

【基盤研究(S)】

総合系 (情報学)



研究課題名 個別化医療の開発のための統計的方法論の構築とその実践に関する総合的研究

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授 まつい しげゆき
松井 茂之

研究課題番号：16H06299 研究者番号：80305854

研究分野：統計科学

キーワード：医薬生物・ゲノム統計解析、個別化医療、臨床研究の計画と解析

【研究の背景・目的】

近年のバイオ技術の著しい進展により、個々の疾患の分子的特性を踏まえて診断・治療を行う個別化医療の開発が本格化しつつある。例えば、がん領域では分子標的治療の開発が主流となっており、従来の(殺細胞性)治療を上回る治療効果が報告されている。しかし、その一方で、治療効果には大きな個体差が存在することも報告されている。このとき、治療効果を従来のように「全患者集団での平均効果」として評価することは非効率であるだけでなく、過剰治療や治療機会逸失の問題を招く。

個別化医療の臨床開発では、治療効果の個体差を捉える診断法(分子マーカー等)の開発を伴う臨床研究の新しいパラダイムが必要となる。その具現化においては、臨床研究の新しいデザインとデータ解析に関する統計的方法・ツール、及び、その体系としての方法論が必要となるが、これらは十分構築されていない。従って、上記の新しいパラダイムは単なるコンセプトの域に留まっているのが現状である。

【研究の方法】

本研究は、個別化医療開発のプロセスを1) 診断法の開発、2) 診断法の評価(分析的・臨床的妥当性の評価)、3) 診断法に基づく治療法の有効性・安全性の検証、4) 医療現場での臨床有用性の評価と治療の意思決定ツールの開発、の4つのフェーズに分け、これらすべてを対象として臨床研究(介入を伴う臨床試験と医療現場での観察研究)のデザインとデータ解析に関する統計的方法・ツールの開発研究を行う。

フェーズ① 診断法の開発

- ・ 階層混合モデリングと経験ベース推定、機械学習との融合
- ・ 多層オミクス・遺伝的異質性モデリングに基づく疾患判別法
- ・ 探索的臨床試験、観察研究でのバイオマーカー探索

フェーズ② 診断法の評価

- ・ オミクス予測システムの精度評価
- ・ 探索的臨床試験、観察研究での診断法の内的妥当性評価
- ・ 外的妥当性評価の研究デザイン

フェーズ③ 診断法を用いた治療法の有効性・安全性の検証

- ・ マーカー限定・層別等のデザインアプローチ、解析プランの比較
- ・ 適応的デザイン、治療効果推定でのバイアス補正
- ・ Prospective-retrospective デザインの適用可能性の評価

フェーズ④ 臨床的有用性の評価、意思決定ツールの開発

- ・ 治療法・診断法のメタアナリシス
- ・ 治療法・診断法に対するリスク便益等の評価
- ・ 個々の患者に対する治療選択の意思決定ツールの開発

図. 4つのフェーズと研究課題の分類

各種がん、関節リウマチ(自己免疫疾患)、糖尿病などの様々な疾患領域における事例研究を重点的に行うことで、個別化医療開発の現場に役立つ方法論の構築とその実践に関する総合的研究を行う。

なお、以上の総合的研究の推進には学際的な取り組みが欠かせない。本研究では、生物統計学・統計科学の研究者、実務統計家、医師を含む医学研究者のグループがそれぞれに異なる役割をもって有機的に連携する体制を設ける。

【期待される成果と意義】

本研究によってもたらされる新しい統計的方法論は、個別化医療に向けた臨床開発のパラダイムシフトを具現化し、個別化医療の推進に直接的に貢献する。将来の臨床研究においては、本研究で開発した方法論を用いることで、個別化医療開発の成功確率を大きく向上できると期待される。

生物統計学・臨床疫学の観点からは、これまでの全患者集団での平均に関する推論から、患者個人に対する予測を取り入れた「個別化」に向けての新しい体系が生まれる。すなわち、診断法に基づく個別化に向けた新しいエビデンスに基づく治療-personalized evidence-based medicine (pEBM) の創出につながる。pEBMの確立は、個々の患者に対する治療のリスク便益比の改善に直結し、社会全体では医療費の削減等につながる。

生物統計学を含めた統計科学の観点では、本研究により、これまで別々に研究されてきた統計的推測/因果推論と予測解析の融合という魅力的な方法論分野の創出が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Matsui S, Buyse M, Simon R. (2015). Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine. Chapman & Hall/CRC Press.
- ・ Matsui S, Simon R, et al. (2012). Developing and validating continuous genomic signatures in randomized clinical trials for predictive medicine. Clin Cancer Res. 18, 6065-73.

【研究期間と研究経費】

平成28年度-32年度
87,500千円

【ホームページ等】

<http://www.nagoya-biostat.jp>

【基盤研究(S)】

総合系 (情報学)



研究課題名 脳型コンピューティング向けダーク・シリコンロジック LSI の基盤技術開発

東北大学・電気通信研究所・教授

はにゅう たかひろ
羽生 貴弘

研究課題番号：16H06300 研究者番号：40192702

研究分野：情報学

キーワード：計算機システム

【研究の背景・目的】

脳型コンピューティング向けダーク・シリコンロジック LSI の基盤技術を開発する。脳型コンピューティングは、人間の脳情報処理方式を真似た空間的超並列構造を実現することで、高速化と超低消費電力化を両立させる可能性を有している。しかし、このハードウェア構造を実現するためには、大局的な情報通信を徹底的に排除し、局所的演算の連鎖のみで処理を完結させる。極細粒度制御方式に基づくシステム構築が不可欠である。

本研究では、脳情報処理で本質的に利用されている非同期式制御に着目し、かつ非稼働部を徹底的に電源オフするというダーク・シリコン設計思想を適用する。これにより、パワーゲーティング機能に適する非同期式回路構造とその動作原理を構築し、実用的脳型コンピューティング実現への可能性を開く。

【研究の方法】

ゲート単位電源瞬断可能なダーク・シリコン非同期ロジック LSI 基盤技術 (図1) を構築し、原理実証するため、以下の項目について研究開発する：

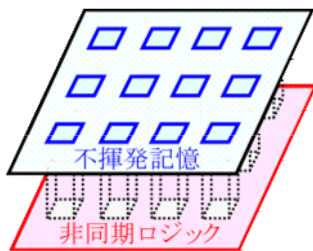


図1 提案のダーク・シリコン LSI の実現イメージ

- 1)ダーク・シリコン非同期基本論理ゲートの構成 (図2) とその小規模演算回路の設計、並びに CMOS 等価集積回路による原理動作検証 (H28 年度～H29 年度)。
- 2)不揮発デバイスを実装したダーク・シリコン非同期基本論理ゲート集積回路の設計・試作とその原理動作検証 (H29 年度～H30 年度)。
- 3)ダーク・シリコン非同期論理ゲートを用いた低次視覚情報処理システムの構成とその性能評価 (H30 年度～H32 年度)。

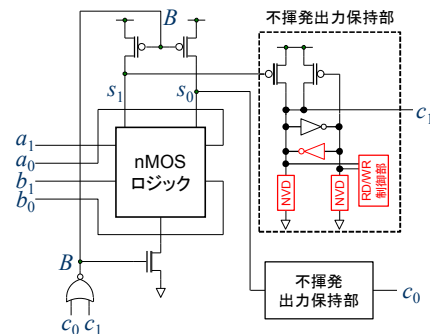


図2 提案のダーク・シリコン非同期基本論理ゲートの構成原理

【期待される成果と意義】

非同期式回路と MTJ 素子に基づくパワーゲーティング技術を融合し、超低消費電力化を図る回路技術に関する取り組みは国内外を通じて世界初である。回路の動作状態を自律的に検知する機能は、非同期式制御の本質的機能である。この機能を活用して無駄な電力消費を徹底的に削除することができるため、Internet of Things 時代を迎えた現在、スマートセンサ (センサと処理回路が一体化した高機能なセンサ) 実現に必須の集積回路技術の基盤にな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】

- T. Hanyu, et al., "Spintronics-Based Nonvolatile Logic-in-Memory Architecture Towards an Ultra-Low-Power and Highly Reliable VLSI Computing Paradigm," *Proc. 2015 DATE Conference*, pp. 1006-1011, Mar. 2015 (invited).
- T. Hanyu, et al., "Standby-Power-Free Integrated Circuits Using MTJ-Based VLSI Computing," *Proc. of the IEEE*, 2016 (to appear).

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度～32 年度
127,100 千円

【ホームページ等】

<http://www.ngc.riec.tohoku.ac.jp>
hanyu@riec.tohoku.ac.jp



研究課題名 心の自立性の獲得—環境から解放された心の進化と発達

京都大学・大学院文学研究科・教授

ふじた かずお
藤田 和生

研究課題番号：16H06301 研究者番号：80183101

研究分野：認知科学、比較認知心理学

キーワード：進化・発達・学習・思考・推論・問題解決

【研究の背景・目的】

ヒトは、遠く離れた場所や遠い過去、未来の出来事などを自在に心の中に描き出すことができる。心像を操作して問題の解決を図ったり、将来の問題をシミュレーションしたりする。かつてはヒト独自だと考えられた道具や文化、言語的行動などが動物で例証されるに至り、現在では、この「時空間を超越する心の働き」こそがヒト独自のものだとする考えが提出されている。本当にそうだろうか。

代表者は長年、多様な動物種の多様な心的機能を分析し、メタ認知、エピソード的記憶想起、因果推理、他者の行為の予測などの複雑な心の働きが、少なくとも萌芽的な形では、霊長類を始め、食肉類や鳥類など、多様な分類群の動物に備わっていることを明らかにしてきた。その過程で、これらの中核にある心的機能が、「環境刺激に縛られない心的表象の自在な意識的操作」であることに気がついた。

本プロジェクトで「心の自立性」と呼ぶこの機能は、実は「時空間を超越した心」を可能にする基礎的心的機能であると考えられる。つまり、いまここに存在する事象や事物から解放され、心的表象を意識的に操作し、変換することのできる能力が、その根底にあると考えられる。本課題では、(1)この「心の自立性」の発生過程を、広範な種比較と発達比較を通じて実証的に明らかにするとともに、(2)「心の自立性」の応用的機能であると考えられる他者理解機能の獲得過程を明らかにする。

