

【基盤研究(S)】

総合系(情報学)



研究課題名 人・車両・異種インフラのマイクロモジュール連携による超分散型時空間情報集約機構

大阪大学・大学院情報科学研究科・教授 ひがしの てるお 東野 輝夫

研究課題番号: 26220001 研究者番号: 80173144

研究分野: 情報学

キーワード: 情報ネットワーク

【研究の背景・目的】

地震や災害の多発する日本では「安全・安心な都市基盤の構築」に資する技術開発は重要な研究テーマの一つである。本研究では、電話網やインターネット網が至るところで寸断されるような状況下でも、対象街区に事前に敷設されている無線基地局と臨時に敷設する無線基地局、救済車両などに搭載されたカーナビなどの無線通信機器と被災者が持つスマートフォンを知的に連携させることで、数万人規模の都市街区で救助隊や被災者間で高信頼・高効率に情報伝達できるような新しいパラダイムとアーキテクチャに基づく情報センシング集約機構を開発することを本研究の目的とする。

【研究の方法】

本研究では、(1)スマートフォンや車載カーナビ、無線基地局や交通路側機(以下「マイクロモジュール」と呼ぶ)が対象街区の周辺環境を連続的にセンシング・理解するためのマイクロセンシング機能、(2)隣接・遭遇する人や車両、生存するインフラ間での限られた通信機会を捉えたマイクロモジュール間通信機能(図1)、(3)マイクロモジュール群が保持するデータを知的に連携処理するマイクロプロセッシング機能、(4)行政機関や救助者が必要とするデータをできるだけ短い遅延で計算・集約するための超分散型の時空間情報集約機能を開発し、(5)数万人規模の都市街区で救助隊や住民同士が高信頼・高効率に様々な情報を伝達できるような包括的プラットフォーム(図2)を実現すると共に、(6)そのプロトタイプシステムを開発して有効性を評価する。

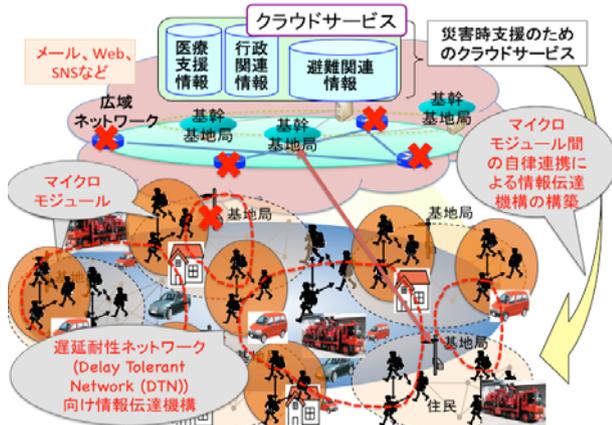


図1 遅延耐性ネットワーク上の情報伝達機構

【期待される成果と意義】

大都市や重要機関がある地域で多大なコストをかけて通信インフラの耐震性強化や無停電化、多重化などの設備投資を行うことは十分妥当性があるが、過疎化の進む地方での災害時の情報伝達を考えると、通信インフラの整備のみをベースとした通信基盤の強化はコスト的に現実的でない。近年急速に機能が進化しているスマートフォンやカーナビなどの情報伝達手段を遅延耐性ネットワーク上で有効に活用することで、災害に強い街づくりに資する高信頼な情報伝達基盤の構築が可能になると考えられる。

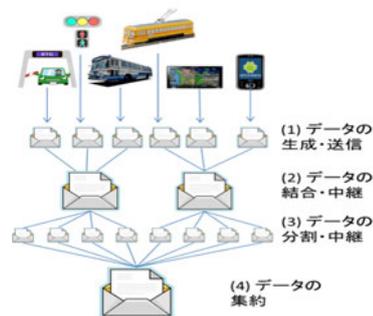


図2 超分散型の時空間情報集約機構

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ T. Higashino and A. Uchiyama: "A Study for Human Centric Cyber Physical System Based Sensing -Toward Safe and Secure Urban Life-", *Communications in Computer and Information Science*, vol.146, pp.61-70 (2013).
- ・ H. Yamaguchi, A. Hiromori, T. Higashino, et al.: "A Novel Scheduling Algorithm for Densely-Deployed Wireless Stations in Urban Areas", *Proc. of 16th ACM Int. Conf. on Modeling, Analysis and Simulation of Wireless and Mobile Systems (MSWiM 2013)*, pp.317-326 (2013).

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度
140,000 千円

【ホームページ等】

<http://www-higashi.ist.osaka-u.ac.jp/kaken-s/>

【基盤研究(S)】

総合系 (情報学)



研究課題名 ものづくり HPC アプリケーションのエクサスケールへの進化

東京工業大学・学術国際情報センター・教授

あおき たかゆき
青木 尊之

研究課題番号：26220002 研究者番号：00184036

研究分野：情報学

キーワード：HPC、ものづくり、数値流体シミュレーション

【研究の背景・目的】

日本が「ものづくり」で再び世界をリードするには、CAEを中心としたコンピュータ・シミュレーションによる革新的な発展が必要である。そのためには最先端のスパコンで超高精細な計算格子を用いた大規模計算が不可欠であるが、現在のスパコンは演算性能に対してメモリバンド幅や、ノード間のインターコネクション性能が低いため、演算と通信のバランスが非常に悪い。この傾向は今後さらに悪化すると考えられる。従って、「ものづくり」のためのHPCアプリケーションを次世代のエクサスケール・スパコンにも十分に性能を発揮させるためには、スパコンのシステムに適した計算手法、アルゴリズム、並列計算手法の開発が求められている。

本研究では研究実施最終年度の頃に登場するエクサスケールのスパコンを念頭に置き、ものづくりHPCアプリケーションを

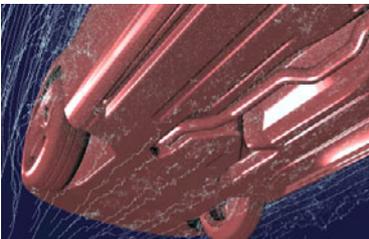


図1. 車体周りの流れの高解像度計算

大きく進化させ、真に「ものづくり」に貢献できるアプリケーションを開発し実証を行う。単にFLOPS値や実行効率の割合が高いことを目指すのではなく、冗長な計算の有無にかかわらず、必要とされる計算結果に対する実時間 Time-to-Solution を最重要視し、実際に「ものづくり」に革新的な発展をもたらすエクサスケールの流体解析アプリケーションを実現することを目的とする。

【研究の方法】

エクサスケールで Time-to-Solution の性能を追求するために、キャッシュなどの様々なローカルメモリやノード間通信性能などの影響を考慮したパフォーマンスモデルを構築し、それによる数値計算手法の探査と新しい手法を開発する。データ移動の少ないアルゴリズムを適用し、通信隠ぺい手法の導入、個別計算カーネルでの検証、ベンチマークテストでの計算精度・実行性能の確認等、様々なレベルのチューニングをTSUBAME2.5/3.0で行う。

格子系の非圧縮性単相流体(乱流LES)シミュレーション、固液気多相流シミュレーション、流体-構造連成問題、フェーズフィールド法による凝固などの相変化や相分離を伴う流れ、粒子法による流体シミュレーションのアプリケーション・プロトタイプ

を開発し、Time-to-Solution と実行性能を検証し、ものづくり分野でのエクサスケールの流体シミュレーションの道筋を示す。

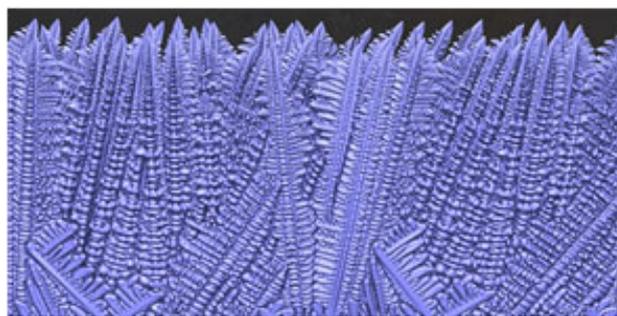


図2 樹枝状凝固成長のシミュレーション(4,096×6,400×12,800格子で単精度2.0 PFLOPS)

【期待される成果と意義】

本研究で対象とするアプリケーションがエクサスケール・スパコンで実行できたと仮定した場合、それに対して本研究の成果は所望の計算結果に到達する Time-to-Solution を 1/30 以上短縮することを目指している。同時に計算結果/消費電力の性能高めることでも有り、直接的な省電力化にもつながる。日本のものづくり分野の発展に強く貢献することが最大の意義であり、本研究が直接対象としないアプリケーションに対しても十分波及効果が期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

