

【基盤研究（S）】

総合系（情報学）



研究課題名 計算代数統計による統計と関連数学領域の革新

東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授

たけむら あきみち
竹村 彰通

研究分野： 情報学

キーワード： 統計的推測、計算代数統計

【研究の背景・目的】

本研究の目的は、近年発展の著しい計算代数統計の分野の発展を加速することにより、数理統計学全般を代数的手法によって変革するとともに、統計学から提示される具体的な諸問題の研究により、可換環論やD加群理論などの関連する数学領域の研究においても変革をもたらすことである。

研究代表者および研究分担者（日比孝之、高山信毅）のこれまでの共同研究で、統計学および関連する数学領域における目覚ましい成果が得られており、次の世代の研究者の層も厚くなってきている。統計学者と数学者が密に協働する共同研究グループは国際的にも類を見ないものであり、このグループの研究を加速することによって、統計学全般及び関連する数学領域の革新を国際的に先導することを目指す。

【研究の方法】

竹村・日比・高山は、それぞれの研究グループの分野の専門性を生かしつつ、統計学の提供する諸問題を共同で研究する中から、統計学及び関連する数学的領域の双方にとって新たな展開をもたらす。具体的には、従前から大きな進展を見せてきた離散指数型分布族にともなうトーリックイデアルの研究をさらに発展させ、また最近になって共同研究のブレークスルーとなったホロノミック勾配法の展開を加速する。竹村は、統計学における重要な問題で代数的な手法が有効な問題を提起し、日比はトーリックイデアルの代数的観点からの解決を与える。また高山は微分作用素環の観点からの解決を与えるとともに、代数計算ソフトへの実装をおこなう。

ホロノミック勾配法においては、微分作用素環のグレブナー基底の理論、微分方程式の数値解法、統計的推定理論など、統計及び関連数学領域の手法を総動員して統計的モデルの解析がおこなわれる。これにより統計学の標本分布論の革新が可能となる。

【期待される成果と意義】

計算代数統計の分野は、1998年のDiaconis and Sturmfelsの論文においてトーリックイデアルとマルコフ基底の同値性が示されて以来、統計学代数学の双方にまたがった急速な展開を見せてきた。その展開においては、トーリックイデアルに関する既存の代数学の結果が統計学に直接応用されるとともに、統計学における具体的な問題が新たな代数学の発展をもたらすという分野融合的な発展がみられた。マ

ルコフ基底に関しては、最近も多くの結果が得られており、統計学的にも代数的にも重要な更なる研究成果が期待される。

また竹村・日比・高山の共同研究の中から、新たな分野融合的な手法として、ホロノミック勾配法が提案された。この手法は統計学に現れる多くの確率分布関数がホロノミック関数であるという事実に基づいている。この場合、ホロノミック関数の一般論から、これらの確率分布の基準化定数や領域の確率が、パラメータの関数としてホロノミックであることがわかる。これにより、数値積分をおこなうことなく偏微分方程式の解法を用いて、最尤推定量の計算や領域確率の計算が可能となる。与えられた確率分布の基準化定数や領域確率について、それらが満たす偏微分方程式の具体形を求めるには、微分作用素環のグレブナー基底に基づくアルゴリズムを用いることができる。ホロノミック勾配法の考え方は統計学ではこれまで全く知られていなかったために、統計学の標本分布論の体系の大幅な書き換えが見込まれる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Satoshi Aoki, Hisayuki Hara and Akimichi Takemura. *Markov Bases in Algebraic Statistics*. Springer Series in Statistics, Vol. 199. Springer. 2012.
- ・ Holonomic gradient method for the distribution function of the largest root of a Wishart matrix. *Journal of Multivariate Analysis*, 117, 296-312. Hiroki Hashiguchi, Yasuhide Numata, Nobuki Takayama and Akimichi Takemura. 2013.
- ・ Graver basis for an undirected graph and its application to testing the beta model of random graphs. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 65, 191-212. Mitsunori Ogawa, Hisayuki Hara and Akimichi Takemura. 2013.

【研究期間と研究経費】

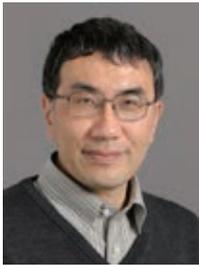
平成 25 度－29 年度
108,600 千円

【ホームページ等】

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/atstat/kakenhi/h25s/takemura@stat.t.u-tokyo.ac.jp>

【基盤研究（S）】

総合系（情報学）



研究課題名 誘導結合を用いたビルディングブロック型計算システムの研究

慶應義塾大学・理工学部・教授

あまの ひではる
天野 英晴

研究分野： 情報学

キーワード： 計算機アーキテクチャ

【研究の背景・目的】

誘導結合を用いたチップ間無線接続を利用し、対象アプリケーションに応じて CPU、メモリ、アクセラレータなどのチップを選んで積み重ねることで多様なシステムを構築可能なビルディングブロック型計算システムを研究開発する。あらかじめ仕様が決まっていなくても、チップ積層時に、動的にシステムを最適化する技術を開発する。このための、チップ間無線構築技術、自律構成型ネットワーク、耐故障技術、電力制御回路技術、仮想化と資源管理方式を確立する。開発した手法を用いてプロトタイプビルディングブロック型計算システムを実現し評価する。

【研究の方法】

本研究では、世界的に突出した技術である誘導結合によるチップ間無線技術をシステム構築の基盤技術とした上で、回路、アーキテクチャ、システムソフトウェアの各階層を統合することで、多様なシステムを目的に応じて自由に構築可能なビルディングブロック型計算システムを実現する設計原理と設計手法を明らかにする。具体的には、次の5つの研究項目を実施する。

(1) ビルディングブロックのための誘導結合によるチップ間無線構築技術の確立。(2)チップ間無線による自律再構成型ネットワークの方式設計。(3)ビルディングブロックのための計算システムアーキテクチャの確立。(4)ビルディングブロックのための電力制御回路技術の確立。(5)ビルディングブロック型計算システムの仮想化と資源管理方式の確立。

平成25年度にプロトタイプシステムとして、マイクロプロセッサとアクセラレータを数チップ積層したヘテロジニアスマルチコアシステムを試作し、これを用いて温度特性の測定、電力制御手法の確立、自律型ネットワークの開発、耐故障性プロトコルの開発、ビルディングブロックシステム用 OS の開発を行う。平成26年度以降は電力制御回路などに関して小規模な試作を行いつつ、個々の技術を確認する。平成28年度にこれらの成果をまとめてビルディングブロック型計算システムプロトタイプを実装する(図1)。平成29年度に、最終的に実装されたシステムを OS、ソフトウェアを含めて評価する。

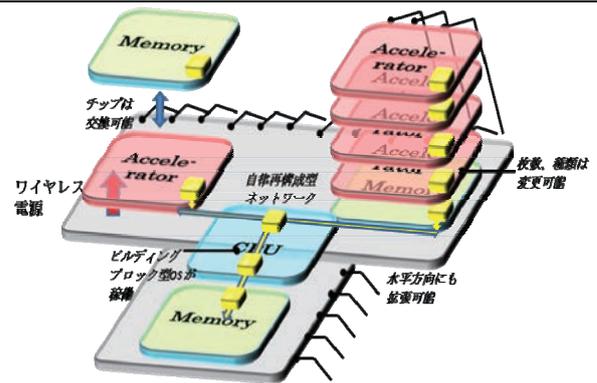


図1 最終目標システムのイメージ

【期待される成果と意義】

LSIのプロセスの進展により、小型のチップに多量のロジックが実装できるようになる一方、I/Oピンの不足は深刻な問題であり、開発コストは高騰している。ビルディングブロック型システム技術の確立により、スマートセンサシステムをはじめとする組み込みシステムの実装のコストを大きく減らすと共に、チップの長寿命化、チップの再利用を可能とし、資源の節約に貢献することが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・3-D NoC Inductive Coupling Links for Building Block SoCs,” Yasuhiro Take, Hiroki Matsutani, Daisuke Sasaki, Michihiro Koibuchi, Tadahiro Kuroda, Hideharu Amano, IEEE Trans. on Computers,(In press)
- ・N. Miura, T. Shidei, Y. Yuan, S. Kawai, K. Takatsu, Y. Kiyota, Y. Asano, and T. Kuroda, “A 0.55V 10fJ/bit Inductive-Coupling Data Link and 0.7V 135fJ/Cycle Clock Link with Dual-Coil Transmission Scheme,”IEEE JSSC, vol.46, no.4, pp.965-973, Apr. 2011