【研究の方法】

ヒト乳幼児、非ヒト霊長類、齧歯類、伴侶動物、動物園飼育動物、鳥類を対象に、以下の3点に関する実証的資料を、行動実験と行動観察により組織的に収集し、相互比較する。(A)心的表象の自在な意識的変換を必要とする行動課題、すなわち思考や推理の過程を分析する。(B)それらを可能にするための要素的認知機能として、メタ認知と心的時間旅行を分析する。(C)それらの応用的利用として、他者理解、社会的知性、心の理論等を分析する。以下に具体的実験をごく一部ではあるが例示する。

(A)に関するものとして、心的リハーサルを検討する。簡単な問題箱を用意し、解決の操作にとりかかる前に、一定時間、問題箱を提示しておく条件と提示しない条件を作る。現在の状況から離れて自在に表象を操作できるなら、事前提示のある時には解決はより容易であろう。最終状態の提示の有無、提示時間の長短、課題難度等の操作の影響を種比較する。

(B)に関するものでは、将来の苦難を予測して準備的に行動できるかを検討する。難度の異なる記憶課題を用い、難しい課題に対しては、後にヒントを要求できるよう、事前に準備できるかテストする。

(C)に関するものでは、自身の経験を投影的に他者理解に利用できるか検討する。例えば隣室を覗いた自身の経験を、自身が覗かれる可能性に変換して、隠しているところを見せないようにするなどの行動がとれるかをテストする。

実験手続きは成果を見ながら調整し少数種で手法を確定した上で、広範な種比較研究へと拡張する。

【期待される成果と意義】

独自の直感的実験や精密な行動実験で、少なくとも萌芽的な「心の自立性」が種々の系統群の動物種で例証されると予想している。

最も重要な意義は、ヒトとは何か、あるいはヒトの独自性はどこにあるかという根源的な問いに対して、比較認知研究からの回答を提示し、ヒト観を刷新することにある。また本課題は、最もヒトらしいと思われるこの心の働きの脳内基盤を明らかにするための基礎を与えるとともに、他者理解に問題を抱える障害児等の理解やその支援にも役立てることができると考えている。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・藤田和生(編著)日本動物心理学会(監修)(2015). 動物たちは何を考えている? —動物心理学の挑戦—. 技術評論社, 303pp.
- ・Takagi, S., Arahori, M., Chijiwa, H., Tsuzuki, M., Hataji, Y., & Fujita, K. (2016). There's no ball without noise: cats' prediction of an object from noise. *Animal Cognition*, in press. (DOI 10.1007/s10071-016-1001-6)

【研究期間と研究経費】

平成28年度—32年度
142,900千円

【ホームページ等】

http://www.psy.bun.kyoto-u.ac.jp/kibanS_fujita2016/
kfujita@bun.kyoto-u.ac.jp

【基盤研究(S)】

総合系 (情報学)



研究課題名 メディアクローン攻撃を防御するコミュニケーション系

大阪大学・大学院工学研究科・教授 ばばぐち のぼる
馬場 口 登

研究課題番号： 16H06302 研究者番号： 30156541

研究分野： 人間情報学 知覚情報処理

キーワード： 視覚メディア処理、音声情報処理、プライバシー保護

【研究の背景・目的】

本物に限りなく近いが本物ではないメディア（音声、画像、映像、文書など）の流通が、社会的脅威となりつつある。親族・知人の声色を真似ることによる高齢者への特殊詐欺はこの典型例であり、このようなメディアの受け手を、メディア情報の生成解析技術を援用して防御することが、安全安心社会の実現に向けて喫緊かつ重要な課題である。本研究では、実空間で取得される実体を表す真正メディアに限りなく近いが本物ではないメディアをメディアクローンと呼び、メディアクローン攻撃を防御するコミュニケーション系の設計と実現に関して考察すると共に、メディアクローンの生成・認識法など、その系を構成する要素の具体化を目的とする。

【研究の方法】

図1に本研究で対象とするコミュニケーション系の枠組と研究課題を示す。情報の送り手 Alice が情報をメディア表現（音声、映像など）し、物理・サイバーチャネルを通して受け手 Bob に送るものとする。このとき、悪意を持った送り手 Eve が存在し、Alice のプライバシー情報や生体情報、並びに Alice が位置する世界の情報（環境情報と呼ぶ）を取得し、Alice 由来のものではないフェイク情報を作成する。そして、フェイク情報に基づき Alice 由来の真正メディアに限りなく近いメディアクローンが作成され、Eve から Bob へ攻撃がなされる。

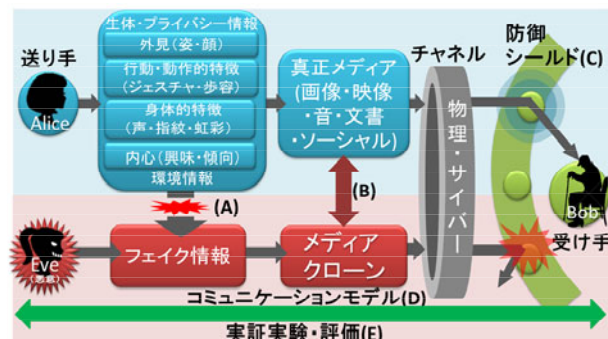


図1 メディアクローン攻撃を含むコミュニケーション系

このようなメディアクローン攻撃を防御しうるコミュニケーション系の実現を図るために、以下の5つの研究課題（図1参照）に分けて研究開発を進める。(A)フェイク情報化防止のために、生体情報、プライバシー情報、および環境情報の保護手法を確立する。(B)フェイク情報を起源とするメディアクロー

ン生成法の実現可能性を実験的に検証する。音声、画像、映像、文書、ソーシャルメディアなどを対象とし、個人適応型のメディア生成という統一的枠組で考察する。(C)メディアクローン攻撃の防御シールドをメディアクローンの認識により構成する。特に生体特徴に起因するライブネスの解析に着目する。(D)送り手・受け手の種々の状況を想定したコミュニケーション系をモデル化する。(E)構成要素、全体システムを実証実験により評価する。併せてテスト用データベースを作成し、順次、公開する。

【期待される成果と意義】

本研究を通して、プライバシー・生体情報などの保護と利活用が調和した安心なオープンシステム、高齢者・情報弱者にも優しい安心コミュニケーションの実現が期待される。さらに、メディアクローン生成・認識技術の開発により、時空・文化を超えるメディアの創成、メディアアートや福祉医療工学などの分野での新規イノベーション創出、メディア表現における本物らしさや人間らしさなど微妙な差異や質的变化を認識できる強力なパラダイムへのシフトなどが想定される。また、多様なデータの組織的集積によるデータ科学やオープン科学の展開、メディア処理・セキュリティ・コミュニケーションの境界領域において新規学術分野創成、研究人材育成などに寄与しうる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Y. Nakashima, T. Ikeno, and N. Babaguchi: "Evaluating Protection Capability for Visual Privacy Information", IEEE Security & Privacy, Vol. 14, No. 1, pp. 55-61, 2016.
- N. Babaguchi and Y. Nakashima: "Protection and Utilization of Privacy Information via Sensing", Invited Paper, IEICE Transactions on Information and Systems, Vol. E98-D, No. 1, pp. 2-9, 2015.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度－32 年度
120,700 千円

【ホームページ等】

<http://www.2c.comm.eng.osaka-u.ac.jp/proj/mc/index.html>



研究課題名 非接触での分布触覚提示が生体に及ぼす効果の系統的
 解明と応用展開

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

しのだ ひろゆき
 篠田 裕之

研究課題番号： 16H06303 研究者番号：40226147

研究分野： ヒューマンインタフェース・インタラクション

キーワード： ハプティクス、ヒューマンコンピュータインタラクション、バーチャルリアリティ

【研究の背景・目的】

超音波による非接触での触覚提示技術は、原理的には人間の運動を拘束することなく、刺激部位や力の空間分布を任意に変化させることを可能にするが、現時点では図1の装置のごく狭いワークスペースでの実証実験が済んでいるに過ぎない。本研究では、まず人間の上半身が自由に動かせる領域内で、任意の位置、タイミングに多様な力分布を与えることができる触覚提示環境を実現する。分散配置された超音波デバイスを同期して駆動し、周囲の反射体を活用しながら音響流を抑制し、さらにオクルージョンも回避するシステムを確立する。そのシステムを用い、触覚が生み出す感性的効果を解明するとともに、3次元インタフェースとコミュニケーションの新しい姿を提案する。



図1 触覚フィードバックのある空中タッチパネル

【研究の方法】

まず図2のように、上半身が自由に動かせる領域内で自在に触覚刺激を行うことができる環境を実現する。この実現のためには、大面積の超音波フェーズドアレイ (AUPA) を構成する多数のユニットを、超音波が干渉できる時間精度で同期動作させる必要がある。本研究では、まずこのような連携動作を可能にする AUPA の基本ユニットを開発する。

次に本研究で開発される触覚刺激環境を用い、それを用いたインタラクション研究を展開する。具体的には、触覚を伴いながら空中映像を自在に操作したり変形させたりする作業の実現や、操作誘導型インタフェース、すなわち物体に触れる前の触覚刺激によって人間の運動を誘導するインタフェースの研究を行う。視覚への負荷が小さく、作業効率の高い3次元インタフェースや、言葉や映像では伝えにくい運動・動作を直接的に誘導できる支援環境の実現を目指す。

さらに分布触覚が人間に与える感性的作用の解明と応用を進める。非接触刺激を用いれば、その空間

的および時間的パターンを多様にかつ再現性よく変化させることができる。様々なコンテキストの中で、視覚・聴覚刺激とともに提示される触覚刺激を系統的に変化させ、触覚が引き起こす心理的效果を明らかにする。それらの成果を、ストレスの緩和や身体感覚の拡張、コミュニケーションなどへ応用する。

