

CREST 研究領域「ナノ科学を基盤とした革新的製造技術の創成」

追跡評価報告書

総合所見

本研究領域は、「ナノデバイスやナノ材料の高効率製造及びナノスケール科学による製造技術の革新に関する基盤の構築」という戦略目標の下に、以下のとおり 4 つの達成目標を定めて実施された。i) ナノデバイスやナノ材料の高効率に製造する技術群を支える基盤技術の構築、およびこれらのナノ製造を実現する装置の創製、ii) 構築したナノ製造技術の基盤の応用による具体的実施例の提示、iii) ナノ製造に関わる現象のナノスケール科学による解明、iv) 様々なデバイス、システム、材料などの製造技術基盤のナノスケール科学による革新、である。採択された研究課題は、ナノバイオ関連 6 件、ナノ粒子関連 3 件、ナノエレクトロニクス関連 6 件、ナノ計測関連 1 件に分類され、それぞれ、優れた研究成果が得られた。

研究期間終了後、それぞれの研究代表者は大型の研究助成金を継続的に獲得し、研究期間中の特色ある研究成果を継続、進展あるいは方向を変えて発展させ、優れた研究成果を創出した。

科学技術の進歩への貢献の観点では、ナノバイオにおいて、様々な治療薬を内包した高分子ナノミセルの創製、細胞凝集体の中へ栄養と酸素を供給できる人工血管網の構築、抗インフルエンザ活性を有するヒト型スーパー抗体酵素の発見と精製法の確立、昆虫や鳥類、魚類などバイオミメティクス・ナノ表面創製に係わる工学研究者が技術革新に資することができるデータベースの構築などが成された。ナノ粒子において、ソリューションプラズマ (SP) 法によるカーボンナノチューブの表面修飾や機能性ナノ粒子合成、イオン液体-金属スパッタリング法を用いた燃料電池用電極触媒の開発などが成された。ナノエレクトロニクスにおいて、ディスプレイ応用に期待でき安定製造ができる金属酸化膜トランジスタの IWO (In、W の酸化物からなる) 薄膜の開発、単層カーボンナノチューブ (SWCNT) の単一カイラリティ高収率抽出技術の開発とその医療応用、プラズマを用いて溶液を活性化したものが抗がん活性を示す医療への有用性実証などが成された。さらに、ナノシートの積層化技術の開発により世界最高性能の誘電体膜や強誘電性と強磁性の交差機能を持つ材料の合成、無電解金メッキとボトムアップ技術による 2 重量子ドット単電子トランジスタ (SET) や室温で動作する SET の開発などが行われた。ナノ計測において、低真空下あるいは大気圧下で動作する 2 次イオン質量分析法 (SIMS) を開発し、液滴や含水試料の分析を可能にした。

社会・経済への貢献の観点では、多くの研究代表者が、本研究領域の研究期間中に創出した独創的な研究成果を期間終了後に大きく発展させ、ベンチャー企業の設立や企業との連携、共同開発を行っている。

ベンチャー企業は、片岡 2 社、堀、一木、真島が各 1 社を設立し、下村は設立準備中である。企業連携で実用化を進展させているのは、前田、片浦、真島などがあり、企業連携で

販売まで達しているのは、小寺、高井、半那の各々のチームである。

これらのように、産業応用へ発展させるため、起業や企業との連携など様々な取り組みを行っていることが認められる。

研究期間終了後に発表された研究代表者の論文は 542 報あり、これらの論文の被引用数で見ると、TOP10%以内の論文が 115 報、TOP1%以内の論文が 18 報ある。その中で片岡の論文は 2 報が TOP0.1%以内、1 報が TOP0.01%以内である。TOP10%以内の論文が多いことは、極めて高いレベルの研究成果が得られてきたことを示している。

