

国際共同研究事業（ICORP）における
平成 27 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 22 年度終了の下記 2 プロジェクト

■膜機構プロジェクト（研究期間：平成 17 年 3 月～22 年 3 月）

共同研究相手国：インド

共同研究相手機関：インド国立生命科学研究センター

研究総括：楠見 明弘（京都大学 再生医科学研究所／物質-細胞統合システム拠点 教授）

Satyajit Mayor（インド国立生命科学研究センター 教授）

評価報告書：膜機構プロジェクト追跡評価報告書

■量子スピン情報プロジェクト（研究期間：平成 17 年 1 月～22 年 3 月）

共同研究相手国：オランダ・スイス

共同研究相手機関：デルフト工科大学／バーゼル大学

研究総括：樽茶 清悟（東京大学 大学院工学系研究科 教授）

Leo P.Kouwenhoven（デルフト工科大学 応用科学学科 教授）

Daniel Loss（バーゼル大学 物理学科 教授）

評価報告書：量子スピン情報プロジェクト追跡評価報告書

2. 評価委員

膜機構プロジェクト（研究総括：楠見 明弘）

樋口 秀男 委員長 東京大学 大学院理学系研究科 教授

伊藤 博康 委員 浜松ホトニクス株式会社 中央研究所第 9 研究室室長・筑波研究室室長

小林 俊秀 委員 理化学研究所 小林脂質生物学研究室 主任研究員

豊島 陽子 委員 東京大学 大学院総合文化研究科 教授

量子スピン情報プロジェクト（研究総括：樽茶 清悟）
大塚 洋一 委員長 筑波大学 数理物質系 教授
新田 淳作 委員 東北大学 大学院工学研究科 教授
藤原 聰 委員 NTT 物性科学基礎研究所 量子電子物性研究部 部長
村尾 美緒 委員 東京大学 大学院理学系研究科 教授

3. 評価の進め方

各研究プロジェクトについての追跡調査を実施
↓
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（元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）の作成
↓
追跡評価報告書（案）の元研究総括への送付（事実確認等）
↓
追跡評価報告書の確定
↓
研究主監会議報告
↓
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

膜機構プロジェクト 追跡評価用資料
量子スピン情報プロジェクト 追跡評価用資料

戰略的創造研究推進事業
國際共同研究(ICORP)
追跡評価用資料

「膜機構プロジェクト」
(2005.3～2010.3)

研究総括：楠見 明弘

2015年11月

目次

要旨	1
プロジェクトの展開状況(まとめ図)	4
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
1.2.1 科学技術の背景	5
1.2.2 社会の背景	6
1.3 プロジェクトのねらい	7
1.4 研究体制	9
1.5 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義	9
1.5.1 高速1分子イメージング/追跡法の開発と細胞膜のコンパートメント化の解明の研究	9
1.5.2 細胞膜における情報変換システムの作動原理の研究	12
1.5.3 シナプス構成分子の動態の解明	14
1.6 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	15
1.6.1 プロジェクト期間中の共同研究先との相互訪問	15
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
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
2.1.4 特許の出願・登録状況	25
2.1.5 招待講演	25
2.1.6 各研究テーマの現在の状況のまとめ	26
2.2 プロジェクト参加研究者の活動状況	33
2.2.1 楠見チーム	33
2.2.2 Mayor チーム	33
2.3 プロジェクト終了後の研究交流	33
2.4 MAYOR 研究総括の本プロジェクトに参加した意義と効果に関するコメント	33
2.5 2章のまとめ	34
2.5.1 競争的研究資金の獲得助成金	34
2.5.2 論文の発表状況	34
2.5.3 特許の出願・登録状況	35
2.5.4 プロジェクト終了後の主な研究成果	35
2.5.5 インドとの研究交流	35
第3章 プロジェクトの成果の波及と展望	36
3.1 科学技術への波及と展望	36
3.1.1 学術的な新発見や発明による科学技術の波及	36
3.1.2 新規な理論や概念の提唱	37

3.1.3 科学技術への波及のまとめと展望.....	38
3.2 社会経済への波及と展望.....	39
3.2.1 医療への応用.....	39
3.2.2 社会への貢献.....	46
3.2.3 マスコミによる注目.....	47
3.2.4 社会経済への波及のまとめと展望.....	47
【引用文献】	48

要旨

細胞膜は、細胞の最外層に存在し、外界との境界として内部物質の散逸を防ぎ、また、一方では外界との間で物質・情報・エネルギーの交換や変換を行う等の重要な機能を持っている。その主成分は、タンパク質と脂質であり、その他に多糖類が含まれる。細胞膜の構造と機能について、1972年のSinger&Nicolsonにより細胞膜の構造モデルとして提唱された「流動モザイク膜モデル」以降、1997年のSimons提唱の「脂質ラフト仮説¹⁾」も含めて数多くの報告があり、活発に議論されているが、未だ、不明な点が多い状態にある。

本プロジェクトは、細胞膜上のナノドメインの動的構造を明らかにすることにより、ナノドメインがシグナル変換という機能をどのように遂行するか、その作動機構を解明することを目的として、日本側研究総括の楠見明弘が所属する京都大学 再生医科学研究所と相手国研究総括のSatyajit Mayorが所属するインドの国立生命科学研究センターにおいて、2005年3月から2010年3月までプロジェクトの研究が推進された。日本側の楠見チームでは3研究グループにおいて4研究テーマ、インド側の国立生命科学研究センター・Mayorチームでは1研究グループで1研究テーマが実施された。

研究テーマ(1)「生細胞中での1分子ナノバイオロジー、1分子細胞生物学の方法開発の推進」及び研究テーマ(2)「シグナル複合体ナノドメインの形成と機能の空間制御の検討」では、1分子蛍光追跡における時間分解能の大幅改善を目指して、時間分解能100マイクロ秒(以下 μ sec)での高感度一高時間分解能力マラシステムの開発に成功した。本システムを用いて、5種類の培養細胞において膜貫通型タンパク質トランセフリン(Transferrin Receptor:TfR)とリン脂質(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidyl ethanolamine:DOPE)を蛍光標識(Cy3)または直径40 nmの金コロイド粒子で標識して1蛍光分子追跡を行い、全ての細胞においてTfRとDOPEのホップ拡散とアンカード膜タンパク質ピケットモデルを立証した。これにより、これまで金コロイドでのホップ拡散に対して批判的であった世界の研究者からの信頼を勝ち得ることができた。また、電子線トモグラフィーと急速ディープエッチング法による試料作製法を組み合わせて、細胞膜の裏側の3次元構造を0.47 nmの分解能で画像化することに成功し、楠見研究総括らが提唱している「細胞膜の膜骨格フェンスモデル」と「アンカード膜タンパク質モデル」を検証することができた。

研究テーマ(3)「細胞膜における情報変換システムの作動原理」では、GPIアンカー型受容体CD59²⁾の細胞膜上での前駆ラフトとシグナル伝達ラフト³⁾(ナノドメイン)の作動機構の解

¹ ラフト仮説(raft hypothesis)：細胞膜では、GPI アンカー型タンパク質、スフィンゴ糖脂質、コレステロールなどが集まって膜ドメインを形成することがあり、それが信号伝達のプラットフォームとしてはたらくという仮説

² GPI アンカー型受容体：GPIは、glycosylphosphatidylinositol=グリコシル・ホスファチジルイノシトールと呼ばれるリン脂質の一般的略称。受容体タンパク質の15%程度は、GPIに共有結合することによって、細胞膜に結合(アンカー)されている。このような受容体をGPI アンカー型受容体と呼ぶ。GPI アンカー型受容体は細胞内に露出していないため、この分子だけでは細胞内にシグナルが伝わらない。

CD59：GPI アンカー型受容体の一種。免疫系の補体複合体をリガンドとし、補体系による自己攻撃を阻止するためのシグナルを、細胞内に発する。

³ ラフト(raft)：細胞膜は2次元状の液体である。それで、細胞膜を海面に例えると、そこにぶかぶか浮いているイカダ、というイメージからラフトという名前が使われるようになった。細胞膜は一様ではなく、氷山のようなものができていたり、シャーベット状の塊(正しくは、秩序液晶相という領域)があつたりという議論は、この40年間ほど続いている。細胞膜中には、1万種程度の分子が存在し、それらがどのように混ざり合って、液体中に不均一な構造を作るのかは、分かっていないことが多い。

明から、①リガンド刺激のシグナルで安定化ラフトが形成されるが、滞在時間が0.1–0.25秒(以下 sec)と非常に短いこと、②定常状態の細胞膜上でCD59が150–280ミリ秒(以下 msec)という短寿命のホモダイマーを形成し、コレステロールやGPIアンカーがホモダイマーを安定化すること、③CD59は、短寿命ダイマーラフト形成、またリン脂質と同程度の早いホップ拡散をすること等から、GPI-アンカー型受容体のシグナル伝達機構を明らかにした。また、1蛍光分子イメージング法を用いて、Gタンパク質受容体(G protein-coupled receptor: GPCR)のホルミルペプチド受容体(Formyl-Peptide Receptor:FPR)のモノマー・ダイマーの動的平衡を明らかにして、2次元ダイマー解離定数、ダイマー解離速度定数、モノマー結合速度定数(ダイマー形成速度定数)を決定することができた。これは生体膜上で、膜分子同士の2次元の解離定数とダイマーの結合及び解離の速度定数が決定された最初の例である。

研究テーマ(4)「シナプス構成分子の動態の解明」では、黄色蛍光タンパク質であるYellow fluorescent protein(YFP)で標識したN-methyl-D-aspartate(NMDA)型グルタミン酸受容体のサブユニットYFP-NR2A及びYFP-NR2Bを強制発現させたラット海馬初代培養細胞を全反射顕微鏡で観察し、受容体のシナプスにおける動態を1分子レベル及び多分子の集合体レベルで調べ、NMDA型グルタミン酸受容体分子のクラスター又はその近傍には、細胞質から新規の分子を供給する経路が存在することを初めて示した。

一方、Mayorチームとの共同研究では、楠見チームのミクロレベルでの1分子追跡法とは原理・手法の異なる蛍光相関法によるマクロレベルでの追跡から、ラフト分子がリン脂質と同じ位の速さでホップ拡散していることが明らかになり、膜骨格がラフト分子の拡散を制御する主な機構であること、また、膜分子の拡散運動を高速観察したときの軌跡をスケーリング解析し、膜分子がホップしていることが明らかになり、特徴的なスケールは、以前に楠見研究総括らが決定したコンパートメントの大きさに一致することが分かった。

本プロジェクト終了後、1分子ニューロモジュレーショングループの研究及びインドのMayor研究総括との共同研究は終息したが、1分子膜動態グループ及びシグナル変換場グループの研究は、京都大学再生医科学研究所及び物質-細胞統合システム拠点(iCeMS)の楠見研究室において継続され、その中で、高速1分子イメージング追跡法の開発では①1分子追跡用新規蛍光ナノ粒子の開発により、1分子レベルで受容体分子の内在化プロセスの可視化、②コレステロールアナログ分子の細胞膜中における極めて速い拡散の発見、③接着斑の群島構造の発見、接着斑を制御する低分子量Gタンパク質のリクルート機構の発見、細胞膜コンパートメントの物理機構と生物学的意義では、④コンパートメント化による化学反応の時空間制御、⑤アンカード膜タンパク質ピケットモデルの理論とシミュレーションによる解明、細胞膜における情報変換システムの作動原理では、⑥GPI-アンカー型受容体のモノマー・ダイマーラフトの動的平衡の解明、⑦1分子イメージングによるGPCRダイマーの動的形成の解明、⑧ATP-binding cassette (ABC) トランスポータのダイマー化によるHigh Density Lipoprotein (HDL)形成の発見等、細胞膜の研究分野で注目される研究成果が得られている。このことは、2010年3月以降に発表された論文21報の累積被引用件数が、現在まで400件を超えていることからも裏付けられる。

また、プロジェクト終了後のNCBSとの研究交流は、iCeMSとNCBSにおいて、お互いに相手の研究所にサテライトラボを設置することで、継続されている。NCBSに設置されたサテライトラボ(イメージングラボ)の責任者は准教授の鈴木であり、鈴木はiCeMSとNCBSの両方に所属

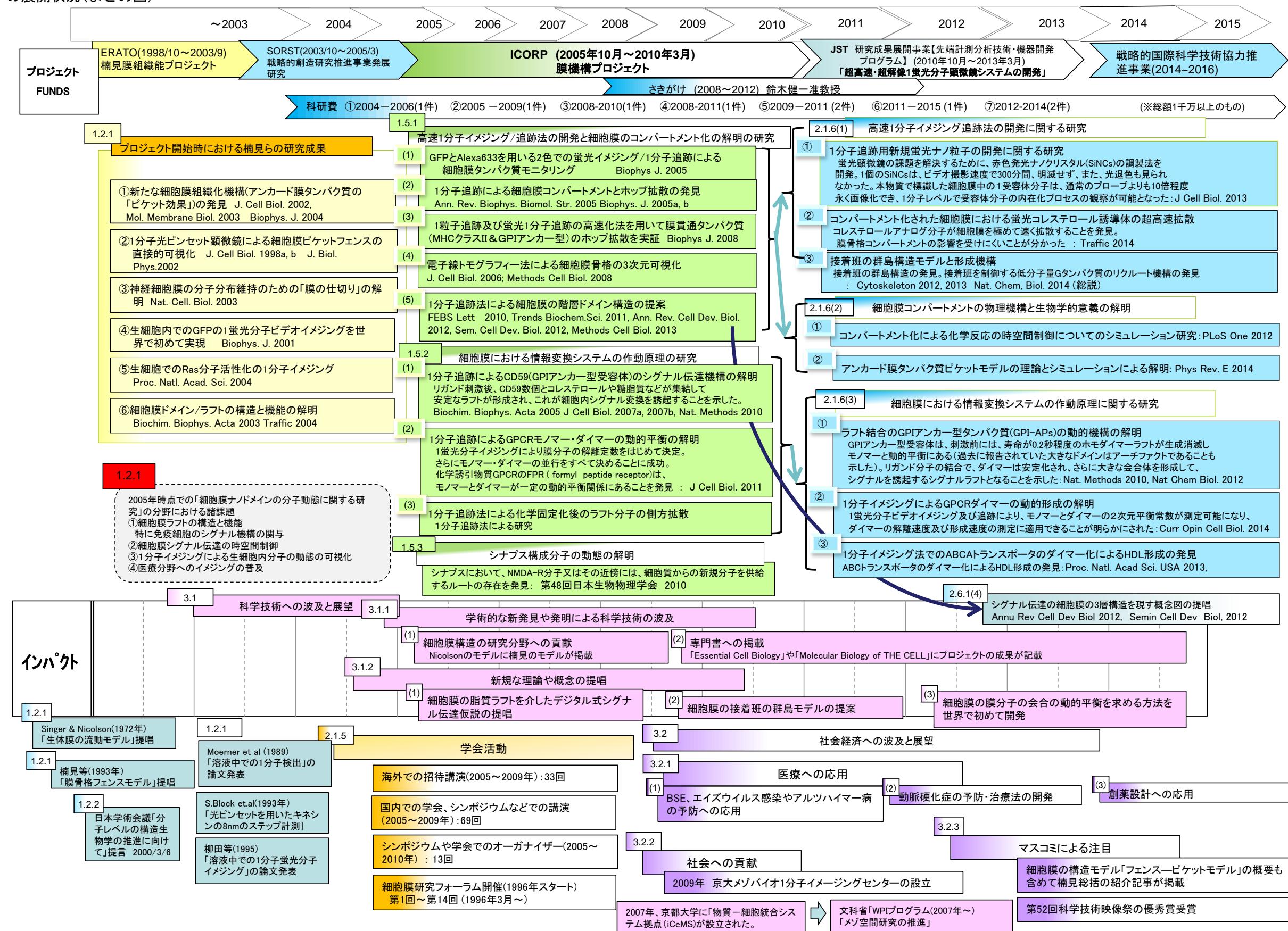
している。楠見研究総括はNCBSの客員教授であり、NCBS所長のMayor研究総括はiCeMSの客員教授となって、両チームの研究が進展している。

本プロジェクトの研究成果の波及と展望においては、流動モザイク膜モデルの提唱者 Nicolsonにより、2013年10月の Discoveries(医学・生物・化学の分野を網羅する科学誌)のインタビューの中で、楠見研究総括らが提唱する細胞膜のシグナル伝達を制御する構造モデル「細胞膜のメゾスケール領域の3段階層構造」は、オリジナルモデルを超えて進化し、細胞膜のコンパートメント化⁴⁾により、さらにモザイク状になった新しいモデルであると評価されている^[1]。また、生細胞内における GPI-アンカー型受容体のシグナル変換におけるラフト形成を1分子観察で可視化し、細胞膜中のラフトの新しい概念形成に大きく貢献した。さらに、これまでの楠見研究総括らの研究成果が専門書に掲載され、学生や若手研究者の教育に貢献している。

社会経済への波及としては、直ちに医薬への応用へはつながらないが、「ラフト機構が関与する細胞膜シグナル伝達」はBSE、エイズウイルス(HIV)感染やアルツハイマー病の発症と関連が有り、「細胞膜受容体 GPCR の2分子結合・解離の定量計測法」は、新しい薬剤開発研究に道を開く可能性が期待される。また、2009年3月、京都大学・物質-細胞統合システム拠点に「メゾバイオ1分子イメージングセンター」が設立され、今後、本プロジェクトの研究成果が応用に向けて展開できると期待される。

⁴⁾ 細胞膜のコンパートメント構造(membrane-compartment structure)：楠見研究総括らの1分子追跡法により発見された細胞膜の微細構造。細胞膜は、直径30-200 nmの微細なコンパートメント構造により仕切られている。

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

1.1 研究期間

2005年3月～2010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

1.2.1 科学技術の背景

細胞膜は、細胞の最外層に存在し、外界との境界として内部物質の散逸を防ぎ、また、一方では外界との間で物質・情報・エネルギーの交換や変換を行う等の重要な機能を持っている。その主成分は、タンパク質と脂質であり、その他に多糖類が含まれる。脂質としては、リン脂質が多いが、動物細胞の細胞膜にはコレステロールがリン脂質とほぼ等モル存在し、糖脂質も少量存在する。膜に局在するタンパク質としては、個々の膜機能に応じた各種の物質代謝を行う酵素、情報の感受を行う受容体、能動輸送又は促進拡散を行う輸送体や膜の運動あるいは構造を支持するものが知られている^[2]。

細胞膜の構造に関しては、1972年にSinger&Nicolsonが、1935年のDanieli-Davsonの「脂質二重層モデル」及び1959年のRobertsonの「単位膜モデル」を修正して、「流動モザイクモデル」を提唱し、細胞膜は脂質二重層の中に膜タンパク質が混在するモザイク構造をとり、両者が膜内を浮遊して熱拡散運動により自由に流動できるとした^[3]。

1993年に楠見等は、生細胞における金コロイドでの1粒子追跡方法による研究に基づいて、細胞膜の基本構造として「細胞膜-膜骨格フェンスモデル」を提唱した^[4]。

また、細胞膜中の脂質やタンパク質は均一に分布しているのではなく、不均一なドメイン構造をとることが明らかになってきて、1997年にSimonsは、細胞膜にはコレステロールとスフィンゴ脂質に富む膜ミクロドメインが存在するという脂質ラフト(lipid raft)仮説を提唱した^[5]。しかし、その後、脂質ラフトの定義、顕微鏡による可視化、分離精製/界面活性剤不溶性に基づく分画、大きさや寿命等について色々な報告が出され混沌とした状態にある。

その中で、2002年から2004年にかけ、楠見研究総括らは、ERATO「楠見膜組織能プロジェクト」において、高速ビデオカメラ(解像度 33 msec)を使い全反射照明蛍光(Total Internal Reflection Fluorescence : TIRF)顕微鏡で時間分解能 25 又は 110 μ sec の1蛍光分子イメージングにより、8種類の細胞株(CHO, HEPA-OVA, PtK2, FR SK, HEK293, HeLa, T24, NRK)について細胞膜のコンパートメントを調べた。その結果、細胞膜のアクチン膜骨格に結合した膜貫通型タンパク質がピケライン⁵⁾のようになり、細胞膜は直径 30～230 nm のコンパートメントに仕切られ、このコンパートメントに一時的(平均 0.33 sec)に閉じ込められたリン脂質が短時間(1～17 msec)で、隣のコンパートメントに飛び越える(hopping)現象を発見して、ホップ拡散に基づく「アンカー型タンパク質ピケットモデル」を提唱した^{[6], [7], [8]}。これは、「何故、細胞膜中での脂質の拡散速度が人工膜よりも 5-100 倍遅いか?」という細胞生物学者の永い間の難問に答えることが可能な細胞膜動態に関する新しい画期的なモデルであった。

フランスのMediterranean大学のMarguet D等が2006年の総説の中で、当時の細胞膜の分子動態及びモザイク機構に関する研究の状況及び諸課題を取り上げた^[9]。これは本プロジェクト開始時、細胞膜構造研究における状況と課題を知る上で参考になるので以下に示す。

(1) 細胞膜動態の原理

London Eは、スフィンゴ脂質とコレステロールからなる人工膜を使い、秩序脂質相(脂質ラフト)と無秩序脂質相が共存することを証明できたが、この結果から生細胞膜におけるラ

⁵ 杭(フランス語でピケ)が列状に並んだ状態。膜骨格にアンカーされた膜貫通型タンパク質の外観が、あたかも杭が整列したように観察されるため、ピケラインと表現する。

フト形成のメカニズムについて説明することは出来なかつた^[10]。

一方、生細胞での細胞膜構造の研究から、細胞膜は均一な液体相ではなく、脂質及びタンパク質の多様性と局所的な非平衡効果が細胞膜に高度な不均一性をもたらすことでは、研究者間で考え方の一致はあったが、これらの不均一性が起こるサイズと時間のスケールについての理解には、各研究者が共通認識を持つには未だ困難な諸課題が残っていた(主な論文 : Edidin M, 2003^[11]; Simons K & Vaz WL, 2004^[12]; Kusumi A *et al*, 2005^[13] ; van Meer G, 2005^[14])

(2) 諸課題

(i) 細胞膜の機構と動態に関して

- ・マイクロドメインの不均一性、分布サイズ、半減期、動態はどのようにになっているのか?
- ・秩序相の細胞膜は、コレステロールを含む脂質混合物からなる人工膜の Lo(液体秩序相)と同じような特性を示すのか? また、その秩序相は、初期ラフトの合体で生成されるのか?

(ii) 特定の脂質相又は環境を好むタンパク質をもたらす物理的パラメータは?

(iii) 細胞骨格のバリアーと膜ドメインは、どちらがどのように互いに影響するのか?

(iv) 膜ドメインは、細胞の生育・分化の過程でどのように質的ないし量的な制御を受け るのか? そして、それらの制御プロセスはシグナル伝達のような細胞機能に影響 するのだろうか?

また、本プロジェクト発足時、楠見研究総括は本プロジェクトの研究テーマとは別に「細胞膜ナノドメインの分子動態に関する研究分野」において、以下の 4 つの課題が重要であると捉えていた。

(i) 細胞膜ラフトの構造と機能、特に免疫細胞のシグナル機構の関与

(ii) 細胞膜シグナル伝達の時空間制御

(iii) 1 分子イメージングによる生細胞内分子の動態の可視化

(iv) 医療分野へのイメージングの普及

1.2.2 社会の背景

1991 年、楠見研究総括(当時、東京大学教養部助教授)等は、科学技術庁(現在、文部科学省)の「生体分子ナノ機構のダイナミズムの解明とその応用技術の開発に関する調査」において、初めて「ナノバイオロジー」という用語を創出し、ライフサイエンスとその応用分野において、ナノメートル領域での構造に基づき生体分子複合体の機能解明の重要性を提起した^[15]。2000 年 6 月に、日本学術会議は「分子レベルの構造生物学の推進に向けて」という報告書を発表した⁶⁾。この報告書では、発生生物学、神経生物学、植物生理学などに応用されている分子生物学的手法に対応する細胞生物学手法を確立するためには、細胞生物学へ力学的概念(1 分子計測をはじめとするナノバイオロジー的手段)を導入する「空間と時間を扱う広義の構造生物学」が必要であると述べられている。

2001 年、内閣府総合科学技術会議は、第 2 期科学技術基本計画⁷⁾において、「ナノテクノロジー・材料」分野を重点 4 分野の 1 つに位置づけ、社会的・国家的要請に対応するため、「ナノテクノロジー・材料」に関する研究開発の推進方策の中で、「医療用極小システム・材料、生物のメカニズムを活用するナノバイオロジー」を含む 5 つの分野で推進戦略を決定した⁸⁾。

2005 年、細胞膜構造の「流動モザイクモデル」の提唱者の一人である Nicolson GL は、癌患者の化学療法による重篤な副作用であるけん怠感を軽減するために、脂質補充療法

⁶ <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-17-t936-8.pdf>

⁷ <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/kihon.html>

⁸ <http://www8.cao.go.jp/cstp-strategies.pdf>

(lipid replacement therapy)によりミトコンドリアや他の細胞の細胞膜の機能を回復させることができると報告した^[16]。このようにナノテクノロジーと細胞膜は新たな研究分野としての発展が望まれていた。

1.3 プロジェクトのねらい

本プロジェクトでは、細胞膜が働く仕組みの基本的な機構の解明の 1 ステップとして、細胞膜では、どのような基本的な分子間相互作用が生起するか、それはどのような機構で起こるか、それはどのような機能発現の素過程を可能にしているかを、いくつかの典型的な系で解明することを目的とした。具体的には、細胞膜上のナノドメインの動的構造を明らかにし、ナノドメインがシグナル変換という機能をどのように遂行するか、その作動機構の解明に貢献することであった。

また、本プロジェクトでは、ナノドメインへの分子のリクルートと集合/相互作用の解明が鍵となるため、1 分子追跡法に実績のある楠見研究総括の研究チームと生細胞の蛍光共鳴エネルギー移動(Fluorescence Resonance Energy Transfer:FRET)画像解析及び蛍光相關スペクトスコピー(Fluorescence Correlation Spectroscopy:FCS)に実績のあるインドの Mayor 研究総括の研究チームとの共同研究及び密接な情報交換により進めることにした。日本側の楠見チームは以下の 4 研究テーマを展開した。

(1) 生細胞中での 1 分子ナノバイオロジー、1 分子細胞生物学の方法開発の推進

① 時間分解能の大幅改善

本研究テーマでは、1 蛍光分子追跡における時間分解能を、現在のビデオ速度から 30 倍以上改善し、時間分解能 1 msec を切ることを目指す。さらに、金コロイドを用いた 1 粒子法では、時間分解能を 5 倍程度改善し、5 μ sec 程度の分解能を実現することを目指す。これらが実現すれば、どちらも世界で最高速となるとされた。

② 1 分子法と FRET/FCS 併用による分子リクルート追跡法の開発

Mayor チームが開発してきた homo-FRET/FCS と、楠見チームの 1 分子法の利点を生かした併用法の開発を進めた。

(2) 1 分子追跡による細胞膜における情報変換システムの作動原理

細胞に刺激を入れると、シグナル系の活性化が 1~数分間持続するように見えることが多いが、これまでの楠見研究総括らの研究成果から、これを 1 分子ごとに見てみると、0.5 sec 程度の時間しか活性化されていないことが分かつてきた。また、細胞のシグナルの基本はデジタル式で、個々の分子の 0.5 sec 程度の非常に短いパルス状の活性化の合計であるらしいと思われ、このようなパルス状の活性化は、短寿命の「シグナル分子ナノ複合体/ナノドメイン」が担っていることがわかりつつあった。

シグナル分子の活性化とシグナル複合体の寿命について、その概要を理解するために、図 1-1 に(a)Ras、(b)CD59、(c) Protein kinase C(PKC) の例を示した。何れもシグナルの伝達の仕組みが異なるが、1 分子レベルでのシグナル複合体の寿命が非常に短いことが分かる。

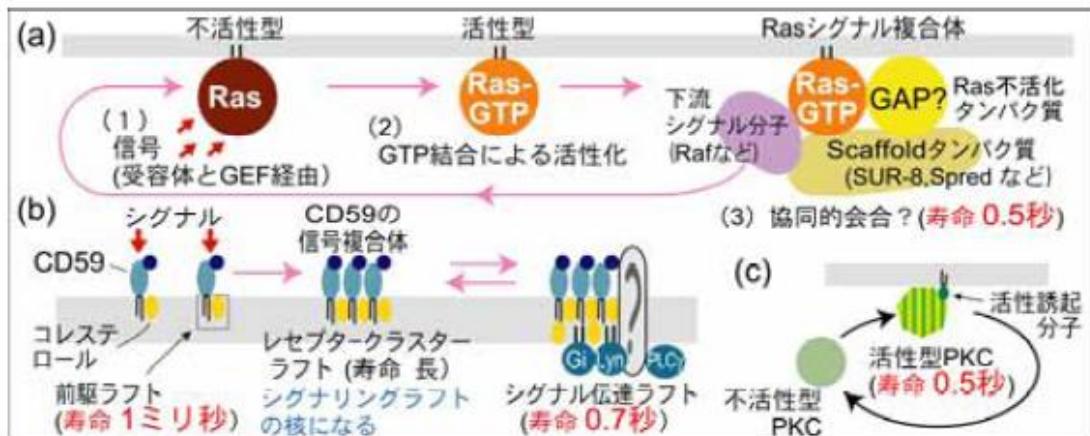


図 1-1 細胞膜におけるシグナル分子の活性化とシグナル複合体寿命を示す概念図⁹⁾

図の説明：

多くのシグナル分子の活性化とシグナル複合体の寿命は、1 分子レベルで見ると 1 秒以下である（パルス的に ON される）。

(a) Ras の場合

(b) CD59 の場合 (CD59 から入力した信号が誘導してシグナル伝達ラフトを生成)：シグナルが来る前の前駆ラフトは小さく、 msec 程度の寿命しかない。シグナルによって受容体が会合すると、安定な CD59 クラスタークラフトが形成され、それが時々、短寿命のシグナル伝達ラフトを形成して、下流分子にシグナルを伝達する。

(c) PKC の場合

細胞膜における情報変換システムの作動原理を解明するために、次の 2 つの研究テーマで研究を進めた。

①細胞膜上の前駆ラフトとシグナル伝達ラフト(ナノドメイン)の作動機構の解明

脂質アンカー型の多くのシグナル分子が、脂質を基盤とする膜ドメインのラフトで働くと考えられるようになってきて、細胞膜中のラフトが、「シグナル分子が働く場」「情報交換のプラットフォーム」として非常に注目されていた。しかし、多くの文献の「ラフト」は、低温下での界面活性剤処理に不溶の低密度画分(DRM 画分)であって、膜上のラフトの実態については、未だ、不明な点が多くあった。

②GPCR のモノマー・ダイマー動的平衡の解明

GPCR のダイマーは、小胞体(Endoplasmic reticulum : ER)からタンパク質の細胞膜への輸送、ヘテロ受容体間のクロストーク、リガンド結合能など、GPCR の重要な機能に関与していると考えられていたが、その重要性にも関わらず、生細胞中におけるダイマーの寿命、モノマー・ダイマーの平衡定数などの基本的な知見はほとんどなかった。さらに、ダイマーの検出や機能検討は大量発現系で行われることが多く、生理的条件でも同じようなことが起こるかどうか不明であった。シグナル受容における受容体のナノクラスターを理解するために、GPCR のダイマーに関する基本的な知見を得るために方法を開発することにした。

⁹⁾ 科学技術振興機構(以下 JST)戦略的創造研究推進事業発展研究(SORST)：「1 分子観察/操作による細胞膜の動的情報交換システムの解明」(2003 年 10 月 1 日～2005 年 3 月 31 日)

(3) シグナル複合体ナノドメインの形成と機能の空間制御の検討：膜骨格の機能を中心とした細胞膜分子の組織化機構の解明

「細胞膜の様々な機能の多くは、その機能を発揮するためのナノドメイン（シグナル複合体や脂質ドメインなど）は短寿命であることにより調節されている」という作業仮説に基づいて、膜特有の分子間相互作用を理解するために、次の2点に絞って研究を行った。

- (i) 膜分子の拡散に対する細胞膜のコンパートメント化
- (ii) 細胞膜はお互いの混じり合い度が異なる分子から構成され、数分子から大きなドメインまで、色々な会合体の集合体でできているか？

(4) シナプス構成分子のダイナミクスの解明

シナプスにおいて、細胞膜分子の集合体が形成・維持される機構を明らかにするため、本プロジェクトでは、哺乳類の中枢神経系での主要な興奮性の伝達物質であるグルタミン酸受容体のうち NMDA 型受容体の挙動について調べた。

一方、インド側の Mayor チームは、生化学・分子生物学のラボでありながら、本プロジェクト開始当時、生細胞のナノ秒時間分解能 FRET 画像解析及び FCS で新しい世界を開拓しつつあった。本プロジェクトでは、ナノドメインへの分子のリクルートと集合/相互作用の解明がキーとなるため、楠見チームの1分子手法と Mayor チームの FRET/FCS を併用する方法を探求することにより、ナノドメインの種々の構造・動態・機能の解明を進めた。

1.4 研究体制

本プロジェクトは、研究実施の主体である楠見チームに3研究グループ、共同研究の Mayor チームには1研究グループが設置され、合計4研究グループで編成された。

研究体制について、以下の表 1-1 に示す。

表 1-1 研究体制(2009年1月時点)

グループ	リーダー	研究テーマ
研究総括(日本側)	楠見明弘(京都大学 再生医科学研究所 教授)	
1分子膜動態 リーダー(1名) 研究員(2名) 技術員(1名) 研究補助員(1名)	藤原敬宏	(1) 生細胞中での1分子ナノバイオロジー、1分子細胞生物学の方法開発の推進 (3) シグナル複合体ナノドメインの形成と機能の空間制御の検討
シグナル変換場 リーダー(1名) 研究員(3名) 技術員(2名) 研究補助員(1名)	鈴木健一	(2) 細胞膜における情報変換システムの作動原理の解明
1分子ニューロンモジュレーション リーダー(1名) 技術員(1名) 研究補助員(1名)	中田千枝子	(4) シナプス構成分子のダイナミクスの解明
研究総括(インド側)	Satyajit Mayor (インド国立生命科学研究センター 教授)	
准教授	Maddan Rao	(1) FRET/FCS 及び1分子追跡法による、受容体取り込み

1.5 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義

1.5.1 高速1分子イメージング/追跡法の開発と細胞膜のコンパートメント化の解明の研究

研究のテーマ(1)「生細胞中での1分子ナノバイオロジー、1分子細胞生物学の方法開発の推進」と(3)「シグナル複合体ナノドメインの形成と機能の空間制御の検討」から1分子追跡法の時間分解能については、1分子蛍光追跡で時間分解能 0.1 msec、金コロイドを用

いた1粒子追跡で $6\text{ }\mu\text{sec}$ を実現し¹⁰⁾、当初の目標を達成し大幅に改善した。1分子追跡ソフトの自動化推進と高速化の推進では、2色同時共局在の自動検出、非ブラウン運動の検出と特徴抽出の自動化と高速化を実現し、ホップの瞬間を自動的に検出する方法の精度も大幅に向上させることができた。また、膜分子の拡散に対する細胞膜のコンパートメント化についての研究では、蛍光プローブを用いて、膜貫通型タンパク質とリン脂質の両方がホップ拡散することを確認し、細胞膜のコンパートメント化について、他の研究者からの信頼を得ることができた。さらに、電子線トモグラフィー法(電子顕微鏡で得られた断層写真から立体再構築する方法)を用いて、細胞膜の膜骨格の3次元再構成画像を得ることに世界で初めて成功し、アクチン線維による細胞膜の裏打ち構造を証明して、楠見研究総括らの提唱するフェンスモデルとピケットモデルを強く支持する結果が得られた。

(1) GFP と Alexa633 を用いる 2 色での蛍光イメージング/1 分子追跡による細胞膜タンパク質のモニタリング

1種類の異なる色で同時に得られた2つの全画像を空間補正し、次いで13 nmの精度でそれらを重ね合わせる方法を開発した。この方法により、GFPとAlexa633で標識された細胞膜中の2種類(Ecad-GFP、Alexa- α Ecad-Fab)の各1分子が2色(GFP:緑色、Alexa633:赤色)で、64~100 nmの範囲内で共局在化できることを発見した。

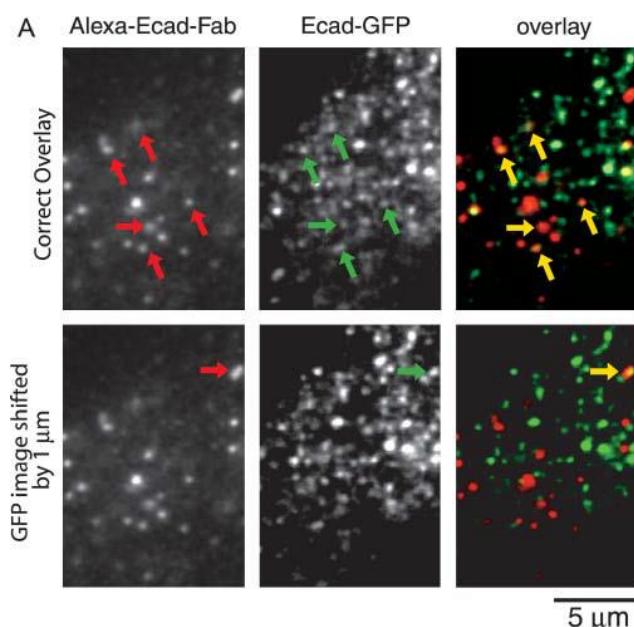


図 1-2 固定化 L 細胞中での Ecad-GFP(緑色)に結合した Alexa- α Ecad-Fab(赤色)の同時 2 色の 1 蛍光分子観察

図の説明 :

上段(空間補正画像) : 左側が Alexa- α Ecad-Fab、中央が Ecad-GFP、右側が重ね合わせ。矢印は、互いに 100 nm の範囲内にある共局在スポットを示し、1 蛍光分子のみが選択されている。
下段(コントロール) : Ecad-GFP の補正画像を左方向に 1 μm シフトさせ、Alexa- α Ecad-Fab の補正画像に重ね合わせた。黄色の矢印は、ここで 1 個だけ偶然に重ね合ったスポットを示している。スケールバーは 5 μm 。

¹⁰⁾ 第 53 回生物物理学学会(ボストン、2009 年 3 月 2 日ポスター発表/1432-Po)
http://ac.els-cdn.com/S0006349508016032/1-s2.0-S0006349508016032-main.pdf?_t=id=9f4e2c7a-8afa-11e4-bfed-0000aacb361&acdnat=1419377154_db4770a480fa0f2d3d0fbf5e8b509c4c

本技術を用いて、L 細胞中の細胞膜中で拡散する GFP 標識 E-cadherin の 1 分子と、培養液に添加した Fab-抗 E-cadherin に結合した Alexa633 の 1 分子との共局在をモニタリングすることに成功した^[17]。

(2) 1 分子追跡による細胞膜コンパートメントとホップ拡散の発見

DOPE の高分解能 1 分子追跡及び 1 蛍光分子ビデオイメージングにより、8 種の細胞(CHO、HEPA-OVA、PtK2、FRSK、HEK293、HeLa、T24、NRK)に細胞膜コンパートメントが存在することが分かった。各細胞において、コンパートメントのサイズが 30~230 nm と変化するのに対し、2 個の隣接するコンパートメント間の境界を飛び越える DOPE の平均滞留時間は 1~17 msec の間にあった。既に境界にある DOPE がコンパートメント障壁を飛び越える確率は、細胞の種類によりことなるが、概ね約 7 の倍数で変化した。これらの結果は、2 次元液体連続モデル(two-dimensional fluid continuum model)から構成分子がコンパートメントを飛び越えてホップ拡散するコンパートメント化膜モデルへの細胞膜概念のパラダイムシフトが必要である事を示唆している^{[8], [13]}。

8 種の細胞株で観察されたホップ拡散パラメータの要約を図 1-3 に示したが、細胞によってコンパートメントの大きさと脂質のホップ頻度が異なることが分かる。

Cell	Compartment size (nm)	Residency time (ms)	Relative probability of passing a barrier (normalized to FRSK)
NRK	230	13	1.2
ECV304	110	17	0.35
HeLa	68	5.4	0.69
HEK293	68	3.0	1.3
PtK2	43	0.97	2.4
FRSK	41	2.3	1
HEPA-OVA	36	1.5	1.3
CHO-B1	32	1.0	1.6

図 1-3 8 種の細胞株で観察されたホップ拡散パラメータの要約

(3) 1 粒子追跡及び蛍光 1 分子追跡の高速化法による膜貫通タンパク質(MHC クラス II&GPI アンカー型)のホップ拡散の実証

GPI-I-E^k (MHC class II 分子の変性 GPI-アンカータイプ) を用いて GPI-アンカータイプタンパク質の拡散に関する以下の 3 課題について、1 粒子追跡及び蛍光 1 分子追跡の高速化法による実験を行い、TM-I-E^k (MHC class II 分子のネイティブ膜貫通タイプ) と比較した。

- (i) GPI-アンカータイプタンパク質は、高速フレームレートで観察した時に実際にホップ拡散するのか？
- (ii) TM-I-E^k ではなく、GPI-I-E^k は以前に推定ラフト-関連分子で示唆された様に、80 nm 又は 700 nm のドメイン内に数 10 sec の間、msec もしくはそれ以上、閉じ込めが示されるだろうか？
- (iii) サイトカラシンやラトランキュリン A のようなアクチン重合の阻害剤で細胞を処理すると、GPI-アンカータイプタンパク質の拡散に変化を誘起するか？

その結果、GPI-I-E^k、TM-I-E^k 及び DOPE の 3 分子全てが、細胞膜中にホップ拡散し、アクチン基盤の細胞骨格における変化に影響されることが明らかになり、フェンス-ピケットモデルの実証が得られた^[18]。

(4) 電子線トモグラフィー法による細胞膜骨格の3次元可視化

電子線トモグラフィー法と急速凍結免疫エッジングレプリカ法による試料調製法(試料を液体ヘリウムで予め-110 °Cに冷却した銅プレート上で急速凍結後、ガラスナイフでディープエッチングし、カーボンコート/白金コートを行う)を世界で初めて組み合わせることによって、細胞膜裏打ち構造を0.47 nm分解能で3次元可視化に成功し、NRK細胞の膜表面にあるアクチン線維を3次元空間内で定量的に決定することができた。

これによって、細胞膜のコンパートメント化の基礎がアクチン膜骨格の網目であることが強く支持された^{[19], [20]}。

(5) 1分子追跡法による細胞膜の階層ドメイン構造の提案

ラフト及びコンパートメントのサイズは、ラフト関連分子とアクチン制御分子との相互作用により決定されると思われ、これまでにもラフトドメインとアクチン基盤膜との相互作用が報告されている。細胞膜の機構に重要な相互作用には、(i)アクチン基盤の膜骨格の形成、(ii)細胞膜の細胞質表面との一般的な会合、(iii)ラフトドメイン形成及びラフトドメインでのアクチン重合関連の新規形成を含んだもっと特異的な会合、(iv)膜骨格に沿つてアンカーされている膜貫通タンパク質ピケット、(v)これらのピケットタンパク質とコレステロールの構造的な不一致、(vi)コレステロール、スフィンゴ糖脂質及びGPI型アンカータンパク質の弱い共同集合、(vii)バルクな不飽和アルキル鎖の環境から排除され易いコレステロールによる促進、(viii)GPI型アンカータンパク質のクラスターによる、より大きくて安定化したラフトドメインの誘起等がある。これらの相互作用により細胞膜の階層的な機構が形成されることを提案した^{[21], [22], [23], [24], [25]}。

1.5.2 細胞膜における情報変換システムの作動原理の研究

細胞にリガンド等の刺激を入れると、シグナル系が1~数分間続くように見えるが、これまでの楠見研究総括らの1分子追跡による研究成果から、1分子ごとに見てみると、0.5 sec程度の時間しか活性化されず、動的平衡にあることや細胞のシグナル伝達の基本がデジタル式で短寿命のシグナル分子ナノ複合体/ナノドメインが重要な役割を担っていることが分かってきた。研究テーマ(2)「細胞膜における情報変換システムの作動原理の解明」では、GPI-アンカー型タンパク質のシグナル変換において、シグナル刺激後に大きく安定なラフトの形成を経て、細胞質からシグナル分子のリクルートされてくるラフト機構を明らかにすると共に、ラフト経由のデジタル式シグナル伝達を提唱した。また、定常状態の細胞膜上でGPI-アンカー型タンパク質が短寿命のダイマーラフトを形成すると共に、コレステロールやGPIアンカーが関与する安定なナノクラスターが形成される動的なシグナル伝達構を解明した。さらに、GPCRのFPRのダイマー/モノマーの動的平衡とキネティクスを1分子追跡法で解明し、生細胞膜上における、膜分子同士の2次元解離定数と、ダイマーの結合及び解離の速度定数を世界で初めて決定した。

(1) 1分子追跡によるCD59(GPIアンカー型受容体)のシグナル伝達機構の解明

生細胞における2色同時1分子追跡により、GPIアンカー型受容体CD59のシグナル伝達機構を調べた。3~9個のCD59分子を含むCD59クラスターが形成され、そして1分子のG α i2及びLyn(GFP融合体)が、それぞれタンパク質-タンパク質及び脂質-脂質(ラフト)の相互作用を経て、高頻度で、しかし短期(133及び200 msec)にCD59クラスターにリクルートされてくることが分かった。CD59クラスターが、アクチン線維依存的な一時停止(0.57 sec)の寿命:2次元拡散の一時停留[STALL]がIP₃生成を誘導)し、その後、緩やかな単純ブラウン拡散を受けて、PLC γ 2分子が一時的に(平均0.25 sec)STALL状態のCD59クラスターに選択的にリクルートされ、IP₃-Ca²⁺シグナルが生成することを明らかにした。PLC γ やLyn、G α i2などの細胞質のシグナル分子がCD59クラスターラフトの結合している時間はいずれも0.1-0.25 secほどの短いものであり、一方、それらのシグナルによって引き起こされるIP₃シグナルは、細胞全体で見ると10分程度は継続していた。これらの知見は細胞内シグナル