【研究期間と研究経費】

平成25年度－29年度
166,400千円

【ホームページ等】

http://www.am.ics.keio.ac.jp/kaken_s

【基盤研究（S）】

総合系（情報学）



研究課題名 多様なソフトウェア資産の収集・分析・評価と効果的な利活用の研究

大阪大学・大学院情報科学研究科・教授

井上 かつろう
い の う え かつ ろ う
井 上 克 郎

研究分野： 情報学

キーワード： ソフトウェア工学

【研究の背景・目的】

近年のソフトウェア開発では、オープンソースソフトウェア OSS や過去に開発したソフトウェアなど多様な資産を効率的に利活用することが必須である。本研究では、ソフトウェア資産の利活用支援フレームワーク SARF を開発する（図1）。SARF では①インターネット空間に存在する多様なソフトウェア資産を効率的に発見し、自動的に収集・分析し、②得られた資産の定量的な価値を評価し、③その評価値や他の情報を直感的に視覚化し、開発環境を通じ資産の利活用支援を行う。コード検索、クローン分析、メトリクス、プログラム解析や再利用等の技術をもとに、各ステップの手法を研究し、プロトタイプを作成、その評価を踏まえ、実運用に耐えるシステムに発展させ、広く公開して利用の普及を促進する。

【研究の方法】

それぞれのステップで必要なアルゴリズムや方式の検討・開発を行う。まず①に関しては、インターネット上の膨大なプロジェクトから関連のあるものを効率よく見つけるプロジェクト検索エンジンの開発を行う（図2）。この実現方法としては、外部の検索エンジンをメタ検索エンジンとして利用し実現する。このような収集を定期的に行う。

次に②に関しては、プロジェクトの相対的な重要度を大域的な価値モデル、個々の絶対的な良さを実証的価値モデルとしてそれぞれを定義し、定量的な取り扱いができるようにする。例えば前者としては、プロジェクト間の関係を有向グラフ化し、その安定的な重要度解を利用する。後者としては、種々のメトリクス値を利用する。

③においては、評価値やその他の情報を直感的に可視化出来る手法、例えば都市の鳥瞰図モデル等を

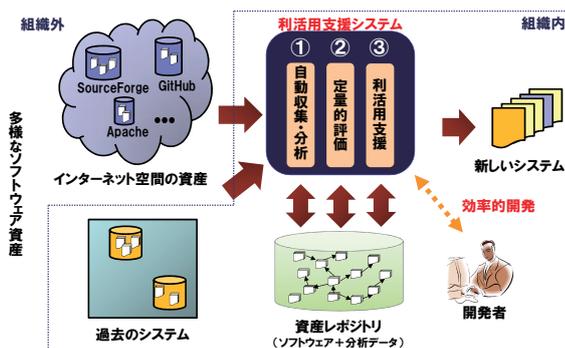
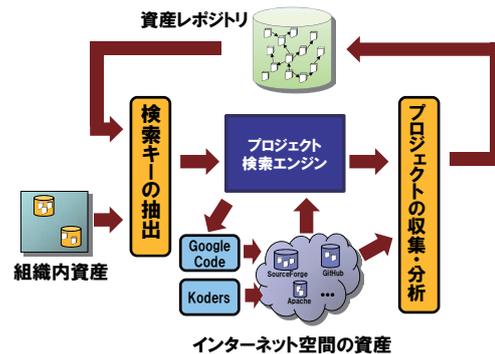


図1 資産利活用支援フレームワーク SARF の概要

図2 プロジェクト検索エンジンの概要



利用する。また、上記のツール群を統合開発環境と連携し、開発効率を向上させる。

【期待される成果と意義】

メタ検索エンジンを用いたプロジェクト収集、ソフトウェア資産の定量的評価と可視化、SARF を用いた SARF 自身の開発などは、ソフトウェア工学や関連する分野において学術的に価値が高い。

また、提案手法が実現することにより、OSS や過去の資産の利活用が効率化し、開発時間が大幅に短縮される。また、提案手法を支援する種々のツールが実用化され、OSS として公開されることにより、ソフトウェア資産の利活用が大幅に進む。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Katsuro Inoue, et al., Where Does This Code Come from and Where Does It Go? -Integrated Code History Tracker for Open Source Systems-, 34-ICSE, pp.331-341, Zurich, Switzerland, 2012.
- ・ Pei Xia, et al., Studying Reuse of Out-dated Third-party Code in Open Source Projects, Japan Society for Software Science and Technology (accepted).

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
93,500 千円

【ホームページ等】

<http://sel.ist.osaka-u.ac.jp/SARF/index.html.ja>
sarf@sel-mail.ics.es.osaka-u.ac.jp

【基盤研究（S）】

総合系（情報学）



研究課題名 人のような存在感を持つ半自律遠隔操作型アンドロイドの研究

大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授

いしぐろ ひろし
石黒 浩

研究分野： 情報学

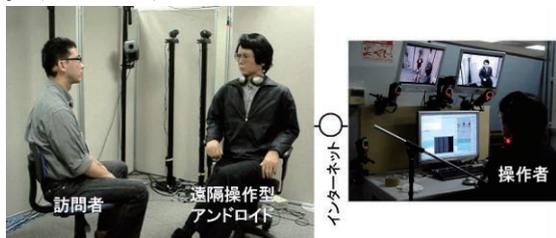
キーワード： 知能ロボット

【研究の背景・目的】

遠隔操作型ロボットの究極の姿として、研究代表者は遠隔操作型アンドロイドを世界に先駆け開発してきた。人間の脳が人間を認識する多くの機能を持つことから考えれば、人と関わるロボットとして最も理想的な姿形が人間に酷似したアンドロイドである。これを用いた研究の特長は、制御可能な人間としてアンドロイドを用いることで、認知科学的知識を得ることができるとともに、得られた知識を基に、さらに、人と関わるアンドロイドやロボットを改良できる点である。

また、これまでのアンドロイド開発における最も大きな問題はアクチュエータであった。現在ロボットに用いられている AC/DC サーボモータや、空気アクチュエータでは、人間の筋肉が持つ特性を再現できない。この問題に対し、研究代表者のグループは人間型ロボットに最適な電動リニアアクチュエータの開発に取り組み、最近になって十分なトルクを得ることに成功した。このアクチュエータを用いれば、人間の筋肉のように力やバネ特性を自由に変更することができ、人間との触れ合いも人間のように安全に行えるアンドロイドを実現できる。

本研究はこのような背景のもと、従来の遠隔操作型アンドロイドを、ハードウェア的にもソフトウェア的にもさらに進化させ、今後主流になると予測される遠隔操作型ロボットの研究開発プラットフォームとして、半自律遠隔操作型アンドロイドを実現する。（下図参照）



【研究の方法】

本研究では、従来の遠隔操作型アンドロイドをさらに進化させ、操作者の操作能力の限界を補完して、かつて実現されることがない、高度に臨場感のある視覚、聴覚、触覚を通じた人との関わりを実現する半自律遠隔操作型アンドロイドの研究開発に取り組む。これは人間の存在は機械で表現できるか？アンドロイドは人間として社会に受け入れられるのか？という野心的な問いに答えていく取り組みでもある。

まず、人との多様な相互作用が可能なアンドロイドを、新たに開発に成功した人間の筋肉同様の特性を再現できるリニア電磁アクチュエータを用いて実現する。すなわち見かけだけで無く触れ合いを通して人間らしいアンドロイドを実現する。そして、そのアンドロイドにおいて、従来の遠隔操作機能を自律機能に置き換えていく。その自律化の対象となる振る舞いには以下の5つの段階が考えられる。

- (1)瞬きや呼吸に伴う動作等、生命維持機能に由来する身体動作。
- (2)声や表情表出に付随する身体動作。
- (3)対人状況や社会的状況における注意に伴う動作(反射的なものから熟考的なものまであり、熟考的なものほど、自律化が難しい)。
- (4)状況や発話内容に沿う動作や対話
- (5)状況や発話内容に沿わない意図的な動作や発話

【期待される成果と意義】

この遠隔操作型アンドロイドの研究には、2006年から取り組んできている。その後、世界から注目を集め、今日までの研究活動でその可能性を世界に十分知らしめた。この研究は、これまでの遠隔操作型アンドロイド研究成果の基づきながら、その社会的機能を飛躍的に高めるものであり、この研究により、社会的状況に適用される人工システムのための自律性の設計論が確立されるとともに、人間の社会性の認知科学研究にシステム論的な観点を与えることで、社会性を対象とした新しい応用や研究を生むことができる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・石黒浩、どうすれば「人」を創れるか？アンドロイドになった私、新潮社、2011
- ・石黒浩、アンドロイドによるトータルチューリングテストの可能性、人工知能学会誌、Vol. 26, No. 1, pp. 50-54, 2011

【研究期間と研究経費】

平成25年度～29年度
159,200千円

【ホームページ等】

<http://www.irl.sys.es.osaka-u.ac.jp/>
<http://www.geminoid.jp/ja/index.html>

【基盤研究 (S)】

総合系 (情報学)



