

身体運動と言語を統一した人間・機械コミュニケーションの成立

なかむら よしひこ
中村 仁彦

(東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授)

【研究の概要等】

ロボットテクノロジー (RT) の進展はマン・マシーン・システムのあり方を根本から変えようとしている。人間と形態的に相似なヒューマノイドロボットは、RT のハードウェア技術の進展によるものであるが、これによって人間と機械の関係は、静的で、硬直的で、無味乾燥的で表層的な関係から、直感や感性にもはたらきかける深く柔軟な関係へと変化しようとしている。またRT から生まれた力学計算や運動解析の技術は、人間の行動を観察・解析・計算することで、コンピュータが人間の身体感覚を推定する手段を与えようとしている。これらによって機械、すなわちコンピュータやロボットが、人間の行動パターンや身体感覚を推定しながら、身振りや自然言語でコミュニケーションするマン・マシーン・インタフェイスが生まれる可能性が見えてきた。本研究は、身体運動と言語を統一した人間・機械コミュニケーションを成立させることによって

(A) 機械知能の根本問題を解明すること、
(B) ロボットの知能化の基盤技術を与えること、
(C) 人間に関する高度情報処理の原理を解明すること、
(D) 脳科学の「こころ」の問題へ、身体と言語からの研究法を与えること
を目的としている。

【当該研究から期待される成果】

自然言語から身体運動を連想することによって、身振りを交えて自然に言語で会話する機械が生まれる。また人間の行動を言語で解釈しながら、言語的な連想を広げ行動する機械が可能になる。これらをヒューマノイドロボットに実装し、自然言語と身体感覚をもたせることによって、普通の人々が日常生活において直感的にロボットと関わることをできるシステムを構築する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ T. Inamura, Y. Nakamura and I. Toshima: "Embodied Symbol Emergence based on Mimesis Theory," Intern. J. of Robotics Research, vol.23, no.4/5, pp.363-378, 2004.
- ・ Y. Nakamura, K. Yamane, Y. Fujita, and I. Suzuki: "Somatosensory Computation for Man-Machine Interface from Motion Capture Data and Musculoskeletal Human Model," IEEE Trans. on Robotics, vol.21, no.1, pp.58-66, 2005.
- ・ 中村仁彦: "ロボットの脳を創る", 岩波講座 物理の世界, 岩波書店, 2003.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

156,200,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.ynl.t.u-tokyo.ac.jp/>

遠隔操作アンドロイドによる存在感の研究

いしぐろ ひろし
石黒 浩

(大阪大学・大学院工学研究科・教授)

【研究の概要等】

本研究では、申請者と酷似した遠隔操作型アンドロイドであるジェミノイドを用いた存在感の認知科学的研究を展開する。

人間らしい姿形や動きを持つアンドロイドの関わりにおいて、人々は人間同様に対話ができると期待する。しかしながら、対話技術や人工知能技術には限界があり、人間らしく対話させることは難しい。この問題を遠隔操作によって解決したのがジェミノイドである。ジェミノイドでは、必要に応じて声や動作を送ることにより、オペレータがジェミノイドの体を通して、遠隔地の人々と長時間対話することができる。そして、この遠隔操作によって、本人が遠隔地に存在する感覚さえも再現することができ、その研究も、従来のアンドロイドにおける人間らしさの研究から、人間の存在感への研究へと発展している。

本研究では、このジェミノイドを用いた存在感に関して、ジェミノイドシステムの改良開発、認知科学的手法および脳科学的手法による存在感の研究、存在感を表現する最小限のロボットメディアの研究開発に取り組む。そしてこのような研究を通じて、存在感を持ちながら人間と関わるロボットの設計方法を導く。

【当該研究から期待される成果】

本研究では、認知科学において、アンドロイドを用いた新しい方法論をもたらすものである。すなわち、特定の状況において人間と見なせるアンドロイドと、認知科学的、脳科学的手法による評価を組み合わせことで、人間同士または人間とロボットの関わりにおける人間の性質を理解できると期待する。

一方、ジェミノイドの開発そのものは、人間の存在そのものを遠隔地に送り込むという、従来にない通信手段を提供するものでもある。無論、必ずしも人間に酷似した身体が必要となるわけではない。ジェミノイドを用いた認知科学的研究を通して、そのエッセンスを見極め、最終的には必要最小限のシステムを設計・開発できると期待する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hiroshi Ishiguro, Scientific issues concerning androids, International Journal of Robotics Research (Impact Factor 2005: 1.127), Vol. 26, No. 1, pp. 105-117, 2007.
- 石黒浩, アンドロイドサイエンス 人間を知るためのロボット研究, 毎日コミュニケーションズ, 2007.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

161,700,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.ed.ams.eng.osaka-u.ac.jp/research/0012/>

意識・内省・読心－認知的メタプロセスの発生と機能

ふじた かずお
藤田 和生

(京都大学・大学院文学研究科・教授)

【研究の概要等】

本研究では、自己理解が他者理解のための前提であるという仮説に立ち、意識や内省と呼ばれる自身の心の内部への能動的アクセス（認知的メタプロセス）の発生過程を、非言語的手法を用いて、広範な種比較と発達比較により実証的に検討し、それを通じて、読心あるいは心の理論などと呼ばれる他者理解のメカニズムを明らかにする。具体的には、メタ記憶（記憶に関する記憶）と情報希求行動、確信度の認知とリスク選択、エピソード記憶と未来計画、感情の認知と制御、共感と他者理解などの諸機能を、ヒト、ヒト以外の霊長類、食肉類、有蹄類、齧歯類、鳥類を用いて、行動実験と行動観察から分析し、可能な限り直接比較する。ヒト及びヒト以外の霊長類の一部については、可能な限り発達比較をおこなう。近年、こうしたメタプロセスを実現するために言語は必要条件ではないこと、思いのほか多様な生活体にそれは存在しているらしいことが散発的に示されている。しかし組織的な種比較や発達比較はいまだおこなわれていない。本研究は、ヒトとは何かを理解する上で不可欠と考えられる認知的メタプロセスの発生を、初めて総合的かつ体系的に明らかにしようとする試みである。

【当該研究から期待される成果】

本研究により、認知的メタプロセスの進化と発達の過程が明らかにされ、それを通じて他者理解の諸側面に必要なメタプロセスが同定されることが期待される。メタプロセス研究の方法論の確立は、その神経科学的基礎解明への重要な1ステップとなる。また多様な生活体にメタプロセスが存在していることが例証されれば、それは人間観、乳児観、動物観の革新につながり、多様な生命への敬意、地球共生系の意識を高め、地球化時代の未来への提言にも結びつく。さらに、他者理解に必要な下位能力としてのメタプロセスが同定されれば、それは他者理解に障害を抱える人々への支援や、読心の可能なロボットの開発等にも応用が可能であろう。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ 藤田和生（2007）動物たちのゆたかな心。京都大学学術出版会。181pp.
- ・ Fujita, K., & Itakura, S. (eds.) (2006) *Diversity of Cognition: Evolution, Development, Domestication, and Pathology*. Kyoto University Press. 414pp.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

