

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



## 研究課題名 DNA ナノエンジニアリングによる分子ロボティクスの創成

東北大学・大学院工学研究科・教授

むらた さとし  
村田 智

研究分野：総合領域

キーワード：自律分散システム、DNA ナノエンジニアリング、分子ロボティクス

### 【研究の背景・目的】

近年、「DNA ナノエンジニアリング」と呼ばれる新しい分子設計法が脚光を浴びている。DNA ナノエンジニアリングでは、DNA のハイブリダイゼーション反応を利用して、数ナノメートルから 100 ナノメートルサイズのいろいろな形状の分子を作り出すことが可能である。同様の反応により、ロジック演算などの情報処理も可能になっている。DNA 分子からなるセンサーやアクチュエータもつくられている。つまり、いわゆるロボットを構成するために必要な要素すべてを DNA 分子で作ることができるのである。

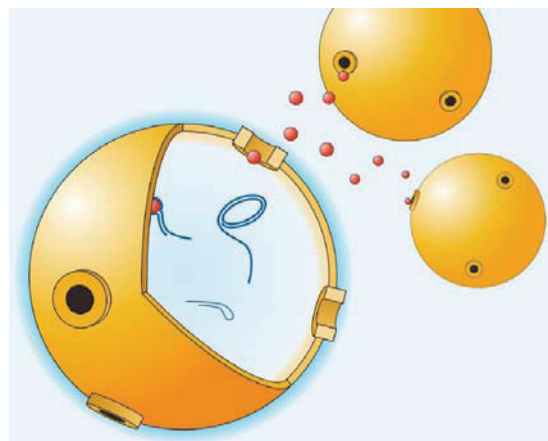
本研究においては、DNA ナノエンジニアリングのアプローチにより、部品となる分子ひとつひとつを設計し、それをシステムとして組み立てて、さまざまな環境の変化に対し自律的に応答することのできる分子機械システム、すなわち「分子ロボット」を構築する方法の基盤を確立することを目的とする。

### 【研究の方法】

分子ロボットの構成にはいくつかの案が考えられるが、われわれは生物の細胞をまねた構成を採用する。DNA のハイブリダイゼーション反応は、反応空間をマイクロサイズにしても試験管とほぼ同じであると考えてよく、インターフェースを備えたマイクロサイズのコンパートメント（容器）を作ることができれば、これまでに蓄積された DNA ナノエンジニアリングの要素技術を一挙に統合することが可能である。

われわれが最近開発した DNA ナノ構造の基板上成長技術をつかうと、負電荷をもつ任意のテンプレート上で DNA ナノ構造を成長させることができる。そこで、マイクロサイズのゲルビーズの表面で DNA 構造を作製する技術を開発し、コンパートメントを作製する。さらにコンパートメントの DNA 構造と互換性を持たせたチャンネル部品を埋め込むことにより、分子ロボットの基本部分をすべて DNA 分子で構成することを目指す。具体的には、次の 4 つの技術の開発に取り組む。

- (1) 分子デバイスを格納するためのコンパートメントの作製技術
- (2) コンパートメントを介して分子入出力を行うインターフェースの実装技術
- (3) 分子ロボット内部の反応を制御する技術および分子ロボット間の分子通信技術
- (4) 分子通信による相互作用を通じて、分子ロボット群が協調するためのルール設計技術



### 【期待される成果と意義】

本研究が、分子の世界にロボット工学を拡張するための突破口となることが期待される。ここで開発する技術を基盤として、様々な分子機械システムに展開できるため、学術的にも産業的にもインパクトは大きい。たとえば、分子ロボット群が協調して免疫細胞のように集団として患部をたたくスーパードラッグデリバリーシステム、分子ロボットが細胞内に常駐し、状況に応じて細胞分化を制御するプログラム幹細胞培養、環境モニタリング、細胞内核酸医療など、広範な応用が期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Hamada S, Murata S, Substrate-assisted assembly of interconnected single duplex DNA nanostructures, *Angewandte Chemie (Int. Ed.)*, **48**, 6820-6823, 2009
- ・Fujibayashi K, Hariadi R, Park SH, Winfree E, Murata S, Toward Reliable Algorithmic Self-Assembly of DNA Tiles: A Fixed-Width Cellular Automaton Pattern, *NanoLetters*, **8**-7, 1791-7, 2008

### 【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度  
164,700 千円

### 【ホームページ等】

URL <http://www.molbot.mech.tohoku.ac.jp>  
EMAIL [murata@molbot.mech.tohoku.ac.jp](mailto:murata@molbot.mech.tohoku.ac.jp)



**研究課題名** 構成的手法による身体バブリングから社会性獲得にいたる発達過程の理解と構築

大阪大学・大学院工学研究科・教授 **あさだ みのる**  
**浅田 稔**

**研究分野**：総合領域

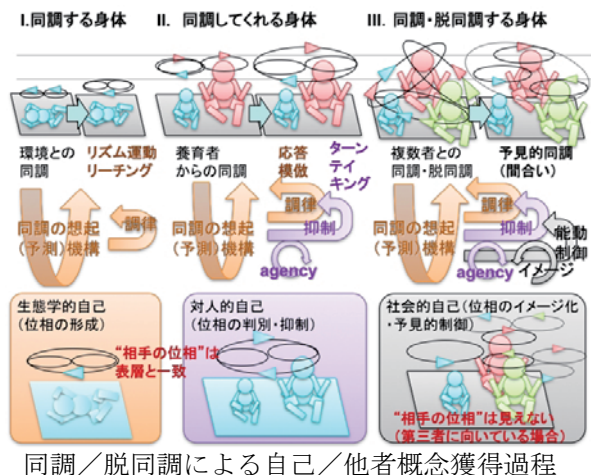
**キーワード**：知能ロボット、感覚行動システム、感覚・知覚・注意、コミュニケーション

【研究の背景・目的】

代表者は、人間の認知発達をロボットを通じて科学する研究をこれまで4年半、集中的に行ない、脳の計算モデルを利用して、個体の発達に大きな成果を挙げてきた。残された大きな課題として、赤ちゃんがいかに自分や他者の表象を様々な経験から獲得するかが挙げられる。この課題に対して、これまで、発達心理や神経科学などのそれぞれの分野でアプローチがなされて来たが、トータルな理解の獲得は、単一の科学規範だけでは不十分である。

そこで、本研究では、身体バブリングから社会性獲得にいたる発達過程をロボットの設計・作動や赤ちゃんの行動計測を通じた構成的手法(認知発達ロボティクス[1])を用いて明らかにすることを目的とする。同調や脱同調の概念を用いて、自己/非自己(他者)の表象の発達過程を明らかにすると同時に、それらをシームレスに結び、「ごっこ遊び」などが創発可能な計算論的発達モデルを構築することを目的とする。これらにより、従来の生態学的自己、対人的自己、そして社会的自己という表象の発達過程が創発される。

【研究の方法】



当初三年間は、自己他者概念獲得過程を生態学的自己・対人的自己・社会的自己の三つに分け、それぞれにおける過程の計算モデルを構築する。

(1) 新生児期は身体バブリングの構成的実現と随伴性を基に、同調する身体としての新生児が同調の調律や想起の過程を構成する(生態学的自己の確立)。

(2) 乳児期は同調してくれる身体である養育者からの非明示的な働きかけの解析を基に同期の抑制

が導入され、ターンテイキングなどがロボットで実現される(対人的自己の確立)。

(3) さらに幼児期では三者間の相互作用を基にしたモデル化により、同調の能動的制御による複数他者との同調/脱同調が実現される(社会的自己の確立)。

並行して、赤ちゃんロボットの設計/製作・実際の赤ちゃんや人を対象とした心理実験等を用いて計算モデルの妥当性を検証する。後半の二年間は、各時期の計算モデルをシームレスに統合し、赤ちゃんやロボットによる検証実験を繰り返し統合モデルを精錬化し、「ごっこ遊び」などが創発可能なモデルとして完成させる。

【期待される成果と意義】

本研究の遂行により、人間の認知発達の大きなミステリーの一つである、自己や他者の概念がどのように構築されていくかの初期過程の構成的理解を得ることが可能になる。これにより、発達心理、神経科学、認知科学に分野に大きなインパクトを与え、これらの分野との融合を加速し、新しいサイエンスの構築に繋がると期待される。特に、構築検証される計算モデルは、「ごっこ遊び」などの説明にも適用可能である。また、物理的な人工物であるロボットの心的モデルとして内包可能な形態を持つことにより、他者の意図や心的状態を推定可能なコミュニケーションロボットの設計指針を与える事ができ、高齢化社会の有用な人工物の供与が可能になる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- [1] Minoru Asada et al., "Cognitive developmental robotics: a survey" IEEE Transactions on Autonomous Mental Development, Vol.1, No.1, pp. 12--34, 2009.
- [2] 浅田稔, 國吉康夫「ロボットインテリジェンス」岩波書店, 2006.

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
167,000千円

【ホームページ等】

<http://www.er.ams.eng.osaka-u.ac.jp/>

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



### 研究課題名 社会脳を担う前頭葉ネットワークの解明 —微小電極から fMRI までの垂直的統合研究—

京都大学・名誉教授 **おさか 直行** (Osaka Naoyuki)

研究分野：総合領域

キーワード：認知科学、社会脳、ワーキングメモリ

#### 【研究の背景・目的】

従来の脳研究が生物脳の研究に終始してきたのに対して、本研究は脳を社会的存在としてとらえる「社会脳(social brain)」の立場から、豊かな社会性を育む脳の機構を前頭葉ネットワークの解明を通して明らかにする。微小電極から fMRI(機能的磁気共鳴画像法)までの先端脳研究の方法をサルから人間にわたって適用し、社会性神経回路がワーキングメモリの制御を受けると想定してその働きを明らかにする(図1参照)。社会性意識(やその障害)、自己や他者の理解などの豊かな社会性を生み出す脳の仕組みを、認知脳科学と実験心理学を中心とする人文社会科学を融合させたスタイルで解明する。

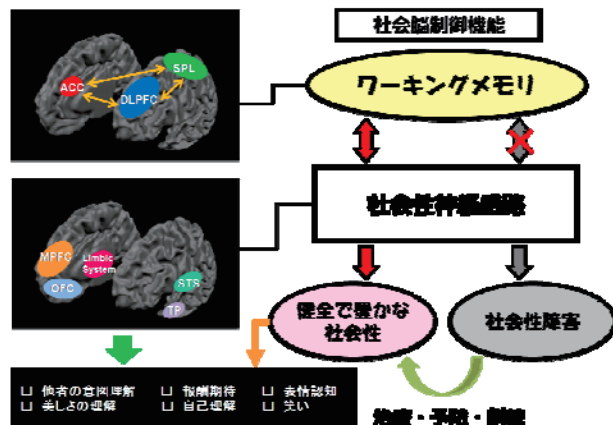


図1. 社会性神経回路(社会脳)を制御するワーキングメモリの模式図

#### 【研究の方法】

「社会脳」を制御する前頭葉の実行系ネットワークと社会性神経回路を異なる切り口から、7名の分担研究者と海外の研究協力者で学際的に検討する。fMRI、TMS(経頭蓋磁気刺激法)、ERP(事象関連電位法)、tDCS(経頭蓋直流刺激法)や微小電極などを用いてサルからヒトまでの「社会脳」を、報酬系やそれと関わる協調的・競争的行動を通して解明する。同時に、自己や他者の心の理解(心の理論)を社会神経科学の立場から、また笑いや美しさを神経美学の立場から、さらに社会経済活動などを神経経済学の視点から検討する。次に、社会性障害を前頭葉ネットワークの機能不全という観点から検討し、障害がワーキングメモリの調整機能の不全とどうかかわるかを考える。最

終年度では、「社会脳」を担う前頭葉ネットワークのモデルを構築する。

#### 【期待される成果と意義】

本課題の意義は、サルからヒトまで、さまざまな先端的脳研究の手法と解析法を組み合わせ、「社会脳」を担う前頭葉ネットワークを明らかにすることにある。古代のソクラテスから近世のデカルトまで、自己を知ることと他者を知ることが健全な社会意識を育む認識基盤と考えられてきた。本課題の期待される成果として、この認識基盤の一端を社会的存在としての脳を解明することで明らかにすることがあげられる。検討にあたっては先端脳科学と人文社会科学が協調することが必要であり、理系と文系が融合した新たな脳科学を創生する。この成果を、他者と共感・協調しあう健全で豊かな「社会脳」を育む方策に生かしたい。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Osaka N, Osaka M, Morishita M, Kondo H, Fukuyama H, Shibasaki H: The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. *Neuroimage*, 21: 623-631, 2004.

Osaka N, Logie R, D'Esposito M (Eds.) *Cognitive Neuroscience of Working Memory*. Oxford University Press, 2007.