研究課題名 人間共存型ロボットの能動的な働きかけによる人間協調技術の研究

早稲田大学・理工学術院・教授

すがの しげき
菅野 重樹

研究分野： 人間情報学, 知能ロボティクス
キーワード： 知能ロボット, 知能情報処理

【研究の背景・目的】

少子高齢化・労働人口減少といった社会的背景から、日常生活支援・医療・介護・福祉・公共サービス等の分野における社会基盤として、「人間作業の支援または代替が可能なロボット（以下、人間共存型ロボット）」の技術高度化が期待されている。人間共存型ロボットは、人間とロボットが混在して活動空間を共有する環境において、安全性と作業性を両立して運用される必要がある。しかし、接近～接触の極近距離における人間とロボットのインタラクションに関する研究はこれまで限られてきた。その背景には、ロボットの人間への接近・接触を禁忌とする考え方が、従来の産業機械分野に端を発して浸透していたことが挙げられる。

そこで、応募者は、能動的動作による作業性、および、受動的動作による安全性の双方を実現可能とする基盤技術が必須であるとの考えに至った。特に、本研究においては、ロボットの知能（受動・能動制御）人間の運動・心理情報処理に関する方法論を確立することを目的とする（図1）。



受動・能動的な人間・ロボット協調理論

図1 研究目的

【研究の方法】

受動・能動的な人間・ロボット協調理論として、人間とロボットの2個体間のインタラクションに焦点をあて、「作業能力および安全性と安心感」を科学的に保障するための方法論として、

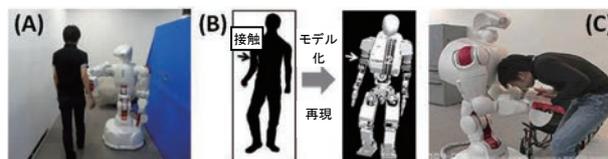
- 人間/ロボットからなる運動系/心理系のモデル化
- モデルと実機を用いた制御/情報処理の理論構築を実施する。特に代表的な具体例として、接近～接触の極近距離における人間共存型ロボットの基盤技術として、特に次の3課題を代表的な例と設定し研究を実施する（図2）。

- (A) 接近～弱い接触による協調的な意図伝達
- (B) 人間-ロボットの接触ダイナミクスモデル
- (C) 強い接触による協調的な人間運動の誘発

【期待される成果と意義】

人間共存型ロボット分野における従来研究の多くがロボット1個体の移動技術に焦点を当てていることに対し、本研究は人間とロボットの2個体からなる運動系・心理系に注目した上で、2個体間のインタラクションによる協調動作に焦点を当てている。これは、従来にないロボット工学の新領域を開拓するものであってその学術的価値は大きい。

本研究の成果によって、ロボットが人間の活動空間に入る際に問題となる、「人間との接触における安全性と安心感」が工学的な保障をとれない実現されることが期待できる。同時に、人間共存ロボットよりも前に社会に普及すると予測されているパーソナルモビリティの各種装置や、介護・リハビリテーション用ロボットの安全制御・移動制御の方法論確立に大きく寄与できる。



接近～接触の極近距離における基盤技術

図2 研究の方法

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- H. Iwata and S. Sugano, “Design of human symbiotic robot TWENDY-ONE,” in Proc. IEEE Int. Conf. Robotics and Automation (ICRA), pp. 580-586, 2009.
- Yo Kobayashi, Masakatsu G. Fujie, et al., “Soft interaction between body weight support system and human using fractional impedance Control”, Advanced Robotics, 26, pp. 1253-1269, 2012.

【研究期間と研究経費】

平成25年度～29年度
167,800千円

【ホームページ等】

<http://www.sugano.mech.waseda.ac.jp/>
<http://www.twendyone.com/>
<http://www.takanishi.mech.waseda.ac.jp/>
<http://www.fujie.mech.waseda.ac.jp/>

【基盤研究（S）】

総合系（環境学）



研究課題名 多波長ライダーと化学輸送モデルを統合したエアロゾル5次元同化に関する先導的研究

九州大学・応用力学研究所・教授 **うの かつし**
鵜野 伊津志

研究分野： 環境動態解析

キーワード： ライダー、エアロゾル、化学輸送モデル、データ同化

【研究の背景・目的】

アジア域は世界で一番大気汚染物質の排出の多い地域である。人間の生産活動による人為起源の排出の他にも、森林火災などの自然現象に起因する大気微粒子の発生も無視できない。SO₂ 排出に起因する硫酸塩粒子は温暖化を制御する方向に、BC は温暖化を加速する方向へ作用するが、正確な寄与の評価には高度分布の情報を含めて不確かさが多い。アジア域はこれ以外にも、鉱物粒子（黄砂）や海塩粒子寄与も大きい。エアロゾルの大気中の寿命は長くても1-2週間程度で時間・空間的にも大きな変動を示す。エアロゾルの温暖化への寄与の大きさは組成・粒径・分布高度にも深く関係することから、これらの情報を含む計測・モデル化を進めることが最重要である。

【研究の方法】

アジア域での主要な大気汚染物質の発生域からの流れを緯度帯・気候帯毎に代表する3地点に同じ機能を持つ多波長のライダーシステムを導入し捉え、消散係数、後方散乱係数、偏光解消度がエアロゾル組成毎に異なることを利用して、組成分離するアルゴリズムを開発する。このシステムとMAX-DOAS、地上観測ネットワークを同時に用いて、汚染ガス、黒色炭素、黄砂、海塩、大気汚染微粒子の通年の連続観測を展開する。エアロゾル組成観測データをもとに、Green's function 感度解析手法と化学輸送モデルを用いた多成分同時同化モデルを新たに開発し、高精度のエアロゾルの5次元（空間+時間+組成）再解析データを作成し、エアロゾルの気候影響評価の高精度化にも貢献する。

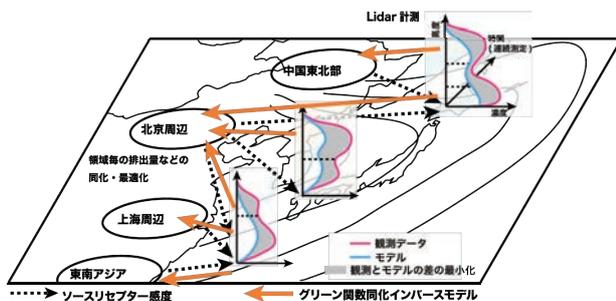


図1 本研究の観測・データ同化の連携の模式図

【期待される成果と意義】

本研究は、従来、独立に行われていた地上・リモートセンシング計測結果の解析、排出量推計、化学物質輸送モデルシミュレーション解析を、データ同化手法を用いて統合する点に特徴がある。この方法により、観測とコンシスタントな排出量の逆推定手法の確立と、正確な排出量の同定が可能で、化学物質輸送モデルシミュレーションの予測精度と完成度の向上が期待出来る。将来的には、ライダー計測以外に、地上モニタリングデータの利用も可能であり、発生量の正確な推定のための効率的なモニタリング地点配置計画にも活用することが出来る。ライダー計測のリトリバル研究分野、人間活動に伴う大気汚染物質の排出量の推計という研究分野、化学物質輸送モデルを中心とした環境モデル研究分野という従来密接に連携することのなかった研究分野を、データ同化手法を用いて統合し、次世代の大気環境汚染のシミュレーション手法を確立することにも繋がり、各分野の問題点と精度の向上をもたらし、今後の大気環境シミュレーション研究を先導するものである。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nishizawa, T., N. Sugimoto et al.: Algorithms to retrieve optical properties of three component aerosols from two-wavelength backscatter and one-wavelength polarization Lidar measurements considering nonsphericity of dust, *J. Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*, **112**, 254-267 (2010).
- 弓本桂也, 鵜野伊津志: グリーン関数法を用いた一酸化炭素排出量の長期間逆推定、大気環境学会誌, **47**, 162-172 (2012)

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
149,200 千円

【ホームページ等】

<http://www.riam.kyushu-u.ac.jp/taikai>
uno@riam.kyushu-u.ac.jp

【基盤研究 (S)】

総合系 (環境学)



研究課題名 In vivo, in situ 突然変異検出系を用いた環境および放射線リスク評価

(公財) 放射線影響研究所・遺伝学部・副部長 **のだ あさお**
野田 朝男

研究分野: 環境学、環境解析学、放射線・化学物質影響科学

キーワード: 生物影響、体細胞突然変異

【研究の背景・目的】

放射線や環境物質は体を構成する全ての組織細胞に影響を及ぼすと考えられるが、これまで、個々の細胞にまで及ぶ影響評価の方法は確立していない。

本研究では、体細胞や生殖細胞の突然変異リスクを、組織細胞の「場」を保持しつつ、つまり組織の高次構築を壊さず生きてきたままの状態測定するマウスおよびメダカシステムを作製する。具体的には、突然変異が生じると細胞が生きてきたまま光る (GFP 陽性となる) システムを個体レベルで達成する。これを用いて、既存の系とは全く異なり、より直接的に体細胞突然変異リスクを評価する。本研究は、組織の再構築の場である組織幹細胞と、それから派生する分化して機能する細胞に対する環境・放射線リスク評価を *in vivo* システムとして可能とし、内在する分子メカニズムや遺伝的背景の影響研究へと踏み込む。

