

戦略的創造研究推進事業 －CRESTタイプ－

研究領域「ソフトナノマシン等の高次機能構造体の構築と利用」

研究領域事後評価用資料

平成20年3月7日

1. 戦略目標

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

具体的な達成目標

DNA、タンパク質などの生体分子の動作原理等を活用した各種の機能性材料、生体適合性材料、バイオデバイス、システム等の開発及び、ナノマシンテクノロジー技術を活用した細胞手術、遺伝子治療システム、バイオアクチュエーター等の開発に向けた技術の確立を目指す。

このため、2010年代に実用化・産業化を図るべく、以下のような成果等を目指す。

- ・人間の五感に匹敵する又は五感を超える感度を持つ高感度な外場応答材などによるインテリジェントなセンサ技術の開発及び、情報処理機能を持つ使い易いマンマシンインターフェースとして、高感度かつ知的なセンサの開発
- ・ドラッグデリバリーの標的精度を単一細胞レベルにまで高めるとともに、細胞・遺伝子治療の要素技術の開発を通じた、ナノテクノロジーを設計基盤とする安全・無痛・高効率医療効果を得るトータルなシステムの提案
- ・タンパク質分子やその複合体が関与する生体内反応を手本に、分子構造及び分子間相互作用の柔軟な変化を利用した、素子自体が状況を判断して最適な動作をするナノソフトマシンの開発
- ・遺伝情報に基づいて生体が行うようなプログラムに基づく自己組織化現象によるナノ構造制御の物質・材料構築技術の探索を通じた、生体を超える分子モーター、分子デバイス、五感センサ、脳型デバイス等の人工生体情報材料の開発

2. 研究領域

「ソフトナノマシン等の高次機能構造体の構築と利用」（平成14年度発足）

この研究領域は、ナノレベルでの分子構造や分子間相互作用の変化等を利用して働くソフトナノマシン等の高次機能構造体の構築と利用に係わる研究等を対象とするものである。

具体的には、生体に学ぶソフトナノマシンの動作機構の解析・制御およびその原理を活用したソフトナノマシンの構築、利用に関する研究、タンパク質や合成分子等の高次機能構造体によるソフトナノマシンの高効率エネルギー変換、エネルギー供給、情報の変換、伝達に係わる研究等も含まれる。なお、本研究領域は戦略目標「情報処理・通信における集積・機能限界の克服実現のためのナノデバイス・材料・システムの創製」および「環境負荷を最大限に低減する環境保全・エネルギー高度利用の実現のためのナノ材料・システムの創製」にも資するものとなる。

3. 研究総括

宝谷 紘一（名古屋大学 名誉教授）

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	終了時 所属・役職	研究課題	研究費
平成 14 年度	相沢 慎一	県立広島大学生命環境学部・教授	生物ナノマシン回転運動の一般化作動機構の解明	277
	伊藤 博康	浜松ホトニクス(株)筑波研究所・専任部員	タンパク質分子モーターを利用したナノメカノケミカルマシンの創成	266
	遠藤 斗志也	名古屋大学大学院理学研究科・教授	タンパク質トランスロケータの作動原理の解明	193
	神谷 律	東京大学大学院理学系研究科・教授	振動するバイオナノマシンの原理と構築	273
	原口 徳子	(独)情報通信研究機構関西先端研究センター・主任研究員	遺伝子デリバリーシステムとしての人工細胞核の創製	242
	原田 慶恵	(財)東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所・副参事研究員	DNA 分子モーターの動作原理の解明	202
	藤吉 好則	京都大学大学院理学研究科・教授	高次細胞機能構造体観察・制御技術の開発	489
	柳田 敏雄	大阪大学大学院生命機能研究科・教授	ゆらぎと生体システムのやわらかさをモデルとするソフトナノマシン	686
平成 15 年度	二井 將光	岩手医科大学薬学部・教授	高効率ナノモーターとしてのプロトンポンプの分子機構解明	240
平成 16 年度	高田 彰二	京都大学大学院理学研究科・准教授	バイオナノマシンの動的構造から機能発現への階層的理論モデリング	128
			総研究費	2,996

