ISSN 1349-6085

JST news

未来をひらく科学技術

6
June 2021

「ナノマシン」がひらく新たな医療
早期発見、治療で健康を当たり前に

国立研究開発法人
科学技術振興機構
Japan Science and Technology Agency

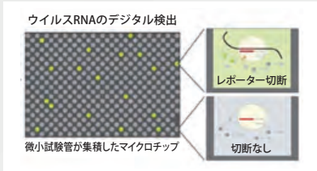
JSTnews 6
June 2021

03
特集 1
「ナノマシン」がひらく新たな医療
早期発見、治療で健康を当たり前に

08
特集 2
1億年前のホタルの光を再現
遺伝子の進化を計算科学で検証

12
世界を変える STORY
書き換え可能な半導体を量産
小型で省電力、放射線に耐える

14
NEWS＆TOPICS
新型コロナウイルスをわずか5分で検出
高感度で高精度な新しい診断技術を開発　ほか



16
さきがける科学人
楽しむ気持ちが羅針盤
大阪大学 大学院情報科学研究科
准教授 大倉 史生

JSTは、シンクタンク機能、研究開発、産学連携、次世代人材育成、科学と社会との対話など、多岐にわたる事業を通じて、持続可能な開発目標（SDGs）の達成に積極的に貢献していきます。

P3、14(上)、15(下)　P3、14(上)、15(下)　P15(下)

編　集　長：安孫子満広
科学技術振興機構（JST）広報課
制　　作：株式会社伝創社
印刷・製本：株式会社丸井工文社

特集1

「ナノマシン」がひらく新たな医療 早期発見、治療で健康を当たり前に

具合が悪くなったら病院に行く。当たり前とも思える医療の在り方が2045年にはがらりと変わっているかもしれない。センター・オブ・イノベーション（COI）プログラムの「スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点」では、さまざまなセンサーや薬剤を入れたナノサイズの小さなカプセル「ナノマシン」が血管を通じて体中を巡り、疾患を超早期に発見し治療まで行う新しい医療の確立に挑んでいる。重篤な疾患にかかった際の身体的、経済的負担や不安から解放され、誰もが健康を当たり前のものとして享受できる社会の実現を目指す。

木村 廣道（きむら ひろみち）
川崎市産業振興財団
ナノ医療イノベーションセンター
プロジェクト統括
2013年よりCOIプロジェクトリーダー

健康寿命の全うに寄与 2045年にも「体内病院」

超高齢社会において、大病したり、支援や介護を受けたりすることなく、自立した「健康寿命」を全うすることは多くの人の願いであろう。現在日本人の死因上位はがん、心疾患、脳血管疾患だ。以前に比べればよい治療法が確立されつつあるが、治療に伴う入院や多額の医療費といった不安はつきまとう。また生活習慣病で長期にわたり通院し、投薬治療を続ける人々も少なくない。医療の高度化に伴い、医療費が増大し続けて財政を圧迫していることも社会問題となっている。

COI「スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点」（COINS（コインズ））では、これらの問題を解決する夢のような技術の開発に挑んでいる。ナノ医療イノベーションセンター（iCONM（アイコン））の木村廣道プロジェクト統括はCOINSの構想をこう語る。「小さな病院が体内を巡り、病気の予兆を超早期に発見し、即治療することを目指しています（図1）。SFのように聞こえるかもしれませんが、2045年にこの『体内病院』の実現を目指して研究を進めています」。まさに1960年代の映画「ミクロの決死圏」に描かれた世界を実現しようというのだ。

まったく病気にならないということはありえない。しかし本人が自覚できないほど早い段階で病気を検知し、治療まで終えてしまえば、不調に陥る時期がほとんどなくなり、いつでも快適に過ごすことができるという。「体内病院が実現すれば、病気や治療そのものにかかるコストや手間暇から解放されます。病気になったらどうしようという不安もなくなります」と語るのは、ナノ医療イノベーションセンターの片岡一則センター長だ。体内病院は予防医療や在宅医療、病院が近隣にない地域での遠隔医療を支え、誰もが日常生活の中で自律的に健康を手にできる社会を実現する新しい医療の在り方として期待されている。

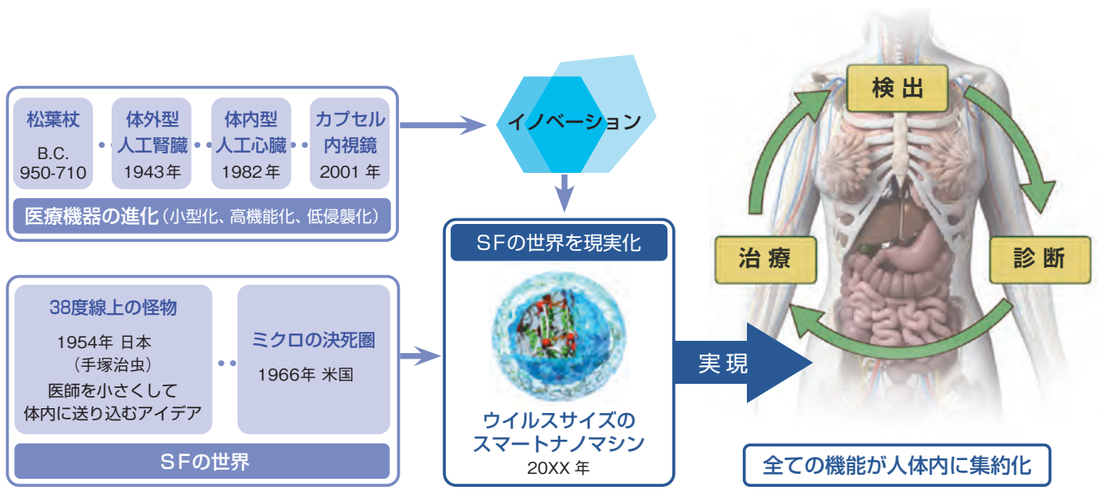


図1　ウイルスサイズのナノマシンが、体内の微小環境を自律巡回し、24時間治療、診断する「体内病院」という新たなコンセプトは、これまでにない医療の在り方を提案する。

がん治療応用は実用化目前 腫瘍組織に入り込んで蓄積

体内病院を実現するのは「ナノマシン」という、直径約50ナノ（10億分の1）メートルの高分子でできたカプセルだ（図2）。病気を発見するためのセンサーとその治療薬を備え、まさに「小さな病院」といえる。ウイルスとほぼ同じ大きさのナノマシンは注射で体内に入り、血管内を隅々まで巡り、異常がないかを確認する。最終的にはちょっとした風邪でも検知して自動で治療するという、完全に病気を意識しない生活を目指しているが、特に重要なターゲットは、難治性のがんや脳疾患などの重篤な症状を引き起こす疾患だ。

すでに実用化目前の段階に入っているナノマシンもある。例えば抗がん剤を搭載したナノマシンでは、カプセル表面にがん細胞を認識する分子が付いており、的確にがん細胞を発見できる。またがん細胞は正常な細胞に比べて酸性度が高いという性質を利用し、カプセルを構成する高分子と抗がん剤の結合が、がん細胞中で切れて自動的に抗がん剤を放出する設計だ。

ナノマシンの50ナノメートルという大きさも重要な要素だ。正常な組織の血管壁であれば通過できないが、がん細胞などの腫瘍組織は血管壁が未発達なため、ナノマシンでも入り込むことが可能なのだ（図3）。がん細胞では排出の役割を担うリンパ管も未発達なため、一度がん細胞に入り込んだナノマシンは排出されることなく蓄積され、少量の薬剤で効果的な治療を実現するという。