荻阪直行(編著) *ワーキングメモリの脳内表現*. 京都大学学術出版会, 2008.

Yaoi, K., Osaka, M., Osaka, N. Is the self special in DMPFC? : An fMRI study. *Social Neuroscience*, 4: 455-463, 2009.

荻阪直行(編) *脳イメージング*. 培風館, 2010.

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度-26年度  
165,700千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.social-brain.bun.kyoto-u.ac.jp/>

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



#### 研究課題名 大脳皮質抑制性ニューロン皮質内分布とシナプス結合決定のメカニズム

大阪大学・大学院生命機能研究科・教授 むらかみ 村上 ふじお 富士夫

研究分野：総合領域

キーワード：分子・細胞神経科学、発生・発達・再生神経科学、神経発生・分化・異常、神経細胞学、発達障害

#### 【研究の背景・目的】

大脳皮質によって担われる高次機能は興奮性と抑制性ニューロンで構成される神経回路の働きに依存する。皮質を構成する神経細胞のうち後者の占める割合は2割程度であるものの、形態的にも、電気生理学的にも、分子的にも極めて多様である。そのため介在ニューロンによって形成される局所回路は極めて複雑なものとなっており、その機能の全容の解明には至っていない。本研究では介在ニューロンの移動の終了と最終分布位置決定の機構を解明すると共に、それを切り口として多様性出現の機構の解明を目指す。特にシナプス活動を含む環境要因による影響を想定し、その関与の有無を検討する。また移動と興奮性細胞とのシナプス結合との関係も明らかにする。

#### 【研究の方法】

本研究ではまずリアルタイムイメージング、特にマウス胎仔からの *in vivo* imaging を駆使して辺縁帯から皮質板への介在ニューロンの移動のモードを解析する。その知見に基づき、皮質板への移動の分子機構の解明を進める。具体的には髄膜や皮質板の誘引・反発機構やそれらに対する介在ニューロンの反応性の変化とその分子機構を解明する。また、皮質板の最終位置の決定に環境因子（他の神経細胞からのシナプス入力を含む）が関与している可能性を検討するために、興奮性細胞の移動に変化を起こさせて、その影響を評価し、関与を示す結果が得られた場合はその分子機構に向けての研究に着手する。さらに、介在ニューロンの辺縁帯での移動の結果たどり着いた位置と興奮性ニューロンとのシナプス結合との間の関係を明らかにする。

#### 【期待される成果と意義】

大脳皮質の情報処理において極めて重要な役割を果たすと考えられる抑制性ニューロンはその多様性が顕著であり、配列も規則性に乏しいため、その役割を解明が遅れている。本研究の遂行により、大脳皮質抑制性ニューロン皮質内分布とシナ

プス結合決定のメカニズムの解明によって、他のアプローチでは困難であった大脳皮質内の局所回路の解明を進めることができると考えられる。このことは大脳皮質における情報処理機構の解明につながり、ひいては高次機能障害を伴った脳の疾患の病因の解明にも寄与できるものと考えられる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・Tanaka, D.H., Yanagida, M., Zhu, Y., Mikami, S., Nagasawa, T., Miyazaki, J., Yanagawa, Y., Obata, K. and Murakami, F. Random walk behavior of migrating cortical interneurons in the marginal zone: time-lapse analysis in flat-mount cortex. *J. Neurosci.* 29, 1300-1311, 2009

・Tanaka, D.H., Maekawa, K., Yanagawa, Y., Obata, K. and Murakami, F. Multidirectional and multizonal tangential migration of GABAergic interneurons in the developing cerebral cortex. *Development.* 133, 2167-2176, 2006

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
166,400千円

#### 【ホームページ等】

<http://square.umin.ac.jp/murakami-lab/>

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



#### 研究課題名 小脳運動記憶と神経回路形成の分子生物学的研究

(財)大阪バイオサイエンス研究所・所長

なかにし しげただ  
中西 重忠

研究分野：総合領域

キーワード：小脳、運動記憶、神経回路、神経成熟、細胞内シグナル

#### 【研究の背景・目的】

本研究では、脳情報が神経回路においてどのように処理、統合されるのかまた発達期の活動依存的な神経回路の成熟化がどのような機構で制御されているかを小脳神経回路を研究対象に解析を進める。申請者は、特定の神経経路の伝達を可逆的、特異的に遮断する可逆的神経伝達阻止法（RNB法）を確立し、小脳記憶の獲得、発現、維持の各素過程を解析出来る変異モデルマウスの作製に成功し、また小脳顆粒細胞の成熟化の細胞シグナル機構とマスター転写制御因子の同定に成功している。従ってこれらの独自の成果に基づき機能的神経回路網の伝達制御と成熟化の基本的な機構を明らかにする。

#### 【研究の方法】

##### 1) 小脳運動記憶の機構

我々はRNB法を用いて小脳顆粒細胞からプルキンエ細胞への伝達を選択的かつ可逆的に遮断出来るモデルマウスを作製することに成功し、この結果プルキンエ細胞は小脳記憶の発現に一方小脳中位核（瞬目反射記憶）或は脳幹前庭核（視運動性反射記憶:OKR記憶）は運動記憶の獲得と維持を制御している事を明らかにした。従って本研究では小脳記憶におけるプルキンエ細胞の記憶発現の機構と小脳中位核（瞬目反射記憶）或は脳幹前庭核（OKR記憶）の記憶獲得と維持の機構をin vivo顕微内視鏡、電気生理学、分子生物学、生体工学等を用いて解析を進めプルキンエ細胞、小脳中位核及び脳幹前庭核の各素過程の可塑性と可塑性のメカニズムを明らかにする。また小脳運動記憶（OKR）の獲得、発現、維持に関わる機能分子を前庭核のmicroarray解析を用いて解析を進め記憶の獲得、発現、維持に関わる機能分子と細胞内シグナル制御を明らかにする。

##### 2) 小脳神経回路形成機構

小脳顆粒細胞の成熟化にはグルタミン酸受容体、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ チャンネル、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ シグナル系の一連の活性化が起こり、この神経活動依存的機構が一連の成熟遺伝子の誘導と未成熟遺伝子の抑制を起こすことを明らかにしている。さらに我々はこの制御を司る転写制御因子の同定にも成功しており、従って顆粒細胞成熟化における転写因子の制御と細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ シグナル系の詳細な分子機構を明

らかにする。

#### 【期待される成果と意義】

1. 脳情報の処理と統合の解明は脳研究の中心的課題であり、かつ記憶・学習・運動という基本的な脳機能と機能障害の新たな機構解明につながるものである。
2. 神経細胞の増殖、分化の機構に比べ、解析が遅れている活動依存的な神経回路成熟化の基本的機構を明らかにしようとするものである。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Nakanishi, S. Genetic manipulation study of information processing in the cerebellum. *Neuroscience* 162:723-731(2009)
2. Okazawa, M., Abe, H., Katsukawa, M., Iijima, K., Kiwada, T. and Nakanishi, S. Role of calcineurin signaling in membrane potential-regulated maturation of cerebellar granule cells. *J.Neurosci.* 29: 2938-2947 (2009)
3. Wada, N., Kishimomto, Y., Watanabe, D., Kano, M., Hirano, T., Funabiki, K. and Nakanishi, S. Conditioned eyeblink learning is formed and stored without cerebellar granule cell transmission. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 104: 16690 -16695 (2007)

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
167,400千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.obi.or.jp/>



## 研究課題名 「無意識の視覚—運動系」によるサリエンシー検出機構の全貌

生理学研究所・発達生理学研究室・教授

いさ ただし  
伊佐 正

研究分野：脳神経科学

キーワード：意識、上丘、注意、サッケード運動、盲視

### 【研究の背景・目的】

一次視覚野に損傷を受けると視覚的意識は喪失するが、一部の「盲視(blindsight)」と呼ばれる症状を示す患者のように、障害視野に提示されたサリエントな(目立つ)刺激に対して強制的に(強制選択条件)眼を向ける、手を伸ばすことを要求されるとそのような行動が可能であることが知られている。そして、このような「無意識の視覚・運動系」の中心をなすのが、中脳の上丘であると推定されているが、上丘を介するどのような視覚経路(膝状体外視覚系)が、どのような神経機構によってサリエントな刺激を検出しているのかについては、諸説あるが実験的証拠は少ない。そこで本申請では、これまでに我々が用いてきた片側一次視覚野損傷サルモデルにおいて行動と神経活動の電気生理学および機能的MRIによる解析によって「無意識」の視覚—運動系の構造と機能の全体像を明らかにするとともに、我々が開発したげっ歯類(マウス)ないしはコモンマーモセットの上丘のマップ構造を温存した水平断スライス標本を用いて上丘の局所神経回路におけるサリエンシーの検出機構を2光子レーザー顕微鏡を用いて徹底的に解析する。そして両者の実験系で得られた知見を総合し、膝状体外視覚系によるサリエンシーの検出機構の全貌を統合的に理解することを目指す。

### 【研究の方法】

片側一次視覚野を損傷した盲視モデルのマカクザルを用いた行動—電気生理実験とマウス及びマーモセットの上丘のスライス標本を用いた局所神経回路の解析を組み合わせる研究を進める。

①盲視モデルサルにおけるサリエンシー検出機構—片側一次視覚野を損傷したマカクザルに視覚誘導性サッケード課題を訓練し、課題の遂行に必要な視覚—運動変換経路を機能的MRIと単一ニューロン活動記録及び機能阻害薬の局所注入によって明らかにする。さらに、南カリフォルニア大学のItti博士との共同研究により、自由に視野を探索している際の障害視野へのサッケードが果たしてサリエントな視覚に向いているのか、つまり強制選択条件でなくても無意識の視覚系は眼球運動に貢献しているのか、その際の上丘ニューロンの視覚受容野構造を明らかにする。

②上丘局所神経回路におけるサリエンシー検出機構の解析—マウス及びマーモセットにおいて、上丘浅層の局所のマップ構造が維持されている水平断スライス標本において、マップ上の特定の位

置を電気刺激ないしはグルタミン酸の uncaging 法によって刺激し、サリエンシーの検出に適しているいわゆるメキシカンハット型の中心興奮—周辺抑制の神経活動場を作れることをこれまでに示してきたが、今回の研究では異なる2点を刺激し、winner-take-all ないしは vector summation という相互作用が起きているときに興奮性、抑制性のどのようなニューロン群がどのように振舞うかを2光子レーザー顕微鏡とカルシウムイメージングとパッチクランプ法を組み合わせる明らかにする。

### 【期待される成果と意義】

上記のサルを用いた慢性行動—電気生理実験とスライス実験の結果を組み合わせることで、これまでに明らかでなかった上丘を介する無意識の視覚経路がどのようにしてサリエントな視覚を検出し、行動を制御しているかが明らかになる。これにより、私たちの行動がいかにして無意識のうちに制御されているかについての理解が大きく進むと考えられる。また、それを明らかにすることによって大脳皮質に損傷を受けて「皮質盲」となった患者のリハビリ訓練を大きく変えるような概念が創出されることを期待している。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Weiskrantz L, Blindsight—a case study spanning 35 years and new developments. 2nd edition, Oxford Univ Press.
2. Yoshida M, Takaura K, Kato R, et al. (2008) Striate cortical lesions affect deliberate decision and control of saccade: implication for blindsight. *J Neurosci*, 28: 10517-10530.
3. Isa T, Hall WC (2009) Exploring the superior colliculus in vitro. *J Neurophysiol*, 102: 2581-2593 (review).
4. Isa T, Yoshida M. (2009) Saccade control after V1 lesion revisited. *Curr Opin Neurobiol*, 19: 608-614 (review).
5. Ikeda T, Yoshida M, Isa T. (2010) Functional differences between cortical and subcortical visual pathway in spatial attention: inhibition of return and attention capture. *J Cogn Neurosci, Online Early Access*,

### 【研究期間と研究経費】

平成22年度—26年度  
160,000千円

### 【ホームページ等】

<http://www.nips.ac.jp/hbfp/>

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



## 研究課題名 ヒト化 NOG マウスを基盤とした個別医療に対応するヒト型実験システムの開発

(財) 実験動物中央研究所・実験動物研究部・研究員 伊藤 守

研究分野：総合領域・実験動物学・実験動物学

キーワード：実験動物、免疫不全マウス、NOG マウス、ヒト化モデル、個別医療

### 【研究の背景・目的】

我々が作製した重度免疫不全NOG (NOD/Shi-scid, IL-2Rγ KO)マウスはヒトの細胞や組織を拒絶することなく、生着させることでヒト化動物モデルの作製に極めて有用であることを世界に先駆けて報告した。現在、このマウスを使ったヒト化マウスは様々なヒト疾患のモデルとして使われている。