【期待される成果と意義】

超音波による空中ハプティクスは、これまで物体に触れなければ惹起されなかった触覚を、任意のタイミングで自在の部位に生成する新しいツールである。これまで難しかった触覚の役割の系統的解明と、新しいインタフェースの実現が期待できる。



図2 空中触覚テストベンチの基本構成

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Y. Monnai, K. Hasegawa, M. Fujiwara, S. Inoue, H. Shinoda, “HaptoMime: Mid-Air Haptic Interactions with a Floating Virtual Screen,” Proc. UIST2014, pp.663-667, 2014.
- Y. Makino, Y. Furuyama, S. Inoue, H. Shinoda, “HaptoClone (Haptic-Optical Clone) for Mutual Tele-Environment by Real-time 3D Image Transfer with Midair Force Feedback,” Proc. CHI 2016, pp. 1980-1990, 2016.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度－32 年度
 130,700 千円

【ホームページ等】

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

【基盤研究(S)】

総合系 (情報学)



研究課題名 教育ビッグデータを用いた教育・学習支援のためのクラウド情報基盤の研究

九州大学・基幹教育院・教授
ラーニングアナリティクスセンター・センター長

おがた ひろあき
緒方 広明

研究課題番号： 16H06304 研究者番号： 30274260

研究分野： 学習支援システム

キーワード： ラーニングアナリティクス、デジタル教科書、教育ビッグデータ、学習ログ

【研究の背景・目的】

本研究は、授業内外（フォーर्मル・インフォーマル）の教育・学習活動のログを全て蓄積し、成績や履修情報等と統合することにより、教育ビッグデータを構築し、教育・学習を支援するためのクラウド情報基盤を研究開発することを目的とする。これは、従来の学習分析(Learning Analytics)の研究のように、単に分析で終わるのではなく、分析結果を即座に教育・学習の現場で利活用して、教育・学習を改善し、さらにその後もデータを収集・分析して、効果を検証するという過程を循環させるという特徴をもつ。また、初等中等高等教育や社会人教育等に広く利用し、その有効性を検証する。さらに、生涯にわたる学習ログの記述・管理の手法、そのオープンデータ化・匿名化の手法、並びに、教育ビッグデータの分析・可視化手法とそれに基づく、主体的な学びを促進するための新しい教育・学習理論について研究する。

【期待される成果と意義】

教育工学や学習科学の分野では、フォーर्मル・インフォーマルな学習環境において、どのような内容のデータを収集し、教育ビッグデータを構築・利活用すれば、どのような教育効果・学習効果があるか、まだ、明らかにされていない。本研究では、M2Bシステムや SCROLL を統合・深化させて、教育用クラウド情報基盤を開発し、どのような分析・可視化を行えば、どのような教育・学習の支援が可能であるかを明らかにする。



図 2：データの流れ

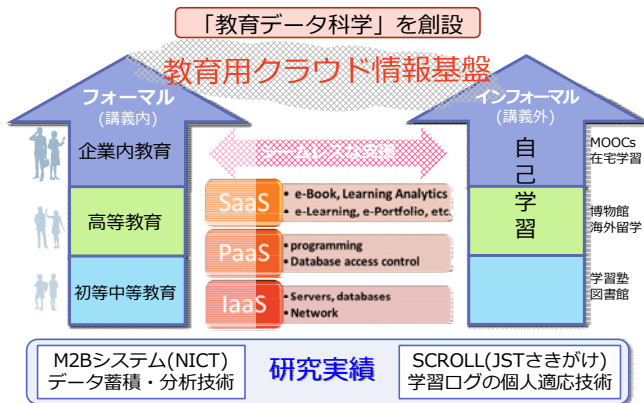


図 1：本研究の概要

【研究の方法】

本研究では、これまで情報通信研究機構(NICT)の委託研究によって開発してきた、M2B システム(Moodle/Mahara/BookLooper)と、JST さきがけ及び科研費基盤研究(B)によって開発した SCROLL システムを元に、教育用クラウド情報基盤を開発する。ここでは、(1)データ収集、(2)データ統合、(3)データ分析、(4)データ可視化、(5)教育的インタラクションの各機能に分けて研究開発する。さらに、教育データを構築し、その分析を科学的に行う「教育データ科学」という新しい学問分野を創設する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Ogata, H., Hou, B., et al., Ubiquitous Learning Project Using Life-logging Technology in Japan, Educational Technology and Society Journal, Vol.17, No.2, pp.85-100, 2014.
- ・ 緒方, 殷, 他, 教育ビッグデータの利活用に向けた学習ログの蓄積と分析, 教育システム情報学会誌, Vol.33, No.2, pp.58-66, 2016.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度－32 年度
140,900 千円

【ホームページ等】

<http://lac.kyushu-u.ac.jp/members/ogata.html>
ogata@artsci.kyushu-u.ac.jp

基盤研究(S)

【基盤研究(S)】

総合系 (環境学)



研究課題名 新規測定法によるHO_xサイクルの精密解析とオキシダント・エアロゾル研究の新展開

京都大学・大学院地球環境学堂・教授 **かじい よしずみ**
梶井 克純

研究課題番号：16H06305 研究者番号：40211156

研究分野：環境動態解析

キーワード：HO_xサイクル、オゾン、オキシダント、PM2.5、大気汚染

【研究の背景・目的】

光化学オキシダントやPM2.5の増加は我国の最重要環境問題の1つである。オキシダントの主要成分であるオゾンは前駆物質の削減が進んでいるにもかかわらず大気濃度が減少しないことから、環境対策の指針を策定するための科学的な根拠が強く求められている。オキシダントおよび2次有機エアロゾル(SOA)の数値モデルは実測に対し過少評価傾向にあり科学的理解が欠乏している。今後の大気質予測や大気質改善のための制御戦略を構築する上で極めて重要な課題であり、早急に解決する必要がある。

数値モデルで予測されるオゾンやSOAが過小評価となる原因を科学的に解明することを最終目的とし、以下の項目の達成を目指す。1. オキシダント生成やSOA生成・成長・老化に深く関わるHO_xサイクルの実大気中での回転速度と反応収率を精密に決定できる方法論の確立、2. HO_xサイクルの回転により駆動されるオキシダント生成について実証的な研究、3. HO_xサイクル計測により予測されるオキシダント生成速度と実大気での生成速度の比較によるオキシダント生成理論の検証、4. HO_xサイクルとSOAの成長・老化の関わりを大規模チャンバーで計測し、統合した数値モデルの構築、5. 未知反応性物質のオキシダントやエアロゾル生成への寄与の評価、を行うことを目指す。

【研究の方法】

HO_xサイクルの完全理解を目指し、レーザー分光法によるHO₂およびRO₂反応性測定装置の開発を行う。またOH、HO₂およびRO₂の反応収率測定装置の開発を行う。オゾン誘起および太陽紫外線誘起によるHO_xの生成速度測定装置を開発する。HO_xサイクルの回転により駆動される準揮発性化合物生成速度の測定装置を開発する。HO_xサイクルにより引き起こ

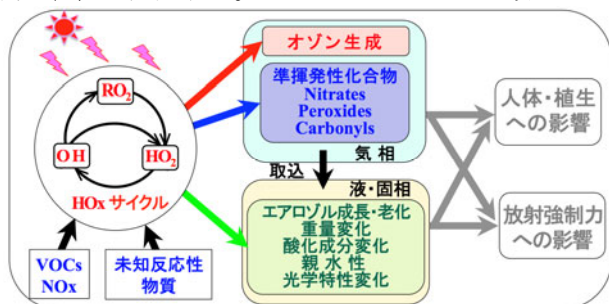


図1 研究のアウトライン

るSOAの成長・老化に伴う化学組成および光学・吸湿特性の変化を明らかにするためのチャンバー実験を実施するとともに、SOA生成モデルと比較する。HO_xサイクルの回転速度・反応収率・オキシダント生成速度とSOAの成長・老化過程についてチャンバーを用いた制御された大気及び実大気を観測し、装置の妥当性・理論の整合性を検証する。

【期待される成果と意義】

本研究では世界に先駆けてHO₂やRO₂反応性を測定することを計画している。HO_xサイクルにより駆動されるオゾンやその他の準揮発性物質の生成速度情報を獲得するために、大気光化学反応で重要な中間体であるOHやHO₂ラジカルの実大気における反応収率という新たな概念をここでは提案している。これ等は全て未到領域であり極めて高い独創性を有するものである。

HO_xサイクルの完全理解を目指すのに止まらず、このサイクルを通して大気中で生成してくるオゾンおよびその他のオキシダントの生成速度を実時間で補足する試みもユニークな研究である。

エアロゾルの成長・老化に関わる酸化剤(HO_x, O₃, NO₃)とエアロゾルの相互作用に加えてHO_xサイクルで生みだされる準揮発性化合物のエアロゾルへの取込についてラボ実験と大気観測を並行しながら研究を遂行することも本研究の大きな特徴である。人体の健康や気候に大きなインパクトを与えるオキシダントとエアロゾルの精密予測を可能とするための研究であることから社会的な要請の高い研究として位置付けられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ A laser-flash photolysis and laser-induced fluorescence detection technique for measuring total HO₂ reactivity in ambient air; □ Miyazaki et al.. *Review Scientific Instruments*, 84, 076106 (2013).

