

(独) 科学技術振興機構  
戦略的創造研究推進事業  
チーム型 (CREST)

研究領域事後評価用資料

「生命現象の解明と応用に資する新しい  
計測・分析基盤技術」  
(2004-2011 年度)

研究総括 柳田敏雄

2012 年 2 月 22 日

## 目次

1. 戦略目標 .....	1
2. 研究領域 .....	3
3. 研究総括 .....	3
4. 採択課題・研究費 .....	4
5. 研究総括のねらい .....	5
6. 選考について .....	5
7. 領域アドバイザーについて .....	6
8. 研究領域の運営について .....	7
9. 研究を実施した結果と所見 .....	10

## 1. 戦略目標

### 1. 1 名称

「新たな手法の開発等を通じた先端的な計測・分析機器の実現に向けた基礎技術の創出」

### 1. 2 具体的な達成目標

全く新しい発想に基づく技術開発、新原理の探索を通じた新たな手法の開発等、多方面の先端科学技術分野における創造的な研究活動を支える新たな計測・分析機器の実現に向けた基盤技術の確立を目指す。

特に、細分化、多様化が進む先端分野の研究開発において、画期的な進展もたすため、あるいは全く新しい領域を切り拓くため、従来技術では不可能であった現象や事象について、新たな方法論の開拓と多分野の技術の融合等を並行して進める。具体的には、例えば、以下のような領域について、先端計測分析機器の開発につながる基盤技術を確立する。

- ・ 無機材料や有機材料、生体・環境試料中に含まれる極微量物質の化学形態を計測・分析する基盤技術の確立
- ・ 無機材料や有機材料、生体・環境試料の固体－固体界面、固体－液体界面の状態を計測・分析する基盤技術の確立

### 1. 3 目標設定の背景及び社会経済上の要請

我が国が科学技術分野で真に諸外国を先導するためには、世界最先端の研究データ、独自の研究データを取得できる先端計測分析技術・機器を整備していくことが重要である。世界最先端の研究データ・独自の研究データは、具体的な研究ニーズに基づく創意工夫による技術開発や、新たな方法論の開拓や多分野の技術の融合を通じた新しい測定機器によって生み出されるものであるが、このような新しい手法の開発等を通じた測定機器の開発自体も極めて新規性・独創性の高い研究である。

また、新しい手法の開発を通じた先端的な計測・分析技術基盤の確立は、次の開発段階である実用化・汎用化をすることにより産業応用も可能となるものであり、社会経済上大きな波及効果も期待できるものである。

具体的には、例えば、生体中又は環境試料中の極微量物質が、生体又は環境に与える影響は、化学物質の存在形態により大きく異なるものであり、このような極微量物質の存在形態を可視化することは生体反応・化学反応を設計する基礎的知見を与えるものである。また、次世代の超高集積化素子を実用化する際にはナノ（10億分の1メートル）領域の界面の制御技術が鍵となり、物質界面の化学状態を明らかにすることは重要である。さらに、ナノレベルの材料が生体内にどのような影響を与えるかを解析するためには、ナノ材料と

生体物質の接触界面の情報を明らかにすることが重要である。

このような技術の開発は、ライフサイエンス分野における分子認識に基づく生命現象の解明、ナノテクノロジー（10億分の1メートルのレベルの精度を扱う超微細技術）・材料分野における物質間の相互作用の解明、環境分野における生体影響の解明等の他様々な分野において鍵となるものであり、また、新規ナノバイオ（分子のレベルで物質を操るナノテクノロジーと、生命の仕組みを解明するバイオテクノロジーを組み合わせ、医療や環境の中に存在する微量物質の検出などに応用する新しい研究領域）材料の開発、新規集積化素子等の開発に資するものであり、多大な経済効果も期待できるものである。

これまでは、我が国においては、新しい測定機器に関する研究・技術開発を、各研究機関及び個々の研究者・技術者が個別に進めてきたが、これらの研究を行うにあたっては分野横断的に体系的に基盤技術を確立していくことが重要であり、また、本基盤技術の確立のためには、全く新しい発想に基づく研究が適切な規模で長期間実施される必要がある。

以上のことから、我が国においても、本基盤技術の開発について早期に国家的に取り組む必要がある。

#### 1. 4 目標設定の科学的裏付け

新しい手法の開発を通じた先端的な測定機器を確立する基盤技術の研究開発は、各研究機関又は各研究者・技術者個人において独自に取り組まれているものの、未だ不確定な要素が多く、全く新しい発想による体系的な取り組みが必要となる。

本戦略目標は広汎な先端科学技術分野において根本かつ普遍的な価値を有する基盤技術を確立するものであり、国家として戦略的・長期的に取り組む必要がある。また、技術動向に応じて適宜新しい技術を確立していく必要もあるので、次世代を担うべき若手研究者の育成も重要な課題となっている。

以上のことから、複数の技術開発を同時並行的に競争的環境下で進めることにより、最も有用な計測分析技術を抽出し、世界に先駆けて世界標準となる基盤技術を確立することが重要である。さらに、20代、30代の若手研究者・技術者の育成にも重点を置く必要がある。

また、本戦略目標は、新しい手法の開発を通じて新規性・独創性を有する計測・分析基盤技術を確立するものであるが、その開発の推進にあたっては、我が国において実施されている他の先端計測分析技術・機器を開発する事業と情報交換をしつつ、連携をとりながら推進していくことが重要である。

#### 1. 5 重点研究期間

平成16年度から平成19年度までの4年間にわたり、新規研究課題の募集を実施する。研究期間は1研究課題につき概ね5年の研究を実施する。（なお、優れた研究成果を挙げている研究課題については、厳正な評価をした上で、研究期間の延長を可能とする。）

## 2. 研究領域

「生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術」(平成 16 年度発足)