143,300,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.bun.kyoto-u.ac.jp/~kfujita/>

身体図式を基礎とした動的イメージの生成の脳内メカニズムの解明

いぬい としお
乾 敏郎

(京都大学・大学院情報学研究科・教授)

【研究の概要等】

物体の認知、言語理解、社会的コミュニケーションなど、数多くの認知過程に関わる重要な心的イメージ操作機能に、身体化による認知機能に重要な左右頭頂葉や海馬が関与していることが示唆されている。しかし、心的イメージ操作に関わる各プロセス(心的イメージの生成、変換、比較照合など)に頭頂葉や海馬を含む脳内ネットワークがどのように関わっているかについては未だに明らかになっていない。本研究では2つの機能、すなわち、

(1) 物体認知におけるイメージ生成・変換・照合過程

(2) 認知地図の動的形成過程とイメージ変換過程

の解明を目指し、これらの共通性と差異を明確にすることにより、上記の諸機能が身体図式を基礎にしていかに実現されているかを明らかにする。また本プロジェクトでは、fMRIと脳波を同時計測するという新しい手法を開発し、ネットワークの同定のみならず、より詳細な処理様式を明らかにする。以上のように、本研究プロジェクトでは、理論研究と実験研究さらには技術開発を並行して進める。

【当該研究から期待される成果】

生後2-3歳までの認知機能の獲得過程においてイメージの生成・変換機能の重要性が知られている。また催眠誘導を含む臨床心理学のさまざまな療法もイメージ生成機能が重要な役割を果たしている。また最近、社会的に注目されている離人症などを含む精神疾患においても、イメージ化機能の障害が重要な要因の一つであることが指摘されている。このように思考やコミュニケーション機能の中心的役割を果たすイメージの生成や変換の神経基盤を解明することは、健全な社会的営みをおくる上でも、教育や発達を考える上でもきわめて重要である。さらに認知ロボティクスなどの分野における人間とロボットのコミュニケーション研究にも資する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Imazu, S., Sugio, T., Tanaka, S., and Inui, T. (2007) Differences between actual and imagined usage of chopsticks: An fMRI study. *Cortex*, 43, 301-308.
- Ogawa, K., and Inui, T. (2007) Lateralization of the posterior parietal cortex for internal monitoring of self- versus externally generated movements. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 1827-1835.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分(予定)額】

162,000,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.cog.ist.i.kyoto-u.ac.jp/>

言語の脳機能に基づく手話の獲得メカニズムの解明

さかい くによし
酒井 邦嘉

(東京大学・大学院総合文化研究科・准教授)

【研究の概要等】

言語の脳機能において核心となる問題は母語の言語獲得である。しかし、言語獲得の過程は生後数年で身についてしまい、これに実験的に介入することは倫理的に許されない。また、乳幼児の脳機能イメージングは、頭部の拘束や行動の統制が妨げとなっている。この困難な状況を克服するため、手話の獲得メカニズムの解明を目的とする新しい研究を提案する。日本の現状では、手話が聴覚障害児にとって唯一の自然な母語であることがまだ十分に認識されていないため、言語権を保障するためにも人為的に介入して手話を身につけさせることが必要である。すべての学習と教育を成立させる基礎に言語能力があることを考えれば、言語能力の確立こそが根本的な問題解決の鍵であることは論を待たない。そこで、聴覚障害児の言語発達において、統語・意味・音韻（手話の韻律等）のプロセスやメカニズムを明らかにし、これら複数の要因と学習能力との因果関係を確立するために、言語の脳機能を解明したい。本研究では、ろう児の「言語能力」と「学力」の客観的な評価方法の開発に加えて、日本手話のネイティブ・サイナーおよび習得途上者の脳活動をfMRI（機能的磁気共鳴映像法）やMEG（脳磁図）などの手法で計測し、言語処理の機能局在と学習の到達度を定量的に評価することを目標とする。

【当該研究から期待される成果】

聴覚障害児が適切な言語環境におかれなかった場合には、言語発達の遅れだけでなく、学習全般に困難が生じて、社会生活に必要な知的能力の獲得と発達が妨げられるおそれがある。重度の聴覚障害児であっても、できるだけ早い段階に日本手話を母語として獲得すれば、その後の手話による言語能力および学習活動が通常の発達過程で行われることが実証的に明らかになると期待される。本研究は、統計学的な精査に耐えうる調査研究と脳機能イメージング研究を両輪として、聴覚障害者を対象とした教育・生活支援プログラムの実現に向けたデータ蓄積のための第一歩である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・酒井邦嘉『言語の脳科学－脳はどのようにことばを生みだすか』。中公新書、東京 (ISBN 4-12-101647-5) (2002).
- ・堀田凱樹 & 酒井邦嘉『遺伝子・脳・言語－サイエンス・カフェの愉しみ』。中公新書、東京 (ISBN 978-4-12-101887-8) (2007).

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

113,100,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://mind.c.u-tokyo.ac.jp/index-j.html>

神経路選択的な活動抑制とトレーシングによる 大脳ネットワークの構築と機能の解明

た か だ ま さ ひ こ
高 田 昌 彦

(東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・副参事研究員)

【研究の概要等】

脳を構成する複雑かつ精緻な神経ネットワークの枠組みを解明することは、それを基盤にして獲得される多様な脳機能をシステムの的に理解する上できわめて重要である。特に、高次脳機能の発現・制御機構を解明するためには、大脳を巡るネットワークの基本的構築、すなわち、大脳皮質領域における入出力様式や大脳皮質（特に前頭葉）と強い結合を有する大脳基底核における情報処理様式を解析し、その動作原理と機能的役割を知ることが本質的である。本研究では、大脳皮質と大脳基底核を繋ぐ特定のネットワークあるいはそれを構成する特定のニューロン群が実際にどのような機能に関与しているかを明らかにするため、組換えレンチウイルスベクターを応用してターゲットニューロン選択的な不活化を行い、運動課題や認知課題を遂行中のサルにおける行動異常や課題に関連して応答するニューロン活動の電気生理学的変化を解析するシステムを確立することにより、大脳基底核における入力情報処理機構の解明を目指す。また、本研究では、組換え狂犬病ウイルスベクターを用いて、特定のニューロン群への多シナプス性入力を検出できる、神経路選択的かつ逆行性越シナプスのトレーシングを実現するシステムの確立を目指す。