【研究の方法】

(1) Ames test の *in vivo* 高等動物版の様なシステムをイメージしている。特定遺伝子座における復帰突然変異 (reversion) が生じると細胞が生きてきたまま光るシステム、さらには特定遺伝子の前進性突然変異 (forward mutation) により細胞が生きてきたまま体の中で光るモデルマウスとメダカを作製する。復帰突然変異検出系においては、HPRT 遺伝子の部分重複からの復帰変異にて HPRT-GFP 融合蛋白質が発現する動物が確立した。前進性変異検出系としてはがん抑制遺伝子、あるいはがん遺伝子の変異により GFP が発現する、あるいは LOH を *in vivo* 発がんモニターする動物を作製する。

(2) 発達期の放射線感受性が組織ごとにどのように異なるか、あるいは胎児期の被ばくが生まれてからの体細胞突然変異リスクにどのように影響するか、被ばくのタイミングと線量を変えつつ測定する。動物個体の遺伝的背景の影響 (例えば ATM や p53) も検討する。卵母細胞や精原細胞の放射線誘発突然

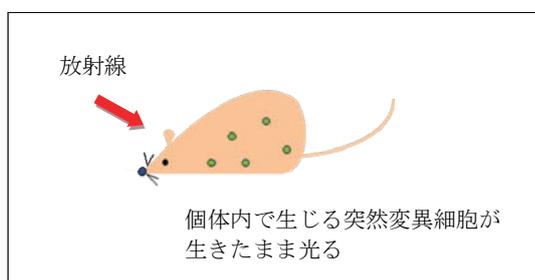


図1 モデル動物

変異率を測定し、放射線の遺伝的影響 (次世代影響) を被ばく個体の生殖細胞変異にてモニターする系を確立する。

(3) 体内で生じた突然変異細胞集団の全ゲノムレベルの解析を行う。未分化細胞、組織幹細胞、分化にコミットした組織細胞の突然変異特性の相違について解析し、それぞれが個体レベルでの放射線影響にどのように寄与するか考察する。

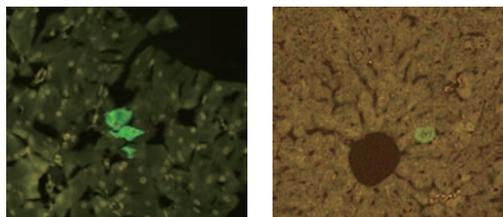


図2 脾臓と肝臓組織内に生じた突然変異細胞

【期待される成果と意義】

放射線感受性や発がんリスクの標的となる組織細胞の突然変異リスクを生体の「場」として、つまり *in vivo* で *in situ* で測定できるようになることの意義は大きい。乳がんのリスクを語るときは個体内での乳腺上皮細胞集団の誘発突然変異率を見るべきであるが、本研究ではそれが可能となる。遺伝影響を生殖細胞変異で容易に推定できる様になることも重要である。この *in vivo* モデル動物システムは、生涯にわたる低線量被ばく影響を体の隅々まで検証するとか、発達期の個体の内部被ばくリスクをモニターするなど多くの応用研究に発展すると期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Noda, A. et al., *Mutat. Res.* 721:101-107, 2011.
- ・ Noda, A. et al., *J. Cell Sci.* 125:5280-5287, 2012.
- ・ Nakamura, N. et al., *Ann. Rev. Genet.* in press.

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
140,500 千円

【ホームページ等】

<http://www.rerf.jp/>

【基盤研究 (S)】

総合系 (環境学)



研究課題名 環境中親電子物質によるシグナル伝達変動とその制御に関する包括的研究

筑波大学・医学医療系・教授

くまがい よしと
熊谷 嘉人

研究分野： 環境、衛生系薬学

キーワード： 環境応答、親電子物質、化学修飾、シグナル伝達、活性イオウ分子

【研究の背景・目的】

環境中親電子物質は、生体内タンパク質のチオール基と共有結合し、発がん性や組織傷害等に関与することが知られているが、その分子メカニズムの詳細は分かっていない。一方、生体には環境の変化に的確に応答し、恒常性を維持する様々なシグナル伝達経路が存在する。これに対して、このような細胞内シグナル伝達の変動が、がん、生活習慣病、自己免疫疾患の発症要因になることが理解されている。

本研究では、環境中親電子物質によるセンサータンパク質の化学修飾を起点とした、細胞生存、細胞増殖、毒性防御に係る各種シグナル伝達の活性化と曝露量増加に起因する当該シグナル系の破綻に由来する2面性を明らかにする。さらに、生体内で産生される硫化水素、パースルフィド/ポリスルフィドのような活性イオウ分子が、環境中親電子物質の不活性化とそれに伴う当該シグナル伝達および有害性の制御分子であることを立証する。

【研究の方法】

環境中親電子物質のモデルとして、大気中に存在するベンゼンおよびナフタレンの光分解あるいは生体内での代謝活性化で生成される1,4-ベンゾキノンおよび1,4-ナフトキノン、マグロ等の食用魚類および米にそれぞれ蓄積するメチル水銀およびカドミウム、水道管等に含まれる鉛、建材等に含まれるアセ

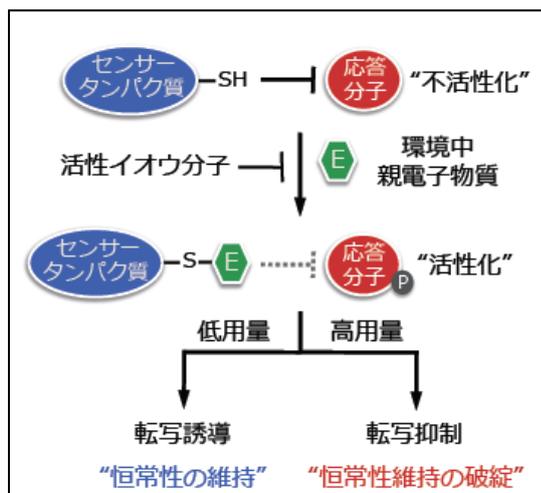


図1 環境中親電子物質によるシグナル伝達変動とそれを制御する活性イオウ分子

トアルデヒドおよびホルムアルデヒドを使用する。まず、7種類の環境中親電子物質によるタンパク質の化学修飾を検出するアッセイを確立する。つぎに、環境中親電子物質による異なる4つの細胞内シグナル伝達経路変動の曝露量の特異性を調べる。さらに、培養細胞および野生型と活性イオウ分子の産生に関与するcystathionine γ -lyase (CSE) 欠損マウスを用いて、環境中親電子物質による各種シグナル伝達変動および毒性発現における活性イオウ分子の制御を明らかにする。併せて、CSE欠損マウスを用いて、当該有害性に対する活性イオウ分子を含有する植物成分の有効性を個体レベルで検討する。

【期待される成果と意義】

環境中親電子物質の化学的特性に着目し、当該物質によるセンサータンパク質のチオール基の化学修飾で生じる細胞内シグナル伝達系の変動を明らかにすることが本研究の特徴である。興味ある点は、生体内での意義が不明であった活性イオウ分子の実態のひとつが、親電子物質の不活性化に起因するシグナル伝達の制御であることを明らかにすることにある。本研究を実施することは、環境中親電子物質の毒性メカニズム解明と健康リスク軽減に繋がる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Kumagai Y, Shinkai Y, Miura T, Cho AK. The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52: 221-247, 2012.
2. Nishida M, Sawa T, Kitajima N, Ono K, Inoue H, Ihara H, Motohashi H, Yamamoto M, Suematsu M, Kurose H, Van der Vliet A, Freeman BA, Shibata T, Uchida K, Kumagai Y, Akaike T. Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfhydrylation. *Nature Chem Biol* 8: 714-724, 2012.

