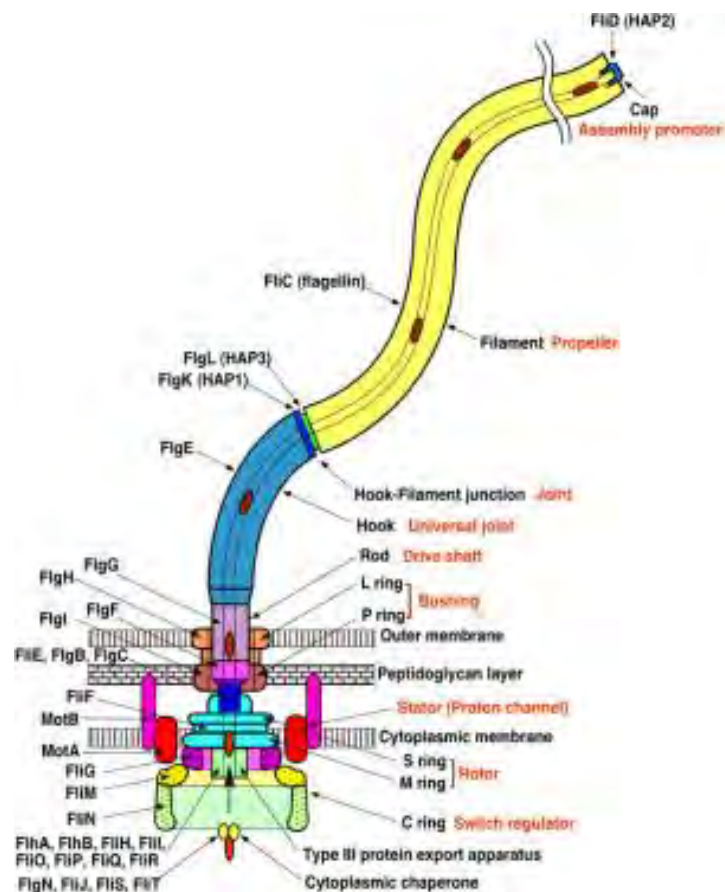


図 1-2 べん毛の全体構造と構成タンパク質

(出典：ERATO 追跡評価資料「難波プロトニックナノマシンプロジェクト(1997～2002)」)

【特筆すべき研究成果】

1) R型直線べん毛繊維の完全原子モデル

R型直線べん毛繊維の高分解能構造解析を極低温電子顕微鏡によって得られた像のみによって行い、完全原子モデルの構築に成功した(図 1-3)^{1),2)}。べん毛繊維の自己構築やスイッチ機構の解明が大きく前進した。電子顕微鏡像解析のみによる生体分子の原子レベルでの立体構造解析の成功は世界初のことで、極低温電子顕微鏡と画像解析法の高いポテンシャルを示すと共に、今後の生命科学やバイオナノテクノロジーにとって大変有利な技術としての更なる発展を期待させる成果であった。

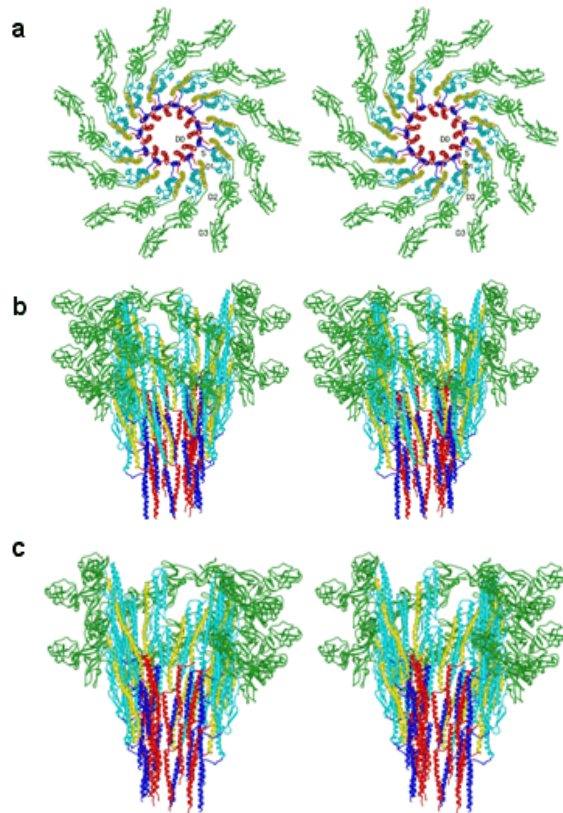


図 1-3 細菌べん毛繊維のステレオ図

(出典：科学技術振興事業団報 第 341 号(平成 15 年 8 月 5 日))

“細菌べん毛繊維の全体構造の原子配置の構築に成功(ポストゲノム時代の超分子複合体の構造解析)”

2) フックの立体構造と動作機構の解明

単量体でフレキシブルな N および C 末端領域を除去した F1gE31K フラグメント (F1gE31) の X 線結晶構造解析により、F1gE31K は D1 と D2 と呼ばれる二つのドメインからなることが明らかになった(図 1-4)。F1gE31K の原子モデルを低温電子顕微鏡法で得られた直線型フックの電子密度図に当てはめ、フックの構造モデルを構築した結果、フック中の分子間相互作用は右巻きらせん方向の D2-D2 相互作用が強く、チューブ構造を構成する 11 本の素繊維に沿った分子間相互作用は弱いことが判明した^{3),4)}。このことが、ねじれに強く、曲げに柔軟なフックの性質を生み出していることが示唆された。さらに、フックの素繊維に沿ったサブユニットタンパク質の繰り返し周期長は、直線型フックではすべての素繊維で同じ 4.6 nm であるのに対し、曲がったフックの内側で

は 3.9 nm、外側では 5.4 nm と、1.5 nm にも及ぶ伸縮をする。このダイナミックな各素繊維の構造変化を実現する要因は、各タンパク質サブユニット分子を構成するドメイン間結合部の柔軟性にもよるが、最も大きな要素は、素繊維に沿って並ぶ分子間の相互作用様式が大きく変化することであった。

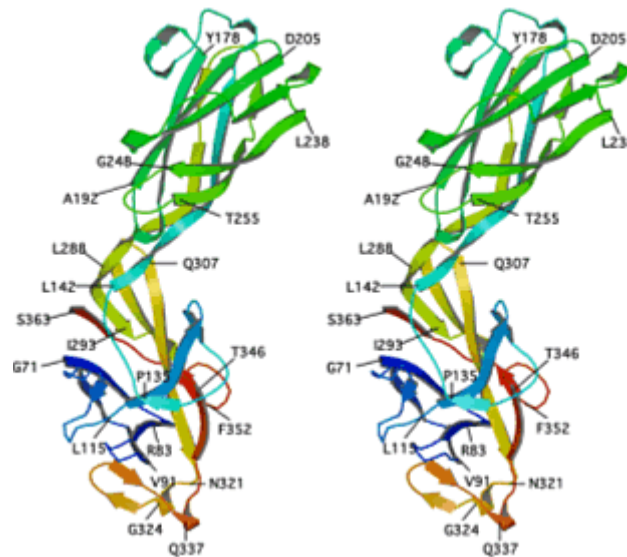


図 1-4 フックタンパク質フラグメントの結晶構造(立体視のためのステレオ図)

(出典：科学技術振興機構報 第 118 号(平成 16 年 10 月 26 日)“細菌べん毛フックの立体構造からナノサイズのユニバーサルジョイントの構造設計・構築原理・動作機構を解明”)

【プロジェクト終了後に期待されていた研究展開・方向性】

1) べん毛軸構造体の構造

べん毛軸構造体は、原子レベルの構造がかなり明らかになり、各部で全原子構造に基づく分子動力学シミュレーションが可能になってきた。例えば、べん毛フィラメントでは、曲率をもったべん毛モデルを作成し、多形変換がどのように起こるかを大規模分子動力学シミュレーションにより調べることで、作動中に起きている現象の予測が可能になる。構造が明らかになったことで、各部の変異が物性に及ぼす影響を予測することができるようになり、実測値との比較もできるようになった。残りの部分の構造解析を進めることはもちろんであるが、プロジェクト終了後、このような研究を進めることで、各部の力学的特性を生み出す分子機械の設計原理を探る研究は、次のレベルに進める段階に達したと言える。

2) 輸送装置の構造

輸送装置の構造解析は、個々のタンパク質レベルではかなり進展した。しかし、輸送装置は、動態計測グループとエール大学のグループの研究から、固定された分子機械ではなく、非常にダイナミックな離合集散を繰り返すシステムであることが分かってきた。このような動的なシステムの構造の解明には、電子線トモグラフィーのような、作動中のシステムをそのまま凍結し、構造を調べる手法の進展が欠かせない。同時にシステムの動作が途中で停止するような変異体を用いるといった適切な試料デザインが今後非常に重要となる。最近、電子線トモグラフィーの技術が確立し、凍結した細胞のなかで作動中のべん毛基部体の立体像が見えるようになり、輸送装置

の構造についても詳細な情報が得られつつある。今後の展開に期待が持たれる。

3) ベン毛基部(トルク発生に関わる部分)の構造

トルク発生に関わる部分の解析は、試料タンパク質の発現・精製が困難で、小幅な進展に止まった。一分子計測法の発展で回転計測技術は大きく進歩する一方で、トルク発生ユニットの構造が分からないため、回転機構の研究は足踏み状態である。したがって、プロジェクト終了後も原子レベルの解析を目指した試料調製の努力、例えば変異体等を積極的に探索するといった努力を続けていく必要があった。トルク発生に関与する回転子構成タンパク質 FliG については 3 残基のアミノ酸欠失により時計回りにしか回転しないモーターがあり、その X 線結晶構造から回転方向スイッチの仕組みについて重要な手掛かりを得た。低温電子顕微鏡の単粒子像解析による基部体全体の解析やトモグラフィーによる、大量発現した回転子やトルク発生ユニットの解析を強力に進めていくことで、トルク発生の仕組みを明らかにできると期待される。

(2) 動態計測グループ

大腸菌やサルモネラ菌などの細菌のベン毛は、細胞膜内外に形成されるプロトンの電気化学ポテンシャル差をエネルギー源とし、1 秒間に最高 300 回転する分子モーターである。ベン毛モーターは約 30 種類のタンパク質で構成された超分子複合体で、固定子に対して回る回転子、反転制御装置、回転軸、軸受け、自在継ぎ手、らせん型プロペラ、自己構築構築のためのタンパク質輸送装置、自己構築を助けるキャップなど、多くの複雑な部分構造からなる。ベン毛モーターは、見かけは人工モーターと良く似ているが、 $10^{-16}W$ 程度と熱ノイズレベルに近く、さらに、100%に近いエネルギー変換効率で働くことから、従来の人工機械にはない、物理学的にも未だ解明されていない原理によって作動するものと推測されている。

動態計測グループでは、ベン毛の自己構築およびその動作機構を解明することを目的とした。遺伝学および生化学的機能解析により、ベン毛タンパク質輸送の分子機構、ベン毛フックの自己構築とその長さ制御の分子機構、固定子 MotA/B 複合体のベン毛基部体への局在化の仕組みを解析した。構造解析グループと協力し、ベン毛タンパク質輸送装置構成タンパク質、フックキャップタンパク質、軸受けの形成に関与する分子シャペロン FliG などの単離精製、結晶化、および構造解析を行った。一方、ベン毛モーターの動態を正確に計測するためのナノ光学計測装置やベン毛モーターに流れ込むプロトン流の蛍光イメージング装置を開発するとともに、解析に適した生物試料を作製した。さらに、開発したナノ光学計測装置を用いて野生型および様々な変異型ベン毛モーターの入出力を正確に解析することで、ベン毛モーターのトルク発生やエネルギー変換の仕組みを探った。

【特筆すべき研究成果】

1) フックの長さ決定機構の解明(エール大学との共同研究成果)

フックの長さは、ベン毛タンパク質輸送装置を構成する FliH の基質特異性がフック完成時にロッド・フック型から繊維型に変換することで制御され、フック形成中に輸送されるフック長制御タンパク質 FliK がこれに直接関与する。FliK の N 末領域がフックキャップタンパク質 FliG やフックタンパク質 FliE と相互作用すること、重合効率の低い *fliE* 変異株の解析からフック長がそ