5. 研究総括のねらい

ソフトナノマシンに関する当領域は、自己組織能、自立的適応能、自己修復能などの生体分子機械に特有な極めて巧妙でしかも柔軟な動作原理の解明とその応用を大きな目標としている。1980年にわが国で、「単一分子機械の直接観察」という大変独創的な研究が旗揚げした。その流れは、JSTの前身である新技術開発事業団においてERATO（超分子柔構造プロジェクト）他、幾つかのプロジェクト（平成4年採択ERATO「生体運動子プロジェクト」、平成8年採択CREST「一方向性反応のプログラミング基礎」、平成9年採択ICORP「一分子過程プロジェクト」）に受け継がれ、まさに国産の学問領域として発展した。90年代に至り、これらのプロジェクトは多くの成果をあげた。当領域の10の研究課題の中の半数はその直接的な成果に基づくものである。

現在、この学問領域は世界的な大きな分野に成長し、国際的にも研究レベルは大きく進展した。現在それでもなお、わが国が主導的な役割を担っている。この分野の成果はまた新しい問題を提起するに至り、拡大した裾野を巻き込み、新たな観察技術の開発（藤吉、オルデンバーグ、上村、原口）、上位の生体階層への拡大（原口、神谷、豊島、本多、遠藤、坂口）により生体分子機械の本質的な問題解明に向けて発展を続けている。この10年間の成果によって提起された問題は新たな局面を迎えている。この領域のねらいは、卓越した上記の構成メンバーの総力を結集し、この国産ともいえる分子機械動作原理の本質的解明への突破口を自らの手で開くことである。この分野の創生期から参画し発展の一部始終を共に歩んだ者として、問題の完結には至らぬまでも、この10年の成果が提起した新たな壁を乗り越えることを切に願っている。

6. 選考方針

今回の戦略的創造研究推進事業のプログラムの募集については、これまでのCRESTプログラム以上の極めて高い研究能力や優れた業績を持つ研究者を対象にした大型プロジェクトであるとのイメージがあった。特に生体分子機械の研究分野においては、大変高い評価が定着しておりかつ大型のプロジェクトを率いた経験を持つ研究者をはじめとした蒼々たる顔ぶれの方々から応募があった。研究分野は細胞レベルから超分子、人工分子ハイブリッド系、新規な測定技術を盛り込んだものなど、多様であった。提案の多様性は応募開始以前より予想されていたので、アドバイザーの専門も物理、化学、生物、医学、工学と広く、比較的若い7人の方々を選ばれた。初年度、14年度は応募のあった21件の研究課題はなかなか魅力的なものが多く、13件が面接審査の対象となった。最終的には女性研究者2人を含む8人の提案が採用され、年齢構成も42歳から55歳とおおむね若い人が多かった。プロジェクトの予算規模が3段階に分けられていることが、比較的萌芽的色彩をもつ若手の課題をも採用し易くしていて、良かったと思っている。採用されなかった提案もよく考えられており、予算が許せば是非採用したいものが多かった。

15年度は、初年度採択の伊藤チームと同じプロトン共役ATPaseを研究対象とする二井チームが採択された。このテーマは、数十年來の生化学上の主要なテーマであったものが、わが国の先見的な発想と一分子観察技術が生物物理学の主要テーマに一変させたものである。生物物理学的な極めてユニークな発想で探求する14年度採択の伊藤チームに対して、長年の生化学の蓄積をもとに、最新の一分子計測を取り入れて成果をあげている二井チームからの応募があり、この分野の国際的な競争も踏まえ両者の研究上の相補的な関係がこの大きなテーマに対して有効であると考え、採択を決定した。

16年度はナノテクノロジー分野別バーチャルラボ全体としてシミュレーションに関連した課題の公募が行われ、選考ののち関係の深い領域に加えるという採択方式によって、当領域に高田

チームの「バイオナノマシンの動的構造から機能発現への階層的理論モデリング」が新たに加わった。この課題には、当領域の4チームの研究課題についての計算機シミュレーションが含まれており、研究交流が直接的な成果をお互いに生むことを期待した。