本研究領域の研究代表者の内、75%が論文賞や学会賞など各種賞を受賞し、片岡は江崎玲於奈賞や高松宮妃癌研究基金学術賞、佐々木は文部科学大臣表彰科学技術賞など著名な賞を受賞している。これらことから、研究期間終了後も高い水準の研究がなされ、学術的に大きな貢献が成されたものと判断できる。

特許出願件数は、研究期間終了後においては国内出願 101 件（内 56 件登録）、国際出願 49 件（内登録 20 件）に上る。研究期間中に創出された独創的な研究成果が精力的に応用展開され実用化に向け進展したことを反映している。

新聞等の報道件数は、全体で研究期間中に比べ約 2 倍（402 件⇒777 件）に増えており、中には約 4 倍に増えているチーム（片岡）もある。

これらから、起業や企業との連携の実績も踏まえ、社会・経済への波及効果が十分成されたものと判断できる。

以上より、ナノデバイスやナノ材料の高効率製造及びナノスケール科学による製造技術の革新に関する基盤の構築という観点で、本研究領域は研究期間終了後も非常に高い研究成果をあげていると評価できる。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域では、研究期間終了後も継続的に、また発展的に研究が進められ、殆どの研究代表者が大型の研究助成金を継続的に獲得している。科学技術振興機構(JST)のCRESTを新たに3件、日本学術振興会(JSPS)の最先端研究開発支援プログラム(FIRST)、日本医療研究開発機構(AMED)の未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業を各1件獲得している。応用展開への研究助成金として、JSTの研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)4件、先端計測分析技術・機器開発プログラム2件、スーパークラスタープログラム、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の低炭素社会を実現するナノ炭素材料実用化プロジェクトなど各1件獲得している。また、拠点形成型プロジェクトとして、JSTのセンター・オブ・イノベーション(COI)プログラム4件、世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)3件、文部科学省(MEXT)のグローバルCOEプログラム2件、先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム、分野別の研究開発ナノテクノロジー・物質・材料分野「元素戦略プロジェクト」を各1件獲得している。

これらのように、研究期間中に得た研究成果が、拠点形成型プロジェクトを含む様々な大

型ならびに多数の助成金獲得に繋がり、その結果、研究が進められ応用展開を大きく進展させたと認められる。

研究期間終了後に発表された論文数は、期間中に比べると全てのチームにおいて減少し、全体で約 1/3 (1676 報⇒542 報) になっている。優れた研究成果が得られてはいるが、個々の研究者が本研究領域に関わる課題から新たな課題へとシフトしたことや研究代表者が研究から退いたりしたことを反映しているものと思われる。

一方、研究代表者の殆どが論文賞や学会賞など各種賞を受賞している。特に研究代表者の内、片岡は江崎玲於奈賞や高松宮妃癌研究基金学術賞など 13 件、佐々木は文部科学大臣表彰、高井、塚越、堀は日本学術振興会から、また塚越は他 5 件を受賞している。これらのことは、研究業績が極めて優れたものであると評価された証であり、本研究領域で優れた研究が行われたことが社会に認められたと言える。

特許出願件数は、期間中に比べ約 70% (215 件⇒150 件) に減少している。多くの場合、基本的な特許は期間中に申請され、期間終了後は実用化に向けて補強特許の申請が行われたものと推察される。

以上のことから、研究期間終了後も本研究領域の研究が継続的に、また発展的に研究業績が積み上げられていることが認められ、期待通りの研究成果をあげていると評価できる。

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

本研究領域は、多様なナノテクノロジー分野において、研究期間終了後も期間中の研究成果をさらに進展させたり、あるいは方向を変えて発展させて優れた研究成果を創出し、科学技術の進歩に貢献している。特筆すべき研究成果を以下に示す。

