

CREST「新機能創出を目指した分子技術の構築」

研究領域事後評価報告書

総合所見

本研究領域は、戦略目標「環境・エネルギー材料や電子材料、健康・医療用材料に革新をもたらす分子の自在設計『分子技術』の構築」の下、物理学、化学、生物学、数学等を背景として分子を設計、合成、操作、制御、集積することにより、目的とする機能を創出し、応用に供する『分子技術』を確立すべく、次の二つの技術体系の構築を達成目標とした。

- ◎「設計・創成の分子技術（精密合成技術と理論・計算科学との協働により、新規機能性物質を自在に設計・創成する技術）」に係る技術体系
- ◎「形状・構造制御の分子技術（分子の形や構造を厳密に制御することにより、新たな機能の創出に繋げる技術）」に係る技術体系

持続可能な環境・エネルギー技術、最新電子デバイス、先端医療技術等を下支えする一連の機能性材料創製技術に対し、「分子技術」を駆使することによる抜本的なブレークスルーをもたらす基盤技術の確立を目指した。

山本研究総括のねらいの一つは、本研究領域を通じて「分子技術」を発展させ、ナショナルプライドにまで高めることであり、将来これが革新的イノベーションを招来し、日本が世界の科学技術を牽引し続けることへの期待もあった。こうした明確な目標設定の下、夢と確固たる展望を条件とした 8 項目の選考方針に沿い、多彩な分野から世界的にも力量ある研究代表者が選考された。また、研究総括のねらいは領域アドバイザーの採用にも色濃く反映され、将来的な社会要請に適切かつ迅速に対応するため、各研究課題に対して実績豊富な企業関係者を多く採用するなどの、独特なサポート体制が敷かれ、中間評価以降はバイオ系の領域アドバイザーを追加招聘するなど、最適化が図られた。

運営方針に掲げられた「場外ホームランを打って欲しい」というメッセージは、科学技術イノベーション創出とパラダイムシフト実現へ向けた、研究総括の並々ならぬ決意と期待を示しており、そのための具体的な施策として、本研究領域を“ネットワーク型研究所”として機能させ、各研究チームへのサイトビジットや個別面談を機動的に実施するとともに、研究課題の進捗評価会議は研究前進への礎となるよう、忌憚のない意見交換の場とした。また、研究進捗の著しい研究チームに対しては、さらに研究加速するための予算追加を実施した。さらに、若手研究者への支援にも十分な配慮が向けられ、ライジングスター賞を創設し、4 回の公募を経て、延べ 14 名が受賞した。この新企画は研究領域全体の活性化を促したのみならず、若手研究者のキャリア育成にも大きく貢献する良い前例となる施策であった。

特筆すべきは、研究領域内のチーム間同志の共同研究が推奨され、電子顕微鏡技術や計算科学の基盤技術が領域全体に横断的に貢献する体制が確立された結果、多くの融合・共同研究の成果が生まれた。加えて研究総括が強く推進したのが、国際連携、国際共同研究である。実際、ほとんどの研究チームが欧米の複数の研究機関と共同研究を実施し、それによって達

成された高いレベルの研究成果は、30 報を越える論文、さらには知財も含めて多くの成果に結実した。

本研究領域で得られた研究成果は質量ともに極めて優れており、国際誌の論文は総数 788 報、うち 100 報以上が著名な学術誌に掲載されている。また、国際会議での発表は 1142 件、うち招待講演が 840 件にのぼる。以下、主要な研究成果を簡潔に記す。