T. Shimokawabe, T. Aoki, T. Takaki, A. Yamanaka, A. Nukada, T. Endo, N. Maruyama, S. Matsuoka: Peta-scale Phase-Field Simulation for Dendritic Solidification on the TSUBAME2.0 Supercomputer, in Proceedings of the 2011 ACM/IEEE and Analysis, SC'11, IEEE Computer Society, Seattle, WA, USA, Nov. 15, 2011, SC'11 Technical Papers. (ゴードンベル賞受賞)

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
144,900千円

【ホームページ等】

<http://www.sim.gsic.titech.ac.jp/>
taoki@gsic.titech.ac.jp

【基盤研究(S)】

総合系(情報学)



研究課題名 ヒューマノイド系列による行為観察と対人反復に基づく身体・道具環境・行動様式の獲得

東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授

いなば まさゆき
稲葉 雅幸

研究課題番号: 26220003 研究者番号: 50184726

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】

研究者のグループでは、物体操作と歩行移動だけでなく多様な全身行動が可能な人間型ロボットであるヒューマノイドを知能ロボットの一般形ととらえ、小型から等身大、関節駆動型から筋骨格型まで、それら全てに共通に利用可能な知能ロボットカーネルを構成してきた。また模倣の構成論的研究として、箒などの道具操作を観察し、人、道具、道具で操作される対象への注視点を順次制御する注視機構を内在させ、身体対応による動作模倣のレベルから行動プランナ機能による目的レベル模倣を行ってきた。さらに、人がロボットの傍にいて人からの制止や誘導に対応できる注意誘導機能と全身受動性をそなえた等身大ヒューマノイドへと進めてきている。

本研究は、このような大きさも構造も異なるヒューマノイド系列の研究において、身体・道具環境・行動様式のモデルを与えることでその多様な行動実現が可能となるシステム構成法研究の成果の上に、与える形ではなくロボット自体がいかに獲得できる形で行動実現の再構成が可能となるかを、人間が提示する操作から学ぶ「行為観察」と、人から評価を得られる形でロボットが反復習得を行う「対人反復」、人間がロボットの行動に直接介入して評価を伝える「割込修正」というプロセスを通して行う獲得問題を取り上げ、実ヒューマノイドにおいて身体・道具環境・行動様式が変わっても適切に順応対応してゆけるようにする仕組みの基本構成原理とその評価を実証的に明らかにすることを目的とする。

【研究の方法】

研究者らは、ロボットの身体、物体や環境、そして道具操作のための知識モデルを構築し用いることで、日常環境における様々な道具利用作業を実現してきている。一方で、多自由度ロボットの自己身体表象獲得問題について、環境の地図を作りながら自己位置を知る SLAM 技術を応用し、ロボットが自身の身体表象を獲得しながら自己身体状態を推定する体内 SLAM 技術を提案してきた。

本課題で取り上げる道具環境・行動様式それぞれの獲得についても、人が初期記憶として与えた知識モデルに対して SLAM を拡張し、道具操作方法と対象の状態、人間の行為と対象の応答の関係を同時に推定していく観察主導の構成法を明らかにしてゆく。観察学習時には、観察者と演示者が同一視点である一人称視点、演示者が観察者へ向け教示する二人称視点、自由に行動する演示者を観察する三人称視点

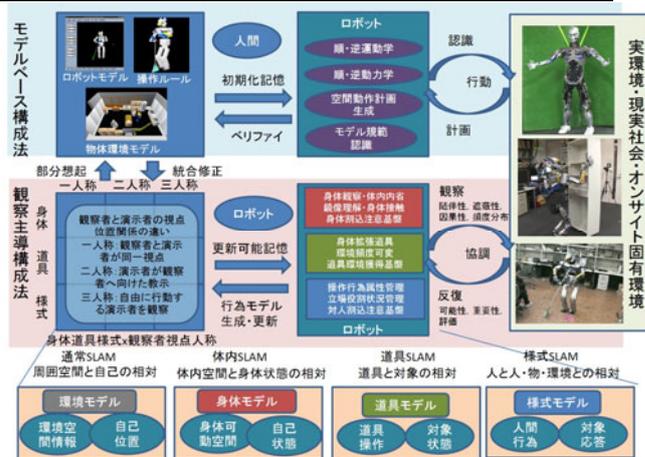


図 1 身体・道具環境・行動様式の観察主眼獲得

それぞれの学習状況を統合的に扱えるよう、ヒューマノイド系列と装着型センサシステムの開発を進めながら、行為観察・対人反復・割込修正を組み込んだ実ロボットで実環境での評価を進めてゆく。

【期待される成果と意義】

本テーマで取り上げる身体・道具環境・行動様式の獲得法は、人が生活し作業している環境で、人が使っている道具を用いておこなう作業を、一般のユーザがその場でヒューマノイドへ指示できるようにするものである。生活支援が必要な家庭環境だけでなく、災害現場や工場、農場においても、その場の簡潔な指示で人の代わりに作業をおこなっていくロボット知能の基盤を確立していく。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Y. Nakanish, M. Inaba, et al.: "Joint Proprioception Acquisition Strategy Based on Joints-Muscles Topological Maps for Musculoskeletal Humanoids," in Proc. of ICRA2010, pp.1727--1732, 2010.
- K. Okada, M. Inaba, et al.: "Task-Guided Attention Control and Visual Verification in Tea Serving by the Daily Assistive Humanoid HRP2JSK," in Proc. of IROS2008, pp.1551--1557, 2008.

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度
172,000 千円

【ホームページ等】

<http://www.jsk.t.u-tokyo.ac.jp>
inaba@jsk.imi.i.u-tokyo.ac.jp

【基盤研究(S)】

総合系(情報学)



研究課題名 ヒト脳の形態形成から行動生成に至る発達のダイナミクス

東京大学・大学院教育学研究科・教授

たが げんたろう
多賀 厳太郎

研究課題番号: 26220004 研究者番号: 00272477

研究分野: 情報学

キーワード: 生命情報、複雑系

【研究の背景・目的】

ヒトの脳の構造的及び機能的ネットワークの全体像が、イメージング研究によって捉えられるようになってきた。一方、個体発生において、脳の複雑なネットワークが構築される過程とその原理については未解明な点が多い。本研究では、ヒトの胚子・胎児期の脳の形態形成から、新生児・乳児期の行動生成に至る脳の発達を扱う。特に、脳の自発活動の時空間秩序生成とネットワークの構造変化、睡眠状態に応じた外界の刺激の処理と学習の機構に焦点を当てる。胚子期の形態形成、胎児期の白質線維や脳回の形成、早産児の脳の機能発達、新生児・乳児期の脳の機能的ネットワークの発達及び学習による変化を、イメージング研究・行動研究と、動力学を記述する数理・シミュレーション研究により、実証的かつ理論的に解明することを目的とする。

【研究の方法】

- (1) ヒトの胚子・胎児期における脳の形態形成において、脳の層構造の変化・白質線維の形成・皮質の折り畳みの機構を明らかにするため、MR 顕微鏡等のイメージング技術による標本脳の画像分析を行う。
- (2) 新生児期の脳の機能的ネットワークの初期状態の特徴を明らかにするため、在院中の児(満期産児・早産児・病的児)を対象として、NIRS による脳の自発活動計測を行う。
- (3) 乳児期における動睡眠・静睡眠・覚醒行動の分化、外界との相互作用と学習の機構を明らかにするため、睡眠状態に応じた脳の自発活動・刺激誘発反応・学習関連反応を NIRS と脳波を用いて計測する。脳活動の時空間ダイナミクスと機能的ネットワークを抽出する。



図1 脳と行動の発達に関する研究

(4) 胚から乳児に至る脳の発達の動的機構を明らかにするため、発達の諸段階における動力学モデルを構築し計算機シミュレーションを行う。形態形成と情報理論をつなぐ理論的な枠組みを追求する。

これらの実証的な計測と理論研究を、図1に示すような多角的なアプローチで行い、多重な時空間スケールを貫いて、脳の構造的および機能的ネットワークが形成され、行動が生成する原理を追求する。

【期待される成果と意義】

本研究は、ヒトの脳の構造的及び機能的発達を実証的に調べるために、標本を用いた研究と安全な非侵襲脳機能イメージング手法を用いた先端的な手法を組み合わせた研究を行う。その成果として期待されるのは、胚子・胎児期における脳の形態形成のダイナミクス、新生児・乳児期における機能的ネットワーク形成のダイナミクス、睡眠や学習に関わる脳活動のダイナミクス、という3つの異なる時間スケールのダイナミクスをそれぞれ捉えるとともに、それらが相互に関係しあう発達の原理を解明することである。