ナノバイオにおいて、片岡らは、研究期間中に核酸を自己組織化した高分子ミセル型ナノデバイスを開発し、研究期間終了後に、親水性の外殻層、光増感剤が搭載された中間層、治療用タンパク質をコードする DNA を内包した内核層の 3 層から構成された光応答性ナノマシンを新たに開発した。また、mRNA あるいはアジュバンド効果が期待される 2 本鎖 RNA を内包したナノミセルや、造影剤または中性子増感剤を内包したミセルも開発した。さらに、脳内への治療薬の輸送を可能とする血液脳関門通過型ナノミセルの創製にも成功している。学術論文は 125 報 (毎年 20 報以上) あり、その約半数が被引用数 Top10% 以内であり、Top1% 以内は 5 報、Top0.1% 以内は 2 報、Top0.01% 以内は 1 報ある。これらの研究成果は、高分子ナノミセルに関する研究、ナノ医療に関する研究として、高く評価できるものである。明石らは、研究期間中に疎水化 γ -PGA ナノ粒子のアジュバンド効果を実証しワクチンアジュバンドとして機能することを確認、期間終了後に、 γ -PGA の側鎖に導入する疎水基の種類により免疫細胞との相互作用が異なることを見いだした。開発した疎水化 γ -PGA ナノ粒子は品質・安全性が保証されており、従来の安全性・治療効果は十分とはいえないワクチンを凌駕するものであり、有効なワクチンアジュバンドとして期待できるものである。宇田らは、

研究期間中に高度に精製した抗体軽鎖タンパク質として保存した抗体酵素バンクを作製し、期間終了後に抗インフルエンザ活性を有するヒト型スーパー抗体酵素を発見した。また、 Cu^{2+} イオン存在下抗体酵素を精製することにより、抗体酵素が単一で安定な構造に集束することを見だし、長年の課題であったスーパー抗体酵素構造多様性問題を解決している。下村らは、研究期間中にバイオメテックス・ナノ表面創製技術を進め、走査型電子顕微鏡 (SEM) や透過電子顕微鏡 (TEM) によるリアルタイム生体観測技術 (NanoSuit[®]) を開発した。研究期間終了後は、生物規範工学という新しい研究領域を創出し、新たに3万件を超える昆虫や鳥類、魚類の SEM 画像と生物の適応に関するテキストデータを整備した画像検索システムを構築した。また、新規生体表面保護膜を開発することで NanoSuit[®] 技術を改良し、ヒト病理組織観察などの医療分野への適用拡大に成功している。

ナノエレクトロニクスにおいて、塚越らは、先行する In、Ga、Zn の酸化物からなる IGZO 膜トランジスタに対して、Ga や Zn を含まない金属酸化膜トランジスタの開発に取り組み、In の酸化物に微量の W の酸化物を添加した IWO 薄膜を開発した。開発した IWO 膜は安定して製造できるため、スマートフォン・ディスプレイや高精細テレビなどに広く使われることが期待できる。片浦らは、研究期間中にゲルカラムクロマトグラフィーにより SWCNT を半導体型の p 型、n 型に分離する方法を開発し、研究期間終了後は、使用する界面活性剤の組成を改良することにより、単一カイラリティ構造の半導体型 SWCNT の高収率分離抽出技術を開発した。これにより、近赤外光で蛍光発色し毒性がない半導体型 SWCNT の特性を、マウス血管組織のイメージングや褐色脂肪細胞の造影などの医療分野に活用することに成功した。また、NEDO 事業で共同研究を実施している化学繊維メーカーは、半導体 SWCNT の表面に半導体ポリマーを付着させ、塗布型半導体として世界最高レベルの移動度 $108 \text{ cm}^2/\text{Vs}$ を達成し、IoT デバイス実現への貢献を報じている。堀らは、研究期間中に開発したコンビナトリアル手法をプラズマプロセスに導入したコンビナトリアルプラズマ解析装置やプラズマ粒子制御技術を医療分野に展開した。高電子密度非平衡プラズマ源を用いる活性溶液作製技術を開発し、このプラズマ活性溶液が抗がん活性を示すことや加齢性黄斑変性に対する治療効果を有することを実証した。学術論文は 92 報、その 30% 弱の 22 報が被引用数 Top10% 以内、さらに 3 報が Top1% 以内であり、これらは、高い研究成果と評価できる。佐々木らは、研究期間中に開発した、層状化合物の単層剥離による高品質・大型のナノシート合成法、およびラングミュア・プロジェクト (LB) 法によるナノシート積層化技術よりも簡便なスピンコート法による稠密単層膜形成法を開発した。また、天然層状ペロブスカイト酸化物から分子レベルで化学組成と構造を精密に制御した単層膜、多層膜を作製し、世界最高性能 (誘電率 470) の誘電体膜を作製した。学術論文は 80 報、その約 20% の 14 報が被引用数 Top10% 以内、また 4 報が Top1% 以内であり、これらは、学術上高い評価の研究成果と認められる。