【研究期間と研究経費】

平成28年度－32年度
139,600千円

【ホームページ等】

<http://www.atmchem.ges.kyoto-u.ac.jp>



研究課題名 ヒトゲノム編集細胞を使った、化学物質の薬理作用・有害性を解析するシステムの構築

京都大学・大学院医学研究科・教授 たけだ しゅんいち
武田 俊一

研究課題番号： 16H06306 研究者番号： 60188191

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、トキシコロジー、人体有害物質

【研究の背景・目的】

背景、発がん性化学物質を規制する場合の問題点

化学物質審査規制法（化審法）は有害物質を規制する。有害性の中で最も重要なものは変異原性（発がん性）である。化審法で規定された変異原性検出試験は、30年以上前に開発された手法であり、2点の問題がある：① 感度と特異性が低い（Ref. *Mutat. Res.* 588:47,2005）、② 変異原性化学物質が作る DNA 損傷の種類（変異原性の原因になる、例、DNA 切断、塩基損傷）を全く解析できない。従来の検出試験は、DNA 修復能が正常な野生型細胞のみを利用したバイオアッセイなので、化学物質が作った DNA 損傷を細胞が正確かつ迅速に修復でき（損傷が変異に変換されない）、感度が低いのは当然である。

有害物質を規制する為に、将来に必要な技術は、化学物質の構造から各化学物質の有害性をコンピューターによって（*in silico* 手法によって）予測する技術である。*in silico* 手法の開発が必要不可欠な理由は、多種類の新規有害物質に対して、それぞれの有害性を実験的に調べることに膨大なコストがかかるからである。

in silico 手法を開発するには、高品質の学習データが必須である。現在の *in silico* 手法(QSAR)は、Ames テスト(化審法で規定された、細菌を利用した変異原性検出試験)の実験結果を学習データに使う。感度と特異性の問題故に、化審法で規定された変異原性検出試験から作られるデータは、コンピューターの学習データとして相応しくない。また、化審法で規定された検出試験は、変異原性化学物質が作る DNA 損傷の種類を全く区別できない。区別する学習データを作らない限り、化学構造から DNA への化学反応性をコンピューターに予測させることはできない。

研究の目的

前記①,②の問題点を、ヒト TK6(化審法で利用が推奨)から DNA 修復酵素ミュータントを作製して解決する。我々は、過去に問題点をニワトリ DT40 細胞から DNA 修復酵素ミュータントを使うことにより解決し、その新しい変異原性検出試験法の妥当性を米国、National Toxicology Program(NTP)と共同して検証した(Ref.当該研究課題と関連の深い論文)。妥当性検証の為に必要なゴールドスタンダード化学物質ライブラリー(生物作用がよく解析された化学物質、10,000 種の収集物)は、米国 NTP のみが整備し、日本にも欧州にもない。

【研究の方法】

- (1) ゲノム編集で DNA 修復酵素欠損 TK6 細胞を作り、変異原性物質を検出する試験法を開発。従来の変異原性検出試験は、DNA 修復能が正常な野生型 TK6 細胞を利用したバイオアッセイである。我々の提案では、(i)この野生型細胞 TK6 を利用した、化審法のバイオアッセイに加えて、(ii)DNA 修復酵素欠損 TK6 細胞を利用したバイオアッセイも併用する。そして(ii)が(i)より強い変異原性を示した化学物質のみを変異原性陽性と判定する。(i)を陰性対照に利用することにより従来のバイオアッセイの特異性を向上できる。
- (2) (1)の試験法の妥当性を NTP と共同して H28-31 年に検証
- (3) 変異原性のメカニズムについて、様々な新規の経路を解明する(全期間)。
- (4) DNA 修復酵素欠損 TK6 細胞を作り、変異原性物質のメカニズムを解析する試験法を構築
- (5) メカニズムの情報を基に、変異原の有無を *in silico* に予測する手法を開発
まず QSAR の学習データのなかで偽陽性の可能性のあるデータについて、新しい変異原性検出試験法によって再解析する。

【期待される成果と意義】

期待される成果は、前記①,②の問題点を両方解決し、世界標準の変異原性検出試験法を樹立することにある。意義は、有害化学物質の合理的規制を確立することによる産業振興への直接的貢献である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Nishihara K, Huang R, Zhao J, Shahane SA, Witt SK, Smith-Roe SL, Tice RR, Takeda S, Xia M. (2016) Identification of genotoxic compounds using isogenic DNA repair deficient DT40 cell lines on a quantitative high throughput screening platform. *Mutagenesis* 31 (1): 69-81.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度－32 年度
140,900 千円

【ホームページ等】

<http://rg4.rg.med.kyoto-u.ac.jp/>

【基盤研究(S)】

総合系 (環境学)



研究課題名 **ヌクレオチド除去修復におけるゲノム DNA 損傷認識の高次制御機構の解明**

神戸大学・バイオシグナル総合研究センター・教授

すがさわ かおる
菅澤 薫

研究課題番号：16H06307 研究者番号：70202124

研究分野：放射線・化学物質影響科学

キーワード：DNA 損傷認識、ヌクレオチド除去修復、色素性乾皮症

【研究の背景・目的】

生物の遺伝情報を担うゲノム DNA は、様々な内的・外的要因によって絶えず損傷を受けている。ヌクレオチド除去修復 (NER) は、紫外線や化学物質など、主に環境由来因子によって生じる DNA 損傷を取り除くことで、がんなどの様々な疾患を抑制する生体防御機構として働いている。

哺乳類細胞の NER においては、皮膚がんの好発を特徴とする色素性乾皮症の責任遺伝子産物として知られる XPC あるいは DDB2 を含むタンパク質複合体が損傷部位を認識し、DNA に結合することで修復反応が開始される。これらの「損傷認識因子」が試験管内で損傷 DNA と特異的に結合できることは証明されているが、細胞内において長大なゲノム DNA に発生した数少ない損傷を効率良く認識することを可能にしている分子機構の詳細については、未だに不明な点が多く残されている。

本研究では、XPC や DDB2 の細胞内動態及び相互作用因子に着目し、NER 反応の開始段階の高次制御に関わる新たな因子の同定及び作用機序の解明を通じて、種々の環境ストレスに臨機応変に対応した効率的なゲノム DNA の監視と遺伝情報の維持を可能にする分子基盤を理解することを目的とする。

【研究の方法】

本研究では、NER 反応の開始段階の制御に関わる新たな因子の同定とその作用機序の解明を目指し、3つのアプローチを統合的に駆使して研究を推進する。第一に、XPC や DDB2 を含むタンパク質複合体を細胞から単離・精製し、その構成成分を質量分析により網羅的に同定する。第二に、局所紫外線照射と生細胞イメージングを組み合わせた独自のシステムを用い、蛍光タンパク質を融合した XPC や DDB2 の損傷部位への集積過程に影響を与える siRNA や低分子化合物の探索を行う (図1)。第三に、ヌクレオソーム構造を取った損傷 DNA 基質と精製した NER

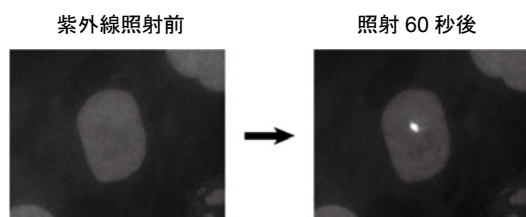


図1 局所紫外線照射部位への EGFP 融合 XPC の集積

タンパク質因子によって NER 反応を試験管内で再構成し、この反応を促進する活性を生化学的に同定する。

以上のアプローチによって取得した候補因子について、細胞レベルで過剰発現や発現抑制を行い、紫外線感受性や DNA 損傷修復速度の測定、損傷認識因子の動態等を解析することで NER の制御における機能を明らかにする。さらに無細胞 NER 反応系を用いてその機能を再現し、作用機序の分子レベルでの解明を目指す。

【期待される成果と意義】

DNA 損傷の認識は修復反応全体の律速となる重要なステップであり、細胞内においてこの過程の促進に関わる新たな分子機構を明らかにすることで、生物が持つ NER 活性の人為的賦活化、さらには紫外線や化学変異原に対する防護、がんなどの様々な疾患の予防に関して新たな方法論の開発につながることを期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Akita M, Tak YS, Shimura T, Matsumoto S, Okuda-Shimizu Y, Shimizu Y, Nishi R, Saitoh H, Iwai S, Mori T, Ikura T, Sakai W, Hanaoka F, Sugawara K: SUMOylation of xeroderma pigmentosum group C protein regulates DNA damage recognition during nucleotide excision repair. *Sci. Rep.* 5, 10984 (2015).
- Matsumoto S, Fischer ES, Yasuda T, Dohmae N, Iwai S, Mori T, Nishi R, Yoshino K, Sakai W, Hanaoka F, Thomä, NH, Sugawara K: Functional regulation of the DNA damage-recognition factor DDB2 by ubiquitination and interaction with xeroderma pigmentosum group C protein. *Nucleic Acids Res.* 43, 1700-1713 (2015).

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度
133,500 千円

【ホームページ等】

<http://www.research.kobe-u.ac.jp/brce-sugawara>

【基盤研究(S)】

総合系 (環境学)



研究課題名 環境学、医学の両方向からアレルギーの制圧・撲滅をめざす総合的、系統的研究

京都大学・大学院工学研究科・教授 たかの ひろひさ
高野 裕久

研究課題番号： 16H06308 研究者番号： 60281698

研究分野： 環境学

キーワード： アレルギー・喘息、環境、衛生、社会医学、免疫

【研究の背景・目的】

アレルギー（喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等）が激増し、その一因として環境汚染（物質）の果たす役割が注目されています。我々は、大気中微小粒子（PM_{2.5}）の代表であるディーゼル排気微粒子、プラスチック可塑剤等の化学物質、ナノ材料など、多数の環境汚染物質がアレルギーを悪化させることを報告してきました。環境汚染が広く蔓延する現代社会、アレルギーを制圧するためには、医学的対策のみならず、環境汚染物質対策（環境学的対策）が不可欠です。我々は、新たな国民病とも言える「アレルギー」を、医学、環境学の両方向から、総合的に制圧することに貢献したいと考えています。

【研究の方法】

個体、臓器・系統、細胞レベルの系統的研究により、環境汚染物質によるアレルギー（喘息、アトピー性皮膚炎等）悪化メカニズムを解析します。特に、生体・免疫応答の源流に位置する上皮細胞や抗原提示細胞、種々の免疫細胞に注目し、悪化の鍵を握る細胞及び細胞間相互作用と、それらで重要な役割を演ずる細胞内分子及び細胞表面分子、液性因子を同定します。なお、病変局所だけでなく、脳や骨髄における変化も解析します。一方、同定した細胞と分子を用いた簡易影響評価系によりスクリーニングした物質について、疾患モデルで悪化作用の存在を確認してゆく「アレルギー悪化影響評価システム」を構築します。これにより環境中のアレルギー悪化要因や物質を同定します。

