

未来開拓学術研究推進事業

- Research for the Future Program -
(平成10年度開始分)

研究プロジェクト成果概要

独立行政法人日本学術振興会

目 次

	ページ
【理工領域】 (4研究推進委員会、6研究プロジェクト)	1
(1) 革新的未来型エネルギー生成・変換の方式、材料、システム化	3
(2) エネルギー利用の効率化と環境影響低減化	7
(3) 計算科学	11
(4) 光科学	15
【生命科学領域】 (2研究推進委員会、6研究プロジェクト)	23
(1) 成人病 - 遺伝素因と環境因子の解明	25
(2) 遺伝子発現制御ネットワーク	31
【複合領域】 (4研究推進委員会、8研究プロジェクト)	41
(1) 生体の計測と制御	43
(2) 環境負荷の影響評価と軽減	47
(3) アジア地域の環境保全	51
(4) 電子社会システム	57
【総合研究連絡会議関係】 (5研究プロジェクト)	67
【プロジェクトリーダー氏名索引】	167

【理工領域】

1. 革新的未来型エネルギー生成・変換の方式、材料、システム化

(1) 評価対象研究推進委員会：

「革新的未来型エネルギー生成・変換の方式、材料、システム化」研究推進委員会

(委員長) 棚澤 一郎 日本大学工学部教授
岡 芳明 東京大学大学院工学系研究科教授
木村 逸郎 (株)原子力安全システム研究所技術システム研究所長
齋藤 忠 東京農工大学工学部教授
中塚 勝人 東北大学副総長
柳父 悟 東京電機大学工学部教授

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	極限放射線環境下での材料挙動のモデリングと新材料開発のための基盤的研究	勝村 庸介 (東京大学大学院工学系研究科附属原子力工学研究施設教授)

極限放射線環境下での材料挙動のモデリングと 新材料開発のため基盤的研究

Basic Research on the Development of New Materials Used under Strong Radiation Fields

プロジェクトリーダー

勝村 庸介 東京大学大学院工学系研究科附属原子力工学研究施設・教授



1. 研究目的

10年前に世界に先駆け東大グループが提案した超臨界圧水冷却原子炉は超臨界水(>374°C, >22.1MPa)を冷却材として使用するため、稼働温度が上がり、現行の軽水炉の三割も高い44%程度のエネルギー効率が見込め、現行炉より簡単な構造を持ち、かつ小型化で、さらに超臨界火力発電所の機器が共通に使用できること、現在の技術の延長上にある等の利点があり、経済的な原子炉と期待されている。その実現には様々の技術的課題を解決する必要がある。このうち我々の得意の分野の課題を取り上げ、基礎科学的なアプローチによりその技術基盤を整備することを目的とした。(1)量子レベルモデル開発による耐環境性材料評価と設計(関村直人)、(2)高温高压下流体の伝熱劣化現象模擬実験と数値シミュレーション(班目春樹、岡本孝司、越塚誠一)、(3)高温高压水放射線反応と水化学(勝村庸介)、(4)極限環境下計測材料の劣化機構の解明と耐劣化特性評価(高橋浩之)、の四つの項目で行った。

2. 研究成果概要

量子化学モデルを用いた耐腐食性合金材料開発：[1], [2]

高温腐食環境下での材料の原子レベルでの腐食挙動をその場観察できる実験装置構築を行い、

それを用いた観察データに基づき、分子動力学などの手法によるモデル化を進め、耐腐食性新材料の開発設計手法の確率のための基礎的研究を実施した。超高純度シリコンの表面第1層原子の放射線損傷の定量的評価と表面原子サイトによる欠陥形成過程を調べた。シミュレーションの対象として(1)点欠陥形成効率評価、(2)材料変形挙動評価、(3)放射線環境下材料特性変化のモデリングと線量率効果を検討した。

高温高压下流体の伝熱劣化現象模擬実験と数値シミュレーション：[3], [4]