ナノ計測において、松尾らは、研究期間中に開発した生体や有機物などのソフト材料の分析・計測に適した重イオンやクラスタービームを用いる SIMS 法について、イオン源の構造や対物レンズの改良で Ar のクラスターイオンを $1 \mu\text{m}\Phi$ 程度まで集束させることで、脂質分

子を損傷することなく高感度に分子イメージングすることに成功した。また、液滴や含水試料などの分析を可能とする高速重イオンビームを用いた低真空下あるいは大気圧下で使用可能な SIMS (Ambient-SIMS) 法を開発している。

これらのように多くの研究代表者が各々の研究成果を深く掘り下げ、拡大していることが認められ、現在も高いレベルで継続させていると評価できる。

(2) 研究成果の社会・経済への貢献

多くの研究代表者が、本研究領域の研究期間中に創出された独創的な研究成果を期間終了後に大きく発展させ、企業との連携や共同開発、ベンチャー企業の設立を行い、また、新聞等による報道、特許出願・登録によって、社会・経済に貢献している。特筆すべき研究成果を以下に示す。

ナノバイオにおいて、片岡は 2015 年、核酸医薬品のドラッグデリバリーシステムを提供するベンチャー企業、アキュルナ株式会社を設立した。抗がん剤内包高分子ミセルについては、ナノキャリア株式会社および化学薬品メーカ 1 社に特許許諾し、臨床試験が実施されている。また、東京医科歯科大学 横田隆徳との共同研究成果の脳内への薬物デリバリーに関する技術の応用・実用化を目的として、株式会社ブレイゾン・セラピューティクスを 2015 年に設立した。高分子ミセルに関する報道件数は 200 件を超えており、関心の高さが窺え、社会・経済へ大きく波及を促したと認められる。小寺らが開発したマイクロ流体デバイスによる細胞培養装置は複数の企業に技術移転されている。その内の 1 社は培養液自動交換システムとして実用化・販売している。宇田らが開発したヒト型スーパー抗体酵素は安全性が確保され、脳腫瘍幹細胞に効果を示すものや認知症に関わる物質を分解するものが見いだされており、インフルエンザ対策、癌治療に続いて多くの疾病に対する治療薬開発に繋がることが期待される。一木は 2018 年ベンチャー企業の株式会社イクストリームを設立し、ナノドラッグデリバリーシステムや細胞分泌小胞など、ナノ粒子を活用するナノ医療の進歩に貢献する基盤技術を提供する事業を始めた。下村は、2017 年に NPO 法人バイオミメティクス推進協議会を設立し、バイオミメティクスの知識基盤を整備・運用し、産業、教育、研究、行政の各機関ならびに一般市民を対象に人材育成、研究開発を支援する事業をスタートさせた。啓蒙活動は NHK にも取り上げられ、「自然界の似たもの探し」をキーワードに子供向け番組「ミミクリーズ」が放送されている。企業 16 社で設立された一般社団法人「ナノテクノロジービジネス推進協議会」に 2015 年にバイオミメティクス分科会が設置され、下村がそのアドバイザーを務め、バイオミメティクス技術の実用化に取り組んでいる。また、下村チームの針山は NanoSuit[®] 技術を基盤としたベンチャー企業の設立を進めている。