本研究領域は、生命系科学技術の発展の原動力である未解明の生命現象の解析に資する新たな計測・分析に関する基盤的な技術の創出を目指す研究を対象とする。

具体的には、生命現象を司る生体分子の作用機構の本質に迫る解析技術や、生体または細胞中での生体分子のその場観察技術、単一細胞レベルでの分析技術、個体から生態系にわたる多様なスケールでの新規な計測・観測技術などを対象とする。また、環境試料中に含まれる極微量物質が生体に与える影響を計測・分析するための新規な技術も対象とします。さらに、既存の基本原理に基づく技術であっても、計測・分析の速度、感度、精度を飛躍的に向上させる技術あるいはその限界に挑む技術等、新原理の探索や新現象の発見と解明に資する研究や生命系科学技術にブレークスルーをもたらすことが期待できる研究を含む。

## 3. 研究総括

氏名 柳田敏雄

(大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

#### 4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	研究終了時の 所属・役職	研究課題	研究費*)
平成 16年度	安藤 敏夫	金沢大学 教授	タンパク質のナノダイナミクス高速撮影装置の開発	505
	生田 幸士	名古屋大学 教授	光駆動ナノマシンを用いた新原理バイオ計測ツールの研究	304
	白川 昌宏	京都大学 教授	磁気共鳴法による生体内分子動態の非侵襲計測	427
	高橋 聡	東北大学 教授	蛋白質の折り畳み運動解明を目指した一分子観測法の確立	376
	青山 茂	オムロン 参事	ハイブリッド局在 SPR を用いた生体分子の環境応答性計測	195
平成 17年度	長野 哲雄	東京大学 教授	生体分子の動的可視化プローブの開発と応用	524
	中村 義一	東京大学 教授	多目的 RNA ナノセンサー・モジュレーターの開発	546
	森 勇介	大阪大学 教授	タンパク質完全結晶創成	528
	吉岡 芳親	大阪大学特任教授	次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法の開発	667
平成 18年度	佐々木裕次	東京大学 教授	高精度 1 分子内動画計測から見える分子構造認識プロセス	298
	中山 喜萬	大阪大学 教授	カーボンナノチューブを用いた単一生体分子ダイナミクスの計測	340
	永山 國昭	岡崎統合バイオサイ エンスセンター	ns-nm 分解能の光子・電子ハイブリッド顕微鏡の開発	275
	樋口 秀男	東京大学 教授	<i>in vivo</i> ナノイメージング技術の開発と生体運動機構の解明	309
	宮澤 淳夫	兵庫県立大学 教授	細胞内標識による生物分子トモグラフィー	331
			<b>総研究費</b>	5647

\*) 各研究課題とも 5 年間の見込み総額

## 5. 研究総括のねらい

新しい計測の開発は生命現象理解への突破口である。これまで計測できなかったことが、新しい計測により記述され、われわれの理解は進み、その背後にある原理が理解される。それが科学を押し進め、我々の生活を変えことになる。そのことはこれまでの科学の進歩の歴史が明らかに示している。この領域ではこれからの生命現象理解への原動力となる新しい計測技術の開発を目指す。そのため生命科学の広い分野から、新しい計測へつながる技術・分析を育て、新しい計測を確立してゆく。そのため何を見たいのか、何を測りたいのか目標をもち、これまでの計測では不可能だった質的に新しい計測・分析を目指した。

どんな計測をしたら生命が理解できるかゴールがわかっている訳ではないので、さまざまな分野から、さまざまな立場の人が手探りでゴールを模索しながら、各チームの研究を進め、領域の目指す方向を舵取りしてゆく。そのような試行錯誤にも近い研究からユニークな技術が生まれ、ユニークな結果が出て、大きな計測の潮流が生まれることを目指す。そのためには、大胆なアイデアとチャレンジ精神が要求される。その結果、これまで到底理解できなかった新しい現象や原理がみつかる。また、それを診断や医療に利用できれば、飛躍的な進歩がもたらされ、社会的なインパクトは大きい。またその技術は、さまざまな広い分野に生かされ応用されることが期待される。そのことにより、国民生活、社会・経済に対するインパクトが予想される。

## 6. 選考について

広い生命分野から新しい計測を目指した課題を探し出す。そのためには、広い専門分野から選んだ領域アドバイザーの意見を尊重し、異なった分野が絡み合って選考を進めることが大切であった。

総括は自分の意見を主張するより、アドバイザーの意見を尊重し、課題の選考が行われた。具体的には、次のようなプロセスで課題の選考が行われた。

- (1) 広い範囲にわたった分野から課題を募集すること、新しい分野を開く研究を目指すことを応募で明らかにした。その方針は3年間を通して一貫していたが、2年目、3年目では多少前年の反省から希望するテーマを強調することもあった。
- (2) 領域の方針を応募総括、アドバイザーの間で領域の方針を確認した。
- (3) 応募してきた課題をアドバイザーの専門性を考え、割り振りして書類選考をした。
- (4) 書類選考の結果はA,B,C,Dで評価し、特にA評価を受けた課題を重視して、最後はアドバイザー全員の合議でヒアリングをする課題を選んだ。評価をすると

きに、それぞれの専門分野で A を選ぶには特別は理由があるはずで、B を平均的にたくさん並べるより意味があるはずだ、というアイデアである。

- (5) 最終決定はヒアリングを重視し、全員の合議で決定した。実際に大きく評価が割れるというようなことはなかった。

実際の選考ではトータルにはアドバイザーが広い専門分野をカバーしていることを反映して、特定の分野には偏ることなく、バランスの取れた結果となった。それはアドバイザー間でお互いの意見を尊重し合うこと、アドバイザーと総括の信頼関係、そしてアドバイザーの見識と個性によるところが大きかった。前年度の反省を翌年の課題選択に直接反映させることはなく、成り行きにまかせ、3年間でトータルしたとき、生命現象の計測として、さまざまな分野の研究を含んだユニークな領域が形成されたと思っている。たとえば、初年度3つの意欲的な計測チームに加えて、ナノマシンを使った計測ツールの開発を行うチームが選ばれ、他のチームにツールを提供するという形で貢献している。これを受けて、17年度は計測よりは、プローブなど計測を支える技術、それを使って生物や医学への応用を目指す研究が選ばれた。さらに翌年は、これまでの分子系の計測が少ないことを受けて、生体分子そのものを目指す研究課題が選ばれた。結果として、技術的にチーム間でお互いに補い合えるような構成となっていた。バーチャル・ラボということを特に強調するまでもなく、チーム間の連携が生まれるポテンシャルが潜在的に生まれていた。