二酸化炭素を疑似臨界点近傍温度にして、矩形流路を垂直上昇させながら片面加熱する強制対流熱伝達の条件にし、シャドウグラフ及びシュリーレン干渉系により流路内の密度分布を光強度分布画像として取得した。この画像は、世界でも初めての流動可視化画像である。画像解析を行うことで、過渡変動流速分布を計測し、その速度分布を明らかにした。さらに、超臨界圧二酸化炭素の疑似臨界点近傍における強制対流熱伝達時の流れ構造を可視化することにより、熱流束がある一定の大きさから、比較的大きな構造(幅約1.5mm、高さ約2.5mm)を持つ流体塊が超臨界状態でも発生することがわかった(図1)。

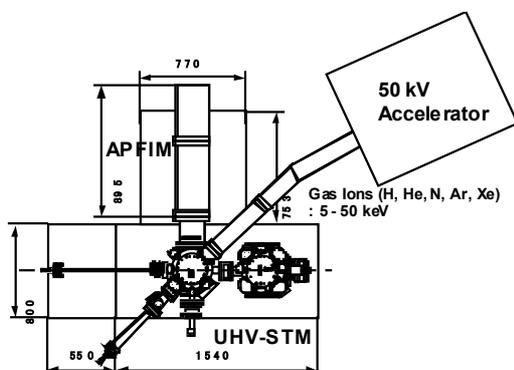


図2 構築した50 kVのイオン加速器を結合したトンネル顕微鏡システム

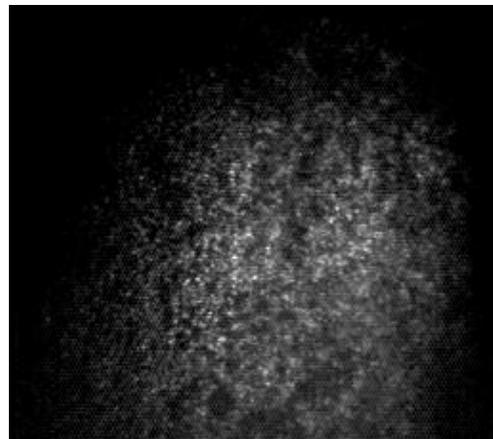


図1 超臨界状態シュリーレン画像 P=9MPa, T=42C, q=210kW/m² 高温、低密度の熱流体塊

超臨界圧水熱流動の r-z 2 次元数値シミュレーションコードを開発した。蒸気表を組込むことで超臨界圧水の激しい物性変化に対応することが可能になり、超臨界圧水では伝熱劣化現象を適用範囲に含んでいることも大きな利点である。超臨界圧軽水冷却炉の設計研究に適用しやすい式の中に壁温を用いない熱伝達相関式を導びき、グリッドスペーサによる伝熱向上のシミュレーションを行った。

高温高压水放射線反応と水化学：[5], [6]

超臨界水の放射線化学研究が全く行われていなかったことから、実験手法を確立し、これを用いて超臨界水の放射線化学反応の特徴を明確にした。(1) 水和電子の観測(図3)、(2) SCN⁻ 水溶液系の高温水、超臨界水中の観測、(3) HCO₃⁻、CO₃²⁻ 水溶液(4) 銀原子、銀の二量体イオンのスペクトル変化、(5) ベンゾフェノン水溶液中の放射線反応、(6) 高温水中の水分解 G 値の評価、(7) γ線ラジオリシス、等の実験を実施した。

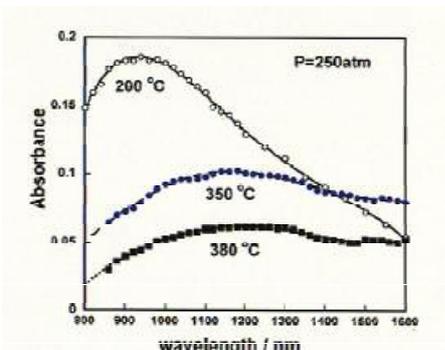


図3 水和電子吸収スペクトルの温度変化(250 気圧)

極限環境下計測材料の劣化機構の解明と耐劣化特性評価：[7], [8]

超伝導体の転移領域を利用した温度計と熱的なフィードバックを組み合わせた次世代型の X 線マイクロカロリメータの X 線検出技術を開発し、優れたエネルギー分解能と高計数率の両方を実現した。