の構成の仕方にも重要な示唆を与えると思われる^{[26], [27], [28], [29]}。

CD59 のシグナル伝達機構の作業モデル及びその概要を図 1-4 に示す。

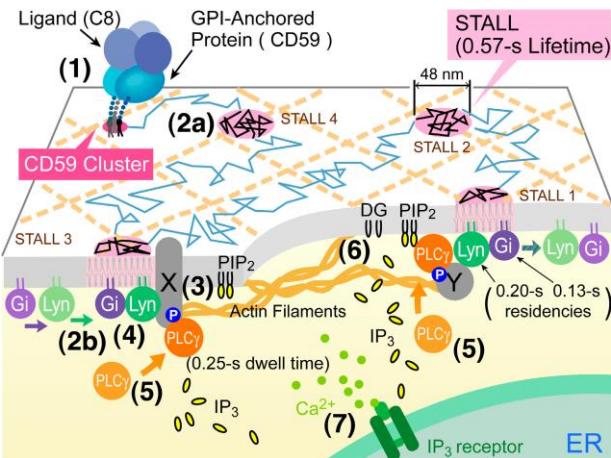


図 1-4 CD59 のシグナル伝達機構の作業モデル^[27]

図の説明 :

(1) リガンド(C8)刺激後、CD59 はクラスターラフトを形成 ⇒ (2a) CD59 クラスターラフトは単純ブラウン拡散と STALL(一時停留)を繰り返し ⇒ (2b) Lyn が高い頻度で一時的にリクルートされてくる(リクルートのメカニズムは不明) ⇒ (3) CD59 クラスターラフトに細胞質内のシグナル分子である G_αi2(滞在時間 0.13 sec) と Lyn(滞在時間 0.20 sec)がリクルートされてきて ⇒ (4) STALL ⇒ (5) シグナル分子 PLC_γ が細胞質から短時間(滞在時間 0.25 sec)リクルートされてきて ⇒ (6) PIP₂ が加水分解され、IP₃シグナルが生起(1回のリクルート毎に、平均約 30 個程度の IP₃が生成される計算される) ⇒ (7) IP₃が細胞質内を拡散し、ER 膜上の IP₃受容体に結合、そして、ER 内のカルシウムストックから Ca²⁺の細胞質内への放出が起こる。

(2) 1 分子追跡による GPCR モノマー・ダイマーの動的平衡の解明

新しい 1 蛍光分子イメージング法を開発して、37 °Cで生細胞(CH0-KI cells)において、化学誘引物質をリガンドとする GPCR である FPR は、モノマー・ダイマーが一定の動的平衡関係にあることを発見し、膜分子の会合の動的平衡を求める方法を世界で初めて開発して、解離定数を世界で初めて測定することに成功した。

また、FPR ダイマーは急速に解離してモノマーになるのみならず、その FPR モノマーも非常に早くダイマーに変換することから、GPCR のモノマーとダイマーが動的平衡にあることを世界で初めて見出し、関連 3 パラメータ ①平衡定数 3.6 copies/μm²、②解離速度定数 11.0 s⁻¹ 及び③結合速度定数 3.1 [copies/μm²]⁻¹s⁻¹ をすべて決定した^[30]。

FPR モノマー・ダイマーの動的平衡関係及び関連パラメータを図 1-5 に示す。

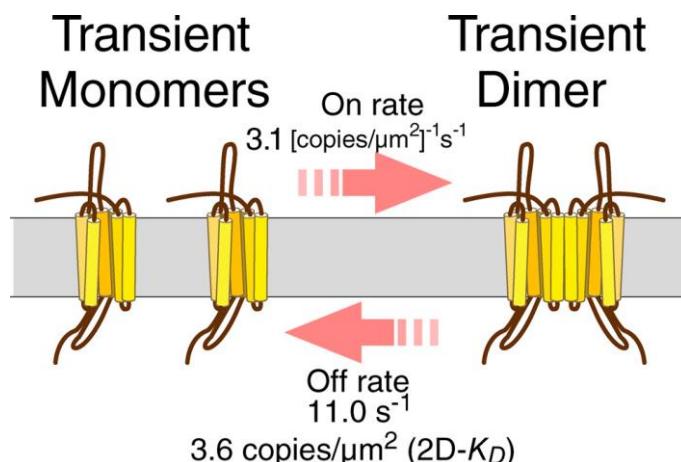


図 1-5 FPR モノマー・ダイマーの動的平衡と 3 関連する 3 パラメータ³⁶⁾

(3) 1 分子追跡法による化学固定化後のラフト分子の側方拡散

医学・生物学の領域では、細胞や組織等の生体試料を光学顕微鏡や電子顕微鏡で観察するためには、パラフォルムアルデヒドやグルタールアルデヒドなど細胞内の分子を固定する化学固定法が最初の重要なステップである。最近、免疫蛍光法や免疫電子顕微鏡により、特に非誘導細胞の脂質ラフトを可視化する取り組みが行われ、固定条件により、さまざまな異なる結果が得られている。

本プロジェクトでは、ヒト T24 細胞を用い、ラフト誘導及び非誘導の分子の固定条件をシステムテックに変化させて、1 蛍光分子追跡法によりラフト関連分子の側方拡散を調べた。

その結果、固定条件の微妙な差が分子の固定化の程度に大きく影響し、それによって抗体による分子集合体形成の程度にも大きく影響して、明らかに相反する局在性データを生むということが分かった^[29]。

今回の結果から、アドバイスできる化学固定条件は、以下の 2 つの方法である。しかし、これらの方法を用いても、固定化後、最大 20 %程度が固定化されずに、目的とする分子が抗体によって集められる可能性を考慮する必要がある。

- (i) 4 %パラフォルムアルデヒド + 0.2 %グルタールアルデヒド、25 °C、30 分(又はそれ以上)
- (ii) -20 °Cメタノール

1.5.3 シナプス構成分子の動態の解明

研究テーマ(4)「シナプス構成分子の動態の解明」では、黄色蛍光タンパク質で標識した YFP-NR2A 及び YFP-NR2B を強制発現させたラット海馬初代培養細胞を全反射顕微鏡で観察し、受容体のシナプスにおける動態を 1 分子レベル及び多分子の集合体レベルで調べ、NMDA 型グルタミン酸受容体分子のクラスター又はその近傍には、細胞質から新規の分子を供給する経路が存在することを示した。これについては、中田千枝子等が第 45 回日本生物物理学会(2007 年)で、演題「グルタミン酸受容体のシナプスへの出入り：1 分子法と多分子法による研究」として発表した¹¹⁾。

11

http://ci.nii.ac.jp/els/110006563064.pdf?id=ART0008545271&type=pdf&lang=jp&host=cinii&order_no=&ppv_type=0&lang_sw=&no=1418918784&cp=

1.6 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

1.6.1 プロジェクト期間中の共同研究先との相互訪問

(1) JST 理事長 沖村憲樹、楠見 研究総括：インド国立生命科学研究所(NCBS)訪問

日程：2005年7月26～27日

場所：National Centre for Biological Sciences, Bangalore, India

目的：ICORP-NCBS 交流協定の調印

NCBS 所長 VijayRaghavan K、准教授 Satyajit Mayor と調印

(2) 准教授 Satyajit Mayor (研究総括) 来訪

日程：2006年6月18～24日

場所：国立京都国際会館

京都大学再生医科学研究所/近畿地方発明センターフィラボ(研究ラボ)

目的：第20回 IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular

Biology (京都)の招待講演後、京都大学再生医科学研究所においてセミナー開催共同研究についての議論

(3) NCBS から准教授 Shivashankar GV 来訪

日程：2006年9月27日

場所：京都大学再生医科学研究所

目的：京都大学再生医科学研究所においてセミナー開催

共同研究についての議論

(4) 教授 Satyajit Mayor (研究総括)、Madan Rao(教授) 来訪

日程：2006年11月12～18日

場所：沖縄コンベンションセンター

京都大学再生医科学研究所/近畿地方発明センターフィラボ(研究ラボ)

目的：第44回日本生物物理学会(沖縄)のシンポジウム(楠見研究総括らがオーガナイズ)での招待講演後、京都に移動し、11月17日に京都大学再生医科学研究所においてセミナー開催し、共同研究についての議論

(5) NCBS 所長 Vijay Raghavan K 来訪

日程：2007年10月25日

場所：京都大学再生医科学研究所

目的：本共同研究をさらに発展させる方策の相談、さらに、それらの発展形として

京都大学に新たに設置された物質-細胞統合システム拠点(文科省のWPIセンタープログラム;10月1日設置)との学術交流協定の締結についての事前相談

(6) 共同合宿及び公開討論会

日程：2007年11月20～24日

場所：NCBS

[ICORP-京都大学側参加者]：

楠見研究総括

イリノイ大学シカゴ校教授 Wonhwa Cho

(京大再生研客員教授)

研究員5名(笠井、鈴木、中田、藤原、吉村)

研修生1名(Coutts)

大学院生2名(廣澤、根本)

学部生 1 名(小橋)

[インド側参加者] :

教授 Satyajit Mayor (共同研究者代表) : 研究室のポスドク、大学院生

准教授 Maddan Rao : 研究室のポスドク、大学院生

准教授 Shivashankar GV : 研究室のポスドク、大学院生

その他 : 研究テーマに関連する NCBS や他機関の研究室の PI、ポスドク、大学院生

スタンフォード大学教授 James Spudich : 大学院生

UCSF 教授 Ron Vale

(7) NCBS 所長 VijayRaghavan K 来訪

日程 : 2008 年 1 月 18~21 日

場所 : 京都大学物質-細胞統合システム拠点

目的 : 京都大学物質-細胞統合システム拠点の開所式での招待講演

本共同研究をさらに発展させるため、ICORP 楠見研究室のサテライトラボを NCBS に設置する件に関する相談

(8) Satyajit Mayor のもとで学位を取った Rahul Chadda が ICORP 膜機構プロジェクトの博士研究員として着任

期間 : 2008 年 5 月 1 日 ~ 2009 年 11 月 29 日 : ICORP 膜機構プロジェクトの博士研究員

2009 年 11 月 30 日 ~ 2011 年 11 月 29 日 : 学術振興会・特別研究員

(9) 楠見研究総括 NCBS 訪問

日程 : 2009 年 12 月 1~3 日

場所 : NCBS

目的 : NCBS 所長 Satyajit Mayor との共同研究の打合せ、プロジェクト終了報告 DVD の撮影、ICORP 膜機構プロジェクト終了後の連携研究について、Vijay Raghavan K を交えて、学術交流協定の締結、相互的にサテライトラボの設置に関するを相談

(10) NCBS 所長 Satyajit Mayor、Vijay Raghavan K 来訪

日程 : 2010 年 1 月 26~30 日

場所 : 京都大学再生医科学研究所・物質-細胞統合システム拠点

目的 : 第 13 回国際細胞膜研究フォーラム / 第 6 回 iCeMS International Symposium での招待講演、共同研究について議論、研究実施事後評価会に出席

第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況

2.1 各研究テーマの現在の状況

2.1.1 調査方法

調査は、文献調査(プロジェクト報告書、解説、原著論文など)、インターネットによる調査、各種データベースによる業績(論文・特許・受賞他)の調査からなる基礎データ調査と、プロジェクト関係者や外部有識者へのインタビュー調査により行った。これに基づき、プロジェクト期間中の成果の現時点での発展状況及び波及効果等についてまとめた。

(1) 基礎データ調査の方法

基礎データ調査については、基本的に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に関連した成果の発展状況について、文献による成果の把握と、論文や研究助成金の獲得状況等のデータ調査を行った。各項目について利用したデータベースと調査範囲等を下記に記す。

①論文

プロジェクト期間中の論文は、プロジェクトの終了報告書に成果論文としてリストアップされている論文とした。成果論文リストの中で *in press*、*submit* 等と表記があり、その後発表されたものについても基本的には期間中の論文とした。

プロジェクト終了後の論文は、2010年4月以降に発表され、かつプロジェクトメンバーが著者になっている論文を収集した(ただし、プロジェクト期間中の論文に含むものは除く)。収集した論文の中で、プロジェクトとの関連を *Abstract* 等で確認し、関連のあるものを関連論文としてリストアップした。

データベースは、Scopus 及び、Web of Science を利用した。

②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て、研究内容がプロジェクトの研究内容に関連している研究課題について調べた。

データベースとしては、調査対象者の所属する研究室や本人の WEB サイト及び科学研究費助成事業データベース KAKEN 等の競争的研究資金に関する検索サイトと、補助的に Google 等の検索サイトを利用した。

③特許の出願・登録状況

プロジェクト期間中の特許は、プロジェクト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特許は 2010 年 4 月以降に出願された特許でかつ、プロジェクト関係者が発明者に入っているものから、プロジェクトの成果と関連のある特許を収集した。

データベースは、PatentSquare と、補助的に特許電子図書館、espacenet を利用した。

④招待講演

プロジェクト関係者の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 サイトの調査、Google 等の検索サイト、①で記述した文献データベースの会議録情報等を併せて収集し、かつ、インタビューの際に主な招待講演について確認した。

(2) インタビュー調査の方法

インタビュー調査はプロジェクト関係者(研究総括、グループリーダー、外部有識者等)からは、基礎調査で知り得た情報のプロジェクトとの関連や、その後の展開等についての情報を収集した。また、外部有識者からは、プロジェクトの成果及び、研究総括の研究をよく把握している研究者にプロジェクト外部から見たプロジェクトの意義や、当該研究分

野における波及効果等の情報を収集した。

また ICORP については、国際共同研究相手のキーパーソンに対し、メールなどによる書面調査を実施した。

2.1.2 競争的研究資金の獲得状況

グループリーダーの鈴木健一は本プロジェクト期間中に 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(研究総括：中西重忠)」に研究者として採択された。他にも科研費基盤研究(C)など3件(総額1千万円以下のものも含む)を取得した。

楠見研究総括は本プロジェクト終了後に、JST 研究成果展開事業【先端計測分析技術・機器開発】(2010年10月～2013年3月)に「超高速・超解像1蛍光分子顕微鏡システムの開発」で採択された。また、科研費も基盤研究(A)を含む11件の科研費を取得しており、研究は順調に推進している様子が分かる。また、2014年にCREST研究領域「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」(研究総括：山本雅)(2014～2018年度)において、研究課題「ナノ形態解析によるシナプス動態制御システムの解明」(研究代表者 岡部繁男)が採択され、共同研究者として研究を進めている。

表 2-1 競争的研究資金の獲得状況

競争的研究資金	研究課題名	予算額(億円)	研究代表者	研究年度												
				2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
ICORP	膜機構	総額：9.02	楠見明弘													
1	科研費 基盤研究(A) 1分子蛍光観察用の究極感度カメラ開発による細胞膜ナノドメインの機能の解明	総額：0.51	楠見明弘													
2	科研費 特定領域研究 1分子計測・操作による細胞膜ラフト分子複合体の形成と機能の解明	総額：0.44	楠見明弘													
3	JST さきがけ 生命システムの動作原理と基盤技術(研究総括：中西重忠) 1分子追跡によるラフト量子化信号システムの解明	総額：0.39	鈴木健一													
4	科研費 基盤研究(C) 1分子観察・操作による細胞膜ラフト上の情報伝達機構の解明	総額：0.10	鈴木健一													
5	科研費 基盤研究(B) 生体内の脂質ラフトの構築と制御におけるスフィンゴ糖脂質の機能重複性と階層	総額：0.19	古川鋼一(分担研究者 楠見明弘)													
6	科研費 基盤研究(A) 1分子追跡による細胞膜分子ナノ集合体の動的情報交換システムの解明	総額：0.47	楠見明弘													
7	JST 研究成果展開事業 【先端計測分析技術・機器開発プログラム】 超高速・超解像1蛍光分子顕微鏡システムの開発	総額：1.50	楠見明弘													
8	科研費 新学術領域研究 (研究領域選択性) 統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明	総額：0.47	門松健治(研究分担者 鈴木健一)													
9	科研費 基盤研究(A) 細胞膜上マクロ構造体の形成と機能の機構：1分子イメージングによる解明	総額：0.45	楠見明弘													
10	科研費 基盤研究(B) 高精度1分子観察によるラフトシグナル機構の解明	総額：0.19	鈴木健一													
11	JST 戦略的国際科学技術協力推進事業【日本－英 国研究交流】 神経変性疾患によるシナプス形成能劣化の1分子イメージング解明	総額：0.45	楠見明弘													
12	JST CREST 「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」領域(研究 総括：山本雅教授) ナノ形態解析によるシナプス動態制御システムの解明	総額：7.5	岡部繁男(分 担研究者： 楠見明弘)													

概要

1	本研究の目的は、(1)まず、生細胞中で、1蛍光分子追跡をするための、高感度のカメラシステムを開発すること、(2)次に、このカメラシステムを用いて、ナノラフトの生成機構、及び、構造-機能相関の解明を進めること。
2	細胞膜は、タンパク質間相互作用だけでなく、脂質間相互作用をうまく使うことによって、ラフト領域というナノメートル領域を形成させ、さらにそこで、多段の分子のリクルート制御を働かせていることが明らかになった。一方、定常状態の細胞膜は、小さなシグナルが来たときに大きな変化が起こせるように、脂質間相互作用を準備し、前駆ラフトとでもいって、小さく、寿命の短いラフト様構造を準備していることがわかった。

3	細胞膜上でのシグナル伝達には、ラフトのようなナノドメインに分子を可塑的に集める機構が重要であることが明らかになりつつあります。本研究は 1 分子観察法を駆使して、ラフトのシグナル変換機構の解明を目指す。また、バルクで見ると数十分間は続くラフト上の信号が、1 分子毎に見ると 0.1 sec 間程のパルス状に活性化されていることから、バルクの長時間信号はパルスの積算として起こるという仮説の正否も本研究で明らかにすることを目的とした。
4	定常状態の細胞膜上で GPI アンカー型タンパク質は、その細胞外タンパク質部分の相互作用により短寿命のホモダイマーを形成していることが明らかとなった。タンパク質間相互作用のある場合には、脂質相互作用がさらにそのホモダイマーを安定化するが、タンパク質相互作用のない場合は、脂質相互作用はホモダイマー形成に有効ではないことが判明した。さらには、GPI アンカー型受容体をリガンド刺激後、非常に安定なホモオリゴマーが形成されるが、そのホモオリゴマーは、他のラフト脂質であるガングリオシドをリクルートし、下流のシグナル伝達に必要なラフト様ドメインを形成することが始めて明らかとなった。
5	ガングリオシドの糖鎖合成酵素遺伝子のノックアウトマウス群を用いて、異常表現型の比較検討を行った。それらの変異マウスの糖脂質の組成と化学構造の変化、及び脂質ラフトの構築と動態の比較検討を行い、ガングリオシド糖鎖の欠損の度合いに応じたラフトの異常が明らかになった。さらに、細胞膜ラフトでのシグナル制御と補体機能の制御におけるガングリオシド糖鎖の役割が明らかになった。
6	生細胞の細胞膜上での 1 分子イメージングの時間分解能を 0.1 msec まで、位置決め精度 30 nm を保ったまま改善した。この方法を用い、ラフト型受容体である CD59 のデジタル的シグナル変換が、以下の機構で起こることを見出した。すなわち、定常状態では、CD59 はモノマーと寿命が 100. 200 msec 程度のダイマーラフトやテトラマーラフトの間で激しく変換しているが、リガンド結合により、テトラマーより大きなラフトが安定化され、デジタルシグナルを発信する。
7	本課題では、生きている細胞内の構造体と分子挙動を理解するために、生細胞中の 1 分子毎の位置・動き・活性化・結合を、手に取るように観察可能で、かつ生細胞を、電子顕微鏡並みの空間分解能で観察可能な蛍光顕微鏡システムを開発します。1 分子観察を分子の個数回だけくり返すことで、光回折の壁はなくなることが期待できる。
8	「統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明」を目指し、7 月と 2 月に領域会議を開催し、領域の活動方針を決定、確認した。また領域の活動を常時モニターし運営に速やかに反映できるようにコアメンバー会議を計 4 回行った。 融合研究の推進として以下を行った。(1)共同研究推進事業:「軸索再生」など 6 項目の共同研究提案を受け、各々の会議・共同研究の支援、成果の領域全体への還元促進を進めた。(2)リソース・技術支援:総括班分担研究者による技術支援を班員に周知した。また、遺伝子改変マウス、cDNA、糖鎖化合物そのたのリソースリストを作成し、領域内での共有化を推進した。(3)領域会議:領域会議では一計画班員あたり 20 分の発表(未発表データを中心に)と 40 分の議論の持ち時間を設け、基礎からアドバンスまでできる限りの知識・意見の交換を行い、複数の新たな共同研究を生み出すことに成功した。 一方、若手研究者育成のために以下を行った。(1)領域会議口頭発表:上述の発表時間を用いて若手の発言と教育の機会を提供できた。また、一部の若手研究者には教室の代表として発表の機会を与え、多くの質問助言により大きな刺激を与えた。(2)領域会議ポスター:夕刻からは約 3 時間をかけてポスター発表を行い、密接な議論とともに若手同士の交流の絶好の機会とした。また、ポスター・口頭発表を通して PI の投票によって 2 名の優秀発表者を表彰し、更なる研究の発展をエンカレッジした。 研究成果としては Nature Neurosci などに領域内共同研究を発表できた。また、Neuron, Nature Neurosci, J Neurosci などの一流誌に本領域の研究目的にかなう成果を発表できた。さらに領域内から神経科学会、生化学会からの奨励賞を受賞する若手研究者を輩出できた。また、本領域の研究内容を紹介する市民のための講座を開講した。
9	第一に、接着斑とは関係のないトランスフェリンレセプター(TfR)、脂質アンカー型タンパク質の Thy1、接着斑の主要タンパク質で細胞外基質の受容体の膜貫通型タンパク質であるインテグリン β 3 を蛍光標識して 1 分子観察した。TfR も Thy1 も接着斑の中に簡単に入っていき、その中で拡散運動していることがわかった。すなわち、接着斑が、1 個のタンパク質大規模集積構造であるという一般的な概念は明確に否定された。インテグリン β 3 は、接着斑の中で、単純拡散と一時停留を繰り返しており、動いている時間は 70 %、止まっている時間は 30 % であった(1 回毎の時定数は、0.22 sec と 0.51 sec)。これらは、接着斑の群島モデルを支持する。インテグリンは、接着斑を作るタンパク質集合体である島に結合したり、取り込まれたりして、静止したり、一時停留する、と推定できた。第二に、接着斑形成に関わるシグナル分子である Rac1、及び、それを活性化する PIX が、接着斑にリクルートされる過程と機構を明らかにした。PIX 分子は、細胞質から接着斑に直接結合し、運動停止することがわかった。Rac1 が接着斑にリクルートされる過程には、細胞質内から直接に到達する

	過程と、まず、細胞膜上に適当に着陸して、その後、細胞膜上を 2 次元拡散して接着斑に到達する過程という、2つの過程が存在した。Rac1 の 1 分子追跡の結果、前者は約 30 %、後者は、約 70 % であることがわかった。このとき、多くの Rac1 分子は、接着斑領域で、頻繁に、拡散運動と一時停留を繰り返す。我々は、インテグリン分子と同様、Rac1 も接着斑タンパク質群の島との結合によって、一時停留や静止が起こっていると推定している。現在、我々は、これを直接に証明すべく研究を続けている。
10	細胞膜上の「脂質ラフト」でのシグナル伝達機構を解明するために、ラフトプローブである蛍光ガングリオシド ATT0594-GM1 や ATT0594-GM3 の 1 分子の挙動を細胞膜上で追跡した。GM1 あるいは GM3 の発現していない細胞へ、ガングリオシドプローブを導入し 1 分子観察を行ったところ、これらの分子はともに短寿命のホモダイマーを形成していた。ガングリオシドは、コレステロールで安定化されるホモダイマーを形成するが、糖鎖間相互作用もダイマー形成には重要であることが明らかとなつた。また、すべてのラフトは、すべてのガングリオシドを含むわけではなく、ラフトごとに違う種類のガングリオシドを含むことが明らかとなつた。次に、ラフトの大きさや寿命などの情報を得るため、ガングリオシドプローブ 1 分子の拡散を、超高速カメラ(時間分解能 500 μ sec)で観察した。結果、ガングリオシド GM1, GM3 とともにせまい範囲内に一時停留することなく、非ラフト分子 DOPE と同じ速度で拡散していることが明らかとなつた。この結果は、ラフトが非常に小さく寿命が短いことを示唆している。しかし、他のラフトマーカーである GPI アンカー型タンパク質の CD59 を架橋して集めて形成された膜ドメイン内では、ガングリオシドプローブは頻繁に一時停留を示していた。これらの結果は、信号を入力する前の細胞膜上では、安定で動かないラフトは存在していないが、細胞刺激後には安定なラフトが形成されることを示している。
11	本研究は、神経変性疾患におけるシナプス可塑性変化の機構を解明することを目指す。具体的には、日本側は世界でもユニークな超高速 3 種分子同時 1 分子追跡技術などを用い、神経変性モデル細胞を対象としたシナプス形成機構の解析を担当する。英国側は疾患モデルマウスから神経細胞を分離・提供し、RNA 結合タンパク質の関与に注目したシナプス劣化機構の解析を担当する。両国の研究チームが相互補完的に取り組むことで、アルツハイマー病などの神経変性疾患において、脳神経の働きを破壊する機構の解明が進み、それによって治療に応用できる新たな知見が得られることが期待される。
12	未公開

2.1.3 論文の発表状況

(1) プロジェクト期間中の成果論文

本プロジェクト期間中の発表論文と被引用数の推移図を図 2-1 に示す。プロジェクト期間中の成果論文の内、被引用件数が上位 5 件の引用件数の推移を図 2-2、それらの論文の概要を表 2-1 に示す。

期間中の累計発表論文数は 10 件であるが、終了時点の 2010 年での累積被引用件数は約 750 件、調査時点の 2014 年 10 月末では、約 1,400 件と着実に増加している。終了時点の累積被引用件数 750 件中、被引用件数が上位 5 件の論文の集計は約 700 件と全体の 90 % 以上を占めている。その中でも表 2-2 の No. 1 の論文「Kusumi A et al, *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 34, 351-378, 2005」が約 300 件と約 50 % を占めている。本論文の被引用件数は、2014 年 10 月末時点での累計は 522 件であり、発表以降年平均約 50 件のペースで引用されている。この論文は細胞膜構造のパラダイムシフトを提案したものであるが、本分野の研究者に大きなインパクトを与えた論文であることを示している。これらから、楠見研究総括チームの研究成果は、多くの研究者から注目されていることが分かる。

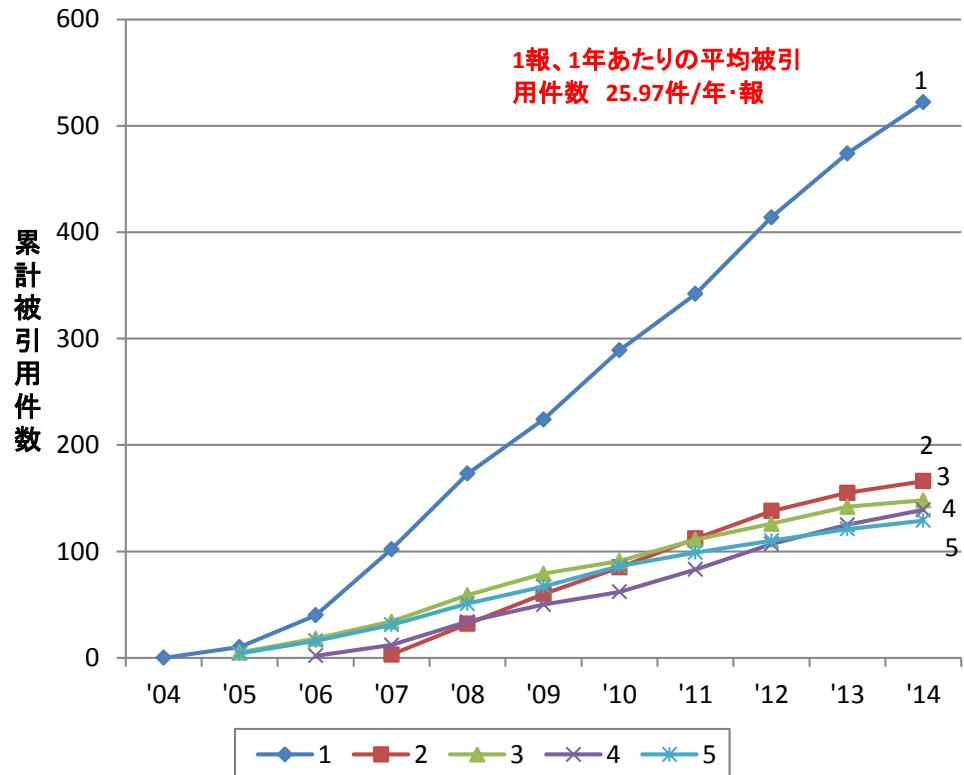
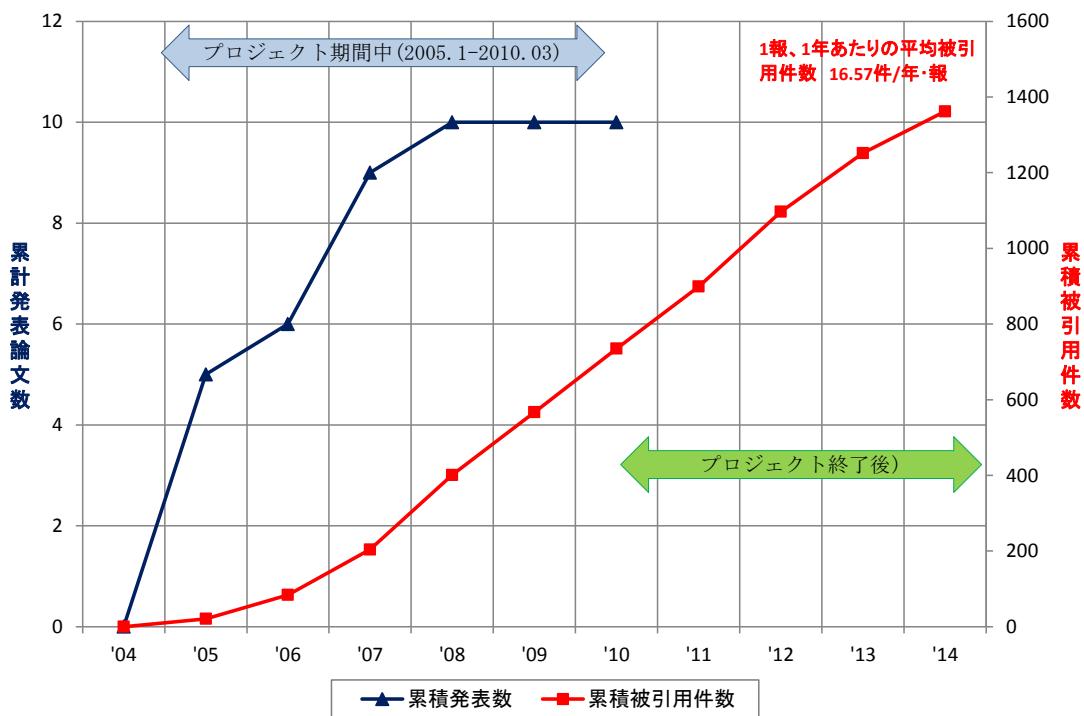


表 2-2 プロジェクト期間中の被引用上位 5 件の論文概要

No.	タイトル	著者	掲載誌	巻	ページ	発行年	被引用件数
1	Paradigm shift of the plasma membrane concept from the two-dimensional continuum fluid to the partitioned fluid: High-speed single-molecule tracking of membrane molecules	Kusumi A, Nakada C, Ritchie K, Murase K, Suzuki K, Murakoshi H, Kasai RS, Kondo J, Fujiwara T	Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure	34	351-378	2005	522
概要：細胞膜の構造に関して、1993 年以来の構造研究総括による膜分子の高速 1 分子追跡に関する研究成果の概要を詳細に解説して、1972 年の Singer-Nelson 提唱の脂質二重膜とタンパク質からなる二次元連続流体「流動モデル」から、細胞膜構造の新しい概念へのパラダイムシフトの必要性を述べた。独自に開発した蛍光顕微鏡観察システムでの金コロイドでの 1 粒子追跡法により、時間分解能 25 (μ sec フレームレート : 40,000 フレーム/sec) の高速 1 分子追跡が可能となり、細胞膜のコンパートメント構造について次の 2 つの新しい概念を提唱①膜タンパク質を一時的に囲い込む「細胞骨格フェンスモデル」 ②全ての細胞膜分子に働く「アンカー型膜貫通タンパク質のピケットモデル」							
2	GPI-anchored receptor clusters transiently recruit Lyn and G α for temporary cluster immobilization and Lyn activation: Single-molecule tracking study 1	Suzuki KGN, Fujiwara TK, Sanematsu F, Iino R, Edidin M, Kusumi A	Journal of Cell Biology	177(4)	717-730	2007	158
概要：CD59 (GPI-アンカー型受容体) のシグナル伝達機構の解明。リガンド刺激後、CD59 数個でクラスターが形成され、1 分子の Lyn や G α i2 クラスターにリクルートされると、CD59 クラスターはアクチン依存的に一次的に側方拡散が停止する (STALL)。							
3	Detection of non-Brownian diffusion in the cell membrane in single molecule tracking	Ritchie K, Shan X-Y, Kondo J, Iwasawa K, Fujiwara T, Kusumi A	Biophysical Journal	88(3)	2266-2277	2005	148
概要：細胞膜中では、分子は非ブラウン拡散を受けるが、この異常な拡散の背景にあるメカニズムについては議論が分かれている。時間関連のパラメータ (露光時間、フレーム速度) と拡散固有のパラメータとの難解な関係を解明することにより、フレーム時間とフレーム速度を系統的に変化させて、この異常拡散をはっきりと検出し、特徴を明らかにすることができた。これらの結果に基づいて、フレーム時間を 0.025~33 msec と変化させて、PtK2 の生細胞の細胞膜におけるトランسفェリン受容体の 1 粒子追跡を行い、1 蛍光分子ビデオイメージングにより、受容体が平均 47 nm のコンパートメントの間を平均滞留時間 1.7 msec でホップ拡散することを明らかにした。							
4	Three-dimensional reconstruction of the membrane skeleton at the plasma membrane interface by electron tomography	Morone N, Fujiwara T, Murase K, Kasai RS, Ike H, Yuasa S, Usukura J, Kusumi A	Journal of Cell Biology	174(6)	851-862	2006	139
概要：電子線トモグラフィーと急速エッジリングによる試料調製法を世界で初めて組み合わせて、細胞膜裏打ち構造を 3 次元可視化に成功。生細胞の膜表面にあるアクチン線維を 3 次元空間内で定量的に決定。							
5	Rapid hop diffusion of a G-protein-coupled receptor in the plasma membrane as revealed by single-molecule techniques	Suzuki K, Ritchie K, Kajikawa E, Fujiwara T, Kusumi A	Biophysical Journal	88(5)	3659-3680	2005	129
概要：1 分子追跡による細胞膜コンパートメントとホップ拡散の発見。							

(2) 本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の発表論文と被引用数の推移を図 2-3 に示す。これらの発表論文の内、被引用件数が上位 5 件の被引用件数の推移を図 2-4、論文の概要を表 2-2 に示す。

プロジェクト終了後の累計発表論文数は 21 報であるが、2014 年 10 月末時点での累積被引用件数は 420 件と着実に増加している。また、被引用上位 5 件の累計が約 300 件と約 70 % を占めている。この中で、表 2-3 の No. 1 の GPCR のモノマー・ダイマーの動的平衡に関する論文「Kasai RS et al, J Cell Biol, 192, 463-480, 2011」が 3 年間の累計が 90 件(年平均 30 件引用)と多いことから、この論文が GPCR のモノマー・ダイマーの動的平衡について世界で初めて報告した研究論文であり、本研究分野の研究者から大きな注目を集めていることが分かる。

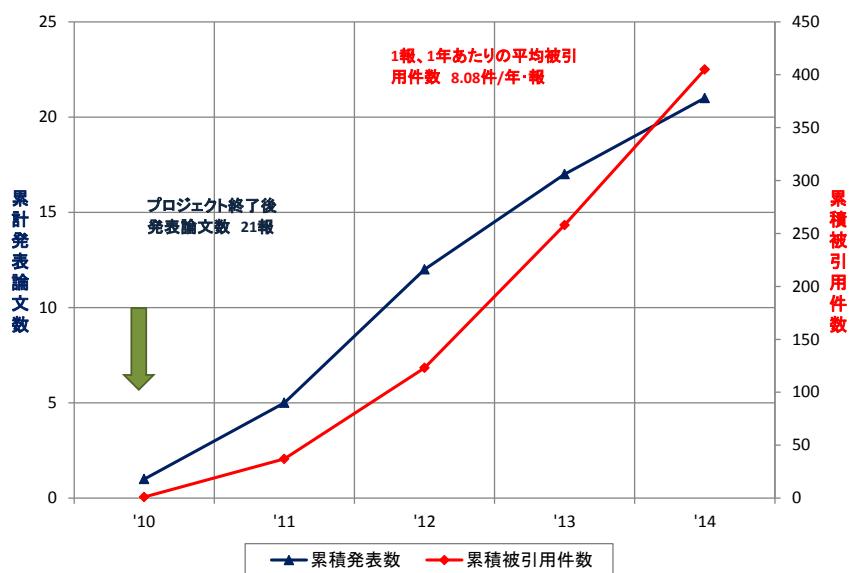


図 2-3 プロジェクト終了後論文の発表数と被引用件数の累積推移
(検索 DB : Scopus 検索日 : 2014/10/29)

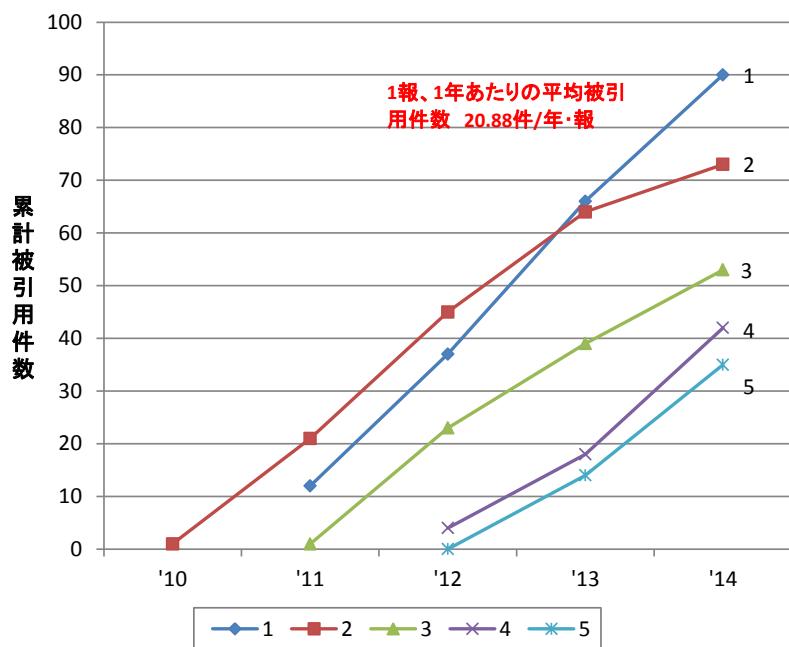


図 2-4 終了後論文の被引用件数上位 5 件の累積推移
(検索 DB : Scopus 検索日 : 2014/10/29)

表 2-3 プロジェクト終了後の被引用上位 5 件の論文概要

No	タイトル	著者	掲載誌	巻	ページ	発行年	被引用件数
1	Full characterization of GPCR monomer-dimer dynamic equilibrium by single molecule imaging	Kasai RS, Suzuki KGN, Prossnitz ER, Koyama-Honda I, Nakada C, Fujiwara TK, Kusumi A	Journal of Cell Biology	192(3)	463-480	2011	90
	概要：1 蛍光分子イメージングにより膜分子の解離定数を世界で初めて決定。さらに、モノマー・ダイマーの平衡を全て決める成功。化学誘引物質 GPCR の FPR (formyl peptide receptor) は、モノマーとダイマーが一定の動的平衡にあることを発見。						
2	Hierarchical organization of the plasma membrane: Investigations by single-molecule tracking vs. fluorescence correlation spectroscopy	Kusumi A, Shirai YM, Koyama-Honda I, Suzuki KGN, Fujiwara TK	FEBS Letters	584(9)	1814-1823	2010	73
	概要：細胞膜の機構に重要な相互作用には、①アクチン基盤の膜骨格の形成、②細胞膜の細胞質表面との一般的な会合、③ラフトドメイン形成及びラフトドメインでのアクチン重合関連の新規形成を含んだもっと特異的な会合、④膜骨格に沿ってアンカーされている膜貫通タンパク質ピケット、⑤これらのピケットタンパク質とコレステロールの構造的な不一致、⑥コレステロール、スフィンゴ糖脂質及び GPI 型アンカータンパク質の弱い共同集合、⑦バルクな不飽和アルキル鎖の環境から排除され易いコレステロールによる促進、⑧GPI 型アンカータンパク質のクラスターによる、より大きくて安定化したラフトドメインの誘起等がある。これらの相互作用により細胞膜の階層的な機構が形成されることを提案。						
3	Hierarchical mesoscale domain organization of the plasma membrane	Kusumi A, Suzuki KGN, Kasai RS, Ritchie K, Fujiwara TK	Trends in Biochemical Sciences	36(11)	604-615	2011	53
	概要：1 分子追跡法による細胞膜の階層ドメイン構造の提案(総説)。						
4	Transient GPI-anchored protein homodimers are units for raft organization and function	Suzuki KGN, Kasai RS, Hirosawa KM, Nemoto YL, Ishibashi M, Miwa Y, Fujiwara TK, Kusumi A	Nature Chemical Biology	8(9)	774-783	2012	42
	概要：生細胞における 1 蛍光分子イメージングにより、GPI アンカータンパク質 CD59 の細胞膜における動的機構を調べた。リガンド刺激により、最大 4 個の CD59 分子を含む安定なオリゴマーラフトが形成され、それが引きがねになつて、GPI アンカレッジ及びコレステロール依存的に細胞内 Ca^{2+} がレスポンスすることが分かった。一時的なホモダイマーラフトが、GPI アンカータンパク質を含むラフトドメインの機構と機能に対するベースユニットのひとつであると思われる。						
5	Dynamic organizing principles of the plasma membrane that regulate signal transduction: Commemorating the fortieth anniversary of singer and nelson's fluid-mosaic model	Kusumi A, Fujiwara TK, Chadda R, Xie M, Tsunoyama TA, Kalay Z, Kasai RS, Suzuki KGN	Annual Review of Cell and Developmental Biology	28	215-250	2012	35
	概要：楠見研究総括らのこれまでの研究成果をベースにして、シグナル伝達を制御する細胞膜の動的機構モデルを提案している総説。 アクチン細胞骨格が誘導するコンパートメント(40~300 nm)、ラフトドメイン(2~20 nm)及び動的タンパク質複合体ドメイン(3~10 nm)から構成される階層的な 3 段メゾスケール(40-300 nm) ドメインの共同作用が、細胞膜機能にとって重要であり、これが Singer-Nelson の流動モザイクモデルタイプの細胞膜と異なるところである。						

2.1.4 特許の出願・登録状況

(1) プロジェクト期間中の特許出願・登録状況

本プロジェクト期間中の特許出願が 2 件あり、現在、2 件とも国内で登録になっている。

これらの特許は、いずれも海外には出願されていない。

本プロジェクト期間中から現在に至るまでの特許出願状況を表 2-4 に示す。

表 2-4 プロジェクト期間中の出願特許(2014 年 10 月 22 日検索)

No.	発明の名称	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	備考
国内出願	蛍光性シリコン粒子の製造方法、蛍光性シリコン粒子およびそれを用いて生体物質を観察する方法	2005.11.16	特願2005-331172	特開2007-137700	特許第4721340号 (2011.04.15)	登録（権利有）	国立大学法人名古屋大学、株式会社ニコン	終了報告書記載の特願
	蛍光性ナノ粒子、及び、それを用いて生体物質を観察する方法	2007.10.04	特願2007-260771	特開2009-091168	特許第5100291号 (2012.10.05)	登録（権利有）	楠見 明弘、西村 博仁、株式会社ニコン	終了報告書記載の特願
国際出願	なし							

(2) プロジェクト終了後の特許出願・登録状況

本プロジェクト終了後に特許は出願していない。

2.1.5 招待講演

プロジェクト期間中の楠見研究総括らの招待講演は、海外 33 件、国内 24 件であった。シンポジウムや学会でのオーガナイザーは 13 回あり、細胞膜研究フォーラムは 1996 年からスタートし、現在までに 14 回開催している。国内での学会、シンポジウムなどでの講演も 69 回と多数あった。

プロジェクト終了後の招待講演は海外 35 件、国内 58 件と多数あるが、世界的に注目される 2 件の招待講演を以下に示す。

(i) 第 2 回 Cold Spring Harbor Asia conference(2013/08/20-23)¹²⁾

場所：中国蘇州市

演題：Cell's first steps for raft formation and function as revealed by single-molecule imaging and tracking

(ii) 第 8 回 IUPAP International Conference on Biological Physics(2014/01/18-22)¹³⁾

場所：中国北京市

演題：Membrane mechanism: Concerted action of membrane domains for signal transduction in the plasma membrane