浜地チームは「リガンド指向性化学」を開発し、細胞内でのグルタミン酸受容体のラベル化と蛍光イメージングに成功し、各種ラベル化試薬を市販化するなど、「生細胞有機化学」を大きく展開している。前田チームは、反応経路自動探索法を汎用化し、速度論も考慮した反応経路自動探索プログラムを公開し、当該分野で世界を牽引している。横田チームは、DNA/RNA ヘテロ 2 本鎖核酸やリン原子上のキラリティー制御法に対して、圧倒的な二重鎖形成能を有する人工塩基導入型糖部架橋核酸を創成し、現在、核酸医薬関連で多くの企業と連携を進めている。菅チームは、RaPID (Random Peptide Integrated Discovery system) 基盤技術を大きく改良し、人工ペプチドを試験管内で翻訳合成する方法論を複数確立することに成功し、権利化された知財を以て企業とのライセンス契約に至っている。

さらに国内、国際の特許出願数がそれぞれ 74 件、52 件と、中間評価時以降、大きく伸びたが、これは独立行政法人工業所有権情報・研修館 (INPIT) の知的財産プロデューサー派遣事業を活用した結果でもある。また、ほぼ全研究チームが民間企業との共同研究を精力的に実施し、産業化を視野に入れた貢献も大きい。

本研究領域の研究代表者からは、既に日本化学会賞や文部科学大臣表彰科学技術賞など 37 件の受賞があるが、これは質、量ともに優れた研究成果を端的に示すものである。

以上、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、「分子技術」を発展させてナショナルプライドにまで高め、社会の諸課題を抜本的に解決する革新的イノベーションにまでつなげることにあった。20~30 年先を見据えた課題目標を設定し、オンリーワンの分子の設計、開発、合成に関する革新的レベルの研究の継続的發展から破壊的イノベーション創出にまで高め、科学技術の飛躍的推進に貢献し、長期に亘って本邦が世界の科学技術を先導し続けることを目指した。

数十年先の夢と展望を持った独創性豊かな研究計画が条件とされた 8 項目に亘る選考方針に基づき、世界的にも力量ある研究代表者 15 名を選考したことは高く評価される。採択分野もバイオ、医薬、有機化学、錯体、材料の最先端領域であり、さらに計算科学と電子顕微鏡技術が横断的に基盤技術となるバランスのとれた領域構成であった。

一方、領域アドバイザーの選定についても、広範な研究分野や社会的要請に対応すべく、企業関係者 9 名を含む延べ 20 名を採用し、産業視点での情報交換の促進や応用開発への移行も視野に入れた体制が敷かれた。これは領域研究が将来の産業基盤となる道筋を辿るよ

うに、という研究総括の強い思いが反映されたものである。加えて、中間評価の助言に応じて、バイオ関連の領域アドバイザー2名を追加した点も含め、研究代表者と領域アドバイザーが両輪となり、動的に機能する陣容を敷いたことは高く評価される。

研究総括が掲げた「場外ホームランを！」という運営スローガンは、困難な標的に果敢に挑戦し、克服することによって科学技術イノベーション創出やパラダイムシフトの実現に繋げようとする、並々ならぬ決意と期待を示しており、そのための具体的な施策として、本研究領域をいわば“ネットワーク型研究所”として機能させる仕掛けがつけられた。各研究チームへのサイトビジットや個別面談を実施するとともに、課題の進捗をみるための評価会議は率直な意見交換・方針指導の場とした雰囲気作りなどが挙げられる。加えて個々の若手研究者への配慮や指導、また、時宜を得た予算措置も優れたマネジメントである。すなわち、課題の中間評価および個別会合を通じた判断をもとに、進捗が目覚ましく、測定機器の導入等によって研究が一層加速されると判断したテーマに対して機動的に予算追加がなされた。例えば、前田チームへの計算機システム、石谷チームへの波長可変ナノ秒レーザー、鈴木チームへの分子間相互作用解析装置 (Biacore) など、である。

その他、領域会議 (全 10 回) の際には、研究総括の指定した統一様式を用い、目標達成に向けた進捗度の把握、懸念点や競争を見据えた戦略的取り組みを研究領域内で共有する取り組みも、従来、ともすればやや形式的に時を過ごしがちな会議の場を一変させたアイデアであり、高く評価される。

