

## CREST 研究領域「生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術」 追跡評価報告書

### 総合所見

本 CREST 研究領域では、研究期間終了後も継続して優れた研究成果が得られている。学術論文については、合計で 300 報近い発表がなされており、期間中よりも論文数が大幅に増加している研究代表者も認められる。また、被引用数が各分野の上位 10%に入る論文も 50 報近く認められた。研究費の獲得においても、基盤研究や新学術領域研究等の科学研究費に多数採用（1000 万円以上が 34 件）されており、総額 1 億円以上の大型研究費獲得も 14 件あり、継続的な研究の発展を示している。生命現象の解明に向けて本研究領域で開発した基盤技術を応用した研究が多数報告されており、着実な成果が得られている。また、生田の再生医療用マイクロデバイスや佐々木の中性子 1 分子追跡法など、研究期間中の成果を発展させた新規な基盤技術の開発も進んでいる。

開発された技術の中で科学技術の進歩への貢献が大きいものとして、安藤が開発した高速 AFM や白川が開発した in-cell NMR などが挙げられる。高速 AFM は、従来は困難であった生体分子の相互作用や動態をリアルタイムに可視化し、生命科学研究を進展させる新たな汎用機器としての利用拡大が期待される。in-cell NMR は、タンパク質が実際に働く細胞内での立体構造情報を得ることを可能にし、新たな研究の潮流を生み出している。

社会的・経済的なインパクトや波及効果が大きいものとして、安藤の高速 AFM の国内外メーカーによる製品化と企業による受託計測の事業化、長野の開発した蛍光プローブの市販化と創薬スクリーニングへの応用、森のレーザー照射による結晶化育成技術を活用した結晶化受託の事業化、中村のバイオベンチャー設立によるアプタマー（バイオ医薬品）開発の事業化、永山のスマートフォン顕微鏡の発明と販売などが挙げられ、経済活動につながっていることは特筆に値する。

以上のことから、本 CREST 研究領域に関しては、研究の継続的な発展とその波及効果ともに総じて優れていると言える。

### 1. 研究成果の発展状況や活用状況

多くの研究代表者が、本研究領域終了後も多額の研究費を獲得し、多数の優れた論文を発表していることから見て、引き続き本 CREST の研究を継続・発展させていると判断できる。

学術論文については、研究期間終了後も合計で 300 報近い発表がなされており、継続的に高い成果が得られている。特に、安藤、生田、吉岡は本研究領域期間中の論文数よりも終了後に論文数の大幅な増加が見られ、CREST 期間中の成果がその後の研究代表者自身の研究進展に大きく寄与していると考えられる。また、論文の被引用数も全体的に高く、被引用数が各分野の上位 10%に入る論文が 50 報近く認められる。Top10%論文の割合も総じて高く、特に永山は 28%の高比率である。さらに安藤は Top1%の高被引用論文が 3 報ある。なお、研

究期間中には、安藤、白川、長野、樋口の発表論文に Top1%論文が認められ世界的に注目を集めていることが分かる。

研究費の獲得については、研究期間中あるいは研究終了後に基盤研究や新学術領域研究等の科学研究費に多数採用（調査時点で、総額 1000 万円以上が 34 件）されており、継続的な研究の発展を示すものと言える。特に、安藤（科研費基盤 S、CREST）、白川（科研費新学術領域研究計画、CREST）、長野（ターゲットタンパク研究、科研費特別推進研究、創薬支援技術基盤プラットフォーム事業）らが複数の総額 1 億円以上の大型研究費を獲得していることは特筆に値する。3 氏に加え、生田と中村は科研費基盤研究 S、森は ALCA、中山は地域結集型共同研究、永山は A-STEP の総額 1 億円以上の大型研究費を獲得し（合計 14 件）、研究を継続・発展させている。

個別の研究課題における発展・活用状況の例として、安藤は開発した AFM を F1-ATPase など重要な生体分子の機能解明に応用し、さらに高速・広域操作技術、探針走査型高速 AFM、走査型イオン電導顕微鏡など、様々な技術開発を進めていることが挙げられる。高橋は、開発した 1 分子蛍光計測をタンパク質の折りたたみ研究に応用している。また、生田は再生医療用の新たなマイクロデバイスを、佐々木は新規 X 線 1 分子追跡法や中性子 1 分子追跡法を新規に開発しているなど、成果を発展させる形で新たな基盤技術の開発が進められている。さらに、長野は開発した蛍光プローブを活用し、グリオーマや結核菌に関する原著論文を発表するなど、優れた成果を継続してあげている。