イリジウム(Ir)と金(Au)を用いた超伝導近接二重層による超伝導転移端 X 線マイクロカロリメータを開発した。超伝導転移温度 $T_c=110\text{mK}$ 、温度感度 $\alpha>300$ の良好な特性を持つ。⁵⁵Fe X 線源から $K\alpha$ 線を拡大し、エネルギー分解能 $9.4 \pm 0.5\text{eV}$ が得られ、応答時定数は $34\mu\text{sec}$ であり良好な分解能と比較的高速な時定数の達成を確認した。

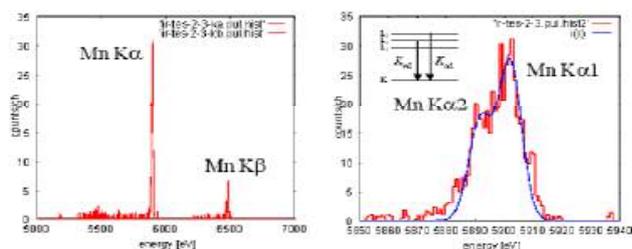


図4 ⁵⁵Fe X 線源からの Mn $K\alpha$ 、 $K\beta$ の各輝線(図左)。右図は K 線中の $K\alpha$ の微細構造

3. 結論

- (1) 新たに開発したイオン加速器結合型トンネル顕微鏡を構築し、放射線損傷のその場観察を可能にした。また、照射環境における材料特性変化モデル開発を行い、様々な時間・空間レベルの材料挙動計算機シミュレーションを組み合わせたマルチスケールモデリングを実現した。
- (2) 超臨界圧二酸化炭素の疑似臨界点近傍における強制対流熱伝達時の流れ構造を可視化した。構造を持つ流体塊が超臨界状態でも発生することがわかった。画像処理を行うことで 2 次元流速分布を定量的に取得できた。
- (3) 超臨界水中の水和電子の存在を世界で初めて確認するとともに、スペクトルの圧力依存性を見出した。各種ラジカルの吸収スペクトルの大きな温度依存性の観測し、ラジカルの種類に依存する事が分かった。超臨界水中の水分解 G 値の評価から、著しい圧力依存性を見出した。
- (4) 日本で初めて超伝導転移型マイクロカロリメータによる蛍光 X 線分析を行ない、高分解能特性について実証的な結果を得ることが出来た。

4. 主な発表論文

- (1) N. Sekimura, Y. Shirao, H. Yamaguchi, S. Yonamine and Y. Arai, "Defect Cluster Formation in Vanadium Irradiated with Heavy Ions", *Journal of Nuclear Materials* **271&272** 63-67 (1999).
- (2) N. Sekimura, T. Morioka and K. Morishita, "Modeling of Cascade Damage Interactions by Monte-Carlo Method", *Journal of Nuclear Materials*, **283-287** 758-762 (2000).
- (3) K. Okamoto, J. Ota, K. Sakurai and H. Madarame, "Transient velocity distributions for the supercritical carbon dioxide forced convection", *J. Nuclear Science and Technology*, (Submitted).
- (4) K. Kitoh, S. Koshizuka and Y. Oka, "Refinement of Transient Criteria and Safety Analysis for a High-temperature Reactor Cooled by Supercritical Water," *Nucl. Technol.*, **135**, 252-264 (2001).
- (5) G. Wu, Y. Katsumura, Y. Muroya, X. Li and Y. Terada, "Hydrated Electron in Supercritical and Supercritical Water: A pulse radiolysis study", *Chem. Phys. Lett.*, **325**, 531-536 (2000).
- (6) M. Mostafavi, M. Lin, G. Wu, Y. Katsumura, Y. Muroya, "Pulse Radiolysis Study of Absorption Spectra of Ag⁰ and Ag₂⁺ in Water from Room Temperature up to 380 °C", *J. Phys. Chem. A*, **106**, 3123-3127 (2002).
- (7) D. Fukuda, H. Takahashi, M. Ohno, M. Nakazawa, "Ir TES for X-ray microcalorimeters," *Nucl. Instrum and Meth. A*, **444**, 241-244 (2000).
- (8) N. Yasuda, K. Uchikawa, K. Amemiya, N. Watanabe, H. Takahashi, M. Nakazawa and et al., "Estimation of the latent track size of CR-39 using atomic force microscope", *Radiat. Meas.*, **34**, 45-49 (2001).