【期待される成果と意義】

環境汚染物質によるアレルギー悪化メカニズムの本質・根源を、生体・免疫応答と細胞発生・分化の源流で初めて明らかにします。現実的・日常的な（環境汚染物質とアレルギーの）複合曝露の下に治療の標的となる分子を同定し、アレルギーの医学的制圧・対策に役立てます。一方、身の回りの環境汚染の影響評価を実践することにより、生活環境中のアレルギー増加・悪化要因や物質を同定し、その環境

学的制圧・対策に貢献することをめざします。

以上により、今や国民の数分の一が苦しむアレルギーを、医学、環境学の両方向から、総合的に制圧することに貢献したいと考えています（下図）。



【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Takano H, et al.: Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 36-42, 1997.
- ・ 高野裕久：シックハウス症候群，化学物質とアレルギー．*日本医事新報* 4742: 18-22, 2015.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度－32 年度
139,000 千円

【ホームページ等】

http://health.env.kyoto-u.ac.jp/environmental_health_division/index.html

【基盤研究(S)】

総合系 (複合領域)



研究課題名 浅海底地形学を基にした沿岸域の先進的学際研究 —三次元海底地形で開くパラダイム—

九州大学・大学院比較社会文化研究院・教授 **かん ひろのぶ**
菅 浩伸

研究課題番号：16H06309 研究者番号：20294390

研究分野：地理学

キーワード：海洋探査、地形、サンゴ礁、地図作成、環境

【研究の背景・目的】

沿岸浅海域は人の居住域に近いにもかかわらず科学的知見が驚くほど少ない。また、浅海底は氷期・間氷期で侵食・堆積作用を交互に受けながら地形がつけられる地域であるが、これまでの地形学で扱われることはほとんどなかった。

私の研究室では、H22～24年度科研費（基盤A）にてワイドバンドマルチビーム測深機を導入し、水深1～400mまでの海底地形を1～2mグリッドの高精度で可視化することに成功した。マルチビーム測深は、扇形に広がるビームで海底地形を広く三次元的に測る装置である。これまでに琉球列島久米島・石垣島・喜界島などで測深を実施し、世界的にも先駆的な浅海域の高精度地形情報を得ることに成功している。H25年度開始の科研費（基盤A）では、測深機に再度スキャンユニットを装備するなどの改良を加えながら測深調査を積み重ね、「浅海底地形学」を開拓するとともに、精密海底地形図を基に地質・生物・考古学などの学際研究を開始した。

【研究の方法】

本研究では新たに慣性GPSジャイロを装備に加えた最先端のマルチビーム測深機や空中・水中写真撮影とSfMによる図化等の手法を用いて、これまで地形図がなかった沿岸浅海域で精密地形図を作成する。その上で浅海底地形学を開拓し推し進めるとともに、自然科学諸分野から人文・社会科学に至る学際研究をすすめ、総合的環境理解へとつなげる。ここでは、地形学、地質学・堆積学、沿岸環境・防災、生物・環境保全、文化・人類・考古学の第一線の研究者がフィールド研究を基にした共同研究を重ね、新しい視点と領域を開拓する。

【期待される成果と意義】

我々の研究グループは一連の研究の中で、琉球列島石垣島名蔵湾にて大規模な沈水カルスト地形を発見した（図1 Kan *et al.* 2015）。これまで赤土汚染の激しい海域と認識されていた同湾が、汚染の少ない生物量豊かな海域であり、大規模なサンゴ群集が成立している

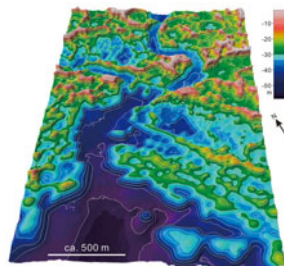


図1 石垣島名蔵湾の沈水カルスト地形

ことも発見した。人口約5万人の石垣島沿岸域でこのような未知の地形と大規模な生物群集が発見されたことは、人里に近い沿岸域であっても未だ科学的知見がきわめて少ないことを示している。

人口やインフラが集中する沿岸域（図2）は防災上重要な地域であるとともに、人による海域利用も盛んな地域である。このため直接の開発や陸域開発の影響が及びやすい。科学的探査・研究が急務である。我々の先駆的研究によって、社会の沿岸浅海域環境に対する評価を変化させ、新たなパラダイムを開くことにつながると期待する。

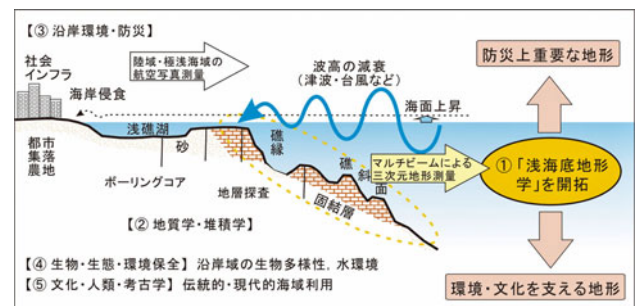


図2 本研究の構成

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Kan, H., Urata, K., Nagao, M., Hori, N., Fujita, K., Yokoyama, Y., Nakashima, Y., *et al.* (2015) Submerged karst landforms observed by multibeam bathymetric survey in Nagura Bay, Ishigaki Island, southwestern Japan. *Geomorphology*, 229, 112-124.
- ・Ono, R., Katagiri, C., Kan, H., Nagao, M., *et al.* (2016) Discovery of Iron Grapnel Anchors in Early Modern Ryukyu and Management of Underwater Cultural Heritages in Okinawa, Japan. *International Journal of Nautical Archaeology*, 45, 75-91.

【研究期間と研究経費】

平成28年度～32年度
126,600千円

【ホームページ等】

<http://www.scs.kyushu-u.ac.jp/kan>

【基盤研究(S)】

総合系 (複合領域)



研究課題名 海洋 GNSS ブイを用いた津波観測の高機能化と海底地殻変動連続観測への挑戦

東京大学・地震研究所・教授

かとう てるゆき
加藤 照之

研究課題番号：16H06310 研究者番号：80134633

研究分野：津波、地殻変動

キーワード：津波、海底地殻変動

【研究の背景・目的】

研究代表者を中心とする研究グループは GNSS ブイを用いた津波計の開発研究を実施してきたが、沿岸から 100 km 以上離れた海域での基礎的な実験が成功したことから、本研究においては GNSS ブイを用いた遠洋での高精度リアルタイム GNSS 津波計の実証実験を行うと共に新たに GNSS—音響システムを用いた海底地殻変動計測実験を実施し、これまで船舶による繰り返し観測となっていた海底地殻変動観測から、連続的な海底地殻変動計測への新たな展開を切り開き、日本列島の海溝沿いに発生するプレート間巨大地震に関して重要なプレート間固着及びスローイベント等の実態の解明に資する基礎技術を確立することを目的とする。さらに、GNSS ブイアレイを太平洋に構築すれば、大気遅延推定や電離層擾乱の研究にも資する総合的な防災技術として展開することが可能となろう。そのための基礎技術を習得することを目的とする。

【研究の方法】

実験場所は高知県の黒潮牧場ブイを借用して実施する。ブイに GNSS システムと音響送受装置及び関連する各種センサーと衛星通信用機材を、海底 3 か所に音響送受波装置を設置し、GNSS 及び音響を用いた計測を行う。データはブイ上で収録するほか、商用衛星を用いた伝送実験も実施する。

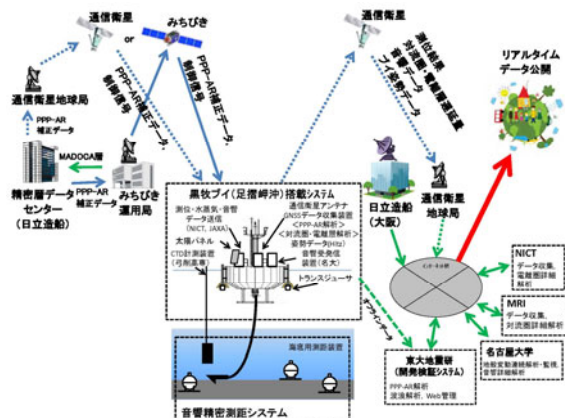


図 1 実験全体の詳細図

衛星通信に関しては欠測率の改善を、津波計測に関しては PPP-AR 解析手法の精度向上を図る。海底地殻変動は連続観測における新たな解析手法の開発と得られたデータの精度評価を行い、海底地殻変動が有意に抽出できていることを確認する。ブイデータから得られる可降水量と総電子数は精度評価を行い、海上でのデータ取得の有効性と既存の研究に対するインパクトを検証する。最後に、GNSS ブイアレイ展開の最終形とその実現に必要な衛星通信の仕様を作成する。

【期待される成果と意義】

海洋における津波・波浪の研究が格段に向上すると共に海底地殻変動の連続観測への道が開けることになる。また、将来は気象学・電離層研究など地球科学の基礎・応用研究において格段の進展が期待できると共に、津波の早期検知、海底地殻変動の連続監視、天気予報や豪雨予測の精度向上、電離層擾乱の通報による航空機の安全運航など、日本の防災力向上において実用上の意義は計り知れないと考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Terada, Y., T. Kato, T. Nagai, S. Koshimura, N. Imada, H. Sakaue, K. Tadokoro, Recent developments of GPS tsunami meter for a far offshore observations, in Proceedings of the IAG Symposium GENAH2014, vol. 145, 2015 (in press)
- ・ 加藤照之, GPS: 次の“夢”に向けて～「GPS 大学連合」の視点から～、測地学会誌, 59(3), 87-97, 2013.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度—32 年度
141,900 千円

【ホームページ等】

<http://www.tsunamigps.com/>



研究課題名 豪雨と暴風をもたらす台風の力学的・熱力学的・雲物
理学的構造の量的解析

名古屋大学・宇宙地球環境研究所・教授 つぼき かずひさ
坪木 和久

研究課題番号：16H06311 研究者番号：90222140

研究分野：社会・安全システム科学、自然災害科学・防災学

キーワード：気象災害、自然災害予測・分析・対策、台風、航空機観測

【研究の背景・目的】

台風に伴う暴風と大雨による災害は、風水害の上位のほとんどを占め、現在でも台風は災害の主要因となっています。2013年11月にフィリピンに上陸したスーパー台風ハイエンはその暴風とそれに伴う高潮により死者七千人を超える大災害をもたらしました。日本においても2015年の2つの台風に伴う鬼怒川の氾濫は記憶に新しいことです。地球温暖化に伴い台風の強度が増大することは多くの研究が示しており、日本においても台風リスクの増大が懸念されています。その一方で、台風の強度の推定値には大きな不確実性があり、強度予測の改善は世界の気象予報機関に共通の課題です。