¹² <http://www.csh-asia.org/13image.html>

¹³ <http://icbp2014.iphy.ac.cn/icbp/abstract/S5/index/2787114238906>

2.1.6 各研究テーマの現在の状況のまとめ

表 2-5 は楠見研究総括らが 1 分子追跡のために開発した蛍光顕微鏡、イメージング法の技術の進展とそれに伴う研究成果を纏めたもので、本プロジェクト終了後、本プロジェクトの各テーマが融合して、研究がさらに発展していることが分かる。

表 2-5 楠見総括による 1 分子追跡のための顕微鏡解像技術開発の研究成果

技術開発・研究成果		研究期間			
		ERATO 以前	ERATO (1998-2003)	本プロジェクト (ICORP2005-2010)	本プロジェクト終了後 (2010 年代)
蛍光顕微鏡		FRAP	FRAP	FRAP TIRF	FRET TIRF
Probe/ イメージング法		Gold/SPT GFP/SFMT	Gold/SPT GFP/SFMT	Gold/SPT Alexa633, Cy3, GFP /SFMT : , FITC/FRAP Q-dot/SPT GFP/FCS	GFP, Cy3/SFMT
標的分子		E-cadherin EGF-R, Tf-R	E-cadherin	CD59, DOPE GPCR, TfR Gαi2, Lyn	CD59 Bdp-Chol DOPE, TfR
解像度・分解能	時間	33 msec (SPT)		0.5 msec (SFVI)	0.1 msec (SFMT) 0.5 msec (SFMT) 20 μ sec (SPT)
	空間	1 nm		2 nm	
研究成果	科学技術	細胞膜の基本構造モデルを提唱 <u>膜骨格フェンスモデル</u>	細胞膜の拡散障壁モデルを提唱 <u>アンカード膜タンパク質ピケットモデル</u>	①GPI アンカー型受容体のシグナル伝達機構の解明 ②GPCR のモノマー・ダイマーの動的平衡の解明	①コンパートメント化された細胞膜における蛍光コレステロール誘導体の超高速拡散 ②接着斑の群島構造の発見 ③ラフト結合の GPI アンカー型タンパク質(GPI-Aps)の動的機構の解明

FCS: 蛍光相関スペクトスコピ (Fluorescence Correlation Spectroscopy)

FRAP: 光褪色後蛍光回復 (Fluorescence Recovery After Photobleaching)

FRET: 蛍光共鳴エネルギー移動 (Fluorescence Resonance energy transfer)

SFMT: 1 蛍光分子追跡法 (Single Fluorescent-Molecule Tracking)

SPT: 1 粒子追跡法 (Single-Particle Tracking)

SFVI: 1 蛍光分子ビデオイメージング法 (single fluorescent molecule video imaging)

TIRF: 全反射照明蛍光 (Total Internal Reflection Fluorescence)

(1) 高速 1 分子イメージング追跡法の開発に関する研究

本研究プロジェクトの研究成果である「高速 1 分子イメージング/追跡法の開発と細胞膜のコンパートメント化の解明の研究」は以下のようにさらに発展している。

① 1 分子追跡用新規蛍光ナノ粒子の開発に関する研究

蛍光顕微鏡は、細胞生物学や生化学の研究分野で広く使用されているが、現在、市販で入手可能な蛍光プローブである有機蛍光色素や GFP は光褪色 (photobleaching) があり、ま

た、褪色しにくい量子ドット(QDs)はブリンクング(blinking)の問題がある。

これらの課題を解決するために、1分子イメージングに使用可能な、生体適合性がある赤色発光のシリコンナノ粒子(直径 4 nm)の簡便な作成方法(ケミカルエッティングのみ)を開発した。さらに、NRK 細胞の生細胞中において、蛍光顕微鏡下(TIRF)で、トランスフェリン分子(トランスフェリン受容体のリガンド)に結合させたシリコンナノ粒子の 1 分子追跡に成功した。

トランスフェリンに結合させた赤色ナノ粒子は、ビデオ速度で 300 分間(540,000 フレーム)観察可能であり、ブリンクングや光褪色も見られなかった。本物質で標識した細胞膜中の 1 受容体分子は、通常のプローブよりも 10 倍程度長く画像化でき、1 分子レベルで受容体分子の内在化プロセスの観察が可能になった^[31]。

シリコンナノ粒子の製造方法及び生体物質の観察方法に関して、名古屋大学と株式会社ニコンから共同で 2 件の特許出願があり、現在、2 件とも特許登録になっている(2.1.4 項参照)。シリコンナノクリスタルの製造方法の概要を図 2-5 に示す。

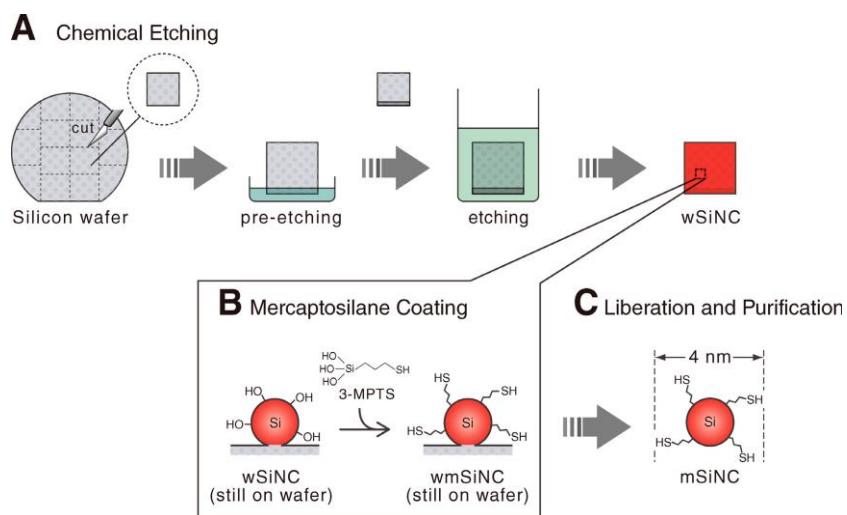


図 2-5 シリコンナノ粒子の製造方法の概要^[31]

図の説明 :

A:シリコンウエハー(wSiNC)のエッティング ⇒ B:シリコンウエハーに mercaptosilane をコーティング ⇒ C:mercatosilane コーティングシリコン(mSiNC)をウエハーから機械的に削り取って、Superdex75 ゲルろ過 HPLC で精製

②コンパートメント化された細胞膜における蛍光コレステロール誘導体の超高速拡散

Bodipy488 標識コレステロール誘導体(Bodipy-488-conjugated cholesterol:Bdp-Chol)を用いた 1 蛍光分子イメージングにより、生細胞の細胞膜におけるコレステロールの分布及び動態について調べた。

正常な生細胞の細胞膜における Bdp-Chol の平均拡散係数($3.4 \mu\text{m}^2/\text{sec}$)は、Bdp-Chol 分子がラフトドメインと会合しているにも関わらず、非ラフト分子のリン脂質の平均拡散係数($0.33 \mu\text{m}^2/\text{sec}$)よりも平均で約 10 倍大きく、Bdp-Chol がこれまでの細胞膜中の分子の中で最も速く拡散することが分かった。一方、プレブ形成してアクチン骨格から解離した細胞膜における Bdp-Chol と Cy3-DOPE の平均拡散係数は、それぞれ 5.8 と $6.2 \mu\text{m}^2/\text{sec}$ であり、Bdp-Chol が約 2 倍に対し、Cy3-DOPE は約 20 倍の拡散減少が認めら、Bdp-Chol が膜骨格コンパートメントの影響を受けにくいことが分かった。

これらの結果は、従来から提案しているモデル「細胞膜がアクチン基盤の膜骨格フェンスとそれに結合している膜貫通ピケットタンパク質により全ての膜分子の拡散がコンパー

トメント化されている」に合致しており、さらに、Bdp-Chol がコンパートメント境界を通り抜けて境界に入る確率が Cy3-DOPE よりも約 10 倍大きいことを示唆している。

また、本研究において、世界最速の時間分解能 0.5 msec の 1 蛍光分子イメージングに成功した^[32]。

アクチン基盤の細胞膜骨格により形成されるコンパートメントとアクチン誘導コンパートメント内に含まれたラフトドメインが共存する図式モデルを図 2-6 に示す。

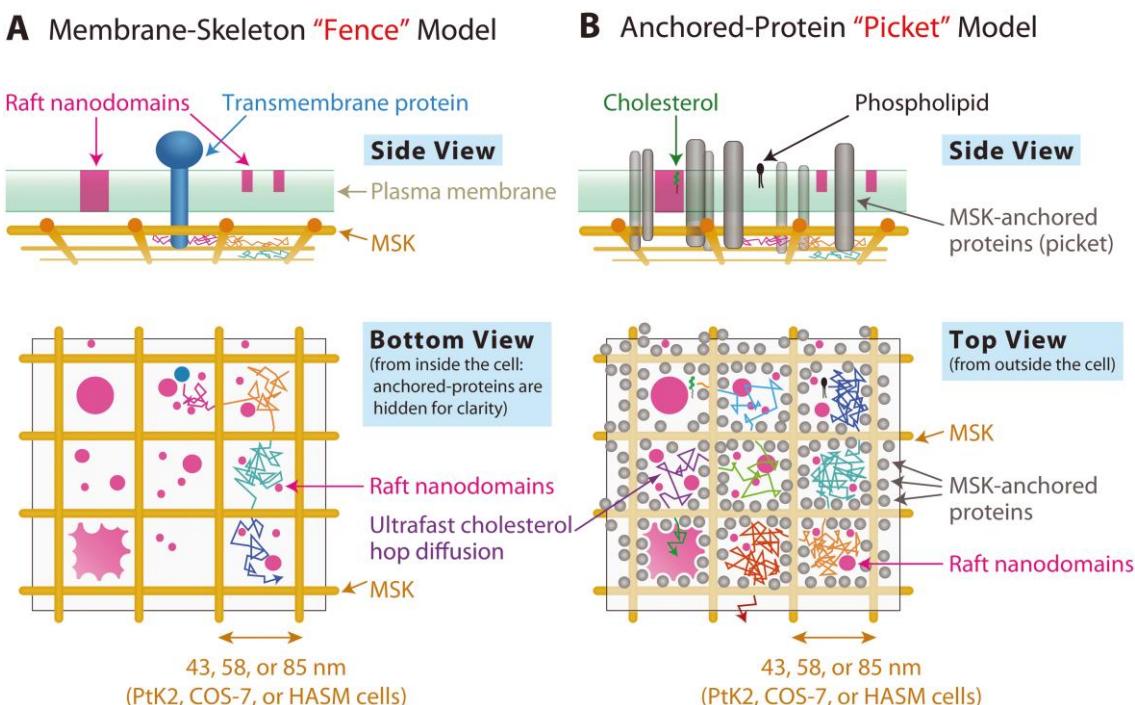


図 2-6 アクチン基盤の膜細胞骨格により形成されるコンパートメントとアクチン誘導コンパートメント内に閉じ込められたラフトドメインが共存する図式モデル^[31]

図の説明 :

本モデルによれば、細胞膜はアクチン基盤の膜細胞骨格(フェンス)と膜細胞骨格にアンカーされている膜貫通タンパク質(ピケット)により仕切られてドメイン(コンパートメント)になり、そして、ラフトドメインは細胞膜仕切りと共に存して、アクチン誘導コンパートメント内に閉じ込められる。一方、コレステロールは一時的に各ラフトと結合するが、素早くコンパートメント境界を超えてホップ拡散する。膜細胞骨格と衝突する膜分子は、膜細胞骨格を裏打ちしている膜貫通ピケットにより、一時的にコンパートメント内に閉じ込められる。

③接着斑の群島構造モデルと形成機構

接着斑(focal adhesion : FA)は、細胞膜の内外に形成されるインテグリン基盤の構造物で、細胞が組織内を移動する時のキーとなる足場を提供して、アクチントレスファイバーの末端で細胞外マトリックスと結合している。高速蛍光 1 分子イメージングにより、FA の素早い形成・分解制御のメカニズムを調べて、トランスフェリン受容体と Thy1(非 FA 膜タンパク質)が、簡単に FA 領域に入っていき、そこを素早く拡散してバルク細胞膜に出て行くことを発見した。また、インテグリン β 3 も FA 領域に入り易く、FA の中に一時停留と拡散を繰り返す一方、約 3 分の 1 のインテグリン β 3 はそこで静止していた。

これらの結果から、細胞膜上の巨大ミクロスケール構造の基本構造として、群島モデル(archipelago architecture)を提案した。

次いで、FA 形成を低分子 G タンパク質(RAS-related C3 botulinus toxin substrate

1 :Rac1)とその活性化因子 α PAK-interacting exchange factor (α PIX)・ β PIX が、どのように FA 領域にリクルートされるかを調べ、両 PIX 分子は FA 領域に直接リクルートされるのに対し、大部分の Rac1 分子は先ず細胞質から細胞膜内側表面に到着し、それから細胞膜上を側面拡散して FA 領域に入ることが分かった。

以上から、低分子量 G タンパク質のリクルート機構が接着斑形成を制御することを発見した^{[33], [34], [35]}。

PIX と Rac1 の接着斑領域へのリクルート機構(群島モデル)を図 2-7 に示す。

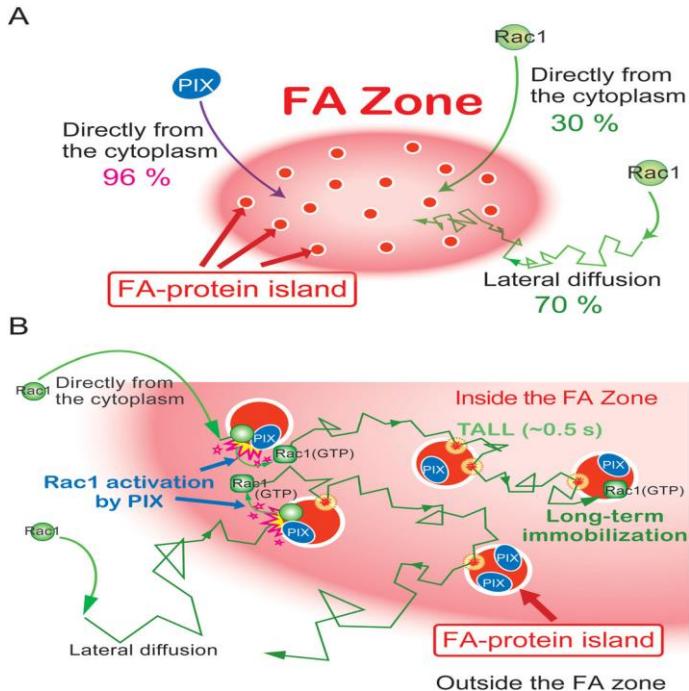


図 2-7 PIX と Rac1 の接着斑領域(FA Zone)へのリクルート機構(群島モデル)^[33]

図の説明 :

- A. 大部分の PIX 分子は、直接、細胞質から FA 領域にリクルートされてそこに不動化され、一方、Rac1 分子の約 70 %は先ず細胞膜の内側表面に到着して細胞質表面での移動拡散により FA 領域にリクルートされる。島の隙間は流動的な細胞膜で埋められている。
- B. FA-タンパク質群島への Rac1 のリクルート及びそれらの PIX との相互作用の提案
群島に入った Rac1 分子は、PIX 分子および FA-タンパク質群島に結合した他の GTP 交換因子との衝突により活性化されて、群島の上に不動化され易くなり、そして p21 活性化キナーゼ (PAK, Rac 因子) を活性化するか、又は ArfGAP24(Rac1 GAP) により不活性化されるかも知れない。

(2) 細胞膜コンパートメントの物理機構と生物学的意義の解明

本プロジェクト期間中には提案されなかった研究テーマだが、本プロジェクトの研究テーマ(1)「高速 1 分子追跡法の開発と細胞膜のコンパートメント化の解明」の研究成果をベースにした新しいアプローチとして展開した。

① コンパートメント化による化学反応の時空間制御についてのシミュレーション研究

細胞内の特定の小さな容積の部位に分子を閉じ込めることは、生体分子の相互作用や機能が進化する過程で発達した一般的な戦略とされる。細胞全体を取り囲んでいる最外部の細胞膜は、2 次元の液体からなると考えられていたが、ラフトドメインや骨格誘導のコンパートメントのように、異なる寿命をもつ色々なナノ・メゾスケールのドメインからなり、膜分子はこれらのドメインの中で動的にトラップされていることが明らかになっている。

細胞膜のような仕切られた表面における可逆的生体分子の反応に対する分子の閉じ込め

の効果についての理論的な根拠を示すために、拡散と反応の格子ベース理論に基づいてシミュレーションを行った。その結果、膜仕切りが存在することにより、各コンパートメント内で生成する 2 分子反応は、非対称の反応速度が不变であっても、反応速度が素早く且つ簡潔に増加する間に、一気に進むことを発見した^[36]。

②アンカード膜タンパク質ピケットモデルの理論とシミュレーションによる解明

拡散膜分子に対する非拡散膜分子の影響について、膜を固い粒子で構成される 2 次元液体としてモデル化し、その系が等方性液体状態にある粒子密度での事象分子動態をシミュレーションすることにより調べた。その結果、拡散係数は非拡散フラクションが増加するに伴って減少、即ち、系のサイズに依存して非拡散粒子が、0 から 0.1 に増加するにつれ、約 3 分の 1 に低下した。今回の結果と以前の結果を合わせると、生細胞の膜での拡散係数が約 20 分の 1 に低下するという細胞生物学における不可解な発見は、モデル系の粒子の不動化が約 22 %以下と仮定すれば説明できることが分かった^[37]。

(3) 細胞膜における情報変換システムの作動原理に関する研究

本プロジェクトの研究テーマ(2)「細胞膜における情報変換システムの作動原理」は、本プロジェクト研究成果をさらに発展させている。

①ラフト結合の GPI アンカー型タンパク質(GPI-APs)の動的機構の解明

静止細胞において、ほとんど全ての GPI アンカー型タンパク質は流動的であり、外部タンパク質相互作用を通じて、絶えず一時的な(200 msec)ホモダイマーを形成し(ホモダイマーラフトと呼ぶ)、GPI をアンカーしている鎖とコレステロールにより安定化される。

ヘテロダイマーを形成しないことから、特異的な外部タンパク質相互作用が基本的な役割を持っていることが示唆される。より生理的な発現条件では、ホモダイマーは融合して、ラフトをベースにした脂質相互作用を介してヘテロ及びホモの GPI-APs・オリゴマーラフトを形成する。CD59 にリガンドが結合すると、4 個の CD59 分子までを含む安定なオリゴマーラフトが形成され、それが GPI アンカレッジ及び脂質に依存した細胞内 Ca^{2+} のレスポンスをもたらした。従って、1 次的なホモダイマー形成がキーとなる役割を果たしていることが示唆される。

以上から、GPI アンカー型受容体の動的ダイマーの作るラフトが、ラフト基本ユニットを作ることを見出し、基本ユニットによるラフト構成が提案された^[38]。

② 1 分子イメージングによる GPCR ダイマーの動的形成の解明

生細胞における 1 蛍光分子のビデオイメージング及び追跡により、モノマーとダイマーの 2 次元平衡常数が測定可能になり、ダイマーの解離速度及び形成速度の測定に適用できることが明らかにされた。クラス A の GPCR である N-formyl peptide 受容体(FPR)の CHO 細胞における蛍光 1 分子イメージングにより、FPR は、ダイマー寿命が 91 msec で、モノマーとダイマーとの間に非常にダイナミックな平衡状態にあることが分かった。

ダイマー・モノマーの 2 次元平衡は、リガンド結合の有無に関係なく一定であり、平衡定数が $3.6 \text{ copies} / \mu \text{m}^2$ 、解離速度定数 : 11.0 s^{-1} 、二次元結合速度定数 : $3.1 [\text{copies}/\mu \text{m}^2]^{-1} \text{sec}^{-1}$ であった。また、GPCR 分子はモノマーと異なったパートナーとのホモダイマー形成を 1 sec 以内で数サイクル繰り返していた^{[30], [39]}。

図 2-8 にクラス A-GPCR のモノマー・ダイマー動的平衡の図式モデルを示す。

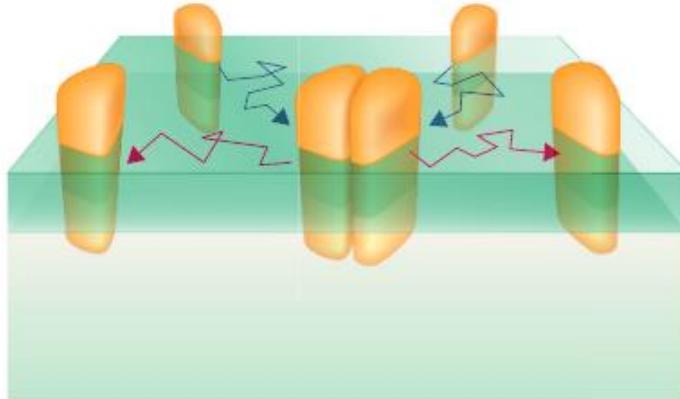


図 2-8 クラス A-GPCR のモノマー・ダイマー動的平衡の図式モデル^[39]

図の説明 :

クラス A-GPCR は、絶えずダイマーを形成すると共に、それを直ぐにモノマーに分解する。

FRP の場合、動的平衡の特徴が十分分かっている :

二次元平衡定数 : $3.6 \text{ copies} / \mu \text{m}^2$ 、解離速度定数 : 11.0 sec^{-1}

二次元結合速度定数 : $3.1 [\text{copies} / \mu \text{m}^2]^{-1} \text{sec}^{-1}$

リガンドの受容体への結合は、動的なモノマー・ダイマーの平衡には影響しない。

③ 1分子イメージング法での ABCA トランスポータのダイマー化による HDL 形成の発見

善玉コレステロール(HDL)は、動脈硬化症の予防に重要な役割を果たす物質である。膜タンパク質 ATP-binding cassette protein A1(ABCA1)¹⁴⁾は、細胞内のコレステロールとリン脂質をアポリポタンパク質 A-1(apoA-1)¹⁵⁾に運んで、円盤状の HDL(dHDL)粒子を生成することが知られているが、その制御機構は未だ良く分かっていない。

TIRF顕微鏡での 1 蛍光分子追跡方法により、HeLa 細胞の細胞膜における ABCA1-GFP と apoA-1 のレベルを観察した。その結果、全 ABCA1-GFP スポットの約 70%が細胞膜に固定化された状態にあり、その固定化された ABCA1 の約 80%がダイマーであることが分かった。さらに、ATPase 欠損の ABCA1 変異体は、固定化ないしダイマー形成ができなかった。

これらの観察結果から、脂質を受け取った apoA-1 が ABCA1 ダイマーと相互作用して HDL を生成すると共に、ABCA1 のダイマーからモノマーへの相互変換が起こることを発見した。これらの発見から、ABCA1 ダイマーの形成が apoA-1 結合及び新生 HDL の生成のキーであり、また、ABCA1 モノマーのダイマーへの変換が生理的に重要であることが示唆される。

すなわち、ダイマーが 2 分子の apoA-1 の受容体として働き、dHDL 粒子を生成することが分かった^[40]。

本研究は、iCeMS の植田和光教授及び永田紅助教の各研究グループとの共同研究である。

(4) シグナル伝達の細胞膜の 3 層構造を現す概念図の提唱

楠見研究総括らは、これまでの楠見研究総括らの研究成果をベースにして、細胞膜におけるシグナル伝達機構の全体像を良く理解するため、細胞膜のメソスケール領域(2~300 nm)における 3 層構造を現す概念図を提唱した^{[23], [24]}。その概念図を図 2-9 及び図 2-10 に示した。

¹⁴ ABCA1(ATP-binding cassette protein A1) : ABC タンパク質の一種。2261 アミノ酸からなる膜タンパク質。ABC タンパク質特有の ATP 結合ドメインを 2 つ持つ。さらに、アポリポタンパク質の結合部位である大きな細胞外ドメインを持つ。

¹⁵ アポリポタンパク質(Apolipoprotein A-I) : 肝臓から血中へ分泌される 243 アミノ酸からなるタンパク質で、2 分子のアポリポタンパク質がコレステロールとリン脂質を取り囲むことによって善玉コレステロール(HDL)複合体が形成される。

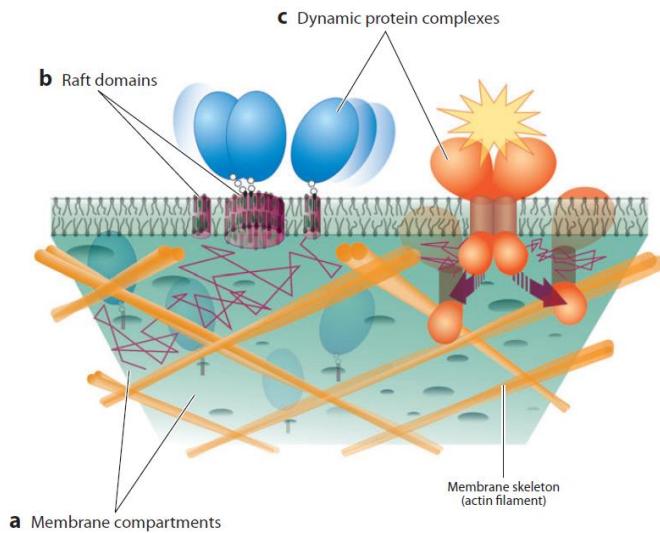


図 2-9 細胞膜のメソスケール領域における3層構造を示す模式図^[23]

図の説明：

- a. 膜コンパートメント(40~300 nm)；膜骨格(フェンス)と膜貫通タンパク質により細胞膜全体が仕切られている。
- b. ラフトドメイン(2~20 nm)；コレステロール、糖脂質、GPI に富む。サイズは膜コンパートメントにより制限を受ける。
- c. 動的タンパク質複合体(3~10 nm)；膜内在性タンパク質のダイマー及びオリゴマーから構成され、一時的にしか存在しないと考えられている。

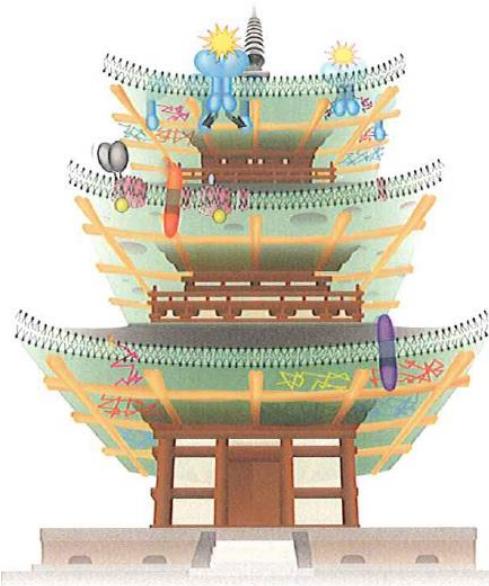


図 2-10 細胞膜の3層構造を現す概略図^[24]

- 図の説明：実際の細胞膜の中で、図 2-9 に示されている3つの各層が单一膜中に共局在する様子を現している。

2.2 プロジェクト参加研究者の活動状況

本プロジェクトの参加研究者は、研究総括1名、グループリーダー3名、研究員5名、技術員4名、合計13名であった(研究補助員を除く)。プロジェクト終了後の主要な研究者の職位を以下に示す。

2.2.1 楠見チーム

氏名	プロジェクト発足時 2005年3月		プロジェクト終了後 2014年10月末現在	
	所属	職位	所属	職位
楠見 明弘	京都大学 再生医科学研究所 ICORP	教授 研究総括	京都大学 再生医科学研究所 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)	教授 教授
藤原 敬宏	京都大学 ICORP	研究員	京都大学 iCeMS メゾバイオ1分子イメージング センター(CeMI)	講師 副センター長
鈴木 健一	京都大学 ICORP	研究員	京都大学 再生医科学研究所 インド国立生命科学研究中心	准教授 客員准教授
笠井 倫志	京都大学 ICORP	研究員	京都大学 再生医科学研究所	助教
本田(小山) 郁子	京都大学 ICORP	研究員	東京大学医学系研究科 MD研究者育成プログラム室	助教
中田 千枝子	京都大学 ICORP (2007年より)	研究員	株式会社ニコンインストル メントカンパニー	

2.2.2 Mayor チーム

Satyajit Mayor : インド国立生命科学研究中心 教授 (プロジェクト終了時)

ICORP 研究総括

⇒プロジェクト終了後 : インド国立生命科学研究中心 所長・教授

2.3 プロジェクト終了後の研究交流

楠見研究総括と Mayor 研究総括は本プロジェクト終了後も、iCeMS と NCBS において、お互いにサテライトラボを設置した。NCBS に設置されたサテライトラボの責任者は准教授の鈴木であり、鈴木は iCeMS と NCBS の 2箇所に所属している。2014年現在、楠見研究総括は NCBS の客員教授であり、NCBS 所長の Mayor は iCeMS の客員教授である。

2.4 Mayor 研究総括の本プロジェクトに参加した意義と効果に関するコメント

Mayor 研究総括へメールにて質問を行い、以下の回答を得た。

(1) ICORP期間中楠見研究総括と共同研究したことにより、研究が加速した点、良かった点

細胞膜のドメイン構造とそれらの機能についての理解が深まり、新しい概念が生まれた。ひとつは、細胞膜の基本構造は、3種のメソスケールドメインの階層的構造であるというものである。それは、(i)最も基本的な、アクチン膜骨格によって細胞膜が仕切られてできるコンパートメント(40~300 nm)、(ii)コンパートメント中に存在するラフト領域(3~20 nm)、(iii)膜内や表面に存在するタンパク質の動的複合体(3~10 nm)である。さらに、アクチン膜骨格の一部を、細胞がエネルギーを使って集合・分散させるという概念が形成されてきた。また、蛍光顕微鏡下で時間分解蛍光共鳴エネルギー移動という方法で分子間相互作用を見積もり、その空間変化を見るという画像化法(homo-FRET-FLIM)を開発した。

(2) ICORP での共同研究の成果(人材等も含めて)が現在どのように発展しているかという点

上記の概念から多くの研究成果が産まれつつある。特に、アクチン細胞骨格とラフト領域とが密接に関連していることが分かつてきた。さらに、アクチン膜骨格の一部を、細胞がエネルギーを使って集合・分散させることで、膜タンパク質の集合・分散が誘起され、これによって、細胞膜上の反応が加速されることを示すことを理論的に示すことができた。これは、インパクトファクターの高い雑誌への論文発表に繋がった。

本研究は、より大きなスケールでの、iCeMS と NCBS との交流に繋がった。お互いに、相手の研究所にサテライトラボを作り、研究交流を図っている。特に、本プロジェクトの楠見研究総括チームの研究者であった iCeMS の准教授 鈴木健一は、京都大学と NCBS の両者によって給与がサポートされており、NCBS で現在、1 分子イメージングの研究室を立ち上げている。

Mayor 研究総括のもとで博士号を取得した Rahul Chadda 研究員は、2014 年現在、Department of Biochemistry, the University of Iowa の Research Assistant Professor を努めている。

(3) 現時点を見て、ICORP での共同研究があつたことにより Mayor 研究総括にとって、また、Mayor 研究総括の研究室にとってよかつたことはどのような点か

上記の通り、大きく研究が進展した。楠見研究総括らとは Bangalore で合宿をおこない、学生やポスドクは大きな刺激を受けた。また、コンスタントに意見交換をおこなうことによって、細胞膜が機能する機構について、多面的に考えが進み、研究を進める上で大いに役だった。

(4) その他

2009 年 3 月 3 日、京都大学にメゾバイオ 1 分子イメージングセンター(CeMI)が設立され、初代のセンター長に楠見研究総括が就任した¹⁶⁾。これは、楠見研究総括のこれまでの細胞膜 1 分子イメージング研究における優れた成果が評価されたものであり、また、CeMI に中核となる 1 分子技術と装置を提供している。

2.5 2 章のまとめ

2.5.1 競争的研究資金の獲得助成金

本プロジェクト期間中に、グループリーダーの鈴木健一が JST さきがけプログラムに採択された。また、本プロジェクト終了後に楠見総括は JST の研究成果展開事業のプログラム 1 や戦略的国際科学技術協力推進事業(2014~ 2016 年度)に採択された。また 2014 年からは、JST の CREST に共同研究者として参画している。その他、科研費も 11 件獲得し、研究を推進している。

2.5.2 論文の発表状況

楠見研究総括らはプロジェクト期間中に 10 報、プロジェクト終了後に 21 報と、約 10 年間で合計 31 報の論文を発表している。累積被引用件数はプロジェクト終了時(2010 年 3 月)で約 750 件、その後 2014 年 10 月末までで約 1,400 件と着実に増加している。これは、楠見研究総括らの研究成果が、多くの研究者から注目され続けていることを示している。楠見研究総括らの発表論文の中で特筆すべきことは、2005 年に発表された総説論文 「Kusumi A et al, Annu Rev Biophys Biomol Struct, 34, 351-378, 2005(表 2-2 No. 1)」 が、発表後、年間に約 50 件のペースで引用されていることである。この論文が細胞膜構造の概念に

¹⁶ 2009 年 3 月 3 日 京都大学プレスリリース「メゾバイオ 1 分子イメージングセンター設立」について
<http://www.iceems.kyoto-u.ac.jp/j/pr/2009/03/03-nr.html>

大きなパラダイムシフトを起こしたことを示している。

プロジェクト終了後の発表論文では、2011 年の「Kasai RS et al J Cell Biol, 192, 463–480, 2011(表 2-3 No. 1)」が、発表後 3 年を経た段階で被引用件数が 90 件と多いことは、この論文が GPCR のモノマー・ダイマーの動的平衡について世界で初めて報告した研究論文であり、研究者から注目されている。

2.5.3 特許の出願・登録状況

プロジェクト期間中に 2 件の特許出願があり、現在、2 件とも特許登録になっている。
プロジェクト終了後は、特許を出願していない。

2.5.4 プロジェクト終了後の主な研究成果

楠見研究総括らは、本プロジェクトでの研究成果を発展させながら研究を展開している。特に、本プロジェクト期間中の研究テーマ「高速 1 分子イメージング/追跡法の開発と細胞膜のコンパートメント化の解明」(1.5.1)の研究成果を発展させ、「高速 1 分子イメージング追跡法の開発に関する研究」(2.1.6(1))では、2014 年に世界最速の 1 蛍光分子イメージング(時間分解能 0.5 msec)に成功した^[32]。また、2012 年と 2013 年に細胞膜上の巨大ミクロンスケール構造の基本構造として、接着斑の「群島構造」を提案した(2.1.6(1)(3))^{[33], [34]}。さらに、新たな研究アプローチである「コンパートメント化による化学反応の時空間制御についてのシミュレーション研究」や「アンカード膜タンパク質ピケットモデルの理論とシミュレーションによる解明」に研究を展開した。(2.1.6(2))^{[36], [37]}。また、「細胞膜における情報変換システムの作動原理の研究」(1.5.2)の研究成果を発展させ、GPI アンカー型受容体の動的ダイマーの作るラフトが、ラフト基本ユニットを作ることを見出し、基本ユニットによるラフト構成を提案した(2.1.6(3)(1))^[38]。膜分子の会合の動的平衡を求める方法を世界で初めて開発し、GPCR のモノマーとダイマーが動的平衡にあることを初めて見いだした(2.1.6.(3)(2))^{[30], [39]}。さらに、細胞膜上の ABCA1 とアボリボ蛋白質を 1 分子レベルで観察し、善玉コレステロール産生の初期段階の可視化に成功した(2.1.6(3)(3))。

2.5.5 インドとの研究交流

楠見・Mayor 両研究総括は iCeMS と NCBS において、お互いに相手の研究所にサテライトラボを設置し、NCBS のサテライトラボ(イメージング)の責任者として、准教授の鈴木を就任させたり、楠見総括が NCBS の客員教授を務めたり、Mayor が iCeMS の客員教授を務めるなど活発な交流を図っている。

第3章 プロジェクトの成果の波及と展望

3.1 科学技術への波及と展望

本プロジェクトの研究成果は、細胞膜に関する1分子の挙動を追求したもので、細胞膜に関する従来の概念を変えた点で、細胞生物学や生物物理学の及ぼした影響は大きい。これらの研究成果が教科書への掲載されることにより、同分野の学生や若手研究者への教育への貢献という点で大きな波及効果が期待される。

3.1.1 学術的新発見や発明による科学技術の波及

楠見研究総括らが、蛍光色素を用いた1分子追跡イメージングにより、細胞膜におけるタンパク質分子の実態を初めて1分子レベルで可視化して分子の速い動きをとらえたことは画期的な成果であり、これまでの金粒子での論文には懐疑的であった海外の細胞膜関連研究者の信頼を獲得した。

(1) 細胞膜構造の研究分野への貢献

「Singer-Nicolson の流動モザイク膜モデル」提唱者の Nicolson GL は、モデル発表後の40年経過を振り返った2014年の総説において、1972年発表の Singer-Nicolson モデルから2008年の Jacobson モデルを経て、最新版のモデルを紹介している^[41]。

最新版のモデルには、41報の論文が引用されているが、その中に楠見研究総括らの論文2報が引用されており、この最新モデルの中に楠見研究総括らの成果が活用されている。また、本総説全体での引用論文248本の中に楠見研究総括らの論文が9本あることからも、楠見研究総括らの研究成果が細胞膜構造の研究分野の進歩に貢献したといえる。

以下に、「Singer-Nicolson の流動モザイク膜モデル」のオリジナル版(図3-1)、Jacobson 修正版(図3-2)及び最新版(図3-3)を示す。

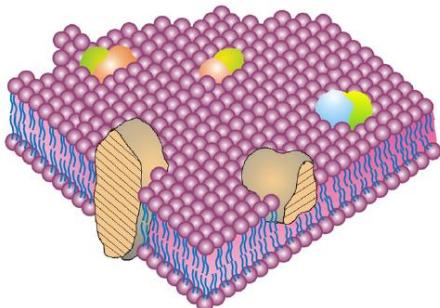


図3-1 Singer-Nicolson モデル概念図(1972年)
(初代の流動モザイク細胞膜モデル)



図3-2 Jacobson モデル(2008年)
(流動モザイクモデルの修正版)

図の説明：

この図は、サブミクロンないしナノサイズの細胞膜構造の断面図を示したもので、ステップペル切断表面を持った固まりに見えるものが細胞膜タンパク質であり、それが全体的に流動性のある脂質二重層の中に存在することを現している。その他の膜関連構造や異なる組成の膜ドメインは存在しない。

図の説明：

特異的なドメインを形成している種々の脂質が異なる色で示されていて、それらが膜を横断して非対称に分布している膜内部のタンパク質や糖タンパク質の周りを取り囲んでいる。この図が、本プロジェクト発足時における細胞膜構造の概念を示していると思われる。

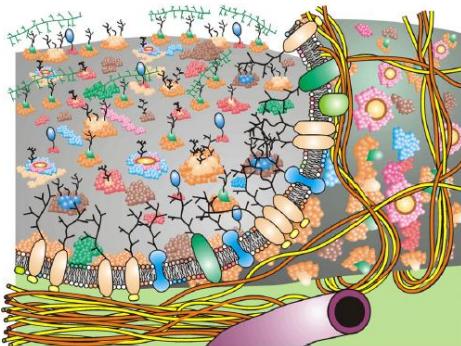


図 3-3 流動モザイクモデルの最新版(2014)

図の説明 :

本モデルには、細胞膜ドメイン構造及び膜関連の細胞骨格・細胞外構造に関する情報が含まれている。細胞内の種々なタンパク質・糖タンパク質・脂質・オリゴ糖がそれぞれ異なった色で示され、また、内部の膜の表面を見せるために膜を剥がしているので、膜貫通糖タンパク質の一部の二次元拡散を制限している細胞骨格のフェンスを見ることができる。また、本図には、脂質ドメイン、内部の膜糖タンパク質複合体形成(図：膜切断面)、多糖類一糖タンパク質結合(図：膜最上部左)、そして、細胞骨格成分への内部膜表面ドメインの直接又は間接的な結合(図：下部左)等の二次元拡散を制限する機構が示されている。ここには、内部の膜タンパク質と脂質が移動する可能性は示唆されているが、細胞膜中の、内部膜タンパク質、細胞骨格、多糖類、脂質、サブミクロンないしナノサイズのドメイン、膜結合の細胞骨格のサイズや構造は正確には図示されていない。

これらのモザイクモデルの変遷から、最新のモデルでは、細胞膜が非常に多くのタンパク質や脂質等の成分から構成されていることが分かる。

(2) 専門書への掲載

Singer-Nicolson の流動モザイク膜モデル」提唱者の Nicolson GL の最新の総説で楠見研究総括らの成果論文が引用されており、この最新モデルの中に楠見研究総括らの成果が活用されている。このように楠見研究総括らの研究成果が認められた結果、古い「Singer-Nicolson の流動モザイク膜モデル」が記載されていた細胞生物学の教科書「Essential Cell Biology」が、2009 年の第 3 版で楠見等の研究成果をベースに最新版に書き換えられた。

さらに、楠見等の研究成果 3 件が、専門書「Molecular Biology of THE CELL/ Fifth Edition, Garland Science, a member of the Taylor & Francis Group, 2008」Chapter10 “Membrane Structure” 及び Chapter15 “Cell Communication” に記載された。

以上から、楠見研究総括らの研究成果は、学生や若手研究者の教育にも貢献している。

3.1.2 新規な理論や概念の提唱

(1) 細胞膜の脂質ラフトを介したデジタル式シグナル伝達仮説の提唱

細胞膜受容体の会合ラフトとラフト関連シグナル伝達分子の間の短期間相互作用によりデジタル式シグナル伝達が生まれることを見出し、「細胞膜の脂質ラフトを介したデジタル式シグナル伝達仮説」を提唱した^[42]。

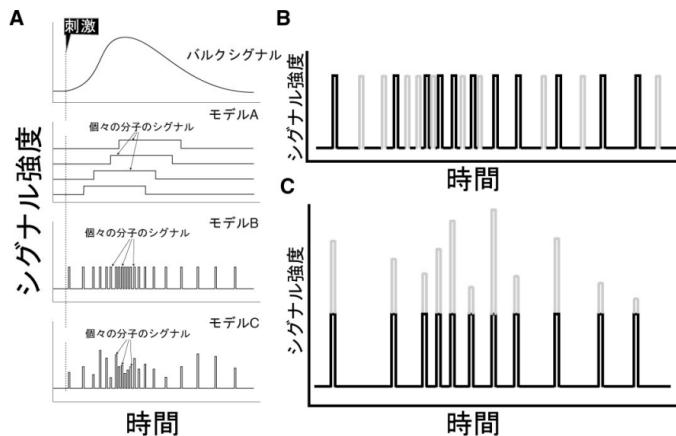


図 3-4 ラフト経由のデジタル式シグナル伝達^[43]

図の説明 :

- (A) パルクシグナルが、個々のパルス状シグナルの重ね合わせにより生まれる概念図。
- (B) ラフトは、付け加えられたグレーのパルスで示されるように、個々のシグナルの発生頻度を増加させる。
- (C) ラフトは、パルスのグレー部分で示すように、個々のシグナルの持続時間を延ばし、パルス強度を増大させる。

(2) 細胞膜の接着斑の群島モデルの提案

接着斑は、細胞膜上に形成されるミクロンサイズの構造体で、細胞が動いたり止まったりするときの足裏の役割をする。

1分子追跡法により接着斑はタンパク質が集積した単一構造体でないことを見出し、図2-7に示したような接着斑の「群島モデル(archipelago model)」と接着斑形成のモデルを提案し、新たな可能性を示唆している。

(3) 細胞膜の膜分子の会合の動的平衡を求める方法を世界で初めて開発

GPCR のモノマーとダイマーが動的平衡関係にあることを初めて発見し、膜分子の会合の動的平衡を求める方法を世界で初めて開発して、解離定数を世界で初めて測定することに成功した。

3.1.3 科学技術への波及のまとめと展望

楠見研究総括らの成果論文は「Singer-Nicolson の流動モザイク膜モデル」提唱者の Nicolson GL の最新の総説で引用されていること、細胞生物学の教科書(Essential Cell Biology)が、2009年第3版で最新版に書き換えられこと、専門書「Molecular Biology of THE CELL/ Fifth Edition, Garland Science, a member of the Taylor & Francis Group, 2008」に成果論文 3 報が引用されていることなどが細胞膜構造の研究分野の進歩に貢献している。

また、「細胞膜の脂質ラフトを介したデジタル式シグナル伝達仮説の提唱」、「細胞膜の接着斑の群島モデルの提案」、「細胞膜の膜分子の会合の動的平衡を求める方法を世界で初めて開発」などの新規な理論や概念の提唱もされている。

このように楠見研究総括らは、蛍光色素を用いた 1 分子追跡イメージングにより、細胞膜におけるタンパク質分子の実態を初めて 1 分子レベルで可視化して分子の速い動きをとらえたことが画期的な成果であり、専門書等への引用や採用は、今まで懐疑的であった海外の細胞膜研究者の信頼を獲得し、科学技術の進歩に貢献している。

3.2 社会経済への波及と展望

本プロジェクトの研究成果は、直ちに応用分野に展開されるものではないが、将来的には医療や創薬への応用が期待できる。

3.2.1 医療への応用

(1) BSE、エイズウイルス感染やアルツハイマー病の予防への応用

楠見研究総括らの研究から、CD59(GPI アンカー型受容体)のシグナル伝達にコレステロールを含む脂質ラフトの働きが必要であることが分かった。脂質ラフトは、牛海綿状脳症(Bovine Spongiform Encephalopathy:BSE)、エイズウイルス(Human Immunodeficiency Virus:HIV)感染やアルツハイマー病(Alzheimers diseases:AD)の発症に関わっていると考えられており、楠見研究総括の脂質ラフトを介したシグナル機構の発見は、これらの感染や発症過程の解明につながることが期待される。それらの研究成果の医療への応用についての理解を深めるために、以下に脂質ラフトと疾病の関連についての論文を示す。