ナノマシンを使えば手術できないような部位でも治療でき、入院も不要だ。また正常な細胞に影響を与える心配もない。「普段の生活や仕事を続けながら治療でき、治療費もより低く抑えられると考えています」と片岡さんは実用化に期待を込める。

図2　水になじむ親水性のポリエチレングリコールと、なじまない疎水性のポリアミノ酸によるブロックコポリマーを水に溶かすと、ポリアミノ酸に結合した抗がん剤が水を避けるように集まり球状を作る。これがナノマシンになる。外側の殻は親水性で水になじむため生体から拒否反応を受けることなく、内側に抗がん剤を包み込んでいる構造となる。このナノマシンの表面にがん細胞を認識する分子をつけて血管内を移動させ、がん細胞に到達すると、未発達な血管壁を通過して抗がん剤を放出する。

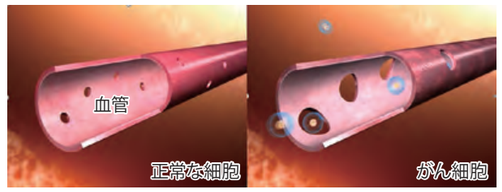


図3　健康な正常組織では、血管壁の穴が小さく50ナノメートルのナノマシンは血管の外へ出ることができない。一方、がん組織は100ナノメートルという粗く大きな穴があり、ナノマシンは血管壁を通り抜けてがん細胞の中に入り込むことができる。

脳内に薬剤送達、世界が注目 mRNA医薬やワクチン開発も

脳神経系疾患向けのナノマシンは、東京大学やCOINS発ベンチャー企業のブレイゾン・セラピューティクス（東京都文京区）を中心に実用化研究を進めている。脳には「血液脳関門」と呼ばれる脳を守るバリアがあるため、脳に十分に薬剤を届けられず、脳神経系疾患の有効な治療法はまだ十分には確立していない。COINSでは薬剤を内包するナノマシンの表面構造を工夫することで、血液脳関門を通り抜けることに成功した。脳内の神経細胞に薬剤を届けられるようになり、革新的な治療、診断につながる成果として世界的に注目されている。

またプロジェクト開始当初から、治療薬やワクチンとして働くナノマシンの研究も手がけてきた。特に注力して

片岡 一則（かたおか かずのり）
川崎市産業振興財団
ナノ医療イノベーションセンター
センター長
2013年よりCOI研究リーダー

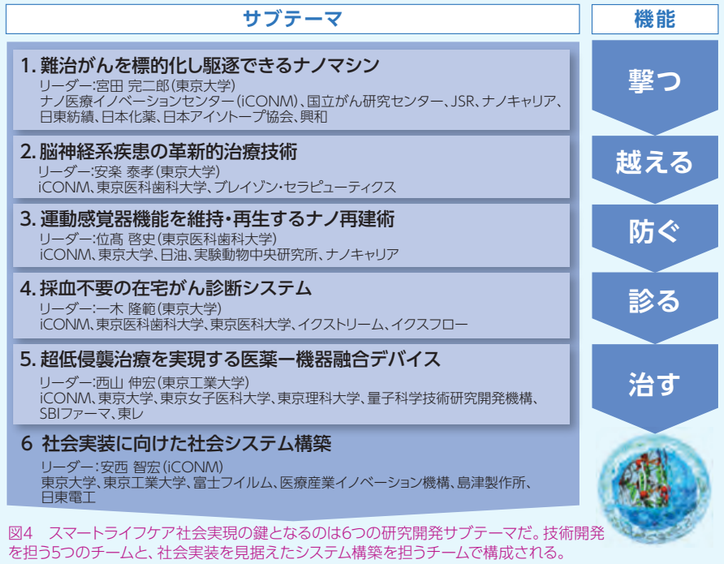


図4　スマートライフケア社会実現の鍵となるのは6つの研究開発サブテーマだ。技術開発を担う5つのチームと、社会実装を見据えたシステム構築を担うチームで構成される。

きたのは、メッセンジャーRNA（mRNA）を内包したナノマシンだ。通常DNA上の遺伝子情報はmRNAにコピーされてたんぱく質を作る。これを応用して、外部からmRNAを投与して目的のたんぱく質ができれば、医薬品として使うことができる。「これまでの研究を基に、新型コロナウイルス感染症の予防ワクチン開発にも取り組んでいます。体内では不安定なmRNAをナノマシンに入れることができれば、目的の細胞に届けられる可能性が高まります」と片岡さんは力強く語る。

このようにCOINSでは実用化に向けていくつものテーマが並行して進んでいる（図4）。他にもナノマシンを膝関節内のみにとどまるように工夫すれば、加齢による歩行障害の根本的な治療につながる可能性がある。また血液中に含まれる配列の短いマイクロRNA（miRNA）の分離、精製から検出までをパッケージ化した「がん診断デバイス」の開発やナノマシンと超音波照射装置などの医療機器を組み合わせ、患者の負担を軽減する治療法の確立にも力を入れる（図5、6）。

目指す未来像を全員で共有 一気通貫の研究支える設備

挑戦的な研究テーマを掲げるプロジェクトでは、異分野融合、異業種連携を進め、連続的にイノベーションを生み出す仕組みづくりが不可欠だ。「COINSの特徴として、一定のルールの下にプロジェクトへの途中からの参加、脱退が比較的自由に行えることが挙げられます。通常の国家プロジェクトでは計画変更が最小限に抑えられがちなのに比べて、新たな試みだったと思います」と木村さんは強調する。

最先端研究では、目標を達成するまでの間に想定外のことや予期せぬことが次々と起こる。従ってその都度、目前の課題に貢献できる人材や技術、知識を世界中から集め、課題が解決したら、また次の課題に貢献できる体制に移行するといった大胆な新陳代謝が不可欠だ（図7）。「目指すべき未来像がしっかりと定まっており、メンバー全員で共有されているからこそ、合理的な見直しや入れ替えができるのです。COINSに参画したことで、自分がどのような形で社会に貢献できるかを真剣に考え、研究テーマが明確化したメンバーもいます」と片岡さん。

イノベーションを生み出し続けるための工夫は施設にも見られる。研究拠点であるナノ医療イノベーションセンターは羽田空港が対岸に見える多摩川沿いに位置し、延べ床面積は9400平方メートルにもおよぶ。地上4階建ての建物は各階ごとに生化学実験エリア、有機合成実験エリアなどの機能別に分かれている。1つの建物内で一気通貫に研究開発できる構造が、プロジェクトを効率的かつ効果的に進める基盤となっている。

参画している大学や研究機関、企業の研究者同士の交流が自然と生まれるよう、建物の中央部には「マグネットエリア」と呼ばれるコミュニケーションスペースが設けられている。所属も分野も異なる研究者が集まり、勉強会も頻繁に行われている。「多様な研究者がオープンな環境で刺激し合い、多くのブレークスルーが生まれれば、実用化が加速します」と片岡さんは笑顔を見せる。

グローバル企業やベンチャーキャピタル経営の経験も豊富な木村さんのリーダーシップで、ベンチャー企業の創設や新規事業の設置にも非常に積極的だ。参画している研究者からは、研究だけでなく、知財や資金調達、法律の専門家とのネットワークができ、マネジメントスキルも身につけられると好評だ。研究以外の学びにもあふれた場となっていることがうかがえる。これらの取り組みがオープンイノベーションのロールモデルとなる先導的・独創的な事例と認められ、21年2月の第3回日本オープンイノベーション大賞・選考委員会特別賞の受賞にもつながった。