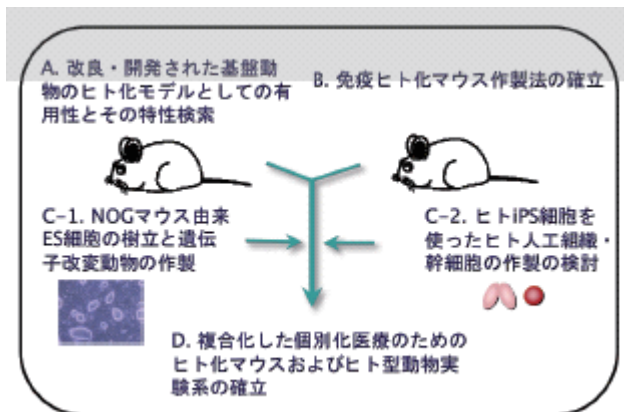
我々はこの免疫不全マウスをさらに改良することによって、よりヒトに近いヒト型動物を作出する目的で、基盤研究(S)「重度免疫不全NOGマウスの改良・改変によるヒト化モデル動物の基盤創設」(代表者：伊藤守、平成18～21年度)の研究で多様な免疫不全マウスの開発を行った。

本研究の目的は、これら改良免疫不全マウスを基盤として、ヒト型免疫をもつヒト化動物の作製や種々のヒト疾患に対応するヒト動物の開発のための動物実験系を作出することにある。さらに、このヒト型動物を個別医療のための発展型とする方法論を検討し、ヒト型モデルの汎用性をさらに拡げて行くことを目的とする。

### 【研究の方法】

前述の基盤研究(S)(平成18～21年度)の研究の成果をさらに発展させるために、

- 1) ヒト化動物モデル作製のために改良・開発された基盤動物(多様な重度免疫不全動物)のヒト化モデルとしての有用性とその特性検索を行う。
- 2) 免疫ヒト化マウス作製法の確立を行う。
- 3) ヒトiPS細胞を使ったヒト人工組織、幹細胞の作製を検討する。
- 4) それらを複合化することによって、多様なヒト型動物実験系の確立を行う。



### 【期待される成果と意義】

ヒト化マウスはヒト疾患の研究や医薬品開発に極めて有用であることが示されてきた。我々はこのヒト化マウスの用途をさらに拡げるために、多様な改良NOGマウスを作出してきた。これらマウスを用いることによって、従来困難とされてきた抗原特異的なヒト型IgG型抗体を分泌できるマウス実験系を作出することができれば、マラリア、HIV-1などのワクチン開発を可能にでき、その用途は極めて大きいものであると考えられる。また、従来のヒト化マウスでは限られたヒトの細胞や組織のリソースに頼ってきた。このことは、ヒト化マウスを使った研究は特殊な実験系とならざるを得ない。そこで、近年作製が比較的容易になったヒトiPS(人工多能性幹細胞)を使い、容易にヒト胸腺や造血幹細胞を作出できるシステムが可能になれば、ヒト型モデルの汎用性は極めて拡げることが期待できる。また、個別化医療にも対応できるヒト化マウスおよびヒト型実験系が作製できる点でも極めて有用と考えられる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Ito, M., K. Kobayashi, and T. Nakahata. 2008. NOD/Shi-scid IL2rgamma(null) (NOG) mice more appropriate for humanized mouse models. *Curr Top Microbiol Immunol* 324:53-76.
- ・ Ito, M., H. Hiramatsu, K. Kobayashi, et al. 2002. NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood* 100:3175-3182.

### 【研究期間と研究経費】

平成22年度～26年度  
124,300千円

### 【ホームページ等】

<http://ciea.or.jp>  
[mito@ciea.or.jp](mailto:mito@ciea.or.jp)

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系(総合領域)



#### 研究課題名 再生医療用ナノ・マイクロプラットフォームの創製

東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授

いくた こうじ  
生田 幸士

研究分野：総合領域、人間医工学、医用生体工学、生体材料学

キーワード：医用マイクロ・ナノマシン

#### 【研究の背景・目的】

再生医療研究は、世界的に猛烈なスピードで進められている。しかし、それらは幹細胞の樹立や、培養、分化誘導手法など、細胞レベルでの研究に集中している。この先、再生医療が移植応用など、臨床で役立つものとなるには、細胞レベルではなく、組織・臓器レベルの再生技術の開発が必要不可欠である。しかし、mm オーダーの厚みを持つ3次元組織の再生は、未だ困難である。

我々は機械工学分野から、再生医療へ貢献することを目指し、独自に開発してきた3次元ナノ加工プロセス、マイクロアクチュエータ、微小力センシング、ナノ機能材料等の要素技術(図1)を統合し、細胞に生化学的および機械的刺激をピンポイントで与え、分化誘導を制御することのできる再生医療用プラットフォームを開発する。さらに、医学系研究者との連携により、再生させた機能組織を動物へ移植し有効性を実証する。

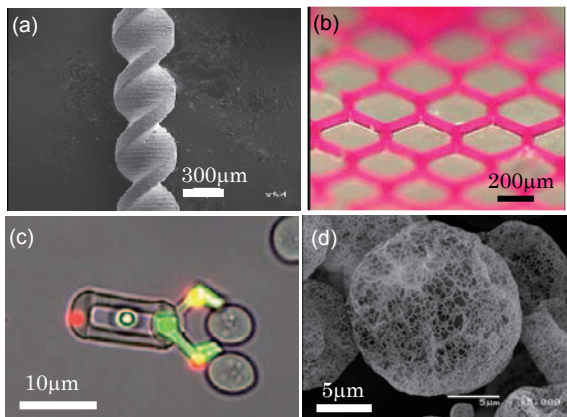


図1. 独自に開発してきた要素技術の一部 (a) マイクロ光造形法による磁性光硬化樹脂製マイクロポンプ (b) 生分解膜マイクロ流路ネットワーク (c) 光駆動細胞操作ロボット (d) 生分解ナノファイバークプセル

#### 【研究の方法】

本研究で開発する再生医療用プラットフォームは、nm,  $\mu$ m, mm オーダーの3段階の階層から構成される。最も大きな階層は、1センチ四方程度の培養チップであり、培養チャンバー、培地供給用の流路、温度制御モジュール、CO<sub>2</sub> 制御モジュールを内蔵する。中段階の階層は、前記の培養チャンバー内を縦横に走るマイクロ流路網である。マイクロ流路によって、3次元培養に必須の物質交換が行われると共に、遺伝子導入や液成因子による分化誘導が行われる。最小レベルの階層は、細

胞にピンポイントで刺激を与えるナノアクチュエータである。これにより機械刺激による分化誘導や、細胞の配置をサブミクロンオーダーで自在に調整することが可能となる。以上の3段階の階層構造によって、単一細胞レベルから組織レベルに至る全てのスケールで制御された分化誘導・3次元組織培養を実現する。

#### 【期待される成果と意義】

本研究で開発する再生医療用プラットフォームは、従来の培養手法では実現できなかった、厚みのある組織、複合機能を有する組織の再生を目標とするものであり、日本発の再生医療の基盤技術として、知的財産の形成、新産業・ベンチャー創生にもつながることが期待できる。

将来的には、動物実験等による検証を経て、再生した組織の移植応用を目指している。近年、開発の進んでいる幹細胞技術と、本プラットフォーム技術とを組み合わせることにより、移植医療における慢性的なドナー不足や拒絶反応といった多くの課題の抜本的解決につなげたい。

また、ポリマー薄膜や、ナノファイバーを用いて3次元マイクロ・ナノ構造を作製する膜マイクロマシニング技術は、本研究で対象とする再生医療用途のみならず、新薬開発や、触媒化学、燃料電池、フレキシブル電子デバイス、ヘルスケアチップ等の産業分野でも幅広い応用が見込まれる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- K. Kobayashi, K. Ikuta, Three-dimensional magnetic microstructures fabricated by microstereolithography, Appl. Phys. Lett., 92, 262505 (3pp), 2008
- A. Yamada, F. Niikura, K. Ikuta, A three-dimensional microfabrication system for biodegradable polymers with high resolution and biocompatibility, J. Micromech. Microeng., 18, 025035 (9pp), 2008
- M. Ikeuchi and K. Ikuta, Membrane Micro Emboss (MeME) Process for 3-D Membrane Microdevice, Micro Electronic and Mechanical Systems, IN-TECH, pp.1-14, 2009

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
167,200千円

#### 【ホームページ等】

[http://www.keisu.t.u-tokyo.ac.jp/lab/lab\\_ipc/ikutalab.html](http://www.keisu.t.u-tokyo.ac.jp/lab/lab_ipc/ikutalab.html)



## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



#### 研究課題名 進化分子工学による結合性成長因子の創成と医学応用

理化学研究所・伊藤ナノ 医工学研究室・主任研究員

いとう よしひろ  
伊藤 嘉浩

研究分野：総合領域、人間医工学、医用生体工学・生体材料学

キーワード：再生医療、組織工学

#### 【研究の背景・目的】

再生医療の実現のためには生理活性をもつ基材をつくる必要がある。これまでに、基材に生体成長因子を固定化することで、細胞の成長や分化のような高次の細胞機能を制御できる新しい人工臓器材料が生み出すことができることを明らかにしてきた。本研究では、進化分子工学の手法を用いて新しい結合性成長因子を調製し、医用材料としての展開を図ることを目指す。

ペプチド進化分子工学で、有機高分子材料、金属・無機材料、生体組織に結合する成長因子を作成し、医用材料あるいは医薬としての応用展開をはかる。

さらに、生体為害性のない範囲内で非コード・アミノ酸の導入による拡張進化分子工学を確立し、特異性高く強い結合性を付与できるよう試みる。そして、調製した成長因子結合材料の生体機能性を評価する。

#### 【研究の方法】

まず、ペプチド進化分子工学の方法論を確立し、その方法論を用いた新しい結合性の成長因子を調製し、その生物活性を検討し、動物実験などにより医療応用の可能性を探る。

#### 進化分子工学による結合性成長因子の調製

ランダム配列ペプチドをコードするDNAを無細胞翻訳系にて転写・翻訳し、様々なペプチドがディスプレイ（表示）された状態のライブラリーとする。

この分子ライブラリーからターゲットとなる基材（合成高分子、天然高分子、無機材料、金属材料）、あるいは生体高分子や細胞、組織に特異的に結合する配列を選ぶ。

#### 拡張進化分子工学

非コード・アミノ酸を含有する拡張ペプチド進化分子工学を確立し、新しい結合性の成長因子誘導体を創成する。

#### 新規タンパク質の生物活性評価

調製した成長因子タンパク質誘導体の有機材料、生体材料、無機材料、金属材料への結合性を物理化学的手法で正確に評価する。

生物活性評価は、夫々の成長因子が刺激活性をもつ繊維芽細胞、血管内皮細胞、あるいは間葉系幹細胞を用いて、増殖活性や分化誘導効果などを指標として評価を行う。また、成長因子の種類と結合させる材料の組み合わせについて様々検討し、最終的には動物実験により、その医療応用への可能性を検討する。

#### 【期待される成果と意義】

再生医療の実現のためには、幹細胞の精密な制御とそれを組織形成させるための基材が必要となる。本研究課題では、これまでにないペプチド進化分子工学さらにアミノ酸を人工的に拡張した進化分子工学という方法論を確立することにより全く新しい基材結合性の成長因子タンパク質誘導体を創成する。これらにより、成長因子の効果を長期間に亘って有効にしたり、生理活性のない基材に活性を付与したりすることができ、これまでにはできなかった医療応用が可能になる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

T. Kitajima, H. Hasuda, M. Sakuragi, T. Ozu, and Y. Ito, "A chimeric epidermal growth factor with fibrin-affinity promotes repair injured keratinocyte sheets," *Acta Biomater.*, **5**, 2623-2632 (2009)

Y. Ito, "Covalently immobilized biosignal molecule materials for tissue engineering," *Soft Matter*, **4**, 46-56 (2008)

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
167,600千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.riken.jp/r-world/research/lab/wako/medical/index.html>

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



### 研究課題名 半導体光増幅素子を用いた革新的次世代PET技術の開発実証

早稲田大学・理工学術院・准教授

かたおか じゅん  
片岡 淳

研究分野：総合領域、人間医工学、医用システム

キーワード：画像診断システム、PET、光半導体増幅素子

#### 【研究の背景・目的】

日本の3大疾病の中で癌の早期発見は現代医療に残された重要なテーマである。陽電子断層撮影(PET検査)は癌細胞がブドウ糖を過剰に摂取することを利用した分子イメージング法で、最先端の医療現場で多くの成果を挙げてきた。一方でPETで検出できる腫瘍は10mm程度の大きさが必要で、小さな腫瘍や腸で薄く広がる癌など、さらに感度が高く解像度の良い装置の開発が不可欠である。X線CTによる補完撮影では二重被爆の問題が避けられず、核磁気共鳴(MRI)や時間情報(TOF)を利用した次世代PET装置の登場が強く望まれている。本研究では、これまで開発を進めてきた半導体光増幅素子APD(アバランシェ・フォトダイオード)をガイガーモードに拡張し、次世代PETに必要なすべての要素技術を検証する。すなわち、(1)DOI対応かつサブミリに迫る究極の解像度(2)MRI強磁場下での動作実証(3)TOFによる画質向上の検証を行う。システム全体を国産ベースで開発し、分子イメージング研究の活性化と産業界への迅速なフィードバックを目指す。