2. エネルギー利用の高効率化と環境影響低減化

(1) 評価対象研究推進委員会：

「エネルギー利用の高効率化と環境影響低減化」研究推進委員会

(委員長) 西川 禎一 大阪工業大学長
川上 潤三 トキコ(株)代表取締役社長
近藤 駿介 東京大学大学院工学系研究科教授
新宮 秀夫 特定非営利活動法人京都エネルギー環境研究協会代表
谷口 武俊 (財)電力中央研究所経済社会研究所上席研究員
富田 彰 東北大学多元物質科学研究所教授
渡部 康一 慶應義塾大学名誉教授

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	低環境負荷型高品位輸送用燃料の合成	山田 宗慶 (東北大学大学院工学研究科教授)

低環境負荷型高品位輸送用燃料の合成

Synthesis of Ecological High Quality Transportation Fuels

プロジェクトリーダー

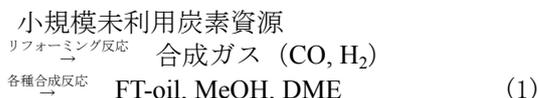
山田 宗慶 東北大学大学院工学研究科・教授



1. 研究目的

本研究はエネルギーの高効率利用と環境影響低減化の両立を念頭において、環境負荷の低い高品位な輸送用燃料の新規な合成法の開発を目指す。つまり、近年クリーン燃料として注目されている FT オイル (FT-oil)、ジメチルエーテル (DME)、メタノール (MeOH) などを熱効率の高いディーゼルエンジンで使用することにより、CO₂ の発生のみならず、NO_x、PM、SO_x などの大気汚染物質の発生抑制も期待できるので、これらクリーン燃料を合成する新規で高効率な手法を開発する。

具体的には式(1)に示すように、現在は未利用で分散しているバイオマスや小規模ガス田由来の天然ガスなどの炭素資源をリフォーミング反応により一旦合成ガスに転換し、次いでその合成ガスを各種合成反応によりクリーン燃料に転換する。



このようなスキームを実現するために各要素反応においては以下を目標とした。

- (1) 合成ガス製造：天然ガス、バイオマスを中心に、石炭、炭層メタン、重質油等あらゆる炭素資源を原料とし、触媒への炭素析出がなく長時間の低温連続運転が可能なこと。合成ガスは、後続の燃料合成反応を考慮した H₂/CO 比および圧力を有すること。
- (2) FT 合成反応：単流転化率が高く、かつ軽油留分選択性が Anderson-Schulz-Flory 分布則による値よりも高く、後処理工程 (wax 分の分解や蒸留) を簡略化できること。図 1 に示すように新規なメソポーラス担体を設計する。
- (3) メタノール・DME 合成反応：平衡上有利な低温で高単流転化率を有し、未反応ガスの循環が不要なこと。
- (4) 耐久性触媒：耐硫黄性を有し、脱硫工程の簡略化と触媒の長時間運転が可能なこと。
- (5) 計算機化学：新しい分子設計技術を駆使して、活性成分、活性点を効率よくデザインする。
- (6) プロセス評価：LCA、バイオマスや非在来型炭素資源などの開発動向調査を行う。