【研究期間と研究経費】

平成25年度-29年度
165,900千円

【ホームページ等】

http://www.md.tsukuba.ac.jp/environmental_medicine/index.html
yk-em-tu@md.tsukuba.ac.jp

【基盤研究（S）】

総合系（環境学）



研究課題名 プランテーションのダイナミックモデル開発による持続性評価と地域システムへの展開

横浜国立大学・大学院環境情報研究院・教授

ふじえ こういち
藤江 幸一

研究分野： 環境学、環境創成学、持続可能システム

キーワード： バイオマス利用、リサイクルとLCA、物質循環システム、地力維持・増強

【研究の背景・目的】

プランテーションの栽培管理やバイオマス残滓リサイクルの導入による動的変化を予測するシステムダイナミクスモデルを、スマトラ島を中心とした調査と各種実測による解析結果に基づいて開発し、

1) 土壌無機化に伴う地力低下がもたらす収量低下を持続的に抑制する方策の提示に加えて、

2) バイオマス残滓、高濃度排水の適正処理・リサイクルの導入による環境負荷低減効果とプランテーション内外へのバイオマス残滓とエネルギー供給の可能エネルギー評価を行い、

3) バイオマスを利用基盤とした地域自立システムの設計・評価に活用できる手法と情報を提供し、プランテーションを核とした地域自立システムの実現に貢献する。

【研究の方法】

プランテーションを、作物の栽培・収穫を担う Zone1、収穫作物の加工と分離精製を行う Zone2、工程排水・廃棄物の処理処分とリサイクルを担う Zone3 に分ける（図1参照）。研究の方法は下記の通りである。

Zone1 では、プランテーションに設定したプロットにおける土壌物性、土壌中有機物量、炭素、窒素、リン、カリ等の収支分析を実施する。リン脂質、呼吸鎖キノン、DNA 塩基配列分析による細菌・糸状菌等の群集構造、加えて土壌動物の生息を把握し、単収と対比して土壌状態を示す適切なバイオマーカーを決定する。物質収支の結果から、土壌中有機物分解・蓄積速度を記述する数式モデル開発を行う。

Zone2 では、作物加工プロセスにおける炭素、窒素とエネルギーの収支を調査・解析し、環境負荷、バイオマス残滓の発生量と性状等の実態把握を行い、データベース化する。

Zone3 では、バイオマス残滓の肥料化、飼料化、エネルギー化等における炭素、窒素とエネルギーの収支を解析・評価する。

以上の成果を基に、プランテーションの動態、単収、環境負荷、バイオマス残滓とエネルギーの外部供給ポテンシャル等を予測するシステムダイナミクスモデルの開発を行う。栽培管理・施肥管理、バイオマス残滓のリサイクル、耕起・不耕起を操作因子、土壌への有機物蓄積、作物単収、環境負荷、バイオマス残滓と余剰エネルギーの外部供給ポテンシャルを評価因子として設定し、モデルによる予測を行う。

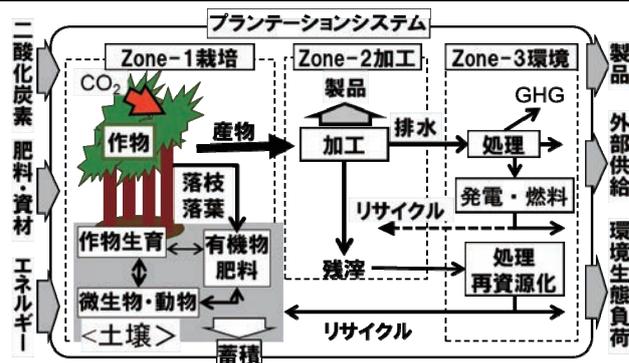


図1 プランテーションシステムの構造化と外部との収支および環境生態への負荷

【期待される成果と意義】

- 1) プランテーション土壌での炭素、窒素等の収支、単収に対する栽培管理の影響が明らかになる。
- 2) 簡易に土壌状態を評価するバイオマーカーの提示に加えて、土壌中有機物の分解・蓄積を予測する数式モデルを開発する。
- 3) 加工プロセスにおける炭素・エネルギーの収支に加えて、負荷削減対策の選択やその実効性向上のための知見と情報が提供される。
- 4) バイオマス残滓リサイクルの調査・解析結果を踏まえて、プランテーションの動態を予測するシステムダイナミクスモデルを開発し、プランテーションを核としたバイオマス残滓の有効活用による地域システムの設計・評価に活用する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ H. Kamahara, U. Hasanudin, K. Fujie, et al., Improvement Potential for Net Energy Balance of BDF Derived from Palm Oil: A Case Study from Indonesian Practice, BIOMASS AND BIOENERGY, 34, 1818-1824(2010)
- ・ M. Hanif, Y. Atsuta, K. Fujie, H. Daimon, Supercritical Fluid Extraction and UPLC of Respiratory Quinones for Microbial Community Analysis in Environmental and Biological Samples, Molecules, 17,2628-2642 (2012)

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度－28 年度

98,200 千円

【ホームページ等】

藤江幸一： <http://www.envlab.ynu.ac.jp/>,
fujie@ynu.ac.jp

【基盤研究 (S)】

総合系 (複合領域)



研究課題名 乾燥地災害学の体系化

鳥取大学・乾燥地研究センター・教授

しのだ まさと
篠田 雅人

研究分野: 地理学

キーワード: 自然災害、干ばつ、砂漠化、黄砂、乾燥地

【研究の背景・目的】

われわれ人類は極端異常気象の多発時代に向かいつつあります。社会の脆弱性ゆえに気象災害が甚大な乾燥地の人々に対して、日本の乾燥地科学の英知を結集した国際貢献が必要であると考えます。こうした背景から、われわれの学融合グループは「乾燥地災害学の体系化」に取り組み、災害に対する能動的対応の提言をします。

図1は、ユーラシア乾燥地に特有な4種類の自然災害を示しています。それらは、日本に飛来する黄砂の発生を引き起こす砂塵嵐、干ばつ、砂漠化、ゾドとよばれる寒雪害です。これらの頭文字をとって4D災害とよんでいます。干ばつはさまざまな自然災害のなかでも最も人的な被害が大きい災害です。4D災害を干ばつとそれから派生するものの災害群ととらえ、ひとつのリスク評価の枠組みのなかでとらえるというのが本研究のねらいです。



図1 ユーラシア乾燥地に特有な4種類の自然災害。撮影者: 砂塵嵐 (大谷真二)、干ばつ (伊藤健彦)、砂漠化 (山中典和)

【研究の方法】

本研究は4D災害を発生機構と時間スケールから関係づけ、それらへの対応を体系化します。それでは4D災害をどのように関係づけるのでしょうか(図2)。「干ばつメモリ」の枠組みを利用します。干ばつは砂塵嵐、ゾドの引き金となり、砂漠化の主要な自然要因でもあります。これら4Dは異常気象に起因する外的インパクトです。

災害のリスク(影響)はインパクトと脆弱性の掛け算で決まります。つまり、災害のポテンシャルと

その起こりやすさ(確率)の掛け算です。同じインパクトでも脆弱なシステムはリスクが大きいということです。

インパクトの種類に応じてリスクの種類が異なります。突破的で強度の大きいインパクトからは損失や死亡が、「居座る災害」である干ばつからは飢饉が、さらに長期的には、砂漠化が農牧業生産の基盤を弱体化させ貧困を引き起こします。

脆弱性は災害のサイクルに沿って、暴露、感受性、復元力の3つの要素、自然と社会システムの両面からとらえます。たとえば、あるシステムは砂塵嵐にさらされ、それから影響を受け、復旧するというサイクルです。災害は脆弱性へフィードバックします。

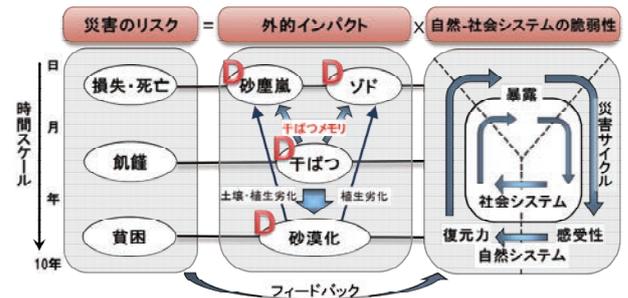


図2 4D災害をどのように体系化するか。

【期待される成果と意義】

4D災害のリスクを統合的に評価し、能動的(災害前の)対応について政策提言をします。本研究は、4D災害をひとつのリスク評価の枠組みのなかでとらえる、世界でも類のないチャレンジです。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Shinoda, M.: Land: Proactive Management of Drought and Its Derived Disasters. In R. Shaw and T. Phong eds.: *Environment Disaster Linkages. Community, Environment and Disaster Risk Management*, Vol. 9, Emerald Publishers, Bingley UK, 61-78, January 2012.