①神経細胞の細胞膜ラフトが関与する BSE 及びアルツハイマー病の発症について

Hannaoui S 等は、総説「Cholesterol Balance in Prion Diseases and Alzheimer's Diseases」^[44]で、神経細胞におけるコレステロール代謝及び脂質ラフトが関与するプリオントン病(prion diseases:伝達性海綿状脳症)や AD の発症機構等に関する論文を紹介しているので、その概要を示す。

- ・脳におけるコレステロール代謝：血漿由来のコレステロールは脳閨門を通過できないので、脳のほとんど全てのコレステロールはグリア細胞で *de novo* 合成され、そのコレステロールは主にミエリンと神経細胞や星状細胞の細胞膜にプールされる。また、星状細胞は、中枢神経系(central nervous system:CNS)で最も豊富な HDL を合成・分泌し、Apolipoprotein E (ApoE)が CNS 内でのコレステロール輸送を担う。コレステロールは ABCA1 によって ApoE と結合し、この複合体は排出されて HDL 粒子中に存在する。神経細胞は、Low-density lipoprotein receptor (LDL-R)、Scavenger receptor class B member 1 (SR-BI)、又は、他のリポタンパク質受容体を経由して、これらのリポタンパク質を獲得する。
- ・遊離のコレステロールは、細胞毒性があるため、アシル CoA コレステロールアシルトランスフェラーゼ(acyl-Coenzyme A cholesterol acyltransferase : ACAT)によってエステル化され、サイトゾル脂肪滴の形で貯蔵される。
一方、脂肪滴からのコレステロールの放出は、コレステロール加水分解酵素によって触媒される。細胞内コレステロールの排出は、①コレステロールが濃度勾配によって受容体分子へ吸着される受動拡散、②膜タンパク質 ABCA1 の関与するアポリポタンパク質依存性経路の 2 つの機構で行われると考えられている。
- ・プリオントン病は、ヒトや動物における伝染性の神経変性疾患であり、ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病、BSE、羊のスクレイピー等が知られている。これらの疾患は、正常な細胞性プリオントンパク質(cellular prion protein:PrP^c)が異常に折り畳まれたアイソフォームであるスクレイピー-プリオントンパク質(scrapie prion protein:PrP^{Sc})が感染した個体の脳の中で蓄積することにより起こる。PrP^c は、コレステロールやスフィンゴリビドに富む細胞膜マイクロドメインである脂質ラフトと結合している糖タンパク質である。内因性のコレステロール合成を阻害すると、PrP^c の脂質ラフトとの結合が妨げられ、神経細胞における PrP^{Sc} の蓄積が抑えられることが報告されている。また、最近の研究では、PrP^{Sc} が A β ペプチドオリゴマーの受容体として働いて、A β ペプチドオリゴマーの神経毒に関与していることが示唆されている。
- ・AD は、認知障害を伴う進行性の不可逆的な記憶障害を特徴とする神経変性疾患であり、アミロイド β (amyloid- β : A β) ペプチドから成る細胞外plaques やタウタンパク質の細

胞外封入体の脳内蓄積が病理的な特徴である。ADにおいても、 $\text{A}\beta$ ペプチド生成が細胞内のコレステロール濃度により影響を受け、疾患の臨床経過に伴い、患者の脳内のコレステロール濃度が増加することが分かっている。ADのFunctional Assessment Staging of Alzheimer's Disease (FAST)¹⁷⁾分類のstage4(軽度AD)の患者の脳では、コレステロール濃度が正常なヒトと比べて増加を示し、さらにstage6(やや高度AD)ではstage3(境界領域)の患者の脳と比べてコレステロール濃度が著しく増加していた。アミロイド前駆体(Alzheimer precursor protein:APP)は、脂質ラフトと結合してエンドソーム(endosome)中に内在化されているが、ベータセクレターゼ(β -secretase 1 : BACE1)とガンマセクレターゼ(γ -secretase)により分解され、 $\text{A}\beta$ が产生する。ADマウスモデルにおいて、BACE1阻害剤の脂質ラフトへのターゲットにより、海馬の $\text{A}\beta$ 濃度が減少することから、コレステロールはBACE1が存在する細胞膜での脂質ラフトへのAPPの移行と集合化を引き起こすことが分っている。

神経細胞におけるコレステロール代謝と脂質ラフト及び細胞性プリオン伝播(PrP^c propagation)の関連を現す経路図を図3-5に示す。

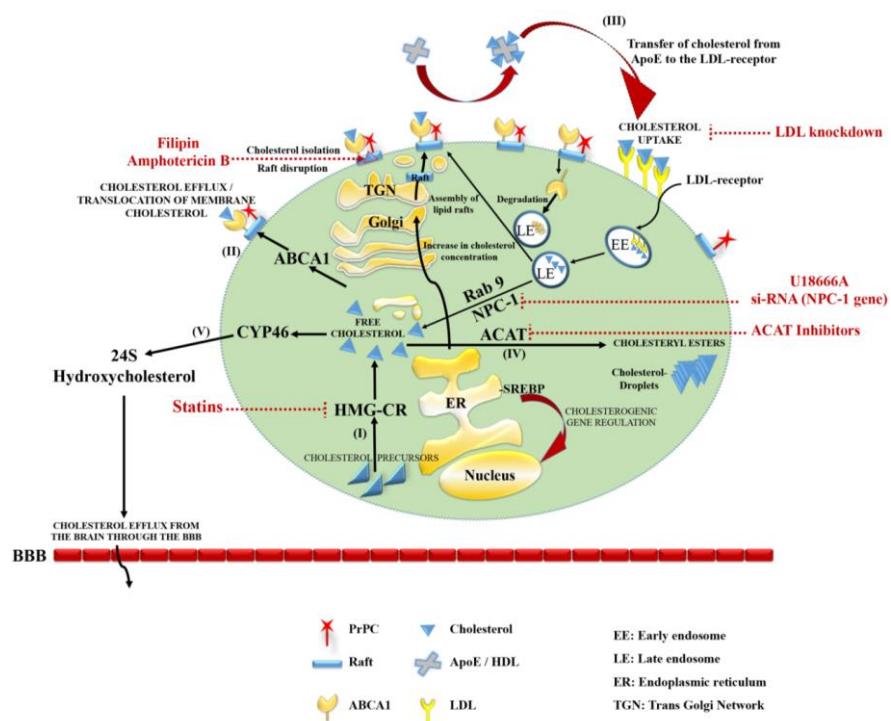


図3-5 神経細胞におけるコレステロール代謝と脂質ラフト及び細胞性プリオン伝播との関連を現す経路図^[44]

¹⁷ <http://www.inetmie.or.jp/~kasamie/FAST.pdf>

図の説明：

- (i) 脂質ラフトの必須成分であるコレステロールは、小胞体(endoplasmic reticulum:ER)膜中の律速酵素 /3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルリル-CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: HMGCR)により、コレステロール前駆体から合成される。
- (ii) 合成されたコレステロールは、ABCA1 依存性経路に分泌されてリポタンパク質粒子を生成するか、又は分泌経路の膜に取りこまれて、トランスゴルジ・ネットワーク(trans-Golgi network)の中で脂質ラフトが構築される。
- (iii) 細胞外のコレステロールの吸収は、アポリポタンパク質 E(ApoE)/HDL と LDL(low density lipoprotein cholesterol)-受容体との相互作用によって行われる。コレステロールは、リポタンパク質から解離して、エステル化され、NPC(Niemann-Pick disease type C)タンパク質依存性の状態にある後期エンドソーム(late endosome)から運ばれる。次いで、細胞膜に輸送されるか、或いは、制御プールに加えられて、SREBP(sterol regulatory element-binding protein)の切断及び核内移行を抑制する。コレステロールを吸収する細胞の容量がオーバーすると、コレステロールは少しづつ ACAT によりエステル化され、サイトゾル脂肪滴として蓄積する。
- (iv) 過剰のコレステロールの主なプールは、CYP46(cytochrome 450 46)により加水分解されて 24(S)-ヒドロキシコレステロール(24S-hydroxycholesterol)に変換され、血液脳関門(blood-brain barrier:BBB)を超えて血液循環(blood circulation)に拡散して行く。
- (v) 赤色の点線は、コレステロール代謝を抑制して、細胞内の PrP^{Sc} 蓄積の減少又は消失をもたらす例を示している(表 3-1 参照)。

*Rab protein(65 個): family of RAS-like GTPases(Ras superfamily)

・治療薬探索への展開：コレステロール合成の阻害剤が、プリオンに感染した細胞中の PrP^{Sc} レベルを減少させるデータが多数報告されてきて、ヒトの高コレステロール血症の治療薬として広く使用されているスタチン系化合物やコレステロール代謝をターゲットにする他の薬剤がプリオン病や AD の治療薬へ利用できる可能性を探索する動きが出てきた。

また、1990～1993 年から 2005 年 1 月にかけて、オランダで 6,992 名の AD 未発症者を対象として行われたロッテルダム研究(コホート調査)では、各種スタチン系化合物が親油性の有無にかかわらずアルツハイマー病の発症リスクを低下させる結果が得られた。¹⁸⁾
コレステロール経路及び疾患の進行に対するスタチン等の化合物の効果を表 3-1 に示す。

表 3-1 コレステロール経路及び疾患の進行に対する化合物の効果^[44]

化合物	実験モデル	コレステロールレベル	PrP ^c /PrP ^{Sc} 又は APP/A β に対する効果
ラバスタチン Lavastatin	ScN2a 細胞 HaB 細胞	細胞コレステロールの枯渇	↓ PrP ^c 分解 ↓ PrP ^{Sc} 蓄積
スクワレスタチン Squalestatin	ScN2a 細胞 SMB 細胞 ScGT1 細胞	細胞コレステロールの減少	↓ PrP ^{Sc} 蓄積
アトルバスタチン Atorvastatin	N2a 細胞	細胞コレステロールの阻害	↑ PrP ^c レベル
フィリピン Filipin	ScN2a 細胞	コレステロール隔離 & 膜構造の破壊	↓ PrP ^{Sc} 蓄積
アンホテリシン B Amphotericin B	ScN2a 細胞	コレステロール相互作用 & 膜構造の破壊	↓ PrP ^{Sc} 蓄積
ACAT 阻害剤	N2a 細胞	コレステロールのエステル生成(コレステロール移転)の阻害	↓ PrP ^{Sc} 蓄積
シンバスタチン Simvastatin	ME7(IC) 感染 C57BL6 マウス	コレステロールレベル不変	PrP ^c /PrP ^{Sc} 不変 生存期間の増加

¹⁸ https://ds-pharma.jp/literature/psychoabstract/article/2009/06_03_20.html

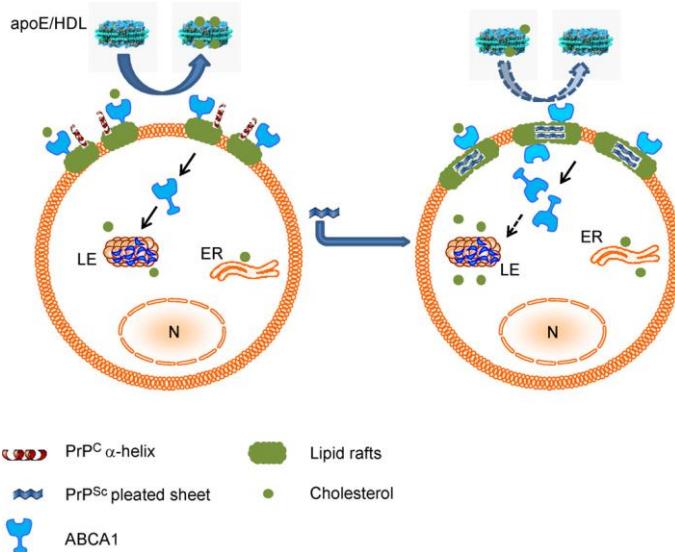
シンバスタチン Simvastatin	ME7 (IC) 感染 C57BL/6 マウス	コレステロールレベル不变	PrP ^c /PrP ^{sc} 不变 顕著な効果なし
シンバスタチン Simvastatin	RML (IC/IP) 感染 C57BL/6 マウス	コレステロールレベル不变	PrP ^c /PrP ^{sc} 不变 症状の発現増加
シンバスタチン Simvastatin	139A (IC) 感染 C57BL/6 マウス	コレステロールレベル不变	PrP ^c /PrP ^{sc} 不变 生存期間の増加
フラバスタチン Pravastatin	139A (IC) 感染 C57BL/6 マウス	コレステロールレベル不变	PrP ^c /PrP ^{sc} 不变 生存期間の増加
アンホテリシンB Amphotericin B	263 (IC/IP) 感染 ゴールデンハムスター	コレステロール相互作用& 膜構造の破壊	↓ PrP ^{sc} 蓄積 生存期間の増加
アンホテリシンB Amphotericin B	スクレイピー感染 マウス&ハムスター	コレステロール相互作用& 膜構造の破壊	↓ PrP ^{sc} 蓄積
シンバスタチン/ ラバスタチン	ラット海馬ニューロン HEK 293 cells SHSY5Y cells	細胞コレステロールの枯渇	↓ Aβ 产生
ACAT 阻害剤	CHO 細胞 海馬初代ニューロン	コレステロールのエステル 生成(コレステロール移転) の阻害	↓ Aβ 产生
ACAT 阻害剤	トランスジェニック APP マウス	コレステロールのエステル 生成(コレステロール移行) の阻害	↓ アミロイド班 ↓ Aβ 产生 空間認識の僅かな改善
セラジン 1Seladin 1	ラット海馬ニューロン CHO 細胞	コレステロールレベル減少	↑ Aβ 产生
スタチン (コレステロール降 下薬)	ロッテルダム研究 (AD 未発症者 6992 名)	コレステロール低下	AD 発症リスクの低下

※PrP^c/PrP^{sc} 又は APP/Aβ に対する効果の項の↑は上昇又は増加傾向を示し、↓は低下又は減少傾向を示す。

②神経細胞膜の脂質ラフトにおける病原性プリオントンパク質の蓄積

Cui HL 等は、神経細胞におけるコレステロール代謝に関する論文「Lipids:Prion Infection Impairs Cholesterol Metabolism in Neuronal Cells」^[45]の中で、プリオントンパク質によりコレステロール代謝が阻害され、Aβ が蓄積することを報告しているので、その概要を示す。

- ・プリオントンパク質による PrP^c の PrP^{sc}への変換は、コレステロールに依存して脂質ラフト中で起こる。
- ・プリオントンパク質では、ABCA1 の細胞内の存在量が増加することがプリオントンパク質マウスで確認されている。機構的には、PrP^c から PrP^{sc}への変換によりラフト中に PrP^{sc} 蓄積をもたらし、ラフト及び細胞表面から細胞内へ ABCA1 が移動して ABCA1 の細胞内在化が促進される。
- ・GT1-7 細胞において、転写因子(Liver X receptor:LXR)のアゴニスト T0-901317(N-(2,2,2-trifluoroethyl)-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-phenyl]-benzenesulfonamine)により ABCA1 の発現を促進するか、あるいは異種の ABCA1 を過剰発現させることで感染に伴うプリオントンパク質の病原性アイソフォームへの変換が減少する。
- ・プリオントンパク質と細胞コレステロール代謝の間には相互連絡があり、これが神経細胞におけるプリオントンパク質の病原性に重要な役割を持つことが分かった。
- ・プリオントンパク質がコレステロール排泄へ影響を及ぼすメカニズムについて提唱されている図式モデルを図 3-6 に示す。



(N: nucleus LE: late endosome ER: endoplasmic reticulum)

図 3-6 神経細胞におけるコレステロール排出に対する
プリオントンの作用メカニズムを現す図式モデル^[45])

図の説明 :

左図：非感染の正常な神経細胞では、ABCA1 と PrP^c タンパク質がラフトに局在している。モノマー型の PrP^c は、脳脊髄液中の主要なコレステロール受容体である apoE/HDL に細胞コレステロールを移動させる ABCA1 の能力を阻害することはない。

右図：プリオントン感染によりラフト中に生成した PrP^{Sc} は、脂質ラフトの構造を変化させ、肥大化させて、よりリジットな構造に変えてしまう。これにより、ABCA1 はラフト及び細胞表面から移動して、ABCA1 の機能が低下し、ラフトからのコレステロール除去の抑制をもたらす。コレステロール排出の低下により、細胞内にコレステロールが蓄積し、それがラフトへの PrP^{Sc} 蓄積のプラットフォームを安定化させて、さらに PrP^c の PrP^{Sc} への変換を促進させる。このようにして、プリオントンタンパク質の変換とコレステロール排出の低下が、プリオントン病の進展をもたらす危険な循環を形成する。

③シナプス後受容体の細胞膜ラフトにおける Aβ オリゴマー生成及び病的シグナル伝達

Rushworth JV 等は、総説「Lipid Rafts: Linking Alzheimer's Amyloid-β production, Aggregation, and Toxicity at Neuronal Membrane」^[46]で、神経細胞膜における Aβ 蓄積と異常なシグナル伝達のメカニズム等について報告しているので、その概要を示す。

- ・神経細胞の脂質ラフトは、Aβ の産生及び凝集の主要なモジュレータであり、AD を引き起こす脳内への神経毒 Aβ オリゴマーの蓄積をもたらす。最近のエビデンスでは、脂質ラフトが病的なシグナル伝達のプラットフォームであり、ここに PrP^c やグルタミン酸受容体のような Aβ オリゴマーの受容体が集合すると考えられている。
- ・Aβ オリゴマーが脂質ラフトに結合すると、これらのタンパク質の異常な局在化をもたらす結果、記憶の基礎である海馬の長期増強等の生理的機能や酸化ストレスに対する防御に影響を及ぼすため、脂質ラフトは AD に関係しているだけでなく、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、プリオントン病等のさまざまな神経変性異常蛋白蓄積症の鍵となることが示唆されている。実際、脂質ラフトを崩壊させることで、Aβ 以外のオリゴマーの毒性から神経を防御することが報告されているので、脂質ラフトはオリゴマーを介する神経毒性に対するプラットフォームを代表していると考えられる。従って、神経細胞の脂質ラフトを構成するタンパク質へのアミロイドオリゴマー結合の下流への影響についての細胞生物学を把握することは、AD や他の神経変性疾患の予防の可能性を見出すことにつながることが示唆される。

脂質ラフトにより促進される Aβ の産生、凝集、神経細胞への Aβ オリゴマー結合及び毒性発現までの経路を現す図式モデルを図 3-7 に示す。また、Aβ オリゴマーの特異的な神経

受容体への結合からシナプスにおける異常な病的シグナル伝達生成に至る経路を現す図式モデルを図 3-8 に示す。

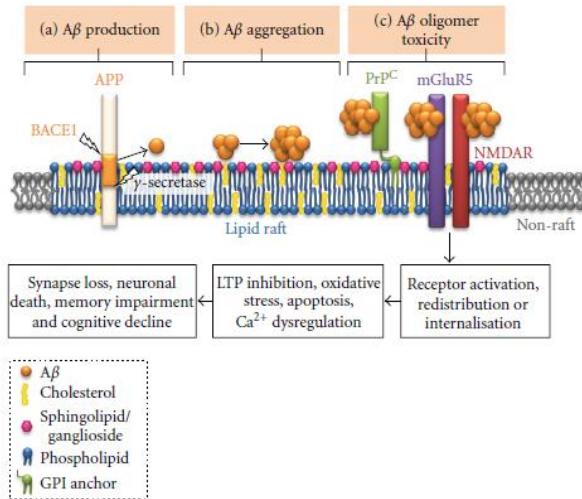


図 3-7 脂質ラフトにより促進される $\text{A}\beta$ の產生、凝集、神經細胞への $\text{A}\beta$ オリゴマー結合及び毒性発現までの経路図式モデル^[46]

図の説明 :

- (a) $\text{A}\beta$ ペプチドが脂質ラフト依存的な APP の逐次分解により產生される : 先ず APP が BACE1 で、次いで γ -セクレターゼで分解される。
- (b) コレステロールやガングリオシド含有シアル酸を含む脂質ラフトの構成成分が $\text{A}\beta$ の凝集を促進して、可溶性のオリゴマーが生成される。
- (c) $\text{A}\beta$ オリゴマーが、病的な脂質ラフトの中で PrP^c、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 5 (N-methyl-D-aspartate receptor: NMDAR) および代謝型グルタミン酸受容体 5 (metabotropic glutamate receptor 5: mGluR5) 等の特異的な神經細胞の受容体に結合する。神經細胞の機能が不安定化された結果、後遺症としてアルツハイマー病に特徴的な記憶損傷や認知低下が残る。

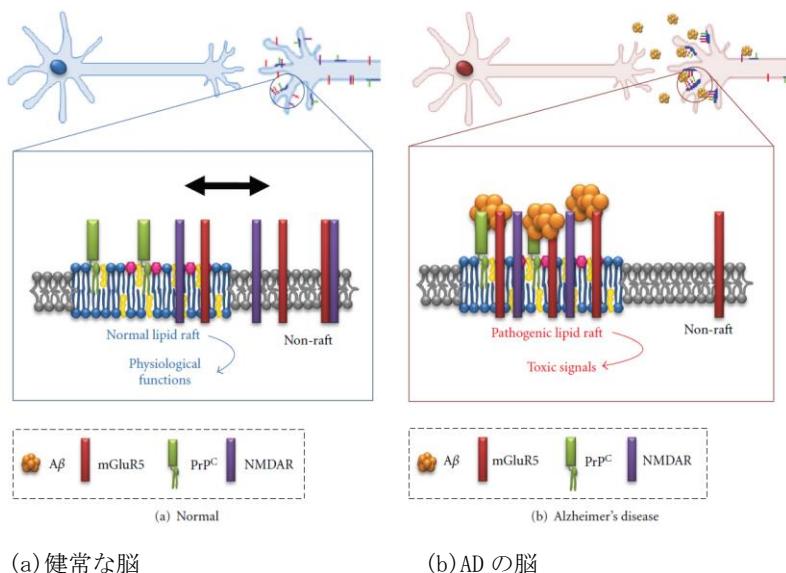


図 3-8 $\text{A}\beta$ オリゴマーの特異的な神經受容体への結合からシナプスにおける異常な病的シグナル伝達生成に至る図式モデル^[46]

図の説明 :

- (a) 健常な脳: シナプスの機能と神経伝達は、神経保護作用のある PrP^c やグルタミン酸受容体の NMDA 受容体及び mGlu5 受容体を含むシナプス後受容体により維持され、シナプスの可塑性が調節されている。健常な脳では、細胞膜の脂質ラフトと非ラフトドメイン間の動的な転移が、それらの活性を調節している。
- (b) AD の脳: AD では、シナプス後受容体の細胞膜で A_β オリゴマーが結合して、PrP^c、NMDAR 及び mGLUR5 を含む受容体の再分配や集合化が起こり、病的なシグナル伝達をもたらす。一時的な側方運動とそれに伴う他の成分との相互作用が失われる結果、これらの受容体による異常なシグナル伝達と結びついて正常な機能の喪失をもたらすことが提唱されている。Ca²⁺ の異常調節及びシナプスの長期活性化の阻害が、恐らく AD に特徴的な記憶喪失の根底にあると考えられる。さらに、PrP^c の喪失は、酸化ストレスに対する神経の保護を枯渇させて、AD 脳で観察される神経死の一部の要因となっているかも知れない。

④細胞膜マイクロドメインにおける HIV-1 のアセンブリー

Ono A の総説「Relationships between plasma membrane」^[47] 及び Mariani C 等の総説「Role of Gag and lipids during HIV-1 assembly in CD4+ T cells and macrophages」^[48] で、T 細胞等の宿主細胞の細胞膜での HIV-1 のアセンブリーに関する論文が紹介されているので、その概要を示す。

- HIV-1 は、CD4+ T 細胞やマクロファージに感染するエンベロープを持った RNA ウィルスであり、宿主細胞の細胞膜でウィルスの構成成分がアセンブルされて、膜から出芽して成熟ウィルスとして別の細胞に感染する。これらのプロセスは次の 6 ステップからなる：
 - (i) ウィルスの Group specific antigen (Gag) ポリプロテイン (MA, CA, SP1, NC, SP2, P6) の細胞膜へのターゲッティング、(ii) Gag の細胞膜の phosphatidylinositol(4,5) bisphosphate (PI(4,5)P₂)への結合、(iii) Gag 多量体の集合/膜湾曲、(iv) ウィルスゲノム RNA の封入、(v) ウィルスのエンベロープ糖タンパク質の取り込み、(vi) 出芽及びウィルス粒子の放出・成熟(成熟の過程で Gag はプロテアーゼで各成分に分解される)

しかし、これらのプロセスの詳細は、未だ不明なことが多い、HIV 感染の治療薬開発のためにには、今後のさらなる研究の進展が望まれる。

Gag 多量体の集合/膜湾曲までのプロセスの図式モデルを図 3-9 に示す。

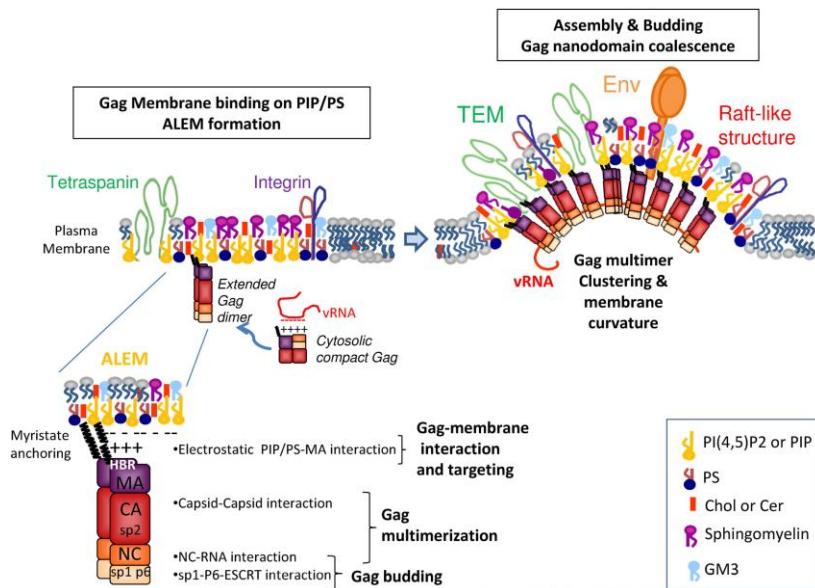


図 3-9 Gag 多量体形成/膜湾曲までのプロセスの図式モデル^[48]

図の説明 :

- HIV-1 の Gag タンパク質は、数個のサブドメイン(MA, CA, SP1, NC, SP2, P6)から成る。
matrix (MA) : N 末端はミリスチル化され、また、脂質膜又はウイルスゲノムに結合する強塩基性領域(hightly basic region:HBR)を含む。カプシド(capsid:CA)、ヌクレオカプシド(nucleocapsid:NA)、スペーサーペプチド(spacer peptide:SP)
- 細胞膜で、Gag の MA ドメインが HBR を経由して、細胞膜の内側に分布している酸性のリン脂質 PI(4,5)P₂をターゲットし、ミリスチル酸が脂質二重層にアンカーする。Gag の MA ドメインは、数個の PI(4,5)P₂をリクルート可能なため、他の Gag 分子が集まり、多量体が形成される。このプロセスが引き鉄になって、細胞膜に acidic lipid enriched microdomains(ALEM)が形成される。これらの ALEM がさらにエンベロープ(Env)、テトラスパニン、ウイルス RNA、Gag を含む高次のマイクロドメインに成長し、Gag 多量体集合/膜湾曲をもたらす。
teraspanin enriched microdomain: TEM phosphatidylserine: PS
ganglioside GM3(ガングリオシドの GM3): GM3 ceramide: Cer

(2) 動脈硬化症の予防・治療法の開発

血中 HDL 量を高く維持することが、動脈硬化症の発症を抑制することが一般的に認知されて、健康診断の血液検査項目にもなっている。

本プロジェクト終了後、iCeMS の楠見研究総括、植田和光教授、永田紅助教らの研究グループによる HDL 產生の初期段階の可視化によって、HDL の生成過程で膜タンパク質 ABCA1 が一時的にダイマーとなって、アポリポタンパク質にコレステロールを受け渡すことが明らかにされた。最近の研究で、動脈硬化症の予防には、HDL の量よりも HDL 產生能力の方が重要であることが分かってきているので、今後、本研究で解明された HDL 生成過程を活性化する方法を探ることは、動脈硬化症の予防や治療法の開発につながることが期待できる¹⁹⁾。

(3) 創薬設計への応用²⁰⁾

GPCR は、約 1000 種類のものがあり、認知・情動・感覚・代謝・内分泌・循環・炎症・免疫等の多様な生理的機能に関連し、GPCR の異常と疾患との関連も明らかにされており、既存の医薬品の多くは GPCR をターゲットにしたものである。本プロジェクトで得られた成果「1 分子イメージングによる GPCR のモノマー・ダイマーの動的平衡における 2 分子結合・解離の定量計測法」は、GPCR をダイマーだけに、或いは、モノマーだけにするという新しい薬剤設計のターゲットへの道を拓くことが期待される¹⁷⁾。

3.2.2 社会への貢献

2009 年 3 月 3 日、iCeMS に同拠点の 4 つの研究室で開発される「次々と変化するメゾ構造体をナノ精度で調べるための画像化技術」を迅速に世界に提供して共同研究を募り、ユーザーとの共同作業によって、さらに先の方法論と応用法の開発を行う目的で、CeMI が設立された。楠見研究総括はその初代センター長を務めている。これは、本プロジェクト及びその前の ERATO 楠見膜組織能プロジェクトにおいて、楠見研究総括らが研究をリードしてきたメゾスケール構造の重要性が認識され、WPI-iCeMS の概念が形成され研究開始され、iCeMS のイメージングセンターの中核となる 1 分子技術と装置を提供している。このような研究活動は内外の研究者にとって、恩恵をもたらし、同分野の研究の進展に貢献している。

¹⁹⁾ 「永田紅助教、植田和光教授、楠見明弘教授ら、善玉コレステロール産生の初期段階の可視化に成功：動脈硬化症の予防・治療法の開発に期待[PNAS]

<http://www.iceems.kyoto-u.ac.jp/j/pr/2013/03/12-nr.html>

²⁰⁾ 「受容体 GPCR の 2 分子結合・解離の定量計測に成功」

http://www.iceems.kyoto-u.ac.jp/common/doc/pr/110208_NR_Kasai+Kusumi_JCB_j.pdf

3.2.3 マスコミによる注目

(i) 「Abbott A, *Nature*, 433, 680–682, 2005」 の news feature に「Cell biology: Hopping fences Hopping fences(Author Alison Abbott)」のタイトルで細胞膜の構造モデル「フェンス—ピケットモデル」の概要も含めて楠見総括の紹介記事が掲載された(日本語編集版「Abbott A, *Nature DIGEST*, 2, 18–21, 2005」にも、同じ記事が「壁を超えるタンパク質」というタイトルで掲載されている)

(ii) 2011年3月16日に入選作品発表があった「第52回科学技術映像祭」の中で、本プロジェクトの楠見チームとMayorチームの研究内容と成果を解説した作品「1分子で見る細胞膜の世界：国際共同研究『膜機構プロジェクト』の挑戦」が、研究開発部門で優秀賞を受賞した(企画：JST、製作：NHKグローバルメディアサービス)²¹⁾。

3.2.4 社会経済への波及のまとめと展望

本プロジェクトの研究成果は、直ちに医薬・医療等の応用分野にはつながらないが、「ラフト機構が関与する細胞膜シグナル伝達」や「細胞膜受容体 GPCR の2分子結合・解離の定量計測法」は、将来、医療への貢献が期待される。また、2009年3月、京都大学・物質-細胞統合システム拠点に「メゾバイオ1分子イメージングセンター」が設立され、楠見研究総括は本プロジェクトの研究成果を世界に向けて発信できる拠点の整備とその活躍が期待される。

²¹ <http://ppd.jsf.or.jp/filmfest/52/pdf/52pressrelease.pdf>

【引用文献】

- [1] Nicolson GL, “Discoveries Interview:Prof. Garth L. Nicolson on cellular membrane structure”, *Discoveries*, 1, e2, 2013 (<http://www.nleducation.co.uk/documents/interview-prof-nicolson-discov13.pdf>)
- [2] 岩波「生物学辞典第4版」、p519、p752、岩波書店、2005年
- [3] Singer SJ, Nicolson GL, “The fluid mosaic model of the structure of cell membranes”, *Science*, 175, 720–731, 1972
- [4] Kusumi A, Sako Y, Yamamoto M, “Confined lateral diffusion of membrane receptors as studied by single particle tracking (nanovid microscopy). Effects of calcium-induced differentiation in cultured epithelial cells”, *Biophys J*, 65, 2021–2040, 1993
- [5] Simons K, Ikonen E., “Functional rafts in cell membranes”, *Nature*, 387, 569–572, 1997
- [6] Fujiwara T, Ritchie K, Murakoshi H, Jacobson K, Kusumi A., “Phospholipids undergo hop diffusion in compartmentalized cell membrane”, *Cell Biol*, 157, 1071–1081, 2002
- [7] Ritchie K, Iino R, Fujiwara T, Murase K, Kusumi A, “The fence and picket structure of the plasma membrane of live cells as revealed by single molecule techniques (Review).”, *Mol Membr Biol*, 20, 13–18, 2003
- [8] Murase K, Fujiwara T, Umemura Y, Suzuki K, Iino R, Yamashita H, Saito M, Murakoshi H, Ritchie K, Kusumi A, “Ultrafine membrane compartments for molecular diffusion as revealed by single molecule techniques”, *Biophys J*, 86, 4075–4093, 2004
- [9] Marguet D, Lenne PF, Rigneault H, He HT, “Dynamics in the plasma membrane: how to combine fluidity and order”, *EMBO J*, 25, 3446–3457, 2006
- [10] London E, “How principles of domain formation in model membranes may explain ambiguities concerning lipid raft formation in cells”, *Biochim Biophys Acta*, 1746, 203–220, 2005
- [11] Edidin M, The state of lipid rafts: from model membranes to cells”, *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 32, 257–283, 2003
- [12] Simons K, Vaz WL, “Model systems, lipid rafts, and cell membranes”, *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 33, 269–295, 2004
- [13] Kusumi A, Nakada C, Ritchie K, Murase K, Suzuki K, Murakoshi H, Kasai RS, Kondo J, Fujiwara T, “Paradigm shift of the plasma membrane concept from the two-dimensional continuum fluid to the partitioned fluid: high-speed single-molecule tracking of membrane molecules.”, *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 34, 351–378, 2005
- [14] van Meer G, “Cellular lipidomics.”, *EMBO J*, 24, 3159–3165, 2005
- [15] 科学技術庁研究開発局・科学技術振興調整費「生体分子ナノ機構のダイナミズムの解明とその応用技術の開発に関する調査」成果報告書(平成3年度)
- [16] Nicolson GL, “Lipid replacement/antioxidant therapy as an adjunct supplement to reduce the adverse effects of cancer therapy and restore mitochondrial function”, *Pathol Oncol Res*, 11, 139–144, 2005
- [17] Koyama-Honda I, Ritchie K, Fujiwara T, Iino R, Murakoshi H, Kasai RS, Kusumi A, “Fluorescence imaging for monitoring the colocalization of two single molecules in living cells”, *Biophys J*, 88, 2126–2136, 2005
- [18] Umemura YM, Vrljic M, Nishimura SY, Fujiwara TK, Suzuki KG, Kusumi A, “Both MHC class II and its GPI-anchored form undergo hop diffusion as observed by single-molecule tracking”, *Biophys J*, 95, 435–450, 2008

- [19] Morone N, Fujiwara T, Murase K, Kasai RS, Ike H, Yuasa S, Usukura J, Kusumi A, “Three-dimensional reconstruction of the membrane skeleton at the plasma membrane interface by electron tomography”, *J Cell Biol*, 174, 851–862, 2006
- [20] Morone N, Nakada C, Umemura Y, Usukura J, Kusumi A, “Three-dimensional molecular architecture of the plasma-membrane-associated cytoskeleton as reconstructed by freeze-etch electron tomography.”, *Methods Cell Biol*, 88, 207–236, 2008
- [21] Kusumi A, Shirai YM, Koyama-Honda I, Suzuki KG, Fujiwara TK, “Hierarchical organization of the plasma membrane: investigations by single-molecule tracking vs. fluorescence correlation spectroscopy”, *FEBS Lett*, 584, 1814–1823, 2010
- [22] Kusumi A, Suzuki KG, Kasai RS, Ritchie K, Fujiwara TK, “Hierarchical mesoscale domain organization of the plasma membrane”, *Trends Biochem Sci*, 36, 604–615, 2011
- [23] Kusumi A, Fujiwara TK, Chadda R, Xie M, Tsunoyama TA, Kalay Z, Kasai RS, Suzuki KG, “Dynamic organizing principles of the plasma membrane that regulate signal transduction: commemorating the fortieth anniversary of Singer and Nicolson’s fluid-mosaic model.”, *Ann Rev Cell Dev Biol*, 28, 215–250, 2012
- [24] Kusumi A, Fujiwara TK, Morone N, Yoshida KJ, Chadda R, Xie M, Kasai RS, Suzuki KG, “Membrane mechanisms for signal transduction: the coupling of the meso-scale raft domains to membrane-skeleton-induced compartments and dynamic protein complexes”, *Semin Cell Dev Biol*, 23, 126–144, 2012
- [25] Suzuki KG, Kasai RS, Fujiwara TK, Kusumi A, “Single-molecule imaging of receptor-receptor interactions”, *Methods Cell Biol*, 117, 373–390, 2013
- [26] Kusumi A, Suzuki K, “Toward understanding the dynamics of membrane-raft-based molecular interactions”, *Biochim. Biophys. Acta*, 1746, 234–251, 2005
- [27] Suzuki KG, Fujiwara TK, Sanematsu F, Iino R, Edidin M, Kusumi A, “GPI-anchored receptor clusters transiently recruit Lyn and G alpha for temporary cluster immobilization and Lyn activation: single-molecule tracking study 1”, *J Cell Biol*, 177, 717–730, 2007
- [28] Suzuki KG, Fujiwara TK, Edidin M, Kusumi A, “Dynamic recruitment of phospholipase C gamma at transiently immobilized GPI-anchored receptor clusters induces IP3-Ca2+ signaling: single-molecule tracking study 2”, *J Cell Biol*, 177, 731–742, 2007
- [29] Tanaka KA, Suzuki KG, Shirai YM, Shibutani ST, Miyahara MS, Tsuboi H, Yahara M, Yoshimura A, Mayor S, Fujiwara TK, Kusumi A, “Membrane molecules mobile even after chemical fixation”, *Nat Methods*, 7, 865–866, 2010
- [30] Kasai RS, Suzuki KG, Prossnitz ER, Koyama-Honda I, Nakada C, Fujiwara TK, Kusumi A, “Full characterization of GPCR monomer-dimer dynamic equilibrium by single molecule imaging”, *J Cell Biol*, 192, 463–480, 2011
- [31] Nishimura H, Ritchie K, Kasai RS, Goto M, Morone N, Sugimura H, Tanaka K, Sase I, Yoshimura A, Nakano Y, Fujiwara TK, Kusumi A, “Biocompatible fluorescent silicon nanocrystals for single-molecule tracking and fluorescence imaging”, *J Cell Biol*, 202, 967–983, 2013
- [32] Hiramoto-Yamaki N, Tanaka KA, Suzuki KG, Hirosawa KM, Miyahara MS, Kalay Z, Tanaka K, Kasai RS, Kusumi A, Fujiwara TK, “Ultrafast diffusion of a fluorescent cholesterol analog in compartmentalized plasma membranes”, *Traffic*, 583–612, 2014

- [33] Shibata AC, Fujiwara TK, Chen L, Suzuki KG, Ishikawa Y, Nemoto YL, Miwa Y, Kalay Z, Chadda R, Naruse K, Kusumi A, “Archipelago architecture of the focal adhesion: membrane molecules freely enter and exit from the focal adhesion zone”, *Cytoskeleton*, 69, 380–392, 2012
- [34] Shibata AC, Chen LH, Nagai R, Ishidate F, Chadda R, Miwa Y, Naruse K, Shirai YM, Fujiwara TK, Kusumi A, “Rac1 recruitment to the archipelago structure of the focal adhesion through the fluid membrane as revealed by single-molecule analysis”, *Cytoskeleton*, 70, 161–177, 2013
- [35] Kusumi A, Tsunoyama TA, Hirosawa KM, Kasai RS, Fujiwara TK, “Tracking single molecules at work in living cells.”, *Nat Chem Biol*, 10, 524–532, 2014(review)
- [36] Kalay Z, Fujiwara TK, Kusumi A, . “Confining domains lead to reaction bursts: reaction kinetics in the plasma membrane”, *PLoS ONE*, 7, e32948, 2012
- [37] Kalay Z, Fujiwara TK, Otaka A, Kusumi A, “Lateral diffusion in a discrete fluid membrane with immobile particles”, *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 89, 022724, 2014
- [38] Suzuki KG, Kasai RS, Hirosawa KM, Nemoto YL, Ishibashi M, Miwa Y, Fujiwara TK, Kusumi A, “Transient GPI-anchored protein homodimers are units for raft organization and function”, *Nat Chem Biol*, 8, 774–783, 2012
- [39] Kasai RS, Kusumi A, “Single-molecule imaging revealed dynamic GPCR dimerization”, *Curr Opin Cell Biol*, 27, 78–86, 2014
- [40] Nagata KO, Nakada C, Kasai RS, Kusumi A, Ueda K, “ABCA1 dimer–monomer interconversion during HDL generation revealed by single-molecule imaging”, *Proc Natl Acad Sci USA*, 110, 5034–5039, 2013
- [41] Nicolson GL, “The Fluid-Mosaic Model of Membrane Structure: still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years”, *Biochim Biophys Acta*, 1838, 1451–1466, 2014
- [42] 鈴木健一、楠見明弘、“デジタルシグナル変換場としてはたらく誘導ラフトドメイン”
生物物理, 48, 320–324, 2008
- [43] 鈴木健一, “細胞膜脂質ラフトを介したシグナル伝達機構”, 生化学, 85, 34–37, 2013
- [44] Hannaoui S, Shim SV, Cheng YC, Corda E, Gilch S, “Cholesterol Balance in Prion Diseases and Alzheimer’s Disease”, *Viruses*, 6, 4505–4535, 2011
- [45] Cui HL, Guo B, Scicluna B, Coleman BM, Lawson VA, Ellett L, Meikle PJ, Bukrinsky M, Mukhamedova N, Sviridov D, Hill AF, “Prion infection impairs cholesterol metabolism in neuronal cells”, *J Biol Chem*, 289, 789–802, 2014
- [46] Rushworth JV, Hoope NM, “Lipid Rafts: Linking Alzheimer’s Amyloid- β Production, Aggregation, and Toxicity at Neuronal Membranes”, *International Journal of Alzheimer’s Disease*, 2011, 603052, 2011(<http://dx.doi.org/10.4061/2011/603052>)
- [47] Ono A, “Relationships between plasma membrane microdomains and HIV-1 assembly”, *Biol Cell*, 102, 335–350, 2011
- [48] Mariani C, Desdouits M, Favard C, Benaroch P, Muriaux DM, “Role of Gag and lipids during HIV-1 assembly in CD4(+) T cells and macrophages”, *frontiers in Microbiol*, 5, 312, 2014

戰略的創造研究推進事業
國際共同研究(ICORP)
追跡評価用資料

「量子スピン情報プロジェクト」
(2005.4～2010.3)

研究総括：樽茶 清悟

2015年10月

目次

要旨	1
プロジェクトの展開状況（まとめ図）.....	3
第1章 プロジェクトの概要.....	4
1.1 研究期間.....	4
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.....	4
1.2.1 科学技術の背景.....	4
1.2.2 社会の背景.....	4
1.3 プロジェクトのねらい.....	5
1.4 研究体制.....	5
1.5 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義.....	6
1.5.1 固体量子計算の物理と技術要素.....	6
1.5.2 結合系の電子相関・コヒーレンスの物理.....	9
1.5.3 量子情報の転写・移送の物理と技術.....	16
1.6 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.....	18
1.6.1 研究交流	18
1.6.2 研究者の交流.....	20
1.6.3 国際共同研究の意義と効果.....	20
第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況.....	21
2.1 各研究テーマの現在の状況.....	21
2.1.1 調査方法	21
2.1.2 競争的研究資金の獲得状況.....	22
2.1.3 論文の発表状況.....	24
2.1.4 特許の出願・登録状況.....	30
2.1.5 招待講演	30
2.1.6 各研究テーマの現在の状況のまとめ.....	31
2.2 プロジェクト参加研究者の活動状況.....	37
2.3 プロジェクト終了後の研究交流.....	37
2.4 海外研究総括の本プロジェクトに参加した意義と効果に関するコメント	37
2.5 2章のまとめ	38
第3章 プロジェクトの成果の波及と展望.....	39
3.1 科学技術への波及と展望.....	39
3.1.1 半導体量子ドットによる量子情報デバイス実現への進展.....	39
3.1.2 量子ドットにおける多体強相関物理への理解.....	40
3.1.3 量子細線を使った新たな手法開発.....	40
3.1.4 科学技術への波及のまとめと展望.....	40
3.2 社会経済への波及と展望.....	41
3.2.1 量子コンピュータ.....	42
3.2.2 量子中継器による量子暗号通信網.....	43
3.2.3 量子シミュレータ.....	44