16年度、17年度採択ではフィージビリティ・スタディとしてそれぞれ2つの課題が採択された。この選択は単に次点のチームを採択したのではなく、ポテンシャルはありながら大きな欠点を持つために採択圏外となったチームを採択した。このチームは翌年一般の応募と同じ扱いで審査され、17年度には1件が採択、18年度には1件が融合チームとして他の課題と併合して、もう1件が地方枠として採択された。アドバイザーは厳しく対処したといえる。

## 7. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	現在の所属	役職	任期
上野 昭剛	九州大学	特任教授	平成16年7月～
岡野 栄之	慶応大学	教授	平成16年7月～
佐野 雅巳	東京大学	教授	平成16年7月～
田口 隆久	産業技術総合研究所	副部門長	平成16年7月～平成18年3月

難波 啓一	大阪大学	教授	平成 16 年 7 月～
増原 宏	奈良先端科学技術大 学院大学	特任教授	平成 16 年 7 月～
美宅 茂樹	名古屋大学	教授	平成 16 年 7 月～
吉田多見男	(株)島津製作所	取締役	平成 16 年 7 月～
竹安 邦夫	京都大学	教授	平成 17 年 4 月～
入江 正浩	立教大学	教授	平成 17 年 6 月～
松田 道行	京都大学	教授	平成 17 年 6 月～
森島 績	立命館大学	客員教授	平成 17 年 6 月～
長野 哲雄	東京大学	教授	平成 16 年 7 月～平成 17 年 3 月
谷藤 学	(独)理化学研究所	チームリーダー	平成 18 年 4 月～

広い分野から優れた課題を選ぶために、広い分野から優れたアドバイザーを選ぶことが最も重要な課題である。そこでアドバイザーの人選については、最大の努力を払った。人選に当たっての考え方としては、

- (1) 特定の分野に偏ることなく広い範囲の分野から一線級の人材を選んだ。
- (2) アドバイザーとして見識のある人を選んだ。

この 2 点をポイントにさまざまな分野から、総括が熟慮し選んだ。広い範囲を網羅するということから、アドバイザーの人数は増えたが、委嘱した人からは快諾が得られ、その結果アドバイザーが広い分野をカバーするというのみならず、個性豊かなアドバイザーを揃えることができた。実際選考の過程ではそれぞれのアドバイザーから、おもしろい選考ができたとの感想も聞かれ、十分に熟考したアドバイザーの選考により、おもしろい課題を発掘することができた。

また、アドバイザーの中に、領域のテーマを補う課題としてアドバイザーを辞して自らチームを立ち上げる人も出た。その結果領域はさらにバランスよくチームが存立することとなり、領域を盛り上げる結果となった。

またアドバイザーは課題評価にも参加し、かなり辛辣な意見もあり、厳しいながらも各チームの研究を側面から支援し、領域の運営にも忌憚のないアドバイスを頂いていた。

## 8. 研究領域の運営について

新しい方法を開発することにより、新しいことがわかることを理念に、14 チームのうち、ひとつぐらい当たればいい、という運営方針で、総括、領域参事が連携して領域の運営に当たった。研究総括が多忙で自ら動けない分、領域参事が総括のメッセージを

伝えることが第1の任務である。また、各チームの総括に対する信頼は大きく、総括のメッセージは何よりも影響が強かった。

各チームの研究は、研究代表者が領域の方針を考慮に入れるにしても、基本的にはチームの責任で研究を進めてゆく。研究総括はそれがやりやすいようにアドバイスし、支援してゆくことである。サイトビジット、チームミーティングへの参加を通して、チーム状況を把握し、チームの求めに応じ助言を行った。チームにとっても総括、領域参事の存在は大きいと感じており、領域のマネジメントの重要性を痛感した。領域の目標を理解してもらおうと同時に、各チームの個性を理解し、生かしてゆけるよう領域運営を心がけた。

### 研究課題のアドバイス

1年に1度中間報告会をすべてのチームの研究参加者が参加できる形で行なった。全14チームが揃った時点で実施し研究代表者が講演をし、途中からはポスターセッションも設け研究者間の交流の場も作った。講演に対しては質疑応答の時間を長めに取り、総括、アドバイザーから厳しい質問、意見が飛んだ。年一度の場だが、この機会は研究者にとって研究を進めてゆく上で重要な場であり、総括とのコミュニケーションの大切な場であった。150名程度の参加研究者がこの会に参加したが、研究者にとってもこのような総括と研究代表者のやり取りを直接聞き、さまざまな研究を目の当たりにでき、特に若い研究者や学生にとって刺激的であった。さまざまな広い範囲の課題が揃っていることは（普段の学会の広がりとは違う広がり方）、どの研究者にとっても他の分野を知るよい機会であり、これを通して個々の研究の枠が広がり、共同研究も広がった。できる限り研究者同士が交流できる環境を作るようにした。

他の機会には特に課題についてアドバイスすることはなかった。時折チームミーティングの機会や年度末報告書、研究計画書の折りに、必要に応じて総括コメントをつけることがあった。

