

さきがけ研究領域「光の利用と物質材料・生命機能」

追跡評価報告書

1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域(2008年度～2014年度)は、戦略目標「最先端レーザー等の新しい光を用いた物質材料科学、生命科学など先端科学のイノベーションへの展開」の下に行われた。具体的には、光源として高出力・超短パルス・超長波長のレーザー光、放射光、極微弱光、単一光子レベルの光など、あらゆる光について光の本質に迫る研究や光を使い尽くす研究、光でのみ可能になる物質合成および物質・材料の物性・機能に関わる独創的研究が行われた。また、本研究領域を通じて、新しい光源から光の本質と光と物質・材料との相関を探り、情報通信、ナノテクノロジー・材料、ライフサイエンス、環境・エネルギー等の諸分野において、これまでにない革新的光技術の芽の創出を目指した。

その結果、独創的・挑戦的・先駆的、かつ国際的に高い評価を得た研究成果として、研究期間中に論文 358 報が公表された。具体的には、化学発光材料の最大の問題であった輝度を 10 倍以上向上させ、従来の蛍光イメージングを超えた化学発光タンパク質 “ナノランタン” に基づく化学発光バイオイメージング技術、染色処理を不要とする誘導ラマン散乱顕微鏡を用いた生体組織イメージング法、作製が困難な膜タンパク質の結晶化への道を開いた光誘起タンパク質結晶化法、軟X線レーザーを用いた分子中の電子の動きをアト秒 (10^{-15} 秒) で捉える技術、プラズモニック物質の波動関数を光で制御する新技術などの開発に大きな成果を得た。

研究領域終了後にも多くの研究が進展し、公表論文の総数は 849 報に達した。中でも、研究終了後の発展研究の論文として永井が 77 報、雲林院が 67 報、小関が 56 報の論文を発表している。これらの論文のうち Top 10%に入る論文を発表した研究者は本研究領域における研究者の半数以上にのぼり、研究領域終了後も質の高い研究を継続している。研究領域内での共同研究も活発であり、共著論文数は研究期間中の 5 報に対し、研究終了後は 10 報となっており、さきがけ研究を通して研究者間のネットワークの広がりによる共同研究が一層進んでいる。

知財活動も活発に行われ、特許出願は 66 件 (国内 50 件、海外 16 件)、特許登録も 15 件 (国内 11 件、海外 4 件) に達し、企業との共同研究、および研究成果の社会実装も進んでいる。特に、永井と小関の特許出願数は、それぞれ 13 件と 7 件であり、その内の 3 件および 2 件が特許登録されている。

招待講演の件数も合計 641 件 (国際 180 件、国内 461 件) に上った。特に、永井の招待講演は 133 件と極めて多く、うち 40 件は海外からの招待であり、一連の研究は国際的に高く評価されている。高輝度の化学発光タンパク質に関する講演に加え、最近では、新たに開発したトランススケールスコープに関する招待講演が増加している。学会や大学における講演だけではなく、人材育成のために高等学校で講演や社会貢献としての市民参加シンポジ

ウムにおいても講演を行っている。須藤はレチナールタンパク質やロドプシンに関する講演を中心とし、60 件の国内外からの招待講演実績がある。小関も誘導ラマン散乱顕微鏡に関する講演を中心に、57 件の国内外からの招待講演実績がある。さらに、研究領域終了後の研究成果に関する報道機関からのニュースリリース等は総計で 247 件に上っているが、その約半数は永井の研究成果に関するものであり、続いて西村が 17 件、佐崎が 11 件となっている。報道件数が多い事は研究成果が社会的にも非常に注目されていることを示している。

研究成果の評価の重要な指標の一つでもある受賞については、日本学術振興会賞を新倉が 2013 年に、永井が 2014 年に受賞している。さらに、文部科学大臣表彰若手科学者賞を、井村が 2012 年に、須藤と佐藤が 2016 年に、岩倉が 2017 年に受賞している。文部科学大臣表彰科学技術賞も、小関が 2020 年に、新倉が 2021 年に受賞している。西村は医療関連の様々な学会からの賞を計 27 件も受賞している。また、本研究領域に参画した女性研究者の岩倉は日本化学会進歩賞（2015）及び日本女性科学者の奨励賞（2015）を、小阪田は日本化学会女性化学者奨励賞（2020）をそれぞれ受賞している。他の研究者も学会賞や財団などの賞を受賞している。

