

戦略的創造研究推進事業

－CRESTタイプ－

研究領域「医療に向けた化学・生物系分子を
利用したバイオ素子・システムの創製」

研究領域事後評価用資料

平成20年2月25日

戦略目標

1) (平成13年度設定：CRESTプログラム)

「ナノスケールにおける融合的革新技術の構築」

2) (平成14年度設定：戦略創造プログラム)

「非侵襲性医療システムの実現のためのナノバイオテクノロジーを活用した機能性材料・システムの創製」

当研究領域は、平成13年度にCRESTプログラムとして発足し、平成14年度にナノテクノロジー分野別バーチャルラボに併合された。そのため、平成13年度採択の研究課題と平成14年度以降の採択課題では、戦略目標、研究領域名が異なっている。

2. 研究領域

1) 「化学・生物系の新材料等の創製」(平成13年度発足)

ーナノスケールでの化学や生物系の革新的な機能材料、分子機械、バイオ素子、バイオセンサ技術の創製を目指してー

この研究領域は、ライフサイエンス、IT、材料等さまざまな分野の基盤となるナノテクノロジーのうち、ナノスケールにおける化学や生物系の新材料、デバイス等の創製に関する研究を対象とします。

具体的には、化学や生物系機能性新材料創製、ドラッグデリバリーシステム等に応用可能な分子機械やバイオ素子、バイオセンサ等の設計・組立、それらの材料やデバイスの自己組織化技術等、将来医療や環境、エレクトロニクス等の多様な分野における革新を促す基盤的技術に係わる研究等が含まれます。

2) 「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」

(平成14年度改組)

この研究領域は、医療への応用に向け、ナノスケールでの生体反応・情報制御技術、バイオ素子・システム等の創製、及び、それを用いる化学・生物系ナノ構造体に係る研究を対象とするものです。

具体的には、超高感度に物質濃度や温度・圧力等を測定するバイオ素子・システムや生体情報や生体反応を計測・制御するバイオ素子・システム等の創製に係わる研究、バイオ素子・システム等の創製に必要な化学・生物系ナノ構造体や材料に係わる研究、バイオ素子・システムを診断・治療等の医療に応用する研究やドラッグデリバリーシステム等が含まれます。

3. 研究総括

相澤 益男 ((前) 東京工業大学 学長) 平成13年6月～平成18年12月

雀部 博之 (千歳科学技術大学 学長) 平成19年2月～平成20年 3月

相澤研究総括は、平成19年1月より総合科学技術会議議員に就任するため、平成18年12月に研究総括の職を辞した。後任として、当領域のアドバイザーであった雀部千歳科学技術大学学長が、平成19年2月より研究総括に就任した。

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	中間評価時 所属・役職	研究課題	研究費
平成 13年度	宇田 泰三	県立広島大学 教授	健康・福祉のためのナノバイオ材料およびバイオ素子としての「スーパー抗体酵素」の創製	317.7
	大須賀篤弘	京都大学 教授	巨大ポルフィリンアレーのメゾスコピック構造デバイス	453.0
	岡野 光夫	東京女子医科大学 教授	新規組織再構成技術の開発と次世代バイオセンサーの創製	295.8
	岡畑 恵雄	東京工業大学 教授	生体分子間相互作用を連続的に検出するための多機能型水晶発振子マルチセンサの設計と開発	249.8
	片岡 一則	東京大学 教授	遺伝子ベクターとして機能するナノ構造デバイスの創製	544.4
	山瀬 利博	東京工業大学 教授	ナノクラスターポリ酸を用いた分子機械の構築	468.7
平成 14年度	明石 満	大阪大学 教授	ナノ粒子を応用した抗レトロウイルスワクチンの開発	546.8
	北森 武彦	東京大学 教授	ナノ生物物理化学アーキテクチャの構築と応用	532.4
	清水 正昭	富士ゼロックス 中央研究所長	電子細胞を目指した極微小バイオセンサーによる分子認識システムの構築	51.5
	鈴木 孝治	慶應義塾大学 教授	ナノケミカルプローブの創製とバイオ・医療計測	362.1
	関根 光雄	東京工業大学 教授	ゲノム制御・検出能をもつ革新的人工核酸の創成	527.7
	松岡 英明	東京農工大学 教授	疾患モデル細胞の高効率創製と機能解析	485.6
	松本 和子	早稲田大学 教授	金属錯体プローブを用いる遅延蛍光バイオイメージング	340.8
平成15年度	片山 佳樹	九州大学 教授	細胞対話型分子システムを用いる革新的遺伝子送達概念の創製	425.0
平成16年度	由良 敬	日本原子力研究所 副主任研究員	低分解能生体超分子像からの原子構造構築技法	149.5
総研究費				5,750.8

5. 研究総括のねらい

ナノテクノロジーは 21 世紀の基盤技術の一つとして急速に展開を示しており、その重要性は広く認識されるところとなっている。当領域は、「化学・生物系の新材料等の創製：ナノスケールでの革新的な機能材料、分子機械、バイオ素子、バイオセンサ技術の創製を目指して」として平成 13 年度に発足し、平成 14 年度の「ナノテクノロジー分野別バーチャルラボ」の発足に伴って、「非侵襲性医療システムの実現のためのナノバイオテクノロジーを活用した機能性材料・システムの創製」を戦略目標とする「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」研究領域として改組された。