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
前田 雄一郎	理化学研究所播磨研究所	グループリーダー	平成 14 年 10 月～平成 15 年 5 月
石渡 信一	早稲田大学理工学部	教授	平成 14 年 10 月～平成 20 年 3 月
月原 富武	大阪大学蛋白質研究所	教授	平成 14 年 10 月～平成 20 年 3 月
山下 一郎	松下電器先端技術研究所	主席研究員	平成 14 年 10 月～平成 20 年 3 月
栗原 和枝	東北大学多元物質科学研究所	教授	平成 14 年 10 月～平成 20 年 3 月
金子 邦彦	東京大学大学院総合文化研究科	教授	平成 14 年 10 月～平成 20 年 3 月
曾我部 正博	名古屋大学大学院医学系研究科	教授	平成 14 年 10 月～平成 20 年 3 月
郷 信広	日本原子力研究所関西研究所	特別研究員	平成 16 年 10 月～平成 20 年 3 月

当研究分野が境界領域から生まれ、新しい観察技術を自ら生み出しながら発展して来た領域であることから、領域アドバイザーとしては、物理、化学、生物、医学、工学のそれぞれの専門分野の人材の中から、生物の機能につながる研究を行っている比較的若い現役の研究者の中から7人の方々に依頼した。15年度、前田雄一郎氏が本人の都合により退任した。その後、16年度にシミュレーション課題として高田チームが加わり、その選考委員であった郷信広氏が高田チームに関するアドバイザーとして加わった。

8. 研究領域の運営について

この領域の研究代表者、共同研究者は高い研究能力をもち採択以前にも大きな成果を挙げているばかりでなく研究組織の運営能力についても実績のある研究者である。また、5. 研究総括のねらいにも述べたようにこの領域自体が一つの理念から発した経緯があり、アドバイザーも含め領域内のチーム間の交流は非常に活発で、いろいろな会合の機会に意見交換を行っている。さらに、観察技術の情報交換や研究材料の調製を通して研究員の交流も盛んに行われている。幸い、そのような代表者の構成に恵まれこの領域発足から、領域総括として研究内容に口を挟むことは最小限にとどめ、できるだけそれぞれの研究者の主体性を損なわないという方針で臨んだ。研究活動が円滑に行われる為の支援を第一に考え、研究に集中するために大学を辞して民間に移り、新しく研究施設を作ることから始めた相沢チーム、期間中退官による民間の研究所への移転と岩手医科大学の薬学部長としての転出があった二井チーム、ERATO、ICORP を引き継いだ外部施設で研究を行った柳田チームのCRESTとしては変則的な形態に起因する数々の問題にも事務所として出来る限りの支援を行い、研究費の面でも配慮した。藤吉チームの極低温電子顕微鏡による膜蛋白質の構造決定の成果は特に大きな例であるが、電顕開発を含む研究内容の性質上他の研究資金も受ける必要があり、研究内容上の切り分けの問題に本部担当部署、領域事務所が一体となって支援できたことも成功の大きな要因であったと考える。運営という点では消極的と言える

が、構成員の質、お互いの密接な関係、基礎研究の比重の高い研究分野の性質を考えた上で上記の方針で臨んだが、適切であったと考えている。

領域としては各チームの研究の進捗状況を把握するため毎年一回の領域会議で研究発表を行っている。また、研究チームと事務所の関係も緊密で良好な関係が維持できた。予算執行について、各チームの要望、計画変更なども事務所において充分把握している。研究総括としては、研究の進捗を把握し、それぞれの分野の世界的な研究の進展に伴う研究方針の修正に必要な調整を、各代表者の要望に応じて判断し必要な予算措置を常時行ってきた。