### 領域の予算面でのアドバイス

チームが飛躍的に研究を進めるために、領域が予算を含め強力な方向づけと支援をした。領域の前半では比較的補正がつき、後半は総括裁量経費を財源に追加予算を配分した。前半では、チームの設備も不十分であり、設備への配分をしたが、すべてのチームに公平に配分すると言うより、総括の一声で思い切った配分をし特定の研究をてこ入れした。強力な計測装置の開発から生物への応用を強く指導したり（安藤 T）、1分子計測技術の開発からより広い基盤に支えられた研究へチームの枠を広げたり（高橋 T）、競争の激しい脳イメージング技術開発で研究者のポテンシャルを引き出すよう予算措置、チーム編成変更を行った（吉岡 T）。また後半には、成果の出てきたチームを後押ししたり、もう一步のチームに支援を行なった。追加予算が施設的、財政的な援助をするこ

とは当然ながら、それによってチームの研究のモチベーションに影響したと思われる。結果とすれば限られたチームだけではなく、前半に比べたら比較的多くのチームに配分することとなった。領域が終了する時点で結局総括裁量経費はすべて使い切ることはなく、必要なものに限定した。

この領域は全面的に委託研究として予算を配分している。したがって、予算が一旦決まってしまうと、その執行について共同研究者に対し研究代表者の力は限られてしまうこともある。研究代表者の意図を組み合わせながら、チームにとってプラスになるように指導してゆくことが必要であった。各チームとも採択された時点では、多かれ少なかれ、研究費の獲得という大義が果たされたとの思いがある。研究費のばら撒きに近い雰囲気がある場合もあった。立ち上げ後 1、2 年は CREST 研究とは何かという議論をしたこともある。それによってチームは求められていることを理解し、研究はまとまっていった。

### 異分野融合の場として領域

生命現象領域の計測の開発は様々な異なった分野の境界上にある。この達成のために、異なった分野がぶつかりあい、新しいものを作り出さなければならない。ひとつのチームの中にも異分野はあり、領域の中にも異分野が存在した。計測と生物材料・環境、無生物と生物、実験と理論、工学と理学、医学と工学、企業と大学などなど。チームミーティングで会話が成り立たないこともあった。ぎこちない関係が終了近くなると少しはスムーズになっていった（馴れ合いになる手前）。実際 CREST の研究では、個々のグループの技術レベルは決まっている。それ以上の力を引き出そうと思えば、グループの間から育てなければならない。領域としては、実際はとても難しかったが、グループとグループの間に気を使った。研究代表者の中にそのことに気を使うチームもあれば、気を使えなかった代表者もいる。その差は、今から振り返れば大きかったような気がする。両者のメリットが一致して何がしかの共同研究の成果は出るが、お互い違いを意識し合い、共通の目標を見つけられたとき、新しいものがその間から育ったように思える。

### チーム間の共同研究

チーム間の共同研究は自然発生的に育った。それは広い範囲のチームが領域を構成して一度に会した時点で、必然的に育った。各チームの意識の高さ、外に向かってもとめてゆく力の大きさによるものであろう。領域中間報告会はそのような交流の場を提供している。その共同研究の成果の最も結実したものは RNA アプタマーの技術と、結晶化技術の共同研究の結果、アプタマー・タンパク質の複合体の結晶化が可能となり、その構造が解かれ RNA アプタマーの基本的理解が著しく進んだことである（中村 T、森 T）。その他、長野チームと森チームの間で有機分子の結晶構造決定したこと、マイクロ技術による計測装置への要素技術の提供（生田 T、中山 T）、特定の計測のためのプローブの開発（長野 T）などバーチャルラボとしてのチーム間の融合は着実に進んだ。

それ以外にも、要素技術として技術を共通するチームがあり、中には共通の問題で行き詰まっていることもある（画像解析技術、基盤固定技術、細胞内導入技術など）。ポスターセッションの場などで、研究者レベルでのチーム間の交流も盛んに行えるよう配慮した。

## 9. 研究を実施した結果と所見

### 生命現象解明へのプロセス

各チームの研究の進捗状況を把握するのに3つのレベルで理解した。第1に、計測系を立ち上げなければいけない。第2にそれが生物へ適用されなければならない。そしてその結果生命現象に対し新しい知見を新しい生命現象の原理を見いだす。第3のレベルまで到達するよう、叱咤した。その結果、第3のレベルに足をかけたチームがいくつかある。安藤チームでは高速 AFM でタンパク質やタンパク質の集合体で動画を撮ることに成功し、これまで気づけなかった大切な問題にスポットを当てることができた。白川チームは細胞内でのタンパク質の構造を決定し、構造の安定性を計測した。その結果細胞内ではタンパク質は不安定化していることがわかり、これまでの細胞内でのタンパク質のイメージを一変した。中村チームの RNA アプタマーの研究は RNA 分子の特性を突き詰め、それを使って RNA アプタマー創薬、RNA アプタマーツールへの道を切り開いた。

中には計測手法を確立して生物に適用するところで時間切れになったチームもあるし、ただ生物を使った計測というチームもある。ただ、多くの場合計測手法を確立し生命現象に使えるまでに非常に長い年月が必要である。上に挙げたチームでも、長い積み上げがあつて今回の CREST 研究があつたのであり、良いタイミングで CREST 研究があつたということでもある。まだ成果を上げきっていないチームに対して、長い経過の最初あるいは途中の部分を CREST 研究で育てたチームもある。