#### 【研究の方法】

本研究は、平成22年度から26年度までの5カ年計画で実施する。平成22年度はガイガーモードAPD素子(MPPC素子)の小型アレーとシンチレータの試作、またAPD用ASICにゲインの変更を加えた試作LSIを用いてサーベイ的な開発を行う。既存のMPPC素子をもつ性能・長所・問題点を実機で調査し、開発項目を明確にする。平成23年度以降は [1] 大面積MPPCアレー [2] ガンマ線シンチレータ [3] MPPC専用LSIと後段処理系 [4] MPPC-PETユニット [5] 画像処理システムの各テーマについて、連携かつ相補的な開発を行う。DOI対応の薄板撮像素子やTOFに対応した数種類のアナログLSI、これを内蔵するLTCCパッケージを開発し、サブナノ秒の時間分解能の達成を目指す。

最終年度には様々な種類のMPPC-PETモジュール各最低2ユニットを用いて、点線源やファントムを用いた画像取得試験を実施し、DOI補正、TOF利用、MRI併用すべてにおいて目標とする性能が達成できることを実証する。

#### 【期待される成果と意義】

近年、MPPCは優れた光素子として世界的に注目され、実験室レベルでは数ミリ程度の小型素子を用いて多くの評価が行われている。本研究ではPET実用化の基準となる大面積MPPCアレーを開発し、信号処理LSI、やシンチレータまで国産技術を結集することで、次世代PETの“グローバルスタンダード”を目指す。光電子増倍管をベースとした従来型PETはもちろん、これまで我々の開発したAPD-PETユニット(Kataoka et al. 2010, IEEE)ですら困難な諸問題を克服できることが期待され、PET次世代化への突破口を開くことは間違いない。本研究で得られる成果は間違いなく世界トップクラスであり、日本の技術力を世界に知らしめる成果となる。さらに、本研究で開発するMPPCモジュールは乳癌検査用のマンモグラフィや、薬剤(FDG)ガイド下で手術を行う際の「術中小型ガンマ線カメラ」など、極めて広い実用性を持つことを強調したい。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- J.Kataoka *et al.*, “Development of an APD-based PET Module and Preliminary Resolution Performance of an Experimental Prototype Gantry”, *IEEE, Trans. Nucl. Sci.*, 出版中, 2010
- J. Kataoka *et al.*, “Development of large-area, reverse-type APD –arrays for high-resolution medical imaging,” *Nucl. Inst. and Meth. A*, vol.604, pp.323–326, Jun. 2009
- J. Kataoka *et al.*, “An active gain-control system for Avalanche photo-diodes under moderate temperature variations,” *Nucl. Inst. and Meth. A*, vol.564, pp.300–307, Jun. 2006
- J. Kataoka *et al.*, “Recent progress of avalanche photodiodes in high-resolution X-rays and gamma-rays detection,” *Nucl. Inst. and Meth. A*, vol.541, pp.398–404, Jun. 2005.

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度–26年度  
68,400千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.spngx-lab.phys.waseda.ac.jp/>

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



#### 研究課題名 地表環境の総合理解を目指した地理空間データ蓄積共有システムの構築

千葉大学・環境リモートセンシング研究センター・教授

たていし りゅうたろう  
建石 隆太郎

研究分野：リモートセンシング

キーワード：リモートセンシング、地理情報システム、環境情報

#### 【研究の背景・目的】

地球環境理解の重要性の認識が広がるにしたがい、環境の様々なデータが異なる分野で作成されるようになった。しかし、大部分のデータは限られた研究コミュニティの中だけで使われてきた。環境をより深く理解するためには、異なる分野の様々なデータを統合的に利用し環境を理解する必要がある。このためには統合的な地球環境データベースが必要である。この考えは Tateishi and Hastings (2000) で述べられている。

本プロジェクトでは地表環境を対象とし、これを総合的に理解するための地理空間データ蓄積共有システムを構築することを目的とする。地理空間データとは、衛星データ、地図データ、研究成果地図データなど地理座標を属性として持つデータのことであり、構築するシステムは次の性質を持っている。1) 各研究者が自身のデータを既存データあるいは他の研究者のデータの上に重ね合わせて解析することができる。2) 本システムで公開されたデータのブラウザ画像は誰でも見ることができる。3) システムを構成するサーバーは理論上、無制限に拡張できる。

また、構築されたシステムを利用して次の二つの研究を行う。a) 衛星データを用いて高精度グローバル土地被覆データを作成する。b) 衛星データと外邦図を用いて東・東南アジアの最近 100 年間の環境変化を総合的に理解する。

#### 【研究の方法】

本プロジェクトの主要部分は、地理空間データ蓄積共有システムの構築である。次の手順で実施する。1) 既存のデータ公開システムの調査、2) 構築するシステムの設計、3) 日本国内での最小システムの完成 (H22-23 年度)、4) システムの改良と国際展開 (H24-26 年度)。

応用研究の土地被覆データ作成においては、トレーニングデータ・検証データの収集過程で本システムが利用され、アジア環境変化の理解においては、衛星データ、外邦図、地域研究結果の統合解析に利用される。

#### 【期待される成果と意義】

本プロジェクトの期待される成果は国際的に自由に利用できる多数のサーバーから構成される地理空間データの蓄積共有システム (図 1) の実現である。このシステムにより、研究者であるユー

ザーは自分のデータを他のデータと重ね合わせて解析できると同時に、自分のデータを世界に公開することができる。

本システム構築の学術的意義は、異なる地表環境データの重ね合わせにより、新たな問題発見、関係分析が可能となることである。例えば、グローバルな環境変化の中に地域の環境問題を位置づけることができる。また、複数の類似データを重ね合わせることで、より信頼性の高い情報を引き出すことができる。本システムはプロジェクト終了後も維持され、国際的に公開されることにより、地表環境理解の強力な推進ツールとなる。

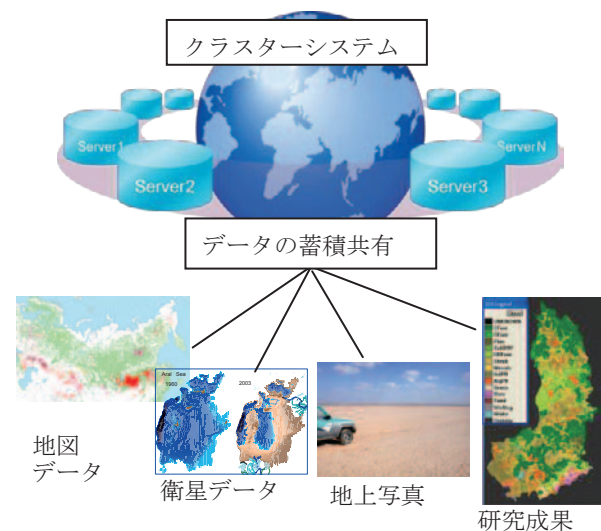


図 1 地理空間データ蓄積共有システム

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Tateishi, R. and D. Hastings (Ed.), Global Environmental Databases, ISPRS WG IV/6 (1996-2000), 250p., July 2000
- ・ Giri, C., D. Hastings, Bradley Reed and R. Tateishi, Chapter 9, Status and Future of Global Databases, Manual of Geographic Information Systems, pp.113-139, ASPRS, 2009

#### 【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度  
83, 100 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.cr.chiba-u.jp/~tateishi-lab/home.htm>

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



#### 研究課題名 発がんにおけるテロメア機能

京都大学・大学院生命科学研究科・教授

いしかわ ふゆき  
石川 冬木

研究分野：腫瘍学

キーワード：ゲノム不安定性、テロメア、次世代シーケンサー

#### 【研究の背景・目的】

がんは、我が国の死因の第一位を占め、その本態の解明と有効な治療法の開発は国民の念願である。しかし、依然として、その治療成績は満足すべきものではない。

がん細胞の成立の最も初期においては、たった1個の正常細胞に、がん化を促進する遺伝子異常がひとつ生じることで始まる。それ以降、がん細胞は特徴的に「遺伝学的不安定性」を示し、正常細胞と比較するとはるかに高い確率で遺伝子異常をランダムに引き起こし、持続的な増殖、局所への浸潤、遠隔転移を起こす。

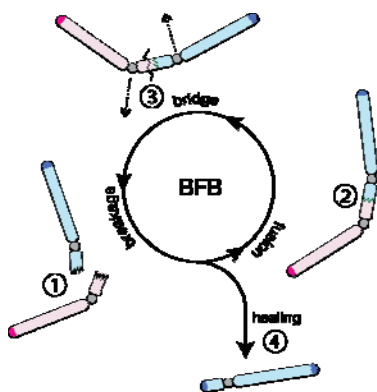
従来、正常細胞のがん化には、DNA複製時の誤りでおこる点突然変異が特に重要であると考えられてきたが、最近の研究は、染色体異常も細胞のがん化に大きな貢献をすることを示している。

染色体の数や構造の異常がどのようにして生じるのかは、十分に明らかにされていない。本研究では、染色体転座のような染色体構造異常の成立に染色体末端のテロメアの機能不全が重要な役割を果たしていることを細胞レベルおよび個体レベルで検証することを目的とする。

#### 【研究の方法】

染色体末端テロメアは、染色体をつくるDNAの末端に相当し、異なる染色体の末端同士が融合することを防ぐ。細胞が過度の増殖をすると、テロメアDNAの複製が完全ではない

ために、テロメア機能が損なわれ（図の①）、低い確率ではあるが、ランダムに選ばれた異なる染色体末端が融合する（図の②）。このような融合染色体は、M期で紡錘糸が付着し染色体を分配する動物体を2個もつので、二動物体染色体という。ひとつの二動物体染色体は、M期において反対方向に牽引されることがあり、その結果、ふたつの動物体の間で染色体の断裂が生じる（図の③）。このようにして成立した断裂染色体は、その末端にテ



ロメア機能をもたないために、以上の①から③のサイクルを繰り返すことで、さまざまな異常染色体を生み出す。この過程で、DNA末端にテロメアDNA配列を新規に合成付加する酵素テロメラーゼが作用すると、断端がテロメア機能を獲得し、異常染色体として安定に維持される。

以上述べたような、テロメア機能以上による染色体の構造変化は、20世紀前半にB. McClintockがトウモロコシの染色体の構造観察から提唱したものであるが、いまだ、この仮説通りに染色体が構造変化をするかどうかは実験的に検証されていない。

本研究では、まず、テロメア機能に異常をもつ培養細胞あるいは個体を用いて、二動物体染色体が実際に形成されるのか否かを、次世代シーケンサーで融合領域を同定することで明らかにする。次に、テロメラーゼによって断裂染色体断端にテロメア機能が付与されることが、安定な異常染色体の成立に必要なかどうかを、既に我々が樹立したテロメラーゼノックアウトマウスを用いて検証する。

#### 【期待される成果と意義】

染色体の構造異常にテロメア機能とテロメラーゼが重要な役割を果たしていることが分子レベルで検証できれば、それらの分子を標的とする薬剤を用いることで、異常染色体の形成を阻害し、がん細胞の悪性化速度を制御する方法を開発することができる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Ishikawa, F. Telomere crisis, the driving force in cancer cell evolution. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 230, 1-6 (1997)

Miyoshi, T., Kanoh, J., Saito, M., and Ishikawa, F. Fission yeast Pot1-Tpp1 protects telomeres and regulates telomere length. *Science*, 320, 1341-1344 (2008)

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
167,400千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/labs/fish/>

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



#### 研究課題名 がん微小環境の制御機構

東京大学・大学院医学系研究科・教授

みやその こうへい  
宮園 浩平

研究分野：総合・新領域系、総合領域、腫瘍学、腫瘍生物学

キーワード：がん微小環境、シグナル伝達、病理学、発生・分化

#### 【研究の背景・目的】

がん微小環境は線維芽細胞、炎症細胞、免疫担当細胞、血管、リンパ管などから構築され、がんの進展に重要な役割を果たす。本研究では TGF- $\beta$  や BMP などの TGF- $\beta$  ファミリーの因子や、Snail、Prox1 など種々の転写因子と下流因子による上皮-間葉細胞分化転換の促進、CAF (cancer-associated fibroblast) の誘導とがん幹細胞との細胞間相互作用、血管・リンパ管新生の制御など、がん微小環境に対する作用を多角的な角度から分子レベルで明らかにし、がんの浸潤・転移の分子機構の解明と新たな治療法の開発のための基礎的な知見を得ることを目指す。