また、領域内、外を問わずこの分野の研究で興味深い研究、あるいは重要な成果についてはその研究者を招聘し、この分野の生みの親とも言える大沢文夫氏ほか近隣の専門家を毎年10回程度の頻度で勉強会を開き情報収集を行った。特に若い研究者でこの領域の課題に寄与すると判断した場合、研究代表者と協議して研究参加を要請したものもある。17年度行われた中間課題評価の結果を受けて参加を要請したものもある。研究参加の場合、既存のチームと独立した体制がよいと判断した場合、新たな共同研究グループとした。15年度後半から神谷チームに本多グループ、17年度から伊藤チームに参加した宗行グループ、18年度から神谷チームに参加した上村グループがその例である。研究代表者からの希望で18年度に原口チームに電子顕微鏡観察の松影グループを加えた。その他、運動蛋白質の高圧力のもとでの振舞いの研究はメカニズム解明に重要な知見をもたらすと判断し、その研究を行っていた西山雅祥氏に柳田グループへの参加を要請した。いずれも比較的小規模のグループで、投入した研究費も一桁小さいが、それぞれに興味深い成果を生み、大きな成果を挙げたものもある。

例として、宗行グループはF₁-ATPaseについて、自由エネルギー変換器として入出力を制御する系をこの支援で開発し、計測を行っている。この分野でこの観点からの研究はなく、エネルギー変換系についての本質的な問題に真正面から取り組んだ。最終年度になり、入力自由エネルギー、外部負荷による影響を纏め、いずれもステップ回転の頻度に影響するという結果を論文発表した。F₁-ATPaseのトルク発生メカニズムを考える上で非常に重要な知見である。

上村グループは視野分割による位置検出法を開発し1分子計測発展に大きな功績がある。今回の参加で更に高精度化を目指し、0.1nm,10kHz分解能での三次元計測を達成した。今後、神谷グループの鞭毛の軸糸の機能発現機構の解明に大きな貢献をすると期待している。

いずれも総額1600万円、2600万円という比較的少ない研究費での成果として大きいばかりでなく、若い意欲的な研究者への研究環境整備という点でも非常に有効であり、今後の成果を期待している。

以上、研究代表者の所期の研究計画遂行に余分な負担を与えない範囲で領域全体からの視野で適切な支援ができたと考えている。

9. 研究を実施した結果と所見

この領域に参加した代表者、共同研究者は既にそれぞれの分野で世界的な業績を挙げた研究者が大半を占め、研究総括としては当初より領域全体としての研究成果への不安はなかった。終了した現在、各報告書をみると全体としての成果は期待を裏切らない結果となった。基礎研究にはいろいろな段階がある。問題の確立のための段階、研究方法確立のための段階、資力を投入して成果を導く段階、得られた成果から問題を純化する段階がある。この分野の基礎研究の場合、周期は15年から30年程度の長期間の問題が多い。今回のプロジェクトのような大型の資金で研究課題の選考をする場合、この5年の期間がその研究のどの段階にあったかということで、表に

現れる「成果」は違ってくる。今回10課題20グループが参加した中でも、多大な成果を挙げたものはそういう点で効果的な時期であったとも言える。採択時にはその視点も含め選考したわけであるが、中には新しい発見でその研究分野全体が採択時に想定しなかった方向に向かったものもある。研究者の資質とは別に時期的な要素も大きい。進捗状況を見ながら、予算上の調整を行った。

それぞれの成果、評価結果は添付資料の課題評価を参照されたい。ここでは領域総括としてこの事業に携わって特記したい成果や感想、今後への期待などをいくつか述べる。

藤吉チームは極低温電子顕微鏡とポルスコープシステムの開発が大きな柱であるが、この目標はほぼ完全に達成したと言える。藤吉氏が日本電子(株)と連携して開発したトモグラフィーを可能にする自動試料交換機構を伴った試料傾斜機構付きの極低温電子顕微鏡(第6世代)はそれに至る段階の顕微鏡も含めすでに国内外で20台ほどが販売され、市場規模は100億円のオーダーである。それらは国内外の研究室で稼動し最先端の成果をあげている。共同研究者である Rudolf Oldenbourg 氏(Marlin Biological Laboratory)の開発したポルスコープも製品化され販売されている。藤吉氏は、神経機能など生物の機能が知りたい、機器開発は手段である、と常々話しているとおり、自身で開発した電子顕微鏡システムで生物学的に重要な膜蛋白質の構造を決定し、氏の主宰する研究室の持つ多彩な手段を駆使して、常に高次の生物機能を視野にいれながら構造・機能蛋白質からなる複雑な生体システムに関する知見を多数得ている。採択時の予想を大きく上回る成果である。この研究は今後も大きな成果を生み出すであろう。十分な評価も得ており、今後の研究継続に資金面での支障はないようである。