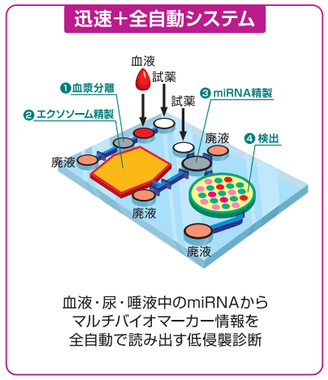


図5　現在開発中の「がん診断デバイス」。血液中のマイクロRNAを検出することで、疾患の発見や病状の把握に役立てることができる。小型で迅速ながん診断が可能なのが特徴だ。今後は血液だけでなく、尿や唾液に含まれるマイクロRNAも検出できるようにすることで、低侵襲診断が可能になる。

市民の意見に耳を傾け 新しい技術を共に作る

体内病院の実現に向けたパートナーは、研究機関や企業だけにとどまらない。これまでにも新しい技術が生まれてから社会に浸透するまでに、多くの時間がかかっていることから、利用者である市民との関係性も重視しているのだ。「体内病院が完成しても、患者が安心して使いたいと思えるものでなければ普及は難しいでしょう。私たちはナノマシンが人に使えるようになるであろう45年までに、社会が体内病院というコンセプトを受け入れている状態になることが重要だと考えています」と片岡さんは考えを明かす。

そこでCOINSでは川崎市や日本科学未来館とも連携し、体内病院構想を市民に紹介して意見を収集する活動にも取り組んでいる。高い期待が寄せられている一方で、新技術への不安やどんな病気であれば使用したいかといった意向も寄せられている。早期発見から治療まで一貫して行うアイデアを紹介したところ、治療法は医師と相談して自分で選びたいから、病気の予兆を教えてもらうだけでよいという意見もあり、片岡さんは驚いたという。

普段社会のニーズに直接触れることの少ない研究者たちにとっても、市民の意見は大きな気づきにつながった。「日本では、新しい技術の受け入れに慎重な反応を示す傾向があります。研究段階で市民の意見に耳を傾け、研究に反映できる仕組みを持っていることは大変心強いです。研究者だけでは誰でも安心して使える新技術を作ることはできません」と木村さんも意義を語る。体内病院がこれまでの医療の在り方や病気に対する考え方を覆す新しい概念であるからこそ、技術を生み出す側と技術を使う側の信頼関係が重要だ。

図6　音響力学的治療法では、ナノマシンを注入し、がん細胞に集積させた後、外部から高密度集束超音波（HIFU）を照射する。活性酸素を発生させることで、がん細胞を効果的に死滅させることができる。放射線とは異なりHIFUは何度でも照射することができるので、がん細胞の根治が期待される。

図7　世界中の研究者が集結し、「体内病院」を実現するため、それぞれの研究テーマに取り組んでいる。COINSで技術やノウハウを習得し、世界各国の研究機関に羽ばたく研究者も多い。

人や技術が活発に出入り 成果生む「発熱型拠点」

13年度に始まったCOINSも、21年度にいよいよ最終年度を迎える。COINS終了後のビジョンを木村さんはこう語る。「45年の体内病院実現に向け、今後も主体的に人材と資金を集める努力は継続しなければなりません。一方で、このような挑戦的な研究開発には国の戦略的コミットメントも不可欠です。これまでに築いた協力関係を継続していきたいですね」。

片岡さんも研究を継続する重要性を強調する。従来の研究プロジェクトは、期限が終われば組織は解散し、また一から出直しとなるスクラップ・アンド・ビルド方式が多く、それまでの蓄積が水の泡となるケースも多かった。「私たちは単に研究開発を継続するだけでは足りないと考えています。人材や技術が活発に出入りし、外に向かって成果や情報を継続的に発信する『発熱型拠点』を目指しています。これまでに得た知見や経験を持つ人材を拠点内に維持し、次に新しい知見が入った時に、迅速かつ効率的に動ける拠点であり続けていきたいのです」と語る。

超高齢社会の日本では人材は貴重な財産だ。世界のロールモデルとなるようなスマートライフケア社会の実現を目指す研究開発拠点として、COINSは成長し続ける。人類の夢をかなえる医療技術を世界に発信する独創的な拠点として、今後のさらなる発展が期待される。

特集2

1億年前のホタルの光を再現 遺伝子の進化を計算科学で検証

大場 裕一（おおば ゆういち）
中部大学 応用生物学部 教授
2017年よりCREST主たる共同研究者

人は古くから光る生物に魅了されてきた。近年では発光メカニズムを解明し、生命科学のさまざまな研究にも活用が進んでいる。しかし、生物がどのようにして発光能力を身につけたのかは不明なままだった。この進化の過程を解明しようと挑んでいるのは、中部大学応用生物学部環境生物科学科の大場裕一教授だ。発光生物の代表格であるホタルの発光に関わる酵素に着目し、遺伝子工学と計算科学を駆使して1億年前のホタルが発していた光を現代に再現した。

明滅でコミュニケーション 研究ツールとしての利用も

幻想的な光を放つホタルは、初夏の風物詩として古くから親しまれてきた（図1）。熱帯から温帯にかけて雨の多い地域に広く分布しており、日本には約50種、世界では約2000種のホタルが生息している。発光色や明滅パターンはさまざまだ。卵の時から光り、成虫になっても光るものは半分程度だ。一般にホタルの発光は個体間コミュニケーションをとるためとされ、成虫であれば求愛行動、幼虫であれば毒があることを敵に警告していると考えられている。

成虫の場合にはホタルの腹部にある発光器で、ルシフェリンと呼ばれる発光物質と酵素のルシフェラーゼが化学反応して光る（図2）。何色に光るホタルでもルシフェリンは世界共通で持っており、ルシフェラーゼが発光色を決めていることがこれまでの研究で明らかになっている。また発光のエネルギー効率がとても良く、熱エネルギーがほとんど出ないため「冷光」と

図1　南西諸島を除く日本、朝鮮半島、中国東北部、東シベリア、サハリン、千島列島と広く分布するヘイケボタル。オスは飛びながらメスを探している時に黄緑色に発光して雌雄間でコミュニケーションを取る。発光パターンには2種類あることが確認されており、北海道では発光間隔が約1秒だが、本州以南では約0.5秒と異なっている。

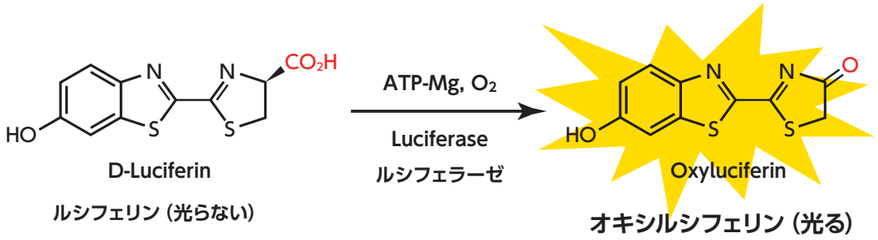


図2　ホタルの発光反応は、ルシフェラーゼという酵素がルシフェリンを酸化する過程で生じるエネルギーの一部が光として放出される現象だ。

もいう。近年では発光のメカニズムを利用した解析ツールが開発され、生命科学の研究にも広く利用されている。発光物質の光の強さや色を自在にコントロールできれば、より使い勝手のいい研究ツールの開発にもつながる。