実際、西部北太平洋の台風を監視する米国の合同台風警報センター(JTWC)と日本の気象庁の台風の強度推定値には大きな違いがあります。1987年に米軍による台風の航空機による台風の直接観測が終了し、現在は台風を直接観測する手段がないために、気象庁とJTWCでどちらの推定値がより台風強度の真値に近いのかを判断できないのが実情です。

そこで本研究では、台風の航空機観測により強度解析の高精度化を図り、海面フラックス観測と雲・エアロゾル粒子観測により未解明の物理過程の量的モデル化を行います。それらの結果を雲解像モデルに導入し台風の強度予測を格段に向上させ、台風に伴う暴風や豪雨による災害の軽減を目指します。

【研究の方法】

本研究では上記の問題を解決するために、図1に模式的に示すような航空機を用いた台風の直接観測を実施します。西に進む台風が北上に転じることが多く、また、非常に強い台風に発達することの多い、沖縄本島の南方海上から南西諸島の海域において、航空機からドロップゾンデを多数投下し、台風の強度推定の高精度化を図ります。ドロップゾンデの投下は台風の周辺と台風の予測に最も重要な位置で実施し、観測データを高解像度のシミュレーションモデルに取り込むことで台風の強度と進路の予測の高精度化を図ります。また、この観測とともに、台風の強度をコントロールする台風内部の構造とプロセスの量的観測を、降水レーダ、雲レーダ、顕微鏡を搭載した気球、エアロゾル観測、およびドローンなどを用いて実施します。これらの観測に基づき、台風の強度をコントロールする過程をモデル化し、シミュレーションモデルの高度化を図ります。

【期待される成果と意義】

航空機を用いた台風の直接観測は、台風強度の推定値と予測の不確実性という防災上の大きな問題に対するブレークスルーをもたらします。この研究により日本の台風に関する航空機観測の技術開発と高度化が行われます。台風の航空機観測と高解像度のシミュレーションモデルを組み合わせることで、台風の強度と進路の予測がより高精度になります。

将来、スーパー台風ハイエンのような非常に強い台風の上陸が予想されたとき、その大きなコストに見合う台風の高精度の強度推定とそれに基づく予測(強度と進路)に寄与する成果が得られます。また、地球温暖化に伴う台風の変化を推定する上で必要な精度のデータを得ることができるようになります。この研究は将来に渡る長期的な台風の航空機観測への大きな第1ステップとなり、強度・進路の予測精度向上により、台風災害の軽減に大きく貢献します。

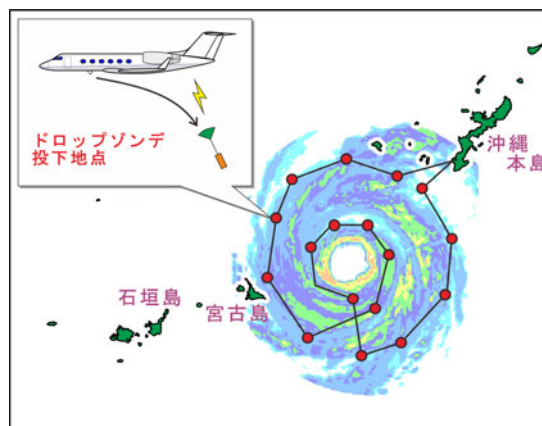


図1 航空機による台風の観測の模式図。図中の丸印はドロップゾンデの投下地点。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Tsuboki, K., M. K. Yoshioka, T. Shinoda, M. Kato, S. Kanada, and A. Kitoh (2015), Future increase of supertyphoon intensity associated with climate change, *Geophys. Res. Lett.*, **42**, 646–652, doi:10.1002/2014GL061793.

【研究期間と研究経費】

平成28年度–32年度
136,600千円

【ホームページ等】

http://www.rain.hyarc.nagoya-u.ac.jp/~tsuboki/kibanS/index_kibanS_jpn.html

研究課題名 シグナル因子と三次元構造材料を統合する「四次元足場システム」の創製



東京大学・大学院工学系研究科 (医学系兼任)・教授

てい ゆういち
鄭 雄一

研究課題番号: 16H06312 研究者番号: 30345053

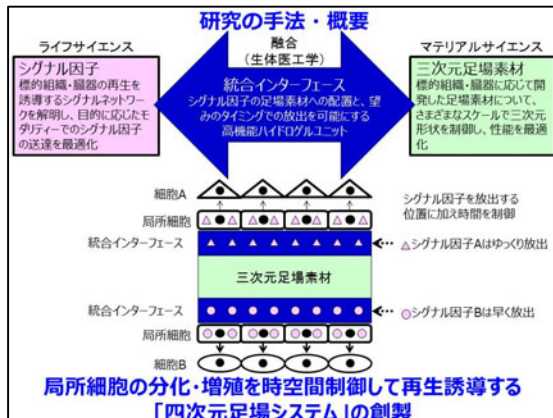
研究分野: 複合領域

キーワード: 再生医工学

【研究の背景・目的】

近年の幹細胞生物学の進歩により、組織・臓器再生のシグナルネットワークは急速に解明されつつあり、シグナル因子を標的細胞に送達する方法も開発が進んでいる。また、三次元プリンターの登場で、足場素材の三次元形状制御技術が急速に発展している。しかし、これらの要素単独では臨床的な再生を実現するには不十分であり、両者を統合するインターフェースとなるユニットの開発が不可欠である。

本研究では、シグナル因子を保持して足場素材への空間的配置を可能にし、かつ、望みの時間に分解してシグナル因子を標的細胞に最適タイミングで届けることができる高機能ハイドロゲルユニットを開発し、シグナル因子と足場素材を統合することで、局所細胞の分化・増殖を時空間制御し、効率的な再生誘導を行う「四次元足場システム」を新たに創製する。



【研究の方法】

第1に、骨・軟骨再生を誘導するシグナルネットワークと、目的に応じたモダリティーでのシグナル因子の送達を最適化する。第2に、骨・軟骨用足場素材について、様々なスケールで三次元形状を制御し、性能を最適化する。第3に、これまで研究開発してきたハイドロゲルの設計・製造方法に基づき、シグナル因子と足場素材の統合インターフェースとして要求される: ①水中での膨潤制御、②水中での力学的強度保持、③網目サイズの制御、④網目サイズの制御と協調した分解性制御、⑤生体適合性という5つの要求特性の全てを満たす高機能ハイドロゲルユニットを新規開発し、細胞の分化・増殖の時空間制御を可能にする「四次元足場システム」を試作する。第4に、試作した四次元足場システムを骨・軟骨欠損動物モデルに埋植し、その機能を検証する

とともに、再生メカニズムの詳細な解析を行う。

【期待される成果と意義】

足場素材の三次元形状制御技術、骨・軟骨再生誘導のためのシグナルネットワークとシグナル因子送達法に関する知見・技術を、高機能ハイドロゲルユニットをインターフェースとして用いて統合することで四次元足場システムを新たに創製する。シグナル因子を放出する三次元的な位置のみならず、時間的要素までも制御することで、局所細胞の分化・増殖を精密に制御する基盤科学技術を構築する。さらに、ゲノムワイド解析を用いて、本法による再生メカニズムを分子生物学・エピゲノムの観点から検証し、従来にはない切り口で、足場材料と生体とのインターフェースで起こる現象に迫り、実用化への有効性と安全性を保障するゲノムレベルの分子基盤も得る。

高機能ハイドロゲルユニットを用いて、足場素材とシグナル因子を統合する四次元足場システムを創製し、骨・軟骨再生で proof of concept を示す計画であるが、このような材料は、他臓器での再生はもちろん、再生に限らず様々な疾患の予防・診断・治療においても、汎用性のある時空間制御の基盤科学技術とな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】

Kondo S, Sakai S, Chung U, 他. Reliable hydrogel with mechanical 'fuse link' in an aqueous environment. *Adv Mater* 27:7407-7411, 2015.

Kanke K, Ohba S, Chung U, 他. Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into osteoblasts using four small molecules under serum-free and feeder-free condition. *Stem Cell Rep* 2:751-760, 2014.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度
126,600 千円

【ホームページ等】

<http://www.tetrapod.t.u-tokyo.ac.jp/>
tei@tetrapod.t.u-tokyo.ac.jp

【基盤研究(S)】

総合系（複合領域）



研究課題名 ナノゲルハイブリッド材料の創製と医療応用

京都大学・大学院工学研究科・教授

あきよし かずなり
秋吉 一成

研究課題番号：16H06313 研究者番号：90201285

研究分野：複合領域

キーワード：ナノバイオ材料

【研究の背景・目的】

先進医療の進展には、近年注目されているバイオ医薬品（抗体、サイトカイン、核酸、エクソソームなど）を安定に送達、徐放しえる新規バイオマテリアルの開発が不可欠となっている。本研究では、バイオ医薬品のための新規ナノゲル設計とナノゲルを構成単位（テクトン）とするナノゲルテクトニクス（ナノゲル基盤構築法）の手法を確立、発展させる。さらに、機能性ナノゲルをハイブリッド化因子として、生体高分子、無機・金属材料さらに細胞外ベシクル（エクソソーム）、細胞などのバイオ材料と融合することにより、ナノからマクロレベルまで構造制御された階層的ナノハイブリッド材料を開発し、DDSや再生医療での利用を図る。このナノゲル基盤技術は、構造と機能が合理的に制御されたハイブリッドゲル材料の新しい製造法を提供し、空間的、時間的応答性制御可能な新規バイオマテリアルの開発が期待される。