さらに次世代の人材育成の点でもきめ細かな配慮がなされた。例えば、さきがけ「分子技術」(加藤隆史研究総括) と合同の公開シンポジウムを日本化学会春季年会と連動させて 3 回実施したほか、2019 年秋には「分子技術」シンポジウムを開催し、研究成果の公開と広報にも努めた。また、研究総括の特筆すべき新企画としてライジングスター賞を設立したことも挙げられる。これまで 14 名の助教クラスのアイディアを表彰し、若手研究者の研究を支援し、今後のキャリア形成と研究領域内活性化のもととなったことは明白である。関連して、今後に関わる後継の大型の競争的研究助成として、JST-OPERA (齊藤) や、NEDO (長岡)、AMED (鈴木) から獲得しているほか、浜地と前田は、それぞれ ERATO の研究総括に就任しており、本研究領域から将来に期待される人材が多く育っている。

加えて特筆すべきは、研究総括が強く推進した国際連携と共同研究である。日本発と言える「分子技術 (Molecular Technology)」では、さきがけ「分子技術」の加藤研究総括と共に、JST-SICORP (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)) の下、フランス国立研究機構 (ANR) との共同研究を強く推進したことに加え、国際強化支援で海外の研究者と連携を実施した。例えば、フランスであれば原子力庁 (CEA)、パリ第 7 大学、ラウエ・ランジュバン研究所、ストラスブール大学などのほか、米国 National Institute of Health (NIH) やスイス連邦工科大学 (EPFL や ETH Zürich) などの欧米の大学や研究機関と、ほとんどの研究チームで複数の国際共同研究の成果として、30 報を超える論文 (国際特許も含む) が発表されたことは高く評価される。

また、研究領域内の各チーム間の共同研究も強力に推進された。特に、有機分子サイズに迫る解像度を有する電子顕微鏡技術に特長のある中村チームと、反応経路自動探索法で反応機構を計算科学的に解析する技術に秀でた前田チームは、優れた基盤技術を有することから、他のチームとの共同研究を強く奨励した。実際、中村チームは今野チーム、杉野目チームと、前田チームは石谷チーム、および中尾チームの榊グループとそれぞれ共同研究を実施し、構造解析や反応機構解明で大きな研究成果を挙げ、研究領域内の横断的体制の効果を実証した。

一方、知財創出へ向けた取り組みに関しても、権利化の必要性が高いと思われる研究成果に関しては特許出願を推奨し、民間企業の領域アドバイザーからの助言をもとに、INPITの知的財産プロデューサー派遣事業を活用するなど、積極的な取り組みの結果、PCT出願などの特許に繋がったことは、研究領域全体のマネジメントとして高く評価される。

以上、本研究領域の研究マネジメントは特に優れていたと評価される。

(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

本研究領域は、分子技術に関連する各分野における優れた研究代表者で構成された。研究総括は、「場外ホームラン」という期待に関し、「競争に勝つ論文ではなく、競争を始める論文こそが極めて重要」と、より具体的に表現した。その期待通りの質、量ともに極めて優れた研究成果が出された。国際誌への発表論文総数は788報、そのうち国際的に著名な学術誌だけでも100報を越えている。また、国際会議での発表は1142件にのぼり、うち840件が招待講演、加えて国内外の会議での口頭発表総数は2703件にのぼる。以下、特に重要と思われる研究成果の例を記す。

浜地チームは、神経系や脳組織切片等の複雑な環境下で高い選択性を示す「リガンド指向性化学」を開発し、それを基軸として神経細胞や脳組織切片でのグルタミン酸受容体のラベル化と蛍光イメージングに成功した。さらに標的とするグルタミン酸受容体を選択的に活性化する分子技術戦略(細胞表層配位化学)を開発した上、生体内亜鉛イオン周辺のタンパク質を網羅的に解析する亜鉛 conditional プロテオミクス技術も開発した。このように「シンセシス」と「アナリシス」を同時に同じ場所で行う画期的な分子技術を構築した意義は非常に大きく、特筆される。