実証的なアプローチと平行して、ヒトの脳が有する複雑なネットワークが発達過程でいかに形成されるのかを理論的に解明するために、脳の形態形成から情報生成までを統合的に扱う動的システムとしての新しい枠組みの構築を試みるという点で、特に大きな意義をもつものである。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Taga G et al.: Phil. Trans. R. Soc. A. 369, 4495-4511, 2011
- Imai M et al.: Neuroimage 85, 272-278, 2014
- Watanabe H et al.: Human Brain Mapping 34, 543-565, 2013
- Yamada S & Takakuwa T eds.: The human embryo. InTech publisher, 2012
- Fujimoto K et al.: PLoS ONE, e2772, 2008

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
150,100千円

【ホームページ等】

<http://dbsl.p.u-tokyo.ac.jp/~taga/wordpress/taga@p.u-tokyo.ac.jp>

【基盤研究(S)】

総合系(環境学)



研究課題名 熱帯対流圏界層内大気科学過程に関する力学的・化学的描像の統合

北海道大学・大学院地球環境科学研究院・教授

はせべ ふみお
長谷部 文雄

研究課題番号: 26220101 研究者番号: 00261735

研究分野: 環境学

キーワード: 物質循環

【研究の背景・目的】

人為起源の大気微量成分は熱帯域から成層圏へ流入し、光化学的変質を受けながら成層圏内を輸送され、高緯度地方で対流圏へ戻る。化学気候モデルはこのような大気大循環を概ね再現するが、成層圏流入に際して曝される低温環境(熱帯対流圏界層; TTL)で進行する脱水過程や、循環効率の指標である成層圏大気の年齢の定量的再現には成功していない。その理由の一つは、成層圏水蒸気や大気の年齢の変動を駆動する大気科学過程の理解の不十分性にある。

成層圏における大気科学過程は、放射・力学・化学の相互作用を特徴とするため、成層圏変動に関する理解を深め、気候変動予測の精密化に不可欠な温室効果ガスの全球的挙動を理解するには、様々な物理・化学過程に関する統合的理解が必要である。本研究の目的は、大気力学と大気化学の分野の専門家が協力し、詳細な観測・解析とシミュレーションを通じて成層圏変動を統合的に理解する事である。

【研究の方法】

本課題を担う大気力学グループ(SOWER)は、TTL概念導入を機に大変革を遂げた脱水過程の研究に現場観測を通して積極的に貢献してきた。大気化学(クライオサンプリング)グループは、長期に渡る成層圏微量成分の精密観測の蓄積により大気の年齢の長期変動を明らかにしてきた。初年度は、インドネシア航空宇宙庁(LAPAN)の協力の下、両グループが連携して Biak (1.17° S, 136.06° E) で集中観測を実施する。この観測では、2 波長 Mie 偏光ライダーを連続運用しながら、クライオジェニックサンプラーとエアロゾルサンプラーを搭載した大気球を飛揚して成層圏大気とエアロゾルを採集する他、二酸化炭素ゾンデ、雲粒子ゾンデ、鏡面冷却型水蒸気ゾンデ、オゾンゾンデ、加熱機能を付加した光学的粒子計数計(OPC)をラジオゾンデとともに飛揚し、TTL 内で進行する脱水過程を総合的に観測する。

クライオサンプリングにより採集された大気試料からは、温室効果ガスを含む大気微量成分の混合比や同位体比、アイソトポマーなどを導出・分析し、熱帯成層圏を上昇中の大気について、化学的観点から微量成分の変質の実態を明らかにする。その結果は、2014年2-3月に実施された米国による航空機観測(ATTREX)の結果と比較検討される。一方、採取されたエアロゾル試料は、環境制御型電子顕微鏡を用いてその氷晶核機能などを詳細に解析する。

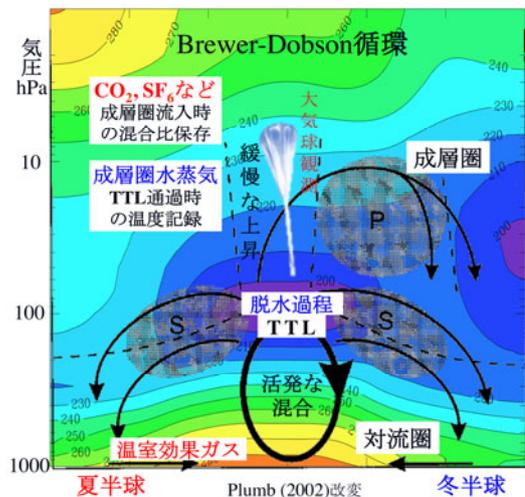


図1 研究背景・目的の概念図

【期待される成果と意義】

加熱/非加熱 OPC 観測からは、硫酸水溶液エアロゾルか固体硫酸塩エアロゾルかを識別しながら粒径分布が測定できるため、他のゾンデデータとの統合により、過飽和度と対応させながら均質/非均質氷晶形成過程に関する雲物理学的証拠が得られる。化学的手法(クライオサンプリングによる二酸化炭素混合比の利用)と力学的手法(水蒸気混合比鉛直分布の利用)とにより独立に評価された大気の年齢により、両者の整合性・モデル予測との対応が評価できる。

こうした結果は、積雲対流を陽に表現する高分解能非静力学モデルに取り込まれ、成層圏変動に関する理解の深化や予測精度の向上に活用される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Aoki *et al.*, 2003: *Tellus*, **55B**, 178-186.
- 長谷部, 2012: *天気*, **59(9)**, 788-796.
- Shibata *et al.*, 2012: *J. Geophys. Res.*, **117**, D11209, doi:10.1029/2011JD017029.

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度
138,400 千円

【ホームページ等】

<http://sower.ees.hokudai.ac.jp/kakenhi2014/fhasebe@ees.hokudai.ac.jp>

【基盤研究(S)】

総合系(環境学)

研究課題名 海洋酸性化の沿岸生物と生態系への影響評価実験



国立環境研究所・地球環境研究センター・
上級主席研究員

のじり ゆきひろ
野尻 幸宏

研究課題番号：26220102 研究者番号：10150161

研究分野：環境学、環境解析学、環境動態解析

キーワード：二酸化炭素、海洋酸性化、石灰化生物、飼育実験

【研究の背景・目的】

表層海洋の平均的 pH は中庸な CO₂ 排出シナリオでも 2100 年頃には工業化以前より 0.3 程度低くなる。海洋が CO₂ を吸収することから、大気 CO₂ 増加は、表層海洋で酸性化 (CO₂ 分圧の上昇・pH の低下) が進むことを意味する。CO₂ 濃度増加に応じて表層海水の化学的指標が変化し、海洋生物の CO₂ 濃度あるいは H⁺濃度への感受性に応じた影響が表れる。本課題では、人為起源 CO₂ がもたらす海洋酸性化の沿岸海洋生物への影響を種レベルと生態系レベルで明らかにする研究を、わが国の沿岸生物を対象として行う。海洋酸性化影響は、石灰化生物 (CaCO₃ の殻や骨格を形成する海洋生物) を中心に研究され、サンゴ・貝・ウニなどでは、ある程度以上に酸性化が進むと石灰化 (CaCO₃ を作る作用) 能が低下することがわかってきた。しかし、これら高感受性生物群でも、成長・再生産・現存量などへの詳細な影響評価や、今世紀中の CO₂ 増加レベルに対する影響評価は十分でない。また、グローバルな理解には地域毎に主要な生物への影響を評価する研究が必要である。わが国は太平洋西部の南北に長い地理的位置を占め、固有の生物を含む影響評価はわが国でしかできない。

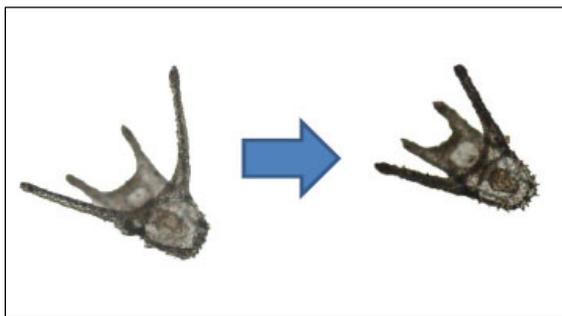


図1 ウニの海洋酸性化影響評価実験例、ムラサキウニの幼生を CO₂ 分圧 300ppm の海水 (左) と 600ppm の海水 (右) で飼育した場合の CaCO₃ 骨格成長の違い

本課題では、国際研究分担・協力を位置付けられる西部太平洋域の沿岸生物への酸性化影響の評価を行い、臨海施設を利用して種レベルの海洋酸性化影響評価を最新の CO₂ 制御系で行う。加えてほとんど実験例のない魚類再生産への影響評価を行う。生態系への影響評価は、大型水槽で CO₂ 制御する独自技術を活用し、自然海水を低 CO₂ から高 CO₂ 濃度に調整して水槽にかけ流し、そこで起こる種の加入・定着への海洋酸性化影響を見る生態系実験として行う。