3.2.4 社会経済への波及のまとめと展望.....	44
【引用文献】	46

要旨

1998 年に研究総括は自身の開発した半導体量子ドットが人工原子の性質を持つことを、フント則の発見等を通じて明らかにした。それらの成果を基に 2000–2005 年の ERATO「多体相関場プロジェクト）において、半導体量子ドット、半導体量子細線の多体効果とスピン相関、量子コヒーレンスなど、多彩な相関現象の解明と制御の研究を行うとともに、量子情報処理への応用を意識した研究を行った。その結果、縦型 2 重量子ドットでのパウリのスピン・ブロッケード現象や単一電子スピンの読み出し技術、量子ドットでの近藤効果、人工分子(2 重量子ドット)、スピン・ブロッケードの下での電子スピンと核スピンの相互作用等の成果を挙げた。

一方、ノイマン型の現在のコンピュータの限界を超える夢の計算機として量子情報処理という概念が作り出された当時¹⁾は本当に実現の可能性を信じる人は少なかった。しかし、量子情報処理によって、一般にインターネット等の通信で広く使われている暗号技術である素数因数分解が容易に計算できてしまうアルゴリズムが発表された^{2), [3]}後、実際に量子情報処理の効果が広く認識され、急速に研究が発展してきた。本プロジェクトが開始された頃には、様々な量子による量子演算の原理的な試みが一段落し、実用化を目指した研究が行われるようになってきた。実用的に優れた固体材料による量子ビットとして、超伝導量子ビットを使った方式とともに、半導体量子ビットを使った方式が注目され、前述の ERATO の成果を基にスタートした SORST（「人工原子・分子のスピン」プロジェクト）を引き継ぐ形で国際共同研究 ICORP としてスタートした。

本プロジェクトは、古くから研究総括の協力者であったオランダのデルフト工科大学教授 Kowenhoven と、理論家のイスのバーゼル大学教授の Loss との国際共同研究による ICORP プロジェクトとして 2005 年 4 月に始まり 2010 年 3 月に終了した。目標として、①半導体量子ドットを使った量子情報処理を実現するために、その基幹技術を開発することと②半導体量子ドット、量子細線の結合系の電子相関と量子コヒーレンスの探求を目的とした。その結果、Science(2 報)、Phys. Rev. Lett(11 報)、Appl. Phys. Lett(7 報)を含む 64 報の論文が発表された。累積被引用件数が最も多いのは半導体量子ドットにおける世界的な研究者との共著によるレビュー論文である(915 件)。その他の論文も累積で 100 件近くの被引用件数があり、注目度が高い。その主な成果は以下のとおりである。

- (i) 半導体量子ドットによる量子情報処理に繋がる基幹技術を開発した。特に、2 重量子ドットにおける量子もつれ状態の実現、傾斜磁場による個別電子スピンの回転制御技術と読み出し技術、量子ドットによる核スピン制御等に大きな成果があった。
- (ii) 量子結合系の電子相関とコヒーレンスの研究において、並列 2 重量子ドットにおけるアハラノフ・ボーム効果の観測、InAs 系の量子ドットにおける近藤効果の観測、InAs 系の量子ドットにおける超伝導電極による超伝導状態の研究等に大きな成果があった。量子細線結合の研究においては、量子細線によるウィグナー結晶の形成

¹ 量子情報処理は、1985 年にオックスフォード大学教授デビッド・ドイチュによって基本的な理論が提唱された。

² 量子情報処理による素数の因数分解アルゴリズムは 1994 年に Shor によって開発された。

とそれに伴う負のクーロンドラッグ現象の観測、2本の平行量子細線を使った飛行量子ビットの実現等に成果があった。

(iii) 量子情報の転写・移送の物理と技術においては、単一光子－単一電子情報交換を目的とする、量子ドットによる単一光子の検出、光子偏光から電子スピニへのインコヒーレントな転写実現等に成果があった。

これらの成果は主に、最先端研究開発支援プログラム(FIRST：量子情報プロジェクト)や科研費基盤研究(S)(2007-2012量子ドット・細線の量子コヒーレンスの検出と制御)に引き継がれ、その後は科研費基盤研究(S)(2014-2019 量子対の空間制御による新規固体電子物性の研究)に引き継がれ、研究が継続した。プロジェクト終了後現在までの成果を以下にまとめた。

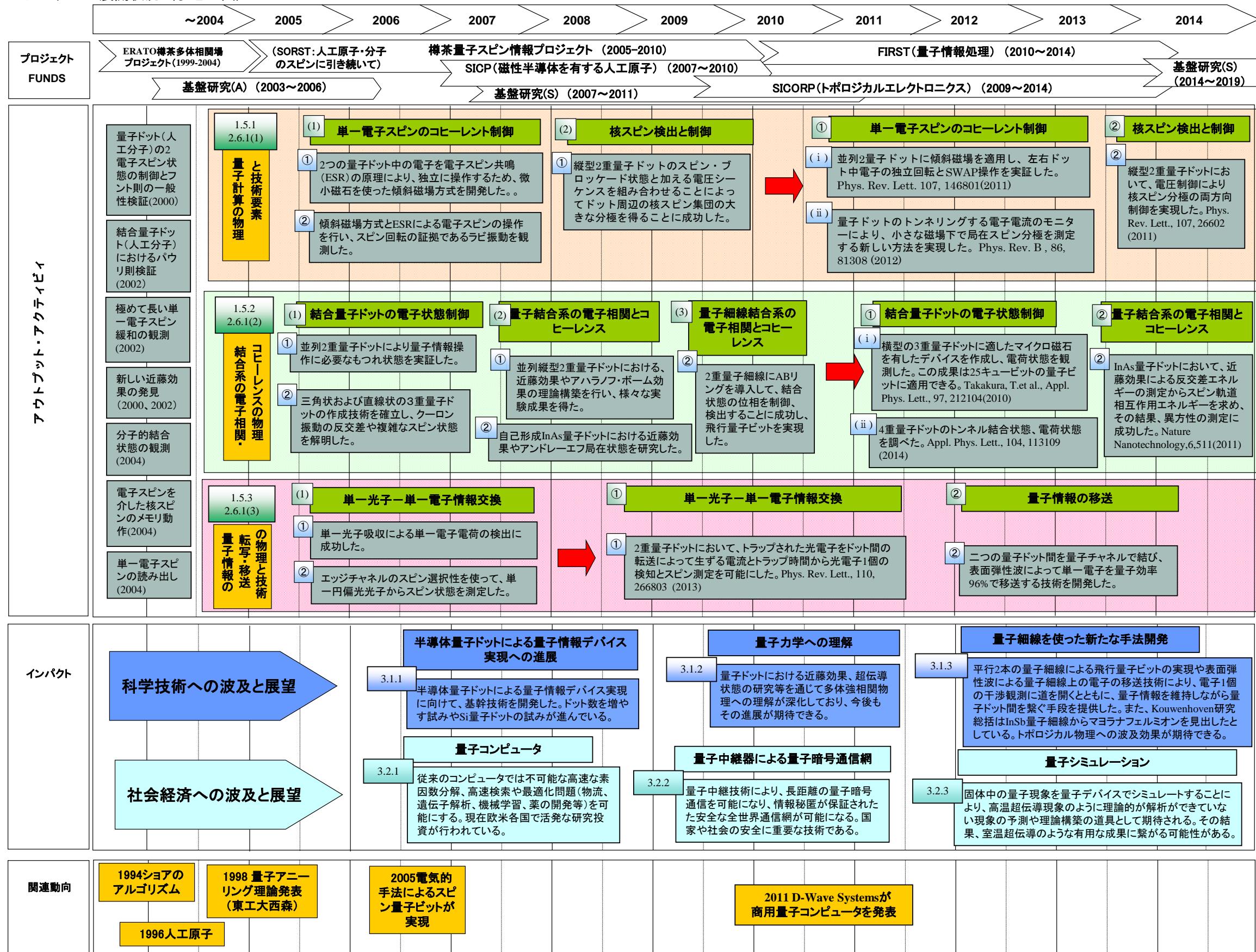
- (i) 半導体量子ドットによる量子情報処理については、量子情報の交換操作(SWAP操作)を含み、2重量子ドットにより個別電子の回転操作、読み出し操作等、一連の量子情報操作を実現した。量子ドット印加電圧の制御のみで両方向に核スピンを分極させる技術を開発した。
- (ii) 量子結合系の電子相関とコヒーレンスの研究において、3重量子ドットへの傾斜磁場の適用や横一列の4重量子ドットの検討が行われた。InAs量子ドットにおける近藤効果を使った反結合エネルギーの見積もりによるスピン軌道相互作用の研究等が行われた。
- (iii) 量子情報の転写・移送の物理と技術においては、単一光子の偏光を単一電子のスピニへ転写するために2重量子ドットを用いた方法が開発され、トラップされた電子が隣のドットへ移る時間遅れからスピン方向を区別する手法を開発した。また、表面弾性波を使って量子細線の中を単一電子だけを移送する技術を実現した。

これらの研究成果の結果、半導体量子ドットによる量子情報処理の基幹技術が揃った。量子ドットの数を増やし、実際の量子シミュレーションや量子中継技術を開発する段階へと進んだ。今後、革新的研究開発推進プログラム(ImPACT)の中で量子シミュレーションの研究が、理研の中で量子中継デバイスの研究が予定されている。

科学技術への波及効果として、①半導体量子ドットによる量子情報処理実現に1歩近づき、量子中継デバイスや量子シミュレーション等の10個～数十個のデバイスをねらえる段階になった。②量子ドット内の少数電子が引き起こす多体強相関現象の解析から複雑で難しい多体強相関物理の理解が進んだ。③半導体量子細線による単一電子移送技術は半導体の中に量子情報のネットワーク構築を可能にする。

本プロジェクトの究極の目標である量子コンピュータは、国家や社会に大きな影響を与えることが予想されており、各国で多額の研究開発投資がなされている。中間目標の量子中継器が、実現すると量子コンピュータによっても破られない通信(100km以上の長距離通信)実現する。もう一つの中間目標である量子シミュレータの実現により、高温超伝導のような従来の物理では理論解明できない多体強相関物理への突破口を開くことが期待できる。学問的にも社会的にも、大きな波及効果が期待できる。

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

1.1 研究期間

2005年4月～2010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

1.2.1 科学技術の背景

1970年の量子井戸構造や半導体超格子の研究に端を発し、分子線エピタキシー(MBE)や有機金属気相成長(MOCVD)などの薄膜成長技術の急速な発展とともに、半導体量子ドットや半導体電子細線の作成が可能になった。これらの素子は0次元電子系(量子ドット)(人工原子など)、1次元電子系(量子細線)として、フェルミ粒子である電子の相關現象やコヒーレント性を研究する有力な手段となった。

研究総括は1996年半導体量子ドットがフント則を満たし、あたかも人工の原子のように振る舞うことを示した。そして2000～2005年のERATO「多体相関場プロジェクト」において、巨視的秩序構造を舞台として、いわゆる“強相關系”的多体効果の解明や、さまざまな量子力学的基本仮説の検証や新しい粒子相關現象の発見、そしてこれらの成果をもとに、コヒーレント状態を利用した量子情報処理のための新しいデバイス概念の創出なども目標とした研究が行われた。その結果、量子ドット中の電子の個数を静電ポテンシャルの制御により正確に制御できる技術(クーロン・ブロックード)を使って、縦型2重量子ドットにより、パウリのスピン則によるスピン・ブロックード現象を発見し^[1]、スピン交換結合制御や単一電子スピンの読み出し実験に成功し、電子スピンを使った量子情報処理実現への道を開いた。さらに、量子ドット中の電子スピンのコヒーレンス時間が長いことが分かり、量子情報処理に適していることが分かった^[2]。これら量子ドット中の電子スピンを利用した制御の基礎的技術を手に入れると同時に、量子ドット、量子細線などの低次元物理、すなわち多体相関効果である近藤効果や朝永-ラッティンジャー液体³⁾に関与する1次元相互作用等の研究を展開した。

量子情報処理については、1980年代に量子を使った量子チューリングマシンが定義され、量子回路がドイッチュによって考案された。その後、1990年代には万能量子チューリングマシンと量子フーリエ変換のアルゴリズムが考案され、1994年に因数分解を効率的に行うショアのアルゴリズムが発表された^[3]。大きな数の因数を求める困難性に基づく公開鍵暗号がこのアルゴリズムを使った量子コンピュータによって短い時間で解けることが明らかになり、それをきっかけに研究が盛んになった。量子コンピュータに使われる量子として様々な量子を使うことができ、量子情報通信には光子の偏光が、量子演算には半導体量子ドット中の電子スピンと超伝導量子が有力とされている。

量子情報処理の実現を究極の目標としながら、ERATOの成果をすべて受け継いで半導体量子ドットによる量子情報処理の基幹技術の開発と半導体低次元構造の物理を追求したのが本プロジェクトである。

1.2.2 社会の背景

量子コンピュータはそのアイディアが生まれた1980年代から10年位は科学的興味が中心であった。このような状況が変わったのは、公開鍵暗号がショアのアルゴリズムを使った量子コンピュータにより解読される可能性が指摘されたことからである。すなわち、量子コンピュータが社会に大きな影響を及ぼすことが具体的に明らかになり、研究者のみならず社会の関心を引いた。一方、シリコンを中心とした半導体の微細化が限度に近づいており、コンピュータチップを代表とするLSIデバイスの集積度と高速化の限界が見えてき

³ 朝永-ラッティンジャー液体：一次元伝導体における相互作用する多粒子電子系(または他のフェルミ粒子系)における量子液体である。この模型を朝永-ラッティンジャー模型と呼ぶ。

た。そのため、この頃開発されるスーパーコンピュータは並列コンピュータの思想で設計されている。このような背景の下、量子コンピュータの研究に研究投資が配分されるようになった。例えば、米国国防総省高等研究計画局(DARPA)は2001年より「Microelectronic Device Technology」プロジェクトの下で、「Beyond Silicon」と題して、量子コンピュータを含む一連の次世代技術の研究開発を開始し、2002年には「Beyond Silicon」をプロジェクトに格上げしている。「Beyond Silicon」プロジェクトのテーマ中で量子コンピュータ、量子通信技術に直接関連するのは「The Quantum Information Science and Technology」で、2001年、2002年、2003年、2004年の予算実績はそれぞれ約14.3M\$(14億円)、15.4M\$(15億円)、20.7M\$(21億円)、27.3M\$(27億円)であった⁴⁾。ヨーロッパや日本でも同じように量子コンピュータ研究への研究投資が行われ、世界中の研究が進展した。その結果、量子通信による鍵配達の製品が発表されたり⁵⁾、アニール方式の量子コンピュータの開発で有名なD-Wave Systems社(カナダ)が1998年に設立されたりしている。

1.3 プロジェクトのねらい

本プロジェクトはERATO「多体相関場プロジェクト」以来の研究テーマを継続、発展させ、量子ドットのスピンを用いた固体量子計算の物理と技術を研究・開発することを第1の目標とした。具体的には、電子スピンや核スピンの量子ビット、量子ゲートを実現し、スピノンを用いた量子情報処理の性能と将来性を追求する。さらに、単一光子から電子スピン、単一電子スピンから核スピンへの情報転写、固体量子情報を移送する飛行量子ビットの開発を目指す。

さらに、第2の目標として、より多彩な「電子相関と量子コヒーレンスの物理」を探求することを目標とした。具体的には、多重結合ドットを用いて分子類似の量子現象や分子にはできない結合状態、量子状態を制御、検出することである。また、新しい複合的な結合系を開発し、近藤効果やアハラノフ・ボーム(AB)効果、超伝導効果などの量子現象を解明することもねらいとした。

1.4 研究体制

本プロジェクトは主に、以下の国内3グループ、海外2グループで運営された。さらに、理化学研究所や東北大学との共同研究も行われた。各グループの研究は、国内は東京大学樽茶研究室、NTT厚木研究開発センター、海外はデルフト工科大学、バーゼル大学で行われた。

⁴ DARPA ホームページ

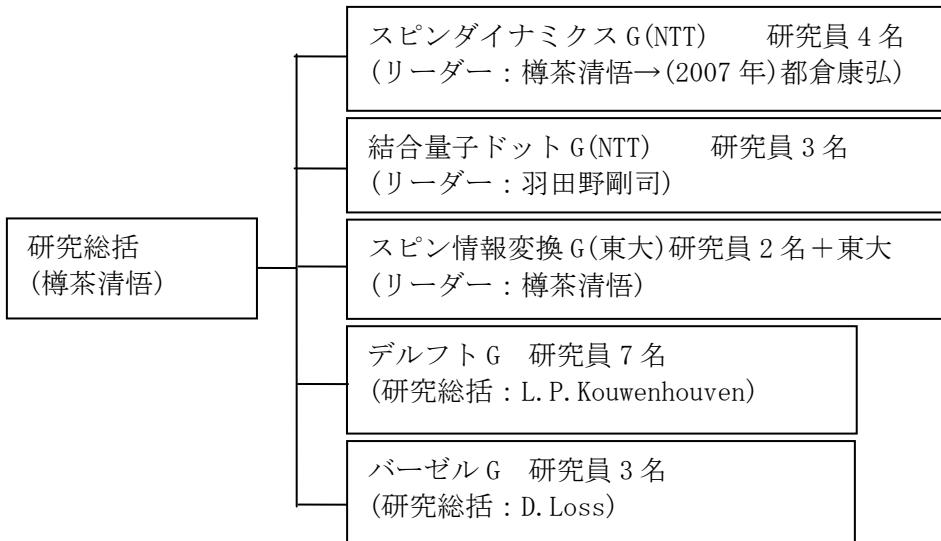
<http://www.darpa.mil/about-us/budget>

科学技術動向 2002年4月号

<http://data.nistep.go.jp/dspace/bitstream/11035/1399/1/NISTEP-STT013-19.pdf>

⁵ 量子暗号通信装置の日本上陸を知らせるニュース

<http://ipro.nikkeibp.co.jp/members/NNW/NETHOT/20040319/1/>



1.5 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義

本プロジェクトは①量子コンピュータの実現を究極のターゲットとして、半導体量子ドットによる情報処理のための基礎となる物理を研究し、要素技術を開発とすること、②量子細線や量子ドット結合系を舞台として電子相関と量子コヒーレンスの物理を探求することを目標に研究が行われた。プロジェクト終了時点で量子情報処理の多くの要素技術が開発され、内閣府の最先端研究開発支援プログラム(FIRST)に繋がった。一方、量子細線や量子ドット結合系の研究成果は科研費(新学術領域研究「半導体ナノ集積構造による量子情報制御・観測・伝送に関する研究」)に繋がり、研究が継続した。

1.5.1 固体量子計算の物理と技術要素

量子計算に求められる量子ビットの実現に向けては、拡張性のある量子ビットの実現、デコヒーレンスの制御、読み出しの高性能化、論理演算のゲート操作、などが重要な要素技術として考えられている。研究総括による前 ERATO 多体相関場プロジェクトにより、半導体量子ドット上の電子スピントを量子とする研究が行われ、電子スピントの読み出しに成功した。本プロジェクトでは、量子ドット方式による量子情報処理に必要な、単一電子のスピント制御など、多くの要素技術が開発された。さらに、単一電子と核スピントとの相互作用が研究され、電圧制御のみで核スピント集団の大きな分極を起こすことができた。

さらに、核スピントによるデコヒーレンス問題に関するバーゼル大学のグループとの理論面での研究や電荷雑音抑制の詳細なメカニズムに関するデルフト工科大学のグループとの研究に成果があった。

(1) 単一電子スピントのコヒーレント制御

量子ビットの演算と量子状態の読み出しの研究が行われ、次の成果を挙げた。

①新しい微小磁石を利用した電場誘起スピント検出・操作

電子スピントを量子ビットとする場合、スピントの上向き、下向きがもつれ合った状態、すなわちスピントが上下軸から傾いた状態を自由に作り出すことが必要である。スピントの方向を制御する技術の一つは、電子スピント共鳴(ESR)である。外部磁場に対して適当な周波数の電磁場を与えて電子スピント共鳴を起こし、スピントの方向を制御することができる。外部磁場にコイルを用いる方法が考案されたが、量子ドットに対して適用するには、サイズや発熱等の問題で困難であった。この課題に対して、強磁性体により量子ドットの各ドットに異なる磁界を与える傾斜磁場の方式を開発し^{[4], [5]}、量子ドット中の電子スピント制御技術としての基礎を築いた。

原理は以下の通りである。図 1-1(b) [6]において、外部磁場と強磁性体 M によって作られる磁場は、図 1-1(c)に示すように左右の量子ドットに対して x 方向に強さが異なる傾斜磁場を作る。その磁場と電極に加えた交流電界により ESR を実現した。交流電界の周波数を ESR の起こる周波数とし、その電界の強度と印加時間によって電子スピンを任意の角度まで(最大 π)傾けることができる。傾斜磁場により各量子ドットが感じる磁場の強さが異なり、その結果共鳴周波数が異なる。実際に、加える電磁界の周波数を変え、連続的な高周波電圧を電極に印加して電子スピン共鳴による電子のスピン制御とその結果の読み出しを実現した^[6]。図 1-1(d)はスピン・ブロックード(SB)を使った読み出しの模式図である。

②ラビ振動の観測

初期化で SB 状態にし、その後 ESR によりどちらかのドットのスピンを回転させると SB 状態が解消され、電流が観測される。この方法によって、スピン回転の証拠であるラビ振動も観測した^[7]。図 1-2 は観測の模式図である。初期化において、SB 状態にした後、静電ポテンシャルにより電子が量子ドットに保持される状態(クーロン・ブロッケード状態)になるよう電極電圧を調整し、その後マイクロ波を τ_b 時間照射し ESR により量子ドット内の片方の電子スピン傾ける。電子スピンの傾きが生じることにより、SB 状態が解けて電流が観測される。マイクロ波バーストの照射時間 τ_b によりスピンの傾きがラビ振動を生じる。それに伴い、 τ_b に依存して振動する出力を得ることができる(図 1-3(a))。この振動は左右の電子が感じる傾斜磁場が異なるため、磁場を掃引すると ESR による二つの電流振動として観測される(図 1-3(b))。これらの結果は、傾斜磁場により各々の量子ドットのスピンを独立に回転できることを示している。

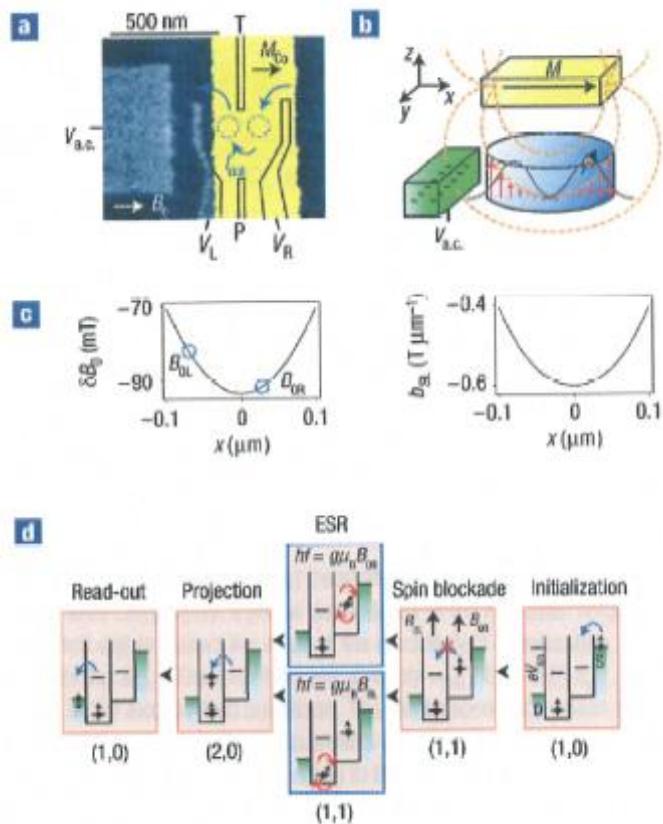


図 1-1 半導体量子ドットに加わる傾斜磁場とスピンの読み出し

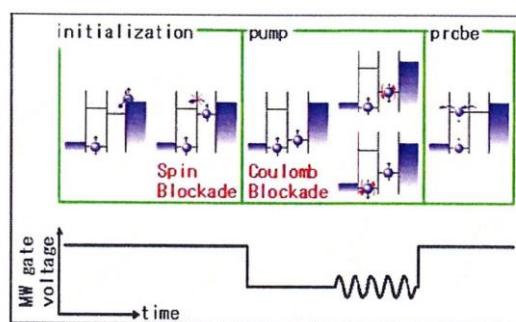


図 1-2 実験の概要と加える電圧・信号

⁶ スピン・ブロッケード：量子ドットに上または下向きスピンの電子 1 個が存在した場合、パウリの原理により同じ向きのスピン電子がこの量子ドットに入れない状況を表す用語

その他、二つの量子情報を交換する操作(SWAP 操作)について、1998 年に共同研究者であるバーゼル大学の Loss 教授は、2 重量子ドットにおいて、SWAP 操作とスピンの回転を通じて、量子操作に必要な制御 NOT ゲート(CNOT)を実現する方法を理論的に導いた^[8]。電極電圧により交換エネルギーを調節して、ラビ振動を測定することによって、スピンの SWAP 操作(もつれ制御)を示すことを計画し、その実験は本プロジェクト後に行われ、その結果を 2.1.6(1)①(i)に示した。

(2) 核スピン検出と制御

量子ドット中の電子スピンとホスト原子の核スピンの相互作用は、電子スピンのコヒーレンス時間に大きく影響を与えていていることが分かっている。一方、核スピン集団と電子集団の相互作用の研究は様々行われてきたが、単一電子と核スピン集団の相互作用は全く分かっていなかった。この相互作用は、半導体量子ドットによる単一電子のスピンと核スpin集団の相互作用の研究によって初めて理解された。この研究は物理的研究としても、電子スピンのコヒーレンス改善への課題を理解する点においても意義のある研究であった。

縦型 2 重量子ドット(VDQD)は、電極電圧によって様々な個数の電子を各ドットに入れることができる。2 個の電子の場合、各電子はスピンが反平行になる 1 重項(S)状態と平行になる 3 重項(T)状態がある。磁場の下で、各ドットに 1 個ずつ電子が配置された状況でスピン・ブロックード(SB)が生じる。この時、2 つの電子のスピンは平行、すなわち 3 重項状態である。磁場 B がある場合、3 重項状態はゼーマン分裂を起こし、 T^+ と T^- の準位が生じ、1 重項のエネルギー準位と交差が生じる。従来の研究によって、交差の点で核スピンとの相互作用により、 T の平行スピンから反平行スピンへの散乱が起こり、SB 状態が壊れて電流が流れることが分かっている(図 1-4(a)(b))。

本プロジェクトの中で、縦型 2 重量子ドット VDQD 中の電子スピンと核スピン集団の関係が詳細に調べられた。

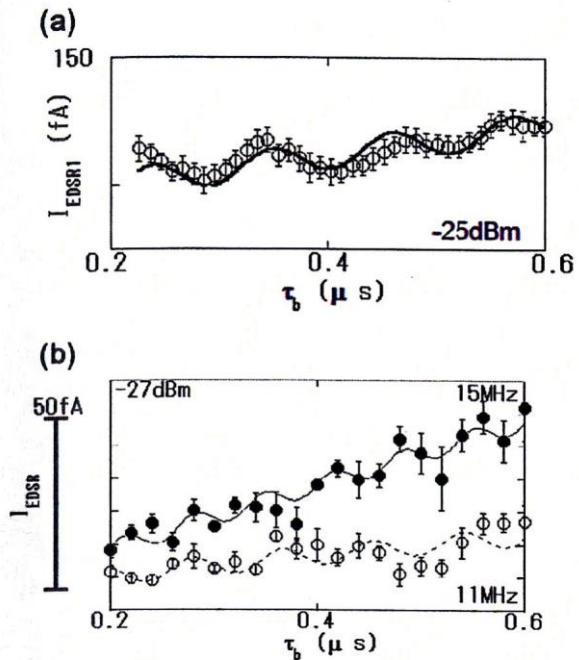


図 1-3 マイクロ波によるスピン回転
(a)マイクロ波バースト時間に対する検出電流
(b)2 つの検出ピークのバースト時間依存性

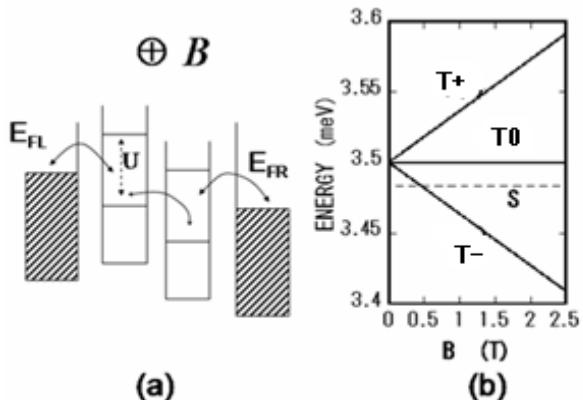


図 1-4 2 重量子ドットの磁場の下での電子の運動とエネルギー準位の模式図。S と T^- の交差する辺りで核スピンとの相互作用が強く起こる。

VDQD の SB 状態のリーク電流と核スピノン集団の関係において、上記の交差点付近で核スピノン集団の影響により平行スピノンが反平行スピノンへと反転する時、電子のスピノン角運動量が $+1 \rightarrow 0$ へと変化する。この結果、核スピノン集団を含めた全角運動量の保存則から核スピノン集団の角運動量は、 $0 \rightarrow +1$ へと変化する^[9]。

この原理により、以下のように核スピノン分極の電気的制御に成功した。図 1-5 は磁場を固定し、VDQD のソース・ドレイン電圧を変化させた時のエネルギーレベルを示しているゼーマン分裂した 3 重項 T- と 1 重項 S(1, 1) のエネルギーが交差する時(図 1-5 の○部分)において、電子スピノンと核スピノン集団の相互作用が

強く起り、電子スピノンの散乱が起き、SB 状態が解除されトンネル電流が流れる。すなわち、電子のスピノンが反転することによって核スピノン集団の全角運動量が 1 つ増大し、このプロセスが継続することにより核スピノン集団の角運動量を継続的に 1 ずつ増大させることができる。その結果、核スピノン集団の大きな分極率約 40%を得ることができた。また 100% の分極率を得るためのドット間の結合条件を理論的に求めることができた^[10]。すなわち、量子ドットに加える電圧により、量子ドット周辺の約 10^5 個の核スピノン集団のスピノン方向を大きく制御できた。

1.5.2 結合系の電子相関・コヒーレンスの物理

複数の量子ドット、量子ドットと量子細線など、結合系の電子相関・コヒーレンスは、量子ドットの数を増やす場合や量子細線による電子の移送等に重要な研究課題である。これらの課題について、結合量子ドットのもつれ状態の実現と制御、3 重量子ドットの作成と電子状態の観察、2 重量子ドットの様々な物理現象の測定、量子細線によるウィグナー結晶化の検証等、大きな進展があった。

(1) 結合量子ドットの電子状態制御

①並列結合 2 重量子ドットによる電子もつれ状態の実現

並列結合型の 2 重量子ドットでは、2 つのドットの電子数をクーロン・ブロッケードにより自由に制御できる。それぞれの量子ドットの電子数を変化させる時に生じるクーロン反発力とトンネル反発力によって生じる反交差⁷⁾の領域が存在する。さらにその現象を解析すると、図 1-6⁸⁾に示すように、矢印の方向へゲート電圧を変化させると 1 つのドットに電子が局在した領域から両方のドットに電子が広がって非局在した状態を経由して、もう一つのドットに電子が

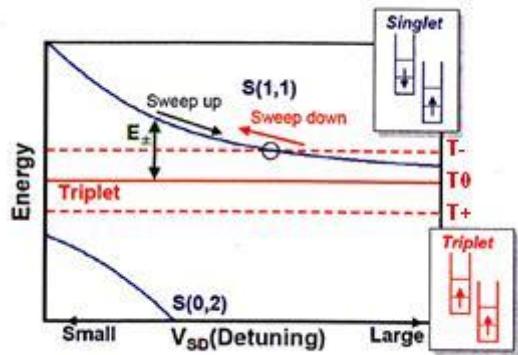


図 1-5 磁場を固定した時、ソース・ドレイン電圧に対する電子のエネルギーレベルの模式図。3 重量項状態(赤色)T0 は磁場により T- と T+ に分裂する。

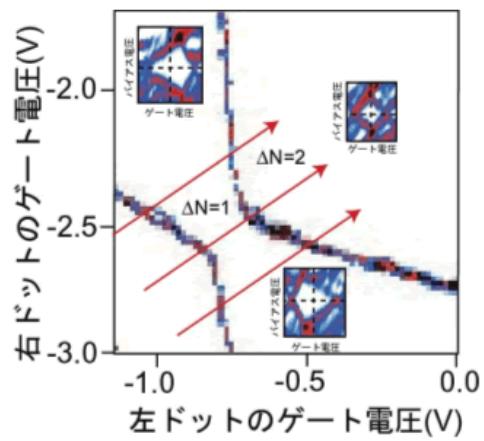


図 1-6 2 重量子ドットの反交差領域における電子数の変化とその制御

⁷⁾ 反交差：交差するかに見える線が交差せずに離れる图形を反交差と呼ぶ。図 1-6 の 3 本の矢印付近が反交差の領域である。この図でクーロン反発力とトンネル反発力が反交差の原因である。

⁸⁾ 図 1-7 : 科学技術振興機構報 183 号より

局在する状態へ変化することが分かった^[11]。2 個の電子はそれぞれのドットに分かれて存在しているが、電子のスピン交換相互作用と呼ばれる量子力学的結合を保っている。この「電子は分かれて存在しているが、量子力学的結合を保っている状態」(「Heitler-London 状態」)(図 1-7⁹⁾)を実現することによって、二つのドットのスピンは量子もつれ状態になり、量子計算に必須な量子ビットの制御を可能にする。

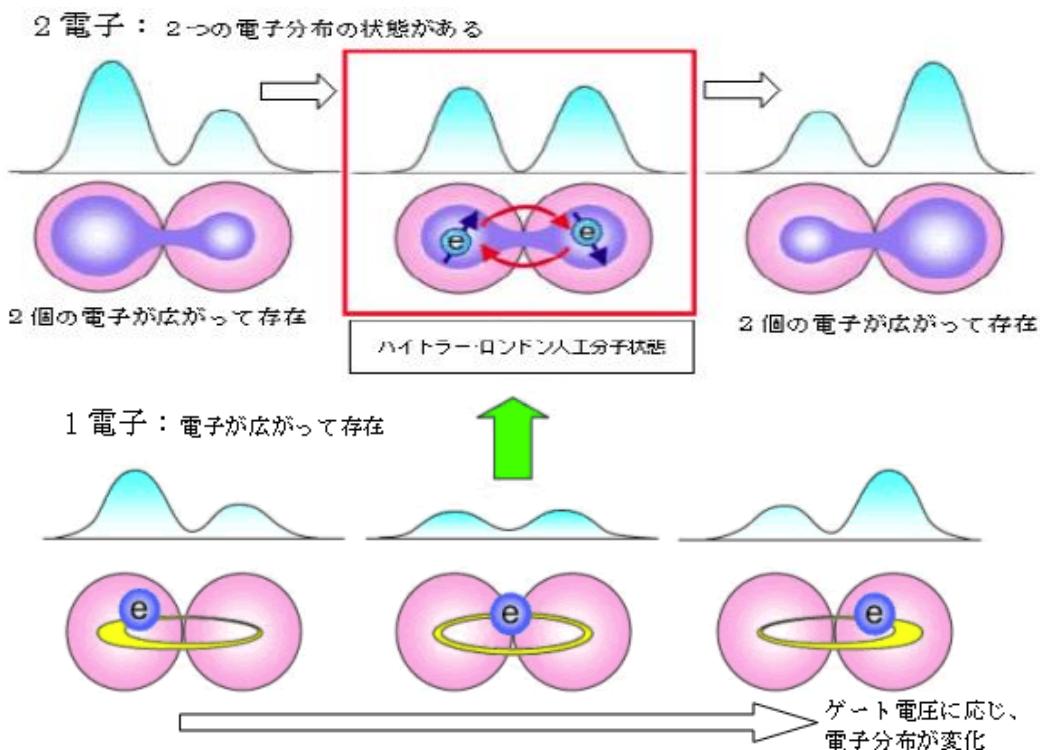


図 1-7 二つの量子ドットの電子状態を模式的に示した。2 電子では各ドットに 1 個ずつ配置され、かつ、スピンの結合は保たれ、もつれ状態にある。

②3 重量子ドットにおける電子状態の研究

さらに、より自由度の大きい 3 重量子ドットの研究を進めた。研究は GaAs の縦型量子ドットの三角形配置や横一列配置、自己形成 GaInAs の 3 重量子ドット、GaAs の縦型 3 重量子ドットなど、各種 3 重量子ドットの研究が行われた。ここでは今後ドット数を増やすのが容易な横一列配置の 3 重結合縦型量子ドットの研究について詳しく述べる。

図 1-8(a) (b) は、横に 3 つの量子ドットを並べた 3 重結合縦型量子ドットの概略図と SEM 写真である。細い金属がついたソース電極から、横に並んだ柱状物の台(mesa)へ電流が流れ、ドレイン電極へ流れ込む並列 3 重量子ドットが形成されている(図 1-8(c))。それぞれの柱状物には、各々 1 つずつの量子ドットが形成され、ゲート電極 G_1 、 G_2 (G_2')、 G_3 が付けられており、ゲート電圧を加える事で、ドット内のポテンシャルを調節することができる。2 つのゲート電圧を変化させることにより電荷状態安定図を測定し、そのエネルギー状態を測定した^[12]。図 1-8(d) はクーロン振動のゲート電圧依存性である。図 1-8(d) にクーロン振動列が 3 種類確認できることから 3 重量子ドットが形成されていること、各々のクーロン・ブロックード領域での各々のドット数の電子数(図 1-8(e))、さらに単一電子でのクーロン振動の反交差(図 1-8(d) の点線の楕円部分)から隣り合う 2 つの量子ドット間のトンネル結合が確認される。図 1-8(e) の領域(1, 1, 0)と(0, 1, 1)の間の反交差が小さいことから、2

⁹ 図 1-7 : 科学技術振興機構報 183 号より

つのクーロンブロケード領域の境界では、領域(1, 1, 0)と(0, 1, 1)における電子状態が共鳴するような「共鳴混成体」と似たような状態が得られた。共鳴混成体はベンゼン等の分子結合で見出された状態であり、多重結合量子ドットにおいても分子的な結合状態が起きることを示した。さらに、共鳴混成体はトポロジカルな量子ビットの候補としても知られており^[13]、多重半導体量子ドットによるトポロジカル量子ビットの可能性を示した。本プロジェクト終了後、詳細な解析と実験が行われ論文にまとめられた^[14]。

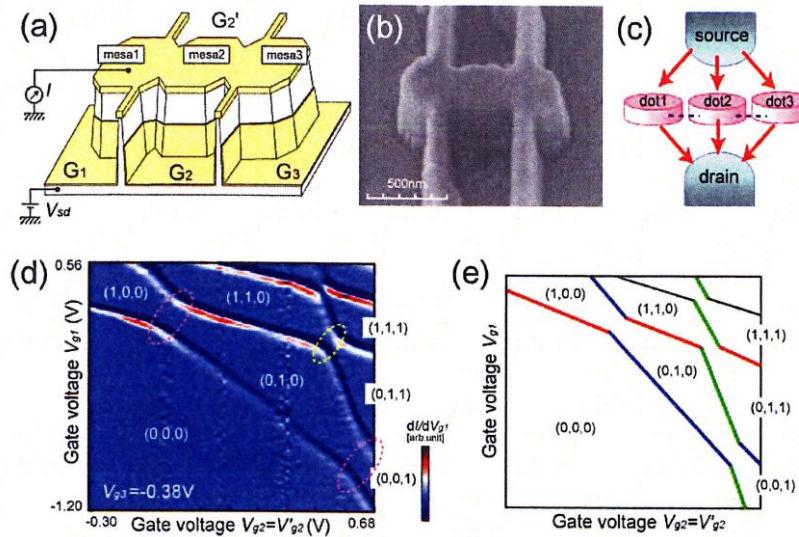


図 1-8 (a)横一列 3 重ドットの模式図 (b)SEM 写真
(c)電流の流れ (d)得られた電荷状態安定図 (e)その模式図

(2) 量子結合系の電子相関とコヒーレンス

量子ドット系はドット内に理想的な離散準位を持ち、そこに電子を自由に配置できる。そのため電子 1 個と電極の電子との相互作用が観測できる利点があり、その系を使って固体物理の重要な研究対象である多体相関現象としての近藤効果や超伝導現象を研究した。電極電子のスピンと量子ドットの電子スピンの相互作用によって生じる近藤効果において、量子ドットの状態(スピン状態や縮退構造、電極との結合度、系の対称性等)による近藤効果の変化は物理的に興味ある研究対象である。また、量子ドットからの超伝導電極へ伝導現象に起こる物理も重要な研究テーマである。

ここでは、多体相関現象の近藤効果そのもの、近藤効果と超伝導、強磁性のような相関状態同志の競合現象を研究対象として、ドット間の結合の仕方、及びドット形状、接合電極の種類(超伝導、強磁性など)をパラメータとして、電子相関とコヒーレンスの物理を調べた。①縦型 2 重量子ドット、及び並列 2 重量子ドットのコヒーレント結合効果、②ハイブリッド電極構造(量子ドット／超伝導、あるいは強磁性電極の接合)の物理について、以下に述べる。

①縦型 2 重量子ドット、及び並列 2 重量子ドットのコヒーレント結合効果

並列結合縦型 2 重量子ドットはドット間の結合をゲート電圧によってバイアス電圧と独立に制御できるので 2 準位系の量子力学的結合を調べるために適している。この系ではドット間の直接トンネル結合だけでは

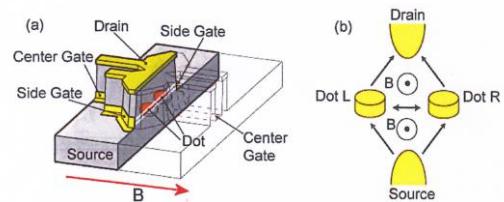


図 1-9 (a)並列 2 重量子ドットの構造
(b)電極とドット間をトンネルする経路の模式図

なく、電極を介したドット間の間接結合も重要になってくる。間接結合で生じるアハラノフ・ボーム(AB)効果は量子力学的な干渉効果やコヒーレンスと関係しており、理論的にも実験的にもその深い理解が必要である。図1-9(a)は並列2重量子ドットの模式図、(b)は電流の流れである。電極で囲まれた面積に、磁束が作用して現れるAB効果を研究した。図1-10(a)はこの系の電荷状態図であり、(b)はその時の結合状態(Bonding State)、反結合状態(Antibonding State)、2電子基底状態(2-electron State)を示している。これらの状態図を基にドット間のコヒーレント間接結合がAB振動の周期及び位相に与える影響を理論的に予想し、さらに実際に並列2重量子ドットを用いてAB振動を観測することに成功した^[15]。図1-11は結合状態、半結合状態の電流の磁場依存性を示している。磁場がゼロ

では、結合状態のAB振動(a)で極小に、半結合状態(b)では極大になっており、理論の予測と一致した。AB振動の周期は約0.8Tであり、理論的に予測された周期0.77Tとよく一致した。さらに、結合状態、半結合状態のAB振動の位相と周期について電極を介したドット間のコヒーレント結合の効果を用いて説明することができた。

その他、量子ドット間のエネルギー準位が合致する場合、共鳴トンネル現象により電流が増大することが知られている。回転対称性の良い量子ドットでは、零磁場で軌道エネルギーの縮退が期待される。縦型2重量子ドットにおいて、片方のドットの電子状態が2重、3重に縮退している場合に注目した。これらの縮退が零磁場でもわずかに分離しており、さらにそれぞれが関係するトンネル電流の電流値が大きく異なる現象を見つけた。零磁場での3準位が一致する場合、フォノンによる散乱が起こりうることを理論的に提案し^[16]、フォノン結合がその原因の候補の1つであることを示した。

また、並列2重量子ドットにおける間接結合が近藤効果のような多体問題に引き起こす効果について研究した。2重量子ドットにおいては、電子がどちらの量子ドットにいるかを擬スピンとして定義できる。この擬スピンとスピンの自由度が絡みあつた状況における近藤効果について、ドット間のコヒーレント結合の影響を理論的に計算し、ショット雑音測定から擬スピン近藤効果の特徴を捉えることを示した。さらに、ナローギャップ半導体ではスピン軌道相互作用が電場を用いて簡単の制御できるため、スピントロニクスの観点から注目されている(スピンドィルタ等)。AB効果を引き起こす外部電場とアハラノフ・キャッシャー(AC)効果を引き起こす外部電場が印加された時生じる近藤効果に対するスピン軌道相互作用の影響を調べ、AC効果に対しても間接結合が重要な役割を果たすことが分かった。例えば、トンネル電流に対するAC振動の振る舞いが強い間接結合の近藤領域においては、トンネル電流が正弦波の波形から大きくずれることを理論的に示した^[17]。その他、円