現在のホタルが当たり前に持っているルシフェラーゼだが、いつどのようにして光る機能を獲得したのかは解明されていない。中部大学応用生物学部環境生物科学科の大場裕一教授は子どもの頃から昆虫好きで、大学生の時に発光生物の研究を始めて以来、ミミズ、キノコ、魚と光る生き物全てを研究対象としてきた。生物発光は両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類などでは見られないが、魚類や菌類では普通に見られる現象だという。「発光機能の獲得は、それぞれの種が進化する中で独立に起こったと考えられています。生物全体で考えれば何度も起こっているのです。昆虫のホタルでその進化の過程を解明することは、学術的に非常に興味深いテーマです」と研究の動機を語る。

モデル生物によく似た配列 異なる役割担う酵素が進化

ルシフェラーゼの起源を求めて、大場さんは光らない昆虫の遺伝子からルシフェラーゼの塩基配列によく似た遺伝子を探し始めた。そのひとつが、2000年代初めにDNAの全塩基配列を解読されていたモデル生物のショウジョウバエだ。DNAを調べたところ、ホタルのルシフェラーゼの遺伝情報とよく似た塩基配列が見つかった。発見当時は機能が不明だったが、脂肪酸の代謝に関わる脂肪酸アシルCoA合成酵素（ACS）をつくる遺伝子で、光る機能とは全く異なる役割を担っているとわかった。

大場さんは当時をこう振り返る。「この酵素のままでは当然光りませんが、かなり近い配列を持っていました。ACSが進化してルシフェラーゼの起源になった可能性は高いと思いました。ACSのアミノ酸を改変して、ルシフェリンが光るようになるか試してみました」。ACSは約550個のアミノ酸が連なってできたたんぱく質だ。1つずつ別のアミノ酸に変えていくとすると、膨大な実験を行わなければならない。アミノ酸の一部が変わってルシフェリンが光るようになったのならば、変化するのはルシフェリンと結合する部位だと考えた。

ルシフェリンとルシフェラーゼが結合したときの立体構造から、ACSの変換候補のアミノ酸を7つに絞った。さらに7つのうち4つはルシフェラーゼと同じアミノ酸だったため、残った3つが最終候補となった。実際にACSのアミノ酸を1つずつ変えていったところ、大場さんの予想通り光ったのだ。現在のホタルに比べれば極めて弱い光だったが、大場さんはルシフェラーゼの起原がACSであることを証明した。

独学で先祖推定も確証持てず 「餅は餅屋」専門家に協力依頼

生物が持つ遺伝子はアデニン、グアニン、チミン、シトシンの4つの塩基によって記されている。生物の遺伝子はランダムに変異が起こり、塩基配列は時間とともに変化していく。そのため2種類の生物の塩基配列を比較すると、その差異から両者がいつ分岐して、それぞれの種へと進化していったのかを知ることができる。

大場さんも現存する複数種のホタルの遺伝子配列を利用して、ACSからルシフェラーゼを生産するに至る遺伝子進化の過程を解明しようと試みた。「情報生物学を独学で学び、自分なりに先祖を推定してみたものの、得られた結果が正しいのか確証が持てませんでした。餅は餅屋のことわざの通り、先祖推定の専門家との共同研究が必要だと痛感しました」と当時を振り返る。面識はなかったが、論文を頼りに長浜バイオ大学フロンティアバイオサイエンス学科の白井剛教授に思い切って協力依頼のメールを送った。

名古屋大学で情報生物学を学んだ白井さんは、たんぱく質の構造解析に取り組む一方で、アナゴの粘膜に含まれるガレクチンというたんぱく質の先祖遺伝子推定などにも取り組んでいた。「先祖遺伝子の推定は科学的には重要な研究ですが、一般の方々には意義が伝わりにくいと感じていました。大場さんの研究はホタルがなぜ光るようになったのかという明確でわかりやすいものでしたから、広く訴える力があると感じました」と話を聞いた時の印象を語る。白井さんはすぐに大場さんからの依頼を受けることに決め、10年ほど前から共同研究が始まった。

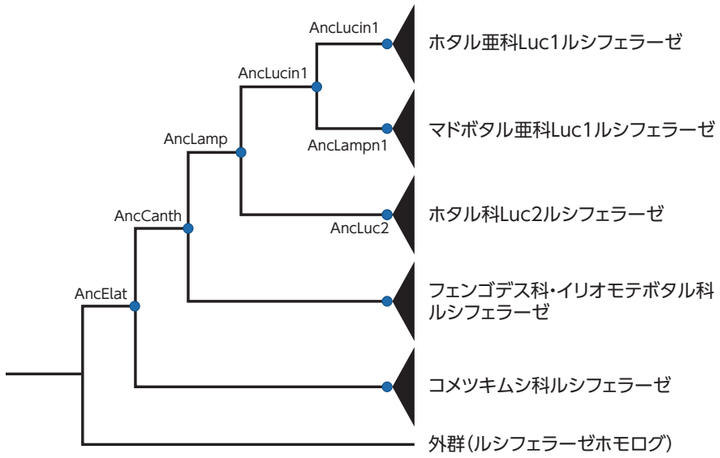


図3　大場さんたちが作成したホタルとその仲間についての系統樹の略図。
白井さんは青色で示した7カ所の分岐点で、ルシフェラーゼの先祖遺伝子を推定した。

参考画像:ミャンマーから発見された約1億年前のホタルの琥珀化石
尾端に発光器があるのがわかるが、当然ながらその発光の色は化石には残っていない。
（画像提供:モスクワ昆虫センター・カザンチェフ博士）

「もっともらしさ」積み重ね 分子系統樹から先祖を推定

白井さんが大場さんに提案した先祖推定の手法の1つが「最尤法（さいゆう）」だ。遺伝子配列からいつ種が分岐したかを表す分子系統樹を基に、過去の生物が持っていた遺伝子を推定していく。最尤法そのものは「最ももっともらしいこと」を統計学の計算から導く手法だ。例えば、結果とその前段階を見比べた時、なるべくしてなった結果であれば尤度（ゆうど）が高いといい、意外な結果だという場合には尤度が低いということになる。

先祖推定の最尤法ではこの尤度が高い条件を積み重ねて、何世代も前の配列を推定していく。「現在に至るまでに多くの種が生まれては淘汰されているので、現存している種の情報のみから、過去の配列を100％正確に推定するのは不可能です。しかし分子系統樹が詳しくなればなるほど、より正確な推定もできるようになります」と白井さんは先祖推定の難しさを説明する。

そこで、ホタルの発光を研究している鹿児島大学理工学域理学系の加藤太一郎助教の協力も得て、できるだけ詳しい分子系統樹の作成に取り掛かった。約30種類のホタルに加え、一般的にホタルと呼ばれるホタル科の近縁に当たるオオメボタル科、コメツキムシ科、ホタルモドキ科なども集めて解析し、系統樹に反映した。幸運なことに日本にはほぼすべての亜科のホタルが分布していたため、地域的にはほぼ日本に限定されていながら、種のバリエーションは均等かつ十分になったという。

さらに、大場さんは基礎生物学研究所や米国マサチューセッツ工科大学と行った共同研究で、日本産のヘイケボタルとアメリカ産のフォティヌス・ピラリスというホタルの全ゲノムを解読した。生息域がかなり離れており、約1億500万年前に分岐したとされる両種がLuc1、Luc2という2種類のルシフェラーゼの遺伝子を共通して持っていることを明らかにした。Luc1は幼虫と成虫の発光器で使われ、Luc2は卵とさなぎの体全体に発現しており、それぞれ使い分けられていることもわかった。