前田チームは、反応経路自動探索法を開発、改良し、有機反応、光反応、結晶構造相転移、表面反応、酵素反応など広範な系に適用することに成功した。さらに、反応経路ネットワークに適用可能な速度論を構築し、自動探索のナビゲーションシステムとして実装し、反応経路自動探索プログラム GRRM17 をアカデミックユーザーに公開し、前田は当該分野で世界を牽引するリーダーの一人になっている。前田の計算技術は、「数学における逆問題」の概念を導入して成功した事例とも考えられ、将来の計算化学の領域に大きな潮流を創出した点で特筆される。

横田チームは、DNA/RNA ヘテロ 2 本鎖核酸やリン原子上のキラリティー制御法に対し、新たな糖鎖骨格修飾を開発し、優れた二重鎖形成能と酵素耐性能を獲得することに成功し、さらに圧倒

的な二重鎖形成能を有する人工塩基導入型糖部架橋核酸を創成した。また、ヘテロ 2 本鎖核酸の生体内の輸送蛋白を同定し、細胞質内での 2 本鎖分離及び輸送経路を明らかにした。さらに異なる分子構造で新規の薬効を示す各種第 2 世代のヘテロ核酸も複数種開発した。このように、特定の遺伝子を制御して治療する従来のアンチセンス核酸、siRNA に対して、全く新しい分子構造で遙かに高い効果を示す第 3 の核酸医薬、「ヘテロ 2 本鎖核酸」の開発は、日本発の分子標的治療における画期的な基盤技術であり特筆される。研究代表者で医学者の横田(東京医科歯科大学)は、技術力の高い化学者の小比賀(大阪大学)と和田(東京理科大学)らを主たる共同研究者として招聘し、連携を一層密にする形で核酸医薬開発チームを構成し、結果的に大きな研究成果に結びつけたことは高く評価される。

菅チームは、RaPID 基盤技術をさらに錬磨し、特殊アミノ酸を含む大環状ペプチドを鋳型核酸遺伝子から自在に翻訳合成することに加え、アミノ酸修飾酵素を組み合わせた人工擬天然物のワンポット合成分子技術に挑戦した結果、主鎖ヘテロ環、D-アミノ酸、 β -アミノ酸、非アミノ性主鎖などの天然物やペプチド薬剤に存在する特徴的な構造を含んだ人工ペプチドを試験管内で翻訳合成する方法論を複数確立することに成功した。さらに、高い膜透過能を有する人工擬天然ペプチドを効率良く開発する方法論を確立し、細胞内で標的酵素を阻害する新規人工擬天然ペプチドを開発した。RaPID 技術は、特殊ペプチドのライブラリー化を極めて容易にするだけでなく、様々な疾患原因タンパク質に対する特殊ペプチドの薬剤探索を可能にする画期的な技術であり、この分野に新たな扉を拓いた特筆すべき技術と評価する。

大井チームは、与えられた有機分子の任意の位置で、意図した方向に結合を作り、分子の形を自在に組み換えていく「真の自在化学変換」という大きな夢に挑戦した。大井らが着目したエノールシリルエーテルは、通常、オレフィン端での反応性をもとに結合形成を可能にする、有機合成上、重要な分子であるが、より複雑な構造を有する分子の合成は困難であった。一方、本研究では光レドックス触媒反応を利用し、オレフィン端に隣接したアリル位の C-H 結合を開裂させ、新たなラジカル種を発生させる技術を発見した。この技術を応用することにより、天然物や医薬品などのより複雑な有機分子を合成出来る道筋をつけたことになり、高く評価できる。