### 生命現象解明へのアプローチ

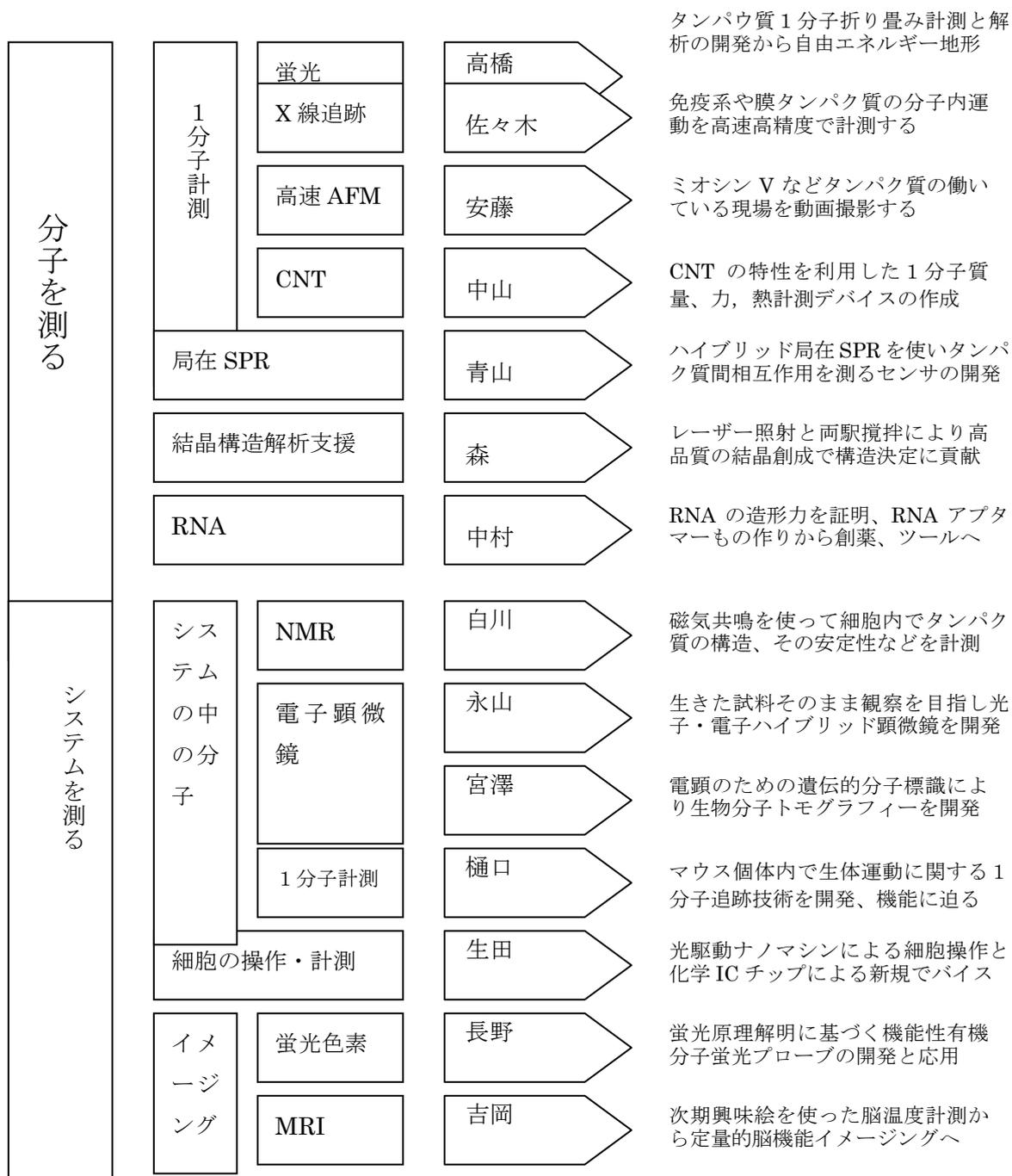
生命現象理解に向けて何が大切かという問いかけに、まずひとつのグループは分子を記述することである、としている。分子の特性を追求すれば生命らしさが見えてくる、だから分子を徹底的に計測しよう、という考えである。1分子計測で分子のダイナミクスを計測する。折り畳みを研究する。分子間相互作用を計測することの大切さを強調する。生体分子が反応をする過程を追うことが大切である、とするチームがある。それに対し、細胞や組織・個体などシステムの中にあることが大切である、とするチームがある。システムの中で分子がどう振る舞っているか研究するチームがいくつかあつた。細胞内での分子計測を目標に NMR、電子顕微鏡を開発した。単分子の追跡を個体の中でおこない、最終的に単分子と違うのかを、問いかけたチームがあつた。また、システムの

大切さを言うのに、分子を離れ、システムの中に新たなパラメータを求め、システム自身に挑んだ研究がある。細胞のマニピュレーション・計測のツールを確立したチーム、イメージングで細胞や組織、脳でイメージングの定量化に挑み機能を記述する手法を開発したチームがある。

### 多角的なアプローチ

研究は学問の世界に閉じないで、新しい診断や医療、創薬に応用され、あるいは産業で活用される。それをあらかじめ見込んで研究体制がとられていた。チームに企業が参加する、あるいは自分たちの中でベンチャーを立ち上げチームに加える。そのことで研究は広がり、研究の進捗も多角的になった。また、企業で参加したチームは製品化を目指し、このような研究領域の一端に加わることで、基礎研究の場ができ、メリットがあった。このように製品化までをプロジェクトの一環として組み入れてスムーズな流れに沿って基礎研究から進めたのはこの領域のひとつの特色であろう。

各チームの成果などは添付資料を見ていただくとし、以下に各チームの気づいた点をチームごとに記した。



平成 16 年度採択チーム（4 課題）

**安藤敏夫 タンパク質のナノダイナミクス高速撮影装置の開発**

高速 AFM の開発に着手してから 20 年近くを経て今その花が開花している。研究期間中には多くのデータが蓄積はしていたものの論文として日の目は見なかったが、終了後 2010 年にミオシン V の歩行運動が Nature 誌に掲載されて以来、多くの論文が次々と有力誌に掲載され、計測の信頼性が認められ、他の計測では得られない成果が新しい科学知識として何の障壁もなく受け入れられている。装置は市販化されているが、未だに国