【当該研究から期待される成果】

本研究は、組換え狂犬病ウイルスベクターを利用することにより、神経路選択的なトレーシングを実現できるだけでなく、狂犬病ウイルスのエンベロープタンパクを用いて新規に開発した組換えレンチウイルスベクターにより、神経路選択的な活動抑制を実現できるという点できわめて画期的であり、高次脳機能に関与する大脳皮質や大脳基底核のネットワーク構築を解明する上で貴重である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kato, S., Inoue, K., Kobayashi, K., Yasoshima, Y., Miyachi, S., Inoue, S., Hanawa, H., Shimada, T., Takada, M., Kobayashi, K. (2007) Efficient gene transfer via retrograde transport in rodent and primate brains by an HIV-1-based vector pseudotyped with rabies virus glycoprotein. **Hum. Gene Ther.**, 18:1141-1151.
- Miyachi, S., Lu, X., Inoue, S., Iwasaki, T., Koike, S., Nambu, A., Takada, M. (2005) Organization of multisynaptic inputs from prefrontal cortex to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of rabies virus. **J. Neurosci.**, 25:2547-2556.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

127,700,000 円 （直接経費）

【ホームページアドレス】 <http://www.tmin.ac.jp/index.html>

神経可塑性及び脳の発達におけるIP₃受容体のカルシウムシグナリングの解析

みこしば かつひこ
御子柴 克彦

(理化学研究所・神経発達障害研究グループ・グループディレクター)

【研究の概要等】

細胞は外界からの刺激に対応して細胞内のCa²⁺の時間的、空間的変化を起こさせる。このCa²⁺の変化は波として細胞内の様々な生理作用をおこす。多様な細胞で刺激に応じて、複雑な機能を起こすメカニズムにどの様にCa²⁺が関わっているかを明らかにする。特にCa²⁺放出に関わるIP₃受容体の機能を明らかにするとともに、IP₃受容体が脳の発達及び脳機能発現にどのように関わっているかを明らかにする。更に神経の可塑性にどのような分子機構で関与しているかを明らかにし、その障害がどのようにして起きるかを明らかにしながら、IP₃受容体がひきおこす多様な生理機能のメカニズムを解明する。

本研究では「正常（脳発達と機能発現）」と「異常（疾患）」を比較解析するストラテジーを用いながら、IP₃受容体が関わる多様な神経生理機能のメカニズムを解明していく。蛍光共鳴エネルギー移動法、近接場光、量子ドット1分子イメージングなど最新のイメージング法を駆使して、リアルタイムの分子間相互作用や分子ダイナミクスと生命現象の関連を明らかにする。更に、疾患モデル動物においてIP₃/Ca²⁺シグナリングの役割と分子機構を明らかにすることで、その病態像の解明と発症機序の解明を目指す。

【当該研究から期待される成果】

IP₃受容体がCa²⁺振動を起こす分子メカニズムが解明され、これによりCa²⁺振動に基づく生命現象の基本原則のみならず、細胞の機能調節のメカニズムが明らかになると期待される。Ca²⁺は生体の生理機能に非常に重要であるので、その異常はすぐに病気につながる。脳機能での障害として発達障害を引き起こし、更に学習・記憶・運動障害が起こし、かつ精神神経の障害も引き起こすことが、マウスを使った予備的な実験データを得られている。これらの一連の研究を進めることにより、ヒトでの精神神経障害に関する関連をも明らかになると期待される。特に新しい技術を導入してIP₃受容体を介したCa²⁺放出機構を明らかにすれば、IP₃受容体の生理機能の分子メカニズムの解明に加えてCa²⁺の異常による病気発症の分子機構も解明しうると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ando, H., Mizutani, A., Kiefer, H., Tsuzurugi, D., Michikawa, T. & Mikoshiba, K.: IRBIT suppresses IP₃ receptor activity by competing with IP₃ for the common binding site on IP₃ receptor in a phosphorylation-dependent manner. **Molecular Cell** 22 795-806 (2006)
- Shirakabe, K., Priori, G., Yamada, H., Ando, H., Horita, S., Fujita, T., Fujimoto, I., Mizutani, A., Seki, A. & Mikoshiba, K.: IRBIT specifically binds to and activates pancreas-type Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter 1, pNBC1. **Proc. Natl. Acad. Sci.** 103(25) 9542-9547 (2006)

【研究期間】平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

159,700,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

建設中

蛍光分光を応用した神経細胞の個体脳における同定と聴覚神経回路機構の研究

おおもりはるのり
大森 治紀

(京都大学・大学院医学研究科・教授)

【研究の概要等】

本研究は蛍光分子で標識された神経細胞をもつ実験動物を利用することで、聴覚神経回路機構を始めとする動物個体脳の神経回路機能研究の効率を向上させる事を目指す。石英ガラス電極を光導体として蛍光分光と電気生理学実験を組み合わせる事により蛍光を指標として神経細胞の分子的な属性を特定する。同じ電極を用いて電気生理学実験を行える実験システムを開発する。始めに、聴覚神経回路における抑制性神経機能を明らかにする。抑制性神経活動は、様々な神経回路機能を修飾しあるいは調整するはたらきを持つ。しかし、神経活動としては興奮性神経活動との区別が困難であり、機能的な解析は進んでいない。一方、抑制性神経伝達物質GABA合成酵素を蛍光タンパクGFPで標識したマウスは作られており、蛍光分光で同定する事により神経活動の解析は可能である。本研究で開発する蛍光分光電気計測装置は、研究実績のある聴覚神経回路機能の解析に始めに応用するが、将来は脳の機能解析に広く応用することを目指す。

【当該研究から期待される成果】

本研究は、神経細胞の分子的な属性を明らかにして電気生理学実験を行う事により、動物個体脳の神経回路機構の解明を目指す神経生理学研究を飛躍的に発展させる事が期待出来る。様々な分子属性をGFP蛍光タンパク、あるいは分子機能をFRETで標識したマウスは既に多数作成されており、そうしたマウス個体脳から効率よく電気生理学研究を行えるようになる。分子生物学の成果を脳の神経科学研究に有効に活用する事により、脳機能の解明に大きな進展が期待出来る。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kenji Takatsuka et al (2005). A novel Ca²⁺ indicator protein using FRET and calpain-sensitive linker. Biochemical and Biophysical Research Communications 336: 316-323.
- Nishino E et al (2008). Sound intensity-dependent compensation for the small interaural time difference cue for sound source localization. Journal of Neuroscience (in press)

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

127,100,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.nbiol.med.kyoto-u.ac.jp>