石谷チームは、超分子光触媒の最適分子設計を行うことを通じ、強い光酸化力と高い CO₂ 還元能力を併せ持つ Z スキーム型ハイブリッド光触媒を創製した。また、トリエタノールアミンを配位子とするレニウム(II)錯体が CO₂ を分子内へ取り込む捕集反応に優れていることを活用し、CO₂ の高効率電解還元が可能であることを実証した。「人工光合成」へ向けた半導体光触媒からのアプローチであり、フランスのパリ大学の研究グループと連携するなど、革新的な分子技術を駆使して着実に進歩していると評価できる。

中村チームは、民間企業と協働し、「分子釣り針法」による単分子、分子集合体の原子分解能電子顕微鏡観察手法を開発し、化学反応における微量中間体の直接構造解析に成功した。分子の反応を顕微鏡画像で逐次追跡し(SMART-EMS イメージング)、単分子反応が統計的反應速度論に従うことを並行して明らかにするなど、「見える化学」を実現させた。この技術は研究領域内のチーム間だけでなく、国内外において多くの共同研究を生んだ。

このほか、長岡チームによる Red Moon 計算分子技術による二次電池電解液のマイクロ情報解析、杉野目チームによるキラル溶媒を不斉源とする高分子触媒不斉反応の実証、山東チームによる世界に先駆けた核偏極法による動物でのリアルタイム GGT(γグルタミルトランスフェラーゼ)活性計測の実証、鈴木チームによるエピジェネティクス制御の観点と速度論的選択性という概念に基づいた HDAC2 選択的阻害薬の創製、今野チームによる新規な非クーロン力支配型イオン性固体群(NICS)の創製など、多くの研究成果が認められる。

これらの研究成果に対する受賞も、文部科学大臣表彰科学技術賞や同若手科学者賞、また、日本化学会賞、同学会学術賞、同学会進歩賞、それに日本学術振興会賞など 37 件ある。それらのうち 7 件が国際賞であることは、国際的に高いレベルの研究成果が生まれたことの証左である。

以上、研究成果の科学技術への貢献については、特に高い水準にあると評価できる。

②研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

本研究領域全体でこれまでに国内の特許出願が 74 件、国際出願が 52 件となった。研究領域の中間評価時に比べ、数倍の出願がなされ、本研究領域で生まれた重要な研究成果を産業へと結びつける活動が順調に進んでいると評価できる。これは研究総括による強い推奨に加え、各専門分野において企業の領域アドバイザーから助言があったこと、さらに INPIT の知的財産プロデューサー派遣事業の導入等も功を奏したと考えられる。特に、菅チームと横田チームの研究期間中の特許出願件数は、(国内/国際)の表記でそれぞれ(16/15)、(13/18)となり、極めて高く評価できる。以下に、社会的、経済的な観点から重要な貢献の具体例を記す。

バイオ・ライフ系分野では、菅チームは登録特許数件を、菅自らが事業化を目指して 2006 年に設立したベンチャーであるペプチドリーム株式会社に排他的技術ライセンスの形で供与し、サイエンスのみならず社会実装へと大きく貢献しており、産業上の意義は大きい。横田チームは製薬メーカーからの支援を受け、東京医科歯科大学発のベンチャーとして 2015 年に設立されたレナセラピューティクス株式会社に対して、ヘテロ 2 本鎖核酸に関する基本特許群(国際出願 5 件)をライセンスした。さらにヘテロ核酸医薬の実用化に向けて 10 社近い製薬関連会社と共同研究を進めており、今後の核酸医薬・診断薬開発において大きな展開を示している。上記の菅、横田の 2 チームの展開は、本研究領域と同時期に並行して推進された国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業からの研究助成による協奏的な効果が研究成果の最大化をもたらしたとも考えられるが、その根底となる画期的な分子技術は本研究領域で芽生え育成されたものと判断される。

計算科学の分野においては、前田チームが本研究領域で開発した反応経路自動探索法の中に人工誘起反応法を実装したプログラム:GRRM17 をアカデミックユーザー向けにリリースした。さらに人工力誘起反応法のホームページを開設し、企業 7 社とコンサルタント契約