ナノスケールにおける融合的革新技術の構築を目指し、医療への応用の分野では、医学と工学の融合を促進していくために、チーム編成で他分野との連携を指向している課題、世界的なネットワークの形成や、医工連携の中心となれるテーマを採択することとした。

医療に向けたバイオ素子・バイオシステムの創製として、化学・生物系ナノ材料の創製、医薬送達系などのナノバイオシステムの創製、バイオセンサ等のナノバイオ素子の創製を指向しているテーマや、独創的な発想に基づく提案であるが応用への展開にはかなり時間が必要と思われる基礎的な研究課題も採択することとした。

これらの研究が、実際に医療に応用されるためには、安全性評価などにかかなりの時間を要するが、5～10 年以内に応用への展開が期待できる課題を中心に据えていくことにした。

新材料の分野では、発想の独創性、ナノテクノロジーの革新性があること、その分野において世界をリードしていくことが期待出来る研究であることを採択の条件とすることとした。

6. 選考方針

研究課題の採択に当たっては、書類選考および面接選考により決定した。書類選考は、1 提案当たり 2 名のアドバイザーと研究総括による査読により、選考の公平性を保ち、アドバイザー全員の協議により、面接選考の候補を決定した。面接選考では、採択予定のおよそ 2 倍の課題について面接を行い、アドバイザー全員の評価結果を基に、合議により採択課題を決定した。

生体分子や合成分子の利用方法の独創性、チーム編成がその時点での研究の進捗に対応して適切に医療分野などと連携が取れるようになっているか、課題達成の可能性と達成した際のインパクトの大きさ、成果の応用の可能性の広さなどとともに、応用面での可能性は未知であるが、その分野を深く追求しているものも選考の対象とした。その結果、DDS に分類できるもの、生体分子を利用するもの、合成分子を利用するもの、計測・観察に関するもの、生体分子・細胞のシミュレーションに関するものなど 15 件を採択した。

我が国が先端を走っていると思われる異なった 3 つのアプローチで迫る DDS や、化学合成技術で新しい材料の創製を目指す 3 課題、細胞などの生体分子の解析を目指す 4 課題など、それぞれのアプローチの方法や目指すものが異なってはいても、領域内でも切磋琢磨出来る課題を採択することにした。

200 件を超える応募の中より厳選した結果、生体分子や合成高分子などを用いて、ボトムアップ手法により、将来、医療への応用を目指すナノサイズ of 材料やシステムの構築を目的とする課題として、ドラッグ・デリバリー・システム (DDS)、生体分子・合成分子の医療材料としての応用、生体分子の計測・観察、生体分子・細胞のモデル化・シミュレーションなどを含む幅広いものを採択した。

結果的には、平成 15 年度に私的理由により、平成 14 年度採択の清水チームの研究辞退

があり、研究代表者の変更等も含めて検討したが、1 グループでの研究であったため平成 15 年度で終了とした。平成 17 年度 10 月に、不適切な経理処理等の事由から、松本チームの研究課題が中止に至ったことは大変遺憾なことであった。

7. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	所属	役職	任期
猪飼 篤	東京工業大学大学院 生命理工学研究科	教授	平成 13 年 4 月～平成 16 年 3 月
岡本 正義	元（株）東芝 環境技術研究所	所長	平成 13 年 4 月～平成 20 年 3 月
雀部 博之	千歳科学技術大学	学長	平成 13 年 4 月～平成 19 年 1 月
穴戸 昌彦	岡山大学大学院 自然科学研究科	教授	平成 13 年 4 月～平成 20 年 3 月
土井 正男	東京大学大学院 工学系研究科	教授	平成 16 年 4 月～平成 20 年 3 月
松永 是	東京農工大学	副学長	平成 13 年 4 月～平成 20 年 3 月
山崎 巖	北海道大学	名誉教授	平成 13 年 4 月～平成 20 年 3 月

領域アドバイザーとしては、採択研究対象範囲の広さから、大学・民間企業において「生命工学」「分子生命学」「生物有機化学」「バイオエレクトロニクス」「分析」「ナノ材料」「分子デバイス」等の分野で既に高い業績をあげており、それぞれの分野において評価の高い方々をお願いした。各分野を横断的、総合的に判断出来る研究者である。私的都合により、平成 15 年度で 1 名の退任があったがそれに伴う新規のアドバイザーの依頼は行わないこととした。シミュレーション関連のテーマの追加に伴い、平成 16 年度より 1 名の追加があった

相澤総括の辞任に伴い、平成 19 年 2 月より雀部アドバイザーが研究総括に就任、1 名減となったため 5 名体制となったが、終了近くになって依頼されたアドバイザーには、採択以降の経過も含めて理解を求める必要もあり、非常に負担が重くなることからアドバイザーの追加要請は行わないことにした。