ホタル科でも比較的遠縁の2種に共通する性質ならば、多くの種が同様に2種類のルシフェラーゼを持っている可能性が高い。大場さんたちはLuc1、Luc2の遺伝情報も加味し、詳細な分子系統樹を作成した（図3）。白井さんは系統樹を基にホタルが出現する前の1億2000万年前までさかのぼって、7カ所の分岐点におけるルシフェラーゼの先祖遺伝子を推定することに成功した。

長年の夢がかなった緑色の光 古代の1シーンがよみがえる

白井さんが推定した1億年前の塩基配列を基に、大場さんは化学合成でDNAを再現した。大腸菌に合成したDNAを組み込んで先祖種のルシフェラーゼを作り出し、ルシフェリンと反応させたところ、深い緑色に光った（図4）。「この光は恐竜が闊歩（かっぽ）していた白亜紀にホタルの先祖が放っていた光だと思うと、長年の夢がかなって本当にうれしかったです」と大場さんは当時の感動を語る。

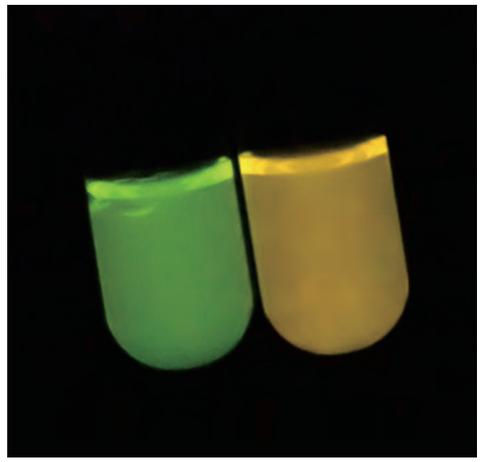


図4　試験管内で再現したホタルの光。現在のゲンジボタルの発光色（右）と先祖種のホタルの発光色（左）を比べると、先祖種のホタルの光は緑色が濃いことがわかる。

光るかどうか最後まで心配だったという大場さんだが、緑色に光るのは想定内だったと打ち明ける。「緑色は夜行性動物にとって、一番見えやすい色なのです。あえて目立つように光り、自分はまずい、毒があるとアピールしていたのだと思います」と理由を説明する。その後も各系統の分岐点で推定した塩基配列から、ホタル出現以前は赤色や黄色の微弱な光を放っていたこと、ホタル出現以降は緑色から、黄緑色、黄色、橙色と発光色が進化してきたことを次々に明らかにしていった（図5）。

今回の推定には用いられなかったホタルの遺伝情報の解読が現在も続いている。「分子系統樹が詳細になるほど、推定の精度は高くなりますから、解読できた遺伝情報は順次加えています。今回明らかにした7カ所の分岐点にとどまらず、多くの先祖遺伝子を推定して、ルシフェラーゼの進化をより詳しく調べたいですね」と大場さんは今後の展望を語る。詳細な進化の過程が明らかになれば、実際には起こらなかった進化をシミュレーションできるようにもなるだろう。さらには、これまでにもアミノ酸をランダムに変えることでさまざまな色を発する発光試薬が開発されてきたが、進化を模倣した合理的な試薬デザインへの応用も期待できる。

白井さんも大場さんとの共同研究に大きな手応えを感じたという。「多くの人に先祖推定の意義や有効性が伝わりました。最尤法は科学的に歴史をさかのぼり、再現や検証ができる強力なツールです。他の生物の進化の過程も解明していきたいです」と力強く語った。

これまでは化石でしか見ることのできなかった古代の生物。今回の成果はほんの一部ではあるものの、カラーで古代の1シーンをよみがえらせることに成功したといえるだろう。遺伝子工学と計算科学の融合による進化の検証はまだ始まったばかりだ。次なる検証結果に期待が高まる。

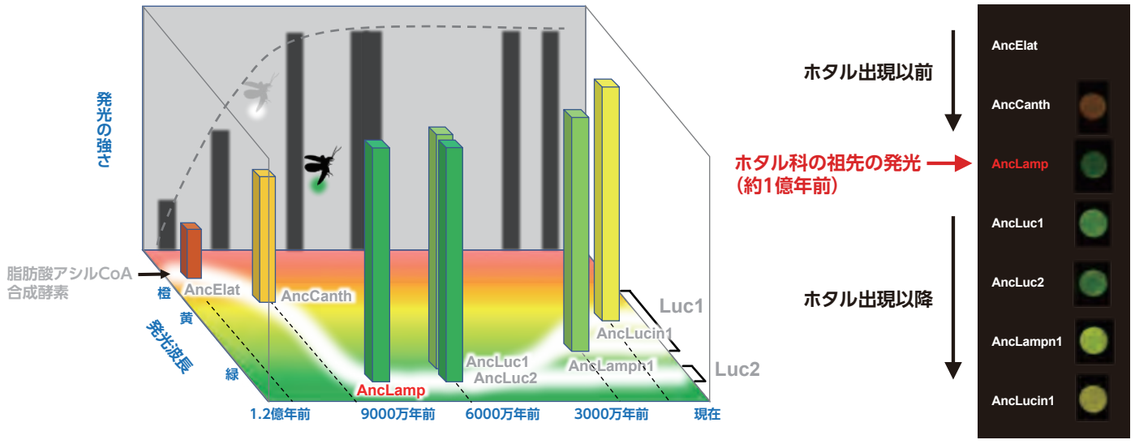
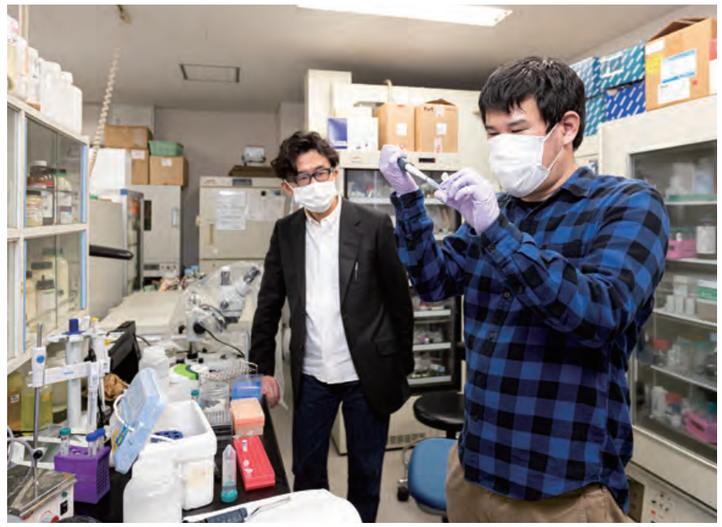


図5　地球上にホタルが現れる1億年より前に、その先祖は赤色に弱く発光するようになっていたが、約1億年前に最初のホタルが現れたときには強く緑色に発光するような進化が起こり、さらにさまざまな発光色を持つホタルに分かれて進化していったと考えられる。