【総合・新領域系（総合領域）】

疾患のシステムの理解を目指したIL-1関連遺伝子欠損マウスライブラリーの作製

いわくら よういちろう
岩倉 洋一郎

（東京大学・医科学研究所・教授）

【研究の概要等】

動物細胞が分泌するサイトカインと呼ばれる一群の蛋白質は情報伝達物質として機能しており、感染症や、自己免疫、肥満、糖尿病、発熱、ストレス応答など種々の疾病の病態形成や生体の恒常性維持において重要な役割を果たしている。サイトカインを標的とした治療法の開発が注目される所以である。言うまでもなく、これらの疾病は単なる臓器、細胞の異常ではなく、病態形成には多くの因子、細胞、反応が関与することから、発症機構の解析には個体レベルの解析が必要である。本研究ではこれらの疾病の新たな治療法の開発に資するため、実験動物学的立場からIL-1ファミリーおよびその下流遺伝子の系統的な遺伝子欠損マウスライブラリーを作製し、それらの遺伝子の機能と相互関係を解析し、生体の恒常性の維持や疾病に於ける役割を解明することを目的とする。また、本研究により作製された遺伝子改変マウス、あるいはそれから樹立した疾患モデルを広く研究者に配布し、当該分野の研究促進をはかる。

【当該研究から期待される成果】

本研究は、我々が独自に開発した関節リウマチモデルで発現亢進が見られたIL-1の下流遺伝子に着目し、遺伝子操作マウスを作製することにより免疫系、神経系、内分泌系における役割を解析し、創薬につなげようとするものである。本研究計画で取り上げる遺伝子はいずれもこれまで解析がほとんど行われていないが、我々が構造、機能モチーフ、発現細胞、局在などを予測したところ、重要な生理機能を担っていることが示唆されたものである。独自性があり、新規性も高いことから創薬ターゲットとして検討する価値が高いと考えており、これまでに我々が蓄積したKOマウスと併せると、IL-1をめぐる研究基盤が格段に強化され、感染症や、自己免疫、アレルギー性疾患、糖尿病などに対する新しい角度からの治療法を開発できる可能性がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Fjikado, N, Saijo, S, Yonezawa, T, Shimamori, K, Ishii, A, Sugai, S, Kotaki, H, Sudo, K, Nose, M, and Iwakura, Y. DCIR deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic cells. *Nature Med.*, **14**, 176-180, (2008)
- Saijo, S., Fujikado, N., Furuta, T., Chung, S., Kotaki, H., Seki, K., Sudo, K., Akira, S., Adachi, Y., Ohno, N., Kinjo, T., Nakamura, K., Kawakami, K., and Iwakura, Y. Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nature Immunol.*, **8**, 39-46 (2007).
- Ishigame, H., Nakajima, A., Saijo, S., Komiyama, Y., Mastuki, T., Nakae, S., Horai, R., Kakuta, S., and Iwakura, Y. The role of TNF α and IL-17 in the development of excess IL-1 signaling-induced inflammatory diseases in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Ernst Schering Res. Found. Workshop*, **56**, 129-153 (2006)
- Iwakura, Y., and Ishigame, H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J. Clin. Invest.*, **116**, 1218-1222 (2006).

【研究期間】 平成20年度－23年度

【研究期間の配分（予定）額】

78,100,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】 http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cem_dcb/index.html

次世代幹細胞治療のための生物機能改変技術の開発

たばた やすひこ
田畑 泰彦

(京都大学・再生医科学研究所・教授)

【研究の概要等】

再生医療には、細胞移植による生体組織の再生誘導治療とバイオマテリアルや医工学技術を利用して、細胞の増殖分化を促し、生体組織の再生修復を起こす生体組織工学の2つのアプローチがある。本研究の目的は、幹細胞の生物機能を増強し、移植治療効率を高めるための生体組織工学技術の開発することである。本研究では、幹細胞へ遺伝子物質を導入する材料と細胞培養技術とを組み合わせることによって、幹細胞の生物機能の改変、増強を行うとともに、細胞の改変機能をin vitroおよびin vivo動物実験で評価する。研究内容は、幹細胞の基礎生物学とその医療応用に必要不可欠な材料科学技術の開発であり、再生医療の今後の発展に大きく貢献する。これまでの幹細胞に対する遺伝子導入法では、ウイルスを用いることから、得られた研究成果の臨床応用へのバリアが高い。この点の解決法として、ウイルスを用いない幹細胞への物質の導入技術を研究開発する。加えて、細胞培養基材、あるいは培養方法の改良などを積極的に行い、遺伝子導入時における細胞の状態をよくする技術を開発、組み合わせる。

【当該研究から期待される成果】

幹細胞の生物医学研究によって、優れた細胞が得られたとしても、移植後の細胞の治療能力を高めるためのしくみを考え、工夫しなければ、幹細胞移植治療の効果は上がらない。本研究の目的が達成されれば、再生医療のKey 要因である幹細胞の移植後の生存率と、治療効果の向上に関する問題は解決でき、次世代の幹細胞治療の実現に向けての大きな一歩となる。また、本研究の遺伝子改変技術は、遺伝子導入が困難といわれている幹細胞にも適用可能であり、細胞の分化メカニズム、分化制御の研究の推進や創薬への応用研究にも活用できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Y. Tabata, Current status of regenerative medical therapy based on drug delivery technology. Regenerative BioMedicine Online, 16(1), 70-80(2008)
- M. Yamamoto and Y. Tabata. Tissue engineering by modulated gene delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, 58, 535-554 (2006)

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

129,400,000 円 （直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/te02/index-j.php3>

博物館における文化遺産の保全と持続的公開を目指した包括的保存システムの研究

かんば のぶゆき
神庭 信幸

(国立文化財機構東京国立博物館・学芸研究部保存修復課・課長)

【研究の概要等】

本研究は、臨床科学の視点に基盤を置いた文化遺産の新しい保存手法である、包括的保存システムに関する研究開発を行うことが目的である。具体的には、診断、予防、修理などの臨床保存を実践する現場と、そこから生成されたデータによって構成された情報空間とを高度に統合することにより、リスクを最小限に抑制した公開と保存を可能にすることである。

環境に対する人間の働きかけとしての環境制御、環境から受ける影響により文化遺産に生じる劣化現象、劣化や事故を最小化するために行う人間の対処など、人間・環境・文化遺産の相互作用を精度高く把握し、制御していく。文化遺産に対するアクセスとコントロールは今日的課題として注目されている。それらの最適な関係を検出するための理論と仕組みを創出する点で、独創的な研究である。

