

## CREST「統合 1 細胞解析のための革新的技術基盤」 研究領域中間評価報告書

### 総合所見

生体の最小機能単位である細胞は均一でなく、同一に見える細胞でも、ゲノム、エピゲノム、RNA、タンパク質発現などの状態によって大きく異なっている。このように、同一の遺伝情報を持ちながらも内部状態や機能が異なる細胞 1 つ 1 つの個性を測定することは、細胞の機能的多様性を理解し、生命科学全般や先端医療におけるイノベーション創出を行うための重要な基盤技術であり、国際的に盛んな競争下にある分野である。

本研究領域は、戦略目標を「生体制御の機能解明に資する統合 1 細胞解析基盤技術の創出」とし、実問題への適応や市場を意識した実装に比重を置いた「使える技術」開発により、「1 細胞中の生体分子を定量的かつ網羅的に測定する方法論的技術的基盤の構築」を目指して設定されたものである。

実用化までの説得力ある明確なビジョンを提示できていることを重視し、分野・所属など偏りなく多彩な研究者からなる 13 の研究課題が採択された。多様な研究分野と産学からバランスよく構成された高度な専門家の領域アドバイザーにより、随時のサイトビジットと進捗検討会にて、臨機で適確な助言が行なわれている。領域会議、課題評価会、総括フィードバックを活用して、目標達成と、さきがけ研究者を含めたチーム間連携の促進が図られている。研究費配分や期間延長など、進展状況・緊急性に応じた弾力的な運用が工夫されている。「使える技術」創出という明確な目標の設定と精力的なマネジメント、適確な助言と弾力的な運用は、非常にクオリティの高いマネジメントとして特筆される。

研究推進の結果、分離 1 細胞解析、位置情報保持、網羅的・時系列解析システムのいずれのカテゴリーにおいても優れた研究成果が出されている。379 報の論文が発表され、招待講演 482 件を含め国内外の発表が多く、海外共同研究の進展や要請が見られ、質的にも高い水準である。いくつかのチームでは、独創的で競争力の高い方法を開発しており、国際共同プロジェクト Human Cell Atlas (HCA) で将来採択されるなど国際的に広く使われることを期待している。

技術開発の成果として、すでに上市したものが 2 件、企業との間で製品化・社会実装に向けた共同研究や検討が 6 チームで進んでおり、実用化に向けて大きな進展が見られる。これら以外にも、独自の先鋭的な技術開発が行われており、今後の実用化が期待される。国内 27 件、国際 31 件の特許が出願され、知財戦略の取り組みも進んでいる。1 細胞解析技術は国際的にも大きく注目されており、科学的・技術的にも、社会的・経済的にも大きな影響をもたらすことが期待される。

以上により、本研究領域は総合的に特に優れていると評価できる。

## 1. 研究領域としての成果について

### (1) 研究領域としての研究マネジメントの状況

研究総括のねらいは、生体機能が最小機能単位である細胞から時間的・空間的な階層構造をもってどのように実現されているかという統合的な分子レベルでの理解に向けて、ゲノム配列、エピゲノム状態、発現 RNA や発現タンパク質、代謝物等について 1 細胞レベルでの網羅的・定量的な測定を行うための技術基盤を開発するものである。分離された細胞だけでなく、生体組織中の個々の細胞についての解析を可能にすること、数千種の生体分子の 1 細胞での経時的変化を計測することもねらいとしている。

「使える技術」開発という研究総括の主眼は、国際的潮流の中で競争力を維持し、科学技術イノベーション創出への貢献という CREST の戦略目標に応えるものとして、優れた方針である。

研究課題の選考では、生体組織中の個々の細胞における生体分子の網羅的・時間的変化や相互作用を定量的に計測する技術や方法論を創出する研究課題を募集した。基盤開発する装置・システムは生命現象の解明に資するものであること、研究期間終了までに概念実証 (POC) の取得を目指すことを要件とした。選考方針として、「使える技術」創出のために、実用化までの明確なビジョンを、予備実験等により説得力をもって提示できていることを重視した。