8. 研究領域の運営について

研究総括の基本方針として、研究領域の研究対象の幅の広いこともあり、研究を研究課題に限定せず、戦略を持って積極的に周辺領域に拡げていって貰うことを期待した。定期的な領域会議の開催や公開シンポジウムによる成果の紹介等を行っている。適宜、研究者との話し合いの機会を設け、進捗状況を確認しながら進めた。

平成 19 年 2 月に研究総括の交代があったが、基本的な研究領域の運営方針には変更がなかった。

- 1) 研究開始に際しては、スタートアップ・ミーティングを開催し、アドバイザー全員の参加の下に全体計画のヒヤリングを行い、大胆な研究計画の変更を求めたチームもある。以下にその代表的な例を紹介する。
 - 例 1. 宇田チームの提案は、スーパー抗体酵素の応用としてのセンサー開発であったが、スーパー抗体酵素の本質の追究を求め、世界をリードするように全体計画を修正した。その結果、スーパー抗体酵素の活性の本質についての解明が進み、この分野で世界をリードする成果を得て、平成 19 年度 CREST「ナノ科学を基盤とした革新的製造技術の創製」研究領域に採択された。
 - 例 2. 大須賀チームでは、領域名へのこだわりから、ポルフィリンを用いたデバイスの開発を掲げていたが、先ず合成技術を存分に発揮すること、その成果としてのデバイス材料の創製を求めた。成果としては、これまで困難とされてきた数々の新規なポルフィリン化合物の合成に成功し、Angew. Chem. や、J. Am. Chem. Soc. においてハイライトとして取り上げられるなど「超ポルフィリン化学」とでも言うべき新しい分野を展開して、世界をリードする成果をあげている。これらの化合物は、新規材料としての展開にはまだ時間が掛かるが、物性の測定なども進められている。
 - 例 3. 明石チームのナノ粒子は、提案時にはポリスチレンをベースとして、いくつかのデータが採られており、次への展開となっていたが、生分解性の無いことが問題であることを指摘し、生分解性のポリマーに変更することを求めた。明石代表は、およそ 1 年で「ポリ（γ-グルタミン酸）」をベースとする生分解性ポリマーをベースとするナノ粒子の開発に成功した。このポリマーが想定外の効果を生み出し、その後目覚ましい展開を見せており、平成 19 年度 CREST「ナノ科学を基盤とした革新的製造技術の創製」研究領域に採択された。
- 2) 平成 15、16 年採択の各 1 課題については、全体計画作成後、総括による面談を行い、研究の方向の確認と修正を行った。
- 3) 採択課題の研究進捗状況は、各年度の研究計画作成時に領域会議を開催し、アドバイザー全員の参加の下で、研究実績の報告、研究計画・予算の審議を行い、研究の成果・方向性の確認・修正を行った。若手研究者の交流の場となるように、領域会議に於いては、できるだけポスターセッションを併設することとして好評を博している。
- 4) 2 年次終了時点より、1 回／年の公開シンポジウムを開催し、成果を公表している。第 1 回目は、採択年次別の成果発表としたが、領域外の参加が少なかったことを反省し、2 回目以降はテーマを設定し、研究代表者をオーガナイザーに指名して、テーマに沿った研究および領域外のその分野の著名な研究者に講演を依頼した。その結果、領域外、わけでも民間企業からの参加が増加し、成果の公開という面からは効果的な公開シンポジウムになったと考えている。
- 5) 予算の執行、研究者の採用に当たっては、研究課題遂行のためのものであることの理解を求め、その趣旨から外れると総括が判断したものについては、事情の説明を求め是正を依頼したこともある。また、事前のヒヤリングにおいて不適切と判断したものについては、申請を断念させたものもある。
- 6) 予算の 1 部を総括預かりとして、研究の進捗状況に合わせて追加予算として配分した。この追加予算の配分により、研究が加速されたチームもあり、予算の有効な活用手段となった。
- 7) 研究総括は、研究者と研究推進の方向性について厳しい議論を繰り返し、研究者のポテンシャルを最大限に発揮させることに意を注ぎ、方向性の修正も大胆に行った。

中間評価においては、総括とアドバイザーの協議により、方向性が見え難い研究課題や、やや進捗度に不安を持たれた研究課題については、別途補足資料の提出を求め、研究総括が面談して、方向性や現在の進捗状況と今後の見通しについて議論し、必要に応じて修正を求めた。また、一部の研究課題については、研究成果や今後の見通しに基づいて、予算の加・減算を行った。

- 8) 中間評価の段階において、進捗状況やテーマの進め方に疑問のあった2課題については、疑問点についての報告を求め、研究総括により再度の面談を実施して、確認と方向の修正を行った。

例1. 鈴木チーム：研究成果は出ているが、個々が独立したものであり、「細胞ドック」と銘打ってあったが、細胞ドックそのものの概念が不明確であった。総括の面談により、定義を明確化するか、変更することとなった。

例2. 片山チーム：進捗が遅れているのではないかとアドバイザーの声により、報告書の提出と面談を実施、基礎的な部分の研究に注力していたため、発表には出なかったが、着実に進捗していることを確認した。