【当該研究から期待される成果】

国立博物館が有する12万件余りの文化遺産の保全と公開に関し、現在の水準を遥かに越える安全性と持続性が付与されることになる。次に、包括的保存システムによる具体的な文化遺産保全の方策を国内外に提示することは、今日従来にない高いリスクが博物館運営に生じる状況にあって、安全な公開を保障し、最適な保存を確立するための基盤となる保存哲学（コンサヴェーション・フィロソフィー）と具体的な方法論を提供するものである。さらに、博物館が今後とも文化遺産を継承し、社会とのコミュニケーションを図るに相応しい中核の場として存続するために必要となる、次世代の保存システムを提起することになる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ 神庭信幸：博物館環境のマネジメント、『文化財の保存と修復10－博物館の役割と未来－』、文化財保存修復学会編、クバプロ、33 - 40、2008
- ・ 神庭信幸：プライマリ・ケアと臨床保存学、『博物館における保存学の実践と展望－臨床保存学と21世紀の博物館－』、東京国立博物館編、104-116、2007
- ・ 神庭信幸：東京国立博物館における環境保全計画－所蔵文化財の恒久的保存のために－、MUSEUM、No.594、61-77、2005

【研究期間】 平成20年度－平成24年度

【研究期間の配分（予定）額】

76,200,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.tnm.jp>

海氷生産量のグローバルマッピングとモニタリング構築

おおしま けいいちろう
大島 慶一郎

(北海道大学・低温科学研究所・教授)

【研究の概要等】

気候システムにおいて重要なコンポーネントである海洋の中深層循環は、重い水が沈み込みそれが徐々に湧き上がってくるという密度循環である。重い水は、海氷生成の際にはき出される高塩分水が重要な生成源になっている。海氷生産量は中深層循環とその変動を決める最重要な因子にも拘わらず、それを捉える現場観測が極めて困難であることから、変動はもとよりその平均的な量・分布さえも今までよくわかっていなかった。本研究ではまず、南極海・北極海・オホーツク海の高海氷生産域（ポリニヤ域）において、過去には得られることがなかった、海氷の厚さ・漂流速度と海洋の水温・塩分の同時長期連続データを係留観測により取得する。これらを比較・検証データに用いて、衛星データ等から海氷生産量を高精度に見積もるアルゴリズムを開発し、そのグローバルマッピングを行う。このような係留観測を継続的に行う体制を作り、衛星観測を組み合わせることで、海氷生産量をモニタリングする体制を構築することもめざす。また、海氷生産量の変動が中深層水の変動とどう関係しているかを明らかにすることも行う。

【当該研究から期待される成果】

本研究の観測からは、予備的研究で示唆された未知の南極底層水生成域やその生成機構を明らかにできる。経年データセットからは、最近明らかになってきた南極底層水やオホーツク海中層水の低塩・低密度化、それに伴って生じうる中深層循環の弱体化が、海氷変動とどうリンクしているかをはじめてデータから議論できる。中深層循環の変動は地球の気候や生態系にも大きな変化をもたらすものである。本マッピングは、気候モデルに対して、初めてグローバルに海氷生産量の比較・検証データを提供し、今までよくわかっていなかった海氷域での熱塩フラックス条件を提供することにもなり、モデルによる気候変動の予測にも大きく貢献すると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Tamura, T., K. I. Ohshima, and S. Nihashi, Mapping of sea ice production for Antarctic coastal polynyas, *Geophys. Res. Lett.*, 35, L07606, doi:10.1029/2007GL032903, 2008.
- ・ Ohshima, K.I., T. Watanabe, and S. Nihashi, Surface heat budget of the Sea of Okhotsk during 1987-2001 and the role of sea ice on it, *J. Meteor. Soc. Jpn.*, 81, 653-677, 2003

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

162,400,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.od.lwtem.hokudai.ac.jp/~ohshima/>

潮汐混合の直接観測と潮汐18.6年振動に関わる海洋・気候変動の解明

やすだ いちろう
安田 一郎

(東京大学・海洋研究所・教授)

【研究の概要等】

北太平洋亜寒帯海域における強い潮汐混合の実態と海洋大循環・物質循環・生物生産に果たす役割を明らかにし、潮汐18.6年周期振動が海洋・気候に及ぼす影響を評価することを目的として、次の研究をおこなう。1) 潮汐による鉛直混合が大きいと予想されている千島列島・カムチャッカ・アリューシャン列島・ベーリング海・黒潮続流域などにおいて鉛直混合・化学・生物分布及び海流の観測を行うとともに、潮汐及び潮汐混合をモデル化し、観測とモデルを併せて鉛直混合・物質輸送を定量化する。2) 過去の観測データを用いて海洋・気候の長周期変動と潮汐18.6年周期振動との関係を明らかにする。観測に基づいて潮汐混合の効果や潮汐18.6年振動を組み込んだ3) 高精度海洋循環モデル及び4) 大気海洋海水結合モデルを開発し、亜寒帯海域の潮汐混合や潮汐18.6年変動が海洋循環・生態系及び気候に及ぼす影響を評価する。

【当該研究から期待される成果】

太平洋域の数10年規模の変動には約20年周期の変動が卓越することが知られているが、その原因については現在の所謎である。「潮汐18.6年振動が海洋・気候の約20年変動を規定する」という本研究の仮説によって気候・海洋の20年振動が説明できる可能性がある。潮汐18.6年振動は天体の運動に起因し予測可能であるため、仮説が実証されることは、海洋・気候の長期変動の予測に大きな貢献となる。一方、中深層までの乱流強度の直接観測はこれまで殆ど無く、本研究で実施される乱流強度の観測データ・定量化や物質循環・生態系に関する研究成果は、海洋熱塩循環・物質循環・生態系の理解に大きく貢献する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ **I. Yasuda**, S. Osafune and H. Tatebe, 2006: Possible explanation linking 18.6-year period nodal tidal cycle with bi-decadal variations of ocean and climate in the North Pacific. *Geophys. Res. Letters*, 33, L08606, doi:10.1029/2005GL025237.
- ・ S. Osafune, and **I. Yasuda**, 2006: Bidecadal variability in the intermediate waters of the northwestern subarctic Pacific and the Okhotsk Sea in relation to 18.6-year period nodal tidal cycle. *J. Geophys. Res.*, 111, C05007, doi:10.1029/2005JC003277.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

163,700,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】 <http://lmr.ori.u-tokyo.ac.jp/feog/FODjap.html>

アジア途上地域における POPs 候補物質の汚染実態解明と生態影響評価

たなべ しんすけ
田辺 信介

(愛媛大学・沿岸環境科学研究センター・教授)