研究室でホタルの光を再現する様子

世界を変える STORY vol.9 ナノブリッジ・セミコンダクター

書き換え可能な半導体を量産 小型で省電力、放射線に耐える

多様化する社会のニーズに対応するため、開発者による書き換えが可能な汎用性の高い半導体の需要が高まっている。こうした需要に応え、回路のスイッチ部分に金属原子を使った半導体の量産に挑むのはナノブリッジ・セミコンダクター（茨城県つくば市）だ。小型で電力消費を抑え、放射線にも耐えるという特徴を持つ画期的な製品が、世界のICT研究開発を加速する。

自由度が高いFPGA IoTやAI活用で注目

モノのインターネットといわれるIoTが発達し、手元の端末を操作すれば望んだ情報が瞬時に手に入り、遠隔からも機器を操作できる時代になりつつある。この便利さは莫大な量の情報を瞬時に処理する集積回路(IC)の大容量化、高度化によって支えられている。昨今、特に注目を集めているICが「FPGA」だ(図1)。FPGAはユーザーが何度でも自由に書き換えられ、仕様変更に伴う作り直しや高価な専用品を購入する必要はない。開発リスクも減り、製造期間が短縮できる。現在は放送局用の高精細カメラや携帯電話の基地局などの利用にとどまるが、インフラを支えるデバイスとして期待が高まっている。

一方で多くのFPGAでは、回路情報を記憶するために電源が必要で、チップサイズも大きいという欠点があった。そこで金属原子を動かすことで配線をスイッチングする「原子スイッチ」技術を使ったFPGAを開発したのが、ナノブリッジ・セミコンダクター(NBS)だ。「同程度の処理能力を持つFPGAと比べ、小型で低消費電力を実現しました」とNBSの杉林直彦代表取締役社長は語る。

銅のスイッチで回路構築 電力効率が約10倍に向上

原子スイッチは青野正和博士がCRESTで研究を重ね、2001年に原理を実証した技術だ。固体電解質電極と金属電極の間に、金属でできたナノ(10億分の1)メートルサイズの橋「ナノブリッジ」を作ったり、消したりしてスイッチを制御する(図2)。「原子スイッチを集積化したいと相談を受けたのが、開発のきっかけです」と振り返るのはNBSの阪本利司取締役技術責任者だ。00年にSORSTに採択され実用化研究が始まった当初は、電源供給なしで情報を保持できる不揮発性メモリー素子として、原子スイッチを応用しようと考えていた。しかしFPGAの小型化や信頼性向上を目指し、原子スイッチをFPGA内に作り込むことにした。半導体の配線として使われ始めていた銅を使用し、11年に金属原子移動型スイッチを利用したナノブリッジ- FPGA(NB-FPGA)の試作に成功した。

14年から始まったCRESTでは、記憶を保持するのに電力が必要な半導体メモリーの「SRAM」をすべて原子スイッチに置き換えることを目指した。その結果、従来型のFPGAの約3分の1と小型化し、電力効率が約10倍に向上した。SRAMの4分の1程度に相当する部分を原子スイッチに置き換えたものでは品質が安定し、サンプル出荷できるまでになった。「1990年代に始まった基礎研究が、いくつものJSTのプロジェクトを経てようやく花開きました」と阪本さんは感慨深げに語る。現在はすべてを原子スイッチに置き換えた製品の開発に取り組んでいる。「試作は成功しているので、量産に向けた技術開発を行っています」と阪本さんは次なる課題を見据える。

スイッチ技術	SRAM+トランジスタ	Flash	アンチフューズ	ナノブリッジ
信頼化技術	多重化・多数決論理	浮遊ノード(絶縁分離)	金属架橋(絶縁破壊)	金属架橋(電気化学反応)
Technology	7ナノメートル	28ナノメートル	150ナノメートル	28ナノメートル
大規模化	○	△	×	○
周辺回路	○	△	△	○
書換え	○	○	×	○
放射線耐性	△	△	○	○
不揮発性	×	○	○	○

図1　NB-FPGAと高信頼性FPGAの比較表。表の左から2列目にあるのは現在主流のFPGAだ。SRAMスイッチを使うタイプでは電源投入時に、毎回FPGAの内容を書き込む必要がある。それより右のタイプは、NB-FPGAを含めて不揮発性のスイッチなので、電源を切断しても再書き込みの必要がない。

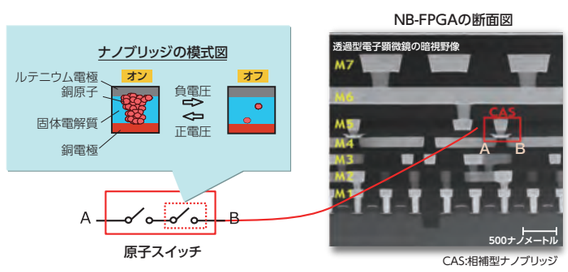


図2　ナノブリッジの模式図(左)とNB-FPGAの断面図(右)
原子スイッチは電極間が10ナノメートル程度になるように設計した回路に電圧をかけ、2つの電極間に金属の橋を作ったり消したりすることで、オンオフを制御する仕組みだ。NB-FPGAはポリマー固体電解質を活性な銅電極と不活性なルテニウム電極で挟んだ構造をしている。半導体スイッチに比べて負荷容量が小さく、オン、オフの抵抗差が高いので、半導体のスイッチと半導体メモリーを両方書き換えることができる。NB-FPGAの断面を見ると、7層の銅配線層を用い、4層と5層の間にナノブリッジが形成されていることがわかる。

高性能も需要は伸び悩み 宇宙での実証実験に活路

開発は順調に進み、17年にはサンプル出荷までこぎ着けたが、需要は伸び悩んでいた。まずは使ってもらうところからだと、関係者に話して回っていた時に紹介されたのが宇宙航空研究開発機構(JAXA)の「革新的衛星技術実証プログラム」だった。

従来のFPGAは放射線の影響を受けると予測できないエラーが起こるため、宇宙空間では利用できなかった。「NB-FPGAは耐放射性が特徴です。金属を使っているので放射線の影響を受けにくく、素子自身のエラー発生率も大幅に下がります。打ち上げ後に不測の事態が生じても、回路を変更できます。宇宙での利用に向いていると思い、応募しました」と杉林さん。NB-FPGAをカメラに組み込み、宇宙空間での実証実験に活路を求めた。高い性能が求められる人工衛星でNB-FPGAの性能を実証し、従来のFPGAからNB-FPGAへの置き換えが進むと期待される。

優れた技術生かしたい 適材適所の陣容で船出

ようやく実用化が見えた頃、当時在籍していた日本電気(NEC)の半導体部門が閉じることになった。「このまま私たちが実用化を諦めれば、この優れた技術が埋もれてしまうと思いました。なんとか社会で生かしたいと、19年に起業に踏み切りました」とNBSの多田宗弘取締役副社長は当時を振り返る。NECでは杉林さんが事業化、阪本さんは技術開発、多田さんは開発製造をそれぞれ担当していたが、NBSでも体制をそのまま引き継いだ。

適材適所の陣容で船出できたのは幸いだったが、ベンチャーを成功に導くには高い研究開発力と資金調達力も重要だと杉林さんは強調する。「研究開発で次のビジネスを模索するのと同時に、資金が途切れないよう、必要なときに必要なだけ調達しなければなりません」。市場のニーズに合わせて、性能が一段階落ちても売れるものは売るという冷静な経営判断も必要だ。「困っていることを素直に口に出してみることも大切かもしれません。思った以上に多くの人が手を貸し、応援してくれました」と阪本さんは付け加える。

NB-FPGAは、従来の半導体製造ラインを利用できる製法を取り入れ、導入のハードルを下げてきた。「原子スイッチをチップ上に作り込むためのマスク技術なども、従来技術と同じです。今ある装置を使って、従来の半導体にはない電解質層などをいかにして作り込むかが課題です」と多田さんは話す。