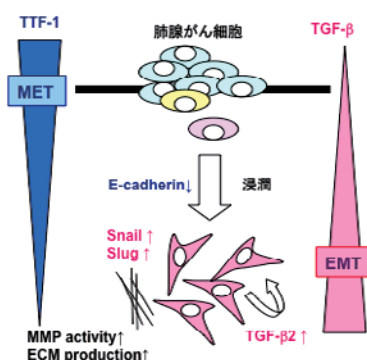
具体的には、(1) TGF- $\beta$  による EMT の分子機構の研究を行う。また (2) 種々の増殖因子や転写因子による CAF の誘導とその役割、(3) スキルス胃癌モデルなどを用いた血管・リンパ管新生の分子機構の解析と新規リンパ管新生制御因子の作用、(4) BMP の血管新生・リンパ管新生に対する作用と新規標的遺伝子の同定を行う。

#### 【研究の方法】

1) TGF- $\beta$  によって誘導される EMT の制御 a) Smad と Ras シグナルの協調作用に関する研究：Smad と協調して Ras シグナルが誘導するシグナル分子を探求する。b) Snail の細胞特異的標的遺伝子の探索：Panc1, A549 細胞などで Snail の標的遺伝子を探索する。c) TTF-1 の作用機構の研究：TTF-1 の EMT 抑制作用の分子機構について、Smad の Snail promoter 領域との結合を中心に検討する。

2) CAF の誘導とその働きに関する研究：FGF に加え、TNF- $\alpha$  や HGF など共刺激した細胞がどのような形質を示すかを解析する。必要であれば

DNA microarray 解析を行い、増殖因子シグナルで得られた線維芽細胞の特徴を遺伝子発現パターンによって明らかにする。



3) 血管・リンパ管新生の制御に関する研究 a) スキルス胃癌血管・リンパ管新生の制御機構：スキルス胃癌における血管新生制御因子の役割を明らかにするとともに、リンパ管新生に関わる遺伝子の役割を明らかにする。b) Prox1 下流遺伝子のリンパ管新生における役割：Prox1 の新たな結合因子の作用を *in vitro*、*in vivo* で明らかにする。

4) BMP のがん微小環境に対する作用の研究 a) BMP の血管内皮細胞に対する作用と新規標的遺伝子の同定：ChIP-Seq により血管内皮細胞に特異的な BMP-9 標的遺伝子を同定する。b) BMP のリンパ管内皮細胞に対する作用：BMP-9 を中心に BMP のリンパ管新生における役割を *in vitro* で明らかにする。

#### 【期待される成果と意義】

本研究により、がん微小環境を TGF- $\beta$  ファミリーの因子と種々の転写因子の作用から多角的に研究することによって、新たな治療法の開発の基礎的な知見を得ることにつながると考えられる。がん微小環境を標的とした薬剤は 21 世紀に登場した新たながん治療法としてその効果が期待されており、今後その重要性はますます大きくなって行くことが予想されることから本研究の意義はきわめて高い。一方で、がんにおける微小環境の研究は発生のさいの微小環境細胞の役割の理解にもつながると考えられ、その学術的意義もきわめて高いと考えられる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- 1) Ikushima H, Miyazono K. (2010) TGF- $\beta$  signaling: a complex web in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 10 (6): 415-24.
- 2) Komuro A, et al. (2009) Diffuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling. *J Natl Cancer Inst*. 101 (8): 592-604.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度  
167,400 千円

#### 【ホームページ等】

<http://beta-lab.umin.ac.jp/>

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



### 研究課題名 がん悪性形質を制御する Nodal Point としての MT1-MMP の解析

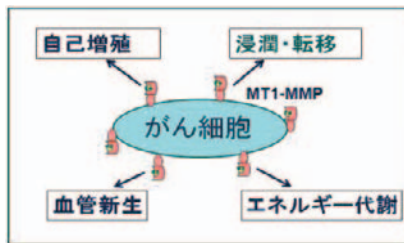
東京大学・医科学研究所・教授 **せいき もと はる**  
**清木 元治**

研究分野：腫瘍学、腫瘍生物学

キーワード：がん細胞の特性、細胞接着・運動、浸潤、転移

#### 【研究の背景・目的】

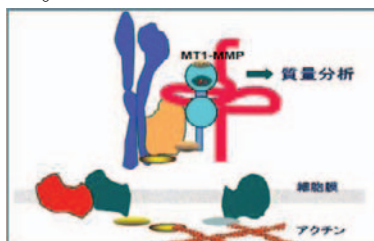
体や臓器の外界に接する部分は上皮細胞によっておおわれている。多くのがんは上皮系細胞の遺伝子変異に起因して発生する。悪性のがん細胞は転移して全身に広がるが、転移したがんを治療できる有効な手段はまだない。



私たちが注目している膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT1-MMP) は悪性のがん細胞に高発現し、がん細胞周辺のコラーゲンをはじめとする組織の構造を破壊して、がん細胞の浸潤および組織内移動を促進する。また、それだけでなく、MT1-MMP は細胞表面の様々な機能タンパク質の部分切断による機能変換を引き起こし、がんの悪性化を促進する多機能性も持っている。本研究では MT1-MMP のがん悪性形質を制御する多機能性の実態を分子レベルで明らかにし、がんの診断・治療への応用の学術的な基盤を確立する。

#### 【研究の方法】

細胞表面で MT1-MMP が働くときには、切断を受けるタンパク質（基質）と、その反応を制御するタンパク質が複合体を形成していることが予想される。そのような複合体は切断対象となる基質により、構成タンパク質も異なると考えられる。私たちはすでに、幾つかのがん細胞の表面で MT1-MMP と会合しているタンパク質を網羅的に解析することを行い、百種類を超えるタンパク質を決定した。それらの中には新しい MT1-MMP の基質タンパク質や MT1-MMP と連動して細胞機能を制御するタンパク質が含まれていることが分かった。



MT1-MMP のコラーゲン分解を介した浸潤促進活性以外にも、MT1-MMP による切断を受けると細胞増殖を促進する膜タンパク質や切断により増殖抑制活性が解除されるタンパク質を見出している。また、細胞が MT1-MMP を浸潤のドリルとして使う際に、同じ場所で細胞のドリル構造形成を制御する因子も見出されている。このようなタンパク質の発現がなくなるとがん細胞は容易には転移ができなくなることも観察している。これらのタンパク質と MT1-MMP の相互作用の解析から、がん細胞が悪性化した時に MT1-MMP を使う仕組みの一端が明らかになると考えている。

#### 【期待される成果と意義】

がんの悪性形質を制御する複数の経路の結節点に位置する MT1-MMP の周辺を詳細に調べることにより、新しいがん治療の標的となりうるタンパク質やがんが悪性化した場合のバイオマーカーとなる分子を同定できる。このことによって、がんの診断と治療を格段に進歩させるための手掛かりを得ることができる。

また、本研究によって得られた成果は、発生、炎症、組織修復過程などにおける浸潤性細胞の機能と制御を理解することにも寄与する。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Itoh, Y. and Seiki, M. MT1-MMP: a potent modifier of pericellular microenvironment. *J Cell Physiol* 2006; 206: 1-8.

Sato, H., Takino, T., Okada, Y., Cao, J., Shinagawa, A., Yamamoto, E., and Seiki, M. A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumour cells. *Nature* 1994; 370: 61-5.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 25 年度  
164,800 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancercell/index.html>



**研究課題名** オホーツク海と北太平洋亜寒帯域をつなぐ熱塩／物質循環システムの実態解明

北海道大学・名誉教授

わかつち まさあき  
若土 正暁

研究分野：複合新領域、環境動態解析、環境変動

キーワード：海洋熱塩循環

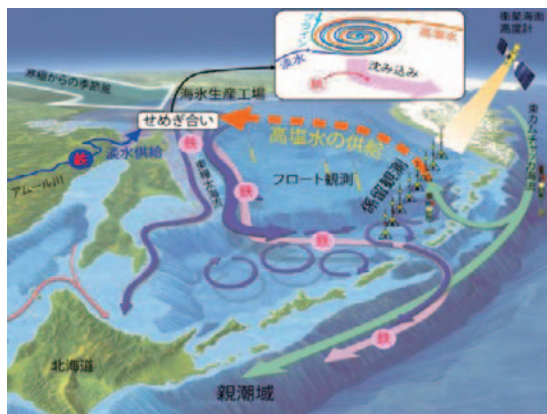
【研究の背景・目的】

親潮域を世界でも稀にみる豊かな水産資源域にしている最大の要因は、植物プランクトンの増殖に欠かせない「鉄分」が、アムール川河口のある北西部陸棚域から遠く親潮域まで輸送されることによる。その鉄輸送を直接担っているのが、海水形成時に生成する高密度水を源とするオホーツク海の熱塩循環である。そして、高密度水の生成量や熱塩循環の強さは、主に秋季のアムール川からの淡水供給と北太平洋からの高塩水供給の「せめぎ合い」の結果で決まる。しかし、鉄輸送を担う熱塩循環の強さを決める鍵となる高塩水供給については、その輸送経路である東カムチャツカ海流域からオホーツク海東方海域での観測が無かったため、これまで評価できなかった。本研究では、この海域における集中観測の実施により、データ空白域を一気に埋め、オホーツク海から北太平洋に跨る「奇跡ともいえる鉄輸送システム」の実態を解明する。具体的には以下のとおりである。

- (1) データ空白域であるオホーツク海東部および東カムチャツカ海流の、熱・塩輸送量の計測。
- (2) 東カムチャツカ陸棚域での鉄供給源の観測による、北太平洋鉄循環像の定量的把握。
- (3) オホーツク海から北太平洋へとつながる熱塩・物質循環システム全体の実態の定量的解明。

【研究の方法】

オホーツク海から北太平洋につながる熱塩/物質循環システムの実態解明に向け、本質的な構成要素である北太平洋からの高塩水流入の観測を、データ空白域であるオホーツク海東部海域と東カムチャツカ海流域において行う。23・24年度に、



熱塩/物質循環システムの模式図

ロシア観測船を用いて係留観測、フロート観測を行うことにより、流速場と熱塩輸送量を計測する。また、当該海域において、鉄など大陸棚起源物質の輸送過程を、他の栄養塩・炭素系物質・生態系パラメータを含む断面観測と物理観測を統合することにより定量的に捉える。上記の観測結果を基盤とし、ロシア未公表データ、衛星観測データ、数値シミュレーションを活用し、オホーツク海から北太平洋亜寒帯域へとつながる熱塩循環システム全体の実態を定量的に明らかにする。また、気候変動に対するこの熱塩循環・物質循環システムの応答を予測する。

【期待される成果と意義】

アムール川からの淡水流入と北太平洋からの高塩水流入の「せめぎ合い」の結果として生まれる熱塩循環を解明することが、本研究の学術的特色である。本研究の目指すところは、これまで10年間の観測に基づいて我々が提案してきた、この海域を世界でも稀にみる豊かな水産資源域にしている「奇跡ともいえる優れた仕組み」を実証するために残された最大の課題である、「オホーツク海と北太平洋亜寒帯域をつなぐ熱塩/物質循環システムの実態解明」にある。この日本発の、長期にわたる大きなプロジェクトが本研究によって完結することにより、我々人類にとって未知である地球環境システム全体の成り立ちを深く理解していく大きな第一歩になる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

若土正暁, 豊かな海の秘密, 学術の動向 (日本学術会議発行), 54-59, 12月号, 2009.

Ohshima, K. I., Nanowatari, S. Riser and M. Wakatsuchi (in press), Seasonal variation in the in- and outflow of the Okhotsk Sea with the North Pacific, *Deep-Sea Res.*, II.