の成長速度にも依存することなどを見出し、FliK が輸送中に柔軟なテープメジャーとしてロッド + フック長を計ること、FliK の分泌頻度と FlgE の重合効率がフックの長さ制御において重要であること、FlhBc の部位特異的自己分解反応が輸送基質特異性のスイッチ前に FlgE の輸送速度を低下させるタイマーとして機能することなどが示唆された。

以上の結果をもとに、べん毛タンパク質輸送装置の基質特異性スイッチとフックの長さ制御に関する次のようなモデルを提案した⁵⁾。FliK はその輸送中に FliKc 部分を輸送装置の細胞質側に残したまま、その N 末端をフックキャップに結合してロッド + フックの長さを測定する。フックの長さが 55 nm に近づくころに FlhBc の自己分解が起こり、FlgE の輸送速度が低下してフックの成長速度が低下する。フック長が約 55 nm に到達すると、FliKc と FlhBc との安定な相互作用が可能となる相対配置が初めて実現し、輸送装置の基質特異性が切り替わる。

2) べん毛タンパク質輸送における ATPase とプロトン駆動力の役割分担

細菌の運動器官であるべん毛の構成タンパク質は、独自の輸送装置(図 1-5)によりべん毛中心軸に沿った細いチャンネルを通して先端へ運ばれ、べん毛を構築する。FliI はべん毛特異的 ATPase で、その変異株はべん毛を形成しないことから、FliI が輸送を駆動すると考えられてきた。しかしながら、FliI のみが欠失した変異株とは異なり、FliI の ATPase 活性を制御する FliH を同時に欠失させると低頻度ではあるがべん毛が形成されることを見いだした。さらに、輸送ゲート構成タンパク質 FlhA および FlhB に変異が生じるとべん毛の形成頻度が高くなること、さらに、プロトン駆動力が消失するとべん毛タンパク質の輸送が起こらず、べん毛が形成しないことが判明した。これらの結果から、FliH と FliI は輸送基質 N 末端の輸送ゲートへの挿入のみを助けており、長いポリペプチド鎖の解きほぐしとチャンネル内への輸送という継続的過程にはプロトン駆動力が使われていること、さらに、FliI による ATP 加水分解反応で生じるエネルギーは、継続的輸送過程を邪魔しないよう、輸送ゲートから FliH および FliI を解離させるために使われることが示唆された(図 1-6)^{6),7)}。

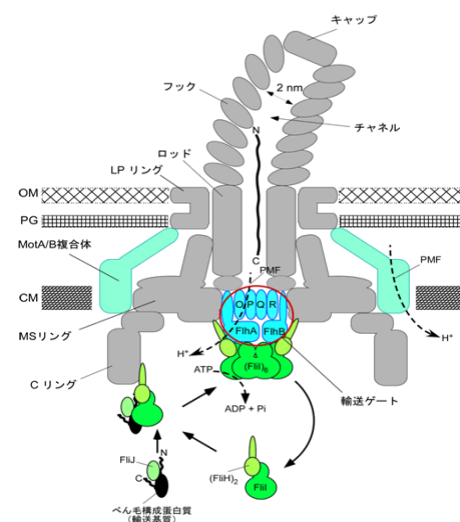


図 1-5 べん毛タンパク質輸送装置の模式図

(出典：JST プレスリリース(平成 20 年 1 月 24 日) “細菌べん毛たんぱく質輸送装置を駆動するエネルギーの実体を解明(細菌べん毛を構築する主要動力源はプロトン駆動力だった)”²⁾

²⁾ <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20080124/>

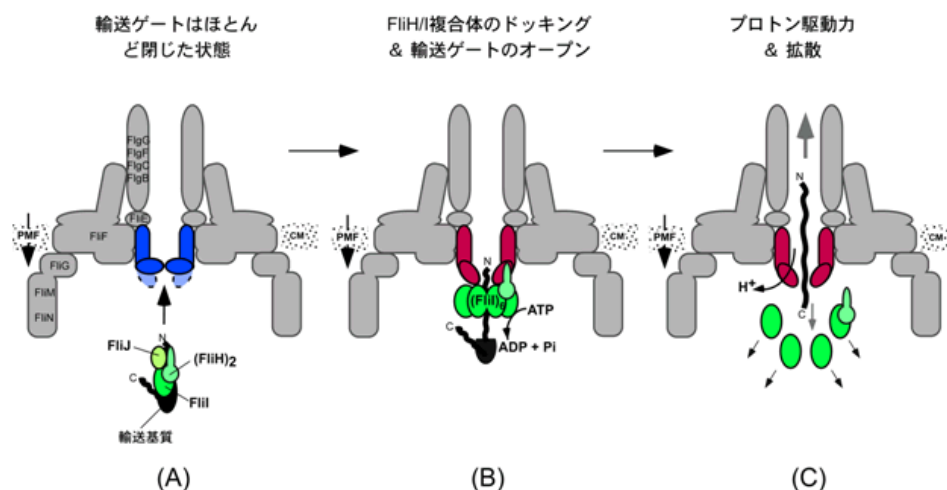


図 1-6 ATPase とプロトン駆動力の役割

(出典：JST プレスリリース(平成 20 年 1 月 24 日) “細菌べん毛たんぱく質輸送装置を駆動するエネルギーの実体を解明(細菌べん毛を構築する主要動力源はプロトン駆動力だった)”³⁾

【プロジェクト終了後に期待されていた研究展開・方向性】

1) 輸送装置の動作機構

FliH/FliI 複合体が、ATP 依存的に離合集散を繰り返しながら、べん毛構築過程に応じてべん毛タンパク質を選別して細胞内から運び出すことが明らかとなった。さらに、輸送ゲートが、プロトン駆動力をエネルギー源としてべん毛タンパク質の解きほぐしと細胞外方向への効率的な輸送を行っている。べん毛繊維構成タンパク質であるフラジェリンは 1 秒間に約 20 分子程度運ばれると見積もられており、これは毎秒 10,000 アミノ酸残基に相当する。このように、輸送ゲートは、プロトン駆動力を巧みに利用しながら、効率良くべん毛タンパク質の輸送を行っているのである。プロジェクト終了後、X 線結晶構造解析や極低温電子顕微鏡像解析によって輸送装置の立体構造を明らかにするとともに、一分子計測技術を用いてべん毛タンパク質輸送におけるタンパク質分子の動きを詳細に計測することで、輸送装置の分子識別や高効率なエネルギー変換の仕組みの解明を目指した。

2) モーターの動作機構

回転ステップを検出できる装置および微弱なプロトン流をイメージングできる装置の開発により、プロトン駆動型べん毛モーターの詳細な動態計測が可能となった。したがって、べん毛モーターの高精度でかつしなやかな、熱ゆらぎまでもうまく取り入れて動作する巧妙な仕組みの解明に向けて本格的に迫れるようになった。

輸送ゲートやべん毛モーターのエネルギー変換機構の基本的な仕組みは、膜内に埋め込まれた生体超分子複合体のエネルギー変換の分子機構を解明するための手がかりとして大きな意味があるだけでなく、将来のバイオナノデバイスやバイオナノマシン創製と産業応用に向けた基盤情報となり、現在の工学技術が生み出す人工機械より桁違いに低消費エネルギーの情報処理システム

³⁾ <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20080124/>

やアクチュエータ等の設計基盤として役立つと期待された。

また、べん毛タンパク質輸送装置は、赤痢菌、ペスト菌、病原性大腸菌 0157 などの病原性細菌の病原性因子分泌装置と、遺伝的にも機能的にも構造的にも高い相関関係があり、両者はタイプ III タンパク質輸送装置と呼ばれている。したがって、べん毛タンパク質輸送装置の動作機構の仕組みの解明は、病原性細菌による感染症の予防を含めた新しい治療法の開発に貢献できると期待していた。

1.7 研究活動や研究者間の交流状況および国際共同研究の意義と効果

プロジェクト発足当初、故 Macnab に率いられていた米国側の研究グループは、遺伝学、生化学、物理化学的な手法を中心にして、細菌べん毛モーターやべん毛タンパク質輸送装置に関する研究を世界に先駆けて進めていた。

両グループは以前から協力関係にあり、プロジェクト発足当初までの数年は、特にタンパク質輸送装置に関する共同研究を研究スタッフの行き来も含めて行ってきたが、国際共同研究プロジェクトの発足とともに、両者が正式に相互協力し、その補完的な協力関係をさらに本格的に展開することができるようになった。そこで、この研究協力体制を基盤として、べん毛モーターの分子構造と動作原理の解明、べん毛タンパク質輸送装置の構造と動作機構の解明などを通して、ナノ構造自己構築技術や超高効率微小エネルギー変換機構の解明を目指した。

本プロジェクトの進行中に Robert Macnab が急逝されたが、May Macnab が Macnab の研究室を引き継ぎ、共同研究は維持された。共同研究の結果、根幹となる成果として Macnab のチームは、11 編もの原著論文を発表するなど、優れた成果につながっている。

また、プロジェクト期間中に、共催のミーティングやシンポジウムが 2 回(2002 年、2007 年)開催された。さらに、相手機関との間の人材交流として、共同研究打ち合わせや共同実験などを、エール大学で 10 回、大阪大学で 2 回行っている。

結果的に本プロジェクトは、研究国際共同研究として日本のグループが主導的な立場で研究を進めて大きな研究成果を得た良い例になっている。

第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況

プロジェクト研究成果の進展やプロジェクトに関連した研究者の現況を明らかにするため、プロジェクトメンバーの獲得した競争的研究資金、論文発表状況、特許出願・登録状況、受賞、動静、招待講演などを調査した。なお、論文および特許については、プロジェクト期間中の発表論文、出願特許についても、プロジェクト終了後の状況(論文の被引用状況、出願特許の審査・登録状況等)を調査した。また、競争的研究資金の獲得状況は、プロジェクト期間中に開始されて、プロジェクト終了後も存続した競争的研究資金も対象とした。

2.1 各研究テーマの現在の状況

2.1.1 調査方法

プロジェクトメンバー全員を対象として、プロジェクトの研究内容に関連した競争的研究資金の獲得状況、論文の発表状況、特許の出願・登録状況、招待講演を調査し、獲得した競争的研究資金の評価報告書(中間、事後)、終了報告書等や関連する総説、論文等と併せて、各研究テーマの現在の状況をまとめる。下記(1)～(4)に調査方法の概要を記す。

(1) 競争的研究資金の獲得状況

プロジェクトメンバー全員を対象とし、そのプロジェクトメンバーが研究代表者となっていて、研究内容が本プロジェクトの研究内容に関連しており、かつ研究費総額1千万円/件以上の研究資金に限定した。

競争的研究資金の獲得状況については、下記のWebサイトの調査を行った。

- ・調査対象者の所属する研究室や本人のWebサイトの調査
 - ・競争的研究資金の担当機関のWebサイト内、データベース検索
- なお、担当機関としては、内閣府の競争的資金制度一覧⁴等を参考とした。
- ・補助的にGoogle等の検索サイトの検索

(2) 論文の発表状況

プロジェクト期間内の論文は、プロジェクトの終了報告書に成果論文として記載されている論文とした。プロジェクト終了後の関連論文は、プロジェクト終了後にプロジェクトメンバー(終了報告書記載)が発表した(終了報告書にin press等として記載されているものは除く)、プロジェクトの研究に関連した原著論文とした。

- ・使用データベース
Scopus(エルゼビア社)

(3) 特許の出願・登録状況

プロジェクト期間内の特許は、プロジェクトの終了報告書の成果リスト記載の特許とした。プロジェクト終了後の関連特許は、プロジェクト終了後にプロジェクトメンバー(終了報告書記載)が発明者となっている、プロジェクトの研究に関連した特許とした。

⁴ <http://www8.cao.go.jp/cstp/compefund/12ichiran.pdf>

- ・使用データベース

日本特許：CKSWeb(中央光学出版社)、海外特許：Thomson Innovation(トムソン・ロイター社)