13 の研究課題 (チーム) が採択され、核酸系 (ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム) と核酸以外 (プロテオーム、メタボローム) の分離 1 細胞解析、位置情報保持、網羅的・時系列解析の 4 カテゴリーにわたって、バランス良く採択されている。参画研究者の研究分野・所属・年齢・性別にも偏りなく多彩な構成となっている。研究領域内で連携を図り、生命、工学、情報を融合させ、実用的な技術革新の創出が高く期待される選考である。

領域アドバイザーの構成は、大学・研究機関・産業界、生物学・医学・数理・化学およびその関連分野から女性を含めバランスよく、高度な専門性を有した多様な人材からなっている。実用化の出口を見据え、多角的で細やかなアドバイスが可能であり、装置・システム開発の目的実現のために周到に考慮選抜されたアドバイザー構成である。

研究領域のマネジメントにおいては、採択直後と随時の研究総括面談、進捗状況や課題発生に応じて随時になされている合計 31 回のサイトビジットと進捗検討会により、問題対処と研究成果促進のため臨機で適確な助言を行っている。年 1 回の領域会議では、研究総括・領域アドバイザーが各チームの進捗状況と研究成果を把握するとともに、さきがけ研究者を含めたチーム間の情報交換と交流により連携促進に結びつけている。領域会議と課題中間・事後評価会後に、研究総括・領域アドバイザーからの助言をまとめた総括フィードバックを作成し、技術開発の促進を図っている。研究費配分は、課題状況に応じて適切に配分されており、成果を上げたチームの期間延長や、総括裁量経費による進展状況・緊急性に応じた弾力的な配分など、柔軟な運用が工夫されている。

領域マネジメントの工夫によって、各研究チームからの優れた成果の促進が図られ、7件の領域内連携と9件のさきがけ研究者との連携が産み出されている。国内や海外との共同研究も既に始まっているが、今後さらに、国内および海外の研究者や企業へ研究成果を発信する機会を増やすことで、実用化の促進がなされることを期待している。また、各チームの独自性と、研究総括・領域アドバイザーの助言とによる相乗効果で、さらなる革新的技術創出がなされることを期待している。研究総括による「使える技術」創出という明確な目標の設定と精力的なマネジメント、研究総括と領域アドバイザーによる適確な助言と弾力的な運用とは、非常にクオリティの高いマネジメントとして特筆される。

以上により、本研究領域のマネジメントは特に優れていると評価できる。

## (2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

### ① 研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

分離1細胞解析、位置情報保持、網羅的・時系列解析システムの、いずれのカテゴリーも優れた研究水準にある。特に、大川チームのChIL法は独創的なものであり、単1細胞での遺伝子発現制御解析を細胞内位置イメージングと配列解析を結びつけて実現し、現在標準となっているChIP-Seq法でできなかったことを可能にしている。吉野チームの、血中循環腫瘍細胞(CTC)の核酸解析プラットフォームの要素技術確立と装置開発は、優れた核酸解析システムとして臨床応用が期待される。澤田チームは、複数の神経伝達物質やATP・イオン等を従来にない高い空間的・時間的分解能で検出する2次元イメージセンサーを開発している。他にも、岡田チームの独自超解像顕微鏡法と新規蛍光プローブ開発によるクロマチン構造動態計測、馬場チームによる1細胞レベルのメタボローム解析と世界最高感度のプロテオーム解析、二階堂チームによる高精度かつ低コストな計測を可能にした高出力型の1細胞RNA-Seq法(Quartz-Seq2)開発、北森チームの単一生細胞タンパク分析システム開発による単一B細胞からのIL-6の世界初の分子数レベル計測、渡邊チームによる多重高密度標識超解像顕微鏡(IRIS)法とそのための蛍光プローブ開発、橋本チームによる組織細胞の位置情報を保持して1細胞遺伝子発現解析を行うシステムの開発は、従来計測できなかったものを可能にするものであり、いずれも科学的・技術的に大変優れている。

研究成果として、379報の論文が発表され、招待講演482件を含め国内外の発表が多いこと、海外との共同研究の進展や要請が見られること、文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)など多くの研究代表者が様々な賞を受けていることは、本研究領域が国際レベルから見て十分に高い水準にあることを示している。ヒトの約37兆個の細胞全てのマッピングを行う国際共同プロジェクトHuman Cell Atlas(HCA)で現在採択されている研究に比べ、本研究領域はより難しい課題に取り組んでいる。大川チームのChIL法や二階堂チームの1細胞RNA-Seq法をはじめとして、独創性の高い取り組みにより競争力の高い方法を開発し、将来的にHCAで採択されるなど国際的に広く使われることを期待している。