ナノ粒子において、高井は、産業装置メーカ 3 社それぞれとの共同研究により、液中プラズマ発生電源、ソリューションプラズマ (SP) を導入した微粒化装置、SP を導入した微粉末混練分散装置の製造販売を進めた。前田の研究成果であるマイクロ空間で合成された蛍光ナノ粒子群は、産業技術総合研究所のベンチャー企業、NS マテリアルズ株式会社で用途開

発が進められている。桑畑らが開発したイオン液体とプロトン性有機塩を用いて作製した Pt ナノ粒子担持カーボン電極触媒は、市販の電極触媒よりも耐久性に優れており、安価で高効率の高分子電解質膜燃料電池の開発が期待できる。

ナノエレクトロニクスにおいて、半那は印刷会社と連携して液晶性有機トランジスタ材料の開発に取り組んだ。Ph-BTBT-10 は、プリンテッドエレクトロニクス用半導体として期待されており、高機能 p 型半導体材料として化学メーカから販売が開始されている。堀らは、名古屋大学発ベンチャーの NU システム株式会社を 2006 年に設立し、ラジカルモニター装置、小型大気圧非平衡プラズマ装置、基盤温度モニタリングシステムなどを開発販売している。がん細胞だけを死滅させるプラズマ活性溶液は、従来の方法で効果の無いがんに対する新たな治療に繋がる可能性がある。これに関する報道件数は 51 件と関心が高く、社会・経済へ大きく波及を促したと言える。真島は、ナノデバイスの実用化を目的とする英国 Cambridge のベンチャー企業 Mursla Ltd. のアドバイザーに就任し、無電解 Au メッキ法などの商業化を進めている。無電解 Au メッキ法はナノギャップ電極のギャップ長を数 nm サイズで制御できる技術であり、SET や種々のセンサー開発にも貢献すると期待できる。

以上のように研究期間中ならびにその後の研究で得られた成果のさらなる発展、応用、実用化につなげる段階へと多くの研究者が移行し活動を拓げていることが認められる。

(3) その他の特記すべき波及効果

Si テクノロジーが極限まで発展している現状において、新しい材料を用いた半導体デバイス技術が社会・経済に大きなインパクトを与えるレベルまで発展するのは容易ではない。したがって、半那や塚越らが進めた新しい半導体材料が実用化に至るには、多くの時間とさらなる技術革新が必要であろう。しかし、インクジェット技術を用いたプリンテッドエレクトロニクスへの応用などについては、有機半導体デバイスの IoT 技術における重要性は疑う余地がなく、近い将来、社会に大きなインパクトをもたらすものと期待される。半那らの Ph-BTBT-10 は IGZO を超える可能性のある有機半導体として注目されており、企業から販売もされている。まだ小規模であろうが、IGZO 技術が次世代ディスプレイ材料として発展している現状を見ると、この新材料が早い時期に実用化される可能性を直視せざるを得ない。

堀らは大学発のベンチャー企業を設立しており、開発したプロセス技術や基材を商品化している。プラズマ医用科学分野の創成は、これまで半導体プロセス技術として開発されてきたものが、全く新しい医療応用として活用できる可能性を示したという意味において、ナノ製造技術の潜在能力の高さと多様な方向性をもつことを社会に示したといえる。プラズマ技術だけでなく、他の様々な半導体を対象として発展してきたナノ製造技術が、他の技術分野において大きなブレイクスルーを与える可能性に注目する必要がある。実際、堀らはプラズマ技術を医療応用だけでなく農業応用にも着手しており、抗酸化値の高い物質を含むイチゴの収穫に成功している。