(4) 招待講演の状況

プロジェクトメンバーのプロジェクト終了後の招待講演実績を、調査対象者の所属する研究室や本人の Web サイトを調査し、講演タイトルから本プロジェクトと関連の薄いものや、プロジェクトの終了報告書記載のものを除外し、招待講演の実績とした。

2.1.2 競争的研究資金の獲得状況

プロジェクトメンバーがプロジェクト終了後に獲得した、研究費総額 1 千万円/件以上の競争的研究資金を表 2-1 に示す。

研究総括の難波啓一は、JST の戦略的国際科学技術協力推進事業 日本-フランス研究交流「海洋性細菌の走磁性を支えるべん毛構造と磁気刺激反応の解明」(2009-2012 年度)において、微弱な磁場を感じて走性行動を制御する磁性細菌特有のべん毛超分子の立体構造と動作機構を解明することを目指す研究を推進している⁸⁾。具体的には、フランス側は構造解析に必要な試料を調整し、日本側が様々な解析を行い、それに基づいてフランス側が磁気に対する反応計測をさらに工夫することにより、動作メカニズムの解明を行っている。さらに、科研費基盤研究(S)「極低温電子顕微鏡による細菌べん毛モーターとタンパク質輸送装置の像構造解析」(2009-2013 年度)において、回転モーターでありべん毛タンパク質輸送装置でもあるべん毛基部体の動作機構の解明のため、未だに多くが不明な基部体構成タンパク質間の相互作用形態を明らかにしている⁹⁾。

動態計測グループのリーダーである南野徹は、JST のさきがけ研究領域「生命システムの動作原理と基盤技術」の研究課題「細菌べん毛蛋白質輸送装置の動作機構の解明」(2010-2012 年度)において、光学顕微鏡計測装置を開発し、遺伝学的機能解析法と組み合わせることで、生体津岡津膜に埋め込まれたタンパク質輸送装置の高精度でしなやかな、熱揺らぎまでも上手に取り入れて動作する巧妙な仕組みの解明を目指す研究開発を始めている¹⁰⁾。

構造解析グループのリーダーである今田勝巳は、科研費特定領域研究「回転モータートルク発生ユニットの構造基盤」(2006-2010 年度)において、べん毛モーター固定子タンパク質 MotY と MotB フラグメントの構造、固定子がモーターへ組み込まれる仕組み、モーターの反転機構などを明らかにした¹¹⁾。さらに、科研費基盤研究(B)「細菌べん毛ロッドの形成と分子機構」(2008-2010 年度)において、細菌べん毛ロッド形成に必須である FlgJ のペプチドグリカン加水分解ドメインの構造を解明し、リゾチームとの類似性ととも、加水分解の分子機構を明らかにした¹²⁾。また、FlgJ の酵素活性が微量のカチオンで著しく阻害されることを見出した。さらに、精製したフックからロッドを再構成できることを示し、フックキャップタンパク質 FlgD とロッドの相互作用についても明らかにした。このような研究成果を、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「少数分子生体システムの再構成-複合体構成分子の数の制御と理論検証-」(2011-2015 年度)などに展開している。

リーダー以外にも、JST のさきがけ研究領域「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」の研究課題「革新的低温電顕単粒子像解析法による筋収縮制御機構の解明」(研究代表者：藤井高志、2012-2014 年度)、科研費基盤研究(B)「細菌べん毛モーターのトルク発

生装置の解析」(研究代表者：米倉功治、2008-2012 年度)という競争的研究資金を獲得できている。

表 2-1 プロジェクトの競争的研究資金獲得状況

競争的研究資金	名称	予算額 (億円)	研究 代表者	研究年度													
				2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
ICORP	超分子ナノマシンプロジェクト	総額:10.0	難波啓一														
1	JST 戦略的国際科学技術協力推進事業 日本-フランス研究交流	海洋性細菌の走磁性を支えるべん毛構造と磁気刺激反応の解明 総額:0.1~0.2	難波啓一														
2	JST さきがけ 研究領域:生命システムの動作原理と基盤技術	細菌べん毛蛋白質輸送装置の動作機構の解明 総額:0.3~0.4	南野 徹														
3	JST さきがけ 研究領域:ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端基盤技術	革新的低温電顕単粒子像解析法による筋収縮制御機構の解明 総額:0.3~0.4	藤井高志														
4	科研費 特定領域研究	超分子疑似原子分解能電子線・X線構造解析法 総額:2.0	難波啓一														
5	科研費 基盤研究(S)	極低温電子顕微鏡による細菌べん毛モーターと蛋白質輸送装置の像構造解析 総額:1.7(2012まで)	難波啓一														
6	科研費 特定領域研究	回転モーター発生ユニットの構造基盤 総額:0.8	今田勝巳														
7	科研費 基盤研究(B)	細菌べん毛ロッドの形成と分子機構 総額:0.2	今田勝巳														
8	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	少数分子生体システムの再構成-複合体構成分子の数の制御と理論検証- 総額:0.7(2012まで)	今田勝巳														
9	科研費 基盤研究(B)	細菌べん毛モーターのトルク発生装置の解析 総額:0.2	米倉功治														
10	文部科学省 ターゲットタンパク研究プログラム	細菌のタンパク質分泌装置と輸送基質タンパク質群の構造・機能解析 総額:1.7	今田勝巳														

研究概要

1	微弱な磁場を感じて走性行動を制御する 磁性細菌特有のべん毛超分子の立体構造と動作機構 を解明することを目指す。
2	光学顕微ナノ計測装置 を開発し、 遺伝学的機能解析法 を組み合わせることで、 タンパク質の膜透過に関わる輸送装置の動作機構およびエネルギー変換機構 の解明を目指し、1)輸送装置構成タンパク質 FliI ATPase の局在化と自己集合の解析、2)輸送装置の基質認識機構の解析、3)輸送ゲート複合体のエネルギーカップリング機構の解析、4)プロトンチャネル活性測定方法の確立を行った。
3	革新的低温電子顕微鏡法 を駆使することにより 筋肉の収縮制御を担う“細いフィラメント” の構造を高分解能で解明し、カルシウムイオンが細いフィラメントに結合することによりどのような構造変化が起きるかを原子レベルでの可視化を目指す。
4	低温電子顕微鏡像解析の様々な工夫 により、超分子立体構造解析の分解能の向上と解析時間の短縮を図り、立体密度マップへの原子モデルの組み込み精度を高めて、原子レベルでの動作機構の解明を実現した。この技術を 細菌べん毛ポリロッド、ポリフック、病原性細菌のニードル等 の構造に応用し、X線結晶解析による構成分子の原子モデルを高精度で組み込むことにより、超分子全体の擬似原子モデル構築が可能になった。また、解析作業期間を数十分の一に短縮できた。
5	べん毛基部体の動作機構の解明 のため、未だに多くが不明な 基部体構成タンパク質間の相互作用形態 を解明することを目的として、これまでに、 べん毛タンパク質輸送装置の構成タンパク質 のうち、高い輸送効率を支える3つの 細胞質性タンパク質 FliH, FliI, FliJ について研究を進め、FliI-FliJの特異的な相互作用を解明した。
6	細菌べん毛の分子モーターの構築・回転機構の解明、エネルギー変換機構の解明、および、べん毛形成システムと FOF1-ATPase の間のエネルギー変換の共通原理、同じエネルギー源を異なる仕事に変換する仕組みの解明を目指し、 べん毛モーター固定子タンパク質 MotY と MotB フラグメント の構造を明らかにし、固定子のモーターへの組み込み機構を解明した。また、 モーター回転子タンパク質 FliG 変異体の構造と回転計測 から、モーターの反転機構を解明した。さらに、 輸送装置タンパク質 FliI と FliJ が F1-ATPase 構成タンパク質と同様の構造を持ち、F1-ATPase と同様の FliI6-FliJ 複合体を形成することを明らかにした。

7	細菌べん毛ロッド形成のメカニズムを明らかにするため、細菌べん毛ロッド形成に必須である FlgJ のペプチドグリカン加水分解ドメインの構造を解明し、リゾチームとの類似性ととも、加水分解の分子機構を明らかにした。また、FlgJ の酵素活性が微量のカチオンで著しく阻害されることを見出した。さらに、精製したフックからロッドを再構成できることを示し、フックキャップタンパク質 FlgD とロッドの相互作用についても明らかにした。
8	未公開
9	細菌べん毛の回転機構解明のため、イオン流のモーター回転力への変換を担う細胞膜中のナトリウムチャンネル PomAB の三次元構造を、低温電子顕微鏡法、X 線結晶回折法によって、高分解能で解析することを目標とした。これまでに、電子顕微鏡法による PomAB の単粒子解析、トモグラフィにより三次元構造解析を行った。また、PomAB 複合体試料を効率的調整方法を構築し、得られた初期結晶を用いて大型放射光施設 SPring-8 において X 線回折実験を進めている。
10	病原性細菌の表面にある、エフェクタータンパク質を感染先の細胞に送り込むための分泌装置が、エフェクタータンパク質をどう認識し輸送しているのか、また、輸送のためのエネルギーはどのように供給されているのかを解明することを目的として、これまでに、III型分泌装置がタンパク質を運ぶために使用するエネルギー源を解明し、構造がはっきりしていなかったIV型分泌装置を作っている 5 つの主要なタンパク質を突き止めた。また、III型、IV型分泌装置の部品である数種類のタンパク質の構造を解析した。

上記のような競争的研究資金以外に、プロジェクトメンバーにより、研究費総額 1 千万円/件未満の競争的研究資金を 25 件獲得している。その中には、前記競争的研究資金で取り上げた 5 名の他に、さらに 12 名が獲得したものがある。

以下にプロジェクトメンバー別に件数を示す。なお、()内は当該プロジェクト時の職位である。

- ・難波啓一(研究総括) : 1 件(科研費)
- ・南野徹(グループリーダー) : 3 件(科研費 2 件、武田科学振興財団ライフサイエンス研究 1 件)
- ・今田勝巳(グループリーダー) : 1 件(科研費)
- ・米倉功治(研究員) : 2 件(科研費 1 件、JST 先端計測分析技術・機器開発プログラムソフトウェア開発タイプ 1 件)
- ・小嶋誠司(研究員) : 4 件(科研費)
- ・濱野由見子(研究員) : 2 件(科研費 1 件、倉田奨励金 1 件)
- ・眞木さおり(研究員) : 1 件(科研費)
- ・藤井高志(研究補助員) : 2 件(科研費 1 件、岸本基金研究助成 1 件)
- ・中村修一(研究補助員) : 1 件(科研費)
- ・加藤貴之(技術員) : 1 件(科研費)
- ・守屋奈緒(研究補助員) : 1 件(科研費)
- ・風谷謙一(研究補助員) : 1 件(科研費)
- ・蔡栄淑(研究補助員) : 1 件(科研費)
- ・伊吹達也(研究補助員) : 1 件(科研費)
- ・森本雄祐(研究補助員) : 1 件(科研費)
- ・川本晃大(研究補助員) : 1 件(科研費)
- ・牧野文信(研究補助員) : 1 件(科研費)

2.1.3 論文の発表状況

プロジェクト期間中の発表論文 37 件(終了報告書記載)、プロジェクト終了後のプロジェクトメンバーの発表論文は 79 件(プロジェクトと関連の薄い論文は除外)であった。

(1) プロジェクト期間中の発表論文

プロジェクト期間中の成果論文について、累積被引用論文数推移および被引用数上位の論文を、それぞれ図 2-1、表 2-2 に示した。

累積被引用論文数推移を見ると、プロジェクト期間中、プロジェクト終了後ともに、増加傾向にあり、平均被引用数も約 35 件(2003～2012 年)と多い。

プロジェクト期間中の被引用数上位を見ると、1 位、2 位、5 位は構造解析グループの研究成果である。被引用数 1 位の論文では、極低温電子顕微鏡によって得られた像から、R 型直線べん毛繊維の高分解能構造解析を完全原子モデルに構築したものである。電子顕微鏡像解析のみによる生体分子の原子レベルでの立体構造解析の成功は世界初のことであった。