以上の実績から、本研究領域終了後も、多くの研究が継続発展し、基礎、応用の両面で活用されていることが認められる。

## 2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

### (1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

生命現象の解明のために新しく開発された研究手法の中で科学技術の進歩への貢献が大きいものとして最初に挙げたいのは、安藤が開発した高速 AFM である。これを用いた研究は、従来は困難であった生体分子の動態をリアルタイムに可視化し、新たな研究の潮流を生み出している。安藤が CREST 期間中に立ち上げた高速 AFM に関する国際コンソーシアムでは、フランスなど海外の研究グループからも高いインパクトのある成果が発表されており、高速 AFM の確立が新たな研究の創出に寄与している。PubMed で高速 AFM に係わるキーワードで検索すると、実用化レベルに達した 2008 年を境に高速 AFM を利用した論文の数が着実に増加しているのに加え、Science や Cell をはじめとする著名ジャーナルに多数掲載されている。タンパク質や DNA・RNA の 1 分子が相互作用する際の分子の動きをサブ分子分解能で実際に観察することにより、従来謎であった分子が働く仕組みの解明や通説が訂正される成果が、ゲノム編集、染色体分配、オートファジー、エネルギー代謝、核内輸送、脂肪酸合成など広範な生命現象の解明に寄与している。また、当初は熟練した安藤グループの力を借りないと観察が難しいなどの操作技術的問題が指摘されたが、技術講習会などでの使用

法の普及や企業による受託計測の事業化などにより解決されつつあり、生命科学研究を進展させる新たな汎用機器として今後益々利用範囲が拡大することが期待される。

白川の開発した in-cell NMR も新たな研究分野の発展に貢献したと言える。in-cell NMR は、細胞中でのタンパク質の構造を原子レベルで見る唯一の方法として注目されてきたが、世界に先駆けて大腸菌中でのタンパク質の立体構造の決定とヒト細胞内での高分解能多次元 NMR 測定法の開発に成功したのは、白川グループである。PubMed で in-cell NMR に係わる論文を検索すると、白川らが開発に成功した 2009 年以降に着実な増加が見られ、タンパク質が実際に働く現場での立体構造情報を得ることを可能とした特筆すべき成果と考えられる。疾患（パーキンソン病）に関わるタンパク質が、哺乳動物細胞内で発症につながる構造を避ける仕組みを解明した重要な成果が Nature に発表され、特にタンパク質の立体構造が疾患に関わる領域での詳細な発症機序の解明と治療に、今後貢献することが期待される。最近では、国内外の複数の研究グループにより in-cell NMR の研究が活発に行われるようになり、国際学会などでも in-cell NMR のセッションが組まれるなど、注目を集めている。白川の研究は、in-cell NMR という新たな研究分野が確立され発展するに当たり、大きく貢献するものであったと言える。

分子イメージングのためのプローブの開発において、長野の研究成果は質量ともに圧巻で、それらプローブを利用した多種多様な研究がトップジャーナルを始め多数報告されていることも、特筆すべき成果である。

以上の例から、本研究領域の成果は、今後の科学技術の進歩、特に生命現象の解明に、大きく貢献することは間違いないと考えられる。

## (2) 研究成果の応用に向けての発展状況

本研究領域は基盤技術開発に重点を置いたものであり、確立された技術は様々な研究に応用されている。既述した研究成果の応用以外にも、吉岡の MRI によるマウス脳内への貪食細胞の浸潤の解析、樋口の量子ドットを用いた好中球内部の小胞輸送の解析、宮澤の電子顕微鏡を用いた神経接合部の解析など、多くの応用研究で成果が得られている。本研究領域の成果は、生命現象の解明に基づいた革新的な医療や創薬分野への貢献が大きいと考えられる。アルツハイマー病や神経疾患など、現代が抱える様々な医療問題を解決するための科学的基盤を与えるもので、本研究領域で新たに開発された独創的な計測技術やプローブなどが使用されることによって、研究が加速し直接的・間接的に大きく貢献することは必至である。