伊藤チームは研究期間の早い時期に、目標に掲げた人工的な仕事による ATP 合成の証明を成し遂げ、一般紙に掲載されるなど、大きな反響をよんだ。この成果には代表者が所属する浜松ホトニクスが大きな役割を果たした。代表者はこの酵素での仕事を将来のナノサイズの分子機械利用の為の技術開発のモデルとしたいという動機でこの課題を提案した。証明達成後、微細加工技術を模索し、高精度の計測、制御技術の開発を続けている。この酵素については、生物物理学としての大きな分野である運動蛋白質のメカニズム解明の対象でもあり、その動機からの研究も成果を挙げた。終了間際に出されたこのチームの早稲田大学グループの古池氏による仕事は運動蛋白質研究の方向を大きく変える可能性がある。また、17年度から参加した中央大学のグループは、この酵素の研究者が目を向けない重要な問題に真正面から取り組んだ。エネルギー変換機械として、入・出力を制御する系を作り、仮定をおかず入出力関係を明らかにしようと試みている。このグループへのCRESTの支援で整備された実験設備から今後も興味深いデータが期待される。

豊島グループの細胞質ダイニンについての研究の進展は、この分野全体の蓄積をもとに、研究成果が形になって現れる時期にあたっていることを示すものでもある。ダイニンは他の運動蛋白質の数倍の大きさの分子であり、メカニズムの点での研究は遅れていた。このグループの成果はこの停滞を大きく進めるものであり、この事業からの研究費支援がここで終わることは残念である。他の資金も得て研究が進むことを願っている。

原口チームの成果は細胞内に導入された非生体材料が、細胞の排除機構オートファジーでどのように扱われるかの理解を進めた。この成果は遺伝子デリバリーの担体を作製する上で重要であり、この知見に基づき、細胞に受け入れられる相性のよい素材の検索が可能になる。また、細胞核膜が自律的に再構成する機構の解明によって、細胞を模した人工的な封入体を作製する技術として遺伝子治療に大きな貢献をなすであろう。

相沢チームは代表者と共同研究者（本間グループ）の組み合わせは当初から興味深かった。両者とも細菌のべん毛のメカニズムを追及するグループであるが、従来からトルク発生の本質的な考え方が異なっていた。相補的關係という意識はお互いにならないようであった。棲み分けになるか、不統一の相異なる主張を終了報告書で展開することになるのか興味があった。結果は、本間グループの最近の2つの成果が相沢氏の描像と矛盾しない報告書と見ることができる。この分野で、日本のこの二つのグループが相補的關係で今後研究が進展するかもしれない。相沢氏は細菌感染の際の輸送系である Type-3 の発見者として世界的に知られ、今回その輸送系の阻害剤についての特許を出願した。また、鞭毛構造をテンプレートとしたタンパク無機複合体材料はメモリや触媒としての応用をめざして幾つかの研究室と共同研究を行っている。

柳田チームは世界の1分子計測の分野をその創生期からリードしてきた研究室である。運動蛋白質研究では他に類をみない総合力を持ち、多くの人材を生んできた。JSTのERATOの事業の成果を纏めその後のICORPの初期に注目を浴びる論文を出した。アクチン・ミオシン系での「ルースカップリング」の1分子計測による実験的証明の仕事である。その後も、メカニズムについての研究は盛んに行われてきた。柳田氏は、生体の分子機械は熱ゆらぎを利用した機能発生メカニズムが特徴であり、これを応用した人工機械を実現することを目標としている。この事業では、技術としての応用まで視野にいたった課題であるが、その実現には運動発生のメカニズムの議論に決着をつける必要があった。今回のCRESTで1分子計測にもとづいた単位機械の特性を用いた集合体モデルのシミュレーションでその問題は決着をみた。その後、柳田氏の興味の中心はエネルギー変換系に限らないゆらぎを許容した人工素子の実用化に移っている。今回の成果を生かし、生体分子機械から学んだ、ゆらぎを取り込んだ演算処理に必要な十分な基本的機能が確立され、それを元に、知的なアクチュエータ（マニピュレーター）、情報処理演算装置に関して企業との共同研究・開発が動き出している。近い将来、柳田開発のルースカップリング素子が現実のものとなるであろう。