5 位の論文では、X 線結晶解析法、電子顕微鏡像の画像解析法、分子動力学シミュレーション法を相補的に用いて、べん毛フックの立体構造、さらにナノサイズのユニバーサル・ジョイントの動作機構を迫った。

なお、被引用数 2 位の論文は、直接的には、先行プロジェクトである「難波プロトニックナノマシンプロジェクト」(1997 年 10 月～2002 年 9 月)においてなされた研究成果(岸元愛子、長谷川和也、鈴木博文、田口英樹、難波啓一、吉田賢右「出芽酵母のプリオンタンパク質 Sup35 のアミロイド線維構造解析」第 40 回日本生物物理学会年会, 名古屋大学東山地区, Nov. 2-4, 2002, S171.) を発展させたものである⁵。

被引用数上位の 3 位と 4 位は動態計測グループの成果である。3 位の論文は、べん毛の構成タンパク質がべん毛基部に存在する独自の輸送装置によってべん毛中心軸に沿った細長いチャンネルを通して先端に運ばれ、べん毛を構築する機構をまとめた総説である。4 位の論文は、FliI ATPase とプロトン駆動力の役割分担に関するもので、FliI の ATP 加水分解反応がべん毛タンパク質輸送にとって不可欠であるという定説を覆すものであった。

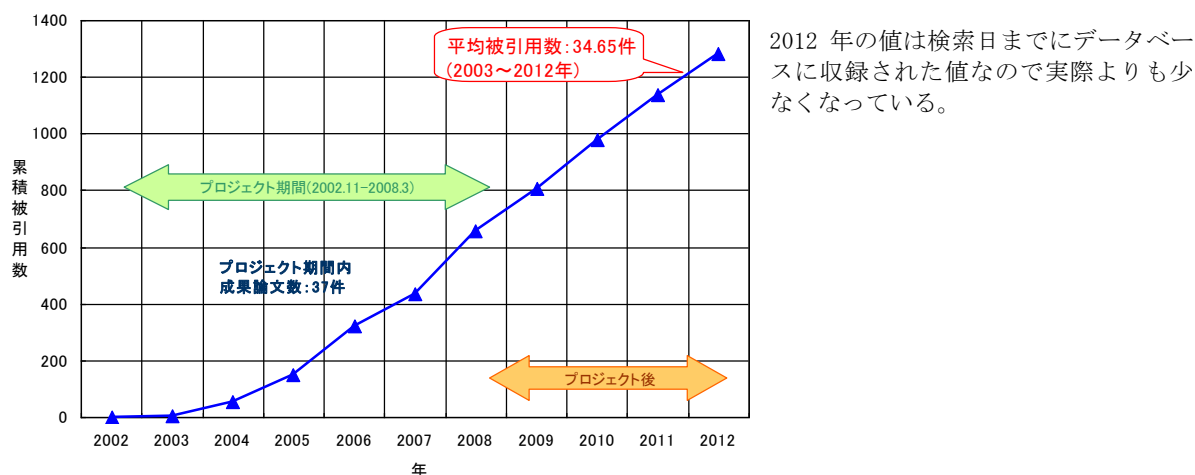


図 2-1 プロジェクト期間内の成果論文の累積被引用論文数推移(検索日: 2012/11/20)

⁵ <http://www.jst.go.jp/erato/project/list/nannba.html>

表 2-2 プロジェクト期間中の成果論文の被引用数上位ランキング(検索日：2012/10/23)

No.	タイトル	著者	掲載誌	巻	号	開始頁	終了頁	発行年	被引用件数
1.	Complete atomic model of the bacterial flagellar filament by electron cryomicroscopy	Yonekura K., Maki-Yonekura S., Namba K.	Nature	424	6949	643	650	2003	267
	概要 極低温電子顕微鏡によって、R 型べん毛繊維の完全原子モデルを構築した。その結果、構成タンパク質のフラジェリンが繊維のコア領域で α ヘリックスの束を形成し、最内側での密な疎水性相互作用により繊維構造を安定化していることを明らかにした。								
2.	β -Helix is a likely core structure of yeast prion Sup35 amyloid fibers	Kishimoto A., Hasegawa K., Suzuki H., Taguchi H., Namba K., Yoshida M.	Biochemical and Biophysical Research Communications	315	3	739	745	2004	87
	概要 出芽酵母のプリオンタンパク質 Sup35 のアミロイド線維について、X 線回折により、そのコア構造は、 β ヘリックスのナノチューブのような領域からなっていることを明らかにした。								
3.	Self-assembly and type III protein export of the bacterial flagellum	Minamino T., Namba K.,	Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology	7	1-2	5	17	2004	76
	概要 べん毛の構成タンパク質がべん毛基部に存在する独自の輸送装置によってべん毛中心軸に沿った細長いチャネルを通して先端に運ばれ、べん毛を構築する機構に関する研究成果をレビューしている。								
4.	Distinct roles of the FliI ATPase and proton motive force in bacterial flagellar protein export	Minamino T., Namba K.,	Nature	451	7177	485	488	2008	63
	概要 ATP のエネルギーはべん毛のタンパク質輸送に直接使われるのではなく、継続的に輸送が行われるように、輸送ゲートから輸送タンパク質を解離させるために使われ、べん毛を構成するタンパク質のポリペプチド鎖の解きほぐしやチャネル内への輸送にはプロトン駆動力が使われていることを明らかにした。								
5.	Structure of the bacterial flagellar hook and implication for the molecular universal joint mechanism	Samatey F.A., Matsunami H., Imada K., Nagashima S., Shaikh T.R., Thomas D.R., Chen J.Z., DeRosier D.J., Kitao A., Namba K.	Nature	431	7012	1062	1068	2004	61
	概要 FlgE の両末端を除いた 31kDa フラグメントについて、X 線結晶構造解析と直線型フックの低温電子顕微鏡法によって、フックの部分原子モデルを構築した。それによって、曲げには柔らかくねじれには硬く、ユニバーサル・ジョイント(自在継ぎ手)として働くフックにおける複雑な分子間相互作用やもっとうまいスイッチング機構を明らかにした。								

・太字著者：責任著者(赤字：プロジェクトメンバー)

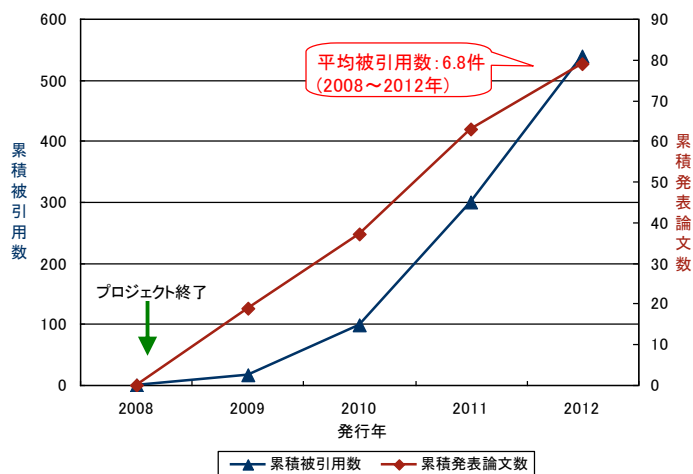
(2) プロジェクト終了後の発表論文

プロジェクト終了後の論文について、累積発表論文数と累積被引用数推移、累積共著者数推移を、それぞれ図 2-2、図 2-3 に示し、プロジェクト終了後での研究の活性度を測る指標とした。また、被引用数上位の論文を表 2-3 にまとめた。

累積発表論文数と被引用論文数推移を見ると、プロジェクトメンバーによる関連論文は、プロジェクト終了後も年間約 20 件のペースで増えており、プロジェクトの研究成果が終了後も広く展開している。また、被引用数も大きく増加しており、5 年弱の間で 500 件を超え、平均被引用数は約 7 件である。

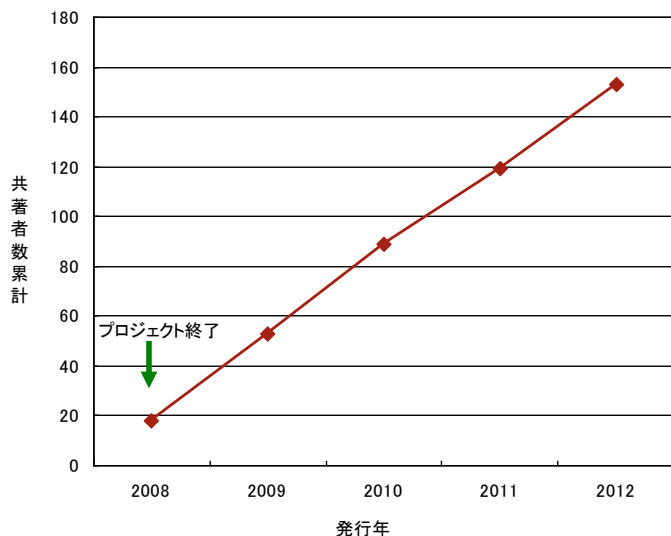
累積共著者数推移を見ても、プロジェクトメンバーによるプロジェクト終了後の関連論文の累積共著者数は、毎年コンスタントに増加しており、プロジェクト成果を継承・発展させている研究者が増えている。

プロジェクト終了後の被引用数上位を見ると、1位は、極低温電子顕微鏡による F-アクチンの二次構造の直接的な可視化、2位は、分岐した長方形のアームのフォールディングによって構築された DNA のプリズム構造、3位は、ナトリウムで駆動するべん毛モーターにおける膜複合体のナトリウム依存の動的会合、4位は、MotB のペリプラズム領域によるべん毛モーターの固定子会合と活性化機構、5位は、極低温電子顕微鏡による DNA ナノ構造の高分解能構造解析に関する論文である。3位、4位の論文では、べん毛モーターを構成する固定子に関する研究を進め、1位、2位、5位の論文では、極低温電子顕微鏡などの解析技術を筋肉の動きに欠かせないアクチン繊維、DNA の構造に適用したものである。



2012 年の値は検索日までにデータベースに収録された値なので実際よりも少なくなっている。

図 2-2 プロジェクト終了後の累積発表論文数と累積被引用数推移 (検索日：2012/12/17)



2012 年の値は検索日までにデータベースに収録された値なので実際よりも少なくなっている。

図 2-3 プロジェクト終了後の発表論文の累積共著者数推移 (検索日：2012/12/17)

表 2-3 プロジェクト終了後の発表論文の被引用数上位ランキング(検索日：2012/12/17)

No.	タイトル	著者	掲載誌	巻	号	開始頁	終了頁	発行年	被引用 件数
1.	Direct visualization of secondary structures of F-actin by electron cryomicroscopy	Fujii T., Iwane A.H., Yanagida T., Namba K.	Nature	467	7316	724	728	2010	62
	概要 極低温電子顕微鏡によって、筋肉の動きに欠かせないアクチン繊維の構造を 6.6 Å の解像度で明らかにした。これによって、様々なドメインの複雑な運動がアクチンの動的機能において重要であることが示唆された。								
2.	DNA prism structures constructed by folding of multiple rectangular arms	Endo M. , Hidaka K., Kato T. , Namba K. , Sugiyama H.	Journal of the American Chemical Society	131	43	15570	15571	2009	31
	概要 DNA のプリズム構造の特徴を高速 AFM イメージングで調べ、三次元構造内にある接続アームの解離の様子を明らかにした。								
3.	Sodium-dependent dynamic assembly of membrane complexes in sodium-driven flagellar motors	Fukuoka H., Wada T., Kojima S. , Ishijima A., Homma M.	Molecular Microbiology	71	4	825	835	2009	27
	概要 チャネルを通じての Na ⁺ フラックス (Na ⁺ 結合を含め) は、トルクの発生とともに、べん毛モーターの固定子の集合に重要な役割を果たすことを明らかにした。								
4.	Stator assembly and activation mechanism of the flagellar motor by the periplasmic region of MotB	Kojima S. , Imada K. , Sakuma M., Sudo Y., Kojima C. , Minamino T. , Homma M. , Namba K.	Molecular Microbiology	73	4	710	718	2009	23
	概要 固定子を構成する MotB の C 末端ペリプラズムフラグメントの結晶構造を明らかにした。その結果は、MotB のペプチドグリカン活性部位 (PGB) はプロトン伝導チャネルを形成するために二量体化することを示唆している。								
5.	High-resolution structural analysis DNA nanostructure by cryoEM	Kato T. , Goodman R.P., Erben C.M., Turberfield A.J., Namba K.	Nano Letters	9	7	2747	2750	2009	21
	概要 広範な応用が期待されている DNA ナノ構造に対し、極低温電子顕微鏡で高解像度の構造解析ができるようになった。								