【研究の方法】

- ・屋内型装置で、小型個体や生物の幼生などを対象に種レベルの海洋酸性化影響評価実験を行う。日周変動など現実に沿岸海域で起こる CO₂ 分圧変動を考慮した影響評価を行う。
- ・大容量水槽の CO₂ 制御が可能な屋外型装置で、効率的に複数対象種の海洋酸性化影響を評価する実験を行う。自然海水で生物種の加入・定着を見る生態系実験を行い、将来の生態系変化予測情報を得る。
- ・屋内設置型 1 トン水槽や屋外設置型 10 トン水槽など大型水槽で CO₂ 制御を行い、有用魚種の再生産 (産卵・受精・ふ化) への CO₂ 影響評価実験を行う。

【期待される成果と意義】

亜熱帯から亜寒帯に立地する臨海実験施設を利用して、わが国沿岸のさまざまな海洋生物に関する種レベル海洋酸性化影響評価がなされる。先進的な CO₂ 制御系を活用して、各臨海施設で手法を統一した生態系実験がなされる。このことにより西部太平洋域の海洋酸性化研究として国際研究データベースに貢献し、アジア域の国際研究協力にも貢献する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ T.Onitsuka, R.Kimura, T.Ono, H.Takami, and Y.Nojiri, Effects of elevated pCO₂ on the early developmental stages of the horned turban, *Turbo cornutus*, *Marine Biology*, **161**, 1127-1138 (2014).
- ・ A.Kato, M.Hikami, N.H.Kumagai, A.Suzuki, Y.Nojiri, and K.Sakai, Negative effects of ocean acidification on two crustose coralline species using genetically homogenous samples, *Marine Environmental Research*, **94**, 1-6 (2013).
- ・ R.Suwa, Y.Nojiri, T.Ono, and Y.Shirayama, Effects of low pCO₂ conditions on sea urchin larval size, *Marine Ecology*, **34**, 443-450 (2013).

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度
149,900 千円

【ホームページ等】

<http://www.cger.nies.go.jp/ja/news/2014/140516>
http://www.cger.nies.go.jp/ja/library/qa/6/6-1/qa_6-1-j

【基盤研究(S)】

総合系(環境学)



研究課題名 多元的オミックス解析による化学物質—細胞内受容体シグナル伝達攪乱の種差の解明

愛媛大学・沿岸環境科学研究センター・教授 **いわた ひさと**
岩田 久人

研究課題番号：26220103 研究者番号：10271652

研究分野：環境学

キーワード：トキシコロジー、内分泌かく乱物質

【研究の背景・目的】

化学物質に対する感受性・反応には大きな種差が存在する。しかしながら今日の科学では、特定の実験モデル動物(マウスなど)の感受性や応答の差を個々の生物種に外挿する際には、科学的根拠のない不確実性係数を利用せざるを得ない状況である。したがって、多様な生物種のリスクを評価するには、まずは生物種自身の反応を測定する必要がある。細胞内受容体は体内の化学的信号を生物的信号に変換するメディエーターであり、このシグナル伝達系の種差が化学物質に対する感受性差や応答の多様性を説明する一要因として考えられている。

一方、投与実験・試料入手の困難さ故に、実験モデル動物以外の生物の反応を測定するのは容易ではない。その結果、化学物質の生態毒性試験の必要性は激増しているが、大半の化学物質の評価は未試験のままとなっている。実験モデル動物を対象とする毒性学から野生・伴侶動物種を対象とする環境毒性学へのトランスレーショナルサイエンスが欠如しているのである。細胞内受容体の多能性に関する知見はマウスを対象とした実験で得られた場合が大半であり、多能性に関して魚類や鳥類を含む多様な生物種に一般化できるほどの知見は得られていない。加えて、環境(野生・伴侶)動物種の細胞内受容体シグナル伝達系の全体像を解析できるツールは現在なく、化学物質による細胞内受容体を介した影響の多様性を検証する障壁となっている。

そこで本研究では、多様な生物の細胞内受容体を介したシグナル伝達系を対象に、化学物質による系の攪乱を「網羅的」に解析できる基盤を構築したい。さらにそれを利用して、生理作用・恒常性維持機能への影響を評価すると共に、化学物質による系攪乱の種差の原因となる感受性規定因子を決定することが目的である。

【研究の方法】

本研究では、魚類・鳥類・哺乳類を含む実験モデル動物や環境(野生・伴侶)動物を対象に、化学物質による細胞内受容体シグナル伝達系の攪乱に焦点を絞って研究する。化学物質曝露によって惹起される細胞内受容体を介した「多元的オーム」の変化を網羅的に測定し、種差を規定する要因をゲノム・遺伝子・タンパク質レベルで特定するため、以下の5つのサブテーマ(A~E)に取り組む。

A) 環境(野生・伴侶)動物個体群に蓄積した化学物質のエクスポージャー解析

- B) エクスポージャーと細胞内受容体の相互作用の網羅的解析
- C) 実験モデル動物の多元的オミックス解析とパスウェイ解析
- D) 環境(野生・伴侶)動物種の多元的オミックス解析とパスウェイ解析
- E) 細胞内受容体シグナル伝達系の感受性規定因子の探索

【期待される成果と意義】

多元的オミックス解析を実践することにより、化学物質曝露に対する影響のシステマ的理解が進み、バイオマーカーを多様な生物種で同定することが可能になる。また、環境動物とモデル動物利用の有効性と制約(不確実性係数)が明確になり、その成果は生態影響試験を標準化・高度化するためのモデルケースとなるであろう。さらに本研究の結果は、「化学物質の審査および製造等の規制に関する法律」で求められている、監視化学物質を特定するための科学的根拠を与えることにも寄与できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Thuruthippallil, L. M., Kubota, A., Kim, E. Y., Iwata, H. (2013): Alternative *in vitro* approach for assessing AHR-mediated CYP1A induction by dioxins in wild cormorant (*Phalacrocorax carbo*) population. *Environmental Science and Technology*, 47(12), 6656-6663.
- ・Hirakawa, S., Imaeda, D., Nakayama, K., Uda, M., Kim, E. Y., Kunisue, T., Ogawa, M., Matsuda, T., Matsui, S., Petrov, E. A., Batoev, V. B., Tanabe, S., Iwata, H. (2011): Integrative assessment of potential effects of dioxins and related compounds in wild Baikal seals (*Pusa sibirica*): Application of microarray and biochemical analyses. *Aquatic Toxicology*, 105(1-2), 89-99.

【研究期間と研究経費】

平成26年度—30年度
150,000千円

【ホームページ等】

日本語版：<http://ecotoxiwata.jp/>
英語版：<http://ecotoxiwata.jp/en/index.html>

【基盤研究(S)】

総合系(環境学)



研究課題名 低炭素社会をもたらす単層カーボンナノチューブを利用した平面発光デバイスの開発

東北大学・大学院環境科学研究科・教授 **とうじ かずゆき**
田路 和幸

研究課題番号：26220104 研究者番号：10175474

研究分野：環境学

キーワード：低炭素社会

【研究の背景・目的】

東日本大震災は、エネルギーとその在り方に大きな課題を投げかけた。10年後、20年後を見据え、必要電力を確保しつつ地球温暖化対策の両方を満足させる科学技術の新展開が必要不可欠である。

その解決策の一つとして、使用エネルギーの絶対量を低減させるための先導的省エネルギー技術の構築が挙げられる。

本研究では、徹底的な省エネルギーとエネルギーロスのない先導的電子デバイスとして、高結晶単層カーボンナノチューブでのみ達成できるフィールドエミッション型平面発光照明デバイスの開発を推進し、さらに電子供給源として利用できる電子デバイスとして、さまざまな電子産業で利用し得る先導的の低炭素化技術の確立を最終目的とする。

【研究の方法】

本研究では、高結晶単層カーボンナノチューブ(SWCNT)を用いた

- (1) 省エネルギー型電界電子放出型電子源デバイスの構築
- (2) 発光波長・残光/蓄光特性を任意に制御し得る高発光効率型平面発光デバイスの構築

について研究開発を促進する。

(1)においては、電子放出駆動電界を $0.5V/\mu m$ 以下に抑えた電界電子放出電子源の構築構造を目指し、電子源として高純度高結晶 SWCNT の利用を試みる。特に金属的電気特性を持つ SWCNT を使用し、ITO 塗布膜をベースにした SWCNT 担持マトリクスを湿式プロセスで構築する。SWCNT の均一分散が完了した ITO 膜に関して、低電圧駆動の印加で効率よく電子を放出する構造の構築を目指す。