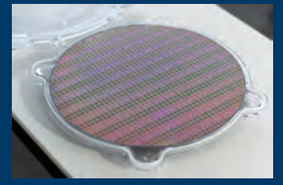
現在は国内の半導体メーカーと協力し、規格の65ナノメートルサイズで製造しているが、通信分野などで広く普及するためには28ナノメートルサイズまで微細化が必要だ。「日本にはこのサイズを作れる装置がないので、海外企業に製造を依頼しています。コストや品質などの調整も進めており、量産体制を整えたいです」と目標を見据える。NBSが目指す理想のNB-FPGAが人工衛星や通信分野、さらには自動車や医療といった幅広い分野で活用される未来が、すぐそこまで来ている。

HISTORY

2001年 CREST「人工ナノ構造の機能探索」(1995～2000年)の成果として青野正和博士(理化学研究所、当時)が、「原子スイッチ」の原理を実証。

2011年 SORST「新しい量子効果スイッチの機能素子化」(00～03年)などでの実用化研究を経て、NECが「NB-FPGA」の試作に成功。

2017年 CREST「ビアスイッチの実現によるアルゴリズム・処理機構融合型コンピューティングの創出」(14～20年)の成果として、NECが従来比1/3のチップサイズ、10倍の電力効率を実現した「NB-FPGA」のサンプル出荷開始。



2019年 ナノブリッジ・セミコンダクターを設立。宇宙空間でNB-FPGAの性能を実証。

2021年 FPGAの一般販売を目指し、量産化研究中。

実績を積み重ねながら、理想のNB-FPGAの実現を目指していきます。製品の性能に加え、企業としての安定性や信頼性もNB-FPGAの普及には重要だと考えています。

研究成果

戦略的創造研究推進事業CREST
研究領域「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」
研究課題「細胞外微粒子の1粒子解析技術の開発を基盤とした高次生命科学の新展開」

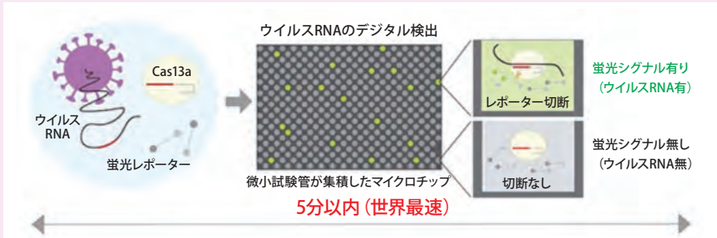
新型コロナウイルスをわずか5分で検出 高感度で高精度な新しい診断技術を開発

世界中で猛威を振るう新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に由来するRNAを1分子レベルで識別し、5分以内で検出できる革新的な技術が誕生しました。開発に携わったのは理化学研究所開拓研究本部の渡邉力也主任研究員らの研究グループです。

SATORI（サトリ）法と名付けられたこの手法は、「マイクロチップを利用した酵素反応の1分子検出技術」と「核酸切断酵素CRISPR-Cas13a（クリスパー・キャス）に関する先進技術」を組み合わせたものです。特定のRNA配列を認識するCas13aと蛍光レポーターの混合液をバイオセンサーとして利用し、標的ウイルスRNAの有無を迅速かつ高感度、高精度で検出します。

新型コロナウイルス感染症の診断法として主流のPCR検査は検出に時間がかかり、抗原検査は感度が低いという問題点があります。SATORI法はこれらを解決できランニングコストも低いため、次世代の感染症診断の主流となる可能性があります。また、疾患バイオマーカーの検出にも活用できるため、がんなどの基礎疾患の早期診断技術の開発など、多様な応用が期待されます。

SATORI法の技術は既に特許出願を行っており、研究グループは企業とさらに共同開発を進め、2022年度中の臨床試験開始を目指しています。



核酸切断酵素Cas13aと蛍光レポーター、検体のウイルスRNAを混ぜると、特異的にウイルスRNAとCas13aの複合体が形成され、Cas13aの酵素活性によって蛍光レポーターが切断される。これをマイクロチップアレイに小分けにして封入すると、ウイルスRNAが存在する微小試験管だけ蛍光シグナルが1分以内に上昇する。シグナル有の微小試験管の個数をカウントすることで、サンプル中のウイルスRNAの個数が算出できる。

研究成果

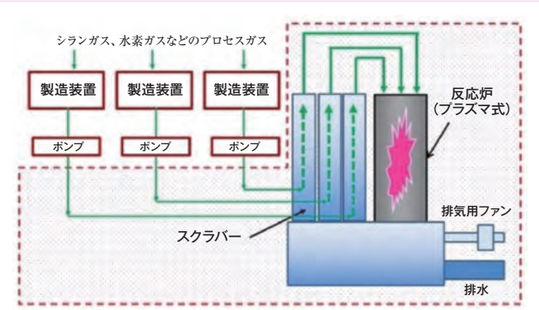
研究成果最適支援プログラム（A-STEP）企業主導フェーズ NexTEP-Aタイプ
開発課題「減圧プラズマによる高効率除害装置」

危険なガスを減圧プラズマで無害化 効率的な電子デバイス製造を実現

半導体やフラットパネルディスプレイ、太陽電池などを製造するエレクトロニクス電子産業では、シランガスや水素ガスなど毒性や可燃性を持った危険なガスを使用する必要があります。これらのガスを安全に無害化するために、現在1000度以上に加熱し分解する熱酸化反応が主に利用されていますが、従来の手法ではガスの加熱に膨大なエネルギーを消費してしまいます。

この問題を解決するため、カンケンテクノ株式会社（京都府長岡京市）は東京大学大学院工学系研究科の一木隆範教授の研究成果に基づいて、低エネルギーでガスを無害化する装置の開発を進めてきました。開発チームは可燃性ガスの爆発下限界が圧力によって決まることに着目し、希釈に必要なガス量を削減できる圧力条件を模索しました。そして、真空ポンプを用いて内部を10キロパスカル（約0.1気圧）程度まで減圧することで爆発下限界を上げ、急激な化学反応を防ぐ新しい除害装置の製作に成功しました。また、アークプラズマを減圧状態でも安定して発生させられる条件を把握し、これを熱源とする無害化処理を実現しました。

この開発成果によってガスの無害化に必要な希釈用の窒素ガスを大幅に削減するとともに、処理装置に流入するガスの総量も減らせることから、効率的な排ガス処理が実現します。開発した手法は処理条件を最適化すればさまざまな可燃性ガスに適用できるため、多様な製造装置への応用も期待されます。



製造装置のポンプ出口から排ガス処理装置内までを真空ポンプにより減圧することで、配管内の可燃性ガスの爆発下限界を上げた。赤点線内が0.1～10キロパスカル程度の減圧状態に保たれている。

研究成果

戦略的創造研究推進事業さきがけ
研究領域「理論・実験・計算科学とデータ科学が連携・融合した先進的マテリアルズインフォマティクスのための基盤技術の構築」
研究課題「材料開発に特化した高精度ホワイトボックス型機械学習手法の開発と、そのスピン熱電材料開発への応用」