【研究の方法】

近年注目されているタンパク質、核酸、細胞外ベシクルなどのバイオ医薬品に対するデリバリーシステムや再生医療用徐放システム開発において、機能性糖鎖ナノゲル(3D グルカン)を基盤としてボトムアップ的に構築する新しい手法（ナノゲルテクトニクス）を確立し、がん免疫療法や再生医療への応用展開を行う。具体的には、1) 新規機能性ナノゲルの設計とナノゲルテクトニック材料の開発：新規糖鎖マテリアルの設計とナノゲル化による機能評価、2) 新規ナノゲルハイブリッドの構築と DDS、再生医療応用：開発する新規ナノゲル、ナノゲルテクトニック材料（ポーラスゲル・マイクロスフェア・ファイバー）とタンパク質、核酸、無機・金属微粒子、さらに細胞外ベシクルとのハイブリッド化と機能評価とバイオ医療応用、3) がん免疫療法のためのナノゲル基盤材料開発：抗原やアジュバントデリバリーに優れた新規ナノゲルの開発、および、がん微小環境を制御しえるナノゲル/エクソソームハイブリッドの開発を行い、新規がん免疫療法応用を図る。

【期待される成果と意義】

ナノゲルをビルディングブロックとして、有機、無機、金属、さらに細胞外ベシクルを含むバイオ材料との融合、複合化により、階層的な新規ハイブリッドバイオマテリアルを設計するという“ナノゲルハイブリッド工学”と呼べる新しい研究領域を開拓

しえる。ナノ構造を制御したゲルや機能性界面を構築するための新しい戦略であり、新規ゲルマテリアルを設計する新しい手法である。また、独自に開発した自己組織化ナノゲルによる、タンパク質を凝集させることなく取り込み、活性を保持した形で放出しえるという分子シャペロン機能は、バイオ医薬品分野にブレイクスルーをもたらす重要な概念であり、がん治療や再生医療でのゲルバイオマテリアル応用を大きく進展させることが期待される。

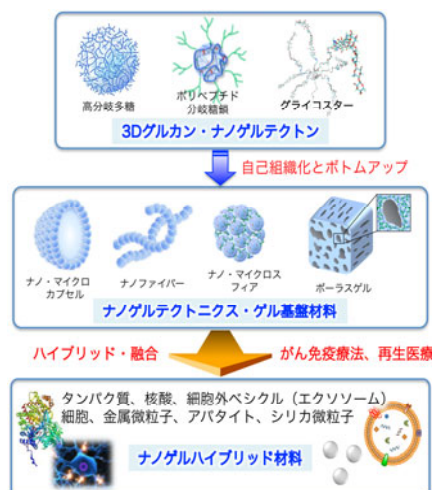


図1 ナノゲルハイブリッド材料の創製と医療応用

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tahara Y, Mukai S, Sawada S, Sasaki Y, Akiyoshi K, Nanocarrier-integrated microspheres: Nanogel tectonic engineering for advanced drug delivery systems, *Advanced Materials*, 27, 5080-5088(2015)
- Hashimoto Y, Mukai S, Sawada S, Sasaki Y, Akiyoshi K, Nanogel tectonic porous gel loading biologics, nanocarriers and sells for advanced scaffold, *Biomaterials*, 37, 107-115(2015)

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度－32 年度
133,100 千円

【ホームページ等】

<http://www.akiyoshi-lab.jp>

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 広範囲な生体内部位にウイルス並に感染する汎用型ネオ・パイオナノカプセルの創製

大阪大学・産業科学研究所・教授

くろだ しゅんいち
黒田 俊一

研究課題番号：16H06314 研究者番号：60263406

研究分野：薬物送達学

キーワード：ナノメディシン、ウイルス、全自動1細胞解析単離装置

【研究の背景・目的】

現在の薬物送達ナノキャリア(化成品)の中で、①標的化能、②ステルス能、③細胞質内侵入能の3機能を併せ持つものは少ない。我々は、天然ナノキャリアであるB型肝炎ウイルス(HBV)に着目し、外皮Lタンパク質粒子(パイオナノカプセル;BNC)の外周に上記3機能ドメインがコンパクトに存在して協調し、HBVの高度なヒト肝臓特異的感染を実現することを示した。一方、BNCの臨床応用を考えた場合、BNCが生物製剤と化成品のハイブリッドであるためGMP基準で製造するのは、国内外の大手製薬会社でも手間とコストの面で困難であった。そこで、「BNCと同等の上記3機能を有する化成品のナノキャリア(Neo-BNC)の創製」を目標とし、Lタンパク質内の3機能ドメインを同定した(図1)。

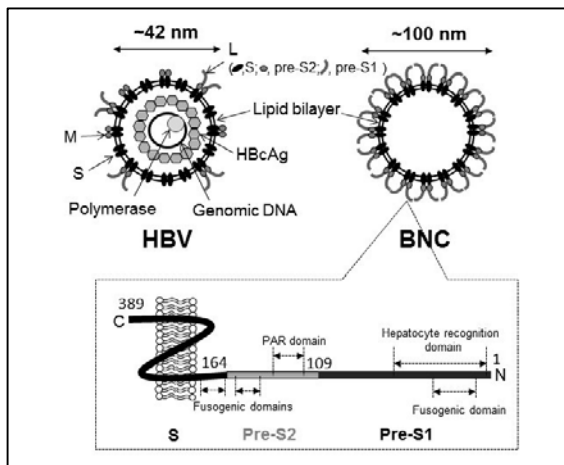


図1 HBVとBNC、同定された機能ドメイン

本研究では、様々な組織を標的化するaffibodyを全自動1細胞解析単離装置(独自開発)で創出し、②と③の機能ドメインの作動機構を解明してペプチドで再構成し、生体分子整列提示技術(独自開発)により既存ナノキャリア表層に提示して、「In vivo投与可能な能動的標的化能を有する高効率な汎用型細胞質内送達Neo-BNC」を創製する。

【研究の方法】

初年度にステルス化及び細胞質内侵入ドメインをペプチド化してリポソーム表面に再構築し、確立済のin vitro及びin vivoアッセイにより機能発現に必

要十分な領域を決定し最適化する。また同時に、全自動1細胞解析単離装置により種々組織(ガン組織含む)に対するaffibodyをハイスループット選抜する。2年度以降は、ステルス化及び細胞質内侵入機能ドメインの作動機構を解明する。また、超高速AFMで観察しながら、ナノ粒子表面での精密整列化提示技術により、各分子を既存ナノキャリア上に提示して、上記3機能をBNC以上に発現させ、in vivo投与可能な極めて高い能動的標的化能、高分子を用いないステルス能、強力な細胞質内送達能を兼ね備えた汎用型Neo-BNC」を創製する。

【期待される成果と意義】

我々は平成24年に「天然ナノキャリアであるウイルスから学ぶ」を提唱して以来、HBVの上記3機能を解析してきた。同時にヒト感染性ウイルス(約10種類)についても解析したが、HBVの様に1分子(Lタンパク質)中に3機能がコンパクトに収納されている例はなかった。現在多数のナノキャリアで個々の機能に関する研究は多いが、本構想と同様な総合的研究は他に無いことから、独創性は極めて高く、未来医療を支えるナノメディシンに与えるインパクトは大きく、特に現行RNA医薬が抱える問題を解決できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nanoparticles for the Delivery of Genes and Drugs to Human Hepatocytes. Yamada T, *et al.*, *Nature Biotechnol.* **21** (2003) 885-890.
- Development of a Virus-mimicking Nanocarrier for Drug Delivery Systems: The bio-nanocapsule. Somiya M, and Kuroda S. *Adv. Drug Delivery Rev.* **95** (2015) 77-89.

【研究期間と研究経費】

平成28年度-32年度
139,100千円

【ホームページ等】

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/smb/skuroda@sanken.osaka-u.ac.jp>

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 生体モデル膜における脂質分子の動的配座とドメイン構造

大阪大学・大学院理学研究科・教授 **むらた みちお**
村田 道雄

研究課題番号：16H06315 研究者番号：40183652

研究分野：複合領域

キーワード：動的配座、ドメイン構造、脂質二重膜、スフィンゴミエリン、脂質ラフト

【研究の背景・目的】

生体モデル膜における脂質分子の動的配座とドメイン構造：生命現象を支える生体膜は分子量 800 程度の小さな脂質分子が水中で形成する平面状の分子会合体を主体とする。生命科学のフロンティアと云える細胞膜の機能について、今までは膜タンパク質についての研究が主流であったが、最近、膜脂質抜きでは議論ができないことが分かってきた。本基盤研究 S では、生体膜を構造生物学の土俵に乗せるために、細胞膜上に形成されるドメイン形成の分子機構を原子分解能で解明することを目指す。具体的には、各種同位体で位置特異的に標識した膜脂質を化学合成して固体 NMR を測定することによって、膜脂質アルキル鎖の立体配座、脂質分子によるナノクラスター形成に関わる分子間相互作用および膜タンパク質の周辺脂質について立体配座を解明し、これら脂質同士、脂質-タンパク質系の動態についても直接の実験データを得て、計算科学的手法とともに脂質分子の動的実像の解明を目指す。

【研究の方法】

- ラフト系におけるスフィンゴミエリン(SM)分子の立体配座：脂質分子の立体配座と分子間相互作用研究の過程でわれわれが開発した方法論を用いて、SM アシル鎖の立体配座とコレステロール(Cho)の配向決定法を確立する。SM の 4/5 位、16/17 位に重水素/炭素-13 を置換した脂肪酸を合成し、Lo ドメインにおける立体配座の変化を調べる。磁気双極子相互作用は REDOR を用いて測定し、温度、Chol および Ld 脂質(DOPC)のモル比を変えて、立体配座変化と膜物性の相関を調べる。NMR 解析において、サポニンアグリコンと Cho を比較することによって Cho のオーダー効果を担う構造的要因を解明する。
- 原子分解能におけるラフト系における脂質分子の分子間相互作用：固体 NMR による SM の分子内磁気双極子相互作用の測定において、 ^{13}C - ^{15}N 結合が大きな緩和を誘発することを見出した。この緩和過程を定量的に解析することができれば、従来の方法では正確に測定するのが困難であった回転相関時間を高い精度で求めることができる。実験的に求めたドメイン当たりの平均分子数や回転相関時間はシミュレーションによって求めた値と比較する。
- 膜タンパク質との相互作用における周辺脂質の立