現在は金属/半導体混合型 SWCNT において、界面活性剤を用いた湿式均一分散に成功しており(図1)、真空チャンバー内で均一な面発光特性を有する電子源カソードの構築を可能にした(図2)。

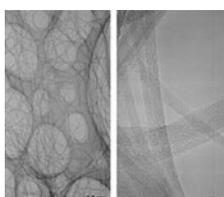


図1 SWCNT分散 (TEM像)

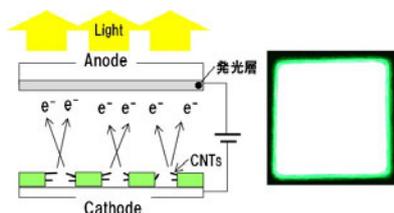


図2 電子源カソード構造及び面発光の様子

(2)においては、照明用途に限らず任意制御した波長で省エネルギー発光を成し得る電子線励起型平面発光構造の原理確立を目指す。紫外～近赤外域の任意波長について電子線励起で発光を促し、かつ輝度効率を向上し残光/蓄光性を任意に制御可能な発光メカニズムを構築することで、発熱等によるエネルギー損失を抑える基礎技術を確認していく。

【期待される成果と意義】

デバイスに用いる材料・プロセスの特徴を生かし、任意のサイズで均一平面発光を可能にする電子放出源と電子線励起型発光層の組み合わせにより、省エネルギー型平面発光デバイスを構築する(図3)。

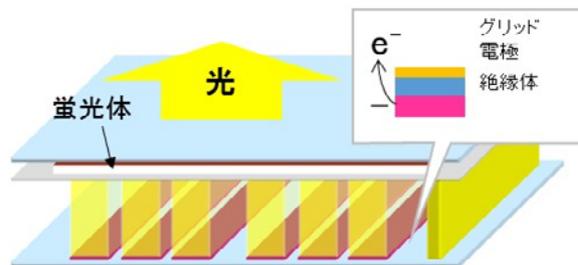


図3 平面発光デバイス構造

点もしくは線光源と同程度の照度を満足する平面発光デバイスに適した電子駆動アルゴリズムの開発により、エネルギー消費量においてLED比1/100を達成する。省エネルギー化を達成した平面発光デバイスの創製により、二酸化炭素排出量が大幅に低減され、低炭素化社会への貢献が期待される。また同時に高結晶 SWCNT の制御技術確立によるナノ炭素材料の電子デバイス搭載技術の確立が可能になる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ K. Tohji et al. Nature, 383, 679 (1996).
- ・ S. Iwata et al. J.Phys.Chem. 111, 14937-14941, (2007).
- ・ N. Shimoi et al. Carbon, 65, 223-228(2013).

【研究期間と研究経費】

平成26年度～30年度
147,800千円

【ホームページ等】

<http://bucky1.kankyo.tohoku.ac.jp/index.html>
tohjik@mail.kankyo.tohoku.ac.jp

【基盤研究(S)】

総合系（複合領域）



研究課題名 時間栄養学を視点とした機能性食品成分の探索と応用研究

早稲田大学・理工学術院・教授

しばた しげのぶ
柴田 重信

研究課題番号：26220201 研究者番号：10162629

研究分野：食生活学、機能性食品科学

キーワード：体内時計、時計遺伝子

【研究の背景・目的】

時計遺伝子が発見され、薬を飲むタイミングを考慮した「時間薬理学」が医療現場で成功したのを受け、「体内時計と食・栄養との相互関係」が栄養士・食品開発者に注目されている。つまり、食事時刻や内容が体内時計をリセットさせることができ（体内時計作用栄養学）、また、体内時計が食・栄養の吸収・代謝・排出に影響すること（時間栄養学）で、遅い大量の夕食が肥満の要因になることも分かってきた。メタボリックシンドロームを中心として、食品成分に注目したトクホや機能性食品が開発されているが、いまだに、「体内時計と食・栄養との相互関係」に注目した食品開発は殆ど行われていない（図1）。そこで、栄養素、食品成分、天然化合物に対して大規模スクリーニングを、細胞、マウス個体、ヒトのレベルで行い、体内時計作用栄養学と時間栄養学にマッチした食品成分・化合物を探索することが、本研究の目的である（図1）。

【研究の方法】

体内時計作用栄養学の視点で以下の実験を行う。
(1) タンパク質・アミノ酸、脂質栄養素、漢方生薬、天然物化合物などを用いて、細胞、マウス個体、ヒトのリズムに対して作用する化合物群をスクリーニングし、有効な成分を見出す。(2) 有効性の判断は、体内時計の周期（延長や短縮）、位相（前進や後退）、振幅（増大や減少）を指標として行う。この場合、細胞実験とマウス個体実験に乖離が生じないように注意を払って実験を進める。次に時間栄養学の視点で以下の実験を行う。(3) 既存の抗肥満効果を有するトクホ化合物（DHA/EPA、オリゴ糖、カテキン）などが、摂取タイミングで、炭水化物—糖や脂肪のADME（Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion）効果が異なる可能性を調べる。(4) 今回見出す化合物とそれを含む食品群を用いて、時間栄養学的視点で、最も効果的な時間を見つける。この場合、マウスにおける2食や3食モデルを完成させた後、ヒトの摂食パターンを類推して実験を進める。また、時計遺伝子変異マウス、シフトワークモデルマウス、あるいは、拘束ストレス・温度ストレスマウスを用いて、これら新規化合物がリズム異常や肥満等を改善させるか否か調べる。(5) ヒトを対象とした体内時計正常化の介入研究を積極的に展開する。開発した食品・成分の時間栄養学的視点での予防・改善効果を検証する。

【期待される成果と意義】

従来、食や栄養素の量や質の面から調査された研究は多いが、時間（何時？）というのはほとんどない。体内時計と食・栄養の関係を明らかにし、新しい視点で機能性食品「時間栄養機能性食品」を開発しようという野心的研究である。細胞、動物個体、ヒトの体内時計を評価法と、時間栄養学の視点・手法を有する国内外の唯一の研究室であり、少なくとも数種の時間栄養機能性食品を開発できると考えてい

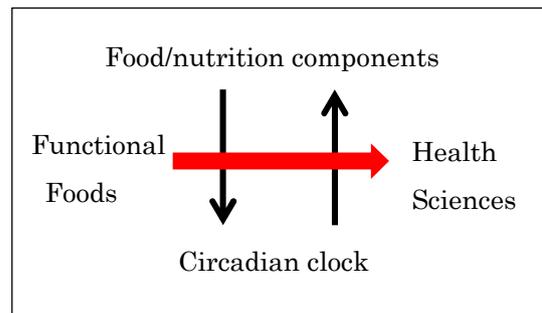


図1 研究仮説図

る。髭の毛包細胞からmRNAを抽出し、時計遺伝子発現プロファイルを用い、時間栄養の評価として使う。食・栄養の持つ新しい切り口、側面を世の中に発信することができる。「時間栄養機能性食品が支援する食行動。時間栄養機能性食品の摂取が生活リズムをつくる」といった標語で啓蒙活動ができ、食の新しいサイエンス「リズムと食の調和」や新産業の創出の可能性を提供できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- 1) Tahara Y., Shibata S. Chronobiology and nutrition. Neuroscience 253,78-88, 2013
- 2) Tahara Y and Shibata S., et al. In vivo monitoring of peripheral circadian clocks in the mouse. In vivo monitoring of peripheral circadian clocks in the mouse. Current Biology 22(11):1029-1034, 2012.