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
167,700千円

【ホームページ等】

<http://wwwoc.lowtem.hokudai.ac.jp/>

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



### 研究課題名 グリーンランド深層氷床コアから見た過去 15 万年の温暖化とその影響評価

国立極地研究所・研究教育系・准教授 あずま くみこ  
東 久美子

研究分野：複合新領域

キーワード：地球温暖化

#### 【研究の背景・目的】

近年の地球温暖化に伴う北極域の変化は著しい。特にグリーンランド氷床の縮小は、海面上昇や海洋循環の変化を通じて全球的にも大きな影響を及ぼすため、その動向は注目されている。地球温暖化に対する北極域の気候・環境やグリーンランドの氷床の応答を正確に予測するためには、過去に生じた温暖化とその影響に関する長期のデータを取得し、それを元に気候モデルや氷床モデルの改良を進める必要がある。そのために、北グリーンランドの NEEM 地点で、現在よりも 3~5°C 温暖だったと考えられている最終間氷期全体を含む、北半球最古の氷床コアを得る国際共同掘削プロジェクト (NEEM 計画) が開始された。NEEM 計画の目的は、(1) 最終間氷期は現在より何°C 温暖だったのか (2) 最終間氷期に急激な気候変動は発生したのか、(3) 温暖な気候の下でグリーンランド氷床はどう変動したか、(4) 現在の間氷期 (完新世) と最終間氷期の相違や類似性は何か、(5) 完新世初期の温暖期及び最終間氷期における気候・環境変動は気候モデルでどの程度再現できるのか、を明らかにすることである。

本研究では、NEEM 計画の下で、グリーンランドの氷床コアを分析し、過去 15 万年間の気候・環境変動を復元する。コアの絶対年代を誤差千年以下の高精度で決定し、コアから復元される北大西洋域の気候変動のタイミングを、地球軌道要素、温室効果ガス、海水準、海水温、南極の気温等の変動のタイミングと比較することにより、気候変動と氷床変動のメカニズムに迫る。特に、最終氷期に生じた急激な温暖化イベント、及び現在より温暖であった最終間氷期に着目し、過去の温暖化で生じた氷床変動と環境変動から、気候モデルによる将来予測に不可欠なデータを提供する。

#### 【研究の方法】

NEEM 計画に参加し、掘削された氷床コア (NEEM コア) を分析することにより、完新世や最終氷期の急激な温暖化イベント、最終間氷期の気候・環境変動を、従来にない高時間分解能で復元する。NEEM コアの高精度年代決定を行うために、コアから空気を抽出して O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> を分析する。また、全球平均の海水温を復元するために、空気に含まれる希ガス (Kr, Xe) を分析する。更に、氷床変動及び植生、海氷、鉱物ダスト、大気循環の変動を推定するために、コアに含まれる微生物の顕微鏡分析

と DNA 分析、空気含有量の分析を行うとともに、連続フロー分析装置 (CFA) とイオンクロマトグラフによってイオン分析を行う。これらの分析結果を、国内外の共同研究者が取得する気温と温室効果ガスのデータと併せて解析し、温暖化と気候・環境変動、氷床変動の関わりを考察する。

#### 【期待される成果と意義】

NEEM コアから抽出した空気の O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> 比の測定により、コアの年代を高精度で決定できると考えられる。正確な年代軸に基づき、北大西洋における気温変動のタイミングと地球軌道要素、温室効果ガス、海水準、南極の気温等の変動のタイミングを比較することにより、氷期から間氷期への温暖化メカニズムに迫ることができる。また、氷期中の急激な温暖化イベントや、氷期から間氷期への温暖化に伴って生じた全球平均海水温、氷床、植生、海氷、アジア乾燥域の乾燥度、大気循環の変動に関する重要な知見を得ることができる。本研究により、氷期サイクルや急激な温暖化のメカニズム、更に温暖化に伴う環境変動に関する研究が前進するとともに、気候モデルの高精度化に不可欠な情報を提供することができると期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Steffensen, J.P, K.K. Andersen, M. Bigler, H.B. Clausen, D. Dahl-Jensen, H. Fischer, K. Goto-Azuma and 13 others, High resolution Greenland ice core data show abrupt climate change happens in few years, Science, 321, 680, DOI:10.1126/science.1157707, 2008.
- ・Kawamura, K. et al. Northern Hemisphere forcing of climatic cycles in Antarctica over the past 360,000 years. Nature, 448, 912-917, 2007.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度  
168, 100 千円

#### 【ホームページ等】

<http://polaris.nipr.ac.jp/~NEEMkumiko@nipr.ac.jp>



## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（複合新領域）



#### 研究課題名 北極海の海水激減—海洋生態系へのインパクト—

海洋研究開発機構・地球環境変動領域・チームリーダー

はらだ なおみ  
原田 尚美

研究分野：複合新領域、環境学、環境動態解析

キーワード：極域環境監視

#### 【研究の背景・目的】

北極域の海洋生態系を取りまく環境は複雑で、海洋酸性化の進行という「悪影響」と海水消失による光環境の改善という「好影響」の変化が同時に進行している。本研究では、近年、海水融解が最も激しく生じている海域（図1：黒丸）において、北極域の海水厚や海洋構造及び海水面積変化の把握や基礎生産量の時系列変化を把握し、培養・飼育実験による海水融解に伴う昇温や低塩化への低次生産者の生理機能の応答の把握、海洋生態系モデルにこれら現場データを組み込み、低次生産変化の再現、魚類資源の応答の予測を目的とする。

#### 【研究の方法】

現場観測班と精密培養・飼育班及び海洋生態系モデル班の3つのグループの相互協力の元で実施する。具体的な研究計画を以下に示す。

- 北極域の海水厚や海洋構造及び海水面積変化の把握：海水の成長・融解に伴う海洋物理環境の年変化を明らかにする。
- 海洋生物生産量の時系列変化の把握：生物群集及び生産量について季節・年変化を明らかにする。衛星観測によって時系列かつ面的なプランクトン色素変化を明らかにする。
- 海水融解に伴う低次生産者の生理機能の応答把握：培養・飼育実験により、炭酸塩殻を持つ円石藻と浮遊性有孔虫の生理機能が、海水融解に応答してどう変化するのかを明らかにする。
- 海洋生態系モデルによる低次生物生産の再現と魚類資源の変化予測：資源変動モデルを構築し、海洋生態系の再現、高次捕食生物の分布域の変化を予測する。

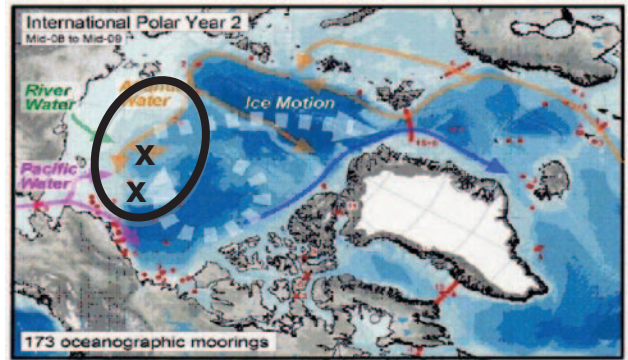


図1 研究対象海域及び係留系設置予定点（黒丸で囲った範囲と×印）点線の矢印は代表的な北極海の海水の動きを示す。原図：iA00S, integrated Arctic Ocean Observing System) 2008 report Edited by R. Dickson.

#### 【期待される成果と意義】

北極海のプランクトン等、魚の餌環境変化から魚資源の将来像の予測結果を得る事が期待されるとともに、魚資源の予測は、新たに北極海漁業の道を拓く可能性があり、グリーンイノベーションの一環として日本の水産資源管理や産業分野への貢献が期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nishino, S. et al. (2009) Vertical double silicate maxima in the sea-ice reduction region of the western Arctic Ocean: implications for an enhanced biological pump due to sea-ice reduction. *J. Oceanogr.*, 60, 871–883.
- Yamamoto-Kawai M. et al. (2009) Aragonite undersaturation in the Arctic Ocean: effects of ocean acidification and sea ice melt, *Science*, 326, 1098–1100.

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
152,300千円

#### 【ホームページ等】

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（複合新領域）



#### 研究課題名 環境ストレスによるヌクレオチドプールの恒常性破綻の分子病態と制御機構の解明

九州大学・生体防御医学研究所・教授

なかべつが ゆうさく  
中別府 雄作

研究分野：複合新領域

キーワード：損傷、ヌクレオチドプール、DNA、RNA

#### 【研究の背景・目的】

生物にとって遺伝情報を維持し、親から子へ、細胞から細胞へと正確に伝えることは種の維持、個体の維持のために不可欠な生命活動です。遺伝情報を担う DNA は放射線などの外的要因によって、あるいは呼吸など細胞自身の生命活動によって発生するさまざまな活性分子種によって損傷を受けています。我々は「DNA 損傷は、増殖細胞では突然変異を経て発がんの原因となり、神経などの非増殖細胞では細胞死を経て変性疾患の原因となる」という仮説を提唱し、ゲノム障害とその防御機構の解明を進めています。この研究の過程で、DNA 分子に直接生じた損傷だけでなく、その材料であるモノヌクレオチドの損傷もまたゲノム障害の原因となることを見出しました。ヒト細胞はその遺伝情報を複製するために1回の分裂で百億以上のモノヌクレオチド分子を材料として必要とします。DNA 上の遺伝情報を維持するためには、その材料であるモノヌクレオチドの供給源であるヌクレオチドプールの品質管理が重要なことは明らかです。またモノヌクレオチドはエネルギー運搬やシグナル伝達など多様な細胞機能にも関わっています。ところが、これまで環境ストレスによるヌクレオチドプールの恒常性破綻に注目した研究はほとんどありませんでした。

本研究は、環境ストレスによるヌクレオチドプールの障害に着目し、ヌクレオチドプールの恒常性維持に寄与する分子の同定、解析を行い、その生物学的重要性を明らかにすることを目的としています。

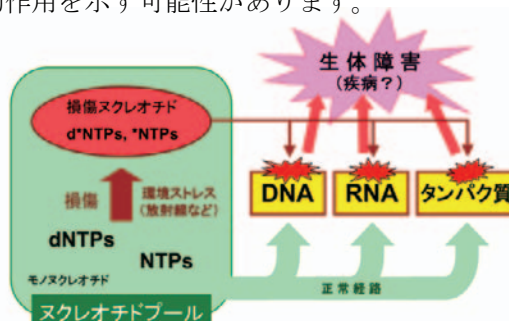
#### 【研究の方法】

ヌクレオチドプールの恒常性の破綻に起因する生命現象を、分子、細胞、個体の各レベルにおいて同定し、解析を行います。具体的には、(1) 放射線や化学物質によって生成される損傷ヌクレオチドを LC-MS/MS システムを用いて検出・同定し、さらにそれらを細胞、組織中から検出、定量するシステムを構築します。このシステムを用いて、種々の条件下で生体内で生成される損傷ヌクレオチドを定量、評価します。(2) 損傷ヌクレオチドによって影響を受けるタンパク質や損傷ヌクレオチドを分解するタンパク質などを損傷ヌクレオチド固定化樹脂を用いたアフィニティークロマトグラフィーを用いて単離・同定し、その遺伝子をクローニング、解析します。

(3) 損傷ヌクレオチドの生物学的作用を培養細胞とマウス個体を用いて確認し、また(2)で同定した遺伝子を破壊し、あるいは発現増強させることで、これらがゲノムやヌクレオチドプールの恒常性維持に果たす役割を明らかにします。(4) アルツハイマーモデルマウスや発がんモデルマウスを用いて、損傷ヌクレオチドがこれらの疾病にどのように関与しているのかを探ります。

#### 【期待される成果と意義】

モノヌクレオチドは DNA のみならず、RNA の材料として、またタンパク質などの機能調節分子として重要な役割を果たしており、その品質管理機構の実体を明らかにすることは新しい研究分野の開拓、創生につながります。例えば ATP/GTP 由来の損傷ヌクレオチドは、既知の多種多様な ATP/GTP 結合タンパク質に作用し、未知の生物学的作用を示す可能性があります。



#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Oka S, Tsuchimoto D, Sakumi K, Nakabeppu Y *et al.* Two distinct pathways of cell death triggered by oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNAs. *EMBO J*, 27: 421-432 (2008)
- Behmanesh M, Sakumi K, Abolhassani N, Oka S, Tsuchimoto D, Nakabeppu Y *et al.* ITPase-deficient mice show growth retardation and die before weaning. *Cell Death Differ*, 16: 1315-1322 (2009)

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
167,000千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/nfg/>

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（複合新領域）



## 研究課題名 新世代ビスフェノールの核内受容体を介したシグナル毒性

九州大学・大学院理学研究院・教授

しもひがし やすゆき  
下 東 康 幸

研究分野：複合新領域

キーワード：内分泌かく乱物質、ビスフェノール、核内受容体、シグナル毒性

### 【研究の背景・目的】

内分泌かく乱化学物質・ビスフェノール A の低用量作用が懸念されるなか、我々は特異的ターゲットとしてエストロゲン関連受容体 $\gamma$ 型 (ERR $\gamma$ ) を世界に先駆けて発見した。一方、最近、ビスフェノール A の代替としてビスフェノール AF、B、C2、E、Zなどを原料とする新プラスチックが続々と開発され、これら新世代ビスフェノールの内分泌攪乱作用が心配されている。こうしたなか我々は、ビスフェノール AF がエストロゲン受容体 $\alpha$ 型 (ER $\alpha$ ) にアゴニスト、 $\beta$ 型 (ER $\beta$ ) にアンタゴニストとして強力に働くことを発見した。