競争的研究資金の獲得状況に関しては、ほぼ全ての研究者が継続して研究・開発を推進し、多くの研究資金を獲得している。中でも永井は科研費の獲得件数が 6 件と多く、新学術領域研究「シンギュラリティ生物学」の領域代表者として、また、CREST「超解像「生理機能」イメージング法の開発と細胞状態解析への応用」の研究代表者として大型の研究資金を獲得している。大型の研究資金の獲得については、小関も CREST「量子光源による超高感度分子イメージング」を獲得しているとともに、高橋（優）はムーンショット型研究開発事業のプログラム「イオントラップによる光接続型誤り耐性量子コンピュータ」においてプロジェクトマネージャーとして参画している。また、藤田は「空気を肥料とする窒素固定植物の創出」という独自の技術を発展させる形で、JST 未来社会創造事業に参画している。

以上のように、本研究領域に参画した若手研究者は、それぞれの研究分野において中心的な研究者になりつつある。研究領域終了後の研究の継続状況や研究成果の発展状況は良好であり、当研究領域が光科学をはじめとして物質科学や生命科学の分野の発展に十分な貢献を果たしたと判断できる。

2. 研究成果から生み出された科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果

(1) 研究成果の科学的・技術的観点からの貢献

本研究領域で培われた研究は研究領域終了後にも大きな展開と発展を続けているが、その研究分野は次の 3 つのカテゴリーに分類される。

- (i) 光の基礎研究（光の本質に迫る研究）
- (ii) 光の応用研究（光を使い尽くす研究、光でのみ可能になる合成・物性・機能の研究、光によって実現するプロセスに関する研究）

(iii) 光と生命機能 (光が関わる細胞機能、光による生体組織の解明、光でのみ制御できる生命機能に関する研究や生物系を対象とした光計測法、イメージング法の研究)

特に注目すべき研究成果を以下に記載するが、本研究領域においてはカテゴリー (ii) および (iii) 分野に属する研究者が多く、その研究成果が目立つ。なかでも、カテゴリー (iii) の研究成果は特筆に値する。

永井は複数の高輝度化学発光タンパク質“ナノランタン”の開発に成功している。ナノランタンは 500~600nm 付近に極大発光波長を示すため、試料の深さ方向の解像度についての懸念はあるものの、近赤外波長領域に発光波長を有する基質を対応酵素 (の遺伝子発現) と組み合わせる発光イメージング研究の基礎となっている。これまで、ルシフェラーゼに代表される化学発光における生体の *in vivo* 観察の報告例はないため、永井の研究成果は革新的研究成果と言える。さらに、オールインワン顕微鏡の開発や超解像イメージング技術の開発にも成功しており、現在は超広視野 (1.5x1cm²) での観察が可能なトランススケール・イメージングシステム (AMATERAS: Aspired Multimodal Analytical Tools for Every Rare Activities in Singularity) の開発に取り組んでいる。この AMATERAS はタイムラプス観察が可能であることも大きな特徴であり、100 万個の細胞の中から稀少な細胞を見つけることも可能な、従来にない全く新しい組織観察ツールである。さらに、1cm 程度の視野を数 μ m の解像度で観察可能であるとともに、観察時間を大幅に短縮することが可能な 100 万個の細胞を 0.1 秒で撮像できるシステムの実現を目指している。

小関は感度が低い通常のラマン顕微鏡に比べて撮像時間も短く、観察しやすい誘導ラマン散乱顕微法 (SRS 顕微法) の開発に成功している。蛍光・発光観察に比べ、SRS 顕微法はプローブ無しに様々な分子の情報を得ることができる特徴を有している。これに基づき、小関は SRS 顕微法による分子イメージングにより、ヒトの皮膚の 3 次元構造を詳細に調べ、脂質含有量の深さ依存性や皮膚内ホール構造などを明らかにした。さらに、革新的研究開発推進プログラム (ImPACT) 「セレンディピティの計画的創出による新価値創造」の一環として、多数の細胞の多色・分子振動イメージング法を開発している。具体的には、超高速 4 波長切り替えを実現する独自のパルス光源を用いて高速流体中の細胞の多色・分子振動イメージングを実現し、量子光学とバイオイメージングの融合分野を開拓している。