【研究の概要等】

POPs 候補物質（新規残留性有機汚染物質）、すなわち電子・電気機器・プラスチック製品に含まれる有機臭素系難燃剤や撥水材、表面処理剤、消化剤等として利用されている有機フッ素化合物は、最近までヒトや環境中の汚染レベルが上昇し、その動向について大きな学術的・社会的関心を集めている。しかしながら、これら新規に登場した POPs 候補物質のモニタリング調査やリスク評価の研究は欧米や日本などの先進諸国が中心で、途上国の汚染実態はほとんど明らかにされていない。経済成長の著しいアジアの途上国では、廃棄物の不適正処理や公害の発生、深刻化する化学汚染などが報告されており、今後 POPs 候補物質による汚染も顕在化する恐れがある。本研究では、これらの POPs 候補物質に注目し、アジアの途上地域を中心にその広域汚染の実態解明、廃棄物投棄場等汚染源の解析、生物蓄積の特徴、バイオアッセイ/マイクロアレイによる影響評価、過去の汚染の復元と将来予測のサブテーマに取り組み、環境改善や対策技術構築のための科学的根拠を国際社会に提示することが目的である。

【当該研究から期待される成果】

本研究により、これまで不明であった POPs 候補物質による途上国の汚染実態と影響が明らかになり、その成果は途上国の環境改善のみならず、地球汚染と生態リスクの低減に繋がることが期待される。また本研究で得られる学術的成果は、POPs 候補物質の選定やモニタリング法・管理方策等に関わる合意形成のための科学的根拠となることが期待され、POPs 条約の円滑な履行と新規 POPs の合理的な策定に寄与できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tanabe, S. (2007): Contamination by persistent toxic substances in the Asia-Pacific region. Persistent Organic Pollutants in Asia: Sources, Distributions, Transport and Fate, Li, A., Tanabe, S., Jiang, G., Giesy, J. P. and Lam, P. K. S. (Eds), Elsevier, pp.773-817.
- Tanabe, S. and Subramanian, A. (2006): Bioindicators of POPs -Monitoring in Developing Countries-, Kyoto University Press & Trans Pacific Press, 190p.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

125,100,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.ehime-u.ac.jp/~cmes/tanabe/index.html>

複合極限場原子間力顕微鏡を用いた絶縁体表面での力学的な原子分子操作法の開発

すがわら やすひろ
菅原 康弘

（大阪大学・大学院工学研究科・教授）

【研究の概要等】

原子や分子をナノスケールの精度で操作し、新ナノ物質を思い通りに作り上げるためには、ナノスケールでの物質の自然法則を解明し、これを未来の実用技術に発展させる基礎研究が不可欠である。しかし、これまで、絶縁体表面での原子スケールの安定かつ再現性のある原子分子操作は実現されていない。そこで、本研究は、「複合極限場（極低温、強磁場、超高真空）環境で動作する現有の非接触原子間力顕微鏡を駆使して、絶縁体表面上で原子や分子を力学的に操作する未踏の技術を確認すると共に、ナノ構造体の新規な物性を探索する」ことを目的とする。具体的には、以下の研究課題について研究を推進する。

- ・ 絶縁体表面上で力学的に原子分子操作を行うための制御条件や機構を解明する。
- ・ 原子分子操作によりナノ構造体を構築し、その物性を解明する。
- ・ 強磁場下において磁性原子を力学的に操作し、磁気相互作用を解明する。
- ・ 強磁場を利用して、磁性原子からなるナノ構造体の新規なスピン状態を探索する。

【当該研究から期待される成果】

原子レベルの電子デバイスの創製には、絶縁体表面上で原子分子操作を行なうことが不可欠である。絶縁体表面上での原子分子操作の研究は、世界的にみても未開拓の分野であり、本研究により欧米先進国に先駆けてこの研究分野を創成できることになり、ナノテクノロジー戦略において重要なキーテクノロジーを保有できることになる。また、磁性原子を操作することにより、これまでに無いナノ磁性構造体を構築することできるようになり、その物性を調べることにより、ナノスケールの電子スピン状態に関する貴重な知見が得られると期待される。このような知見は、電子スピンの制御を利用する新規なエレクトロニクス（スピントロニクス）分野の発展に寄与できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Y. Naitoh, K. Momotani, H. Nomura, Y. J. Li, M. Kageshima, and Y. Sugawara: *J. Phys. Soc. Jpn.*, 76, 2007, 033601(4pages).
- ・ Y. J. Li, H. Nomura, N. Ozaki, Y. Naitoh, M. Kageshima, Y. Sugawara, C. Hobbs and L. Kantorovich: *Phys. Rev. Lett.*, 96, 2006, 106104(3pages).
- ・ Y. Sugawara: “Applied Scanning Probe Methods VI”, ed. by B. Bhushan, H. Fuchs, S. Kawata, Springer, 2006, Chapter 18, 247-255.
- ・ Y. Sugawara: “Noncontact Atomic Force Microscopy”, ed. by S. Morita, R. Wiesendanger and E. Meyer, Springer, 2002, Chapter 11, 183-192.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

70,900,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.eng.osaka-u.ac.jp/ap1/g3/sugawaralab/>

環動高分子材料の動的制御

いとう こうぞう
伊藤 耕三

(東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授)

【研究の概要等】

1839年のグッドイヤーに端を発する高分子の架橋は、高分子材料に弾性という性質を初めてもたらし、今日のゴム・タイヤ産業および高分子産業の興隆と発展を導いてきた。最近我々の研究室では、超分子構造の一種であるポリロタキサン（ネックレス状の分子集合体）を利用し、架橋点が自由に動く高分子材料（環動高分子材料）を創製することに初めて成功した。環動高分子材料は、従来の架橋点が固定された高分子材料とは大きく異なる力学特性を示すことから、基礎・応用の両面で大きな注目を集めているが、その特異な物性をもたらす分子的機構については未だに明確になっていない。本研究では研究期間内に、ポリロタキサンの主鎖（軸高分子）の異なる様々な環動高分子材料を作製して環状分子の運動性（環動性）を系統的に変化させながら、ナノスケールの環動性とマクロな物性の相関に焦点を当てて集中的に研究することにより、環動性を制御した新規高分子材料の創成と、環動性に基づく新規物性の探索とその機構を解明する。本研究を通じて、架橋点の運動性という新規概念に基づいた高分子科学分野の新しい学理の構築とその応用を目指している。

【当該研究から期待される成果】

高分子科学の中に架橋点の運動性（環動性）という研究分野が新たに誕生し、環動性を記述する新しい理論モデルの構築、環動性に基づく各種の新規動的物性・構造形成の発見などを通じて、当該学問分野の飛躍的發展に大きく貢献できる。また応用面では、まったく新しい動的特性を示す高分子材料が本研究を通じて創成されることから、繊維、塗料、フィルム、接着剤、コーティング、生体医療用材料などの高分子材料分野全般にイノベーションをもたらすことが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Y. Okumura and K. Ito; “The polyrotaxane gel: a topological gel by figure-of-eight cross-links”, *Advanced Materials*, **13**, 485-487(2001).
- J. Araki and K. Ito, “Recent advances in the preparation of cyclodextrin-based polyrotaxanes and their applications to soft materials”, *Soft Matter*, **3**, 1456-1473(2007).