体配座：膜タンパク質と周辺脂質についてはバクテリオロドプシン(bR)をモデルタンパク質として用いて研究を進めてきたが、この過程で確立した生体モデル膜における NMR 測定技術を利用して、膜タンパク質の存在下、効率的に周辺脂質の立体配座と運動性を評価する手法を確立する。具体的には、前項で求めた膜脂質の立体配座と分子間相互作用が、bR などの膜タンパク質の有無により、また、膜の水和度を変えた時にどのように変化するかを、標識脂質(SM, Chol, 標識フォスファチジルクリセロール)を用いて固体 NMR によって精査する。

【期待される成果と意義】

脂質ラフトには、タンパク質が選択的に集合し、細胞内外のシグナル伝達における重要な働きを担っているが、細胞膜に脂質ドメインが形成される分子機構やタンパク質と周辺脂質の相互作用については不明な点が多い。本研究によって、これら脂質の構造と機能を構造生物学的に解明することができれば、創薬に重要な膜タンパク質の理解が深まり、さらに、生体膜の分子基盤の理解が促進される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nakagawa, Y., Umegawa, Y., Tsuchikawa, H., Hanashima, S., 他 4 名, Murata, M. Structure of bimolecular complex between amphotericin B and ergosterol in membrane is stabilized by face-to-face Van der Waals interaction with their rigid cyclic cores. *Biochemistry* (2016). Published online.
- Matsumori, N., Yamaguchi, T., Maeta, Y. and Murata, M. Orientation and order of the amide group of sphingomyelin in lipid bilayers determined using solid-state NMR *Biophys. J.* 108(12), 2816-2824 (2015).

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度
140,600 千円

【ホームページ等】

<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/murata/murata@chem.sci.osaka-u.ac.jp>

【基盤研究(S)】

総合系 (複合領域)



研究課題名 自閉症の生物学的統合研究

理化学研究所・脳科学総合研究センター・シニアチームリーダー

たくみ とおる
内匠 透

研究課題番号：16H06316 研究者番号：00222092

研究分野：基盤・社会脳科学

キーワード：自閉症、コピー数多型、細胞モデル、神経回路、脳腸関連

【研究の背景・目的】

先進国、とりわけ日本の現代社会の最大の問題は少子化である。子どもの健全な発達が必須の社会状況にもかかわらず、自閉症をはじめとする発達障害は増え続け、米国の最新の報告では自閉スペクトラム症 (ASD, autism spectrum disorder) の発症は68人に1人という驚くべき数字がでていいる。我が国の自閉症研究は、これまで「障害児にどのように立ち向かうか」という(教育)心理学的な研究が中心であった。一方、欧米特に米国においては、自閉症の生物学的研究が進み、今や自閉症研究は精神疾患研究をリードする分野となっている。

我々がこれまで解析に取り組んできた自閉症モデルマウスは、コピー数多型 (CNV, copy number variation) の最初のケースである。CNVはゲノム上のキロベース (Kb) からメガベース (Mb) の長さの重複、欠失等を表すが、自閉症を含む精神疾患の他、癌等の様々な疾患の原因として知られるようになった。自閉症に関連する CNV は今や百を超えるゲノム領域が報告され、我々のバイオインフォマティクス解析からもすべての染色体上にマップされる。研究の第1の方向性として、網羅的な臨床例をカバーする自閉症細胞モデル (Autism in a dish) による細胞・シナプスレベルの研究、第2に、回路遺伝学をはじめとする最新の脳科学技術を駆使したマウスの回路・行動レベルの研究、第3に自閉症患者では胃腸障害が頻繁にみられるという観点から腸内細菌叢 (フローラ) を含む脳腸関連に注目した環境要因レベルの研究を考案した。

【研究の方法】

本研究では、[細胞・シナプス]我々が独自に開発した次世代染色体工学を用いて、これまで臨床報告された自閉症 CNV の網羅的胚性幹 (ES, embryonic stem) 細胞モデル (自閉症細胞モデル) を構築し、神経 (グリア) 細胞・シナプスレベルでの表現型スクリーニングを行うとともに、トランスクリプトーム解析を行う事によりマーカー遺伝子の探索を行う。

[回路・行動]バーチャルリアリティー (VR) システムを利用した社会性相互作用の神経活動の解析や in vivo 社会行動下での神経活動リアルタイムイメージング等、最新の脳科学的手法を用いて、マウスにおける社会性に関わる神経活動及びその回路の神経基盤を明らかにする。[環境要因]腸内フローラの解析、腸内細菌由来代謝物による脳内障害機構や自律神経系による制御機構の解明等、脳発達障害における脳腸関連の関与を明らかにする。

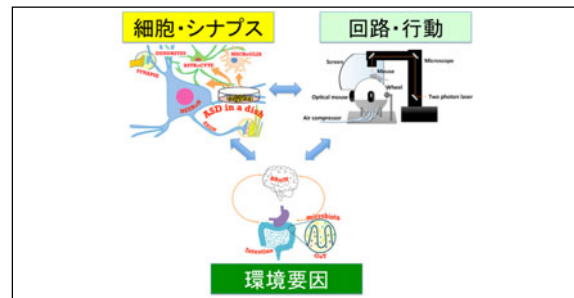


図1 自閉症研究

【期待される成果と意義】

細胞、回路、行動、環境それぞれの研究において先端技術を投入する事によりそれぞれ興味深い成果が期待されるが、本研究のもっとも重要なポイントはそれらが総花的になるのではなく、同じ研究室内で、成果を3つのレベルで相互理解し、かつ個体として統合的に解釈していく環境を作る事である。この複雑系を統合的に理解する事により、自閉症の病態理解ひいては正常な社会脳発達の原理に迫る事が出来ると考えている。

自閉症の生物学的研究として、本成果は新規診断・治療法開発への基盤は勿論、正常の社会脳発達の理解に貢献する事が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nakatani, J., et al. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell* 137, 1235-1246, 2009.
- Isshiki, M., et al. Enhanced synapse remodeling as a common phenotype in mouse models of autism. *Nat. Commun.* 5, 4742, 2014.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度
139,200 千円

【ホームページ等】

<http://takumi.brain.riken.jp>

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 社会的闘争を制御する神経回路機構

理化学研究所・脳科学総合研究センター・
副センター長／シニアチームリーダー

おかもと ひとし
岡本 仁

研究課題番号：16H06317 研究者番号：40183769

研究分野：基盤・社会脳科学

キーワード：社会的闘争、手綱核、ゼブラフィッシュ、マウス、脚間核

【研究の背景・目的】

全ての脊椎動物は、より大きい縄張りや、よりよい生殖パートナー等を巡って、同種同士で闘う。このような社会的闘争は、相手の抹殺によってではなく、戦いの当事者のどちらかが降参して、当事者同士がお互いの優劣関係を受け入れたときに終息する。これまで、このような社会的闘争の終息がどのように制御されているのかは、全く分かっていなかった。我々はこれまでの研究から、脳の手綱核から脚間核へと繋がる隣接し合った二つの神経回路が、動物種を越えてこの過程に深く関わっているという手掛りを得た。本研究では、この発見を発展させて、脊椎動物の社会的闘争での優劣決定の仕組みを明らかにする。

【研究の方法】

本研究では、ゼブラフィッシュの背側手綱核の外側亜核と内側亜核とが、マウスの内側手綱核の背側亜核と腹側亜核に進化的に相同であることを利用して、両方のモデル動物を並行して利用する。我々が独自に開発した技術も含む、個体レベルでの遺伝子操作技術、光遺伝学技術、神経細胞活動イメージング技術を駆使して、手綱核・脚間核経路と、その入出力経路の機能を明らかにすることによって、社会的闘争の制御機構を明らかにする。

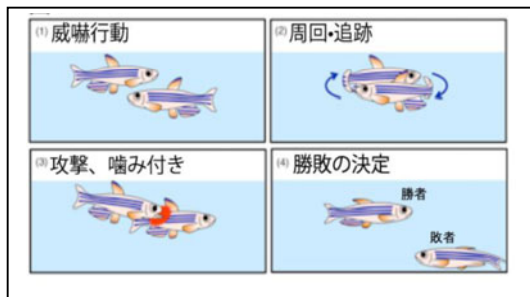


図1 ゼブラフィッシュの社会的上下関係を決めるための闘争

【期待される成果と意義】

闘争による社会的上下関係の決定は、動物だけでな

く人間にも見られる過程である。

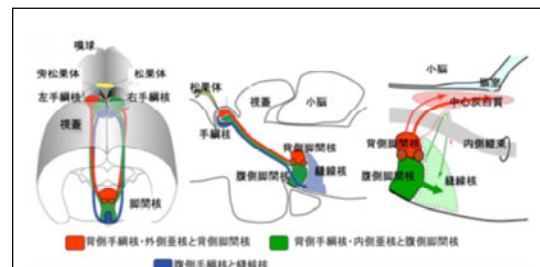


図2 ゼブラフィッシュの脳での、手綱核からの神経出力経路

また、敗者が、敗北の記憶によって敗者となり続けるという現象は、人間の社会的振る舞いでも共通してみられる。このような行動の脳科学的解明は、極めて社会的影響が大きいと言える。

また、社会的引きこもり等の治療などにも、研究の結果は利用される可能性が高い。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・Chou M, Amo R, Kinoshita M, and Okamoto H et al. (2016) Social conflict resolution regulated by two dorsal habenular subregions in zebrafish. *Science* 352:87-90

・Amo R, Fredes F, Kinoshita M, and Okamoto H et al. (2014) The habenulo-raphé serotonergic circuit encodes an aversive expectation value essential for adaptive active avoidance of danger. *Neuron*, 84:1034-1048.

・Agetsuma M, Aizawa H, and Okamoto H. et al. (2010) The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. *Nat Neurosci*. 13:1354-1356.

【研究期間と研究経費】

平成28年度－32年度
142,900千円

【ホームページ等】

<http://www.brain.riken.jp/jp/faculty/details/37>