内・国外問わずこの域に達している装置は他にない。コンソーシアムを作り、世界的に共同研究を行ないこの方法の普及を目指している。期間中に国際シンポジウム” Watching Biomolecules in Action” を開催し海外からも高速 AFM に関係しそうな研究者を招待し交流を図ったこともその後の展開に大きく貢献している。

高速 AFM 開発のために開発された個々の技術は計測の極限を打ち破るために工夫されたもので、特定の装置のための技術にとどまらず、広く他の装置に応用可能であり社会に貢献するものである。

平成 16 年度採択チーム

#### **生田幸士 光駆動ナノマシンを用いた新原理バイオ計測ツールの研究**

研究代表者自身による光マイクロ造形法を基盤に独自の発想で首尾一貫して研究が進められている。細胞生物学、医療へ使用することを念頭に材料から設計までユニークに開発がなされた。CREST のグループ構成は 1 グループからなるが、実際にはグループ内に他組織に属する医学、工学など異なった分野の研究者を含んでおり、研究は広く進んでた。その成果が認められ CREST 後には研究代表者および研究室が東京大学大学院情報理工学系研究科へ移って CREST 研究の展開上に更に活発に研究が進んでいる。社会へアウトリーチの機会を積極的に生かし、展示会への参加やテレビ出演などの機会を捉え、責任を果たした。また、若手の育成にも積極的で、CREST 研究を通して、若手や学生が大きく貢献し育った。

平成 16 年度採択チーム

#### **白川昌宏 磁気共鳴法による生体内分子動態の非侵襲計測**

領域中間評価と前後してチーム内の 2 つのグループから in-cell NMR についての論文が並んで Nature 誌に掲載された。大腸菌内で発現したタンパク質の構造を細胞内で決定したという論文と、外からヒト細胞に導入したタンパク質について細胞内で構造学的研究をおこない、特に構造の安定性が細胞内では不安定化していることが示され新しい知見として注目を浴びた。

さらに研究期間の終了に向かって、光検出磁気顕微鏡の新しい可能性を示した。ダイヤモンド内の窒素-空隙中心に存在する電子対の磁気共鳴を蛍光変化として捉えることを利用したものである。領域ではこの方法の可能性を重く見、特に細胞研究への応用へ有用であることをさらに支援すべきと判断し、細胞で標識化による電子顕微鏡開発を行っている宮澤チームの 1 グループとして研究を促進することにした。宮澤チームのグループとしても顕微鏡の立ち上げに成功し、これまでのイメージングでは不可能であった新しい計測方法を確立できた。

平成16年度採択チーム

#### **高橋 聡 蛋白質の折り畳み運動解明を目指した一分子観測法の確立**

計測グループ、理論解析グループ、生物試料グループそして物理化学グループからなる本チームは、異なった分野間でディスカッションを密にするためチームミーティングに力を入れ新しい計測法の確立を目指してきた。チーム研究の実があがったのは研究機関終了後になったが、新しく開発した顕微鏡でのデータがやはり開発した解析法で解析でき、1分子時系列データからタンパク質の自由エネルギー地形が得られるようになった。現在論文投稿中である。グループ間の交流が終了後の今も続いており、CREST期間中に培われた基盤が今まだ生きてきている。若い研究者のチームであるだけにこのようにCREST研究を基盤に研究が展開することは見守ってゆきたい。この間にPD、学生がチームの一員として育てられ巣立っていった。

平成17年度採択課題（5課題）

#### **青山 茂 ハイブリッド局在SPRを用いた生体分子の環境応答性計測**

企業の研究グループとして領域では異色であったが、手のひらサイズのセンサを作ることができ、製品化に向け当初の目標を達成することができた。企業内の様々な技術を利用し企業ならの研究であったように思える。しかも基礎研究としても局在SPRの基礎の検証など有用なデータが得られている。企業の研究が会社の経営状態に左右されることがあり、基礎研究への支援が少なくなったとき、CRESTから支援でき研究を滞りなく進められたことはよかった。

ハイブリッド局在SPRによる開発は作製の簡便性と電解の局在性の応用として、今後成長が見込まれる有機薄膜太陽電池への展開などが考えられ、社会貢献への可能性が開けている。

平成17年度採択課題

#### **長野哲雄 生体分子の動的可視化プローブの開発と応用**

蛍光原理の解明とそれに基づく新規蛍光色素の開発は、これまでの長野グループの研究を大きく発展させた。若手がうまく育てられ、本研究に大きく貢献し、学会などでも受賞を受けたことは課題評価でも高く評価されたが、プローブを新規に合成しそのプローブを生物に応用するところまで一人1テーマで遂行したことは、領域のねらいを正に体現したものである。それぞれ専門の人に依頼してしまえば簡単だが、手法を自らマスターしデータを出してゆくのは大変なことである。このように研究室システムとして一人の人が最初から応用の最後まで自分のテーマとして責任を持ってやってゆくことは、日本の計測の土壌なのかもしれない。計測屋は地味な仕事をして、いいところを持って行かれるより、よいことだ。

自ら開発したプローブを自ら商品化した。そのことにより、開発したプローブが広く使われ分野が伸びてゆく可能性を自ら育てた。

このようなプローブの開発の先に医療応用が考えられるが、装置の開発も進めてゆく必要がある。医療の世界などを見てみると他の手法に較べ光を使った装置の開発が遅れており、光を使った計測の有効性を示し、産業界にも手を差し伸べ開発に誘い出す必要がある。社会貢献につながる。

平成17年度採択課題

#### **中村 義一 多目的 RNA ナノセンサー・モジュレーターの開発**

研究代表者の RNA に対する独創的なアイデアがチーム研究の支えであり、牽引力であった。RNA アプタマーの研究の構想は長い間研究代表者の研究で培われ結実してきたものである。本研究で RNA の造形力がアプタマーとの複合体の構造解析から示され、それに基づいて RNA 創薬、RNA ツールへの道が拓けた。採用時にはアドバイザーの中でも RNA アプタマーのことを知っている人は少なく、それでも採択され異色の課題ではあった。RNA のこの特性が応用面ばかりでなく、実際の生物の中でも 1 次配列によるのではなく形の認識で機能しているという可能性も興味が引かれる。