以上、個々の課題について具体的に述べた。

今回の事業で先に掲げた戦略目標にあげられた中で産業化に至った成果としては、極低温電子顕微鏡開発、4次元ポルスコープがあげられる。また、運動たんぱく質の研究で得られた成果を、それ自体が判断する機能をもつ人工素子開発へ応用して、ロボット技術として社会的に貢献することへ道筋がついた。柳田グループ、伊藤グループ、原田グループ、上村グループの一分子計測技術の発展は2010年代には達成目標とあげられた技術開発に必須の要素技術となるものである。この領域の各課題は達成目標とされた「細胞手術、遺伝子治療システム、知的バイオアクチュエータ開発」に欠かせない基礎研究であるが、その点で学問上の大きな成果がえられたと考える。最後に、この事業で得られた成果には、科学技術として高い価値をもつものが多数ある。今回、具体的な成果が乏しかったグループの中でも、今回のCRESTの支援は確実に将来の成果に繋がると思えるものがある。期待したい。

10. 総合所見

5年余りの期間に最終的に10の課題、22グループの参加で行われたプロジェクトである。研究費総額は30億円というこの分野としては巨額の事業であった。この分野は、幾つかの機器開発を除いては学問としての興味に発する基礎研究である。機器の開発にしても、研究手段としてのもので、開発そのものを目的としたものではない。そのため、特許への関心は薄く、9件の出願に止まった。しかしながら、ここで得られた成果は科学への貢献としては、代表者、共同研究

者の高い資質に支えられ多大であった。基礎研究に重点をおいた領域の性格上、応用技術としての成果は少ない。しかしこの分野の研究は医療の分野、生物の分子機械をモデルとした機能素子開発に欠かすことのできないもので、その視点は領域の構成員に共有のものである。その中でも藤吉氏の極低温電子顕微鏡の開発は日本電子(株)との密接な関係によって、計画通り開発が行われ、それを使った膜たんぱく質に関する研究が期待を上回る成果をあげた。これまでに開発した電子顕微鏡は日本電子(株)から販売され、国内外で最先端の研究に用いられている。柳田チームの「ゆらぎ」を積極的に利用した分子機械の研究は、民間企業で演算装置として開発が始まった。原口チームのオートファジー誘導法の確立は病原菌感染や神経疾患などへの薬剤のスクリーニングに応用できる。その他のチームの成果についても、技術、医療の革新の速さを考えると今回得られた成果が応用技術として活用されるまでにかかる時間はそれほど長くないと考える。

今回、ナノバーチャルラボとして10領域が1つの事業として企画された。これはナノテクノロジーという切り口で異分野の交流、融合の効果を図るという目的であった。CREST制度自体、細分化した専門領域を1つの領域として運営し、グループ間の交流の効果を狙う意図もある。トップダウンで領域またはグループ間のシンポジウム企画などで交流を促進することには限界もある。研究代表者レベルでの交流をトップダウンで企図してもあまり成果は望めないが、大学院生や若い研究者を対象に自発的な融合の種として長期的な視野に立ち交流の機会をつくることは大いに有効である。性急な融合促進企画はかえって負担になりかねない。

基礎研究の時間スケールは長い。多くの場合問題の精製に数年の時間が必要であり、その後得られる研究成果は、問題の錬度による。最近の競争的資金による大学の運営は性急な成果を求める結果、問題精製段階の研究活動が制限される傾向がある。科学技術推進という時、それほど多くない研究費を長期的視野で広くばら撒く施策も同様に重要であることを認識すべきである。特に生物の分野でその必要性を感じる。CRESTの中でも研究総括の裁量で小規模の支援を可能にする制度を設けるのも一案である。

以上、5年間の領域運営での感想を述べた。