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

155,900,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.molle.k.u-tokyo.ac.jp/>

生命現象の解明に資する革新的高速AFMの開発

あんどう としお
安藤 敏夫

(金沢大学・大学院自然科学研究科・教授)

【研究の概要等】

ダイナミクスは生体分子がもつ固有な属性のひとつである。分子レベル、細胞レベルで起こるダイナミックな現象の計測のほとんどは蛍光顕微鏡技術で行われている。回折限界を破る蛍光顕微鏡技術がすでに開発されているが、原理的に分子そのものを観察することは決してできない。我々は世界に先駆けて高速原子間力顕微鏡（高速AFM）を開発し、それを用いてタンパク質分子が示すナノメータスケールの動的挙動を撮影することに成功している。そのイメージングにより、いくつかの試料系の機能メカニズムの解明にも成功している。しかし、探針と試料との接触は極めてデリケートな試料に対しては無視できるほどには十分弱くはない。生きた細胞表面は極めて柔らかく、探針との接触で大きく変形するため、そこで起こる分子プロセスを観察することはできない。また、細胞内部を観察することができない。本研究では、我々が開発してきた高速AFM技術を更に発展させ、高感度高速AFM、非接触（超）高速AFM、高速透視AFMを開発する。

【当該研究から期待される成果】

上記の革新的高速AFMの開発により、極めてデリケートな生体分子でも機能を乱すことなくその動的挙動を観察することが可能になる。生きた細胞表面で起こる分子プロセスの観察が可能になり、例えば、細胞膜中の受容体がりガンドを結合したときの挙動やイオンチャネルの開閉のイメージングが可能になる。また、核、ゴルジ体などの細胞内オルガネラの動的挙動の観察も可能になる。非接触イメージングの実現により、現状の30-60 ms/frameよりもイメージング速度が向上する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ T. Ando, T. Uchihashi, N. Kodera, D Yamamoto, M. Taniguchi, A. Miyagi, and H. Yamashita, Invited Review: High-speed AFM and nano-visualization of biomolecular processes. *Pflügers Archiv - Eur. J. Physiol.* **456**: 211-225 (2008).
- ・ T. Ando, T. Uchihashi, N. Kodera, A. Miyagi, R. Nakakita, H. Yamashita, and M. Sakashita, High-speed atomic force microscopy for studying dynamic behavior of protein molecules at work. *Jpn. J. Appl. Phys.* **45**(3B):1897-1903 (2006).

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

149,800,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】 <http://www.s.kanazawa-u.ac.jp/phys/biophys/index.htm>

究極のナノスクイッドの開発とデバイス展開

たかやなぎ ひであき
高柳 英明

(東京理科大学・総合研究機構・教授)

【研究の概要等】

スクイッド（超伝導磁束量子干渉計：SQUID）は、現存する最も高感度の磁場検出器である。このスクイッドを究極まで追及し、古典デバイス展開と量子デバイス展開の2点を目指す。即ち、

- ① μm 以下のサイズのナノスクイッドを開発し、単一の電子スピンの検出と少数スピン系の時間緩和過程の解明を行う。
- ② スクイッドとスピン系がそれぞれ量子ビットとして振舞う系を開発し、両量子ビット間の量子力学的結合を完成する。

これらの目標を達成するために、①では、収束イオンビーム(FIB)により機械的に、あるいは従来のトンネル接合法を用いて、ナノスクイッドの作成法を開発した後、2次元電子系や半導体量子ドットと、このナノスクイッドの結合した構造を作製し、スクイッドを流れる最大超伝導電流の変化から、単一スピンや、複数スピンの緩和過程の解明を図る。②のテーマでは、量子ドットをそのループ上に含むナノスクイッドを量子ビットとして動作させた後、直接あるいは、外部共振回路を介して、超伝導磁束量子ビットとの量子もつれ状態を実現する。

【当該研究から期待される成果】

1スピン検出や複数スピンの緩和現象の測定は、まだ実験はほとんど無い。それが実現できれば正に驚異的で、様々な状況におけるスピンの緩和過程が解明され、物性物理やスピン量子ビット研究に大きな前進をもたらす。また、異なる量子ビット間の結合の研究は、将来の量子情報ネットワークが成功するかどうかのキーテクノロジーの一つである、量子インターフェースの研究の基礎となる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ J. Johansson, S. Saito, T. Meno, H. Nakano, M. Ueda, K. Semba and H. Takayanagi, "Vacuum Rabi Oscillations in a Macroscopic Superconducting Qubit LC Oscillator System" Phys. Rev. Lett. **96**, 127006 (March, 2006).
- ・ S. Sasaki, S. Kang, K. Kitagawa, M. Yamaguchi, S. Miyashita, T. Maruyama, H. Tamura, T. Akazaki, Y. Hirayama, and H. Takayanagi, "Non-local Control of the Kondo Effect in a Double Quantum Dot - Quantum Wire Coupled System", Phys. Rev. B Rapid Commun. **73** (2006) 161303-1 - 161303-1 (R).

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

160,100,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.rs.kagu.tus.ac.jp/~takalab/>

転移因子とArgonauteの軍拡競争からゲノムの進化を探る

し お み はるひこ
塩見 春彦

(慶応義塾大学・医学部・教授)

【研究の概要等】

ヒトゲノムの場合、全体の約45%が転移因子 (transposable elements; TE) 及びその‘残骸’で占められている。このようなTEは、最近まで、ジャンクや利己的DNAと見なされ、宿主にとって無駄なものかむしろ害を与えるものと捉えられてきた。しかし、近年のゲノム解析から、TEこそがゲノム進化の主役であり、宿主とTEとの間の軍備拡張競争 (‘arms race’) の結果がゲノムを形づくって来たことが明らかになりつつある。この軍拡競争の宿主側の重要な‘arms’が「RNAサイレンシング」であり、そのメカニズムにおける鍵となる因子がArgonaute蛋白質である。本研究の目標は、TEとRNAサイレンシング機構の間の‘軍拡競争’の結果が複雑な遺伝子発現制御を進化させ、それらが特にArgonauteを中核とする「生命活動を支えるプログラム」に組み込まれてきたことを理解することにある。