- 9) 国際的な研究ネットワークの形成

研究総括は、積極的な海外との交流を進めた。JSTの「戦略的国際科学技術推進事業」においては、スウェーデンとの交流においては、当領域の研究者とスウェーデン側の研究者による共同研究も始まっている。(9-3. で記述)

9. 研究を実施した結果と所見

研究領域全体としてみれば、多少のバラツキはあるが、素晴らしい成果が得られており、研究者もそれぞれの分野で目覚ましい活躍を見せている。

9-1. 研究総括のねらいに対する研究成果の達成度

多少のバラツキはあるが、全体としてみた場合には研究総括のねらいは十分に達成出来たと思われる。以下にその概要を述べる。

- 1) 医療分野において医工連携と5~10年以内に応用への展開が期待できること

- DDSの分野においては、それぞれ異なった手法でアプローチする3つ研究課題を採択した。片岡チーム、明石チーム、片山チームである。片岡チームは人工遺伝子ベクターを、明石チームはナノ粒子によるワクチンを、片山チームは細胞内シグナルに応答して遺伝子発現させることを目指した。そのうち、片岡チームと明石チームについては新設のCRESTに採択され、医学関係の研究者や製薬企業が参画して、将に医療への応用の展開が始まっているところである。片山チームについては、目覚ましい成果を上げているが、発想が独創的であることもあって、医療への展開にはもう少し時間を必要とするものと思われる。

- 宇田チームのAntigenaseは、その展開に興味深いものがあり、平成19年度のCRESTに採択された。こちらも医学関係の研究者を加えて、実用化への取り組みが前進するものと期待している。岡野チームの組織再生の成果は、厚生労働省のプロジェクト等として発展しており、角膜再生などのように既に臨床段階に入っているものもある。

- 2) 発想の独創性、ナノテクノロジーの革新性があり、その分野において世界をリードしていくこと

- 大須賀チームの「ポルフィリン化学」、山瀬チームの「ポリ酸」は、この分野で世界をリードする成果を挙げており、著名な学術誌で特集やハイライトとして取り上げられて

いる。合成困難といわれていた化合物や超分子の合成などにも成功しており、それらの構造と性質の一端を明らかにしたことは、これらの応用への展開への道標となるものと考えている。

- ・北森チームの拡張ナノ空間の物理化学は非常に有用な興味深い成果であり、その測定の手法を含めてこの領域の研究の基本となるものと思われる。

(これらの成果については、9-2. に詳細を記載する。)

3) ナノスケールにおける融合的革新技術の構築を目指し、医療への応用の分野では、医学と工学の融合を促進していくために、チーム編成で他分野との連携を指向している課題、世界的なネットワークの形成や、医工連携の中心となれるテーマ

- ・この面でも、本研究領域の研究者の活躍は目覚ましいものがある。以下に幾つかの例を示す。

- ・合成高分子を用いた DDS の分野では、片岡チームの当初の編成は工学-薬学の連携であったが、研究の進捗に伴って医学との連携を深め、片岡教授は東京大学大学院医学研究科の教授を兼任することになった。また、2004 年に発足した東京大学の「医療ナノテクノロジー人材養成ユニット」の代表者にも就任し、東京大学の医工連携の中心的役割を果たしている。

- ・明石チームは当初から医学・薬学系の研究者を擁したチーム編成であったが、鹿児島大学から大阪大学へ異動し、生分解性ナノ粒子の優れた性質が明らかになるに従い、大阪大学の医学系の研究者や関連機関の研究者との連携を深め体制を整えて、新しい CREST においては、臨床を目指す体制を構築するに至っている。一方学内では「大阪大学臨床医工学融合研究教育センター」のメンバーとして、医工連携の推進に注力している。

- ・海外とのネットワークの構築については相澤前総括の推進もあって、当領域の関連テーマや別のテーマでの共同研究などの連携が始まっており、そのネットワークが当領域の研究課題の成果に結びついている例も出てきている。中でも JST の「戦略的国際科学技術協力推進事業」日本-スウェーデン協力事業では、次の 3 課題の研究が行われている。

①北森教授-Uppsala 大学 M. Nilsson 准教授、②明石教授-Lund 大学 C. Borrebaeck 教授、③松岡教授-Lund 大学 T. Laurell 教授

9-2. 領域全体として見た場合の特筆すべき研究成果

1) 科学技術の進歩に資する成果

(1) 科学技術のブレークスルー、フロンティア開拓等

- ① 片岡チームの合成高分子を用いた遺伝子ベクターは、片岡グループのミセル型と原島グループのエンベロープ型の 2 種があり、片岡グループでは関連の遺伝子を発現させることにより、マウスの頭頂骨の再生や血中コレステロールの低下などに成功しており、別のプロジェクトではあるが同じタイプの高分子ミセルを抗癌剤ベクターとして応用する研究が製薬企業において臨床段階に入っている。このベクターは、ウイルス由来のベクターの問題点である感染の虞がなく、多くのカチオンの検討結果から非常に安全性の高いものになっており、遺伝子治療へ大きく寄与出来るものとなるであろう。平成 18 年度に新規 CREST に採択され、医学系の研究者、企業を加えて、企業化を目指した研究へと大きく前進していくものと期待している。原島グループの多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス (MEND) は、オクタアル