【研究期間と研究経費】

平成26年度—30年度
89,900千円

【ホームページ等】

<http://www.waseda.jp/sem-shibatasa/shibatasa@waseda.jp>

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 過去120年間におけるアジアモンスーン変動の解明

首都大学東京・大学院都市環境科学研究科・教授

まつもと じゅん
松本 淳

研究課題番号: 26220202 研究者番号: 80165894

研究分野: 地理学

キーワード: アジアモンスーン、気候変動、洪水、極端降雨、データレスキュー

【研究の背景・目的】

地球温暖化をはじめとする気候変動の問題が、近年社会的にも大きく注目されています。しかしながら私たちが住んでいるアジアモンスーン地域では、インドや日本・韓国など一部の国を除くと、1950年以前の紙媒体や画像での大量の日降水量データがデジタルデータになっておらず、極めて不十分なデータしか利用できない状態にあります(図1)。このため、インドや日本以外の国々では長期間での気候変動の実態すらよくわかっていません。アジアモンスーン地域には、世界の6割以上の人が住んでおり、特に南アジア・東南アジアでは、今なお多くの人が気候変動の影響を受けやすい、稲作を中心とする農業に従事しています。増え続ける人口を養うために、農業生産に対する気候変動の影響を抑えることも必要です。将来の気候変動の予測にも、過去の気候変動の実態を正確に把握することが大変に重要です。

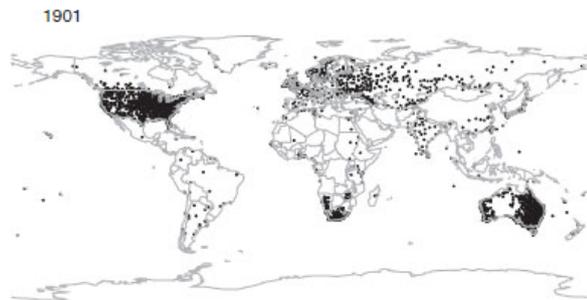


図1 世界の月降水量データセットGHCN-Mに使われている1901年の観測地点の分布 (Wan et al., 2013)

私たちのこれまでの研究で、1950年以前の旧植民地時代の紙媒体や画像で保存されている気候データを多数見つけてきました。本研究では、未利用データを世界中からさらに探し出して、デジタル化する「データレスキュー」を行います。得られた気候データを解析することで、日本を含むアジアモンスーン地域において、過去120年にわたる長期的な気候変動の実態とその変動原因や地球温暖化の影響などを探っていきます。

【研究の方法】

第二次世界大戦後に多くのアジア諸国は植民地からの独立を果たしました。それ以前のイギリス植民地時代の“Rainfall of India”、“Daily Rainfall of

India”に掲載されている旧英領ビルマ(現ミャンマー)と東ベンガル(現バングラデシュ)、イエズス会が刊行した“Zi-Ka-Wei”掲載の中華民国や日本の満州・関東州時代の中国、日本の明治・大正時代の区内観測所、旧スペインやアメリカ領時代のフィリピン等における紙媒体・画像での日降水量データ等をデジタル化してデータベース化します。

このデータとすでにデジタル化されている独立後のデータを詳細に解析することにより、現在までの過去120年にわたるアジアモンスーン地域の雨の強さやモンスーンに伴う雨季の開始・終了時期、モンスーン活動の長期変動とその地域的特性を解明していきます。得られた長期変動について、地上・海上の気象観測や台風、長期再解析による気象データなどから、変化の原因や地球温暖化との関係等についても探っていきます。

【期待される成果と意義】

地球温暖化をはじめとする気候変動の研究において、過去の観測データは最も重要な一次資料です。本研究ではこれまで世界の気候変動の研究に全く使われていなかったアジア域でのデータをデジタル化して解析することで、アジアモンスーンの長期変化の実態を詳細に明らかにしていきます。

モンスーンの変化は、農業を主産業とする社会にも大きな影響があり、現地での洪水対策、極端降雨による水資源の不安定化への対応、降雨変化の農業への影響軽減方策等の立案の基礎資料としても大きな意義があります。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Villafuerte, M.Q.II, Matsumoto, J., 他 2014. Long-term trends and variability of rainfall extremes in the Philippines, Atmos. Res. 137: 1-13.
- ・ Endo, N., Matsumoto, J., 他 2009. Trends in precipitation extremes over Southeast Asia, SOLA, 5:168-171.

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
148,400千円

【ホームページ等】

<http://www.tmu.ac.jp/stafflist/data/ma/791.html>

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 メカノメディスン：メカノ医工学を駆使した再生医療・生殖医療への展開

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

なるせ けいじ
成瀬 恵治

研究課題番号：26220203 研究者番号：40252233

研究分野：複合領域

キーワード：生体情報・計測、メカノバイオロジー

【研究の背景・目的】

我々の体は様々な力学的・機械的刺激(メカニカルストレス)を受容し、応答することで正常な生理機能を維持し、またその破綻により病的状態におちいる。各種疾患においてその成因解明・治療にメカニカルストレスを考慮に入れたメカノメディスンが重要である。

本研究では、これまでに申請代表者が培ってきた分子・細胞・組織・個体レベルでのメカノバイオロジー理論に基づき少子高齢化対策の一助としてメカノ心臓再生医療とメカノ生殖医療のトランスレショナルリサーチを展開し、医療現場でのニーズをフィードバックし臨床利用可能な革新的次世代メカノ医療技術を開発する。

【研究の方法】

本研究は2つの研究テーマを柱とする。

①メカノ心臓再生医療(図1)

心筋および血管前駆細胞に対しストレッチとシェアストレスを負荷し自己組織化によるvascularized心筋ブロックを作成する。この心筋ブロックの慢性心筋梗塞モデル動物への前臨床試験と、ストレッチ心筋幹細胞を適切に分化させるための条件探索を行う。さらに慢性心不全モデル動物に経冠動脈注入を行う。

②メカノ生殖医療(図2)

卵管内メカニカルストレスを模した人工卵管システムを創生し、前臨床試験を行うと同時に受精卵のメカノトランスダクションの分子基盤を解析する。

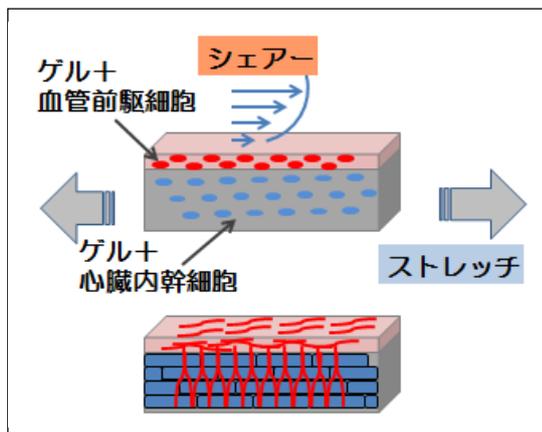


図1 メカノ心臓再生医療による心筋ブロック作成

【期待される成果と意義】

本研究は、申請者らが研究してきたメカニカルストレスに対する組織・細胞応答を駆使したメカノ再生医療・メカノ生殖医療へ向けたメカノメディスンという未踏分野を開拓する独創的な研究であり、内閣府「医療イノベーション5か年戦略」のIII-1-1研究開発の推進と重点化項目に則するものである。

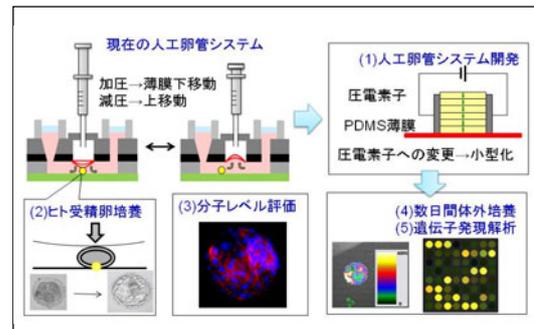


図2 人工卵管システムの開発

特にメカノ循環器再生医工学では既に岡山大学で実施されているTICAP臨床試験の延長線上にあり、iPS細胞を用いた再生医療研究と比して目標達成に近い段階にあるといえる。本課題の推進により、再生医療の新しい方法の創生が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- TRPV2 is critical for the maintenance of cardiac structure and function in mice. Nat Commun., 29(5), 3932, 2014
- A tilting embryo culture system increases the number of high-grade human blastocysts with high-implantation competence. Reproductive BioMedicine Online., 26(3), 260-268, 2013
- Molecular identification of a eukaryotic, stretch-activated nonselective cation channel. Science 285(5429): 882-886 (1999)

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
155,200千円

【ホームページ等】

<http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/phy2/knaruse@md.okayama-u.ac.jp>

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 環状最小ペプチド酵素の創製

東京大学・大学院理学系研究科・教授

すが ひろあき
菅 裕明

研究課題番号: 26220204 研究者番号: 00361668

研究分野: 生体分子科学

キーワード: ペプチド、酵素

【研究の背景・目的】

タンパク質酵素は、生体内の大半の触媒反応を担う生体分子である。その触媒活性部位は、いずれの酵素をみても、触媒残基や標的分子への結合を担う残基が立体的に巧妙に配置されており、どのようにして複雑な酵素が進化したか、その過程は未だ多くの謎に包まれている。既知の酵素の中で最も短鎖といわれる 4-oxalocrotonate tautomerase ですら 62 残基の長さを持ち、20 種類のアミノ酸からその組み合わせが生まれる確率の単純計算は 10^{80} 分の 1 という、まさに気の遠くなるような稀さになる。一方、タンパク質が生まれる前に触媒機能を担ったとされる RNA 触媒(リボザイム)は、RNA ワールドでその機能を進化させ、ついにはタンパク質合成装置、いわゆる「原始翻訳系」を作り上げたと考えられる。しかし、RNA 分子だけで構成された原始翻訳系では、現在の翻訳系のように効率よく長鎖ペプチド(タンパク質)を合成することはできなかったと考えられ、せいぜい 20 残基程度の短鎖ペプチドの合成が可能だったと考えるのが妥当であろう。