- ・プロジェクト研究内容と関係の薄い論文は除外している。および内容的に Review に近いものは除外した
- ・太字著者：責任著者(赤字：プロジェクトメンバー)

2.1.4 特許の出願・登録状況

プロジェクトの特許出願状況を表 2-4 に示す。プロジェクト期間中に申請した特許 1 件は、登録まで進んだが、その後権利抹消している。また、終了後には特許出願がない。基礎研究では非常に重要な研究成果が出ているのと対照的である。

表 2-4 プロジェクトの特許出願状況一覧の例(検索日：2012/9/4)

プロジェクト期間内出願分(研究終了報告書記載分)

特許ファミリー No	特許タイトル	優先権 主張日 (出願日)	出願番号	公開番号	登録番号	法的状況	出願人 (権利 者)	備考
国内 出願	1 タンパク質精 製方法	2000/2/28	2000-052528	2001-238671	4008177	権利抹消	JST	公開公報は「プロテアーゼ除去方法」

プロジェクト終了後出願分 なし

2.1.5 招待講演の状況

プロジェクト終了後の招待講演は85件(海外、招待セミナー等も含む)、38件(国内)であった。ただし、研究者が研究室のウェブサイトや各種報告書等に必ずしも全件記載しているとは限らないので、あくまで参考の数字である。なお、プロジェクト期間中の招待講演(プロジェクト終了報告書に成果として記載)は、66件(海外、招待セミナー等も含む)、59件(国内)であった。

プロジェクト期間中、プロジェクト終了後とも、招待講演(海外)は、以下に示すように約7割が難波啓一によるものである。プロジェクト終了後も、国内での他のプロジェクトメンバーによる招待講演が一定の割合であり、プロジェクトメンバーによる研究のアクティビティが継続されている。

プロジェクト終了後の招待講演(海外、招待セミナー等も含む) : 86件

- ・難波啓一(研究総括) : 43件
- ・今田勝巳(グループリーダー) : 10件
- ・南野徹(グループリーダー) : 16件
- ・米倉功治(研究員) : 2件
- ・眞木さおり(研究員) : 1件
- ・藤井高志(研究補助員) : 5件
- ・加藤貴之(技術員) : 6件
- ・西條由見子(研究員) : 1件
- ・森本雄祐(研究補助員) : 1件
- ・伊吹達也(研究補助員) : 1件

プロジェクト期間中の招待講演(海外、招待セミナー等も含む) : 66件

- ・難波啓一(研究総括) : 43件
- ・南野徹(グループリーダー) : 5件
- ・今田勝巳(グループリーダー) : 1件
- ・Samatery, F(研究員) : 12件
- ・米倉功治(研究員) : 3件
- ・加藤貴之(技術員) : 2件

2.1.6 各研究テーマの現在の状況のまとめ

本プロジェクトは、ERATO「宝谷超分子柔構造プロジェクト」(総括責任者: 宝谷紘一、1986-1991年度)におけるバクテリアのべん毛の研究に端を発している。そこでの研究成果が、ERATO「難波プロトニックナノマシンプロジェクト」(総括責任者: 難波啓一、1997-2002年度)に引き継がれた。そして、フックやべん毛繊維を構成しているタンパク質の構造の原子レベルでの解明、この構造を基にべん毛がそのらせん形態を変える時に原子1個の精度で働くスイッチ機構や、柔らかく曲がるがねじれには強いフックの仕組みの解明をした。さらに、電子顕微鏡本体の改良と画像処理ソフトウェアの改良で、4Åの分解能を達成してべん毛タンパク質の重合部、べん毛尖端部の構造を明らかにし、キャップと呼ばれる部品がべん毛が自己構築されるのを助ける様子を解明し

た。また、べん毛モーターの回転計測を行い、回転角速度のゆらぎを観測できた⁶。

このように、ERATO「難波プロトニックナノマシンプロジェクト」では、べん毛軸構造体の立体構造を、X線結晶構造解析と電子顕微鏡を用いて解明する研究が主になされた。このプロジェクトの期間中、科研費特定領域研究「細菌べん毛軸カップリングジョイントの分子機構」（代表研究者：今田勝巳、2004-2006年度）においても、べん毛軸構造構成蛋白質および複合体の結晶構造解析、フック-フィラメントべん毛軸構造複合体の構造解析、ロッド-フック複合体の構造解析が進められた。

これらに引き続いて、本プロジェクトでは、1.6項に記載したように、べん毛軸構造体の構造だけでなく、その動作機構、さらに、輸送装置（輸送を担う部分）やべん毛基部（トルク発生に関わる部分）の構造や動作機構を解明する研究が精力的に進められた。その結果、1.6項の【プロジェクト終了後に期待されていた研究展開・方向性】にまとめたように、プロジェクトでなされた研究成果に対し、プロジェクト終了時点では、主に次のような展開が期待されていた。

①べん毛軸構造体の構造、動作機構では、残りの部分の構造解析を進め、このような研究を通じて、各部の力学的特性を生み出す分子機械の設計原理を探る研究をステップアップする。②べん毛タンパク質輸送装置の構造、動作機構では、電子線トモグラフィーのような、作動中のシステムをそのまま凍結し、構造を調べる手法を進展させる。③べん毛基部（トルク発生に関わる部分）の構造、動作機構では、原子レベルの解析を目指した試料調製の努力（例えば変異体等を積極的に探索するといった努力）を続けていく。そして、単粒子解析による基部体全体の解析や、トモグラフィーによる大量発現した回転子やトルク発生ユニットの解析を強力に進め、べん毛モーターの高精度でかつしなやかな、熱ゆらぎまでもうまく取り入れて動作する巧妙な仕組みの解明に向けて本格的に迫る。

以下では、各テーマの現在の状況として、べん毛に直接かかわる研究を取り上げ、3つのテーマに分けてまとめる。べん毛以外にかかわる波及効果的な展開については、3.1項として後述する。なお、プロジェクト終了後発表された論文のうちの約7割がべん毛にかかわる研究成果である。

(1) べん毛軸構造体の構造、動作機構

本プロジェクトでできなかったべん毛軸構造体の構造解析は、科研費特定領域研究「超分子疑似原子分解能電子線・X線構造解析法」（研究代表者：難波啓一、2004-2009年度）で、細菌べん毛ポリロッド、ポリフックについてなされた。電子顕微鏡像の解析による超分子立体像解析では原子分解能達成は困難であるが、構成分子のX線結晶解析による原子モデルを超分子立体像に組み込むことにより、疑似原子分解能での解析が可能になった。電子顕微鏡像解析の様々な工夫によりその分解能の向上と解析時間の短縮を図り、原子モデルの組み込み精度を高めて、原子レベルでの動作機構を解明した。

さらに、科研費基盤研究(B)「細菌べん毛ロッドの形成と分子機構」（研究代表者：今田勝巳、2008-2010年度）では、細菌べん毛ロッド形成に必須であるFlgJのペプチドグリカン加水分解ドメインの構造を決定した。その結果、リゾチームとの類似性ととともに、加水分解の分子機構を明

⁶ ERATO 追跡評価資料「難波プロトニックナノマシンプロジェクト(1997~2002)」

らかにした。また、FliGの酵素活性が微量のカチオンで著しく阻害されることを見出した。さらに、精製したフックからロッドを再構成できることを示し、フックキャップタンパク質FliDとロッドの相互作用についても明らかにした。

理研放射光科学総合研究センター(眞木さおり、米倉功治)と大阪大学(難波啓一)は、低温電子顕微鏡法とらせん像再構成法により細菌の遊泳器官であるべん毛の超分子繊維構造を解析し、微小な生体プロペラの形成とスイッチの分子メカニズムの解明に成功した^{13),14)}。本プロジェクトにおいて、2003年にR型の繊維構造を決定したが、さらに、今回L型繊維の原子モデルの構築に成功した。その結果、L型とR型の構造の違いによって引き起こされるべん毛繊維の形態変換を実現していたのは、べん毛繊維の中心にある二重円筒構造の内側の緊密な分子間相互作用と外側の柔軟な分子間相互作用で、生物ナノマシンの持つ柔らかい制御の仕組みが明らかになった。

また、JST 戦略的国際科学技術協力推進事業 日本-フランス研究交流「海洋性細菌の走磁性を支えるべん毛構造と磁気刺激反応の解明」(研究代表者：難波啓一、2009-2012年度)では、微弱な磁場を感じて走性行動を制御し、サルモネラ菌の10倍もの高速で遊泳する磁性細菌特有の、べん毛超分子の驚くほど複雑な立体構造と動作機構を解明し、それを「水平連結六方7連べん毛モーター」と名付けた。具体的には、フランス側は構造解析に必要な試料を調整し、日本側が様々な解析を行い、それに基づいてフランス側が磁気に対する反応計測をさらに工夫することにより、動作メカニズムの解明を行っている。

(2) べん毛輸送装置の構造、動作機構

本プロジェクトでの研究成果を踏まえて、X線結晶構造解析や極低温電子顕微鏡像解析によって輸送装置の立体構造を明らかにするとともに、一分子計測技術を用いてべん毛タンパク質輸送におけるタンパク質分子の動きを詳細に計測することで、輸送装置の分子識別や高効率なエネルギー変換の仕組みの解明が進められた。

JST さきがけ研究領域「生命システムの動作原理と基盤技術」の研究課題「細菌べん毛蛋白質輸送装置の動作機構の解明」(研究代表者：南野徹、2010-2012年度)では、光学顕微鏡計測装置を開発し、遺伝学的機能解析法と組み合わせることで、生体膜に埋め込まれたタンパク質輸送装置の高精度でしなやかな、熱揺らぎまでも上手に取り入れて動作する巧妙な仕組みの解明を目指している。科研費基盤研究(S)「極低温電子顕微鏡による細菌べん毛モーターと蛋白質輸送装置の像構造解析」(研究代表者：難波啓一、2009-2013年度)では、輸送装置の構成タンパク質のうち、高い輸送効率を支える3つの細胞質性タンパク質(FliH、FliI、FliJ)についての相互作用の解析を進めている。それによって、未だに多くが不明な基幹部構成タンパク質間の相互作用形態を明らかにしようとしている。

また、難波啓一らは、細菌のべん毛の数を巧みにコントロールする仕組みの解明を進めている^{15),16)}。FliTの構造を大型放射光施設SPring-8を用いて解析した結果、FliTのC末端側の α -ヘリックスと呼ばれる構造が分子スイッチのように変化することを見出した。この構造を取り除くとべん毛遺伝子の主制御タンパク質FliHDCや輸送装置と非常に強く相互作用することが分かった。これらの結果から、FliTは自身のC末端のヘリックス構造を変化させて輸送装置やFliHDCと結合する領域を隠したり露出したりすることで相互作用する相手を次々と変えて多機能性を発揮し、生えるべん毛の数をコントロールしていることが明らかになった。

(3) べん毛基部(トルク発生に関わる部分)の構造、動作機構

科研費基盤研究(S)「極低温電子顕微鏡による細菌べん毛モーターと蛋白質輸送装置の像構造解析」(研究代表者: 難波啓一、2009-2013年度)は、上記の(2)項で既に言及したが、本来は、回転モーターでありべん毛タンパク質輸送装置でもあるべん毛基部体の動作機構の解明のため、未だに多くが不明な基部体構成タンパク質間の相互作用形態を明らかにすることを目指している。