創薬として製薬会社と開発が進んでいるが、抗体医薬に代わる次世代の医薬として期待されている。日本の製薬業界の復活を担うものとしての期待も持たれている。そのためには RNA 合成法など様々な基本技術がまだまだ必要で、基礎研究が必要となっている。この CREST 研究から育った医薬開発を支援する基礎的研究が進むことを願っている。大きな社会貢献につながる。

平成17年度採択課題

#### **森勇介 タンパク質完全結晶創成**

さきがけの研究者が母体となり、非生物系の結晶屋と生物屋のチームであり、基本としてエンジニアリングのアプローチを行なったチームであった。その中で若い人がこつこつと研究を重ね、率先して研究を進めていた。またベンチャー企業を含んだチーム構成はユニークであった。同企業は別の補助金で大型結晶育成装置の開発を行ない、本プロジェクトにも大きな貢献をした。このチームにとって共同研究による難結晶性のタンパク質の試料の提供は重要であったが、常に共同研究を続けて結晶作成を行ない、成果につないだ。プロジェクトの後半では有機分子の結晶化にも研究を進め、基本的にタンパク質の結晶化と同じ原理が働いていることが示されつつある。手法の普遍化とその結果の社会貢献への広がり期待され、創薬のみならず産業への貢献も見込まれる。

平成17年度採択課題

#### **吉岡芳親 次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法の開発**

グループの数が多くなり、参加研究員の数も増え、多角的なアプローチのもとに研究が進められた。それに従い研究の範囲も広がった。大きな課題に取り組み、様々な可能性を拓いた。MRI では国内のメーカーが弱く、外国製の装置に頼らなければならない状況があり装置開発と結びついた開発がなかなか望めない。製品のハード・ソフトを扱える人材がなく国外の研究者技術者に依存しなければならない場面も多い。特許、研究、産業など不利な状況も多く、さらに悪循環で人材の育成も進まない。このような状況で研究を進めても研究者の負担が大きく、どこかで悪循環を断ち切ることが必要である。研究をする環境を育て、人材を育てる必要がある。

脳温度の計測では医療への応用が医療関係者からも興味を持って見つめられており、共同研究の可能性がひろがっている。医療診断スクリーニングを通して社会への貢献が広がっている。

平成18年度採択課題（5課題）

#### 佐々木裕次 高精度1分子内動画計測から見える生体分子構造認識プロセス

独自の装置開発でデータが出てきたが、まだ論文として成果が発表されていない（CREST 以前のデータは発表されている）し、計測の有効性を示すような成果はまだ得られていない。ランクの高い雑誌では新しい計測法でデータが出てもありきたりの結果では認めてくれないし、変わったデータでは信頼されない。まだ難しい状況にある。

研究代表者の独創性に支えられ駆動力にした研究チームであり、代表者が自ら動くことでチームも動いてきた。チーム研究としては、もっと動いてくれる人が必要かもしれないが、最近になって若い人の中に自ら動いて成果を出してくれる人が育ってきているようである。

平成18年度採択課題

#### 永山 國昭 ns-nm 分解能の光子・電子ハイブリッド顕微鏡の開発

電子顕微鏡装置の改良を加えることから、生きたまま生物試料を計測可能にするプロジェクトである。予定していた課題のうちクリアできなかった課題があったが、現場の研究者はよい仕事をしている。光子・電子ハイブリッド顕微鏡の開発はよい仕事になったが、宮澤チームともども細胞内などで特定の分子を見る際には必要な技術であり、今後更に開発が望まれる。

平成18年度採択課題

#### 中山喜萬 カーボンナノチューブを用いた単一生体分子ダイナミクスの計測

2つの提案から1つのチームに編成された。もともと2つのチーム分の人数で予算が

1 チーム用なので、人件費の割合が多くなってしまった。代表者、グループリーダーの努力でわだかまりなく、研究は進捗した。最後の段階では2グループの間に当初の計画に対する進捗度合に差が出てきて、それぞれのカラーを出すようにした。それ以外は2つのグループの間でスムーズに交流し、ひとつのチームになったメリットを生かして研究が進められた。

非常に丁寧に研究が進められていったので、要素技術はしっかりしており、生命現象分野以外にも様々に利用できる技術が生まれている。これらの要素技術はカーボンナノチューブの分野でも使われるし、他の分野、ひいては社会に貢献するものと思われる。

平成18年度採択課題

#### 樋口秀男 In vivo ナノイメージング技術の開発と生体運動機構の解明

量子ドットを使って個体内で *in-vivo* ナノイメージングの技術の開発を行なった。2つの提案を併せたチームで片や個体内1分子計測用の量子ドットの作成、一方、それを使ってイメージングを行なうというものであったが、合成した量子ドットを使ってイメージングするという課題は最後まで進行中である。

本研究には多くの医療関係者も参加しており、個体内でのイメージングの技術的支援を行なっているし、研究の進め方にも意見が反映されている。そのため、物理的な計測に関わらず、医学薬学を志向した方向に研究が向かっている。これらの研究のさきに社会貢献への可能性が開けている。

今後この研究が世界的にも広がってくる可能性は大きく、日本から先駆的な研究が走っていることはよいことである。

平成18年度採択課題

#### 宮澤淳夫 細胞内標識による生物分子トモグラフィー

生物試料を生きたまま電子顕微鏡で観察する際の問題を電子顕微鏡用遺伝子標識化や電子線トモグラフィー技術の開発からアプローチした。最初は個々のグループが独立に開発を進めていたが、課題中間評価を受けてグループ間の交流を深め、共同作業が進んだ。また生命現象の解明に資するための領域目標を意識した生物材料の探索も行なった。細胞の機能解明ということを意識し、多少遠いテーマではあるが、白川グループをグループに加えて刺激を受けた。