これまでも多くの優れたタンパク質化(科)学者、ペプチド化(科)学者がこの謎に迫ろうと実験を試みてきた。それらの多くの試みは、既知の 2 次構造モジュール (α ヘリックスや β シート) を *in silico* あるいは *in vitro* で実験的に組み合わせることで、酵素機能を獲得するようにデザインした、いわゆる *de novo* タンパク質であった。そして、ある程度の成功(低活性触媒機能の観測)をおさめてきたのも事実だ。しかし、その長さは 50 残基を下回ることはなく、原始翻訳系の伸張能力を考慮すると、未だ上述の進化の謎に迫れたとはいえない。

本研究計画は、短鎖ペプチドを大環状化することで構造的に束縛(constrained)した空間をもつペプチドライブラリーを翻訳合成し、様々な触媒機能をもつペプチド分子を探索することに挑む。究極的には、大環状ペプチドの人工進化系を用いた「酵素起源」の探索とも言える基礎研究提案でもある。具体的には、

- ① 3次元空間を生み出す大環状ペプチド(1環~3環)ライブラリーの構築
 - ② 触媒活性種のセレクション
 - ③ 個々の大環状ペプチド触媒の反応機構及び構造の解明
- を達成目標に掲げる。

【研究の方法】

研究の目的で掲げた①~③を達成すべく、これまで当研究室で培ってきた RaPID システムを用いたセレクション技術の全ノウハウを注ぎ込み、4つの異なる活性をもつ大環状特殊ペプチド探索を推進する。①では、N末端に配置した ClAc 基の特性を生かし、選択的な1環、2環、3環の大環状特殊ペプチドライブラリーの合成戦略を確立する。②では自己修飾型(*cis*-acting)触媒活性種の探索を並行して行い、できる限り全目標の達成に挑む。③では、自己修飾型触媒ペプチドの機能と構造の解明を進め、その分子機構を理解すると同時に、*cis* から *trans*-acting、すなわちターンオーバー型触媒へのエンジニアリングを展開する。

【期待される成果と意義】

大環状特殊ペプチドライブラリーから生命進化あるいは生命活動に重要な役割を果たし得る短鎖ペプチド触媒の発見に挑む本研究は、「タンパク質酵素の起源」研究に新たな一石を投じると自負している。また、獲得したペプチド触媒は、ケミカルバイオロジーの新規ツールとしても期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- K. Yamagata, Y. Goto, H. Nishimasu, J. Morimoto, R. Ishitani, N. Dohmae, N. Takeda, R. Nagai, I. Komuro, H. Suga, O. Nureki “Structural basis for potent inhibition of SIRT2 deacetylase by a macrocyclic peptide inducing dynamic structural change” **Structure** 22, 345-352 (2014).
- Y. Tanaka, C.J. Hipolito, A.D. Maturana, K. Ito, T. Kuroda, T. Higuchi, T. Katoh, H.E. Kato, M. Hattori, K. Kumazaki, T. Tsukazaki, R. Ishitani, H. Suga*, O. Nureki “Structural basis for the drug extrusion mechanism by a MATE multidrug transporter” **Nature** 496, 247-51 (2013).

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度
140,000 千円

【ホームページ等】

<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/bioorg/index.html>
hsuga@chem.s.u-tokyo.ac.jp

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 RNA エピジェネティクスと高次生命現象

東京大学・大学院工学系研究科・教授

すずき つとむ
鈴木 勉

研究課題番号: 26220205 研究者番号: 20292782

研究分野: 複合領域

キーワード: RNA 修飾、RNA エピジェネティクス、tRNA、mRNA、rRNA、リボソーム

【研究の背景・目的】

生命の発生や細胞の分化、複雑な精神活動に代表される高次生命現象は、遺伝子発現の微調節によって生じる。また、これら調節機構の破綻が、様々な疾患の原因になることが知られている。したがって、遺伝子発現の調節機構を解明することは、生命活動や生命現象を理解する上で最も重要な課題の一つであり、医療や創薬などの応用研究へもつながることが期待される。RNA は転写後に様々な修飾を受けることが知られており、もはやゲノム配列から知りうる情報だけで RNA の機能は語れない状況にある。また、RNA 修飾は修飾酵素の発現量や基質となるメタボライトの濃度で制御され、時空間的に変化することから、最近では RNA エピジェネティクスと呼ばれている。さらに RNA 修飾の異常は、ヒトの疾患の原因になることが知られ、RNA 修飾病という概念が定着しつつある。本研究では RNA 修飾が関与する生命現象を明らかにするとともに、RNA 修飾病の発症機構を解明することを目的とする。具体的には、(1) RNA エピジェネティクス情報の探索と機能解析、(2) RNA 修飾異常に起因する疾患の発症メカニズム、(3) DNA エピジェネティクスと RNA エピジェネティクスのクロスロードの探究、から成る三つのサブテーマを有機的に連携させながら遂行することで、転写後における遺伝子発現調節機構の基盤的知見を見出し、生命科学におけるパラダイムシフトを目指す。

【研究の方法】

細胞に存在する微量な RNA を単離精製し、RNA の高感度分析技術である RNA マススペクトロメトリーおよび RNA ケミカルバイオロジーの要素を取り入れた新しい手法を駆使することで新規 RNA 修飾の構造決定や修飾部位の同定を行うことで RNA エピジェネティクス情報をあぶりだす。また、RNA 修飾酵素の同定や、RNA 修飾に必要な代謝物を特定し、修飾反応の試験管内再構成を行うことで、修飾形成の分子機構について理解を深める。さらに RNA 修飾構造を認識するリーダタンパク質の探索を行う。また、RNA 修飾酵素やその関連遺伝子のノックアウト細胞やマウスを作成し、生化学的かつ遺伝学的な手法を用いて、RNA 修飾異常に起因する疾患(RNA 修飾病)の発症機構の研究を行う。

【期待される成果と意義】

本研究では新規 RNA 修飾を同定し、RNA エピジェネティクス情報を探索することで、遺伝子発現に

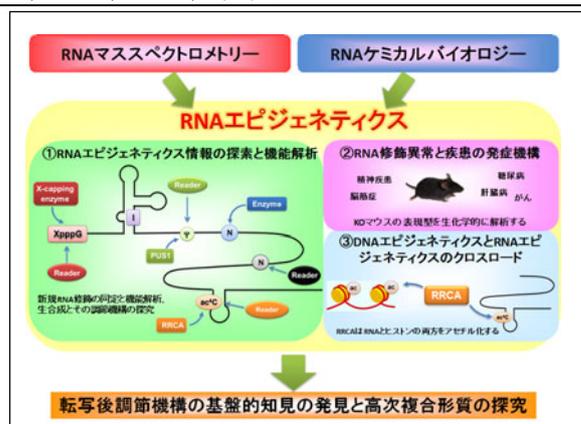


図1 RNA エピジェネティクスと高次生命現象における全く新しい調節機構が明らかになると期待される。RNA 修飾酵素とその関連遺伝子、RNA 修飾を認識するタンパク質を同定することで、RNA 修飾の機能を生化学的かつ遺伝学的に解析することが可能になり、RNA 修飾の生理学的な意義に、はじめて迫ることができる。また、RNA 修飾病の発症機構を理解することは、将来的な診断法や治療法の開発に寄与することが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Sakurai et al. A biochemical landscape of A-to-I RNA editing in the human brain transcriptome. *Genome Res*, 24, 522-534 (2014)
- Miyauchi et al. A cyclic form of N^6 -threonylcarbamoyladenosine as a widely distributed tRNA hypermodification. *Nature Chem Biol.*, 9, 105-111 (2013)
- Terasaka et al. Biogenesis of 2-*agmatinyl*cytidine catalyzed by the dual protein and RNA kinase TiaS. *Nature Struct Mol Biol.*, 18, 1268-1274 (2011)

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度
150,200 千円

【ホームページ等】

<http://rna.chem.t.u-tokyo.ac.jp/>
ts@chembio.t.u-tokyo.ac.jp

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 合成小分子化合物による細胞の操作と分析

京都大学・物質-細胞統合システム拠点・教授

うえすぎ もとなり
上杉 志成

研究課題番号：26220206 研究者番号：10402926

研究分野：複合領域

キーワード：化学プローブ

【研究の背景・目的】

本プロジェクトでは、合成小分子化合物の新しい利用法を提案する。合成小分子化合物でヒト細胞の基本的性質を操作・検出して、細胞治療の効率を高める。近未来、難病の細胞治療が実現化すると予想される。基礎細胞研究のツールであると同時に、一般国民が熱望する細胞治療に役立つ化合物を創製し、その利用法の原理の証明を行う。具体的な目標は①アノイキス阻害剤の創成と活用、②心筋分化促進化合物の創製と理解、③ヒト幹細胞可視化化合物の創成と活用、④ヒト幹細胞を選択的に死滅させる化合物の創成と活用。これらの研究を通じて、生理活性化合物の新しい世界を開拓したい。