ギニン（R8）修飾することによって、遺伝子を核内まで移行させることに成功しているが、核内に導入された遺伝子は、それだけでは発現が不十分であることを明らかにし、その突破方法を検討しているところである。2つの研究を進める過程において、細胞内での遺伝子動態や遺伝子量を測定する装置などが開発された。

- ② 明石チームの生分解性ナノ粒子による免疫誘導の研究では、合成された γ -PGA ナノ粒子が、現存する最強のアジュバンドであるフロイント完全アジュバンド（CFA）を凌駕するアジュバンド効果と CTL 誘導能を持つことが分かり、かつ安全性も高いという成果を得た。また、サルを用いて HIV-1 の表面タンパク gp120 に対する免疫誘導に成功しているが、感染予防効果がないことを明らかにしている。このこと事態は残念ではあるが、免疫誘導ができる、gp120 を免役出来ても感染予防はできないという重要な結果を得ている。CTL 誘導能についても幾つかの検討がなされており、ある程度機構の解明が進んできた。インフルエンザや癌についての検討も開始しており、医薬基盤研究所との共同研究により、応用への展開が加速されている。平成 19 年度に新規 CREST に採択され、チーム編成に医系研究者、医薬基盤研、企業を加えて、実用化に向けた取り組みが開始されている。

- ③ 北森チームの拡張ナノ空間（10~100nm スケール）における水の物理化学の解析では、水の分子構造に変化はないが、プロトン交換速度が大きく変化すること、従来の流体力学が適用出来ないこと、などバルク相や分子細孔中の吸着相とは異なる中間移動相が存在していることを予言しており、この成果が *Angewandte Chemie* の裏表紙を飾るなど注目を集めている。また、またこの空間においては、エントロピーが減少する方向へ反応平衡がずれることがあること、なども明らかにしており、今後のこの空間を利用するための重要な知見を得ている。

岡野チームとのコラボレーションによる心筋を用いたポンプや、疑似血管デバイスのプロトタイプ之作製なども注目すべき成果であり、*Nature* の Research Highlight や *Scientific American* の News Scan に取り上げられている。

- ④ 片山チームの疾患細胞に特異的に亢進している細胞内シグナルに応答して、その細胞内でのみ遺伝子を発現させる分子システムの構築は、新しい概念に基づいた研究である。がんに対するプロテインキナーゼC_αを、担がんマウスを用いて、正常細胞では発現せず、がん細胞でのみ遺伝子を特異的に発現させることに成功して、研究が大きく進展した。遺伝子制御用の高分子にグラフトする基質ペプチドをスクリーニングするためのペプチドアレイを開発し、各種の特異的基質の開発に成功している。これらの研究の過程において、遺伝子発現の阻害は転写酵素などが DNA にアクセスすることを阻害しているのではなく、アクセスした酵素が DNA 鎖上をスライドすることを阻害することによって転写を阻害している可能性があることを提起するに至っている。この考え方は、従来のアクセスを阻害するという考え方とは異なったものであり、興味深い。

この研究が始まった当初は、従来にない概念であったので発表する適切な場がな

かったが、成果を積み上げていくに従い注目を集め、本年の米国遺伝子治療学会においてハイライトとして発表するに至っている。

- ⑤ 大須賀チームのよるポルフィリンの化学は、前人未踏の 1,024 量体巨大ポルフィリンアレーの合成を始めとしてポルフィリンリング、ポルフィリンシート、ポルフィリンテープなど次々に新しい材料の合成に成功し、STM、AFM で観察してその状態を明らかにしている。ポルフィリンアレーを金ナノ粒子に接合することにも成功しており、分子エレクトロニクスへの展開が期待出来るものである。これらの成果が JACS や Angewandte Chemie でハイライトとして取り上げられており、著名な学術誌 (J. Phys. Chem. A、 Acc. Chem. Res.、 Chem. Eur. J.) の表紙に採用されていることを見ても、その注目度の高さがわかる。
- ⑥ 山瀬チームのポリ酸の化学は、その切り込みの深さによって注目を集めた。合成の分野では、スーパーナノサイズのポリ酸リング、チューブ、チェーンなどを創り出し、その合成過程を解析してメカニズムを明らかにするとともに、構造も明らかにすることに成功している。分子磁性や光変換機能についても成果を得ている。2004 年には、国際会議「Nano-structure and Physicochemical Properties of Polyoxometalate Superclusters Related Colloid Particles」を日本において主催して好評を博しており、その様子が Angew. Chem. Int. Ed.,に紹介されるなど、この分野で世界の研究をリードしていることを示している。生理活性については、がん・MRSA・VRSA などに効果があるという成果を得ているが、医薬用途の面では用いられたことのない金属を含有する化合物群であり、その分野の研究者に受け入れられるには、より多くの時間とデータが必要となるであろう。
- ⑦ 宇田チームによる「抗体酵素」の研究は、米・仏・露で一部の研究者によって研究されているものであるが、宇田教授が「スーパー抗体酵素」として当領域の研究課題として取り組み始めてから大きく進展している。酵素活性の中心となる三つ組み残基の特定や、それが germline に組み込まれていることの発見などに加えて、抗体の一部を切り出すことによって、活性の高い Antigenase を作り出せることなど矢継ぎ早に成果を上げていった。マウスを用いた研究からヒト型抗体へと進歩させると共に、チームに医学系の研究者を迎えて応用への体制を構築してきている。この分野の米・仏・露の研究者を広島に迎えて「抗体酵素」のワークショップを2回に亘り主催するに至っており、この分野をリードしていることを内外に示している。