【研究期間と研究経費】

平成25年度-29年度
168,400千円

【ホームページ等】

<http://www.alrc.tottori-u.ac.jp/japanese/organization/shinoda.pdf>

【基盤研究（S）】

総合系（複合領域）



研究課題名 減災の決め手となる行動防災学の構築

京都大学・防災研究所・教授

はやし はるお
林 春男

研究分野： 複合領域

キーワード： 危機管理、安心安全の技術（避難、群衆誘導、情報伝達、ハザードマップ）

【研究の背景・目的】

本研究では、「防災科学の知見は現実の被害軽減に役立たない」という批判の打破を目指す。人間の意思決定に関する限定合理性の理論枠組みを防災・減災という社会的文脈で展開し、「被害軽減を実現する行動科学メカニズム」を解明する。従来からの「理学、工学、社会科学的知見」の蓄積を「人間・組織の性能や認知傾向」に基づき統合・再配置し、個人、組織、地域における防災力を向上させる仕組みを構築する。代表的な成果として期待されるのは、「南海トラフ巨大地震の人的被害想定」を「32万人」まで引き上げた原因である「津波による死亡」「火災による死亡」「屋内外の死傷」などの人間行動に起因する被害の軽減である。

そこで、限定合理性しか持たない人間の意思決定メカニズムの解明と対応行動実現のための態度・知識・技能の改善法を提案し、「避難行動」「初期消火」「負傷軽減」は大規模災害における大幅な減災をはかる方途の明確化を目的とする。

【研究の方法】

被害軽減を実現する行動科学メカニズムの解明と対応行動実現のための態度・知識・技能の改善方法を提案するため、以下の5つの課題を設定する。研究の中心は、①人間の認識世界における防災・減災という文脈での意思決定メカニズムの解明である。その出力について、②適切な防災・減災行動が実現されているかを測る行動変容の定量的測定法を開発する。また、入力について、従来の防災分野の知見を再整理して、

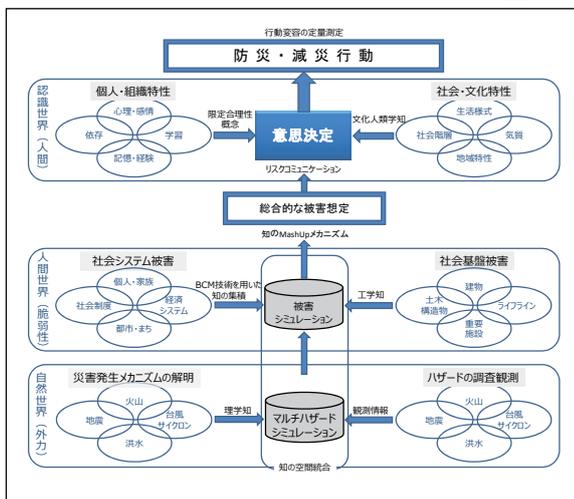


図1 研究枠組み

③自然世界におけるマルチハザードに対応した総合的な外力発生シミュレーションを可能とする仕組みの構築、④人間世界における複雑で多分野にわたる被害を予測する仕組みの構築、をする。そして、これらの成果を統合して、人間への最終的な入力となる、⑤総合的な被害想定を実現する知の MashUp システムを構築する。

【期待される成果と意義】

期待される代表的な成果は、最悪約 32 万人と予想される南海トラフ巨大地震の人的被害の原因となる「津波による死亡 (23 万人)」「火災による死亡 (1 万人)」「屋内外の死傷 (8 万人)」などの人間行動に起因する被害を予防し、約 6 万人まで犠牲者を軽減する。

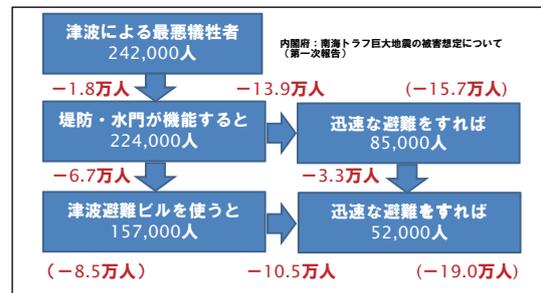


図2 津波犠牲者の軽減

図2に示すように、ハード対策によって津波による犠牲者を 8.5 万人軽減できるとされるが、迅速に避難を開始するだけでハード対策が持ちうる以上の減災効果が得られる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・京大・NTT リジリエンス共同研究グループ「しなやかな社会への試練」日経 BP コンサルティング 2012
- ・Kahneman, D. "Thinking, Fast and Slow", Farrar Straus & Giroux, 2011

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度－平成 29 年度
133,900 千円

【ホームページ等】

<http://www.drs.dpri.kyoto-u.ac.jp/hayashi/hayashi@drs.dpri.kyoto-u.ac.jp>

【基盤研究 (S)】

総合系 (複合領域)



研究課題名 活性酸素を制御するバイオマテリアルの構築

筑波大学・数理工学系・教授

ながさき ゆきお
長崎 幸夫

研究分野： 生体医工学、生体材料学

キーワード： バイオマテリアル、ナノバイオ材料、薬物送達システム

【研究の背景・目的】

過剰に産生される活性酸素(ROS)が様々な疾病の原因として重要な役割を果たすことが明らかになってきた。活性酸素を消去するにはビタミン C や E、抗酸化剤など様々なもの、低分子抗酸化物質は非特異的に拡散し、生体に必要な活性酸素をも消去するため、使用には限界がある。我々は、活性酸素種が正常なエネルギーを産生するとともに様々な疾病にも関与する「諸刃の剣」であることに着目し、正常な ROS(善玉活性酸素)の産生を妨げず、過剰に産生する ROS(悪玉活性酸素)を選択的に消去するため、代謝可能な中分子量ポリマーに ROS 消去能を創り込む新しいバイオマテリアルの設計を進めてきた。

具体的には図 1 に示すように、自己組織化能や環境応答能を有する高分子に触媒的に活性酸素消去能を有するニトロキシドラジカルを導入し、ミトコンドリア内の正規電子伝達系を阻害せず、マクロファージや好中球が過剰に産生する ROS を選択的に消去するレドックス高分子材料を設計し、その自己組織化によるナノ粒子(レドックスナノ粒子と略記)が脳や腎臓血管の梗塞、再灌流によって生じる ROS の消去のみならず、潰瘍性大腸炎様々な疾患部位に送達し、そこで過剰に産生される悪玉活性酸素を効果的に消去し、副作用の少ない新しいナノメディシン(レドックスポリマー薬)として働くことを示してきた。これらの材料は生体内治療のみならず、機材表面にコーティングすることにより、血液細胞の材料接触活性化を抑制することや ROS 消去能と老廃物吸着能を併せ持つ腹膜透析用レドックス吸着剤などに展開し、新しい生体機能材料として機能することなどを示してきた。本研究では我々が設計してきたニトロキシドラジカル含有高分子材料を中心に ROS 消去型高分子による、革新的医療技術の開発を目指すことを目的としている。

【研究の方法】

本研究では、これまで申請者らが見いだしてきたニトロキシドラジカル含有高分子をベースにレドックス反応性を示すナノ粒子、シリカ含有ナノ粒子、フラワー粒子を設計し、その物理化学特性、毒性および悪玉活性酸素消去能を評価するとともに動物モデルにおける評価を行い、効果を検証する。特に活性酸素消去能と疾患治療効果の相関とともに代謝や

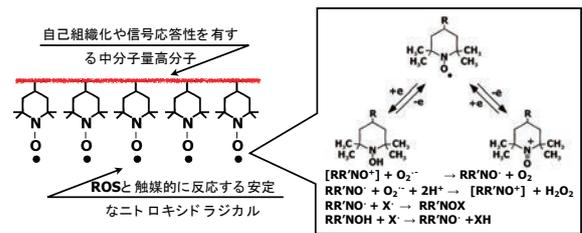


図 1. 活性酸素を触媒的に消去する高分子材料

副作用に関する検討も進める。インジェクタブルゲルは歯周病、関節炎としての評価を行う。レドックス吸着剤は腹膜透析を中心に、他の生体吸着剤としての評価も進める。レドックス型表面コーティング剤は血液透析膜表面処理剤として評価を行うとともに細胞培養床など、これまで問題であった細胞と材料の接触に伴う活性化をアクティブに抑制する新しい医療デバイスの創出を進めていく。

【期待される成果と意義】

選択的に悪玉活性酸素を消去し、機能を発揮するアクティブな高分子材料はこれまでの低分子量薬物と異なり、副作用の無い薬物治療が期待される。さらに、表面処理やレドックス吸着剤、インジェクタブルゲルなど、悪玉活性酸素を消去する新しい材料システムはこれまでのパッシブなバイオマテリアルの概念を超えて新しいバイオデバイスを提供し、QOL の高い新しい治療・診断システムを創出する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Long Binh Vong, et al., An Orally Administered Redox Nanoparticle that Accumulates in the Colonic Mucosa and Reduces Colitis in Mice, *Gastroenterology*, Vol.143, No.4, 1027-(2012).
- Yukio Nagasaki, Nitroxide radicals and nanoparticles: A partnership for nanomedicine radical delivery, *Therapeutic Delivery*, 3(2) 1(2012)

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
167,600 千円

【ホームページ等】

http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki_lab/index.htm

【基盤研究 (S)】

総合系 (複合領域)