【研究の方法】

目的1 アノイキス阻害剤の創製と活用 細胞治療の大きな問題の一つに、移植効率の悪さがある。細胞を培養して、それを浮遊させ、注射器に入れ、体内に注入すると、ほとんどの細胞は死滅する。この原因は「アノイキス(細胞接着喪失によるアポトーシス)」である。通常の細胞は接着していると、アノイキスは起こさない。これはフィブロネクチンなどの細胞外マトリクスタンパク質に結合して、細胞死抑制シグナルを受けているからである。本プロジェクトでは、フィブロネクチンという440 KDaの巨大タンパク質を模倣する小分子合成化合物を創製し、細胞のアノイキスを阻害する。

目的2 心筋分化促進化合物の創製と理解 幹細胞治療では、iPS細胞やES細胞を十分に増殖させた後、必要な細胞に分化させる必要がある。ゆえに、特定細胞への分化を促進する化合物の研究が世界で活発化している。本プロジェクトでは、申請者らが発見・合成した世界最強の心筋分化促進化合物KY02111のメカニズムを解明し、心筋分化の分子基盤を理解する。また、さらに強力な心筋分化促進化合物を創製する。

目的3 ヒト幹細胞可視化化合物の創製と活用 幹細胞治療の問題の一つに、残存多能性幹細胞による腫瘍形成がある。ヒト多能性幹細胞(ES細胞やiPS細胞)に選択的な蛍光小分子プローブがあれば、分化後でも残存している多能性幹細胞の検出や精製を簡便化できる。申請者らはヒト多能性幹細胞を選択的に染める蛍光物質を蛍光化合物ライブラリーから探索し、Kyoto Probe 1 (KP-1)を発見した。KP-1はヒ

ト多能性幹細胞と多種の分化細胞(副腎、肝、気管支上皮、微小血管内皮、血液幹細胞、心筋細胞など)を染め分けることができる。しかし、その特異性は完全ではなく、神経細胞は染め分けできない。本プロジェクトでは、KP-1にさらなる工夫を加え、その特異性を向上させる。

目的4 ヒト幹細胞を選択的に死滅させる化合物の創製と活用 KP-1はヒト多能性幹細胞を染め分けることができるが、直接除去することはできない。残存多能性幹細胞を選択的に死滅させる化合物があれば、幹細胞治療による腫瘍形成を軽減し、移植安全性をあげることができる。申請者らは、KP-1がなぜ多能性幹細胞に選択的であるかを調べ、その分子メカニズムを解明した。このメカニズムを利用して、KP-1と同様な選択性をもつ毒性化合物を見いだす。

【期待される成果と意義】

細胞治療が今後の医療で大きな役割を果たすと予想される。しかし、細胞治療の問題の一つは、高価であることだ。化合物の最大の利点は安価な大量生産性。細胞治療の生産性や効果を安価な化合物で効率化できれば、細胞治療の高コストを軽減できる。従来、化学療法と細胞治療は相反するものと考えられてきた。ここで提案する研究が成功すれば、細胞治療の分野に化合物ツールを活かすという新しいコンセプトを実証できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Takemoto, N., 他20名, *Uesugi, M. Small Molecule-induced Clustering of Heparan Sulfate Promotes Cell Adhesion. *J. Am. Chem. Soc.* 135 (30), 11032-11039 (2013).
- ・Hirata, N., 他23名, *Uesugi, M. A Chemical Probe that Labels Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Reports* 6(6), 1165-1174 (2014).

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
150,000千円

【ホームページ等】

<http://www.scl.kyoto-u.ac.jp/~uesugi/>

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 フォワードジェネティクスで同定した新規睡眠制御遺伝子による睡眠覚醒制御機構の解明

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・機構長/教授

やなぎさわ まさし
柳沢 正史

研究課題番号: 26220207 研究者番号: 20202369

研究分野: 脳科学

キーワード: 睡眠

【研究の背景・目的】

睡眠は動物に普遍的に認められる行動であるが、睡眠覚醒制御の仕組みは不明である。われわれは、睡眠制御を制御する新たな遺伝子を同定するため、ランダム点突然変異マウスを用いたフォワード・ジェネティクスの手法を用いて、世界で類を見ない睡眠異常を示すマウス家系を10家系以上樹立し、これまでに2つの遺伝子変異 (*Sleepy* および *Dreamless* 遺伝子) の同定に成功した(図1および図2)。本研究では、1) *Sleepy* および *Dreamless* 遺伝子を改変したマウスを用いて睡眠覚醒およびレム睡眠制御の神経回路を明らかにし、2) *Sleepy* および *Dreamless* 蛋白質の機能解析を通じて、睡眠覚醒を制御する細胞内シグナル機構を明らかにする。これらの研究により、睡眠覚醒制御研究にパラダイムシフトをもたらす。

Sleepy 変異マウスの覚醒時間

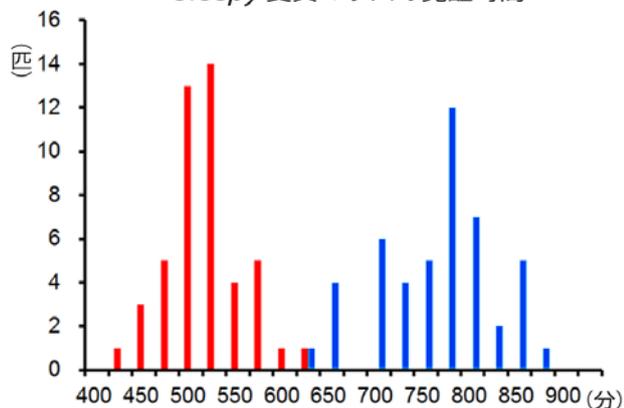


図1 *Sleepy* 遺伝子に変異を持つマウス (赤) と変異を持たないマウス (青) の覚醒時間。 *Sleepy* 変異マウスのロバストな表現型が明らかである。

【研究の方法】

Sleepy 遺伝子変異や *Dreamless* 遺伝子変異が睡眠量増大やレム睡眠異常を引き起こす責任脳部位や細胞集団を同定するために、Cre 依存性に *Sleepy* 遺伝子変異や *Dreamless* 遺伝子変異を生じるマウスを作成する。作成したマウスと Cre ドライバーマウスやウイルスベクターの局所投与を組み合わせ、細胞集団特異的または脳部位特異的に遺伝子変異を生じさせ、睡眠覚醒行動を検討する。

Sleepy 蛋白質や *Dreamless* 蛋白質は細胞内シグナル伝達やイオン透過性に関与することから、睡眠覚

Dreamless 変異マウスのレム睡眠エピソード時間

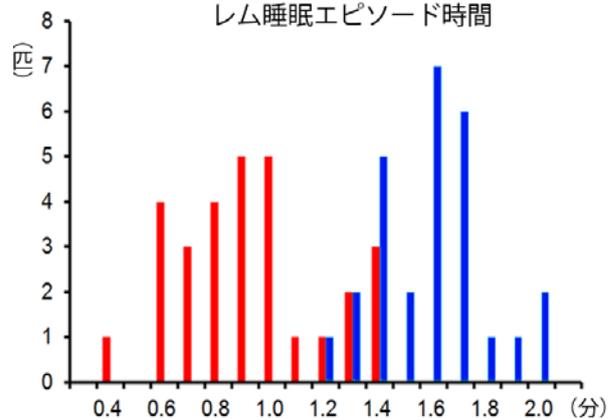


図2 *Dreamless* 遺伝子に変異を持つマウス (赤) は変異を持たないマウス (青) に比べレム睡眠エピソード時間が短い。

醒を制御するシグナル伝達系を定量的質量分析等の手法によって同定し、さらに電気生理学手法によって神経細胞の興奮性の変化を検討する。

【期待される成果と意義】

これまで睡眠覚醒に関与することが知られていない全く新しい遺伝子から出発して、ノンレム睡眠の量の制御機構やレム睡眠とノンレム睡眠の切り替えメカニズムを明らかにできる。これらの蛋白質が睡眠障害の創薬ターゲットとして重要となることも期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Chemelli, Yanagisawa et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98, 437-451, 1999.
- Takahashi JS, Shimomura K, Kumar V. Searching for genes underlying behavior: lessons from circadian rhythms. *Science* 322, 909-912, 2008.

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度
150,100 千円

【ホームページ等】

<http://sleepymouse.tsukuba.ac.jp>