(2) 革新技術の創製および展開

- ① 関根チームの新規核酸合成法のうち塩基部無保護法は、関根グループの得意とする合成法であるが、選択率がほぼ 100%に達する改良が行われた。これによって DNA チップの性能が大幅に向上するなどテーラーメイド医療の進展に寄与する筈である。また、安定化されながらも RNA としての機能を失わず、保護基を外すことも可能な O-シアノエチル化 RNA の創成は、現在注目されている RNA の研究の発展に寄与するものと期待している。さらに、このチームの顕著な成果として早川グループの、

c-di-GMP(bis-(3',5')-cyclic dimeric guanosine monophosphate) およびその人工修飾対の合成を挙げておきたい。この化合物は、バクテリアの生体防御得応答等において重要な役割を果たしていることが知られ注目されていたが、入手が難しいため研究が進んでいなかった。この大量合成に成功したことによって、同物質の広範な生理活性探索が行われることになるであろう。既に国内外の多くの研究機関（名大医、Maryland 大、Harvard 大、Stanford 大、Sherbrooke 大、メキシコ国立大など）の医学者・生物学者との共同研究が進んでおり、細菌類のバイオフィーム形成に影響を与えていることが明らかとなるなど、重要な生理活性が明かとなりつつある。

- ② 松岡チームの疾患モデル細胞ライブラリーの作製も重要な成果である。この用途に用いるために作製された単一細胞操作支援ロボット SMSR(Single-cell Manipulation Supporting Robot)も非常に有用であり、細胞へのマイクロインジェクションの技術が飛躍的に向上し、ES 細胞へのインジェクションの成功率が 0~0.2%→5~10%となった。この技術は、植物細胞にも適用可能であるため、多くの研究者の注目を集めて幾つかの共同研究が開始されている。この技術を用いて作製された糖尿病モデル ES 細胞ライブラリーは、糖尿病原因遺伝子 8 種のシングルノックダウンと 3 種のダブルノックダウンに及んでいる。これだけのライブラリーを保有しているグループは、このグループだけであろう。
- ③ 由良チームによる蛋白超分子構造のシミュレーションは、電子顕微鏡による低分解能超分子像に X 線構造解析で得られた高解像度要素タンパク質構造のあてはめをコンピュータによる計算で行うもので、mRNA からペプチドを合成する酵素リボソームの立体構造解析においては 83%のあてはまり度を達成するなど、多くの蛋白超分子構造を従来の数十分の 1 の時間で予測することに成功した。超分子構造を推定する手法の開発は誠に時宜を得ており、この成果が今後この分野に大きく貢献する可能性がある。
- ④ 新規な分析技術とその応用の分野では、岡畑チームのよる水晶振動子による酵素反応等の従来測定出来なかった現象の解析 (AffinixQ シリーズ) や、鈴木チームによるマスプローブ、 Ca^{2+} , Mg^{2+} 同時測定プローブ、SECM/NSOM/AFM 同時イメージングなども重要な成果である。また、松本チームによる安定性の高い希土類蛍光の創出とそれを用いた錯体遅延蛍光測定法による人体内の酸化ストレスマーカーの測定は、遅延蛍光測定法の有効性を示すものとなっている。
- ⑤ JST の別のプログラムや他機関のプログラムに展開された研究課題としては、次のようなものがある。

・チームが改組されて発展的に継続となったもの

【CREST】「遺伝子治療実用化のための超分子ナノデバイス製造技術の創成」

平成 18 年度採択 代表 片岡一則 教授（東大）

「高機能分子「スーパー抗体酵素」の自動合成装置と大量合成」

平成 19 年度採択 代表 宇田泰三 教授（大分大）

「免疫制御能を有する高分子ナノ粒子ワクチンの製造」

平成 19 年度採択 代表 明石 満 教授（阪大）

・研究課題から派生したもの

【さきがけ】「マイクロ流体界面計測法の開発」

平成 16 年度採択 火原彰秀（北森チーム：東大）

「インフルエンザウイルスを計測・除去可能なスーパー抗体酵素」

平成 17 年度採択 一二三恵美（宇田チーム：県広大）

・その他 JST の事業【先端計測】【ベンチャー創出】【環境技術】等に、チームメンバーや同じ研究室のメンバーが採択されている。同様に、NEDO にも採択されているが、当領域の研究課題と直接結びつくものはない。

（3）研究基盤の強化

我が国の研究基盤強化に関連して、研究者集団の育成・強化、ネットワーク構築、等に貢献している成果として、次のものを挙げたい。

① 異分野連携（特に医工連携）

・片岡教授：東京大学「医療ナノテクノロジー人材養成ユニット（新設）」の代表に就任

医学部 疾患生命医工学センター 臨床医工学 教授を兼務

・明石教授：大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 先端バイオマテリアルのコーディネータに就任（兼務）