須藤はロドプシン研究の革命期にあつて、新奇光受容タンパク質ロドプシンの探索や、機能と構造の解析、ロドプシンによる生命機能の制御・操作に関する研究を精力的に進めている。光遺伝学の新しいツール提供はもとより、光送達を利用して任意の場所のがん細胞を殺すといったドラッグデリバリーシステムに関する医療分野へ研究を展開させている。また、CREST 研究領域「光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用」の研究課題「ファイバーレス光遺伝学による高次脳機能を支える本能機能の解明」(2016 年度採択)における主たる共同研究者として活動している他、AMED「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明 (革新脳)」採択課題「神経活動計測・操作を実現する革新的な全光型電気生理学的手法の開発」(2017 年度)においても研究分担する等、各研究プロジェクトに参画す

ることで研究をステップアップさせている。薬学部に所属する利点を生かして、光によって生命機能を制御する「光をくすりへ」という独自の研究スローガンの実現に向けて大きく前進している。

西村は個々の細胞などの微小領域の観察から生物 1 個体の全体を観察可能な顕微鏡の開発など、基礎研究だけではなく、病理診断への応用などが可能な顕微鏡システムの開発を行っている。細部の構造や相互作用が生物全体としての症状に与える影響を評価し、心血管病における血栓や肥満状態における脂肪組織の働きを明らかにした。

藤田は光合成生物におけるニトロゲナーゼの機能的発現やシアノバクテリアの暗所従属栄養を促進する遺伝子の発見に成功している。

中川は光を用いて一酸化窒素を放出させる化合物やナノ粒子を開発している。特に、前者を利用してモデルラットの血圧制御を実現している。

Bi ju は光温熱療法に有効な光機能分子、バイオイメージングと抗菌治療のためのナノ粒子などを次々と設計・合成している。実際に、ナノ粒子の開発を精力的に進め、細胞や *in vivo* イメージングに使える光アンケーシングナノ粒子や光線力学・光温熱療法に有用なナノ粒子を開発している。

中川は一酸化窒素発生材の光制御に成功し、生体への応用を進めている。Smith はレーザー加工を利用したプラズモニクナノ構造の光造形により細胞内情報を取得することや細胞環境を読み取ることに成功している。また、樋口は高分子型ナノキャリア開発を進め、がん組織内キャリアの挙動を可視化することに成功している。

カテゴリー(i)および(ii)においても、以下のような注目される成果が得られている。

新倉は国際共同研究を精力的に推進し、極端紫外領域の高次高調波アト秒レーザーパルスと赤外の高強度レーザーパルスを組み合わせ、気相のネオン原子をイオン化させることにより放出した f-軌道電子を選択的にイメージングすることに成功するとともに、f-軌道電子の位相と振幅を決定するなど、現在人類が到達できる最も短いアト秒時間領域の科学において高い成果を上げた。

佐藤はフェムト秒レーザーをベースとした精密分光研究により反強磁性秩序を有する固体物質の超高速ダイナミクスの 3 次元的な追跡や、超短光パルスによる磁性体中の大振幅テラヘルツ・スピン波励起に成功している。

深港は蛍光性ジアリアルエテン分子を集合化させたナノ粒子を研究し、単一分子では実現することが難しい非線形光応答性の発現に成功している。

足立は本研究領域において実現した超短パルス真空紫外光をプローブとする超高速光電子分光を様々な基礎的な分子の反応研究に適用し、電子励起状態だけではなく電子基底状態の反応生成物をも含む全反応ダイナミクスを観測可能にすることにより化学反応に対する理解を深化させることに成功している。

増田は光受容体の研究から硫化水素応答性転写因子を発見し、この反応を利用した硫化水素検出タンパク質を開発している。

佐崎は結晶表面上での原子レベルの高さの段差・ステップを可視化できる光学顕微鏡を用いて氷結晶の成長過程を分子層レベルで観察し、そのダイナミクスを解明するとともに、氷結晶表面での擬似液体層の熱力学的安定性や生成機構を明らかにした。氷結晶表面での諸現象の解明を目指している。

上記に加え、雲林院は銀ナノワイヤーを利用したチップ増強ラマンプローブを開発するとともに、玉作は X 線領域の自由電子レーザーを用いた X 線の 2 光子吸収による K 殻 2 重イオン化状態の生成、および X 線の直接 2 光子吸収の観察や 2 光子吸収分光の実現に世界で初めて成功している。さらに、井村は超高時間分解近接場顕微鏡や空間配列ナノドットを利用したプラズモン光科学の新展開に貢献するとともに、石坂は単一微粒子のレーザートラッピング法を大気エアロゾル科学の研究に導入し、それぞれ高い成果を挙げている。奥津のたん白質の光誘起結晶化法の研究も国内外の研究に広がりを見せている。