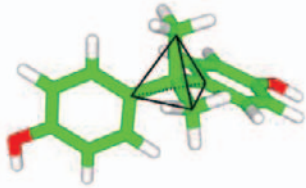


図1 最安定立体構造のビスフェノールA

ビスフェノール A が結合する ERR $\gamma$ は、特に胎児の脳で高濃度に発現し、したがって、ビスフェノール A が脳神経の発達に悪影響を及ぼしていると強く懸念されている。我々は最近、ERR $\gamma$ を中心にして、他の核内受容体や転写因子が関与するフィードバックシステムを発見した。本研究の目的は、ビスフェノール A、さらには、ビスフェノール AF などの新世代ビスフェノールの核内受容体を介したシグナル毒性、内分泌攪乱作用の分子機構を解明することである。

### 【研究の方法】

本研究では、ビスフェノール A、新世代ビスフェノールが胎仔期における神経成長などへ及ぼす影響を明らかとし、その分子機構を解明するため、以下の項目について調べる。① マウス胎仔脳の ChiP アッセイにより、核内受容体の標的遺伝子を同定。② その遺伝子の発現リズムの解析 (リアルタイム PCR)。③ ビスフェノール A 食餌による発現リズムの変化とその原因の解明。④ ビスフェノール A 代替の新世代ビスフェノールの影響・効果の解析。⑤ ビスフェノール AF の ER 受容体応答についての詳細な解析 (変異受容体での解析、X線結晶構造解析)、受容体応答に起因するシグナル毒性の解析、その他。

### 【期待される成果と意義】

『ビスフェノール A が ERR $\gamma$  に非常に強く結合する』という世界に先駆けた新発見を起点として、新世代ビスフェノールを含めて、脳神経への影響を明らかにする新しい視野での解析から、神経細胞におけるシグナル毒性、内分泌攪乱作用の分子メカニズムが解明されると期待される。これにより、ビスフェノールの真正なリスク評価の分子基盤が確立されることになり、きわめて意義深い。

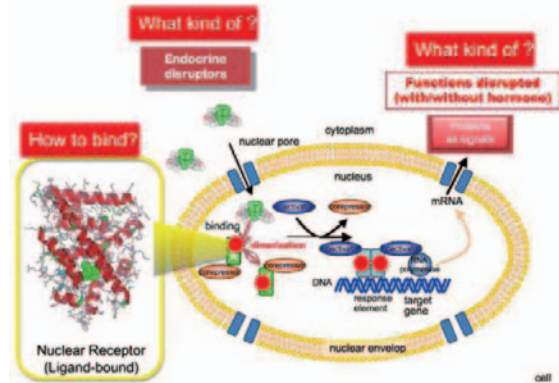


図2 新世代ビスフェノールの核内受容体を介したシグナル毒性の模式図

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

A. Matsushima, X. Liu, H. Okada, M. Shimohigashi, and Y. Shimohigashi: Bisphenol AF is a Full Agonist for the Estrogen Receptor ER $\alpha$ , but a Highly Specific Antagonist for ER $\beta$ . *Environ. Health Perspect.*, in press. Online 28 4 2010 | doi:10.1289/ehp.0901819

A. Matsushima, Y. Kakuta, T. Teramoto, T. Koshiba, X. Liu, H. Okada, T. Tokunaga, S. Kawabata, M. Kimura, and Y. Shimohigashi: Structural Evidence for Endocrine Disruptor Bisphenol A Binding to Human Nuclear Receptor ERR $\gamma$ . *J. Biochem.*, **142**(4), 517-524 (2007).

### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
120,600千円

### 【ホームページ等】

<http://lsfb.scc.kyushu-u.ac.jp/>  
E-mail: shimo@chem.kyushu-univ.jp

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



### 研究課題名 個々の原子の観察・識別・操作による室温での多元素ナノ構造体組み立てに関する研究

大阪大学・大学院工学研究科・教授

もりた せいぞう  
森田 清三

研究分野：複合新領域

キーワード：ナノプローブ

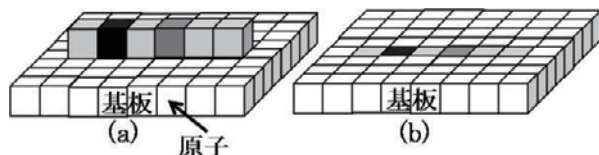
#### 【研究の背景・目的】

原子数個から数十個で出来たマイクロ化極限のナノ構造は強い量子効果を示し、閉じ込められた電子のエネルギー準位を自由に変えられるが、設計通りに構築するには、個々の原子を設計した位置に動かす原子識別・操作技術が必要不可欠となる。従来の原子操作は、主として、電流を測定する走査型トンネル顕微鏡(STM)により行われ、原子ワイヤや原子クラスターの組み立ては導電性基板の上に弱く吸着した金属元素や分子を用いて極低温で行われてきた。また、組み立てた原子ワイヤなどの評価はSTMを用いた局所電子状態密度のような電子的物性の測定のみが行われてきた。

本研究では、多元素ナノ構造体の室温組立と評価により「多元素ナノ構造体の室温物性」と言う新学問領域を開拓する。具体的には、基板の上に載せた多元素ナノ構造体と基板表面に埋め込んだ多元素ナノ構造体を室温で新規な原子操作法で組み立てる。また、組み立てた多元素ナノ構造体の評価を原子分解能で多角的に物性評価する。

#### 【研究の方法】

多元素ナノ構造体の「組立」に関しては、熱揺らぎの有る室温で、基板の上を動き回る原子をナノ空間に閉じ込めて「基板の上に載せた多元素ナノ構造体」[下図(a)]を原子操作で組み立てる研究を行う。また、我々が発見した(異種原子)交換型原子操作により、「基板表面に埋め込んだ多元素ナノ構造体」[下図(b)]を室温の熱エネルギーを利用して原子操作で組み立てる研究を行う。



組み立てた多元素ナノ構造体の「評価」に関しては、熱揺らぎの有る室温で、原子間力顕微鏡(AFM)と走査型トンネル顕微鏡(STM)を複合化したAFM/STMを用いてAFM機能で「力学的物性」をSTM機能で「電子的物性」を、原子分解能で同時測定する手法を確立して、原子分解能の多角的物性評価を実験的・理論的に行う。

#### 【期待される成果と意義】

多元素ナノ構造体は多元素系による機能発現とナノ構造による量子効果発現を融合した新奇なナノ材料・ナノデバイスの宝庫である。世界に先駆けて開発してきた室温で個々の原子を力学的に観察・識別して、選択した特定の元素をデザインした位置に原子操作する技術を基盤として、「室温」で「埋め込んだ多元素ナノ構造体」だけでなく「基板の上に載せた多元素ナノ構造体」の組み立て方法を開発することにより、新奇な機能を持った多様な新ナノ材料・新ナノデバイスの探索が室温で可能となる。

「力学的物性と電子的物性の原子分解能の室温同時測定」を、埋め込んだ多元素ナノ構造体だけでなく、基板の上に載せた多元素ナノ構造体とも比較して、多角的物性評価を実験的・理論的に行うことにより、化学配位効果や元素識別方法などが明らかになり、「多元素ナノ構造体の室温物性」と言う新学問分野が拓けること。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ S.Morita, F.J.Giessibl, R.Wiesendanger (Eds.), "Noncontact Atomic Force Microscopy (Volume 2)", Springer, ISBN: 978-3-642-01494-9, pp.1~401 (2009).
- ・ Y.Sugimoto, P.Pou, O.Custance, P.Jelinek, M.Abe, R.Pérez and S.Morita, "Complex Patterning by Vertical Interchange Atom Manipulation Using Atomic Force Microscopy", Science, Vol.322, pp.413~417 (2008).
- ・ Y.Sugimoto, P.Pou, M.Abe, P.Jelinek, R.Pérez, S.Morita and O.Custance, "Chemical identification of individual surface atoms by atomic force microscopy", Nature, Vol.446, pp.64~67 (2007).

#### 【研究期間と研究経費】

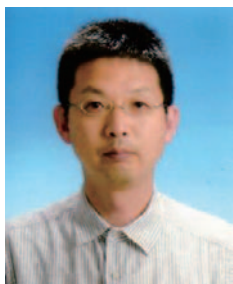
平成22年度－26年度  
159,600千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.afm.eei.eng.osaka-u.ac.jp/>  
[smorita@eei.eng.osaka-u.ac.jp](mailto:smorita@eei.eng.osaka-u.ac.jp)

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（複合新領域）



#### 研究課題名 量子ドットスピンレーザー

北海道大学・大学院情報科学研究科・教授

むらやま あきひろ  
村山 明宏

研究分野：複合新領域

キーワード：ナノ構造作製、量子ドット、ナノ光デバイス、スピンドバイス

#### 【研究の背景・目的】

スピンレーザーとは、固体電子回路中の電子スピン情報を光の円偏光特性に変換し、その偏光情報を保ったコヒーレント光を放出する光デバイス（レーザー素子）です。すなわち、このスピンレーザーは、量子情報エレクトロニクスにおいて将来重要になる固体の電子スピン状態を、光の偏光特性に変換するコヒーレント光源です。一方、半導体量子ドットにおいては、電子スピン状態の緩和が顕著に抑制され、数 ns 以上にわたって電子スピン状態が維持されることが知られています。したがって、レーザー活性媒体として半導体量子ドットを用いることにより、レーザー発振中におけるスピン情報の散逸・消失を防ぐことが可能になります。

そこで、このような背景を踏まえて、固体電子回路における電子スピン情報を光伝送するための新しい光デバイスであるスピンレーザーの実現を目指した、レーザー活性媒体に半導体量子ドットを用いる「量子ドットスピンレーザー」の研究を行います（図 1 参照）。

本研究の目的としては、まず、室温動作可能な金属強磁性体ナノ構造を用いた電子スピン注入電極を作製します。さらに、このスピン電極から、レーザー活性領域にある半導体量子ドット層に対して、スピン偏極電子を高効率に注入するための研究を行います。特に、欠陥や不純物による電子散乱により電子のスピン状態は容易に緩和することが知られているため、注入時のスピン緩和を十分抑制することが可能な高品質の原子層制御エピタキシャル界面の形成を目指します。以上により、量子ドットスピンレーザーを実現するための物理的機構を明らかにします。

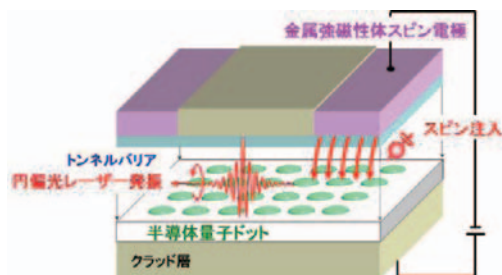


図 1 金属強磁性体電極と半導体量子ドット活性層を持つ量子ドットスピンレーザーの構造を示す模式図

#### 【研究の方法】

まず、Fe や Co などの金属強磁性体の微細加工を行い、量子ドットと位置整合するナノ構造電子スピン注入電極を作製します。次に、この磁性体ナノスピン電極から III-V 族化合物半導体量子ドット層に対してスピン偏極電子を高効率に注入するため、注入時のスピン緩和を十分抑制することができる半導体と金属磁性体の原子層制御無欠陥エピタキシャル接合界面の形成に関する研究を行います。さらに、量子ドットに対するスピン偏極電子のトンネル現象に関する研究を行い、スピン緩和時間に対して十分高速となる電子スピン注入プロセスを実現していきます。

#### 【期待される成果と意義】

スピン機能性光デバイス群の創出に向けて、電子のスピン状態を反映したコヒーレント光を発振する量子ドットスピンレーザーを実現するための物理的機構を明らかにする点が、本研究で期待される主要な成果です。半導体表面における磁性体金属の無欠陥エピタキシャル成長プロセス、二次元電子系と量子ドットの結合構造におけるスピン依存波動関数の接続、状態密度が離散化された量子ドットに対するスピントネル現象については現時点では未だ十分に解明されておらず、学術面における本研究の重要な意義と言えます。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ A. Murayama, T. Asahina, K. Nishibayashi, I. Souma, and Y. Oka, “Efficient spin injection into self-assembled quantum dots via LO-phonon-assisted resonant electron tunneling”, *Appl. Phys. Lett.* **88**, 023114 (2006).
- ・ A. Murayama, T. Furuta, K. Hyomi, I. Souma, Y. Oka, D. Dagnelund, I. A. Buyanova, and W. M. Chen, “Dynamics of exciton-spin injection, transfer, and relaxation in self-assembled quantum dots of CdSe coupled with a diluted magnetic semiconductor layer of Zn<sub>0.80</sub>Mn<sub>0.20</sub>Se”, *Phys. Rev. B* **75**, 195308 (2007).