・その他チームにおいても、工学系研究者（ポスドク）が医学系研究者の研究室へ派遣されるなど、医工連携の中心となる人材が複数育ってきている。

② 国際的ネットワーク構築

国際的なネットワークの構築については各種の取り組みがなされ、研究者の派遣が行われたり、ワークショップやシンポジウムを開催するなどで成果を上げている。以下に幾つかの例を示す。

・宇田チーム：平成 16 年に広島において「France-Japan Workshop on Catalytic Antibody Engineering」を主催。

平成 18 年には、「Japan-USA-Russia Joint Workshop on Catalytic Antibody」を主催し、この分野で研究をリードしていることを示した。

・山瀬チーム：平成 16 年に湘南において「Nano-structures and Physicochemical Properties of Polyoxometalate Superclusters and Related Colloid Particles」を主催し、その様子が Angew. Chem. Int. Ed. に紹介された。

・JST の「国際的科学技術協力推進事業」において、スウェーデンとの協力部門で 3 研究代表者が参加して共同研究を行い、当領域の研究課題の推進に、良い意味で少なからぬ影響を与えている。

「単一細胞生物学研究のためのマイクロ流体デバイス」（平成 18 年度～平成 19 年度）

北森教授－Uppsala University

「細胞内抗原徐放型ナノキャリアによる新たなワクチン療法の開発と免疫活性化機構の解明」(平成 19 年度～平成 20 年度) 明石教授－Lund University

「食品試料からの微生物細胞の生菌としての音波分離」(平成 19 年度～平成 20 年度) 松岡教授－Lund University

2) 社会的及び経済的効果・効用に資する成果

(1) 応用・実用化及び社会的価値に繋がるであろう発見・発明とその後の取り組み

① 医療・福祉に繋がる取り組み

既に概要は述べたので、主な項目のみを記載するに留める。

- ・明石チームのナノ粒子の強力なアジュバンド効果と CTL 活性化機構の研究
- ・片山チームの細胞内シグナルによる遺伝子制御用に基質の開発とその作用機構の研究
- ・片岡チームの遺伝子送達技術の開発と遺伝子発現機能の研究
- ・宇田チームの「Antigenase」の活性中心の発見と酵素活性の発現手法

② 安全・安心に繋がる取り組み

- ・主要な成果として、岡野チーム(谷口 G)の CdCl_2 毒性センサーを挙げたい。このセンサーは、細胞をインテリジェント材料として用い、ヒト HSP70B'遺伝子プロモーターをストレス応答配列として利用し、これをルシフェラーゼ遺伝子上流に組み込んだプラスミドを培養細胞に導入することによって、毒性センサー細胞を作製したもので、ストレス応答細胞をタンデムに並べることによって高感度化に成功し、検出限界を 1/4 に、測定時間を 1/2 にできることを示したものである。

9-3. 今後の研究発展への期待や課題、科学・技術、国民生活・社会・経済への寄与の展望、等

CREST に採択されたことによって各研究者の研究基盤が充実し、著しく研究が進展する様子を目にすることができた。このプロジェクトの成果を次のプロジェクトへと繋いでいくことができた研究者が多かったことも研究成果の高さを表しているものである。また、プロジェクトに関わった研究者がその成果によって、ポスドク→助教、助教→准教授、准教授→教授と昇任していった多くの例があり、研究人材の育成の面でも大きく貢献していったものと考えている。

参考資料として次ページに、研究成果の展開として獲得した研究資金や関連する成果と関わるベンチャーなどについて表にした。ただし、当領域の研究課題に直接関わっていないものも含まれることをお断りしておきたい。

研究の発展の状況

チーム名	区分	平成(年度)												
		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
宇田チーム	CREST													
	さががけ(一三三)													
岡野チーム	CREST													
	企業化(セルシード)													
岡畑チーム	CREST													
	企業化(イニシウム)													
片岡チーム	CREST													
	医療ナノテク人材育成 企業化(ナノキャリア)													
明石チーム	CREST													
	NEDO(松崎)													
	環境(木田)													
	日一瑞(明石)													
北森チーム	CREST													
	さががけ(火原)													
	日一瑞(北森)													
	分析(渡慶次)													
	KAST													
	企業化(マイクロ科技)													
鈴木チーム	CREST													
	KAST													
	ベンチャー創出													
関根チーム	CREST													
	ゲノムネットワーク													
松岡チーム	CREST													
	日一瑞(松岡) 特別教育研究費													
松本チーム	CREST													
	分析(船津)													
片山チーム	CREST													
	NEDO													

10. 総合所見

1. 研究領域としての成果

当領域は、ナノテクノロジーの先行2領域として平成13年度に発足した経緯もあり、初年度と2年度の募集領域名が異なっているが、化学・生物系を網羅した幅広い研究者を擁する領域となった。