科研費特定領域研究「回転モータートルク発生ユニットの構造基盤」(研究代表者: 今田勝巳、2006-2010年度)では、べん毛モーター固定子タンパク質 MotY と MotB フラグメントの構造から、固定子がモーターへの組込まれる仕組みを、モーター回転子タンパク質 FliG 変異体の構造と回転計測から、モーターの反転機構、さらに、輸送装置タンパク質 FliI と FliJ が F₁-ATPase 構成タンパク質と同様の構造を持ち、F₁-ATPase と同様の FliI₆-FliJ 複合体を形成することを明らかにした。また、べん毛モーター固定子を構成する MotB の C 末端ペリプラズムフラグメントの結晶構造については、小嶋誠司らが明らかにし、MotB のペプチドグリカン活性部位(PGB) はプロトン伝導チャンネルを形成するために二量体化することを示唆する結果を得ている¹⁷⁾。

科研費基盤研究(B)「細菌べん毛モーターのトルク発生装置の解析」(研究代表者: 米倉功治、2008-2012年度)では、細菌べん毛は、細胞膜を透過するイオンの流れをエネルギーとして回転する生体超分子モーターであるが、その回転の機構はほとんどわかっていないのが現状である。生体分子機械の作動原理の解明は、生命科学のみならずナノテクノロジーへの応用に向けても重要な課題である。そこで、イオン流のモーター回転力への変換を担う細胞膜中のナトリウムチャンネル PomA/B の三次元構造を、低温電子顕微鏡法、X 線結晶回折法により、高分解能で解析している。また、小嶋誠司らは、ナトリウムで駆動するべん毛モーターにおける膜複合体のナトリウム依存の動的会合に関する研究を進め、チャンネルを通じての Na⁺フラックス(Na⁺結合を含め)は、トルクの発生とともに、べん毛モーターの固定子の集合に重要な役割を果たすことを明らかにした¹⁸⁾。

さらに、難波啓一らは、一分子光学ナノ計測法および X 線結晶構造解析法を相補的に組み合わせることによってバクテリアの運動器官で、時計回りと反時計回りに回転する水素イオン(H⁺)駆動型べん毛モーターの回転方向スイッチ機構を原子レベルで明らかにした^{19),20)}。サルモネラ菌のべん毛の回転を駆動するのは、そのべん毛の根元にある、タンパク質でできた直径 45 nm のモーターである。細胞の外から内に流れる水素イオン流を利用して、毎秒約 300 回転もの速さで回る。しかも、このモーターは、入力である水素イオン流の向きを変えずに逆回転できる。このように動作方向だけを切り替える仕組みをもつのは、べん毛モーターだけである。この仕組みを巡って 3 つのモデルについて論争がなされている。この渦中にあるモデルの一つを提唱している²¹⁾。

2.2 プロジェクトメンバーの活動状況

2.2.1 調査方法

プロジェクトの人材育成の効果や学会、社会へのインパクト等を明らかにするため、プロジェクトメンバーのプロジェクトに関連した受賞状況と動静を調査した。

(1) 受賞状況

下記 Web サイトを調査した。

- ・調査対象者の所属する研究室や本人の Web サイト

- Read&Researchmap の研究者検索サイト(受賞欄)⁷
- Google 等の検索サイト

(2) プロジェクトメンバーの動静

プロジェクトメンバーのプロジェクト終了後の動静を下記 Web サイトで調査した。

⇒プロジェクト終了時の所属機関のサイト(研究室の Web サイト、大学の研究者情報データベース、教員紹介 Web サイト等)

- Read&Researchmap の研究者検索サイト⁸
- KAKEN 科学研究費助成事業データベース⁹
- Scopus Author search
- Google 等の検索サイト
- 学術研究データベース・リポジトリ¹⁰

プロジェクト期間中および終了後に学位を取得した可能性のあるプロジェクトメンバーの学位論文の検索

2.2.2 受賞状況

プロジェクトメンバーによる主要な受賞を表 2-5 に示す。

研究総括であった難波啓一は、プロジェクト終了後、2012 年に、生体超分子の立体構造と機能の解明で、恩賜賞・日本学士院賞を受賞している。日本学士院賞は日本の学術賞としては最も権威ある賞で、さらにその恩賜賞は特に毎年 9 件以内授賞される日本学士院賞の中から特に優れた各部 1 件以内に対して、日本学士院が授賞するものである。また、EMBO(European Molecular Biology Organization/欧州分子生物学機構)の Associate member、American Academy of Microbiology(米国微生物学会アカデミー)の Fellow(アカデミー会員)に選出されている。

他のプロジェクトメンバーの中でも、藤井高志は、井上科学振興財団から井上研究奨励賞、日本生物物理学会から若手奨励賞を受賞し、若手研究者としての活躍が評価されている。

表 2-5 主要な受賞(検索日:2012/9/4)

No.	受賞者	賞名	授賞機関(国名)	受賞年	受賞理由	備考
1	難波啓一	恩賜賞・日本学士院賞	日本学士院	2012	生体超分子の立体構造と機能の解明	日本学士院賞は日本の学術賞としては最も権威ある賞で、恩賜賞は特に毎年 9 件以内授賞される日本学士院賞の中から特に優れた各部 1 件以内に対して授賞する。

⁷ <http://researchmap.jp/search/>

⁸ <http://researchmap.jp/search/>

⁹ <http://kaken.nii.ac.jp/r?>

¹⁰ http://dbr.nii.ac.jp/infolib/meta_pub/G9200001CROSS

No.	受賞者	賞名	授賞機関(国名)	受賞年	受賞理由	備考
2	藤井高志	井上研究奨励賞	井上科学振興財団	2011	低温電子顕微鏡によるらせん重合体の高分解能解析ーべん毛ロッド、フック、赤痢菌ニードル、F-アクチン、およびタバコモザイクウィルスコートタンパク質ディスク重合体の構造と機能ー	理学、医学、薬学、工学、農学等の分野で過去3年の間に博士の学位を取得した35歳未満(医学・歯学・獣医学の学位については37歳未満)の研究者で、優れた博士論文を提出した若手研究者
3	藤井高志	若手奨励賞	日本生物物理学会	2011	低温電子顕微鏡によるアクチン繊維-ミオシンII頭部複合体の高分解能構造解析	年会発表の中から、生物物理学の発展に貢献しつつある優秀な若手会員
4	難波啓一	Fellow(アカデミー会員)に選出	American Academy of Microbiology(米国微生物学会アカデミー)	2010		
5	難波啓一	Biophysical Society Founders Award	Biophysical Society(米国)	2009	生物物理学における多面的な業績と超分子複合体に関する革新的な研究	生物物理学分野での顕著な業績
6	難波啓一	Associate memberに選出	EMBO (European Molecular Biology Organization / 欧州分子生物学機構)	2009		分子生物学分野の科学研究において優れた業績を持ち、国際的に高く評価されている研究者
7	眞木(米倉)さおり 米倉功治	Ernst-Ruska-Award	ドイツ電子顕微鏡学会	2009	低温電子顕微鏡法による生体超分子マシンの作動機構の解明	電子顕微鏡を用いた研究開発を顕彰

2.2.3 プロジェクトメンバーの動静

プロジェクトメンバーのプロジェクト終了後の動静を2012年10月15日に調査し、下記にまとめた。

(1) キャリアアップ

今回の調査の範囲で、プロジェクト終了時からのキャリアアップを以下に示す(()内はプロジェクトでの職位)。大学からプロジェクトに参加した主なメンバー4名がキャリアアップしている。また、当時、プロジェクト専任であった多くのものが大阪大学などの大学や公的研究機関で研究員などとして活躍している。

- ・南野徹(グループリーダー)：大阪大学 助教 ⇒ 大阪大学 准教授
- ・今田勝巳(グループリーダー)：大阪大学 准教授 ⇒ 大阪大学 教授
- ・米倉功治(研究員)：カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF) Keck fellow
⇒ 理化学研究所 放射光科学総合研究センター 准主任研究員
- ・加藤貴之(技術員)：大阪大学 特任助手 ⇒ 大阪大学 助教

(2) 学位取得

本プロジェクトメンバーでは、下記のように13件の学位取得があった(()内はプロジェクトでの職位)。いずれも本プロジェクトにかかわる研究成果によるものである。プロジェクト終了後、多くのプロジェクトメンバーが学位を取得し、今後の研究を担う若手研究者を輩出している。

- ・守屋奈緒(研究補助員)：「バクテリアのべん毛フックの長さ制御と自己構築の分子機構」大阪大学(2007年)
- ・蔡榮淑(研究補助員)：「プロトン駆動型べん毛モーターのトルク発生機構の解析」大阪大学(2008年)
- ・島田賢史(研究補助員)：「サルモネラ菌べん毛タンパク質輸送装置サブユニット FliH[c]の温度感受性変異体の機能喪失・復帰メカニズム」大阪大学(2009年)
- ・中村修一(研究補助員)：「プロトン駆動型細菌べん毛モーターの出力特性の解析」大阪大学(2009年)
- ・藤井高志(研究補助員)：「低温電子顕微鏡によるらせん重合体の高分解能解析：べん毛ロッド、フック、赤痢菌ニードル、F-アクチン、およびタバコモザイクウイルスコートタンパク質デイスク重合体の構造と機能」大阪大学(2009年)
- ・加藤貴之(技術員)：「低温電子顕微鏡を用いた生体試料の立体構造解析」名古屋大学(2010年)
- ・菊地祐希(研究補助員)：「細菌べん毛ロッドキャップ蛋白質 FliG のペプチドグリカン加水分解機構に対する構造学的知見」大阪大学(2010年)
- ・伊吹達也(研究補助員)：「FliJ の構造より明らかとなったべん毛 3 型 ATPase 複合体と F1-ATPase の構造的相同性」大阪大学(2010年)
- ・風谷謙一(研究補助員)：「細菌べん毛自己集合における Fli1 6 量体化の制御メカニズムと役割」大阪大学(2010年)
- ・葦原雅道(研究補助員)：「低温電子顕微鏡法による高分解能像撮影条件の検討と細菌べん毛モーターの立体構造解析」大阪大学(2011年)
- ・森本雄祐(研究補助員)：「プロトン駆動型細菌べん毛モーター固定子複合体 MotA/B の局在化およびプロトン透過活性についての研究」2011年(大阪大学)
- ・牧野文信(研究補助員)：「細菌べん毛フック繊維連結部の極低温電子顕微鏡による構造解析」大阪大学(2012年)
- ・川本晃大(研究補助員)：「電子線トモグラフィーによる細菌内分子モーターの構造解析」(2012年)

(3) 相手国の研究者の活動状況

米国側の研究総括を引き継いだ May Macnab は退官されたが、メンバーであった研究者がプロジェクトの研究を発展させている。

プロジェクト期間中にタイプ III タンパク質輸送装置の研究をしていた Bertha González-Pedrajo はメキシコ国立自治大学において、准教授として、病原性大腸菌の病原性因子分泌装置の腸管上皮細胞への定着等に関与する遺伝子からコードされる新規 Orf16 タンパク質の機能について、難波研究室と共同研究を展開している³¹⁾。一方、宿主と感染からも研究を進展させ、性ホルモンが病原性細菌の生育や毒性に影響を与えることなどを示している³²⁾。

Jonathan McMurry は、プロジェクト期間中にサルモネラ菌のべん毛タンパク質輸送装置の FliN-FliH 相互作用等を研究していたが、プロジェクト終了後、ケネソー州立大学の助教授に就任し、FliK-FliH の相互作用についても研究を進めている³³⁾。また、タンパク質-タンパク質相互作用の動態を解析するために、光学的なバイオセンサーテクノロジー開発にも挑戦している³⁴⁾。

2.2.4 プロジェクトメンバーの活動状況のまとめ

プロジェクトメンバーは、研究総括は国内、海外それぞれ 1 名、グループリーダー 2 名、研究員 10 名、技術員は 2 名、研究補助員は 10 名、総勢 26 名であった(事業終了報告書の時点)。今回の調査で現況が判明した国内のメンバーは 20 名(内、職位不明 1 名)であった。

プロジェクト終了時と比べ、大学からプロジェクトに参加したメンバーでは 4 名がキャリアアップしている。また、当時、研究員(専任)の 8 名、技術員(専任)の 2 名、研究補助員(非常勤)5 名が、大阪大学等で職を得て、現在も活躍している。さらに、研究補助員全員を含め、13 名の方が学位を取得している。いずれもプロジェクトにかかわる研究成果によるものである。このように、今後の研究を担う多くの若手研究者が育っている。