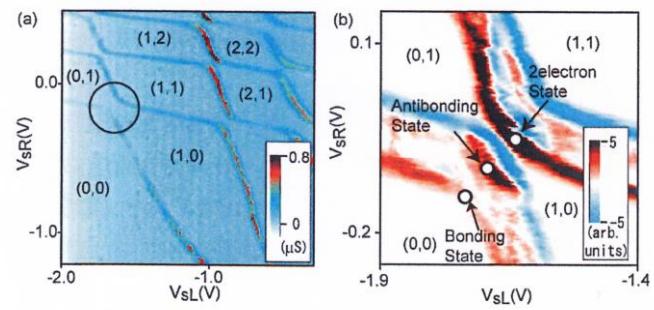


図1-10 (a)電荷状態図 (b)結合状態、反結合状態、2電子基底状態の位置

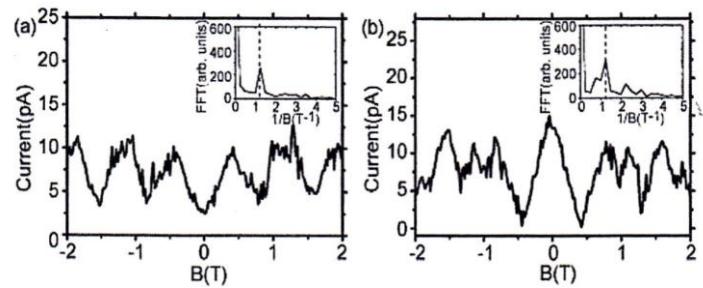


図1-11 (a)結合状態、(b)反結合状態における電流の磁場依存性。AB振動を示している。

形に設計した縦型量子ドットでも少しながら回転対称性が崩れてしまうので高い軌道縮退が実現できなかったが、ゲート電極を増やし、ドットサイズやプロセスを改善することによりドットの閉じ込め静電ポテンシャルの対称性を制御でき、高い軌道縮退を実現した素子の作成に成功した。この素子を使い、高い軌道縮退が表に出る現象としての近藤効果の研究等が行われた^[15]。

②ハイブリッド電極構造の近藤相関とアンドレーエフ状態の研究

InAs 量子ドットの特徴は、スピン軌道相互作用の影響が大きいことである。金属ナノギャップ電極で挟まれた自己形成 InAs 量子ドットの利点の一つは、金属電極材料に幅広い自由度があることである。常伝導、超伝導、強磁性電極と量子ドットの組み合わせは実現が難しかった物理現象の研究を可能にした。常伝導電極では多体相関効果としての近藤効果を、超伝導電極では電極への電子伝導に伴うアンドレーエフ反射とそれに伴う物理を研究した。

スピン軌道相互作用によるスピン緩和の影響で近藤効果は観測できないと思われていたが、常伝導電極の InAs 系で、世界で初めて近藤効果を観測した^[19]。InAs 量子ドットにおけるゲート電圧に対する伝導度を示す(図 1-12)。ゲート電圧の上昇とともに量子ドットに電子が 1 つずつ入るのでその度に電流が流れピークを生じる。一旦ドットに電子が入ると、静電ポテンシャルが上昇し、それ以上の電子が入ることを阻止する(クーロン・ブロッケード)のでこのような振動的な電流が流れれる(クーロン振動)。図 1-12 に示すように、電子数 N が奇数の時、低温での電気伝導の増加が近藤効果を示している。

超伝導／量子ドット／常伝導接合素子では、BCS 超伝導とクーロン相互作用などの量子ドット中の局所相関効果との競合が顕著に現れることが理論的に予測されている。すなわち、奇数電子状態では、BCS 一重項状態と磁気的二重項状態の二つの基底状態を持つ。クーロン相互作用が強い場合、近接効果が抑制され、磁気的二重項状態が基底状態になるが、クーロン相互作用が弱くなると、近接効果により BCS 一重項状態が基底状態になる。ソース・ドレイン電圧とゲート電圧を変えて電流を測定することにより、BCS 一重項状態から磁気的二重項状態への相転移の観測に成功した^[20]。

超伝導体 Al (S-lead) と常伝導体 Au (N-lead) の電極を持つ超伝導／量子ドット／常伝導接合の試料では(図 1-13(a))、超伝導電極との近接効果により、量子ドット状態に電子－正孔混成を引き起こしアンドレーエフ局在状態¹⁰⁾が形成される(図 1-13(b)の緑線)。この量子ド

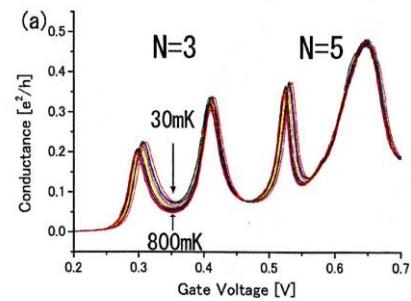


図 1-12 InAs 量子ドットにおける近藤効果の観測。N=3 と N=5 の伝導度の谷において近藤効果により電気伝導が低温で増えている。

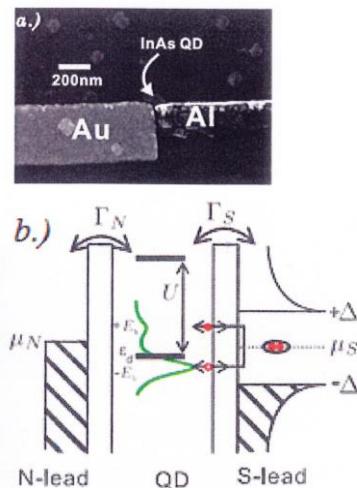


図 1-13 (a) 超伝導電極を用いた試料 (b) 常伝導電極／量子ドット／超伝導電極におけるエネルギーレベル図：量子ドット中にはアンドレーエフ局在状態が現れる

¹⁰⁾ アンドレーエフ局在状態：常伝導体から超伝導体へ電子が進入しようとする時、Cooper ペアにならないと侵入できない。Cooper ペアになるため他の電子とペアになるがその際、常伝導側にホールが残る。このような現象をアンドレーエフ反射と呼ぶ。ここではそのような状態が量子ドットに局在しているのでこの

ットの電極電圧を制御し、奇数の電子領域においてアンドレーEFJ在状態が電気伝導度のピークとして現れることを見出した(図 1-14)。図 1-14 に示す伝導度のピーク位置と磁気的な二重項状態と BCS 一重項状態の理論計算による相転移位置が良い一致を示した。

その他、詳細は省略するが、超伝導と近藤効果の競合現象が調べられた。超伝導と近藤効果は固体物理を代表とする多体スピン相關現象である。s 波超伝導体では電子はクーパー対を形成し、スピン一重項状態となる。近藤効果では、量子ドット中の不対電子スピンと電極中の電子スピンとの間で動的なスピン一重項状態を形成し、量子ドット中のスピンを遮蔽する。この 2 つの電子相関が 1 つの量子系で競合するとどうなるかが調べられた [21], [22]。

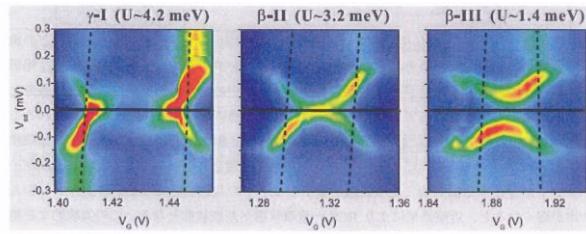


図 1-14 奇数電子領域の微分伝導度(大きい値は赤色)のゲート電圧、ソース・ドレイン電圧依存性。帯電エネルギーが左で最大、右で最小。赤色の位置が大きく異なる。

(3) 量子細線結合系の電子相関とコヒーレンス

量子細線は 1 次元電子系として注目されており、①朝永ーラッティンジャー液体で予想されるウィグナー結晶化の検証実験、②結合量子細線とアハラノフ・ボームリング結合系における量子干渉(飛行量子ビット)の研究等が行われた。

① ウィグナー結晶化の検証実験

電子系において、クーロン相互作用の強い極限で電子が結晶化することは、1934 年にウィグナーによって理論的に提唱され、ウィグナー結晶¹¹⁾として古くから知られていた。1979 年に液体ヘリウム表面の二次元電子がウィグナー結晶を組むことが発見され、その後、固体中での検証実験が活発に行われてきたが、ウィグナー結晶のミクロな性質(電子が格子状に束縛されている様子)が直接捉えられることはなかった。本研究では、電子間の相互作用が強く働く一次元電子系の量子細線を用い、「ウィグナー結晶中の電子は外部の電界に対してミクロに配置を変えることができない」という最も基本的且つ重要な性質に着目して、電気抵抗の大きさではなく、電気伝導の向きの違いという明らかな特徴を捉えることによって結晶状態の検出に成功した。すなわち、平行する 2 本の半

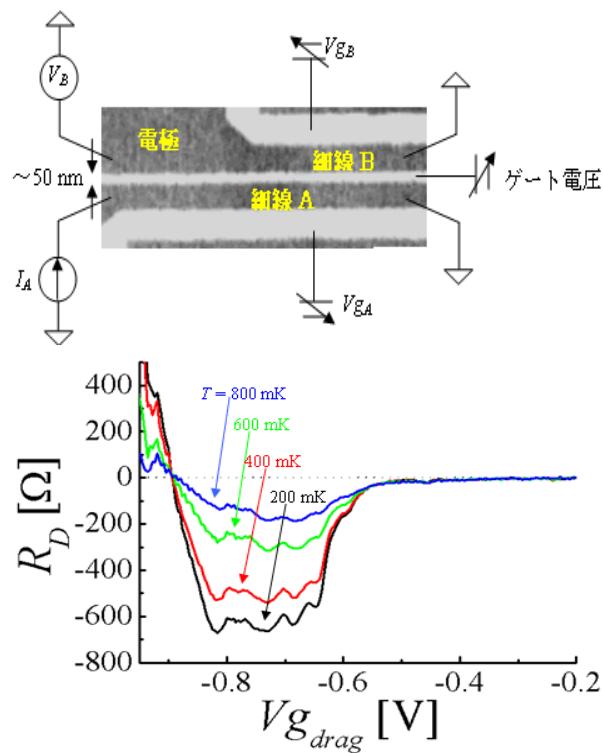


図 1-15 量子細線での抵抗を示す。ゲート電圧 $-0.5\text{V} \sim -0.9\text{V}$ の範囲で負の電流が流れていることが分かる。

ように呼ぶ。

¹¹⁾ ウィグナー結晶：電子ガスにおいて、非常に低密度な領域では、電子はお互いクーロン斥力を及ぼし合っているにも関わらず結晶化することが予想されている。この結晶をウィグナー結晶という。

導体量子細線の片方(ドライブ細線)(細線 A)に電流を流した時、他方の細線(ドラッグ細線)(細線 B)は負のドラッグ¹²⁾を示した(図 1-15)。この現象はウィグナー結晶のメカニズムにより初めて説明できるものである。そのメカニズムは図 1-16¹³⁾に示す通りである^[23]。細線 A に左側から電子を注入すると、細線 B 側にある電子は、細線 A の電子との静電的な相互作用によって電子配置を変えようとする。量子細線 B の外側にある電極の電子は自由に動き、図 1-16 右側と同様にクーロン反発力を介して電子密度の低い領域(相対的に正に帯電した領域=相関ホール)を作り出す。ところが、細線 A 中の電子が細線 B(ウィグナー結晶)の入り口近くに達した瞬間に、この単純な描像が破れる。ウィグナー結晶中の電子は、ミクロに配置を変えて応答することができないため、細線内部には相関ホールを作り出すことができず入り口に留まる。このことによって、ウィグナー結晶全体が集団として電極側に残った相関ホールに引き寄せられ、電極側(左側)へと移動する。この結果、細線 A の電子の運動方向と、細線 B の電子の運動方向は逆になる。

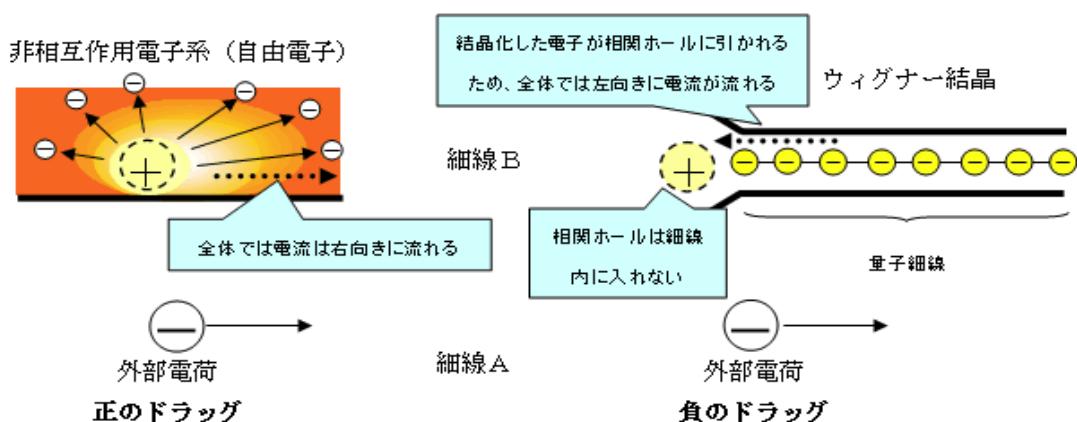


図 1-16 量子細線における負のドラッグのメカニズム

②結合量子細線とアハラノフ・ボームリング結合系における量子干渉

本研究では、トンネル結合した 2 本の量子細線にアハラノフ・ボームリング(AB リング)を組み合わせることによって 2 経路干渉成分を取り出し、磁場を必要としない電場による AB 位相の制御に初めて成功した。これにより、電子が経路で得る位相を正確に測ることが可能になった^[24]。

¹² ドラッグ：クーロンドラッグのこと。2 本の平行する細線の 1 本に電流を流した時、他方の細線に電圧が誘起される現象。通常は正の電圧(正のドラッグ)を示す。

¹³ 科学技術振興機構報 312 号

トンネル結合できるようにした 2 本の量子細線を AB リングに接続し、量子干渉の実験を行った(図 1-17(a))。トンネル結合の大きさは、トンネルゲート電極への印加電圧 V_{T1} 、 V_{T2} で制御できる。AB リングの干渉位相は外部磁場によって制御できる他、この実験系では AB リングのサイドゲート電圧 V_{M1} 、 V_{M2} で制御できることを実証した。本研究で、ブロックホ球(量子状態の表現)上の z 方向に入射したスピンは、トンネル結合の大きさ(トンネル電極の電圧)によって x 方向の回転を、AB リングの位相(外部磁場の大きさ、あるいは AB リングのサイドゲート電圧(V_{M1} 、 V_{M2})によって z 方向の回転を与えられることがわかった(図 1-17(b))。すなわち、電圧のみでスピンを任意の角度に変換が可能であることを示した。このことは、ここで実現した構造により、量子情報操作が電圧のみで可能であることを意味する。さらに、左右のトンネル結合が x 軸周りの $\pi/2$ 回転を与えるようにゲート電圧を調整すると、出力値が AB 位相の関数として振動すること(この場合 π の位相差)が確認された(図 1-17(c)左図)。図 1-17(c)の右 2 つの図は磁場とサイドゲート電圧 V_{M1} 、 V_{M2} での出力(赤色がピーク)を示しており、ゲート電圧に対してスムーズに変化しており、調整が十分可能であることを確認できた。その操作時間は約 20ps と短時間であり、温度 70mKにおいてコヒーレンス長さは $86\mu\text{m}$ と十分の長さが得られた。量子細線中に注入された電子のもつれ状態を量子ビットとすると、量子ビットが量子細線の中を移動する「飛行量子ビット」が実現できたことになる。これらの結果は、プロジェクト終了後に論文にまとめられた^[24]。

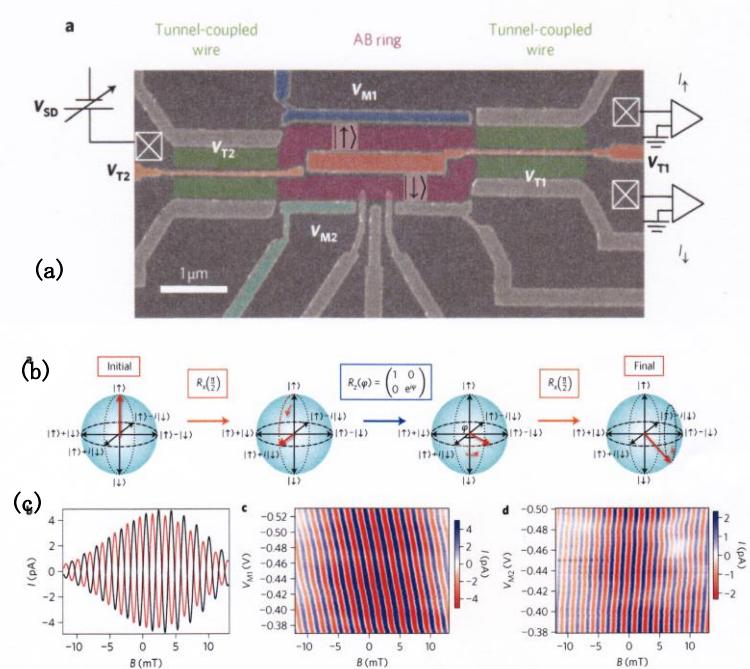


図 1-17 2 本の量子細線と AB リングによる量子干渉実験系と電子干渉結果

その他、エッジ効果によらず、磁場や電子密度の制御による量子細線を使ったスピン偏極を調べるため、量子ドットへの電子注入によるスピン注入効果の研究^[25]等が行われた。

1.5.3 量子情報の転写・移送の物理と技術

量子情報の演算、蓄積、中継には、固体の量子状態を用いるのが有利とされている。そこで、量子情報処理において長距離の量子情報転送を担う光子と電子スピン間で量子状態の転写ができれば量子インターフェースの基幹技術ができることになる。

(1) 単一光子-単一電子情報交換

一般に、量子情報通信には、光が用いられ、光子の偏光状態が量子情報を運ぶ。そのため、本研究では、①量子ドットによる单一光子の検出、②光子偏光から電子スピンへのインコヒーレント転写(角運動量転写)の実験、という順番で研究を進めた。

①量子ドットによる単一光子の検出

GaAs 系横型量子ドットを使い、単一光子が生成する单一電子を量子ボイントコンタクト (QPC) により電荷検出することに成功した(図 1-18)。図 1-18(b)は光子が入射しなかった時の背景雑音電流である。図 1-18(c)に示すように背景雑音電流の中に、単一光子入射時の单一電荷による電流変化を観測した。

この成果は、プロジェクト終了後に論文にまとめられた^[26]。

②光子偏光から電子スピンへのインコヒーレント転写(角運動量転写)

長距離量子通信に必要な量子中継を実現するためには、光子の量子情報である偏光を量子ドットのスピンへと変換する技術が重要である。最終的には単一光子の偏光情報を量子ドットの単一電子スピンの情報に変換する必要がある。その前段階として、インコヒーレントであっても偏光状態をスピンの状態へ転写し、読み出す技術を追求した。

光子偏光から電子スピンへのインコヒーレントな転写の方法について、一つは①で確立した、電荷検出法と、磁場印加時に二次元電子ガスが形成するエッジ状態のスピン選択性(スピニルタ)を組み合わせた、単一光子円偏光の検出方法を提案し、確認実験を行った^[27]。

エッジ状態が形成されている時に単一電子をドット内に生成すると、電子のスピン状態に応じてエッジチャネルへトンネルするときのトンネルレートに差が生じ、スピンの状態を特定できる。実験ではエッジ状態が強く起る磁場において、電子のトラップ時間が長い状態が多く出現する結果を得た(図 1-19)。エッジ状態が生じる強い磁場とそれより弱い磁場でトラップ時間を比較したところ、強い磁場下でのトラップ時間に長い成分が現れており(図 1-20)エッジ状態の効果が反映されるという予測と定性的に一致している。

エッジ状態を使わず、スピン・ブロックード(SB)を使う方法も検討した。2 重量子ドットにおける SB を用いた単一光子検出とインコヒーレント転写の実験方法を考案した(図 1-21)。図 1-21において、左ドット中で左回りの円偏光により生成した電子は右ドットのスピンと平行になり、緩和時間を経ないと SB が解けないため、トラップ時間が長くなる。

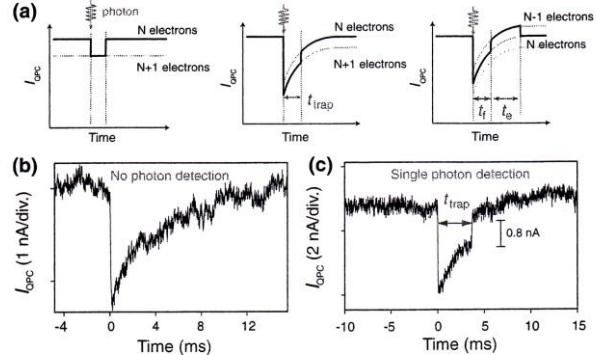


図 1-18 単一光子から単一電子への変換

(b) 光子がないときの背景雑音電流
(c) 光子による電流の変化を観測

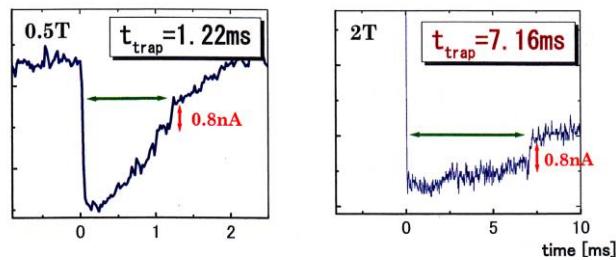


図 1-19 エッジチャネルによるスピニルタ作用を使った時の、単一光子円偏光検出信号の磁場依存性。強い磁場の下でのトラップ時間が長い。

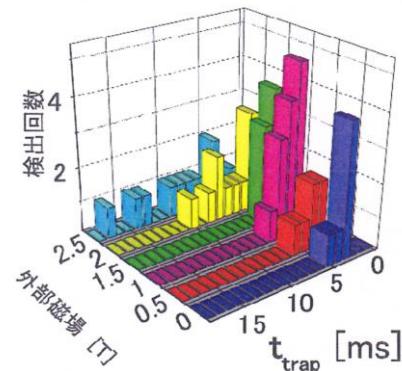


図 1-20 エッジチャネルスピニルタを使った測定における外部磁場、トラップ時間に対する検出回数のヒストグラム。磁場が強い領域で、トラップ時間が長い場合が多く出現している。

一方、右周りの円偏光により生成した電子が反平行のスピンを持ち、直ちに電流が流れる。この電流が流れるまでの時間により、スピン方向を測定できる。この SB を用いて単一光電子のスピン方向を測定する方法はプロジェクト終了後実験が行われ、論文にまとめられた(2.1.6(3)①参照)^[41]。

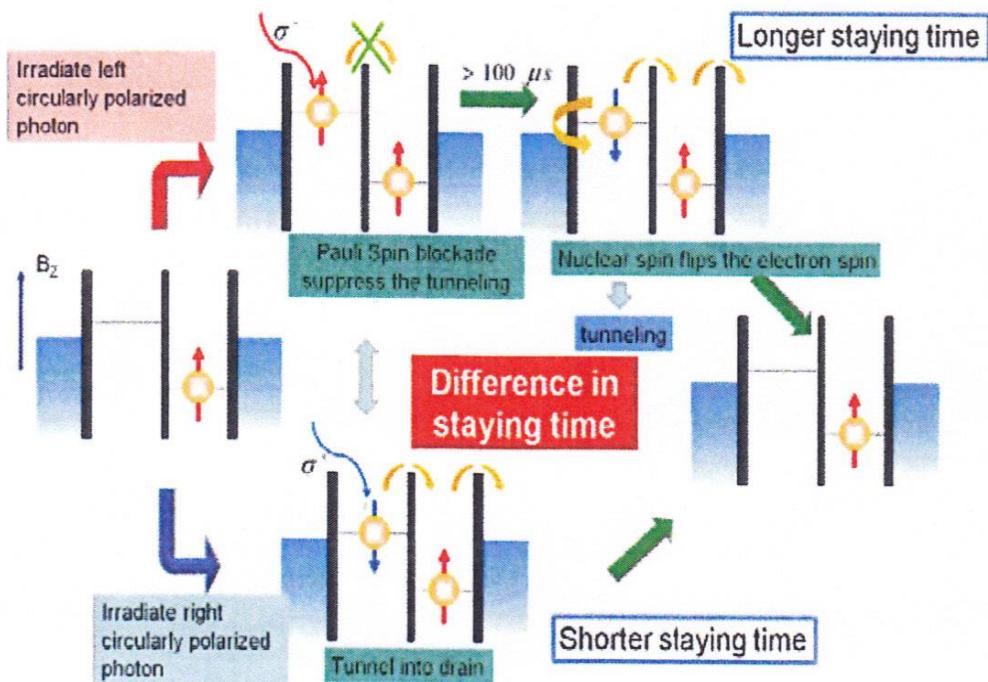


図 1-21 2 重量子ドットにおけるスピン・ブロッケードを使ったスピン方向の検出
光生成された電子のスピン方向が平行だと緩和時間が必要だが、反平行の場合すぐに電流が流れるため、スピン方向を量子ドットにトラップされている時間によって検出できる。

1.6 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

1.6.1 研究交流

(1) デルフト工科大学との交流

① 量子ビット技術の情報交換

デルフト G はオンチップコイルを用いた局所的な交流磁場発生法による量子ドット中の電子スピンの回転操作技術、日本側スピンダイナミクス G (スピン G) は、微小磁石と交流電場を用いる新型スピン量子ビット技術情報を交換した。これらの成果に関連して、日本側はデルフト G から高周波技術ノウハウを導入し、デルフト G は日本側で開発した微小磁石技術を導入した。

また、量子ビット作成に用いているオンチップコイルと微小磁石法では、ドット上に薄い絶縁膜を挟んで金属を載せる構造を用いるが、絶縁膜には一様性と良好な絶縁性が要求される。このため、デルフト G が採用した材料 (Calixarene) を使う方法を導入した。

このほか、デルフト G より L. P. Kouwenhoven 教授を含めて F. Koppens, T. Meunier, K. Nowack, T. L. Vandersypen らの訪問があり、スピン量子ビット技術に関する実践的な議論を行った。

②量子ドット試料の安定性改善に関する共同研究

量子ビット用ドットの試料は2次元電子ガスを用いて作製するが、背景電荷の揺らぎによるテレグラフ雜音的な不安定性があり、このことが世界的に問題視されていた。スピングのPioro-Ladriere、小幡、申の各研究員とデルフトGのL.Vandersypen研究員と協力してこの問題に取り組み、バイアスクーリング（ゲート電圧を印加したまま冷却する方法）と全面ゲート電極により電子密度を減少させることで、背景電荷の揺らぎを抑制できることを明らかにし、その結果を論文化した^[28]。

③近藤効果と超伝導効果の競合に関する実験（受入研究員）

東大Gでは2006年度デルフトGから研究員（C.Buizert、インターンシップ）を1年間受け入れ、同グループが有する超伝導電極素子技術を導入し、自己形成InAsドットに適用した。同研究員を中心として研究を進め、超伝導ギャップと近藤温度に関する新しいスケーリング則を発見した。この結果については、デルフトGのKouwenhoven教授から重要なアドバイスを受け、論文化した^[21]。

④超伝導電極を有する自己形成InAs量子ドットの超伝導電流の測定（研究者派遣）

東大Gでは、上記（3）の継続として同様な試料による超伝導電流の制御を目指した。デルフトGでは測定系には、超伝導電流測定に備えて特殊なフィルタが装着しており、InAsワイヤーでの測定実績があった。そこで研究者を派遣し、同測定系を用いて自己形成InAs量子ドット試料の測定を行なった。これにより、希釈冷凍機に取り付けるノイズフィルターや、電流・電圧源などの測定機器と微小な超伝導電流を測定する手法など超伝導電流観測に欠かせない技術を習得することができ、この知見を基に東大Gで同様な測定系を設置した。この装置は現在に至るまで同種類の実験に継続的に使用し、多くの論文を生み出している。

⑤光子一電子スピン変換素子作製のための低Al濃度の高電子移動度基板（研究協力）

単一光子一電子スピン間の量子状態転写の研究では、GaAs/AlGaAs2次元電子系に横型量子ドットと量子ポイントコンタクトを作製して高感度電荷測定を行う。従来の2次元電子基板では、Alと欠陥との複合体が形成するDXセンターと呼ばれる準位が光励起されると、2次元電子系に永続的なキャリア濃度の増加を引き起こし、量子ポイントコンタクトの特性を大きく変える。DXセンターはAl濃度を下げるにより抑制できることから、低Al濃度基板の光照射安定性の評価実験を行った。この実験で、デルフトGからAlが低い2次元電子基板上に作製された量子ポイントコンタクト試料の提供を受けた（2次元電子基板はRegensburg大学のWegscheider教授が作製）。また、東大Gでも同基板を含めて、いくつかの基板で光遮光マスクを備えた量子ドットと量子ポイントコンタクト試料を作製し光照射の影響を調べた結果、Alの低い基板では、永続的な光伝導効果が大幅に低減されたことがわかった。その後も、デルフトGやWegscheider教授との共同研究を継続させた。

（2）バーゼル大学との交流

①縦横結合型量子ドット系の伝導理論

縦横ハイブリッド結合型の量子ドットの伝導に関する東大Gの実験と、バーゼルGによるその理論的解釈に関する研究成果を論文に纏めた^[xx]。これは、電極との結合の仕方に大きな非対称性があるため、全く新しい整流効果が期待され、これを「形状効果による電流抑制機構」と呼んでいる。2007年4月のFNSTワークショップ（下記1.6.2(2)参照）で来日した際その理論的側面に関してBillCoish研究員（バーゼルG）と活発な議論を進め、実験結果の解釈だけにとどまらず、本交流を通じて電流抑制のメカニズムを明確にする事ができた。

②電気的核スピンの偏極制御の理論

東大Gでは、縦型結合ドットを用いた核スピンの電気的な偏極制御の実験に成功したが、電子スピニ一枚スピン結合のダイナミクスの理論解釈に関しては疑問な点があった。この問題について、同時期に滞在していたバーゼル大の Bill Coish 研究員と議論を行い、スピンドライナミクスを記述するレート方程式に関して、有益な助言を得た。その結果は論文化された^[xx]。

1.6.2 研究者の交流

(1) 研究者の派遣と技術交流

InAs ドットの超伝導電極接合の実験では、情報だけでなく人の交流として、デルフト工科大から研究員 (C. Buizert) が東大 G へ 1 年間滞在、東大から ICORP 共同研究者 (スピン情報変換グループのリーダー: 大岩) が 1 ヶ月デルフトに滞在した。これにより、デルフト工科大で先行していた超伝導電極接合作成と測定技術を導入することができ、その結果、日本側の研究は予想以上の速度で立ち上がった。

超伝導電極を有する自己形成 InAs 量子ドットの超伝導電流の測定では、2007 年度、変換 G のリーダーの大岩をデルフト G へ 3 週間派遣し、同測定系を用いて自己形成 InAs 量子ドット試料の測定を行なった。デルフト工科大学では Kouwenhoven 教授のほか、ポスドクの Sapmaz 氏と東大 G 内にインターンシップで滞在していた Buizert 氏らの全面的な協力を得た。

(2) 国際会議共催による研究交流

本プロジェクトでは、2006 年、2007 年、2008 年、2009 年、Frontiers in Nanoscale Science and Technology (FNST) ワークショップを米国 Nanoscale Science and Engineering Center (NSEC) と毎年 1 回共催した。開催場所は、日本、米国を交互に行なった。NSEC は全米科学財団 (NSF) より財政援助を受けている組織で、ハーバード大を中心に米国主要大学、それに海外のバーゼル大、デルフト工科大、東京大学で構成されている。NSEC の主要研究テーマはナノエレクトロニクス、ナノフォトニクス、量子情報処理、ナノスケールイメージングで、本プロジェクトの研究テーマとの重なりが大きい。NSEC のメンバーであるバーゼル大は本プロジェクトの共同研究総括である Loss 教授であり、デルフト工科大は Kouwenhoven 教授、東京大学は榊裕之教授（当時）と樽茶教授である。

本プロジェクトの主要課題である、量子ドットのスピン制御、近藤効果の物理、スピン量子ビットの物理と技術などについての議論を深めるとともに様々な研究の方向性を探ることができた。会議には同様なテーマで研究している競争的グループや異なる方向で研究を進めているグループの参加もあり、これらのグループとの対比と交流は本プロジェクトにとって大変よい刺激になり、相補的に研究を進めるためのガイドラインを確認するために役立った。

1.6.3 国際共同研究の意義と効果

デルフト工科大およびバーゼル大が有する独自の最先端技術や理論を駆使して研究開発を進めるために、本プロジェクトの発足と共に両者が相互協力して互いに研究者を派遣して技術の習得や共同実験、国際会議共催などを進めたことにより、その補完的な協力関係を強化し研究展開ができるようになった。その結果、本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、多くの研究成果につながっている。

第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況

2.1 各研究テーマの現在の状況

2.1.1 調査方法

調査は、文献調査(プロジェクト報告書、解説、原著論文など)、インターネットによる調査、各種データベースによる業績(論文・特許・受賞他)の調査からなる基礎データ調査と、プロジェクト関係者や外部有識者へのインタビュー調査により行った。これに基づき、プロジェクト期間中の成果の現時点での発展状況及び波及効果等についてまとめた。

(1) 基礎データ調査の方法

基礎データ調査については、基本的に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に関連した成果の発展状況について、文献による成果の把握と、論文や研究助成金の獲得状況等のデータ調査を行った。各項目について利用したデータベースと調査範囲等を下記に記す。

①論文

プロジェクト期間中の論文は、プロジェクトの終了報告書に成果論文としてリストアップされている論文とした。成果論文リストの中で in press, submit 等と表記があり、その後発表されたものについても基本的には期間中の論文とした。

プロジェクト終了後の論文は、2010年4月以降に発表され、かつプロジェクトメンバーが著者になっている論文を収集した(ただし、プロジェクト期間中の論文に含むものは除く)。収集した論文の中で、プロジェクトとの関連を Abstract 等で確認し、関連のあるものを関連論文としてリストアップした。

データベースは、Scopus および、Web of Science を利用した。

②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て、研究内容がプロジェクトの研究内容に関連している研究課題について調べた。

データベースとしては、調査対象者の所属する研究室や本人の WEB サイトおよび KAKEN 科学研究費助成事業データベース等の競争的研究資金に関する検索サイトと、補助的に Google 等の検索サイトを利用した。表 2-1 には総額 1 千万円以上の研究資金に限定し、示した。

③特許の出願・登録状況

プロジェクト期間中の特許は、プロジェクト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特許は 2010 年 4 月以降に出願された特許で、プロジェクト関係者が発明者に入っているものから、プロジェクトの成果と関連のある特許を収集した。

データベースは、PatentSquare と補助的に特許電子図書館 espacenet を利用した。

④招待講演

プロジェクト関係者の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 サイトの調査、Google 等の検索サイト、①で記述した文献データベースの会議録情報等を併せて収集し、かつ、インタビューの際に主な招待講演について確認した。

(2) インタビュー調査の方法

インタビュー調査はプロジェクト関係者(研究総括、グループリーダー、アドバイザー等)からは、基礎調査で知り得た情報のプロジェクトとの関連や、その後の展開等についての情報を収集した。また、外部有識者からは、プロジェクトの成果および、研究総括の研究

をよく把握している研究者にプロジェクト外部から見たプロジェクトの意義や、当該研究分野における波及効果等の情報を収集した。

また ICORP については、国際共同研究相手のキーパーソンに対し、メールなどによる書面調査を実施した。

2.1.2 競争的研究資金の獲得状況

本プロジェクト期間中から現在までのプロジェクトメンバーも含めた競争的資金の獲得状況を表 1-2 に示す。

本プロジェクト前、本プロジェクト中とその後の研究成果によって、競争的研究資金を順調に獲得している。

表 2-1 競争的資金の獲得状況(2014 年 10 月末時点)

競争的研究資金	研究課題名	予算額 (億円)	研究 代表者	研究年度														
				2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
ICORP	量子スピン情報	総額：10.14	樽茶清悟															
1 科研費 基盤研究(A)	零次元少數電子スピン系の時間応答	総額：0.49	樽茶清悟															
2 科研費 特定領域研究	核スピンおよび電子スピン量子ビットの作製と量子操作の実現	総額：0.43	伊藤 公平 (研究分担者 樽茶清悟)															
3 科研費 基盤研究(B)	單一光子注入による少數電子系の電子・核スピン制御の研究	総額：0.17	大岩 輝 (研究分担者 樽茶清悟)															
4 科研費 基盤研究(S)	量子ドット・細線の量子コヒーレンスの検出と制御に関する研究	総額：1.00	樽茶清悟															
5 JST 戦略的国際科学技術協力推進事業 日独研究交流 「ナノエレクトロニクス」 分野	磁性半導体構造を有する人工原子	総額：0.15	樽茶清悟 Laurens W. Molenkamp															
6 最先端研究開発支援プログラム 量子情報処理プログラム	スピニ量子コンピュータ	総額：32.5	山本喜久 (分 担 樽茶清 悟)															
7 科研費 新学術領域研究 (研究領域提案型)	半導体ナノ集積構造による量子情報制御・観測・伝送に関する研究	総額：1.97	藤澤 利正 都倉 康弘 (研究分担者 樽茶清悟)															
8 科研費 基盤研究(A)	単一光子-単一電子スピン結合系における量子状態転写の研究	総額：0.45	大岩 輝 (研究分担者 樽茶清悟)															
9 JST 国際科学技術共同研究 推進事業(戦略的国際共同 研究プログラム) 研究領域 「ナノエレクトロニクス」	トポロジカルエレクトロニクス	総額：0.30	樽茶清悟 Laurens W. Molenkamp															
10 科研費 基盤研究(S)	量子対の空間制御による新規固体電子物性の研究	総額：0.49 (2014年分のみ)	樽茶清悟															
11 戰略的情報通信研究開発推進事業 (SCOPE)	集積化可能な電気制御スピン量子ビットで構成される量子インターフェースの研究開発	総額：0.35	樽茶清悟															
12 革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)	量子人工脳を量子ネットワークでつなぐ高度知識社会基盤の実現	総額：30.00	山本喜久 (分 担 樽茶清 悟)															

研究概要

1	<p>①量子ドット中の少數電子の相互作用について、量子ドットと量子細線とを結合させた構造を開発し、細線のスpin選択性を利用してドットを通過する電子のスpin選択を実現した。さらに、横型量子ドットへの電荷の出入りを検出することにより、スpin-軌道相互作用に由来する長いスpin緩和を観測した。縦型量子ドットに関しては、電子-核スpin結合に由来する緩和時間を検出した。また新テーマとして、微小な単一 InAs ドットの電気伝導を調べ、自己形成ドットで初めて近藤効果を観測するとともに、スpin軌道相互作用を反映した g 因子を確認した。</p> <p>②電子スpin-核スpin相互作用について、縦型 2 重量子ドットのスpin・ブロッケード状態をプローブとして、電気的及び磁気的制御により、核スpin偏極を任意に操作することに成功(核スpinの最大偏極率(50%)を達成)するとともに、核スpin結合を利用して電圧変調に対する安定領域の存在を初めて確認した。これらの知見をもとに核スpinのコヒーレント制御を実現した。</p>
---	---

2	同位体組成が制御されたシリコン半導体中に、 ²⁹ Si 核スpin量子ビットを選択的に配置し、それらを量子ビットとして用いるための量子操作に関する基礎研究を多角的に実施した。分離されたシリコンにより実際に ²⁹ Si シリコン原子鎖の作製に成功した。また、シリコン中の ²⁹ Si 核スpin量子ビットの初期化法として、光を用いる方法と電子スpin共鳴を用いる方法を提案し、実験において初期化のために、熱平衡状態における核スpin偏極と比較して、1000 倍以上に高めることに成功した。さらに、核スpin量子ビット間の相互作用を時間平均で打ち消すことに成功し、 ²⁹ Si 核スpinのコヒーレンス時間を低温において 25 秒以上に伸ばすことに成功した。 ³¹ P 核スpinを読み出す概念を提案し、実験においてアンサンブルではあるが、光のみで、 ³¹ P 核スpinを測定することに成功した。同様の手法は光電流を用いた核スpin読み出しにも用いられることが示された。電子磁気共鳴では、 ³¹ P 核スpinとエンタングルしたリンに束縛された電子スpinの量子情報を読み出すことに成功した。
3	本研究では、量子情報の長距離伝送実現のための中継技術の基盤開発として、単一光子から量子ドット中の単一電子スpinへの状態転写を目指した。その結果、単一光子検出用横型量子ドットを開発し、単一光子を量子ドット中の電子へ変換する単一光子検出を実現した。さらに光生成された単一電子のスpinを検出する手法を提案し、その実証に成功した。
4	個々の電子の量子力学的性質を正確に制御できれば、固体量子物理の学術と情報処理への応用の両方に新概念を提供できる。本研究では、半導体量子ドット、細線を用いてその基礎研究を行った。ドット中の電子スpinの量子力学的性質を利用した情報単位と演算の実現、超伝導効果を含めた種々のスpin効果の電気的制御、量子細線中の電子波の量子コヒーレンスの電気的制御など、上記概念の原理確認に初めて成功した。これにより量子コヒーレンスの制御と物理の進展に大きく貢献した。
5	本研究は、トンネル伝導の量子極限における磁気的現象や電子スpin現象を探究することを目的とする。
6	これまでの理論限界を突破し、次世代のコンピュータ技術とされる量子コンピュータや量子シミュレータを世界に先駆けて開発・実証する。これにより、情報、通信、半導体産業の活性化を図るとともに、日本発の量子情報処理技術で世界をリードすることを目指す。
7	①3スpin量子ビットエラー訂正実験の技術要素として、微小磁石法によるスpin回転高速化に適したデバイス設計等、3重量子ドットで有効な傾斜磁場効果を得るためのデバイス設計などを行った。②g因子制御による量子ビット制御:g因子の異なる直列二重量子ドットの伝導特性を解析し高バイアス下の共鳴電流から各量子ドットのg因子を決定した。InAs 量子ドットのトンネル電流を解析しレベル反交叉を与える微視的モデルを提案した。③並列二重量子ドットの伝導特性を解析しスpin相関とショットノイズ特性を明らかにした。スpin流の生成と検出を目的としてスpin・軌道相互作用による量子ネットワークを提案し理論的に解析した。④表面弹性波を用いて、量子ドット中の単一電子を一次元導波路を通して別の量子ドットへ移送する技術の開発に成功した。これは、量子ネットワークを形成する際に基盤となる技術である。⑤少数電子領域を実現する量子ドット素子を作製し、希釈冷凍機を用いてキャパシタンス信号の周波数依存性を測定した。
8	量子ドット中の偏光選択励起による光子偏光-スpin量子状態転写について、 ①単一量子ドットの2電子領域におけるスpin 1重項と3重項状態のトンネル時間差を利用し、単一円偏光光子が生成する単一電子スpin検出を試みた。さらなる確認の実験を行う。②スpin・ブロッケードを利用した角運動量転写の実証を進めた。スpin依存トンネルによって、円偏光単一光子が生成する単一電子スpinが検出でき、角運動量転写を達成できたとの結論に至った。③g因子を評価したコヒーレント転写用基板を使って2重量子ドットの作製を行い、ドット間トンネルによる単一光子検出法を利用し、コヒーレント転写量子ドットにおいて単一光子検出に成功した。これはコヒーレント転写実現に向け大きな前進である。④超伝導共振器中の光子状態-電子スpin結合の物理と応用について、InAs ドットに加え InSb ナノワイヤーも取り入れて、試料構造の大きな改善を図り、共振器の透過測定と同時に量子ドット電流も測定できるようにし、両者に静電的な結合があることを見出した。結合のパラメータの一つであるg因子について InAs 量子ドットにおいて3次元的異方性とその電気的制御を明らかにした。微小磁石を応用して、共振器-電子スpin結合系の実現を目指す。
9	本課題は、新しい量子力学的自由度を利用するエネルギー散逸のないエレクトロニクスの構築を目的とする。“トポロジカルエレクトロニクス”とは「幾何学的に量子性が保証される現象の電気的制御を原理とするエレクトロニクス」という意味で、具体的には、(A)スpin軌道相互作用、(B)トポロジカル絶縁体、(C)非局所的なエンタングルメント生成、という典型的な現象に注目して研究を行う。日本側チームは主に(A)と(C)、ドイツ側は主に(A)と(B)の研究を担当する。 両国の研究チームが相互補完的に取り組むことで、将来の低消費電力エレクトロニクスと高度情報処理に貢献することが期待される
10	未公開(http://kaken.nii.ac.jp/d/p/26220710.ja.html)

11	これまで半導体量子ドットを使った単一光子検出と単一円偏光子から単一電子スピニへの角運動量転写を実現している。フェーズ I では、単一光子から単一電子スピニへの量子状態転写を目指す。さらに変換効率を当面 10%程度まで向上させる方針を提案し実証する。フェーズ II では、量子中継に必要な遠隔 2 地点のもつれ配信の基盤技術として光子-電子スピニ間もつれ生成を実現する。これらの研究は GaAs 系量子ドットを中心に進めるが、スピニコヒーレンス時間が長い Si 系量子ドットを使った量子ビットを開発・導入し、光子 - スピニ量子インターフェースに量子メモリを付加することで、量子ノード開発の基盤技術を確立する。
12	脳型情報処理を量子コンピュータに取り込んだ量子人工脳を開発し、絶対に盗聴を許さない量子セキュアネットワークで結んだ高度情報社会の基盤を開発することを目的とする。

2.1.3 論文の発表状況

(1) プロジェクト期間中の成果論文

本プロジェクト期間中の発表論文と被引用件数の推移を図 2-1 に、被引用件数上位 5 件についての累計非引用件数の推移を図 2-2 に示す。

発表論文は Science(2 報)、Phys. Rev. Lett(11 報)、Appl. Phys. Lett(7 報)を含む 64 報が報告された。累積被引用件数が最も多いのは半導体量子ドットにおける最も活動的な世界の研究者の共著によるレビュー論文である(915 件)。その他の論文も累積で 100 件近くの被引用件数があり、注目度が高い。平均累積引用数は 5.07 件／年・報となり、研究総括が 2000 年から 5 年間実施した ERATO の平均累積引用件数(2000 年から 2009 年の 9 年間の累積被引用件数と論文件数 59 件を使用)11.3 件／年と比較すると約半分になっている。これは、この分野の基礎研究が成熟してきおり、研究テーマが量子ドットの物理の基礎研究から、デバイス、物質、量子情報など様々な応用研究分野へ展開されていることを表していると考えられる。