ナノメディシンは、ナノテクノロジーを駆使した革新的な医療技術分野であり、急速な進展が期待されている。本領域で画期的な成果が次々と出され、国内外の評価が非常に高い。遺伝子などを内包する合成ナノ構造体ベクター、および表面・内部に抗原を固定化または包含した抗レトロウイルスワクチンは、新しいアプローチのDDSを構築しようとする研究であり、新しい概念による抗体酵素、細胞内シグナルの異常に反応する遺伝子発現法と、世界的に見ても、独創的な研究で目覚ましい成果が上がっている。その成果の1部に着目した企業が、企業化を目指す研究を進めようという動きも始まっている。また、ナノテクノロジーを駆使した細胞シート作製技術が開発され、角膜上皮細胞の再生技術やCREST外ではあるが臨床研究に進んでいる。さらに、ES細胞に高効率マイクロインジェクションを行う「単一細胞操作支援ロボット：SMSR」は実用段階に達し、糖尿病疾患モデル細胞のライブラリーが作製された。このライブラリーは、世界でもトップクラスのものであろう。

医療分野への応用を目指したナノ計測・分析の分野では、超累積・高機能デバイスにおける拡張ナノ空間で急激に変化する流体の物性の解明が進み、プロトン移動の特異性や、壁面効果などが明らかになってきている。また、細胞を用いたケミカルストレス・センサの開発、遺伝子標識等に使えるケミカルプローブ類の開発、安定性の高い新規な蛍光錯体の開発とその応用なども着実に進展した。

新しい医療技術への展開を目的とした化学合成技術の面では、DNA、RNAのハイスループットな合成法が確立され、従来とは桁違いに高純度なDNA、RNAチップなどが開発された。この核酸合成技術は、アンチセンス、RNAi等、応用範囲が広い。ポリ酸やポリフィリンについては、その合成技術が群を抜いており、新規な化合物や巨大な化合物の合成に成功している。合成された新規な化合物は、構造決定や物性の測定が行われており、光学材料や新しい機能性材料として、開発が進められている。

このように、当領域には医療分野への展開を指向した我が国の代表的な研究者や専門分野で世界のトップクラスにある研究者が所属していた。それぞれ世界をリードする勢いで研究を進めた結果、当初期待した通り、またはそれ以上の成果をあげたといえる。

2. 本研究領域を設定したことの意義、科学技術に対する貢献、問題点等

採択された研究課題は、それぞれ評価すべき研究成果を上げているが、各大学において発足している医工連携の枠組みにおいて、当領域でチームとして成果を上げている研究代表者が東京大学（片岡教授）、大阪大学（明石教授）においてその組織の重要な役割を果たしていることは、領域の存在意義を如実に物語っているものと言えよう。

CRESTとして研究を開始してから、顕著な成果を挙げているチームが多く見られる。これらのチームは、代表者の巧みなチーム運営も与って、チームとしての相乗効果を上げているものが多い。将に、研究者をチームとして結びつける力のあるCRESTの特徴が活かされたものといえる。

また、研究期間中にJST雇用研究員から、大学の助手（助教）・講師として採用された研究者、講師から助教授（準教授）に、助教授から教授に昇格した研究者も多い。これらは、その研究業績を評価されたものであり、このプロジェクトが若手研究者の育成に貢献

できているものと考えている。問題は、折角の成果がでてきた研究を企業化まで橋渡しするシステムが不十分であることであろう。何処が担当するかという問題はあるが、基礎研究への支援に較べると、企業化へ繋げるための支援システムが弱いのではないか。SORSTの募集中止はその感を強くするものであった。

3. 今後への期待や展望

ナノテクノロジーは、世界的な広がりで研究が進められている分野であり、個々の研究者の業績が重要であることは言を俟たないが、効率的に研究を進めていく上では、ネットワークの形成が重要なポイントとなる。ナノテクノロジーを利用して医療へ貢献するという共通の目的を持つ多様な研究者が所属する研究領域があつてこそ、関連する種々の分野への国際的なネットワークを構築することが可能となり、通常所属する学会以外での刺激を受けることが出来るようになる。これが、研究の進展を促す重要な要因の一つになると考えられる。

研究総括は、それらの国際的なネットワーク構築に努めてきており、領域に所属する研究者の国際的連携を積極的に推進してきた。その結果、日－瑞情報交換のみでなく国際会議の組織や共同研究が始まった例もある。

また、領域内でも領域会議などで交流を深めた研究者が共同研究を開始した例もあり、領域の開催する行事は、学会では出会えない分野の研究者と接触でき刺激を受けられる機会として、若手研究者に好評でもある。

4. 感想、その他

当領域の研究課題は、何れも顕著な成果を上げており、採択課題の選択は適切であったと判断している。

当領域の研究遂行中に、国立大学の法人化、JSTの独立行政法人化、それに伴うCRESTのシステムの改革が行われたが、研究推進にネガティブな影響は無かったと思われる。

当領域はバーチャルラボに先行してスタートした。進展の激しい国際状況に後れを取らず、我が国の代表的な研究者を確保できたものとする。今後は当領域の成果を国内外にさらに積極的にアピールするとともに、イノベーション創出への連携についても強力に進めるべきであろう。