研究課題名 DNAソフト界面の特性を活かした バイオマテリアルの創製

理化学研究所・前田バイオ工学研究室・主任研究員

まえだ みずお
前田 瑞夫

研究分野: 複合領域、人間医工学、生体医工学・生体材料学

キーワード: 核酸、細胞・組織、バイオ材料、ゲル、ソフト界面

【研究の背景・目的】

人工臓器に代表される、生体物質と相互作用をする人工材料は、その表面構造が機能発現の重要なカギになる。本研究は、短鎖 DNA が密生した界面 (DNA ソフト界面) が示す特異物性を利用したバイオマテリアルを開発することを目的とする。

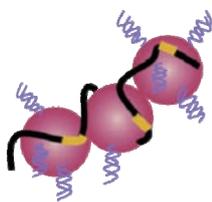
われわれはこれまでに、二重鎖 DNA をブラシ状に固定したコア-シェル型ナノ粒子のコロイド安定性が、分散媒 (水) と DNA 層の境界に位置する末端塩基対の構造に鋭敏に反応して大きく変化することを明らかにした。興味深いことに、この末端塩基が相補的に対合する場合は自発的に (すなわち非架橋的に) 粒子が凝集するのに対して、自由末端のわずかに一塩基がミスマッチとなるだけで粒子は高イオン強度条件下でも安定に分散する。

この観測結果は、DNA を表面修飾剤として用いれば、末端構造をわずかに変えるだけで材料の表面物性を制御できることを示唆している。すなわち、化学構造が精密に制御でき、しかも固相自動合成法によって簡便に調製できる短鎖 DNA は、従来にはない表面修飾剤になる可能性がある。本研究では、以下の3つのサブテーマでその仮説を実証する。

【研究の方法】

1) DNA を担持した擬似ナノロッド構造の動的制御

長鎖 DNA の鋳型に DNA 担持ナノ粒子を等間隔に並べたナノ構造体をつくる。隣接する粒子間で非架橋凝集を誘起して、ナノ構造体の形状を糸ビーズ状からロッド状へ可逆的に変化させる。得られた「DNA 担持擬似ナノロッド」は、遺伝子運搬体や電極表面のピラー構造、クロマチンモデルなどへ応用する。



2) 刺激応答性を示す DNA 担持ハイドロゲルの開発

DNA 担持ナノ粒子の非架橋凝集をハイドロゲルの内部空間で生じさせ、体積変化などの巨視的な応答に増幅する。水溶性の網目状高分子に DNA をグラフトし、これに DNA 担持ナノ粒子を結合して「ナノ粒子内包ハイドロゲル」を作製する。バイオセンサーや薬剤運搬体などへ応用する。



3) DNA 界面特性解析に基づく細胞培養基板の開発

DNA ソフト界面とタンパク質・細胞間の相互作用を検討する。DNA ソフト界面の末端構造と細胞接着性タンパク質の吸着特性、さらには細胞接着特性の相関を明らかにする。また、外部刺激に反応して界面特性が動的に変化する DNA ソフト界面を新たに設計して、「非侵襲セルハーベストシステム」の実現をめざす。



【期待される成果と意義】

DNA ソフト界面の応用・展開は、現在のところ、分析・診断技術にとどまっている。本研究で、DNA ソフト界面がバイオマテリアルの表面設計にも有用であることを多面的に実証し、新しい機能性材料を提案したい。それにより、アナリシス (機能解析・分析手法) とシンセシス (分子設計・材料調製) を統合した「DNA 界面工学」と称すべき新しい研究領域を開拓することが期待される。それは、生体関連化学、ソフトマター物理学、細胞生物学、ナノテクノロジーの関係性をさらに密にする意義がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- 1) K. Sato, K. Hosokawa, M. Maeda, “Rapid aggregation of gold nanoparticles induced by non-cross-linking DNA hybridization,” *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8102.
- 2) J. Nakanishi, Y. Kikuchi, S. Inoue, K. Yamaguchi, T. Takarada, M. Maeda, “Spatiotemporal control of migration of single cells on a photoactivatable cell microarray,” *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6694.
- 3) K. Suzuki, K. Hosokawa, M. Maeda, “Controlling the number and positions of oligonucleotides on gold nanoparticle surfaces,” *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7518.

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
165,900 千円

【ホームページ等】

<http://www.riken.jp/lab-www/bioengineering/>

【基盤研究 (S)】

総合系 (複合領域)



研究課題名 蛋白質相互作用におけるパターン認識のモレキュラーダイナミクス

東京大学・先端科学技術研究センター・教授

はまくぼ たかお
浜窪 隆雄

研究分野: 生体分子科学

キーワード: 活性発現の分子機構

【研究の背景・目的】

ゲノム解析やプロテオミクス解析が進み、エピジェネティックな発現調節や RNA のプロセッシングおよび翻訳後修飾等によるタンパク質の相互作用解析の重要性が認識されるようになった。我々は抗体による高感度ターゲットプロテオミクス法の開発により、転写調節および RNA プロセッシングにおけるタンパク質複合体を同定し、局在解析や相互作用の細胞増殖や代謝など細胞機能における役割の解明を行ってきた。また同時に、敗血症の血漿から自然免疫反応における可溶性パターン認識受容体であるペントラキシン 3 (PTX3) の複合体を同定し、重症敗血症に対する新規の診断あるいは治療標的を見出した (図 1)。PTX3 は病原菌由来の分子を認識して結合しオプソニン化する作用があるが、そのほか補体系タンパク質や NETs (Neutrophil Extracellular Traps) 構成タンパク質など多種類の生体分子を認識することができる。このように、生体分子の相互作用においては分子パターンを認識していると考えられ、その機構を解明することは新たな医薬開発へのブレークスルーをもたらすものであると考えられる。

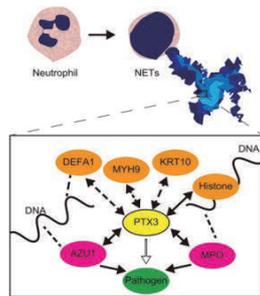


図 1 敗血症における PTX3 複合体

本研究は、タンパク質相互作用あるいは RNA 構造におけるパターン認識の動的な分子機構について解析する手法を開発し、細胞増殖や生体防御における役割を解明してがんや敗血症などの新規治療薬の開発への道を拓くことを目的とする。

【研究の方法】

タンパク質は相互作用によってコンフォメーションが変化し、シグナルの伝達や活性化などの機能が発揮される。相互作用面のホットスポットを同定し反応機構を解析することにより、タンパク質相互作用を制御する新しい概念の創薬につなげることができる。本研究では、PTX3 と結合タンパク質特にヒストンについて、反応ホットスポットの同定と相互作用様式を構造解析およびコンピュータシミュレーション

を用いて反応の動的な解析を試みる。複合体を認識する抗体を作製して相互作用コンフォメーションを固定化することにより、反応機構の解析に用いるとともに、フラグメントベースのドラッグスクリーニングへの応用をはかる。

また、我々が細胞周期を調節することによって細胞増殖を制御するタンパク質として見出した WTAP (Wilms Tumor-1 associated protein) について、これまでに RNA プロセッシングに関わる複合体タンパク質を同定し、結合する RNA 部位の特定法を確立した。本研究では、これらのタンパク質と RNA の相互作用の機構も同様に、相互作用認識抗体の作製や構造解析およびコンピュータシミュレーションにより解析を行う。

これらの結果より、タンパク質相互作用の分子認識にかかわるパターンの抽出を試みる。

【期待される成果と意義】

敗血症は先進国の ICU での死亡原因 1 位であるが有効な治療法がない。自然免疫と敗血症の関わりが明らかにされれば、新規治療薬の開発が期待される。また、タンパク質相互作用の解析において、コンフォメーション変化をとらえ、シミュレーションする技術が開発されれば、動的な分子認識を解析することが可能となり、様々な難治性疾患のタンパク質相互作用阻害剤開発に寄与すると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Daigo K, Hamakubo T *et al.* The proteomic profile of circulating pentraxin 3 (PTX3) complex in sepsis demonstrates the interaction with azurocidin 1 and other components of neutrophil extracellular traps. *Mol Cell Proteomics*. 11(6): M111.015073, 2012.
- Horiuchi K, Hamakubo T *et al.* Wilms' tumor 1-associating protein regulates G2/M transition through stabilization of cyclin A2 mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103(46):17278-83. 2006

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
162,000 千円

【ホームページ等】

<http://qbm.rcast.u-tokyo.ac.jp>
hamakubo@qbm.rcast.u-tokyo.ac.jp

【基盤研究 (S)】

総合系 (複合領域)