【当該研究から期待される成果】

現在、各種腫瘍を始めとして様々な疾患発症にRNAサイレンシング機構の異常または破綻が関与していること、さらにはRNAサイレンシング機構が(生殖)幹細胞の形成とその維持に関与していることが明らかになりつつある。本研究では、このようなRNAサイレンシングが関与する疾患および幹細胞生物学の分子機序を解析することで、RNAサイレンシングがTEの抑制を通して獲得してきた高次生命現象に果たす役割を明らかにすることが期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Ishizuka, A., Siomi, MC. and Siomi, H. 2002. A Drosophila fragile X protein interacts with components of RNAi and ribosomal proteins. *Genes Dev* 16: 2497-2508.
2. Okamura, K., Ishizuka, A., Siomi, H., and Siomi, MC. 2004. Distinct roles for Argonaute proteins in small RNA-directed RNA cleavage pathways. *Genes Dev* 18: 1655-1666.
3. Saito, K., Nishida, KM., Mori, T., Kawamura, Y., Miyoshi, K., Nagami, T., Siomi, H., and Siomi, MC. 2006. Specific association of Piwi with rasiRNAs derived from retrotransposon and heterochromatic regions in the Drosophila genome. *Genes Dev* 20: 2214-2222.
4. Gunawardane, LS., Saito, K., Nishida, KM., Miyoshi, K., Kawamura, Y., Nagami, T., Siomi, H., and Siomi, MC. 2007. A Slicer-mediated mechanism for rasiRNA 5'end formation in *Drosophila*. *Science* 315: 1587-1590.
5. Kawamura, Y., Saito, K., Kin, T., Ono, Y., Asai, K., Sunohara, T., Okada, NT., Siomi MC. & Siomi, H. 2008. *Drosophila* endogenous small RNAs bind to Argonaute2 in somatic cells. *Nature* 453: 793-797.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分(予定)額】

164,100,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/dmb/sindex.html>

癌における転写制御変異の統合的解析

あぶらたに ひろゆき
油谷 浩幸

(東京大学・先端科学技術研究センター・教授)

【研究の概要等】

細胞が悪性化する過程において癌細胞ゲノムには多くの遺伝子変異、構造変異、エピゲノム異常が蓄積する。これらの変異を同定するためにはゲノム、トランスクリプトーム、エピゲノムに関する情報を系統的に測定する必要がある、高速シーケンサーを含む新たなゲノム解析技術を用いた新規アプリケーションの開発を進める。得られたデータを統合的に解析することにより、細胞増殖活性化および生存シグナル経路に関わる転写因子複合体の標的遺伝子およびそれらのネットワークの同定、発生・分化制御に関わるエピジェネティック制御の解明を進める。さらに「Genetics」と「Genomics」の統合、すなわちヒトゲノムに存在する多様性情報を利用して、転写制御に関与するゲノム配列、遺伝情報発現においての個体間の多様性を明らかにする。癌において生じた転写制御変異とその多様性を明らかにすることにより、癌細胞が依存する増殖・生存シグナル経路、治療標的分子の同定を目指す。

【当該研究から期待される成果】

本研究では癌細胞における転写制御異常を引き起こすゲノム及びエピゲノム変異の系統的な探索を通して、細胞癌化メカニズムの基本的な理解につながると共に新たな治療標的分子、バイオマーカーの同定が期待される。ゲノム多様性情報をも統合することにより個体レベルでの薬剤感受性の予測システム、すなわちゲノム情報に基づいての症例の層別化によって最適治療法選択システムの開発への展開が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Redon R, Ishikawa S, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 444(7118): 444-454. 2006
- Komura D, et al. Genome-wide detection of human copy number variations using high-density DNA oligonucleotide arrays. *Genome Res*. 16(12):1575-1584, 2006
- Wendt KS, Yoshida K, et al. Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature*. 451(7180): 796-801. 2008

【研究期間】 平成20年度 - 24年度

【研究期間の配分（予定）額】

161,400,000 円 （直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.genome.rcast.u-tokyo.ac.jp/>

転写マシナリーと核内微細構造のダイナミックプロテオミクス

はま くぼ た か お
浜 窪 隆 雄

(東京大学・先端科学技術研究センター・教授)

【研究の概要等】

ゲノム解読の後、生命現象の解明には遺伝子のエピジェネティックな発現調節および転写されたmRNAのプロセッシングとその翻訳物であるタンパク質の修飾による相互作用の解析が重要と考えられるようになった。細胞の分化や刺激応答にかかわる遺伝子の転写調節機構はタンパク質複合体が相互に関連しているため、反応に関与する複数分子のダイナミックな挙動を解析する手法の開発が求められている。すなわち、機能的な複合体（モジュールユニット）の同定とその空間的な局在変化の解析が転写調節メカニズムの理解に重要である。本研究は、申請者らが開発してきた細胞内微量タンパク質に対する高親和性モノクローナル抗体の作製手法を用いて、i) ターゲッドプロテオミクスにより転写調節における内在性タンパク質複合体の経時的変化を調べることで、ii) 抗体プローブを用いた核微細構造の共焦点顕微鏡および超軟X線CT顕微鏡による形態学的解析を行うことで、iii) バイオインフォーマティクスによる多量データの統合的解析法を開発することで、によってタンパク質複合体のダイナミックな変化を解析する手法を確立することを目的とする。

【当該研究から期待される成果】

遺伝子の調節には、クロマチン構造の変化やmRNAプロセッシングのマシナリーなどのダイナミックな変化が協調して起こっていると考えられる。これらの変化を解析するため、マーカーとなる分子に対して高親和性のモノクローナル抗体を作製することにより解析のツールを得ることができる。抗体は、プロテオミクスのみならず立体構造解析やゲノムワイド解析のツールとして波及効果が期待できる。内在性タンパク質複合体のダイナミック解析法が確立すると、核内受容体の転写調節に重要なコファクターやエピジェネティック因子が明らかになり、癌やメタボリックシンドロームの創薬標的の探索につながると期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Horiuchi K, Umetani M, Minami T, Okayama H, Takada S, Yamamoto M, Aburatani H, Reid PC, Housman DE, Hamakubo T, Kodama T. Wilms' tumor 1-associating protein regulates G2/M transition through stabilization of cyclin A2 mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Nov 14;103(46):17278-83. 2006
- Masuda K, Itoh H, Sakihama T, Akiyama C, Takahashi K, Fukuda R, Yokomizo T, Shimizu T, Kodama T, Hamakubo T. A combinatorial G protein-coupled receptor reconstitution system on budded baculovirus. Evidence for G α and G α ho coupling to a human leukotriene B4 receptor. *J Biol Chem*. 278(27):24552-62. 2003.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

151,600,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.lsbm.org/staff/hamakubo.html>