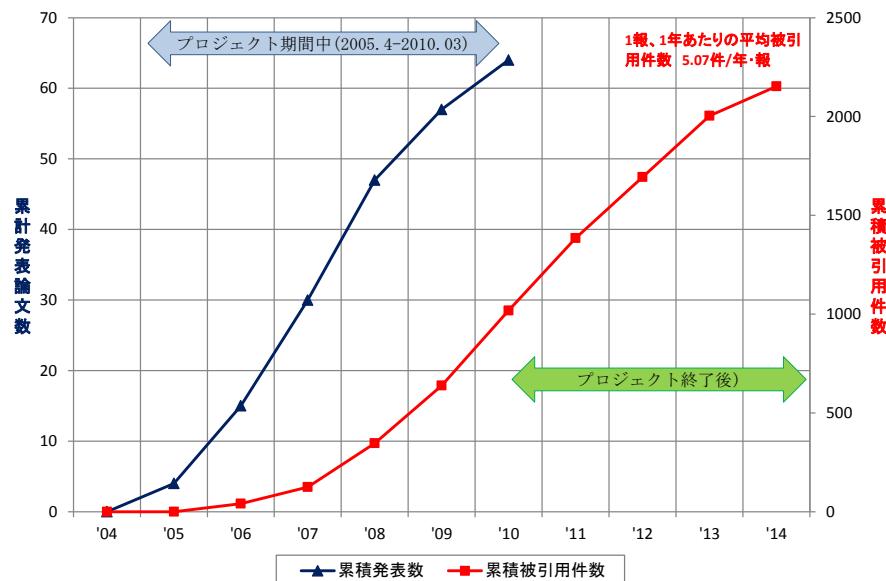


図 2-1 プロジェクト期間中の成果論文の発表数と被引用件数の推移
(検索 DB:Scopus 検索日 2014/10/23)

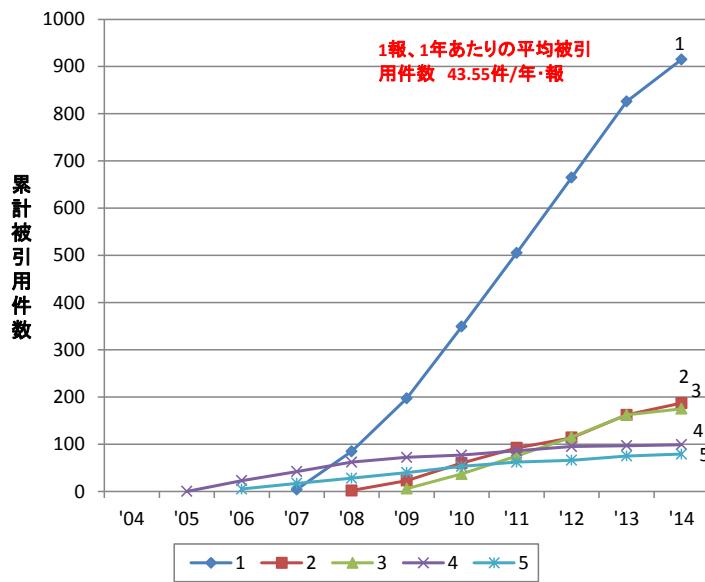


図 2-2 プロジェクト期間中の成果論文の内、被引用件数が上位 5 件の被引用件数の推移
(検索 DB:Scopus 検索日 2014/10/23)

表 2-2 プロジェクト期間中の被引用上位 5 件の論文概要

No.	タイトル	著者	掲載誌	巻	ページ	発行年	被引用件数
1	Spins in few-electron quantum dots	Hanson R, Kouwenhoven LP, Petta JR, Tarucha S, Vandersypen LMK	Reviews of Modern Physics	79(4)	1217–1265	2007	915
1	概要：このレビューは、量子ドット中の1、2個の電子のスピン物理について、実験の観点から述べたものである。スピンの性質を調べるために様々な実験方法があるが、電気的な測定方法に限定している。さらに、(1)スピンのもつれ状態への回転、(2)個々のスピンの量子状態の測定、(3)2つの隣接するスピンについてのハイゼンベルク交換相互作用による制御の実験方法について実験技術を述べている。それに関する緩和や位相喪失のメカニズムの物理を述べ、実験的結果とスピン軌道相互作用や超微細相互作用の理論とを比較した。						
2	Electrically driven single-electron spin resonance in a slanting Zeeman field	Pioro-Ladrière M, Obata T, Tokura Y, Shin Y-S, Kubo T, Yoshida K, Taniyama T, Tarucha S	Nature Physics	4(10)	776–779	2008	187
2	概要：電子スピン共鳴(ESR)は電子スピンをコヒーレントに制御する有効な技術だが、一般的に振動磁場が必要である。そのため、各電子を個別に指定することが困難であった。スピンと電荷の自由度を混在させ不均一の磁場を与えると、高い周波数の磁場が不要で電子スピンを電子的に制御することができた。ミクロサイズの永久磁石を2重量子ドットに組み込む事によって、2つの電子について電子的に個別にスピン回転を実現した。ミクロ磁石の漏洩磁場によって電子的な制御とスピンの選択が可能になった。この結果、複数ドット構築が可能になり、電子的に複数スピンを電子的に制御する道が開けた。						
3	Trilayer graphene is a semimetal with a gate-tunable band overlap	Craciun MF, Russo S, Yamamoto M, Oostinga JB, Morpurgo AF, Tarucha S	Nature Nanotechnology	4(6)	383–388	2009	175

	概要：グラフェンは電荷移動度が非常に大きく、ナノの電子デバイスとして有力である。しかし、1、2層のグラフェンは結晶に比べて移動度が小さく、さらに3層以上のグラフェンの電荷移動については系統的に調べられておらず、何層のグラフェンが最適なのかが不明であった。この論文は3層のグラフェンについて、電荷密度、温度、電界の関数として電荷の移動を研究した。3層のグラフェンは電界が大きくなると抵抗が減る半金属であり、その挙動は1、2層のグラフェンと著しく異なることが分かった。その現象は電界によって制御される伝導帯と価電子帯との重なりによって生じ、他の半金属では見たことがない性質を示した。さらに、電荷の有効質量を決め、試料の層数による移動度の違いの大部分が有効質量にあることを示した。						
	Single-electron delocalization in hybrid vertical-lateral double quantum dots	Hatano T, Stopa M, Tarucha S	Science	309(5732)	268–271	2005	99
4	概要：横方向に結合した縦量子ドットを使ってドット間のトンネル結合を測定した。「クーロンダイアモンド」の非線形の移動測定を使うことによって、ドットの容量の固有アシンメトリが「クーロンダイアモンド」の傾きに影響し、電子が移動するドットを決めていることが分かった。この技術によって、局在しない単一電子とハイトナー・ロンドン状態(HL)の2電子を作り、HLが基底状態かどうかを決めるドット間のトンネル結合が調整可能であることを示すことができた。この結果、このデバイスは2電子のスピニもつれをつくるのに有効である。						
5	Coherent single electron spin control in a slanting zeeman field	Tokura Y, Van Der Wiel WG, Obata T, Tarucha S	Physical Review Letters	96(4)	47202	2006	79
	概要：静的な傾斜磁場を有する擬1次元量子ビット(カーボンナノチューブあるいは半導体ナノ細線)について、電子の спинと軌道自由度を結合すると効果的な量子システムを定義できる。外部からのパルス磁場やスピinn軌道相互作用なしに、ゲート電極への電圧によってコヒーレントにこの擬スピinnを制御できる。単一のキュービットの回転と制御NOT操作を実現できる。このスキームには、単一電子のスピinn制御に実験的に重要な利点があることを示した。						

(2) プロジェクト終了以降の発表論文

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件数の推移を図2-3に、累積被引用件数上位5件の推移を図2-4に示した。

本プロジェクト終了後の5年間の論文数は51報と本プロジェクト中の論文数とやや減っている。GaAsやInAs系の他に、グラフェンやSi系の研究を開始した影響があると思われる。平均累積引用数は3.86件/年・報と期間中のそれよりやや減っているが、本プロジェクト中のレビュー論文の件数(915件)を考慮するとそれ程差はない。被引用件数1位と2位の量子情報処理関連の論文への関心は高いが、それに比べると量子ドットにおける物理を追求した論文(被引用件数3位、4位、5位)への関心は相対的に低い。この傾向は、量子ドットの物理の基礎研究から、量子情報処理などの応用研究へ関心がシフトしていることを表していると考えられる。

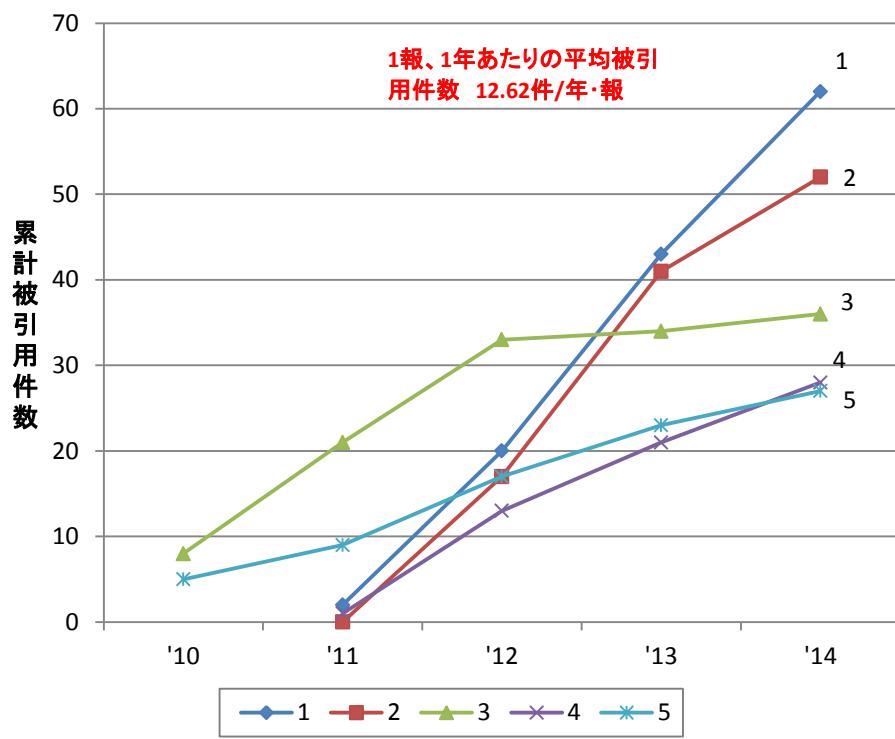
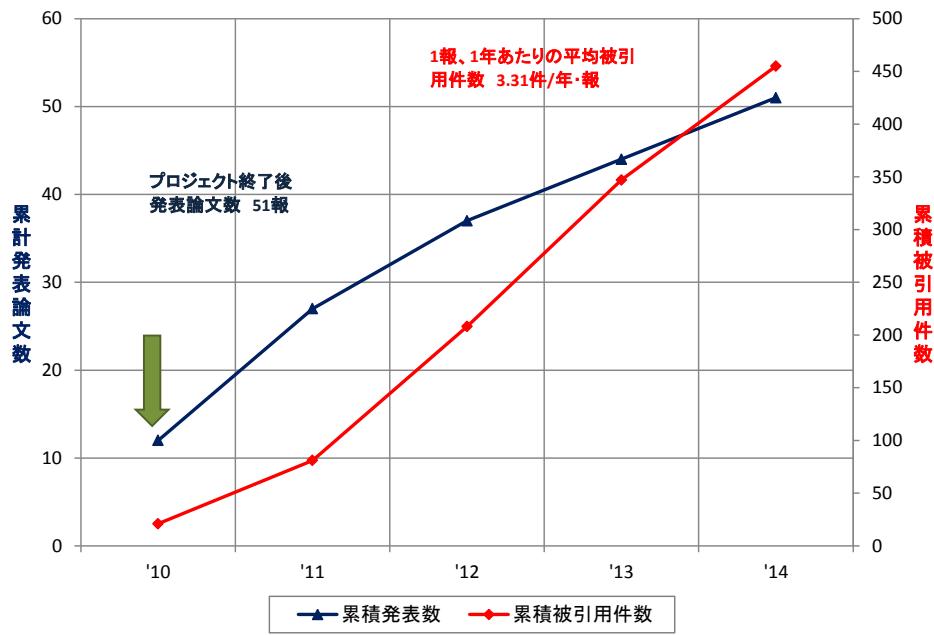


表 2-3 プロジェクト終了後の被引用上位 5 件の論文概要

No	タイトル	著者	掲載誌	巻	ページ	発行年	被引用件数
1	Electrons surfing on a sound wave as a platform for quantum optics with flying electrons	Hermelin S, Takada S, Yamamoto M, Tarucha S, Wieck AD, Saminadayar L, Bauerle C, Meunier T	Nature	477	435-438	2011	62
概要：他の電子から独立して、一次元のチャンネルを通して伝搬する1個の電子のための高効率な単一電子の発生源と検出器を実現した。弾性表面波によって励起によって動くポテンシャルを作り出し、そのポテンシャルによって一次元のチャンネルに沿って $3 \mu\text{m ns}^{-1}$ の速度で一つの電子を移送する。この量子チャンネルを数 μm の間隔で2つの量子ドットの間に置くと、一つの電子が量子ドットから他の量子ドットまで輸送され、その時の放出量子効率が96%と検知効率が92%であった。さらに、GaAs の量子ビットのコヒーレント時間より短い時間で、電子の移動が起きるので量子情報処理における移送手段として使うことができる。この研究は、凝縮物質系において、一つの電子スピンの遠方移動の研究、及び、空間的に切り離された量子ビットの間の遠隔相互作用研究の新しい道を開くものである。							
2	Two-qubit gate of combined single-spin rotation and interdot spin exchange in a double quantum dot	Brunner R, Shin Y-S, Obata T, Pioro-Ladrière M, Kubo T, Yoshida K, Taniyama T, Tokura Y, Tarucha S	Physical Review Letters	107	146801	2011	52
概要：量子情報処理のために非常に重要な要求は複数キュービットでの量子ゲートの実現である。2重量子ドットのスピンをベースにしたすべて電子的な2つのキュービットゲートにおいて、単一電子の回転と2つのドット間のスピン交換を実現した。初期の相関がない状態に対して、2つのキュービットゲートを適用することによって部分的な量子もつれ状態を実現できた。もつれの程度は交換操作の時間によって調節できる。このアプローチは汎用的な複数キュービットゲートへの鍵となるステップである。							
3	Tunneling spectroscopy of andreev energy levels in a quantum dot coupled to a superconductor	Deacon RS, Tanaka Y, Oiwa A, Sakano R, Yoshida K, Shibata K, Hirakawa K, Tarucha S	Physical Review Letters	104	76805	2010	36
概要：BCS タイプ超伝導による量子ドットの結合によって、2つの異なる相である1重項と2重項の相互作用によって支配される興味あるシステムが結果として生じる。超伝導電極に強い結合、通常の金属に弱い結合を持った量子ドットにおいて、輸送現象測定によってアンドレーエフ・エネルギー準位(それは2つの相の性質を捕まえる)のスペクトルを示すことができた。量子ドットの化学ポテンシャルを静電的なゲートで調整することによって、BCS1重項と縮退した磁気2重項状態の間で相転移を観察した。数値計算と定性的に良く一致した。							
4	Electrically tuned spin-orbit interaction in an InAs self-assembled quantum dot	Kanai Y, Deacon RS, Takahashi S, Oiwa A, Yoshida K, Shibata K, Hirakawa K, Tokura Y, Tarucha S	Nature Nanotechnology	6	511-516	2011	27

	概要：電子スピンに対する電気制御性は、スピンベースの量子情報処理のスピントロニクスの必要条件である。特に、軌道の運動と電子スピン状態の間の相互作用の制御は重要である。この相互作用がスピン緩和と位相喪失に影響するからである。これまで、電界は二次元の電子気体中のスピン-軌道相互作用の強さを調整するのに用いられたが、量子ドット中では用いられたことはなかった。ここでは、自己生成 InAs 量子ドットが電子を保持している間、電気ゲートの制御範囲50-150 μ eV でスpin-軌道相互作用のエネルギーを変えることができた。高い磁場で近藤効果ピークの分裂を観察することによって、スpin-軌道相互作用エネルギーを決めることができた。							
5	Kondo-enhanced Andreev transport in single self-assembled InAs quantum dots contacted with normal and superconducting leads	Deacon RS, Tanaka Y, Oiwa A, Sakano R, Yoshida K, Shibata K, Hirakawa K, Tarucha S	Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics	81	121308	2010	27	
	概要：一つが超伝導電極でもう一つが通常の金属電極を持った自己形成 InAs 量子ドットの輸送現象を研究した。低いバイアスでの輸送現象は、電子間の相互作用や近藤効果のような局所的な相間に敏感なアンドレーエフ過程によって支配される。通常金属と超伝導金属電極での適当なトンネル結合によって、アンドレーエフ輸送を近藤効果によって強調され、超伝導リードによる低エネルギー励起の不足が原因の通常状態に関係して、近藤温度が低下することを確認した。							

(3) キーワードによる検索

量子ドットに関するキーワード 1 とスピン・ブロックードに関するキーワード 2 の AND 検索を行った。その結果を図 2-5 に示した。また、同じようにキーワード 1 と近藤効果と関係するキーワード 3 との AND 検索の結果を図 2-6 に示した。

量子ドットとスピン・ブロックードをキーワードの両方を含む論文数(図 2-5)は、2012 年ごろから明らかに減少している。同様に量子ドットと近藤効果のキーワードの両方を含む論文数(図 2-6)も 2008 年頃から減少している。このことは、量子ドットにおけるスピン・ブロックードや近藤効果の基礎的な物理現象の解明が進んだためと思われ、その理解を基にした量子ドットの応用として、デバイス、物質、量子情報など様々な分野へ研究が発展していることを反映していると考えられる。

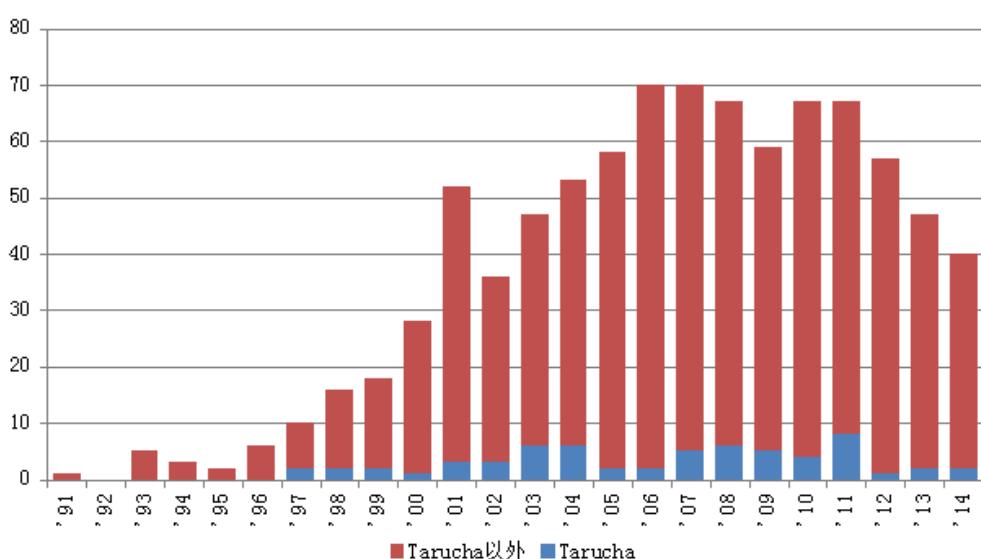


図 2-5 量子ドットとスピン・ブロックードの両方のキーワードを含む論文数の推移

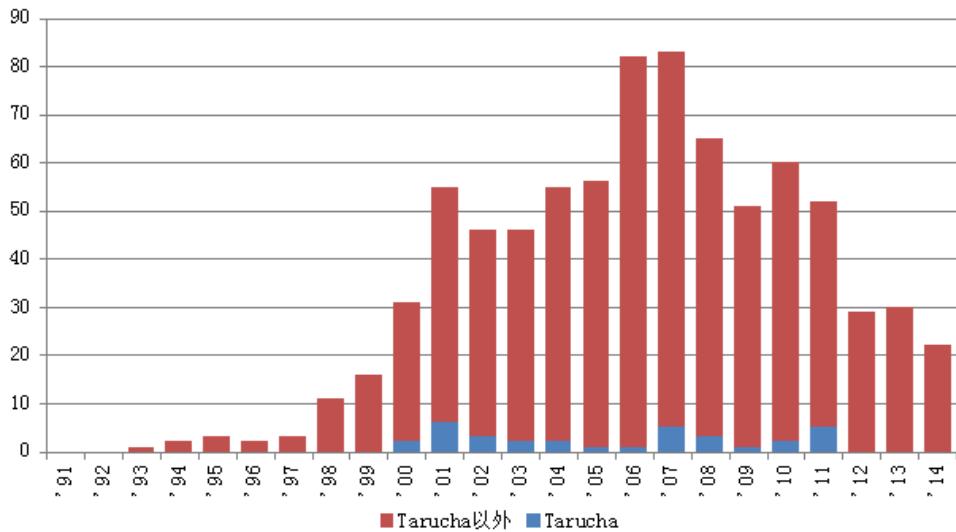


図 2-6 量子ドットと近藤効果の両方のキーワードを含む論文数の推移

2.1.4 特許の出願・登録状況

本プロジェクト期間中から現在に至るまでの特許出願状況を表 2-4 に示す。

表 2-4 プロジェクト期間中の特許出願状況(2014/10/22 検索 DB: PatentSquare)

No.	発明の名稱	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	備考
国内出願	1 環状構造をもつ継型共鳴トンネル素子の製造方法及び継型共鳴トンネル素子並びに磁気検出装置	2007. 01. 17	特願2007-008351	特開2008-177291	特許第4871150号	登録（権利有） (2011. 11. 25)	独立行政法人科学技術振興機構	終了報告書
	2 重量子ドット帶電型整流素子	2008. 06. 19	特願2008-160932	特開2010-003840	特許第4897743号	登録（権利有） (2012. 01. 06)	独立行政法人科学技術振興機構	終了報告書
国際出願	3 Electronic Device Using Quantum Dot	2007. 12. 07 (JP20070316648)	PCT/JP2008/072035	W02009/072550			JST	終了報告書 特願2007-316648の優先権主張
	3-1 量子ドットを用いた電子装置	2007. 12. 07 (JP20070316648)	特願2009-544705	W02009/072550	特許第5397905号	登録（権利有： 審判完） (2013. 11. 01)	JST	終了報告書 特願2007-316648の優先権主張
	3-2 Electronic Device Using Quantum Dot	2007. 12. 07 (JP20070316648)	US20080746599	US2010270534 (A1)	US8222629 (B2)	登録（権利有） (2012. 07. 17)	JST	終了報告書 特願2007-316648の優先権主張

プロジェクト終了後の出願特許はなし。

国際出願されている 3 番目の Electronic device Using Quantum Dot(量子ドットを用いた電子装置)は、本プロジェクトで考案された傾斜磁場を使った量子ドットの構成を特許化したものである。今後、半導体量子ドットを集積化してゆく時、重要な技術になると考えられ、期待できる特許である。

2.1.5 招待講演

国際招待講演は 2005 年から現在まで約 10 年間で 133 件、国内招待講演は 20 件となっており、国際的な学会等での招待講演が多く、注目度が高い。図 2-7 に研究者別の招待講演件数を示した。研究総括の国際招待講演の件数が多い。

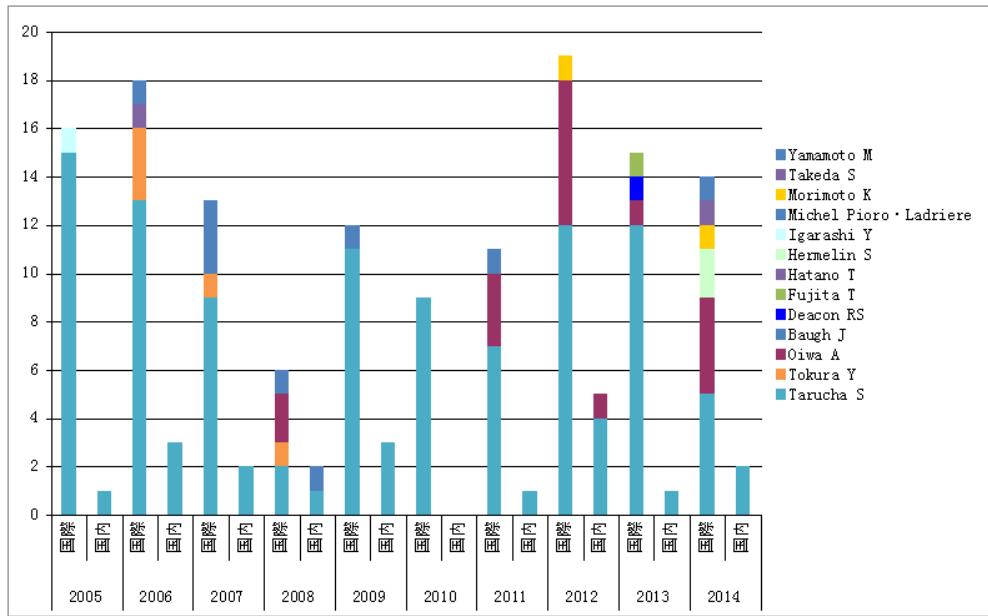


図 2-7 研究者別の招待講演件数

2.1.6 各研究テーマの現在の状況のまとめ

本プロジェクトの研究は主に最先端研究開発支援プログラム(FIRST)や科研費基盤研究(S)(2007-2012 量子ドット・細線の量子コヒーレンスの検出と制御)に引き継がれ、その後は科研費基盤研究(S)(2014-2019 量子対の空間制御による新規固体電子物性の研究)で研究が継続された。今後、革新的な研究開発推進プログラム(ImPACT)の中で量子シミュレーションの研究が、理研の中で量子中継デバイスの研究が予定されている。

(1) 量子計算の物理と技術要素

① 単一電子スピンのコヒーレント制御

(i) 量子操作の実証

本プロジェクトにおいて、量子ビットの演算と量子状態の読み出しの基本技術の多くができた。しかし、一部は提案に留まっていた。それらをすべて組み込んだ 2 量子ビットを作製し、すべて電子的な操作により各ドット中のスピンの回転、スピン交換、読み出しを実現した。この結果、量子操作に必要な基本技術を実証した^[29]。

図 2-8(a)に実現した S1 から S5 までの量子操作を示す。S1 で左右のドットに電子を入れる初期化を行う(SB 状態では T(1, 1))。S2 で次に電極電圧を変え、ドット間の電子交換が行われないような状態にして、外部傾斜磁場により左のドットのみ電子を回転させる周波数のマイクロ波 f_{ac} を印加して、左のドットのスピンを $3\pi/2$ 回転する。次に、S3 でドット間の電子交換エネルギーが起こる状態にし、その保持時間 τ_{ex} の調節によって、ドット間の電子が交換することができる。次に、S4 で左のドットの電子だけを $\pi/2$ 回転させ、S5 によってトンネル電流を測定する^[29]。S1 から S5 のステップを繰り返すとその平均電流値が回転角を表す。図 2-8(b)に電子交換の時間 τ_{ex} に対する電流読み取り電極の出力を表す。 τ_{ex} により電流値が変化しており、電流値が極大を示すところが電子交換を示し、極小を示すところは電子交換が行われていないことを示す。これらの結果、2 量子ビットのゲートに与える電子制御のみで、単一電子の回転とスピン交換を実現した。さらに、これらの実験から、スピン交換の効率を計算によって求めることができ、この実験で最大約 24% であった。スピン交換の効率が低いのは、超微細磁場の変動によって位相情報が失われたため(dephasing)である。

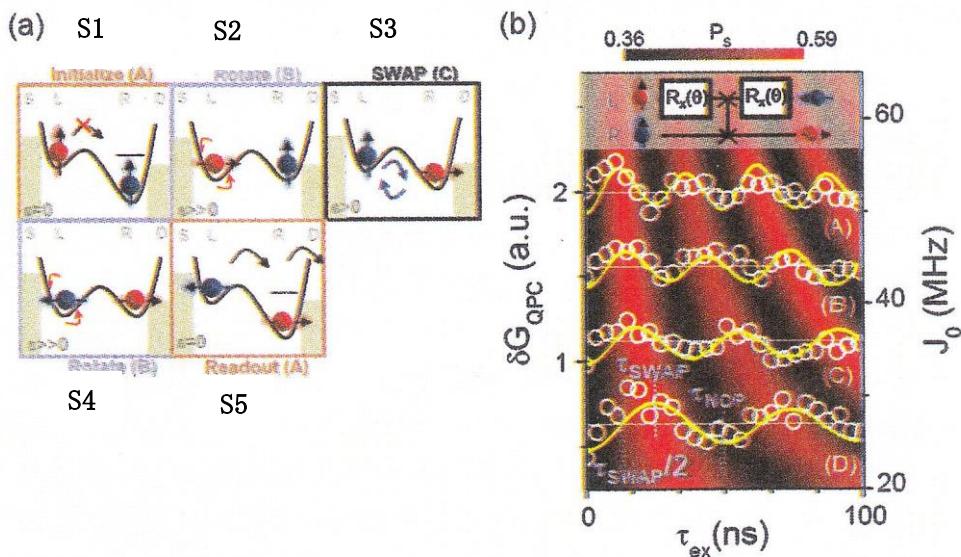


図 2-8 量子ドットにおける量子操作の実証
(a)操作の模式図 (b)電子交換時間と流れる電流の関係

(ii) 小さな磁場下における局在スピン分極の測定法

スピンの振る舞いを研究する場合、基礎的な技術としてスピンの方向を測定する方法は非常に重要である。本プロジェクトで、ゼーマン分裂が起こる磁場下でトンネル電流を測定することにより、スピンを測定する方法が開発された。しかし、この方法では強い磁場が必要であり、スピン-軌道相互作用によるスピン分極には使うことができない。このような場合のスピンを測定するには、磁場なし、あるいは弱い磁場下でのスピン分極を測定する必要がある。

目的とする伝導電子のスピン分極を、單一リード線量子ドットを使って低磁場下で測定する方法を開発した^[30]。図 2-9(a)は、2 電子状態の量子ドットによる伝導電子のスピン分極測定の概念を示している。

(b) (c)に、測定の原理を示す。量子ドットの2電子状態には、一重項状態(スピンが互いに逆向きの状態)と三重項状態(スpinが互いに同じ方向)がある。図 2-9(b)に示すようにターゲットとなる電子が分極していない状態であれば、量子ドットの一重項状態と三重項状態の両方へのトンネル電流が観測される。一方、図 2-9(c)に示すように、ダーゲット電子が分極している場合、一重項状態にはトンネル電流が流れないことから、電流値の差異からターゲット電子の分極状態を知ることができる。図 2-9(d)は、この素子を使った量子ホールのエッジ状態のスピン測定を示している。この測定によって、0.5T 程度の磁場により量子ホールのエッジ状態での比較的大きなスピン分裂が既に起こっていることが分かった。この技術により、通常の高磁場での測定ではよく分からなかった低磁場での状態を測定することができた。

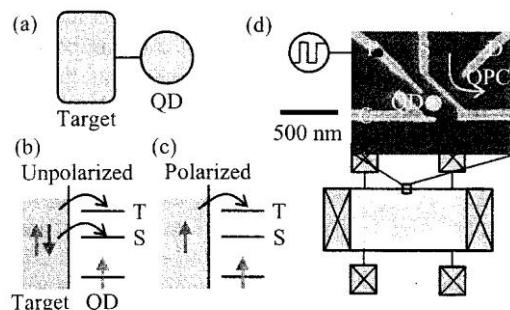


図 2-9 低磁場下のスピン分極の測定法
(a)測定法の概念 (b)原理の模式図
(c)量子ホールのエッジ状態における測定例

②核スピン検出と制御

本プロジェクトの成果 1.5.1(2)で述べたように、GaAs 縱型 2 重量子ドット(VDQD)によって VDQD に加える電圧だけで多くの核スピンを外部磁場と同じ方向に分極させることができた。その後、同じ原理により外部磁場の反対方向にも分極させることができた。さらに、RF 磁界によりコヒーレントを保ちながら核スピンを回転したとき、その回転をソース・ドレイン電流によって電気的に検出できることを示した^[31]

図 2-10(a)にVDQDの2つの量子ドットそれぞれに電子が入る状態の模式図を示している。1重項状態(1,1)S のエネルギーと磁場でゼー

マン分裂した3重項状態 T-のエネルギーが縮退する ST-での核スピンとの相互作用と核スピンの分極は 1.5.1(2)で述べたとおりである。その後、1重項状態(1,1)S のエネルギーと磁場でゼーマン分裂した3重項状態 T+のエネルギーが縮退する ST+での核スピンを検討し、外部磁場と反平行に分極した核スピンを得ることができた。すなわち、ST+の点では T+から(0,2)Sへの散乱が起こり、電子のスピン角運動量は 0→1 の様に変化し、核スピン全体は 1だけ減ることになる。NMR π パルスによって、ST-と ST+で起こる核スピンの分極は互いに反対向きであることが確認された。この結果、VDQD に加える電圧によって、外部磁場に対して平行、反平行の両方の方向に核スピン分極を実現することができた。さらに、この核スピンのコヒーレンス時間が～0.7ms であることがラビ振動の測定から分かった。

この結果から、量子ドットの中の核スピンは電子スピンのための量子メモリとして有望であることが分かった。

(2)結合系の電子相関・コヒーレンスの物理

①結合量子ドットの電子状態制御

多重配置のGaAs 縱型量子ドットの研究は縦型3重量子ドットの研究^[32]や、三角配置の縦型量子ビットにおける近藤効果の研究^[33]も行われたが、主に横一列配置を中心に研究が進展し、横一列の4量子ドットの構造についての研究にも着手した。

(i) 3重量子ドットへの傾斜磁場の適用

3重量子ドット上に2重量子ドットで実績のあるマイクロマグネットを付け加えたデザインを検討した(図2-11)^[34]。マイクロマグネットは3つのドットそれぞれの電子スピンをESRで制御するために異なる磁場を与えなければならない。そのため、2重量子ドットで実績のある分割タイプのマイクロマグネットによる傾斜磁場を使ったデザインについて、数値シミュレーションを行い磁場の傾斜が～0.8T/ μ m、ドット間(x方向)の磁場の差、～10mTを得た。この値はESRの周波数にして56MHzとなり、3つのドット各々の電子を十分区別できる値であった。このデザ

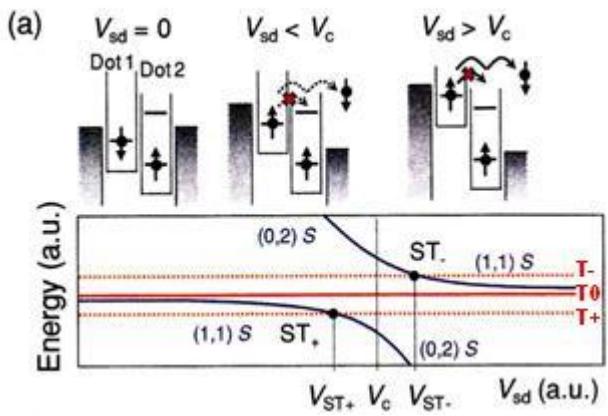


図 2-10 電極の電圧による平行、反平行核スピン分極の制御

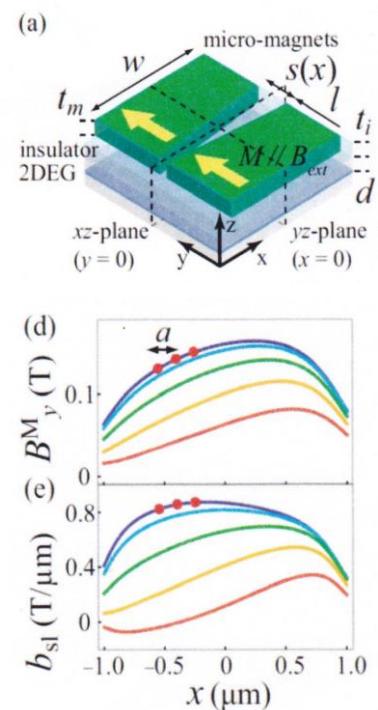


図 2-11 3重量子ドットへの傾斜磁場の適用

インで25ドットまでの各電子について、ESRを実行できることが分かった。

(ii) 横一列4重量子ドットの検討^[35]

横一列配列のトンネル結合の4重量子ドット(ドットA、B、C、D)を作製し、ゲート電圧による制御性を調べた。はじめに様々な組み合わせの2重量子ドットの構成(A-B、A-BC、A-BCD、AB-CD)での各ドットの容量を評価し、材料から見積もられる値であることを確認した。3重量子ドットの構成(A-BC-D)では両サイドのドットとの共鳴トンネル現象を定性的に解析した。4重量子ドットの構成では中央2つのドット間のトンネル結合強度と2つの両側ドット間のそれを変化させることができた。これらの結果はゲート電圧で隣のドット間の交換結合を調節できることを示しており、この4重量子ドットがスピンによる量子ビットシステムを実現するために適切であることを示していることが分かった。

トンネル結合した4重量子ドットを作製し、その素子が良好に調節できることを示した。2重、3重量子ドットで得られたようなスピン・ブロックードによる読み出しを実現することが必要である。そのために、複雑な荷電状態を調べるために容量モデル(図2-12)による解析を行い^[36]実験と比較した。その結果、各量子ドット間の電子遷移が明らかになり、複数のスピン・ブロックード条件を見出した。

②量子結合系の電子相関コヒーレンス

本プロジェクト以後、近藤状態における非平衡状態の電流とショット雑音の理論をさらに発展させた不純物アンダーソンモデルによる電子の計数統計計算が行われた^{[33], [37]}。この研究によって、時間平均の電流とショット雑音を導き出し、それが軌道縮退のみに依存していることを示した^{[37], [38]}。

自己形成InAs量子ドットはスピン軌道相互作用が強いため、様々なスピン軌道相互作用についての研究が進められた^{[39], [40]}。以下はその一つの研究例である。高磁場下での近藤効果を使ってスピン軌道相互作用のエネルギーを見積もり、電極電圧によってそのエネルギーを広範囲に調整することができる。スピン軌道相互作用のエネルギーは、エネルギーレベルの反交差によって見積もることができる(図2-13の 2Δ)。しかし、このエネルギー差は小さいため正確に測定することができない。高磁場を加え近藤効果を使うとこのエネルギーは二つに分裂するため、電流値に二つのピークが現れ、正確にスピン軌道相互作用を測定することができる。この技術を使って、スピン軌道相互作用の異方性を明確に測定できた(図2-14)。

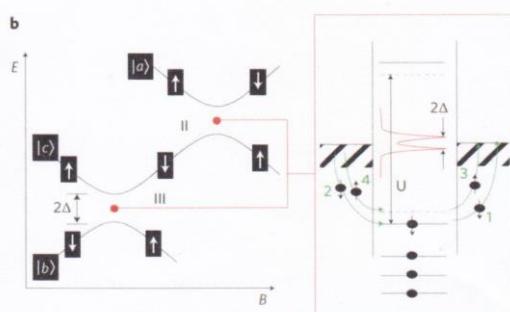


図2-13 InAs量子ドットの近藤効果を使った軌道相互作用の見積もり

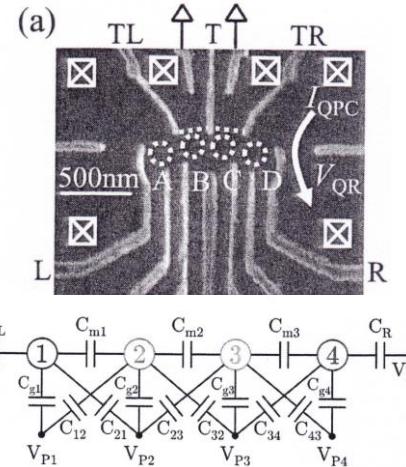


図2-12 横一列の4重量子ドットと容量モデルによる荷電状態の検討

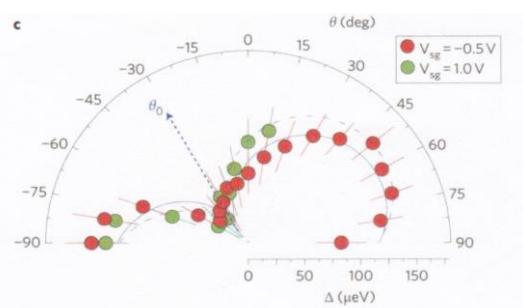


図2-14 InAs量子ドットの軌道相互作用の異方性

(3) 量子情報の転写・移送の物理と技術

① 単一光子-単一電子情報交換

世界にまたがる量子通信ネットワークを構築するためには、単一光子の量子情報を転送し、量子演算を行い、量子メモリへストアする中継器が必要である。そのための基礎技術として、GaAs₂重量子ドット上の1個あるいは2個の光励起された電子(光電子)のトラップとそれに続くドット間の転送について研究した。

従来の単一量子ドットによるエッジチャネルを使った光電子のスピンの検出等では、その光電子はすぐに失われてしまう。2重量子ドットではスピン等の検出後、パウリのスピン・ブロッケード等の手法でそのスピンを読み出すことができる事が利点である。量子中継器の実現には、異なるもつれ状態の2光子を2重量子ドットで受光し、量子情報を破壊することなく、既に開発された手法^[41]で2キュービットゲート量子演算を行う必要がある。

研究の結果、2つのドットの励起準位をほぼ一致させて共鳴状態に設定し、ドット間のトンネルをリアルタイムで非破壊測定することにより、光電子を測定することができる事が分かった^[42]。図2-15(a)は右のドットに4個の電子、左のドットには電子が入っていない状態(基底状態)(0, 4)に電極電圧を調整してある。また、励起状態である(0, 5)と(1, 4)のエネルギーレベルをほぼ同じになるように電極電圧を設定した(模式図は図2-15(b))。この状態で1個の光電子がトラップされると図2-15(a)に示すように、ドットへの光の入射によりドットに流れる電流(I_{QPC})が増加するとともに、0.5nAの幅で振動する。その後、電流が0.15nA増加したところで安定する。一方、ドットに光が入射しないように遮光すると、ドット以外の場所で発生した光電子による電流は図2-15(c) (d)のどちらかになる。(c)は左のドットに電子がトラップされた時で、(d)は右のドットにトラップされた時である。トラップ時間後の電流の変化から、(c)では電子が右のドットへ移り((0, 5)状態)、(d)では左のドットへ移る((1, 4)状態)ことが分かった。これらの結果から、量子ドットへ入射した光子によって生成した電子は励起状態の共鳴から生ずる振動電流によって区別できることが分かった。2光子の入射についても同様な測定から(0, 4)の状態が(1, 5)の状態へ移る(左と右のドットに1個ずつ電子がトラップされる)か、あるいは(0, 6)の状態(右のドットに2つの電子がトラップされる)へ移るかが電流 IQPC によって区別できた。さらに、ドットへ磁場を印加すると、トラップされた電子のスピンが平行の場合スピン・ブロッケードが起こり、隣のドットへ移る時間が遅れることでスピンの方向を区別できることが分かった。これらの結果、光の量子情報を電子へ転写する技術に大きな前進をもたらした。

② 量子チャネルを通して表面弾性波による単一電子の移送^[43]

量子電子光学の分野は、光の実験を電子で実現することを目指している。固体中の電子はお互いに非常に強く相互作用する粒子であり、通常は電子の海を伝搬するため、1つの電子がもつ量子情報がすぐに失われてしまう。このため量子電子光学を実現するためには、単

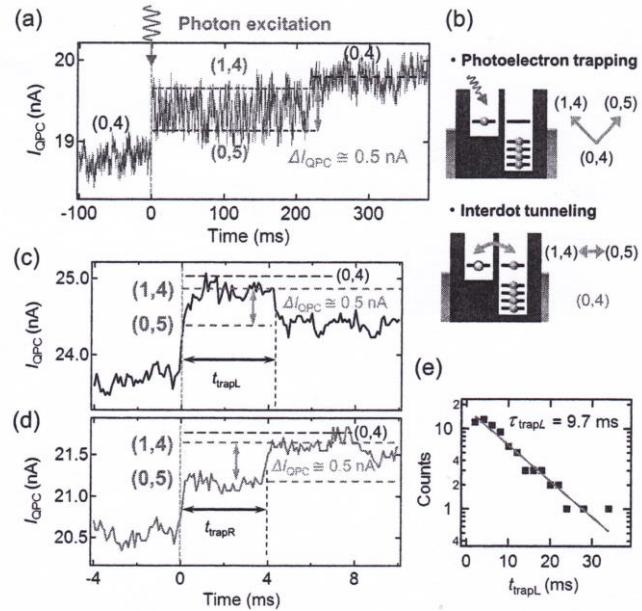


図 2-15 2 重量子ドットによる単一光子から
単一電子の変換

一電子のソース、よく制御された伝播媒体と単一電子検出器を使わなければならない。本研究では、量子ドットを单一電子のソースと検出器に使い、量子細線中を表面弾性波により伝搬する系を提案し、その有効性を実験で示した。

図2-16は実験系である。量子細線の両側に量子ドットを配置し、電子のソース、検出器とした。量子細線の方向には櫛形電極の表面弾性波(SAW)の発生器(IDT)があり、マイクロ波の表面弾性波を発生させることができる。この表面弾性波により、量子細線中に動く量子ドットができるうことになり、この動く量子ドットにより注入された電子を検出器へと運ぶことができる。