社会的・経済的な波及効果としては、研究成果に基づく製品の市販化やベンチャー企業の設立が挙げられる。安藤が開発した高速 AFM については、国内複数メーカーによる製品化がなされ、既に国内外に数十件の納入実績がある。長野の開発した蛍光プローブもメーカーから市販され、創薬スクリーニングへも応用されている。永山の発明したスマートフォン顕微鏡も市販されている。森のレーザー照射による結晶核形成や溶媒攪拌による結晶育成技術

を活用した結晶化受託のベンチャー企業が設立され、中村はバイオベンチャー企業を設立して、RNA アプタマーなどのバイオ医薬品の開発事業を展開している。このように、経済活動につながった研究成果が多数あることは特筆に値する。

また、多くの研究課題から海外も含めて 100 件近い特許出願がなされ、登録に至った件数も多く、特許面でも質・量ともに優れた成果を上げていると評価できる。

研究代表者の積極的な社会への発信などにより、メディアへの取り上げが多いことも本研究領域の特長である。受賞についても総数が多く、権威ある賞として、紫綬褒章を生田と長野が、文部科学省文部科学大臣表彰を安藤と中山が受賞していることも特筆すべきことであり、社会的インパクトも大きかったと考えられる。

### (3) その他の特筆すべき波及効果

長野の主導してきた蛍光プローブの開発は、ケミカルバイオロジーにおける重要な一分野として認識されている。長野は日本においてケミカルバイオロジーの学会を設立しており、この学問の重要性の確立にも寄与している。

構造生物学の進展は近年目覚ましいものがあり、ここ数年来ではクライオ電子顕微鏡による単粒子解析の隆盛がトピックである。構造生物学では、様々な手法を駆使して生命の本質に迫る研究が望まれるが、本研究領域で開発された高速 AFM と in-cell NMR がその一角に加わったことは、特筆すべき波及効果であると評価する。

多くの研究課題において、学会などを通じて国内外の研究者や試薬、研究機器メーカー等の産業界とのネットワークが形成されている。特に安藤の研究グループでは、国際コンソーシアムでの活動や本研究から波及した地域イノベーション戦略支援プログラム（文部科学省）に産業界のメンバーを加えた活動を展開していることも高く評価できる。

様々な研究者によるグループ研究である科研費・新学術領域研究の計画班として、安藤、生田、高橋、白川、佐々木、樋口の研究が採択されており、本 CREST の研究成果が日本国内の研究者ネットワークの形成にも寄与していることが窺える。例えば、佐々木と宮澤は新学術領域「3D 活性サイト」に共に参加しており、ニコチン性アセチルコリン受容体の 1 分子の動態を解析する共同研究を発表しており、本研究領域内での連携がその後も活かされていることが分かる。安藤が中心となって設立したバイオ AFM 先端研究センターは、金沢大学が今年度「世界トップレベル研究拠点プログラム」（WPI）に採択されたことにより新設された「ナノ生命科学研究所」の一機能として、さらに大きな発展を遂げている。

なお、新しい分野間の融合については、これからの期待したい。

## 3. その他

本研究領域発足当時の段階では、生体分子の構造・機能解析は in vitro における静的な立体構造を多数の分子の平均として捉えることが主流であった。一方現在では、細胞内など生理的に近い環境での解析、生体分子の運動性を含めた解析、さらには、1 分子毎の構造の

違いを平均するのではなく、そのような個性を持った集団として解析するような研究が盛んになっている。本研究領域が大きく発展した理由の一つとして、高速 AFM や in-cell NMR 等の基盤技術の開発が、国際的な研究の潮流に合ったタイミングで展開されたことが挙げられる。基盤技術開発は時間がかかるケースも多いため、CREST のような長期間の事業でサポートすることは、理にかなっていると言える。

新たに開発された計測・分析技術が広く一般に利用されるまでには時間がかかるが、今後は様々なニーズを持った生命科学やその応用である医療分野の研究者の掘り起こしと連携を意識的に行うことで、より有効かつ迅速に研究成果の活用ができると期待する。