#### 【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度  
150,800 千円

#### 【ホームページ等】

<http://mars-ei.eng.hokudai.ac.jp/>

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



### 研究課題名 高時空間分解能レーダネットワークの実用化と展開

大阪大学・大学院工学研究科・教授

かわさき ぜんいちろう  
河崎 善一郎

研究分野：複合新領域

キーワード：気象災害

#### 【研究の背景・目的】

近年の高度に情報化された社会の脆弱性は、現代人にとって懸念材料ともなっている。その中で局地的な集中豪雨などの気象災害とそれにより引き起こされる土砂災害等の予測・警報の正確な情報伝達の必要性は明らかである。このような気象災害に対して、雲内の降水量をリモートセンシングで計測することのできる気象レーダは、今日では広く用いられている。しかしながら、三次元構造の観測に必要とされる時間が、積乱雲の電荷分離や雷放電を含むライフサイクルに比して無視できない上、ビーム広がり等に伴う空間分解能の低下によって詳細な積乱雲の構造を捉えきれないことが大きな障害となっている。また、積乱雲の電気的側面である雷放電は、激しい上昇気流と多くの降水および雲粒子との相互作用によって生ずるため、放電頻度の急激な増加は、後に気象災害につながるような強い擾乱を示唆している。しかし、従来型のレーダ観測のみでは、積乱雲の電気的構造を捉えることが出来ないそこで、本研究では、広帯域レーダおよび広帯域干渉計を主たる測器とする広帯域レーダシステムネットワークを用いて、集中豪雨、ダウンバースト、落雷を引き起こす積乱雲の発生、発達、衰退（ライフサイクル）を、高い時空間分解能で観測し、積乱雲の力学的振る舞いと電磁気力を含む微物理過程を併せて統合的に解析することによって、物理モデルを活用した事前予測手法を確立する。

#### 【研究の方法】

本研究では、広帯域レーダおよび干渉計の開発実績に基づき、1) レーダネットワークの整備とネットワーク観測による機能実証、2) データ配信・処理システムの構築、3) 電気的過程と力学的過程を併用した積乱雲の動態解析、4) 3) に基づいた積乱雲モデルの構築と事前予測モデルの開発、の諸課題に取り組み、これまでの科学研究費補助金で得てきた知見をさらに展開する。

#### 【期待される成果と意義】

本研究で広帯域レーダシステムを構成する広帯域レーダ及び広帯域干渉計はいずれも、本研究グループが独自技術として開発してきたものである。前者は、送信信号に広帯域信号を用いて高分解能を実現する一方、広帯域干渉計は、マイクロ秒の時間分解能で、雷放電の進展や積乱雲内の正電荷分布を明らかにする装置である。両者の観測結果を実時間で統合し、現象を相補的に理解することにより、積乱雲の力学的振る舞いと電磁気力を含む微物理過程を併せて理解することができ、物理

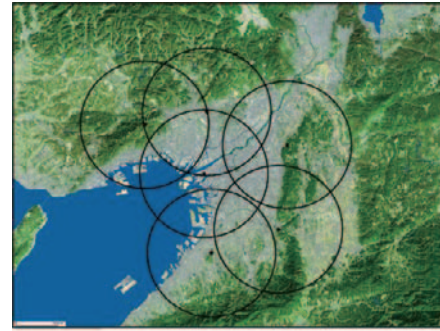


図1 観測配置想定図の一例

的に完備(self consistent)な積乱雲モデルの提案も可能となり、数値シミュレーションも併せて行えば、より精度の高い予報と予知に貢献できる。

また、本提案ではデータ配信システムにも言及する。本研究で対象とするレーダネットワークは、レーダで観測されたデータを収集するセンサネットワークである。本研究ではレーダ1機あたり40Mbps~256Mbpsという膨大なデータが定期的には発生する。このような多数のレーダノードを想定し、データ処理・配信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】

- Yoshida, S., C. J. Biagi, V. A. Rakov, J. D. Hill, M. V. Stapleton, D. M. Jordan, M. A. Uman, T. Morimoto, T. Ushio, Z-I. Kawasaki, Three-dimensional imaging of upward leaders in triggered lightning using VHF broadband digital interferometers, *Geophys. Res. Lett.*, VOL. 37, L05805, doi:10.1029/2009GL042065, 2010.3
- Yoshikawa, E., Tomoaki Mega, Takeshi Morimoto, Tomoo Ushio, Zen Kawasaki, Katsuyuki Imai, and Shin'ichiro Nagayama, Development and Initial Observation of High Resolution Volume Scanning Radar for Meteorological Application, *IEEE Trans. Geosci. Remote Sens.*, in press

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度～26年度  
77,600千円

#### 【ホームページ等】

<http://www1a.comm.eng.osaka-u.ac.jp/index.html>

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



研究課題名

ヒト染色体動態の全体像解明に向けた染色体情報システムの構築

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授

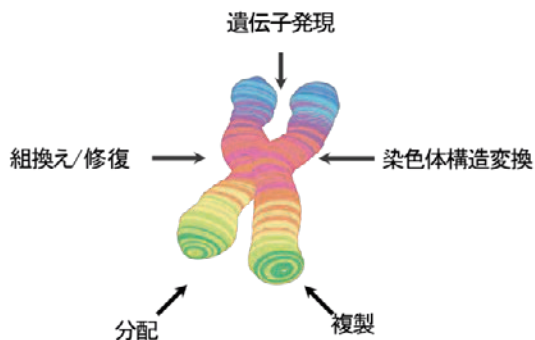
しらひげ かつひこ  
白髭 克彦

研究分野：ゲノム科学

キーワード：ChIP-seq 解析、染色体動態、染色体情報、染色体構築

### 【研究の背景・目的】

染色体は種々の染色体機能の連携と統合の場であり、種々の疾病や老化は染色体諸機能の統合不全と捉えることが出来る(図)。個別因子の動態と相互作用を通じた機能的連携が染色体全体の動態に如何に組み込まれているかを解明するためには染色体を一個の機能的統合体として詳



染色体: 数百、数千のタンパクとDNAの相互作用による機能的連携、コーディネーションの場合

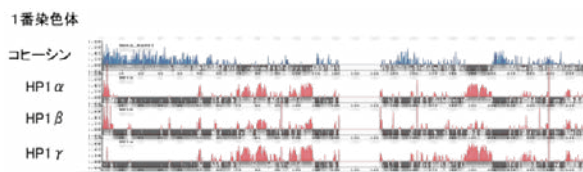
図：諸機能の連携の場としての染色体分子

細に解析し、諸機能の連携と階層性を洗い直す、ゲノム学的視点からの研究の展開が必須である。本申請では、ヒトの全染色体を対象とし、染色体構築、動態、核内構造をあらゆる解像度で可視化、掌握可能な染色体情報解析システムを構築し、これを用いて染色体機能の連携について予測を立て、予測を実験的に検証することでヒト染色体の基本構築と動態をモデル化する。本申請の実施により、未だその全貌が明らかではないヒト染色体の基本的な構築及び動態の分子基盤の全体像を解明し、膨大な遺伝情報を維持、発現させるために必要な、ヒトならではの巨大な機能単位とそれを統括、制御する巧妙な分子機構を明らかにする。

### 【研究の方法】

まず、ヒト染色体の基本的構築とその動態の全体像を明らかにすべく、染色体の基本構造を構成するタンパクの細胞周期、細胞老化過程に於ける結合状態の変遷を ChIP-seq 法で徹底的

に明らかにする(図)。ヒト染色体のタンパク結



図：ヒト1番染色体上のコヒーシン、HP1 タンパク群の分布

合プロファイルを余すところ無く迅速に解析可能な情報解析パイプラインを構築し、細胞周期進行に伴う染色体結合タンパク質の動態をプロファイル解析する。染色体3次元構造解明のための新規技術も導入し、個々のタンパク質の動態プロファイル、立体構造の相関からヒト染色体動態を体系的に理解するための情報解析システムを開発する。得られたシステムを元にタンパク質複合体の機能、その結合配列、タンパク修飾、複合体間の機能的連携を予測、実験的検証を行い、基本的な染色体構築と、その細胞周期過程での変遷を明らかにする。

### 【期待される成果と意義】

従来の染色体学、ゲノム科学、生物情報学を融合し、ヒト染色体の基本動態の分子基盤を徹底的に洗い直し、モデル化する事により全く新しいヒト染色体像が得られると期待される。本申請により構築されるヒト染色体動態モデルは種々の生命現象を新たな観点からとらえ直す契機となり、基礎生物学のみならず、再生医療、疾病予測等、応用分野へのインパクトも大きい。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ T. Sutani, et al.. Curr. Biol. 19, 492-497, (2009)
- ・ K. S. Wendt et al. Nature (article). 451, 796-801, (2008)

### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
172,700千円

### 【ホームページ等】

<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chromosomeinformatics/>  
kshirahi@iam.u-tokyo.ac.jp

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（複合新領域）



## 研究課題名 東南アジア熱帯域におけるプランテーション型バイオマス社会の総合的研究

いしかわ のぼる  
京都大学・東南アジア研究所・准教授 石川 登

研究分野：地域研究

キーワード：バイオマス社会、プランテーション、文理融合型フィールド科学

### 【研究の背景・目的】

現在、東南アジア島嶼部では、アブラヤシのプランテーション栽培が急速に拡大し、大規模モノカルチャーによる収奪的な開発は、生態系の劣化と地域社会における生存基盤の脆弱化をもたらしています。プランテーション開発が集中する熱帯域は、地球における水・熱循環の高い駆動力を持つ地域であり、最も高いバイオマス（生物の総量）有する地域です。熱帯の生態系と地域社会の生存基盤の確保は、地球の全体環境と人類の生存基盤の確保を意味します。しかしながら、眼前で進行するプランテーションの拡大を無視した社会生態モデルを提示しても現実的ではありません。本研究では、社会的にも生態的にも持続可能で、ローカル社会の観点のみならずグローバル市場経済の観点からも成立しうる「プランテーション型熱帯バイオマス社会」の新しいモデルを構想します。

### 【研究の方法】

本調査では、四つの視点から分析を行います。生態系に関する調査では、自然林とプランテーションからなる混合ランドスケープの生態現象の解明、社会文化調査では、多民族社会における生業形態や社会的ネットワークの分析から地域経済再編の可能性を検討します。これらの現場からつくられた社会生態モデルは、常に上位の政治経済システム、すなわち国家市場と全球的システムの分析によって再検討されます。

ローカル・レベルでの分析は、動物生態学、森林生態学、水文学の観点から、混合ランドスケープにおいて、複数の調査プロットを設定し、生物多様性の空間構造、森林・河川の物質循環（栄養塩や懸濁物質）のデータ収集を行い、水文学的調査では、数十キロ平方のメソ・スケールにおける海洋・大気・森林・河川間の水循環を分析します。文化人類学や地理学の観点からは、世帯別生業分析のために村落での全戸調査を行うとともに、小農によるアブラヤシやゴムなどの商品作物の生産と流通を分析し、社会経済的ネットワークの解析を進めます。

ローカル・レベルの調査から構築したバイオマス社会モデルを現実化するためには、さらにナショナルとグローバル・レベルでの商品、資本、技術、制度の流れを適正な関係に変えていく必要があります。国家市場レベルの分析では、生産地の生態系保全を目指した認証制度による新しい資源

価値の創出のためのロードマップを策定し、グローバル・レベルでは、資本蓄積、労働移動、バイオマス資源化のための技術と制度の革新、さらには二酸化炭素吸収源としての熱帯林保全の国際的的制度設計を検討します。

### 【期待される成果と意義】

本研究は、プランテーションに組み込まれた熱帯の生存基盤のあり方をローカルからグローバルにいたる分析スケールから明らかにするものです。分野横断型の本研究は、実証的な地域研究の最先端モデルであると同時に、地域研究の極めて基本的性格を持っています。本研究の意義は、熱帯の地域益と地球益、両者の確保のために、プランテーションによる生産・流通・消費のシステムを改変するグランド・デザインの創出にあります。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Ishikawa, Noboru. 2010. *Between Frontiers: Nation and Identity in a Southeast Asian Borderland*. Athens/Singapore/Copenhagen: Ohio University Press/National University of Singapore Press/NIAS Press.

Ishikawa, Noboru (ed.) 2010. *Flows and Movements in Southeast Asia: New Approaches to Transnationalism*. Kyoto: Kyoto University Press (2<sup>nd</sup> ed.).

Ishikawa, Noboru, Denyse Snelder, and Wil de Jong (eds.) 2010 *Transborder Governance of Forests, Rivers and Seas*, London: Earthscan (in press).

石川 登 2010. 「歴史のなかのバイオマス社会」杉原薫, 川井秀一, 河野泰之編『地球圏・生命圏・人間圏—人類にとって生存基盤とは何か—』京都: 京都大学学術出版会.

### 【研究期間と研究経費】

平成22年度—26年度  
149,800千円

### 【ホームページ等】

<http://www.cseas.kyoto-u.ac.jp/>  
上記サイト内にウェブサイト公開予定