研究総括であった難波啓一はプロジェクト終了後、2012 年に生体超分子の立体構造と機能の解明で、恩賜賞・日本学士院賞を受賞している。また、EMBO(European Molecular Biology Organization/欧州分子生物学機構)の Associate member、American Academy of Microbiology(米国微生物学会アカデミー)の Fellow(アカデミー会員)に選出されている。

他のプロジェクトメンバーの中でも、藤井高志は、井上科学振興財団から井上研究奨励賞、日本生物物理学会から若手奨励賞を受賞し、若手研究者としての活躍が評価されている。

プロジェクト期間中、プロジェクト終了後を通して、招待講演(海外)が活発に行われている。プロジェクト終了後も、国内での他のプロジェクトメンバーによる招待講演が一定の割合であり、プロジェクトメンバーによる研究のアクティビティが継続されている。

第3章 プロジェクト成果の波及と展望

プロジェクトの成果そのものではなく、プロジェクトの成果や人材がプロジェクトの外に及ぼす影響を、第2章に記載した調査結果と、文献調査^{*1}、新聞情報調査^{*2}およびインターネット調査の結果を合わせて、以下で考察している。大きく「科学技術への波及と展望」と「社会経済への波及と展望」の二つに分け、将来の展望、研究戦略上の位置づけ、研究成果や技術の実現可能性および研究推進の意義についても調査の結果から導き出している。

*1 ①プロジェクトに関連する報告書類、②プロジェクトメンバーらによる解説文献、総説、原著論文等および③プロジェクトに関連した、獲得した競争的研究資金の報告書類等

*2 日経テレコン 21 データベースにより検索

3.1 科学技術への波及と展望

2.1.6 項において、べん毛に直接かかわる研究を各テーマの現在の状況として取り上げた。ここではまず、プロジェクトでの研究成果がべん毛以外に波及した展開についてまとめる。具体的には、X線結晶解析、電子顕微鏡像解析などの解析技術のさらなる深化、べん毛以外のタンパク質等への展開、感染症の新たな治療法の開発に向けた展開に注目する。

(1) X線結晶解析、電子顕微鏡像解析などの解析技術のさらなる深化

本プロジェクトの期間中に開始された、科研費特定領域研究「超分子疑似原子分解能電子線・X線構造解析法」(研究代表者：難波啓一、2004-2009年度)では、細菌べん毛ポリロッドやポリフック、病原性細菌のニードルを対象として、電子顕微鏡像の解析による超分子立体像解析では原子分解能達成は困難であるが、構成分子のX線結晶解析による原子モデルを超分子立体像に組み込むことにより、疑似原子分解能での解析を可能にした。さらに、電子顕微鏡像解析の様々な工夫によりその分解能の向上と解析時間の短縮を図り、原子モデルの組み込み精度を高めて、原子レベルでの動作機構を解明できるようになった。

このような技術の深化は、べん毛、それ以外の研究を通じても継続的に進められている。例えば、ニードルをターゲットとする新薬の開発では、さらに高い分解能の立体構造モデルが必要である。分解能を3Åへ向上させ、より信頼性の高い原子モデルを構築することを目指して、新しい低温電子顕微鏡の開発など、さらなる技術開発に取り組んでいる²⁸⁾。

(2) べん毛以外のタンパク質等への展開

JST さきがけ研究領域「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」の研究課題「革新的低温電顕単粒子像解析法による筋収縮制御機構の解明」(研究代表者：藤井高志、2012-2014年度)では、革新的低温電子顕微鏡法を駆使することにより筋肉の収縮制御を担う“細いフィラメント”の構造を高分解能で解明する。これにより、カルシウムイオンが細いフィラメントに結合することによりどのような構造変化が起きるかを原子レベルで可視化することを目的としている。これらの研究成果により、遺伝性心筋症の原因が原子レベルで明らかになると考えられ、創薬などの開発戦略に役立つことが期待されている。

その中で、難波啓一らは、体の中で筋肉の収縮などにかかわる幅わずか10 nmの繊維状タンパク質であるアクチン繊維の構造を低温電子顕微鏡で明らかにすることに成功した^{22), 23)}。様々なドメインの複雑な運動がアクチンの動的機能において重要であることが示唆されている。アクチン

はがんなど細胞の形が変化する病気にもかかわっており、これらの研究にも貢献できると考えられる。

さらに、DNA についても、難波啓一らは、極低温電子顕微鏡による DNA ナノ構造の高分解能構造解析²⁴⁾や、高速AFMイメージングによるDNAのプリズム構造形成過程の研究²⁵⁾を行なっている。

このようなべん毛以外のところでなされた研究の論文はいずれも被引用件数が高く、そのような分野でもインパクトの大きい研究成果を出している。

また、難波啓一らは、英国ケンブリッジ Medical Research Council 分子生物学研究所と共同で、低温電子顕微鏡法と一分子イメージングにより、細菌遺伝子分配の仕組みを解明した^{26), 27)}。まず、一分子光学計測により ParM 繊維の逆平行バンドル化とスライディングが頻繁に起こっていることを観察した。さらに、低温電子顕微鏡法による高分解能構造解析により ParM 繊維の構造を明らかにし、2本の繊維からなる逆平行バンドルの原子モデルを構築して繊維間相互作用に関わる ParM のアミノ酸を同定した。このアミノ酸を変異させると2本の繊維のスライディングは停止した。つまり、機能的アミノ酸が繊維表面に存在して繊維間の自発スライディングを引き起こし、それによって逆平行バンドル化が自然と生じることが示唆された。これが、一対のプラスミドのそれぞれを細胞両端に向かって運搬し引き離す仕組みである。プラスミドの均等分配機構は、細胞が分裂し子々孫々まで遺伝子を伝え増殖するために必須であり、生命体の増殖と遺伝子の均等分配の仕組みの解明は、ヒトを含む真核生物でも重要な研究テーマである。

(3) 病原性細菌による感染症の予防を含めた新たな治療法の開発に向けた展開

赤痢菌、ペスト菌、病原性大腸菌 0157 などの病原性細菌による感染症は発展途上国で毎年 300 万人以上の死者をだすなど、人類にとって未だに深刻な問題である。最近では抗生物質の効かない耐性菌も大きな問題になっている。べん毛タンパク質輸送装置(タンパク質分泌機能を担う部位)は、このような病原性細菌の病原性因子分泌装置と、遺伝的にも機能的にも構造的にも高い相関関係(図 3-1)があり、両者はタイプⅢタンパク質輸送装置と呼ばれている。したがって、べん毛タンパク質輸送装置の動作機構の仕組みの解明は、病原性細菌による感染症の予防を含めた新たな治療法の開発につながる可能性がある。

文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム「細菌のタンパク質分泌装置と輸送基質タンパク質群の構造・機能解析」(研究代表者：今田勝巳、2007-2011 年度)では、病原性細菌の表面にある、エフェクタータンパク質を細胞に送り込むための分泌装置(タンパク質分泌機能を担う部位)において、エフェクタータンパク質をどう認識し輸送しているのか、また、輸送のためのエネルギーはどのように供給されているのかを解明することを目指した。Ⅲ型分泌装置がタンパク質を運ぶために使用するエネルギー源を解明し、構造がはっきりしていなかったⅣ型分泌装置を作っている5つの主要なタンパク質を突き止めた。また、Ⅲ型、Ⅳ型分泌装置の部品である数種類のタンパク質の構造を解析した。



図 3-1 ベン毛タンパク質輸送装置と病原性因子分泌装置の構造比較

(出典：JST プレスリリース(平成 20 年 1 月 24 日) “細菌ベン毛たんぱく質輸送装置を駆動するエネルギーの実体を解明 (細菌ベン毛を構築する主要動力源はプロトン駆動力だった)”¹¹⁾

最近、難波啓一らは、ブリストル大学 Ariel Blocker グループと共同で、低温電子顕微鏡法と画像解析により赤痢菌毒素分泌装置ニードルの高分解能での構造解明に成功した^{28), 29)}。ニードルは MxiH と呼ばれる小さなタンパク質がらせん状に積み重なった、太さわずか 7 nm という極細のチューブ構造である。そのため、電子顕微鏡像のコントラストは極めて低く、これまで立体構造解析は極めて困難であったが、電子顕微鏡の工夫や試料作成法の最適化等により、世界で初めてその微細構造の解明に成功した。その立体構造からは、MxiH タンパク質がどのようにしてこの極細のチューブ構造を固く安定に形成しているのかが分かった。病原性因子はこの毒針の中央を貫通する細い穴を通して運ばれるが、その直径が約 1.3 nm と非常に狭いことも明らかになった。病原性因子がこの穴を通して運ばれる際、折りたたまって機能をもった形のままでは大きすぎて通り抜けることができない。つまり、大幅にほどかれて通過していることが分かった。病原性因子はニードルの先端が宿主細胞に接着してはじめて菌体内から輸送され、宿主の細胞内に分泌されるが、MxiH タンパク質に変異をもつ赤痢菌の変異株の中には、この仕組みが壊れて病原性因子を常に漏らしているものもある。このような変異が起こる仕組みも明らかになった。

赤痢菌は注射針(毒針)のような構造のタンパク質分泌装置(ニードル複合体; タンパク質分泌機能を担う部位)を持っている。このニードル複合体の毒針部分がニードルである。これを通じて、赤痢菌は人間に病原性因子(毒素)を注入する。ニードル複合体の立体構造を解明すれば感染の初期過程の仕組みが理解でき、それを基にした新薬の開発にも大きな期待がかかっている。

次に、本プロジェクトが、関係する研究領域に全体としてもたらした影響を以下にまとめる。

プロジェクトメンバーによる関連論文の数は、プロジェクト終了後も年間約 20 件のペースで増え、プロジェクトの研究成果にかかわる研究のアクティビティが維持されている。プロジェクトメンバーによるプロジェクト終了後の関連論文の累積共著者数も、毎年コンスタントに増加して

¹¹ <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20080124/>

おり、プロジェクト成果を継承・発展させている研究者が増えている。

この背景には、本プロジェクトによって、構造や動作機構を解明する研究対象が、べん毛軸構造体だけでなく、べん毛輸送装置、べん毛基部、さらに、X線結晶解析・電子顕微鏡像解析などの解析技術における精度や適用性が向上して、べん毛以外の生体超分子ナノマシン、感染症治療にかかわる病原性因子分泌装置に広がったことがある。このために、その後も切れ目なく研究プロジェクトが続いている。その中で、プロジェクトにかかわった研究者、特に若手研究者が大学でキャリアアップし、あるいは学位を取得後、大阪大学等で職を得て、現在も活躍している。

藤井高志は、低温電子顕微鏡によるらせん重合体の高分解能解析で、2011年に井上研究奨励賞(井上科学振興財団)を受賞している。また、プロジェクト終了後の発表論文の被引用数の上位には、名古屋大学の小嶋誠司が、本間道夫教授のもとで、難波啓一の協力を得ながら、精力的に進めている細菌べん毛モーターのエネルギー変換機構に関する系統だった研究がある³⁰⁾。

また、難波啓一は、現在、日本生物物理学会の会長に就任している。生物物理学会では、研究対象を5つに大別している。そのうちの“分子から組織まで、様々な大きさ・機能をもつ材料”の中の研究分野に、バクテリアべん毛、バクテリアべん毛モーターがある。バクテリアべん毛では名古屋大学の小嶋誠司¹²⁾が、バクテリアべん毛モーターでは大阪大学の南野徹¹³⁾が研究の紹介をしている。

さらに、細菌べん毛の特徴を捕らえ、べん毛とその関連分野の研究者が集まることで、生命としてのべん毛研究を発展させようとするべん毛交流会が現在に至るまで毎年開催されている¹⁴⁾。