研究課題名 網羅的糖鎖解析による新規癌マーカーの探索と診断技術の開発



北海道大学・大学院先端生命科学研究院・教授 **にしむら しんいちろう**
西村 紳一郎

研究分野: 複合領域
キーワード: 診断薬探索

【研究の背景・目的】

血中バイオマーカーは疾患の早期発見や進行度、治療効果等を簡単・迅速に判定する際に極めて重要な分子である。本研究では肝細胞癌、膵臓癌、大腸癌等の消化器癌と腎細胞癌や前立腺癌等の泌尿器癌に焦点を絞り、高感度で疾患・病態特異的なバイオマーカーを、大規模網羅的糖鎖解析による全く新しいアプローチによって探索する。2011年に本研究チームは、全自動血清糖鎖解析システムを世界に先駆けて実現した(JST先端計測分析技術・機器開発プログラム、平成24年3月修了)。これを駆使して信頼性の高い血中糖鎖発現プロファイルデータベースを構築する。蓄積された疾患ごとの糖鎖発現プロファイルデータから縦断的・横断的臨床統計調査を行い、各疾患に特異的で臨床的に有望な糖鎖マーカーを探索する。さらに、その診断性等の臨床的意義の検証を進めることにより、実用化に向けた治験研究に進展させることを目的とする。

【研究の方法】

本研究で使用する全自動血清糖鎖プロファイル解析装置は、2002年に西村が発明したグライコブロットティング法(Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 91-96)を利用したものである。すなわち、特異的化学反应を微粒子の固体表面で行うことにより、血清などの複雑な生体由来混合物から、簡便かつ迅速な糖鎖精製を可能としている。患者血清(96検体、1検体の血清約10マイクロリットル)をマイクロプレートにセットするだけで、糖鎖の選択的分離から化学修飾、ラベル化、質量分析用プレートへの点着、質量分析装置を用いた構造解析と定量化までの全工程を全自動で行い、最終的に96人分の患者血清糖鎖発現プロファイルをほぼ1日で取得できる。

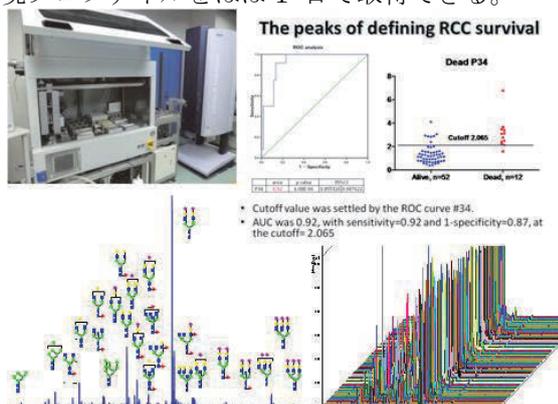


図1 全自動血清糖鎖プロファイル解析装置による大規模糖鎖解析と糖鎖マーカー探索

具体的には、疾患領域ごとに200~300例程度の患者検体(血清を中心として、尿、組織・細胞)を系統的に採取し、全自動血清糖鎖プロファイル解析装置を用いた大規模糖鎖解析を実施する。その際、縦断的・横断的な糖鎖プロファイルデータ解析を可能とするため、同一患者血清の継時的追跡解析や同一疾患における複数医療機関患者血清検体間でのデータの比較解析等にも注力する。蓄積された疾患ごとの糖鎖発現プロファイルデータから、疾患特異度や進行度、薬剤に対する治療効果、予後などをも考慮し、各疾患に特異的で臨床的に有望な糖鎖マーカーを抽出する。有望な疾患糖鎖マーカー候補分子については、ブラインド検体を用いた解析を実施するなどし、各研究分担者が実際に医療現場で使用している体外診断法と比較検討を行い、診断指標としての有効性を評価する。

【期待される成果と意義】

癌の早期診断のみならず、従来の診断技術では困難であった薬剤感受性や予後判定なども可能となることが期待される。また、様々な疾患と生体内の糖鎖構造変化の関係、特に免疫バランスや恒常性維持とメタボライトとしての糖鎖構造の変化に着目すれば、それらの疾患発症のメカニズムをはじめ基本的な生体系ネットワーク(システム生物学)的理解を深めることとなり、遺伝情報の翻訳後修飾の意義を追及する基礎生物学や医薬品開発等関連する多くの境界領域分野への波及効果・インパクトが大きい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nishimura, S.-I., et al., "High-Throughput Protein Glycomics: Combined Use of Chemoselective Glycoblotting and MALDI-TOF/TOF Mass Spectrometry" *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 91-96 (2005)
- Kamiyama, T., et al., "Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis" *Hepatology* 57, 2314-2325 (2013)

【研究期間と研究経費】

平成25年度-29年度
152,400千円

【ホームページ等】

<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g4/index.html>

【基盤研究 (S)】

総合系 (複合領域)



研究課題名 in vivo イメージングプローブのデザイン・合成・生物応用

大阪大学・大学院工学研究科・教授 きくち かずや
菊地 和也

研究分野: 生体分子科学、ケミカルバイオロジー

キーワード: 分子イメージング、in vivo イメージング

【研究の背景・目的】

本研究では機能性小分子プローブをデザイン・合成し、生きた状態での生体内分子が有する生理機能の直接観測を行う。この目的のため、in vivo (動物個体) における可視化解析のための化学原理を精査し、生命科学に適用可能なスペックにみあう分子プローブ開発を行う。具体的には、(1) 高感度 ^{19}F MRI プローブの開発、(2) 蛋白質の機能性分子ラベル化技術の開発を行う。この展開を行うことで、有機合成が得意とする多様な標的への分子設計と、分子生物学技術を融合させることができ、これまでにない機能性小分子デザイン法が確立される。この結果、生物個体内の分子動態解析や蛋白質の生体内ラベル化法が可能となり、化学を用いた生命科学研究を展開する。

【研究の方法】

申請者はこれまでに、蛍光プローブの開発し、さらにスイッチング機能を有する MRI プローブを開発し生体深部での酵素活性を可視化することに成功し、他の技術では見えない分子機能を可視化してきた。この過程で、実際の生物試料において汎用的に使用できるプローブ開発の重要性を実感し、応用範囲の広い蛋白質ラベル化と高感度 MRI プローブ作成に着手した。その発展として今回、本研究によってはじめて可能となる in vivo 可視化解析法を企画した。すなわち本研究は、新規原理に基づいて化学プローブ

をデザイン・合成、in vivo 応用し、生物学における新たな知見を見出すことを目標としている。

本研究では、細胞内生体分子と個体内細胞動態を時間と空間を制御して可視化し、細胞レベルあるいは個体レベルで機能解明を行う。これらの機能解析手段は超分解顕微鏡等、近年急速に発達してきた。しかし、実際に使用されている化学プローブは蛍光蛋白質を用いる場合が殆どであった。このため、詳細な時間と局在解明に対応した技術を創り出す研究は皆無であった。この状況下、研究代表者は測定したい分子との反応に着目して化学プローブをデザインするという発想を基に、時間を特定して標的蛋白質に蛍光団を導入する原理を開発し、分子認識あるいは酵素反応を分光情報 (蛍光特性変化・NMR 緩和時間変化) へと変換できるプローブをデザイン・合成し、生物応用に成功してきた。本研究ではさらに、動物個体 (in vivo) への応用を可能とするよう化学プローブの機能を向上させ、出口の見える基礎研究を推進する。

【期待される成果と意義】

本研究の成果によってこれまでの課題であった in vivo イメージングへの化学プローブ応用が可能となり、これまで不可能であった測定対象の挙動を初めて可視化できることが期待され、融合研究の重要性を示す意義があると考えている。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, Y. Hori, H. Tochio, M. Wälchli, M. Shirakawa & K. Kikuchi, "Paramagnetic Relaxation-based ^{19}F MRI Probe to Detect Protease Activity", *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 794-795 (2008).
- S. Mizukami, S. Watanabe, Y. Akimoto & K. Kikuchi, "No-Wash Protein Labeling with Designed Fluorogenic Probes and Application to Real-Time Pulse-Chase Analysis", *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 1623-1629 (2012).

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
168,400 千円

【ホームページ等】

<http://www-molpro.mls.eng.osaka-u.ac.jp/>
kkikuchi@mls.eng.osaka-u.ac.jp

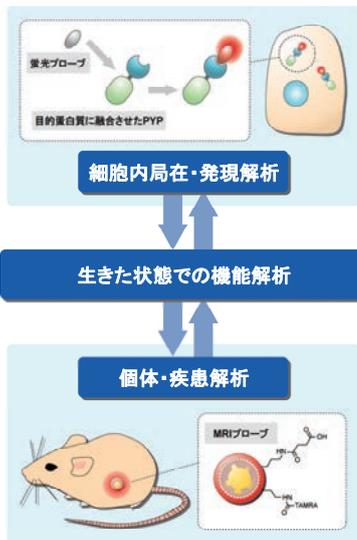


図. 生きた状態のイメージング解析