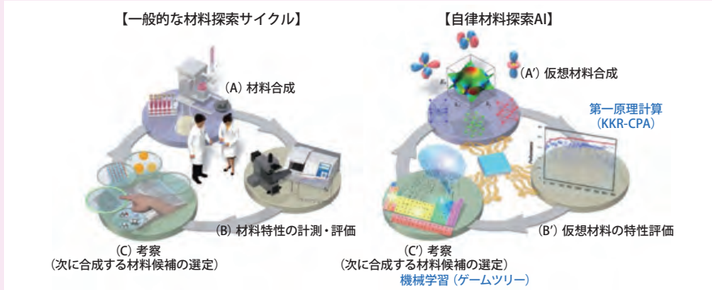
自律成長する材料探索AIが新物質発見 常識を超える高磁化合金の合成に成功

新規材料の探索は、まず材料を合成して特性を計測、評価し、考察によって次に合成する材料候補を選び、再び材料を合成するというサイクルで行われるのが一般的です（図左）。このサイクルによって開発者が知見を獲得し、より特性が優れた材料の発見に至ります。しかし、近年開発が求められる高機能材料は構造が複雑で、次第に探索が難しくなってきています。

産業技術総合研究所の岩崎悠真特定集中研究専門員（現 物質・材料研究機構主任研究員）らは、自律的に成長しつつ新たな材料を探索する人工知能（自律材料探索AI）を開発しました。このAIは材料の合成、評価、考察をコンピューター内で仮想的に実行する繰り返しによって知見を蓄えていきます（図右）。

そこでこのAIを用い、磁化の大きな磁性合金材料の探索を実行した結果、鉄コバルト（FeCo）合金に少量のイリジウム（Ir）や白金（Pt）を添加すると、性能の上限（スレーター・ポーリング限界）として知られる$Fe_{0.75}Co_{0.25}$合金を超える磁化を持つことを見いだしました。また、この合金を実際に合成することに成功し、特性についてのメカニズムも解明しました。

この技術はさまざまな材料系の探索に応用できるため、材料開発全般の効率化や加速化が実現します。また、従来の常識では考えられなかった奇抜な新規材料を研究者に提示し、科学そのものの深化にも寄与が見込まれます。



一般的な材料探索サイクル（左）と自律材料探索AI（右）の比較

話題

未来社会創造事業（探索加速型）「世界一の安全・安心社会の実現」領域 本格研究
研究開発課題「香りの機能拡張によるヒューメインな社会の実現」

「香り」の活用で、未来社会を豊かに ～香り4.0研究会　報告書を公開～

私たちの生活に密接に関わっている「香り」。香りは、メカニズムの解明が進み、効果に関する科学的根拠が明らかになることでさらなる活用への可能性を秘めています。そんな香りの研究の成果を広く展開し、香りを活用したサービスが社会に浸透することを目指して、JST未来創造研究開発推進部と「科学と社会」推進部が連携して、2020年に「香り4.0研究会」を立ち上げました。香り4.0とは香りの活用のこれまでとこれからを俯瞰し、その変遷を香り1.0、2.0…と定義していったときの、次なる香りの活用のフェーズを香り4.0としています。

これまでに計4回の会合を開催し、香りの解明を進める研究者と、香りを活用した製品やサービスを担う企業の担当者が集って議論し、さまざまな香り活用のアイデアを生み出しています。今年4月にはこれまでの研究会の内容をまとめた報告書を公開しました。報告書には、嗅覚や香り研究の最新の状況や香りを活用したビジネス事例、ディスカッションで生み出された香り活用のアイデアやそれらのアイデアを領域として示したマップが掲載されています。

アイデアには「香りのアルバムセラピー」や「香りの健康診断」など、さまざまな分野での活用の可能性が現れています。香りを活用した安全安心な社会の実現に向けて、企業、大学、研究機関などで働く研究者の方々、商品やサービスの企画、開発に携わられている方々との連携がさらに広がることを期待しています。

香り4.0研究会2020REPORT
https://www.jst.go.jp/mirai/jp/uploads/JPMJMI19D1_kaori2020report.pdf

戦略的創造研究推進事業さきがけ
緻密な生育管理を実現する「未来栽培」のための植物の三次元構造復元と植物ライフログの構築

Profile

広島県出身。2014年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科博士後期課程修了。博士（工学）。日本学術振興会特別研究員、フランス国立情報学自動制御研究所（INRIA）客員研究員、大阪大学産業科学研究所助教を経て、20年より現職。17年よりさきがけ研究者。

楽しむ気持ちが羅針盤

Okura Fumio
大倉 史生
大阪大学 大学院情報科学研究科
准教授

Q1. 研究者を志した理由は？
A1. 大学で興味のある分野と出合う

幼稚園の頃から科学への関心が高く、生物や物理のテレビ番組を眺めていた記憶があります。「わからないこと」が面白かったのでしょう。10代の頃は暗記が苦手で勉強嫌いになっていましたが、大学2年生の時、ふとしたきっかけで一番前の席で講義を受けてみたところ、案外面白く感じました。

特に興味を持ったのがバーチャルリアリティーとコンピュータービジョンです。奈良先端科学技術大学院大学にこの分野を専門とする先生がいることを知り、居ても立ってもいられず、3年生の時に試験を受けて学部を卒業しないまま、修士課程に進みました。研究が楽しくて続けていたら、縁があって大阪大学の八木康史先生の研究室に入り、農業への応用に研究が広がりました。

Q2.現在の研究内容は？
A2.植物の二次元画像から三次元構造を再現

さまざまな方向から撮影した植物の二次元画像を元に、隠れた部分も含めた枝や葉の三次元構造を再現したり、今後の成長予測モデルを構築したりしています。きっかけはワインに関する研究会に参加したことです。ベテラン生産者がブドウの枝の剪定（せんてい）について話しているのを聞き、専門家だけが持つ高度な技術を人工知能で再現できたら面白いだろうと思いました。研究すればするほど難しさを実感していますが、その分やりがいがあります。

さきがけに採択されてからは、農学や植物学の先生とも連携しています。異分野の専門知識を教わる中で、独学では網羅できなかった植物の特性を知り、世界が広がりました。逆に農業の研究に人工知能を取り入れたい先生には、私から助言することもあり、良い連携が生まれています。

二次元画像から茎や枝分かれ、葉がどこにあるかを読み取る（左、中）。それぞれが空間のどこに位置するかを推定する（右）。深層学習を利用し、見えない位置の葉も含めた三次元構造を再現する。

Q3.今後取り組みたいことは？
A3.異分野と連携して面白い研究を

現在取り組んでいる研究が面白いので、さきがけ終了後も続けていきます。いずれは農学とコンピュータービジョンが融合した新しい学術分野を確立したいですね。情報系の研究者が異分野と連携し、問題に合った解析手法を提案できれば、多くの課題について解決の糸口がつかめるのではないかと思います。将来は植物に限らずさまざまな分野の人も巻き込んで、何か面白い研究をしたいです。

自分が楽しいと思える研究に取り組めて、本当に幸せです。若い人にはあまり先のことを考え過ぎず、いま興味のあるもの、楽しいことに目を向け、その気持ちを羅針盤に研究を進めてほしいですね。

リサイクル適性Ⓐ
この印刷物は、印刷用の紙へリサイクルできます。
R70 古紙パルプ配合率70%再生紙を使用

JSTnews
June 2021

発行日／令和3年6月4日
編集発行／国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）総務部広報課
〒102-8666 東京都千代田区四番町5-3サイエンスプラザ
電話／03-5214-8404　FAX／03-5214-8432
E-mail／jstnews@jst.go.jp　JSTnews／https://www.jst.go.jp/pr/jst-news/
最新号・バックナンバー