を結び、同手法の指導を行っている。加えて長岡チームでは、開発した計算科学ソフト：AMBER-Gaussian インターフェイスを民間企業に実施許諾して、AG-IF (QM/MM アプリケーション) のライセンス販売を開始した (製品名：QM/MM-plus)。さらに、開発した計算分子技術 (Red Moon 法 (混合 MC/MD 反応法)) を展開して、現時点で延べ 6 社と共同研究契約や学術コンサルティング契約を結び、広く社会貢献している。上記 2 チームは計算科学という分野の特殊性から、特許活動よりも社会還元という形での貢献を先行させている。一方、反応経路自動探索法等の計算手法は、今後、世界をリードしていく重要な計算手法に育っていくことは間違いなく、広範な分野で革新を起こす可能性が高いので、権利化への道を、今後も鋭意検討して頂きたい。

その他、浜地チームにおいては、フナコシ株式会社から亜鉛イオン依存的 Conditional proteomics 試薬を、さらに神経伝達物質受容体修飾試薬も市販されている。齋藤チームは、ソリューションプラズマを用いて高結晶性・高窒素含有ヘテログラフェンの合成に成功したが、その後 JST 研究成果展開事業スーパークラスタープログラムに採択され、燃料電池開発の部材として応用展開を計っており、カーボンナノ材料作製技術について、民間企業 7 社と共同研究を実施した。石谷チームは、「二酸化炭素の電気化学的還元」に関して JST から国際特許出願を実施したほか、民間企業と共同研究を開始した。大井チームは、試薬メーカーを介してキラルアミノホスホニウム塩 2 品目の製造・販売を実施し、また別の民間企業から、Sphynolactone-7 を製造・販売中である。山東チームは、試薬会社と細胞認識素子を利用した人工細胞増殖因子に関する共同研究を実施している。鈴木チームは、製薬会社と HDAC2 選択的阻害薬の創製に関する共同研究を実施しており、中尾チームは、化学会社と芳香族ニトロ化合物の反応に関して共同研究を開始している。また、中村チームは、計測・医療機器の設計・試作メーカーと単分子構造解析に特化した電子顕微鏡像シミュレーションソフトウェアの開発で共同研究を実施している。さらに、山下チームは単分子磁石のデバイス特性の評価について民間企業と共同研究中である。

本研究領域における特許出願の状況を俯瞰すると、研究チーム間に凹凸が認められる。前述した計算分野以外にも、出願が少ないチームが複数あるが、各研究課題の状況に照らし、そのステージごとに、基礎・基盤技術の醸成を重視する課題なのか、技術の応用と展開を重視する課題なのかを、研究総括としてマネジメントしたものと推察される。いずれにしてもこのように、ほとんどの研究チームにおいて、個々の実情に沿った形で民間企業との共同研究が実施されており、産業化を視野に入れた貢献は大きいと評価できる。

以上、研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献は、特に高い水準にあると評価できる。

2. その他

本研究領域が、本邦発の、未踏の新物質を創成する「分子技術」という新しい研究領域の基礎を築いたことは間違いない。

浜地は、さきがけの研究総括に就任後、2018 年度には ERATO「浜地ニューロ分子技術プロ

ジェクト」の研究総括として「生細胞有機化学」を大きく展開している。さらに、前田も自らが拠点長を務める「化学反応創成研究拠点」が、世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)に採択され、2019年度にはERATO「前田化学反応創成知能プロジェクト」の研究総括に就任した。この兩名に関してはその研究成果も併せ、当初期待の「場外ホームラン」に繋がったと言える。また、山本研究総括の監修による「Molecular Technology」も、全4巻として出版された。この書籍は、「分子技術」という概念を世界に発信、定着させる上で、当該分野のバイブルとなるであろう。