さらに、量子光学の分野では、高橋（優）が光ファイバー共振器と一体化したイオントラップの開発と動作検証を行い、これを用いて単一イオンと光共振器の強結合を実現した。この研究成果は、冷却イオンを用いた量子シミュレータや分散型誤り耐性量子コンピュータ等の革新的技術の実現に寄与することが期待される。

以上のように、多くの研究者が卓越した研究を行って本研究領域研究を成功に導くとともに、研究領域終了後も活発な研究を継続している。さらに、上記以外の研究者も、積極的に論文発表や大型プロジェクト研究に挑戦するなど、本研究領域全体としての学術的な貢献は非常に優れていると評価できる。

(2) 研究成果の社会的・経済的観点からの貢献

永井は開発した蛍光・化学発光タンパク質を国内外の学術機関へ提供して関連研究の発展に大きく貢献している(直接提供：約 400 件、Addgene 経由での提供：1241 件)。今後のオプトジェネティクスとの組み合わせによる脳科学研究への波及効果が予想される。その他、永井は約 20 社の民間企業と共同研究を実施しており、例えば、オールインワン化学発光顕微鏡等の研究成果の社会実装を進めている。

小関は民間企業に対して誘導ラマン分光顕微鏡 (SRS 顕微鏡) に関する技術移転を行っている。SRS 顕微鏡による無染色の生体組織を観察することに成功しており、医療分野において病理診断や組織異常の高精度な検査技術として応用できる可能性がある。また小関は、東京大学大学院理学系研究科の合田圭介教授と株式会社 CYBO との共同研究で開発された「インテリジェント画像活性細胞選抜法の研究」により、令和 2 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)を受賞しており、株式会社 CYBO を通じて事業化が進められている。

須藤のロドプシンに関する一連の研究は、理化学研究所、千葉大学、民間企業との共同研究を経て、膜タンパク質の耐熱化変異体の合理的な設計技術開発へと波及している。奥津も膜タンパク質の立体構造を決定するために必要な結晶の成長手段として光誘起結晶化法を

見出し、独自に考案した表面プラズモン共鳴を利用したプレート（析出・成長場）を企業と連携して開発している。このような須藤、奥津両名の技術は創薬応用を含む構造生物学の発展への貢献が期待される。

その他、研究成果の民間企業への技術移転や製品化事例が多く見られる。例えば、玉作の X 線の 2 光子吸収に関する研究や、佐崎の結晶表面上で原子レベルの段差を可視化する光学顕微鏡に関する技術、西村の二光子顕微鏡等に関する技術、雲林院の増強ラマンプローブに関する技術、中川の光制御技術等が、それぞれ民間企業に活用されており、一部製品化に至っている。Smith は開発したアルゴリズムの一部をインターネットの web サイトで無料公開している。

ベンチャー設立の視点としては、西村は 2017 年 9 月 22 日に設立した(株)LighteS(ライトス)社において、自身の研究成果を商品化している。なお、西村は 2020 年 3 月 26 日に(株)IchiGoo(いちぐー)も創業し、障害者向け自転車を開発している。西村は、医学から得られた知識・技術を活かして、社会的にインパクトのある応用研究を展開している。

このように、本研究領域での研究成果の一部は民間企業との共同研究やベンチャー設立を通して社会実装に至っており、医学領域や工学領域等の発展に大きく寄与している。3～5 年間のさきがけ研究成果の社会的な貢献は十分であると評価される。

(3) その他の特記すべき波及効果

さきがけ研究者のキャリアアップとして、研究終了後に教授・教授相当になった研究者が 16 名おり、それぞれの研究分野において今日の日本の中心的な研究者に大きく成長している。例えば、永井はシンギュラリティ生物学や少数性生物学といった新学術領域を立ち上げ、新しい分野の創出を行っている。さらに、本研究領域終了後に、本研究領域の研究者間での共同研究に加えて、国際共同研究を行っている研究者も多く、さきがけ発のアイデアや手法・技術が基礎となり、我が国の学術研究の広範な発展に貢献している。なお、石坂のエアロゾルのレーザートラッピング研究に関するフランスとの国際共同研究は本研究領域の増原研究総括の助言から始まったものであり、領域運営ならびに人材育成の面でも大きな意味があったと判断される。

以上により研究成果の発展や活用が認められ、科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果が十分に生み出されている。

以上