本研究でも装置改良を含んだ計画を立てていたが、結局近くに外国製装置が設置され、それを使った技術開発になった。国内メーカーを引き入れての開発がなかなか難しい状況のなかで、なんとか世界に伍する研究が育ってほしいところである。

## 領域全体として

全体発表の場として、まず同じ領域目標を持ったさきがけ「生命現象と計測」（研究総括 森島績）と平成 21 年、22 年度に合同の公開シンポジウムを開催した。最初の年には 6 チームの研究代表者の講演とポスターセッションが行われた。2 年目には 6 チームの研究代表者が参加して講演を行った。

CREST 領域独自には領域全体でシンポジウムを開催した。2 日間に渡って講演とポスターセッションで多くの聴衆を集めることができた。講演では立ち席が出るほど聴衆が集まり盛り上がりを見せた。一方ポスターセッションではさきがけからも参加協力があり、100 近いポスターが参加し議論が盛り上がった。ただ 1 回の機会ではあったが、研究者に余分な負担をかけない範囲で、集中して行えたのはよかった。

このほか、成果公表の場として成果パンフレットを作成、広く配布する予定である。必ずしも思っていたものができたという訳ではなかったが、成果を知らせる機会にはなったと思う。その他今後何らかの形で成果の公表は続けてゆくつもりである。

シンポジウムやパンフレットを要素技術紹介の場として捉え、広く技術に触れる機会を設けようと考えた。シンポジウムではブースを設けデモンストレーションを考えましたが、会場の設定上の理由により実現できなかった。また成果パンフレットでは縮小した形でのせざるを得なかった。

## 10. 総合所見

すべての研究がうまくいったという訳ではないが、良い結果は得られている。計測の開発は長い年月をかけて成果を上げることを考え、実際に取り組んでまだ日の浅い課題があることを考えれば、熟した研究からはそれなりの成果が得られ、未成熟の研究も長い年月をかけ熟すのを待つべきであろう。しかし、このような環境で同じ領域として計測の研究が一同に参加して研究を進めたことは、よかった。どのチームも他チームの成果を横目で見得るところはあったと思うし、お互いに勉強することはあったと思われる。

うまくゆかなかったチームにもそれなりの背景はある。しかしそれを乗り越えなければならぬ。その理由をあらためて見直し今後の研究にいかせればと思う。

### 研究領域としての成果

生命現象の解明に向けてこれまでは見えなかったことが見えてよかった。分子そのものを見るアプローチはいろいろな運動が見えてきたが、視界は不良である。課題評価ではその辺りのアプローチから何が見えるのか問う声があり、大きな課題となっている。むしろ、分子を見るにしても細胞など分子が働いている環境下で見ることの方が、今のサイエンスを前進させるということからいえば効果的なのかもしれない。細胞などシス

テムの中で分子を追う研究は技術的にチャレンジングな分野である。細胞内でタンパク質の構造の不安定化がクローズアップされたが、新しい情報としてこれからサイエンスを立ち上げてゆかなければならない。システムを理解するには分子にこだわる必要はない。イメージングで何をパラメータにそのシステムを記述するかが、重要な問題である。脳温度は何かわかりにくいパラメータではあるが、もしかしたら脳機能につながるパラメータかもしれない。細胞の蛍光プローブの信号の中に隠れた情報があるかもしれない。実際に研究を進めてゆくことで、ゴールが現実化し次に挑む問題が明らかになってきた。

### 研究領域のマネジメント

領域アドバイザーの見識と意欲的な貢献でユニークなチーム構成ができた。各グループの研究は優れていて、マネジメントとしてはそれ以上要求しても引き出すのは難しい。むしろ領域のマネジメントが気にすることは、チーム内でのグループとグループの間の連携である。グループの間に新しく研究が生まれれば面白い。グループとグループの間は未開の地で新しいものが生まれる余地があると思われた。もちろん、異分野の間の場合、グループの間に溝ができることも多い。時間をかけて新しいものが生まれるよう環境を整えた。

むしろそういうことをチームから教えられた。

### 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

ポストゲノム時代の新しい技術を求める気運はますます高まっている。また新しい医療技術、診断技術、予防医療への具体的支援技術の必要性、創薬や新しい医薬への必要性も高まっている。この領域の研究がこの問題に貢献できる可能性は高い。次第に追いつめてきていると思われるが、個々の研究の延長線上にあるというよりは、領域の研究のトータルしたものの方に何かがあると思える。領域を設定することで、生命現象の計測をまとめて眺めてみる機会ができた。一人一人の研究者にとっても、領域から眺めた景色は忘れられないと思う。

この領域の研究から多くの技術が生まれている。しかし現状でその多くが埋もれていることは事実である。それらを目に見えるところに置いたら、気がついて使う人も多いように思える。機会のあるうちに、これらの技術を人目のあるところに並べることも、領域の仕事かと思っている。

またこの領域で多くの人材が育った。計測に携わった多くの若い研究者、学生が育った。この人たちがどのようにこれから進んでゆくかわからないが、たとえ違う分野に移っても、計測が理解できる研究者としてこれから貢献してもらえれば社会も変わってくるかもしれない。

### 今後への期待や展望

計測や分析法、解析法の開発は長い年月のかかるものである。5年くらいのスパンで決着がつくものではなくもっと長い期間をかけて育つものである。今華々しく成果を上げなくとも、地道に積み上げた研究もある。その研究がいつかブレイクすると思われる。ここに参加した研究者がこの CREST 研究で得た、研究へのモチベーションを失うことなく研究を進めてゆけること、またこの分野がさらに活発に世界の科学・技術の主導権を持てるよう研究がさらに展開してゆくよう願っている。