難波啓一は松下電器産業(株)に在籍しているときに、幹事の一人として、1994年にこの準備会の場を持ち、1995年からべん毛交流会を開始している。1997年、1998年、2002年、2008年に幹事をしている。2008年には、この場を本プロジェクトの終了報告会合同会議としている。また、2005年には今田勝巳、2010年には小嶋誠司が幹事をしている。

3.2 社会経済への波及と展望

輸送ゲートやべん毛モーターのエネルギー変換機構の基本的な仕組みは、膜内に埋め込まれた生体超分子複合体のエネルギー変換の分子機構を解明するための手がかりとして大きな意味があるだけでなく、将来のバイオナノデバイスやバイオナノマシン創製と産業応用に向けた基盤情報となり、現在の工学技術が生み出す人工機械より桁違いに低消費エネルギーの情報処理システムやアクチュエータ等の設計基盤として役立つ可能性がある。

例えば、難波啓一らによる細菌べん毛のミクロのプロペラが形態をスイッチするナノ機構の解明(2010年)は、1960年代から謎であった、細菌の遊泳をコントロールする仕組みの一端を解明したもので、将来のナノテクノロジーの応用として、ナノモーターのプロペラの設計などにも役立てることができる¹⁹⁾。また、同じく難波啓一らによるバクテリアべん毛モーターの回転方向スイッチ機構の解明(2011年)は、効率の高いエネルギー変換機構と高性能な出力切り替え機構として、将来の産業応用におけるナノモーターへの応用が期待されている²⁰⁾。超高速で遊泳する磁性細菌の水平連結六方7連モーターの複雑な構造と動作機構は、ナノテクノロジーへ

¹²⁾ <http://www.biophys.jp/highschool/A-11.html>

¹³⁾ <http://www.biophys.jp/highschool/A-13.html>

¹⁴⁾ <http://bunshi4.bio.nagoya-u.ac.jp/~flameet/flalife.html>

の応用が意外に近いのではないかと感じさせる成果である。

また、3.1 項に記述したように、べん毛タンパク質輸送装置(タンパク質分泌機能を担う部位)の動作機構の仕組みの解明は、病原性細菌による感染症の予防を含めた新しい治療法の開発に貢献できる。さらに、体の中で筋肉の収縮にかかわる繊維状タンパク質であるアクチン繊維の構造の解明は、このアクチンががんなど細胞の形が変化する病気にもかかわっている。このように、これらが、将来、医療の研究・治療を通じて、健康で豊かな生活につながっていくことが期待される。

一方で、低温電子顕微鏡と画像解析を用いた生体超分子の立体構造解析技術についての難波啓一らによる技術開発は、ここ数年間でめざましい成果を挙げ、以前は数ヶ月から数年を要したものが最近では数日程度にまで短縮され、しかも到達分解能が原子レベルにより近づいた。この技術進歩は、X線解析法やNMRでは解析がきわめて難しいか不可能な機能状態に近い超分子の立体構造解析を可能にするという意味で、構造生物学の歴史を塗り替えるほどのインパクトを持つ。この技術がさらに進歩し成熟して汎用化されれば今後の医科学や生命科学にとってきわめて強力なツールとなり、創薬や最先端予測医療を推進することで社会経済にも大きな影響を及ぼすに違いない。

現在のところ、プロジェクト期間中に出願された特許は1件で、登録されたが権利抹消になっている。この特許はタンパク質精製方法に関するもので、べん毛の構造や機構を解明された知見に基づく特許ではない。プロジェクト終了後に出願された特許も見られない。このことから、研究成果が、実用化、製品化、産業の創出につながるのはまだ先のことになるとも予想されるが、医療や産業への応用展開のきっかけはさまざまなところに隠れており、予想外に早い時点で応用展開が進む可能性もある。

引用文献

- 1) Yonekura K., Maki-Yonekura S., Namba K., "Complete atomic model of the bacterial flagellar filament by electron cryomicroscopy", *Nature*, 424(6949), 643-650(2003).
- 2) 科学技術振興事業団報 第 341 号(平成 15 年 8 月 5 日) "細菌べん毛繊維の全体構造の原子配置の構築に成功(ポストゲノム時代の超分子複合体の構造解析)"
(<http://www.jst.go.jp/pr/report/report341/>)
- 3) Samatey F. A., Matsunami H., Imada K., Nagashima S., Shaikh T. R., Thomas D. R., Chen J. Z., DeRosier D. J., Kitao A., Namba K., "Structure of the bacterial flagellar hook and implication for the molecular universal joint mechanism", *Nature*, 431(7012), 1062-1068 (2004).
- 4) 科学技術振興機構報 第 118 号(平成 16 年 10 月 26 日) "細菌べん毛フックの立体構造からナノサイズのユニバーサルジョイントの構造設計・構築原理・動作機構を解明"
(<http://www.jst.go.jp/pr/info/info118/>)
- 5) Minamino, T., Ferris, H. U., Moriya, N., Kihara, M. and Namba, K. "Two parts of the T3S4 domain of the hook-length control protein FliK are essential for the substrate specificity switching of the flagellar type III export apparatus", *J. Mol. Biol.*, 362, 1148-1158(2006).
- 6) Minamino T., Namba K., "Distinct roles of the FliI ATPase and proton motive force in bacterial flagellar protein export", *Nature*, 451(7177), 485-488(2008).
- 7) JST プレスリリース(平成 20 年 1 月 24 日) "細菌べん毛たんぱく質輸送装置を駆動するエネルギーの実体を解明(細菌べん毛を構築する主要動力源はプロトン駆動力だった)"
(<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20080124/>)
- 8) 科学技術振興機構 戦略的国際科学技術協力推進事業「日本-フランス(CNRS)研究交流」における課題「海洋性細菌の走磁性を支えるべん毛構造と磁気刺激反応の解明」科学技術振興機構報 第 706 号(平成 22 年 1 月 18 日)
(<http://www.jst.go.jp/pr/info/info706/besshi.html>)
- 9) 科研費 基盤研究(S)「極低温電子顕微鏡による細菌べん毛モーターとたんぱく質輸送装置の像構造解析」2010 年度研究実績報告書
(<http://kaken.nii.ac.jp/d/p/21227006/2010/3/ja.ja.html>)
- 10) 科学技術振興機構 さきがけ 研究領域：生命システムの動作原理と基盤技術「細菌べん毛蛋白質輸送装置の動作機構の解明」研究報告書
(<http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/evaluation/posteriori/H23p7837.pdf>)
- 11) 科研費 特定領域研究「回転モータトルク発生ユニットの構造基盤」2010 年度研究成果報告書
(<http://kaken.nii.ac.jp/d/p/18074006/2010/8/ja.ja.html>)
- 12) 科研費 基盤研究(B)「細菌べん毛ロッドの形成と分子機構」2010 年度研究成果報告書
(<http://kaken.nii.ac.jp/d/p/20370036/2010/8/ja.ja.html>)
- 13) 独立行政法人理化学研究所、公益財団法人高輝度光科学研究センターによるニュースリリース(2010 年 3 月 15 日) "細菌べん毛のミクロのプロペラが形態をスイッチするナノ機構を解明"
(http://www.spring8.or.jp/ja/news_publications/press_release/2010/100315#fig1)

- 14) Maki-Yonekura S., Yonekura K., Namba K., "Conformational change of flagellin for polymorphic supercoiling of the flagellar filament", *Nature Structural and Molecular Biology*, 17(4), 417-422 (2010).
- 15) 大阪大学グローバル COE プログラム高次生命機能システムのダイナミクスにおけるニュースリリース (2010 年 4 月 26 日) "細菌のべん毛の数を巧みにコントロールするしくみを解明 大阪大学 生命機能研究科"
(<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/gcoe/jp/events/achievement/structural-insight/>)
- 16) Imada K., Minamino T., Kinoshita M., Furukawa Y., Namba K., "Structural insight into the regulatory mechanisms of interactions of the flagellar type III chaperone FliT with its binding partners", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(19), 8812-8817 (2010).
- 17) Kojima S., Imada K., Sakuma M., Sudo Y., Kojima C., Minamino T., Homma M., Namba K., "Stator assembly and activation mechanism of the flagellar motor by the periplasmic region of MotB", *Molecular Microbiology*, 73(4), 710-718 (2009).
- 18) Fukuoka H., Wada T., Kojima S., Ishijima A., Homma M., "Sodium-dependent dynamic assembly of membrane complexes in sodium-driven flagellar motors", *Molecular Microbiology*, 71(4), 825-835 (2009).
- 19) 大阪大学のニュースリリース (2011 年 5 月 10 日) "バクテリアべん毛モーターの回転方向スイッチ機構を解明"
(https://www.sci.osaka-u.ac.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000003_32303131303531312E706466)
- 20) Minamino T., Imada K., Kinoshita M., Nakamura S., Morimoto Y. V., Namba K., "Structural insight into the rotational switching mechanism of the bacterial flagellar motor", *PLoS Biology*, 9(5), Art. Nee1000616 (2011).
- 21) 今田勝巳, 南野徹, "べん毛モーター逆回転のしくみに挑む", *化学*, 67(2), 37-41 (2012).
- 22) 藤井高志, 難波啓一, "低温電子顕微鏡法によるアクチン繊維の高分解能構造解析", *生物物理*, 51(6), 260-263 (2011).
- 23) Fujii T., Iwane A. H., Yanagida T., Namba K., "Direct visualization of secondary structures of F-actin by electron cryomicroscopy", *Nature*, 467(7316), 724-728 (2010).
- 24) Kato T., Goodman R. P., Erben C. M., Turberfield A. J., Namba K., "High-resolution structural analysis DNA nanostructure by cryoEM", *Nano Letters*, 9(7), 2747-2750 (2009).
- 25) Endo M., Hidaka K., Kato T., Namba K., Sugiyama H., "DNA prism structures constructed by folding of multiple rectangular arms", *Journal of the American Chemical Society*, 131(43), 15570-15571 (2009).
- 26) 大阪大学のニュースリリース (2012 年 10 月 26 日) "細菌の遺伝子分配の仕組みを解明(子々孫々まで遺伝子を伝え増殖するメカニズムの本質に迫る)"
(http://www.osaka-u.ac.jp/ja/news/ResearchRelease/2012/10/20121026_1)
- 27) P. Gayathri, T. Fujii, J. Moller-Jensen, F. van den Ent, K. Namba, J. Lowe, "A bipolar spindle of antiparallel ParM filaments drives bacterial plasmid

- segregation”, *Science*, 338(6112), 1334-1337 (2012).
- 28) 大阪大学のニュースリリース(2012年2月27日) “世界初！赤痢菌の毒針(毒素分泌装置)の構造を解明(耐性菌を作らない医薬の開発に期待)”
(http://www.osaka-u.ac.jp/ja/news/ResearchRelease/2012/02/20120227_1)
- 29) Fujii T., Cheung M., Blanco A., Kato T., Blocker A. J., Namba K., “Structure of a type III secretion needle at 7-Å resolution provides insights into its assembly and signaling mechanisms”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(12), 4461-4466(2012).
- 30) 寺内堯史, 小嶋誠司, 本間道夫, “細菌べん毛モーターエネルギー変換タンパク質の構造と機能”, *生化学*, 83(9), 822-833 (2011).
- 31) Ferial, J. M., García-Gómez E., Espinosa, N., Minamino, T., Namba, K., González-Pedrajo, B., “Role of *escp* (Orf16) in Injectisome Biogenesis and Regulation of Type III Protein Secretion in Enteropathogenic *Escherichia coli*”, *J. Bacteriol.*, 194, 6029-6045, (2012)
- 32) García-Gómez E, González-Pedrajo B, Camacho-Arroyo I., “Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions”, *Biomed Res Int.* 201, 928-290 (2013).
- 33) Morris, D. P., Roush, E. D., Thompson, J. W., Moseley, M. A., Murphy, J. W., McMurry, J. L., “Kinetic characterization of salmonella FliK-FlhB interactions demonstrates complexity of the type III secretion substrate-specificity switch” *Biochemistry*, 49, 6386-6393 (2010).
- 34) Wilson, J. L., Scott, I. M., McMurry, J. L., “Optical biosensing: Kinetics of protein A-IGG binding using biolayer interferometry”, *Biochemistry*, 38, 400-407 (2010).