以上により、研究成果の科学技術への貢献については、高い水準が期待できると評価でき

る。

## ②研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

すでに上市したものが 2 件、企業との間で製品化に向けて取り組みが進んでいるものもあり、産業界との連携による社会実装に向けた取り組みが多く進んでいる。国内 27 件、国際 31 件の特許が出願されており、知財戦略の取り組みも評価される。1 細胞解析技術は、生命科学全般や先端医療におけるイノベーション創出をもたらすものとして国際的にも大きく注目されており、社会的・経済的に大きな影響をもたらすことが期待される。

基盤技術の創出を目標とする中から、実用化・製品化の取り組みが多く進んでいることが特筆される。(1) 吉野チームの血中循環腫瘍細胞 (CTC) の核酸解析プラットフォーム技術は、臨床試料での検討を実施するとともに、主たる共同研究者の企業グループでは米国での治験など臨床現場での利用に向けた検討が進行中である。細胞プロファイリング技術への展開、また、環境微生物等のゲノム増幅に成功し CTC 以外への要素技術の活用も期待される。(2) 澤田チームの複数の神経伝達物質やイオン等を従来にない高い空間的・時間的分解能で検出する 2 次元イメージセンサーは、企業への技術移転を行い、チップの販売を開始し、市販のための製品システムを開発中である。従来できなかった可視化定量を実現でき、疾患に関するバイオ産業・診断領域や、基礎研究や医療以外への応用により、新産業創出が期待される。(3) 橋本チームは、組織細胞の位置情報を保持して 1 細胞遺伝子発現解析を実施するシステムを作製し、国際プロジェクトへの参加による技術実証と、社会実装に向けた検討を行っている。(4) 馬場チームは、高感度で高速高分離のマイクロ流量液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) システム Nexera Mikros を島津製作所より販売しており、さらに超高感度のナノ流量 LC/MS システム、1 細胞回収システム、高分離能カラムの市販用製品開発を複数の企業と進めている。これらを統合したシステムは、ポイントオブケアの装置としてなど医療へのイノベーション創出が期待される。(5) 渡邊チームの多重高密度標識超解像顕微鏡 (IRIS) 法は、社会実装に向けた企業との共同研究先を検討中である。(6) 二階堂チームの高出力型 1 細胞 RNA-Seq 法 (Quartz-Seq2) は、共同研究者が起業し産業応用を進めている。これら以外にも、独自の先鋭的な技術開発が行われており、今後の実用化が期待される。

以上により、研究成果の科学技術イノベーション創出への貢献については、特に高い水準が期待できると評価できる。

## 2. その他

「使える技術」創出という明確な目標を設定し、業績として評価され難い技術開発を対象を絞った本研究領域は、日本における競争力確保という点で、極めて貴重な取組と評価される。

実用化を目標とした「使える技術」開発に、高い成果が上がり始めており、今後更に発展させることを強く期待している。そのためには、知財戦略が一層重要になると考えられ、JST

や各研究機関による更なるサポートを期待する。また、実用化段階にある技術は、国内海外の産学へ、JST や BINDS などのシステムを最大限に活用して、より一層の情報提供と技術供与を進め、「広く使われる技術」としての確立を願っている。

原理的な観点からこれまでの常識を覆すような技術の独創性が、必ずしも多くは見られない。限られた期間でシステムや装置を創らねばならないという制約のもとでは、致し方ないとは考えられるが、チャレンジングな取組による真に国際的な革新的技術基盤の創出は、今後ますます必要性を増すであろう。

1 細胞解析分野は、先端医療をはじめ生命科学の基礎応用全般にイノベーションを起こすものとして、国際的に強い競争状態にあり、欧米や中国では精力的に予算が投入されている最重点課題の一つである。日本の独自性と競争力を発揮するために、生体内状態を保持したままの 1 細胞分離と解析、位置情報を保持した計測、網羅的・時系列解析のいずれにても、より独創的な技術開発と実用化・普及の展開を期待している。