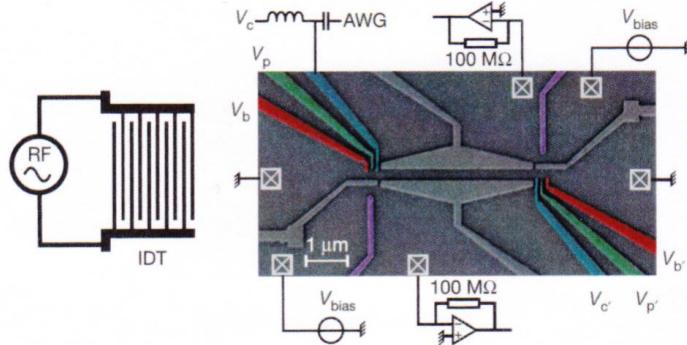


図2-16 量子細線と表面弾性波による単一電子の移送(実験系)

実験は、はじめに量子細線中の電子を0にする同時にソース量子ドットに電子を注入し、次に、ソース量子ドットの電圧を調整して量子細線に電子を送り込める電圧にする。3番目に50ms後にSAWを発生させ、検出器側で量子細線を通過してくる電子を検出する(図2-17)。図2-18(a)～(d)は検出結果のパターンを、(e)には多数回この操作を行った時に得られた(a)(b)(c)(d)のパターンの回数を示した。この結果、ソースからの注入は96%の成功率、検出は93%の成功率であった。この技術により、光で実現している量子テレポーテーションを单一電子のスピンでも可能にすること、そして、空間的に離れた空間的に離れたキュービット間の直接干渉を可能にする道を開いた。

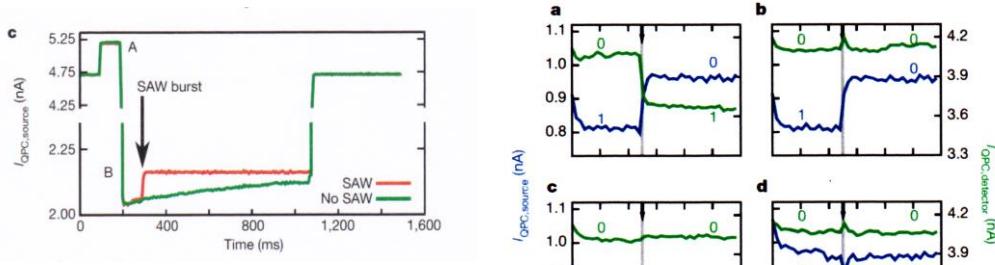


図2-17 SAW印加前後の検知電圧

Event	SAW				
	On	Off	On	On	On
N_{1xx}	9,841	10,001	16	5,154	1,462
N_{10x}	9,408	0	15	4,954	1,395
N_{100x}	(95.6%)	(0%)	(94%)	(96.1%)	(95.4%)
N_{1001}	9,128	0	14	4,807	1,349
N_{1001}	8,393	0	14	4,417	1,244
N_{1001}	(91.9%)	(0%)	(100%)	(91.9%)	(92.2%)
ΣN_{cpl}	0	1	0	0	0

図2-18 通過電子の検出結果
パターンとその頻度

2.2 プロジェクト参加研究者の活動状況

参加時、NTT 物性科学基礎研究所の研究グループリーダーであった都倉康弘は 2005 年 10 月から NTT 物性科学基礎研究所の部長を経て、プロジェクト半ばの 2007 年に本プロジェクトのグループリーダーになった。現在、筑波大学の教授になっている。参加時グループリーダーだった大岩顕はプロジェクト終了後東京大学講師になり、現在は大阪大学教授になっている。参加時のグループリーダーであった羽田野剛司は JST の核スピニエレクトロニクスプロジェクトのグループリーダーを経て、現在東北大学の助教である。

NTT のポスドク研究員であった久保敏弘はプロジェクト終了後筑波大学の助教になった。研究員の Michel Pioro-Ladrière はプロジェクト終了後、シェルブルック大学の Assistant Professor になり、現在 Associate Professor になっている。外国人特別研究員だった Russell Deacon は理化学研究所の研究員になっている。

以上から、プロジェクト参加研究者は全体的に順調にキャリアアップしていることがわかる。

2.3 プロジェクト終了後の研究交流

デルフト工科大学の Kouwenhoven 教授とは、本プロジェクトの前の ERATO 時代から共同研究を行っており、プロジェクト終了後も継続して共同研究を進めている。同教授は、樽茶グループとの共同研究、研究交流が認められて、2007 年に東京大学大学院工学系研究科の第 1 期フェローになっている。また、樽茶はデルフト工科大学の PhD の審査委員に招待されて、2005 年に Pablo Jarillo-Herrero (現 MIT 教授) の審査を行った

バーゼル大学の Loss 教授については、本プロジェクト後、日本へ招聘されており、現在理研の中に一つのチーム（創発物性科学研究センター量子情報エレクトロニクス部門量子システム理論研究チーム・チームリーダー：Loss 教授）を持っている。マイヨラナフェルミオンの理論やどのようにすれば量子ビットを高性能化、大規模化できるか等の理論研究を行っている。このテーマの大半に関して、同じく理研内の樽茶グループと共同研究を行っている。

2.4 海外研究総括の本プロジェクトに参加した意義と効果に関するコメント

(1) デルフト工科大学の Kouwenhoven 教授

本プロジェクトは、デルフト工科大学の多くの実験について物理的な疑問を説明できた。例えば、InAs ナノワイヤーにおけるスピニ軌道相互作用は他の材料におけるスピニ軌道相互作用測定への道を開いた。

その後のマイヨラナフェルミオンプロジェクトにおいて、InSb ナノワイヤーにおけるスピニ軌道相互作用の方向と強度測定にこの測定法を用いた。これより、マイヨラナフェルミオン発見に向けて研究が進展した。また、この測定技術は、InSb ナノワイヤーにおける正孔スピニと正孔量子ビットの開拓にも大きく寄与した。さらに、InAs ナノワイヤーに 2 重量子ドットを形成するためのゲート電極パターンは、その後の多くのプロジェクトで非常に本質的であることが明らかとなった。

プロジェクト終了後の主要論文は下記が挙げられる。

- ① V. Mourik, K. Zuo, S.M. Frolov, S.R. Plissard, E.P.A.M. Bakkers and L.P. Kouwenhoven, “Signatures of Majorana Fermions in Hybrid Superconductor-Semiconductor Nanowire Devices”, *Science* 336, 1003, 2012
- ② S. Nadj-Perge, S. M. Frolov, E. P. A. M. Bakkers and L. P. Kouwenhoven, “Spin-orbit qubit in a semiconductor nanowire”, *Nature*, 468, 2010
- ③ V.S. Pribiag, S. Nadj-Perge, S.M. Frolov, J.W.G. van den Berg, I. van Weperen, S.R. Plissard, E.P.A.M. Bakkers & L.P. Kouwenhoven, “Electrical control of single hole spins in nanowire quantum dots”, *Nature Nanotechnology* 3, 8, 2013

(2) バーゼル大学の Loss 教授

本プロジェクトは、バーゼル大学での研究に非常に役立った。これにより樽茶グループと非常に密な関係を築くことができ、理研に研究チームを持つことができた。樽茶グループの実験は、特に量子ドットにおけるスピニン量子ビットの物理、GaAs 量子ドットにおける電子スピニンと核スピニンの超微細相互作用、ナノワイヤーや輸送についての理論研究に大きな刺激となった。プロジェクト終了後もこれらの課題について研究を継続している。

本プロジェクトは、実験に関連した問題について、理論研究のターゲットをフォーカスするのに役立った。この研究を通して、樽茶グループとの継続的な連携の基盤を築き、互いに良く知り合うことができた。有益な相互関係を築けたことは、本プロジェクトの重要な意義であった。

プロジェクト終了後の主要論文は以下が挙げられる。

- ① J. Fischer and D. Loss, “Hybridization and Spin Decoherence in Heavy-Hole Quantum Dots”, *Physical Review Letters* 105, 266603, 2010
- ② L. Trifunovic, O. Dial, M. Trif, J. R. Wootton, R. Abebe, A. Yacoby, and D. Loss, “Long-Distance Spin-Spin Coupling via Floating Gates”, *Physical Review X* 2, 011006, 2012
- ③ R Zielke, F Maier, and D Loss, “Anisotropic g-factor in InAs self-assembled quantum dots”, *Physical Review B* 89, 115438, 2014
- ④ S. Chesi, Ying-Dan Wang, J. Yoneda, T. Otsuka, S. Tarucha, D. Loss, “Single-spin manipulation in a double quantum dot in the field of a micromagnet”, *Physical Review B* 90, 235311, 2014

2.5 2章のまとめ

プロジェクト終了後、主に FIRST や科研費基盤研究(S)において研究が継続された。

量子情報計算の物理と技術要素について、すなわち、スピニン量子 1 個を自由に制御すること、スピニン量子 2 個を操作できること(すなわち量子演算が行えること)、スピニン量子の情報 1 個の状態を読み出せること(すなわち、スピニンの上向き、下向きを判定できる)について、本プロジェクトでの成果を基にこれまでの技術を集大成し、実証することができた。これらの成果によって、半導体量子ドットによる量子情報処理の基本的な課題に目処がたった。さらに、量子ドットを増やす研究に着手し、3 量子ドット、4 量子ドットの作製と基本的な性質が調べられた。これらの成果は、10 量子ビット程度の複数ビットが必要な、量子シミュレータや量子中継デバイス開発という現在のテーマに繋がっている。

結合系の電子相関・コヒーレンスの物理については、前述の 3 量子ドット、4 量子ドット研究の成果以外に、自己形成 InAs 量子ドットの優れた研究が多く行われ、特に超伝導電極を持った量子ドットで起こるアンドレーエフ反射の物理や近藤効果の研究やスピニン軌道相互作用の研究に進展があった。このことは、プロジェクト以後の被引用論文の件数上位 5 件の中、3 件がこのような論文であることに示されている。

量子情報の転写・移送の物理と技術においては、単一光子から单一電子への転写について、その転写を実証し、さらに光子の偏光を電子のスピニンに転写する角運動量の転写についても実証に成功した。この成果は、量子中継器に繋がる成果である。また、量子細線の研究において、本プロジェクトで行われた量子細線による飛行量子ビットの研究の進展として、弾性表面波による量子細線による单一電子の移送技術が開発され、電子干渉や集積化に重要な量子情報の移送技術を可能にした。

第3章 プロジェクトの成果の波及と展望

3.1 科学技術への波及と展望

本プロジェクトにより、量子ドットを使った量子情報処理技術に大きな進展があり、基幹技術開発に繋がった。また、量子ドット中の少数電子が引き起こす相互作用、すなわち、核スピンとの相互作用、スピン軌道相互作用、近藤効果、超伝導現象との関係等、物性物理についての多くの成果を得た。さらに、量子細線についても、電子干渉技術の開発や単一電子の移送等、大きな成果を挙げた。

3.1.1 半導体量子ドットによる量子情報デバイス実現への進展

量子情報処理を実現する量子は、量子としての性質があれば何でもよく、原子、電子、原子核、光子等、様々な量子が試みられてきた。技術の進展によって、量子情報通信には光子が、そして量子演算を行う量子情報処理の素子として、超伝導素子と半導体量子ドット素子が有力になっている。

量子情報処理を実現するには大きく六つの要請がある。スピニによる量子情報では以下のように記述できる。

- (1) スピニ量子 1 個を自由に制御する。
- (2) スピニ量子 2 個を操作できること。すなわち量子演算が行えること。
- (3) スピニ量子の情報 1 個の状態を読み出せること。すなわち、スピニの上向き、下向きを判定できる。
- (4) スピニ量子のコヒーレンス時間が十分長いこと。
- (5) スケーラビリティ。すなわち、量子ビットを自由に増やせること。
- (6) 量子状態を初期化できること。

これらの要請の中で(6)項(初期化)は容易であり、一般的に研究の対象になっていない。また、(3)項のスピニの読み出し技術は研究総括の前 ERATO 多体相関プロジェクトによって開発済みである。本プロジェクトでも引き続いて開発が行われた。

半導体量子ドットにおいて、(1)の電子スピニ 1 個のスピニを自由に制御する技術は、傾斜磁場と ESR の組み合わせにより達成された。傾斜磁場の手法はそれ以前のコイルを使う手法や ESR ではなくスピニ軌道相互作用によりスピニを制御する方法に対して、スピニ軌道相互作用が小さい材料にも適用でき、作製が簡単で、電力が不要なため、多くの研究者がその方式を採用している。そして 2 重量子ドットによって(2)スピニ演算 SWAP を実現した。その他、単一光子から単一電子の変換も量子中継技術のために重要な基幹技術である。(5)のスケーラビリティについては、3 重量子ドットの検討を経て、4 重量子ドットの実験が試みられている。しかし、実際の量子情報処理を実現するためにはまだ十分の集積度とはいえない。さらに、半導体量子ドットはサイズも小さく、集積化には適したサイズであるが、電極への配線が多く、そのまま集積するには課題が多い。集積するための一つの技術が単一電子の移送技術である。この技術を使えば少数の量子ドットからなる量子情報処理デバイスブロックを移送技術で結ぶことにより、集積化設計が大幅に自由になる。このような技術により、スケーラビリティの課題を解決することに道ができた。スケーラビリティは量子情報処理全般の課題であり、半導体量子ドットも同じ課題を抱えている。(4)の電子スピニのデコヒーレンスの原因が核スピン集団の揺らぎであることが分かり、その解決手段としてシリコン系の材料が注目されている。特に、同位体分離技術により核スピンを持っているシリコンの同位体 ^{29}Si を減らした Si を使うことが有効であることが分かっており、ミリ秒のコヒーレンス時間が達成されている¹⁴⁾。

スケーラビリティ以外の基幹技術が出揃い、次の進展が計画されている。研究総括は 10 個程度の量子ドットを実現し、量子中継技術(理研)や量子シミュレータ(ImPACT)を実現することを計画しており、順調に発展していると言える。

¹⁴ 伊藤公平教授(慶應義塾大学)のインタビュー記事より (<http://www.ryosi.com/qis/201410/01/>)

3.1.2 量子ドットにおける多体強相関物理への理解

量子ドットの物理について、単一電子スピント核スピンの関係、異方性のスピント軌道相互作用、超伝導と近藤効果の関係解明等、様々な角度からの研究が行われた。

多体強相関は超伝導、相転移等、固体物理の重要な現象を引き起こし、その理論的、実験的解明が求められている。少数の電子しか関係しない量子ドットは多体強相関現象の実験系として適している。本プロジェクトでは量子ドットにおける近藤効果、超伝導電極を使った超伝導状態の研究等多彩な研究が行われ、プロジェクト後の被引用件数の多さからも注目度が高い。本プロジェクトにおける量子ドットという少数の電子における多体现象の解明は、複雑な多体強相関物理への理解の深化に貢献しており、研究を継続することによりさらなる理解と発展が期待できる。

相互作用が小さく局所的な読み出しと制御の手段がなかった核スピンについて、量子ドット中の電子と強く相互作用することを見出し、電子が次々と量子ドットを通過することによって量子ドット周辺の核スピン集団が強く偏極する現象を使って核スピンを制御する新しい方法を示した。量子ドットという場を使って、多数電子の集団とは異なる少数電子と外界の相互作用を実験的、理論的に明らかにする研究は、物質の理解に大きく貢献した。

3.1.3 量子細線を使った新たな手法開発

半導体中の量子細線は、制御された電子数を運ぶ電子伝導チャネルとして有用である。電子細線を使って、電子を光の様に干渉させることができる手法を実現した。これには、2 経路干渉を 2 本並べた一次元の量子細線を用いて実現した。このような 2 経路干渉が集積可能な固体中で実現すれば、電子の波としての性質を利用した量子力学的なデバイスを、電子を量子ドットに閉じ込めることなく、開放系において構築することが可能になる。この技術を利用することにより、量子情報を半導体基板上で自由に伝送したり、高速で運動する電子を使って量子情報を従来と比べて遙かに高速で制御したりすることが可能になる。また、2 経路干渉計中で、どちらの経路に電子が存在するかを量子状態とする量子ビット(飛行量子ビット)として定義し、その状態を電気的に任意に操作できることを示した。その電気的制御の容易さや長いコヒーレンス長から、飛行量子ビットを用いた固体量子素子の集積化が期待される。このことにより、電子により光学と類似の実験を行う量子電子光学の手法を提供した。

量子細線を利用したもう一つの成果は、量子細線を伝導チャネルとして単一電子を表面弹性波により移送する技術を開発したことである。その結果、量子ドット中の電子を遠く離れた別の量子ドットへ送る技術を得た。さらに、もつれ電子を 2 本の量子細線で分けてもつれ状態を保持した状態で分離する実験も行われており、光と同じようなテレポーテーション技術の実現の可能性を得た。電子系において単一電子源、周囲の電子から孤立した媒体、そして単一電子検出器の全てを用意することにより、これまで実現不可能であった単一電子単位での散乱・干渉実験が可能になる。

本プロジェクトにおける共同研究者 Kouwenhoven 研究総括(デルフト大学)は、InSb 量子細線からマヨラナフェルミオン¹⁵⁾を見出したとしている^[44]。

量子細線を使いこのように様々な手法と成果を生み出しており、その科学技術上の波及効果は大きい。

3.1.4 科学技術への波及のまとめと展望

半導体量子ドットによる量子情報処理の実現のために、スピントの読み出し、スピント量子もつれの実現、2 スピントの独立した回転、2 スピントの SWAP 等、量子情報のための基幹技術

¹⁵ 粒子と反粒子が同一の中性フェルミ粒子の呼び名である。超伝導体の励起状態としてマヨラナフェルミオンが実現される可能性が議論されている。トポロジー粒子とされ、最近研究が活発なトポロジカル物理の観点から関心を呼んでいるばかりでなく、コヒーレンス時間の非常に長い量子ビットとしても期待されている。

を開発した。この技術によるドット数の増加(スケーラビリティ)については、まだ不十分であり、今後のプロジェクト(ImPACT 等)により 10 ビット量子ドット程度の追求が予定されている。残された課題である電子スピンのコヒーレンス時間には Si 系等の材料の採用が計画されている。

多体強相関現象である近藤効果や超伝導現象について、量子ドット中の少数電子での現象を実験や理論の研究を行った。少数の電子しか関係しない量子ドットは多体強相関現象の実験系として適している。量子ドットにおける近藤効果、超伝導電極を使った超伝導状態の研究等多彩な研究が行われた。被引用件数からも注目度が高い。今後も多体強相関物理への貢献が期待できる。

1 次元の量子系としての量子細線の研究として、量子細線中の電子の移送の研究が行われた。平行に配置した 2 本の量子細線により量子情報を移送する飛行量子ビットを実現し、電子干渉の実験を可能にした。さらに、量子細線を伝導チャネルとして、弾性表面波を使って単一電子を移送する技術を開発した。この結果、半導体上の量子ドットから別の量子ドットへ電子を移送することができ、半導体量子ドットの集積化設計に大きな自由度を与えた。さらに、単一電子間の干渉や電子による量子テレポーテーション等に繋がることが期待できる。

3.2 社会経済への波及と展望

本プロジェクトの究極の目標は、量子コンピュータである。究極の目標に至る過程の中間目標として、量子中継器と量子シミュレータがある。中間目標の研究は、既に開始されている。これらの目標がどのような社会をもたらすかをまとめた。

図 3-1¹⁶⁾は量子コンピュータを含む量子情報処理システムの研究開発ロードマップである。横軸はシステムの複雑度で、縦軸はシステムサイズを量子ビット数(Qubits)で表した図である。この図から研究開発の次の目標が量子シミュレーション、量子中継器、量子計算(量子コンピュータ)であると考えられていることが分かる。

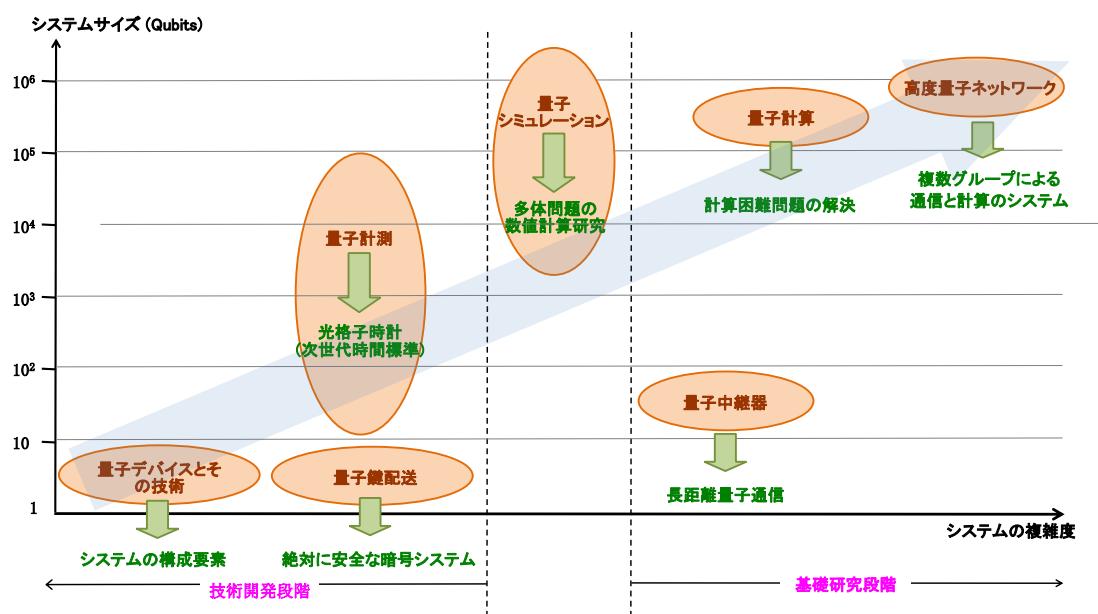


図 3-1 量子情報処理システムの研究開発ロードマップ

¹⁶⁾ http://www.jst.go.jp/pr/evaluation/problem/problem2/kisoken/h22/201109/sanko/shiryo_06.pdf
(原文の英語表記を日本語に翻訳した)

3.2.1 量子コンピュータ

はじめに、量子コンピュータの研究開発の必要性とその開発ロードマップを図 3-2 に示した¹⁷⁾。従来のコンピュータの基盤となっている半導体素子は微細化の限度に近づいており、集積度の限界が見えてきた。その結果として、スーパー コンピュータの速度の限界に近づいており、新たなコンピュータの開発が強く期待されている。一方、万能量子コンピュータは未だその開発の道筋は見えていないが、量子コンピュータに至る途中の課題としての量子中継、量子モデリング(量子シミュレータ)の研究開発が強く意識されている。万能量子コンピュータ以外の量子原理によるアニール方式の量子コンピュータが開発されているように、どんな革新技術が生まれても不思議ではない状況になっている。

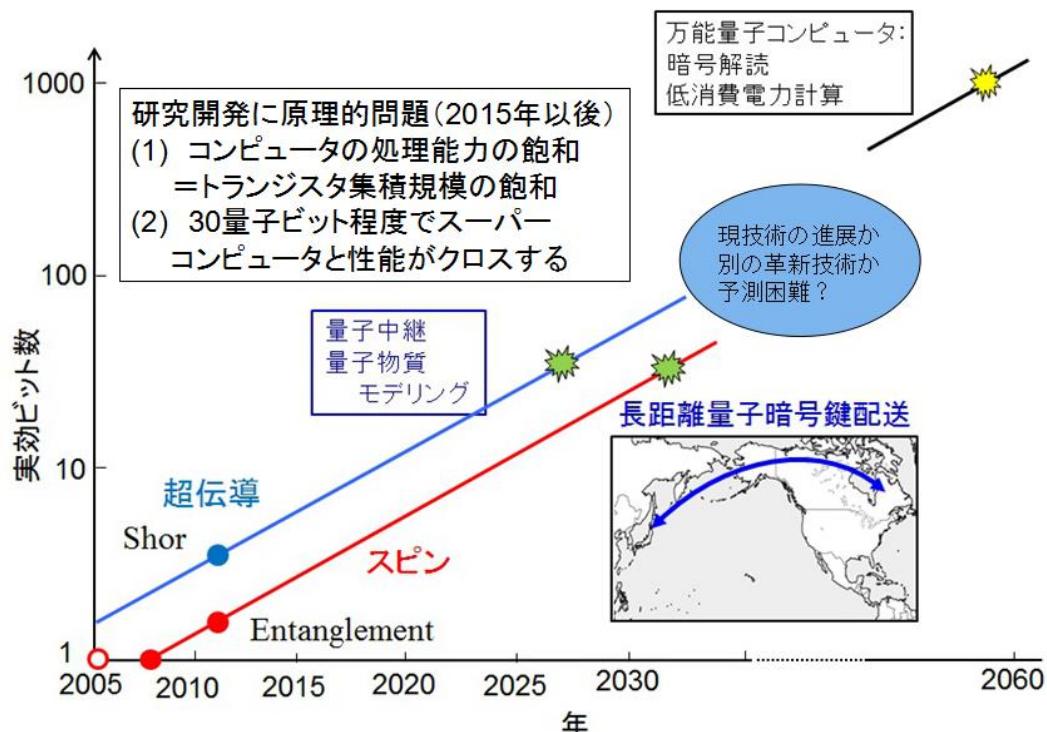


図 3-2 小規模～大規模量子コンピュータの開発ロードマップ

量子技術を使った究極のコンピュータ、量子コンピュータで何ができるのかを明らかにするのは重要な事であろう。一言で言えば、「現在のデジタルコンピュータでは、アルゴリズムが分かっていても計算量が膨大なため解けない問題を量子コンピュータは解くことができる」ということである。

その貢献は大きく分けて、国家、企業、個人の情報セキュリティ基盤の構築と産業分野への応用である。

現在、国家の安全は暗号通信の安全が一つの基盤になっている。しかし、従来の公開鍵の暗号方式は量子コンピュータによって解読できることが明らかになった(ショアのアルゴリズム)。そのため、安全に暗号文を送るために量子を使った秘密鍵配達方式が考案された。傍受すると鍵が壊れ、それによって傍受されたことがすぐに分かる量子通信による通信システムである。現状は既に、量子通信については既に開発が行われ、100km以下であればこのようなシステムを利用することができる。それより遠いところへは量子中継器により中継することになるが、このような量子中継器はまだ開発に至っていない。社会の安全

¹⁷⁾ 東京大学第19回ナノ量子情報エレクトロニクスセミナー(平成25年10月24日)における研究総括の講演資料より

のためにはこのシステムが不可欠であり、現在の暗号通信システムが脅かされる前に開発する必要がある。

産業分野への応用には、主に最適化問題への応用が考えられている。最適化問題を効率的に解く量子アニール方式はカナダの D-Wave Systems 社で 512 ビットまで実用化され、ロッキード・マーティン、NASA、Google 等が購入、評価している。この動きと関連して、米国の前述のロッキード・マーティン、Google が、量子情報処理の分野へ大きな投資を発表した。ロッキード・マーティンは「物流、遺伝子解析、機械学習」等の応用を挙げており、これら応用研究への進展のため南カリフォルニア大学(USC)と共同でセンターを設立し、メリーランド大学内にもセンターを設立した¹⁸⁾。Google はカリフォルニア大学サンタバーバラ校(UCSB)と組んで新しい量子コンピュータの研究を行っている¹⁹⁾。Google はその応用について「たくさんの制約(目的地までの多くの可能性があるルートの間で最適の経路、石油を求めて穴を掘るための適切な場所と製造ロボットのための効果的な動きのような)で数学的な難問の解決を見つけること」と言及している²⁰⁾。NASA は「航空学、地球と宇宙科学、宇宙探査におけるミッションの難しい最適化問題を解決することを目指している²¹⁾。企業以外の政府系の投資を含めると米国での投資額は合計数十億ドルにものぼる²²⁾。これらの発表以外にも、蛋白質の合成(薬の開発)、天気予報の改善、インターネットへの高速サーチ等、多くの問題の解決に資することが期待されている。

ヨーロッパでは世界初の動作する量子コンピュータをつくり上げることを目的に、本プロジェクトの研究総括であるデルフト大学の Kouwenhoven をトップとする Q-Tech センターを設立した²³⁾。大学が年間 5 百万€、政府関係が毎年 4 百万€(146 円／€として約 13 億円)の研究費である²⁴⁾。また、英国政府は長期的な経済計画の一環として、量子コンピューティング研究に 2.7 億ポンドを投資することを発表した。資金は、今後 5 年間で 5 つの量子技術センターに配分される²⁵⁾。

3.2.2 量子中継器による量子暗号通信網

前項で述べたように、量子暗号通信網を実現するためには量子中継器が不可欠である。現在考えられている量子中継器を使った長距離量子通信システムを図 3-3 に示す¹⁸⁾。暗号鍵を量子もつれ光源により送信し、量子中継器により受信相手に量子もつれ状態を複製し、送信する。量子もつれ光を受信すると、量子暗号プロトコルに従って復号し、暗号鍵を受け取る。送信側と受信側が共通の暗号鍵を持つことにより、通常の秘匿通信が可能になる。量子中継器は光量子を受け取り、内部で誤り等の訂正と信号の増強、送る量子情報を記憶する機能等が必要である。これらの量子中継機能を実現する素子の開発が望まれるが、超伝導素子ではエネルギーレベルが光子と比べ桁違いに小さく、光子からの情報をコピーするのが難しいという問題を抱えている。一方、半導体量子ドットでは光子とエネルギーが近く、円偏光からスピンへのコピーが容易であることから、これらの機能実現には半導体量子ドットが適していると考えられており、樽茶は理化学研究所の創発物性科学研究セン

¹⁸ ワシントン・ポストのニュースより

http://www.washingtonpost.com/business/on-it/lockheed-martins-bet-on-quantum-computing/2014/03/15/9db067f8-a61b-11e3-84d4-e59b1709222c_story.html

¹⁹ グーグルの発表より

<http://www.ibtimes.com/google-announces-it-developing-new-super-fast-quantum-computing-chip-uc-santa-barbara-1676746>

²⁰ Kouwenhoven 研究総括からの情報

²¹ NASA のホームページより (<http://www.nas.nasa.gov/quantum/>)

²² Kouwenhoven 研究総括からの情報

²³ Qtech のホームページより (<http://www.dailydutchinnovation.com/browse/qutech/>)

²⁴ Qtech に関するオランダ政府の発表より

<http://www.government.nl/news/2013/10/07/netherlands-invests-in-computer-of-the-future.html>

²⁵ 英国の予算発表より (<http://www.hpcwire.jp/archives/3506>)

ター量子エレクトロニクス部門長として、その開発を今後の目標の一つとしている²⁶⁾。この量子中継器が 100km 間隔で全国、そして、海中等に設置されれば国内外における高度情報セキュリティを確保した通信網の基盤構築の実現が期待できる。

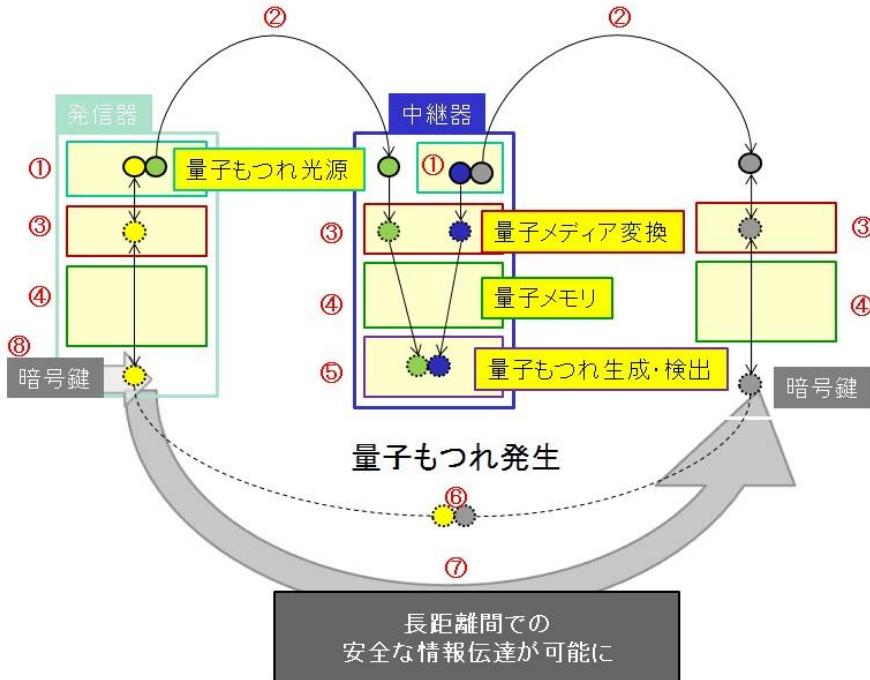


図 3-3 量子中継器を使った長距離量子通信システム

3.2.3 量子シミュレータ

量子シミュレータとは、文字通り固体中の量子現象を量子デバイスでシミュレートすることである。現在の物理では、その理論が基底状態を基に構築されており、室温のような温度が高い状態の理論は構築できていない。その代表的な例が高温超伝導である。試行錯誤により現在の高温超伝導体が開発されたが、その理論は解明されていないため、計算科学に基づく新規の材料設計予測が立たず、試行錯誤で実験が行われている。量子シミュレータは量子が互いに、あるいは環境とどのように相互作用するのかを人工的な量子によりその振る舞いをシミュレートし、その結果から理論構築と検証を行い、超伝導や強相関物質の励起状態の物理と物質開発に役立てようとするものである。高温超伝導を始めとして、強相関物質の相転移等、低温で発現しても高温では発現しない現象が多く存在する。室温での動作が可能になれば、革新的なデバイス、材料の開発が加速され、省電力や素子の高性能化など多くのメリットが実現できる。量子シミュレータの研究開発は「ImPACT」プロジェクトで行われることになっており、既に研究が開始されている。

3.2.4 社会経済への波及のまとめと展望

量子情報処理の応用の究極の目標は、量子コンピュータである。この量子コンピュータが実現すると、現在のスーパーコンピュータでも解くことが困難な最適化問題を短時間で解くことができるようになり、物流、遺伝子解析、機械学習、薬の開発等々、様々な問題に適用でき産業界へ大きな影響を与えることが期待されている。最適化問題で注目される量子アニール方式は、どこまで有効であるかは現在不明であり、他方、量子ゲート方式は万能コンピュータであるものの、その実現には多大な時間を要するとされている。

量子コンピュータの中間目標とされている量子中継技術と量子シミュレータについては、

²⁶ http://www.riken.jp/research/labs/cems/qtm_inf_electron/qtm_funct_sys/

量子コンピュータが実現した時に、脅かされる暗号通信を実現するためには、暗号の鍵を安全に通信できる量子通信が必要である。この技術は既に、100kmほどであれば可能な技術ができている。長距離通信のためには量子情報を忠実に再現し、再送信する中継器が必要である。量子中継器ができれば、暗号の鍵を配信する絶対安全な長距離通信が可能になり、広く普及することが期待される。

またもう一つの中間目標である量子ビットが少なくて実現できる量子シミュレータである。量子シミュレータの機能は、文字通り量子現象をシミュレートすることである。量子現象として実用的にも重要なのが超伝導であろう。高温超伝導が実現すれば社会的に大きな影響があることは明らかであり多くの研究が行われてきたが、研究の進展が遅いのは指針となるような有効な理論ができないためである。高温で電子がどのように振る舞い、どのような相互作用をするのかが量子シミュレータで詳細に実験できれば、有効な理論構築の助けになる。量子シミュレータは学問的に重要であるばかりでなく、実用的にも大きな波及効果が見込める研究である。

このような中、各国で多額の研究投資が行われていることは注目に値する。様々な困難がありながら、現在量子情報処理は世界的に注目されている研究分野であるのは、実現した時の成果が魅力的であり、期待されているからであろう。

【引用文献】

- [1] Ono K, Austing DG, Tokura Y, Tarucha S, “Current rectification by Pauli exclusion in a weakly coupled double quantum dot system”, *Science*, 297, 1313–1317, 2002
- [2] Fujisawa T, Austing DG, Tokura Y, Hirayama Y, Tarucha S, “Allowed and forbidden transitions in artificial hydrogen and helium atoms”, *Nature*, 419, 278–281, 2002
- [3] Shor PW, “Scheme for reducing decoherence in quantum computer memory”, *Phys Rev A*, 52, R2493, 1995
- [4] Tokura Y, van der Wiel, WG, Obata T, Tarucha S, “Coherent single electron spin control in a slanting Zeeman field”, *Physical Review Letters*, 96, 47202, 2006
- [5] Pioro-Ladriere M, Tokura Y, Obata T, Kubo T, Tarucha S, “Micromagnets for coherent control of spin-charge qubit in lateral quantum dots”, *Applied Physics Letters*, 90, 024105, 2007
- [6] Pioro-Ladriere M, Obata T, Tokura Y, Shin YS, Kubo T, Yoshida K, Taniyama T, Tarucha S, “Electrically driven single-electron spin resonance in a slanting Zeeman field”, *Nature Physics*, 4, 776–779, 2008
- [7] Obata T, Pioro-Ladriere M, Tokura Y, Shin YS, Kubo T, Yoshida K, Taniyama T, Tarucha S, “Coherent manipulation of individual electron spin in a double quantum dot integrated with a micromagnet”, *Physical Review B*, 81, 85317, 2010
- [8] Loss D, DiVincenzo DP, “Quantum computation with quantum dots”, *Phys Rev A*, 57, 120–126, 1998
- [9] Kodera T, Ono K, Amaha S, Tokur, Y, Arakawa Y, Tarucha S, “Singlet-triplet transition induced by Zeeman energy in weakly coupled vertical double quantum dots”, *Physica E*, 40, 1139, 2008
- [10] Baugh J, Kitamura Y, Ono K, Tarucha S, “Large nuclear overhauser fields detected in vertically coupled double quantum dots”, *Physical Review Letters*, 99, 96804, 2007
- [11] Hatano T, Tarucha S, “Single Electron Delocalisation in Hybrid Vertical-Lateral Double Quantun Dot”, *Science*, 309, 268, 2005
- [12] Amaha S, Hatano T, Kubo T, Teraoka S, Tokura Y, Tarucha S, Austing DG, “Stability diagrams of laterally coupled triple vertical quantum dots in triangular arrangement”, *Applied Physics Letters*, 94, 92103, 2009
- [13] Nayak C, Simon SH, Stern A, Freedman M, Das Sarma S, “Non-Abelian anyons and topological quantum computation”, *Rev Mod Phys*, 80, 1083–1159, 2008
- [14] Amaha S, Hatano T, Tamura H, Teraoka S, Kubo T, Tokura Y, Austing DG, Tarucha S, “Resonance-hybrid states in a triple quantum dot”, *Physical Review B*, 85, 81301, 2012
- [15] Hatano T, Kubo T, Tokura Y, Amaha S, Teraoka S, Tarucha S, “Aharonov-Bohm Oscillations Changed by Indirect Interdot Tunneling via Electrodes in Parallel-Coupled Vertical Double Quantum Dots”, *Physical Review Letters*, 106, 76801, 2011
- [16] Tokura Y, Kubo T, Amaha S, Kodera T, Tarucha S, “Phonon induced coherence in multi-level quantum dot system”, *Physica E-Low-Dimensional Systems & Nanostructures*, 40, 1690–1692, 2008

- [17] Kubo T, Tokura Y, Tarucha S, “Kondo effects and shot noise enhancement in a laterally coupled double quantum dot”, *Physical Review B*, 83, 115310, 2011
- [18] 終了報告書(6-4-3)
- [19] Igarashi, Y, Jung M, Yamamoto M, Oiwa A, Machida T, Hirakawa K, Tarucha S, “Spin-half Kondo effect in a single self-assembled InAs quantum dot with and without an applied magnetic field”, *Physical Review B*, 76, 81303, 2007
- [20] Deacon RS, Tanaka Y, Oiwa A, Sakano R, Yoshida K, Shibata K, Hirakawa K, Tarucha S, “Tunneling Spectroscopy of Andreev Energy Levels in a Quantum Dot Coupled to a Superconductor”, *Phys Rev Lett*, 104, 76805, 2010
- [21] Buizert C, Oiwa A, Shibata K, Hirakawa K, Tarucha S, “Kondo universal scaling for a quantum dot coupled to superconducting leads”, *Physical Review Letters*, 99, 136806, 2007
- [22] Kanai Y, Deacon RS, Oiwa A, Yoshida K, Shibata K, Hirakawa K, Tarucha S, “Electrical control of Kondo effect and superconducting transport in a side-gated InAs quantum dot Josephson junction”, *Physical Rev B*, 82, 54512, 2010
- [23] Yamamoto M, Stopa M, Tokura Y, Hirayama Y, Tarucha S “Negative Coulomb drag in a one-dimensional wire.” , *Science*, 313, 204–207, 2006
- [24] Yamamoto M, Takada S, Bauerle C, Watanabe K, Wieck AD, Tarucha S, “Electrical control of a solid-state flying qubit”, *Nature Nanotechnology*, 7, 247–251, 2012
- [25] Hitachi K, Yamamoto M, Tarucha S, “Spin selective spectroscopy of a quantum dot using tunnel-coupled quantum wires as spin filters”, *Physical Review B*, 74, 161301, 2006
- [26] Pioda, A, Totoki E, Kiyama H, Fujita T, Allison G, Asayama T, Oiwa A, Tarucha S, “Single-Shot Detection of Electrons Generated by Individual Photons in a Tunable Lateral Quantum Dot”, *Physical Review Letters*, 106, 146804, 2011
- [27] 終了報告書(6-6-3)
- [28] Buizert C, Koppens FHL, Pioro-Ladriere M, Tranitz HP, Vink IT, Tarucha S, Wegscheider W, and Vandersypen LMK, “In-situ reduction of charge noise in GaAs/Al_xGa_{1-x}As Schottky-gated devices” *Physical Review Letters*, 101, 226603, 2008
- [29] Brunner R, Shin YS, Obata T, Pioro-Ladriere M, Kubo T, Yoshida K, Taniyama T, Tokura Y, Tarucha S, “Two-Qubit Gate of Combined Single-Spin Rotation and Interdot Spin Exchange in a Double Quantum Dot”, *Physical Review Letters*, 107, 146801, 2011
- [30] Otsuka T, Sugihara Y, Yoneda J, Katsumoto S, Tarucha S, “Detection of spin polarization utilizing singlet and triplet states in a single-lead quantum dot”, *Physical Review B*, 86, 81308, 2012
- [31] Takahashi R, Kono K, Tarucha S, Ono K, “Voltage-Selective Bidirectional Polarization and Coherent Rotation of Nuclear Spins in Quantum Dots”, *Physical Review Letters*, 107, 26602, 2011
- [32] Amaha S, Hatano T, Izumida W, Teraoka S, Ono K, Kono K, Tarucha, S, Aers G, Gupta J, Austing G, “Series-Coupled Triple Quantum Dot Molecules”, *Japanese Journal of Applied Physics*, 51, 02BJ06, 2012
- [33] Oguri A, Amaha S, Nishikawa Y, Numata T, Shimamoto M, Hewson AC, Tarucha S, “Kondo effects in a triangular triple quantum dot with lower symmetries”, *Physical Review B*, 83, 205304, 2011

- [34] Takakura T, Pioro-Ladriere M, Obata T, Shin YS, Brunner R, Yoshida K, Taniyama T, Tarucha S “Triple quantum dot device designed for three spin qubits”, *Appl Physics Letters*, 97, 212104, 2010
- [35] Takakura T, Noiri A, Obata T, Otsuka T, Yoneda J, Yoshida K, Tarucha S, “Single to quadruple quantum dots with tunable tunnel couplings”, *Applied Physics Letters*, 104, 113109, 2014
- [36] Delbecq MR, Nakajima T, Otsuka T, Amaha S, Watson JD, Manfra M J, Tarucha S. “Full control of quadruple quantum dot circuit charge states in the single electron regime”, *Applied Physics Letters*, 104, 183111, 2014
- [37] Sakano R, Nishikawa Y, Oguri A, Hewson AC, Tarucha S, “Full Counting Statistics for Orbital-Degenerate Impurity Anderson Model with Hund’s Rule Exchange Coupling”, *Physical Review Letters*, 108, 266401, 2012
- [38] Sakano R, Oguri A, Kato T, Tarucha S, “Full counting statistics for SU(N) impurity Anderson model”, *Phys Rev B*, 83, 241301, 2011
- [39] Kanai Y, Deacon R S, Takahashi S, Oiwa A, Yoshida K, Shibata K, Hirakawa K, Tokura Y, Tarucha S, “Electrically tuned spin-orbit interaction in an InAs self-assembled quantum dot”, *Nature Nanotechnology*, 6, 511, 2011 /7, 75, 2012
- [40] Kanai Y, Deacon RS, Oiwa A, Yoshida K, Shibata K, Hirakawa K, Tarucha S, “Control of supercurrent in a self-assembled InAs quantum dot Josephson junction by electrical tuning of level overlaps”, *Applied Physics Letters*, 100, 201109, 2012
- [41] Brunner R, Shin YS, Obata T, Pioro-Ladriere M, Kubo T, Yoshida K, Taniyama T, Tokura Y, Tarucha S, “Two-Qubit Gate of Combined Single-Spin Rotation and Interdot Spin Exchange in a Double Quantum Dot”, *Phys Rev Lett*, 107, 146801, 2011
- [42] Fujita T, Kiyama H, Morimoto K, Teraoka S, Allison G, Ludwig A, Wieck AD, Oiwa A, Tarucha S, “Nondestructive Real-Time Measurement of Charge and Spin Dynamics of Photoelectrons in a Double Quantum Dot”, *Physical Review Letters*, 110, 266803, 2013
- [43] Hermelin S, Takada S, Yamamoto M, Tarucha S, Wieck AD, Saminadayar L, Bauerle C, Meunier T, “Electrons surfing on a sound wave as a platform for quantum optics with flying electrons”, *Nature*, 477, 7365, 2011
- [44] Mourik V, Zuo K, Frolov SM, Plissard SR, Bakkers EPAM, Kouwenhoven LP, “Signatures of Majorana Fermions in Hybrid Superconductor–Semiconductor Nanowire Devices”, *Science*, 336, 1003, 2012