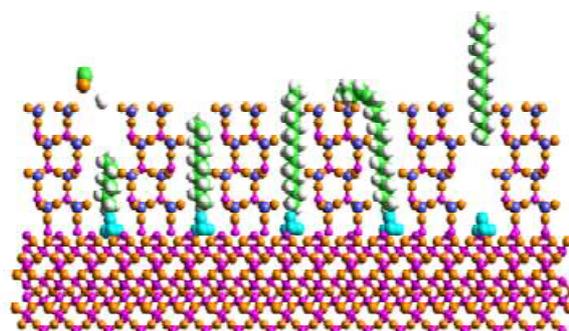


図 1 メソポーラス担体による連鎖成長制御

2. 研究成果概要

各要素反応の成果を現行プロセス、目標プロセスと共に図 2 に示す。分散型資源対応とするために現行プロセスに比べてパフォーマンスが格段に向上している。

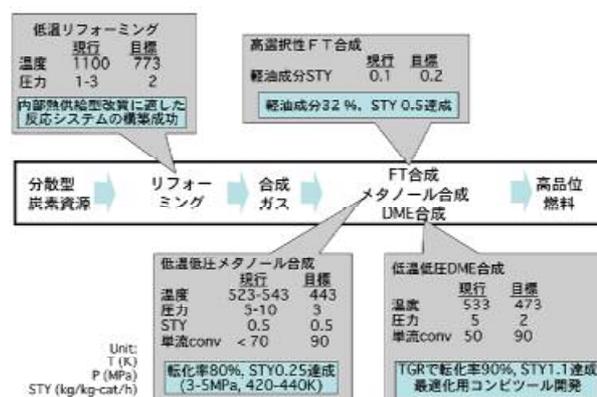


図 2 現行のプロセスとプロジェクトの目標値・達成度

- 以下、成果を各要素反応ごとに示す。
- (1) 低温リフォーミング反应用触媒の開発：873 K 以下程度の低温でもガス化可能で、実バイオマスのガス化を実用化ならしめる全く新しい Rh-CeO₂ 系触媒を見いだした。
 - (2) FT 合成反応の生成物選択性制御：メソポーラスシリカを Co 触媒の担体とし、含浸時の溶液の pH を制御することで、活性が飛躍的に向上し、503 K、2 MPa で C₁₀~C₂₀ 炭化水素の STY が 500

g-C/kg-cat/h と目標値をはるかに越える活性を達成した。

- (3) 低温低圧メタノール・DME 合成：ギ酸エステル経由のメタノール合成用の銅系触媒に関して検討し、3-5 MPa, 423-443 K という温和な条件でワンパス転化率 80~90%レベルを実現し、低温、低圧、高転化率という目標を達成した。一方、低圧 DME 合成では、温度勾配型反応器と開発触媒により 3 MPa において STY1100g-MeOH/kg-cat/h, CO 転化率 90%と、目標を達成した。
- (4) 耐硫黄性を有する触媒の開発：H₂S によってメタノール合成活性が被毒されない新規な貴金属硫化物触媒群を発見し、さらにその活性向上を試みた結果、反応温度が 593-613 K の範囲で実用のメタノール合成触媒の 50-60%の収量が得られる耐硫黄性触媒を開発した。
- (5) 触媒開発の計算機支援：コンビナトリアル計算化学などにより実験に先立って触媒の有効成分を予測し、実験研究者と計算化学者の綿密な共同研究によりプロジェクトを成功に導くことができた(図3)。
- (6) プロセス評価：本プロジェクトで研究・開発された触媒及び反応を用いることで、合成圧力の低圧化などが進み、シンプルな一段合成プロセスが可能となり、天然ガス利用の場合でエネルギー効率 70%、バイオマス利用で従来の天然ガス利用並の 50%となった。

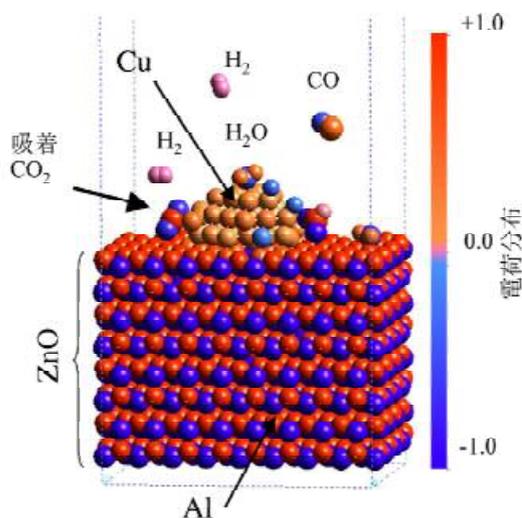


図3 大規模計算による実条件下での触媒設計

3. 結論

「エネルギーと環境」をめぐる状況はプロジェクト開始時の予想を超える速度で変化し、世界的にエネルギーと環境の問題を包括的に捉える機運が強まった。また各国で多様な炭素資源からの高効率発電とスーパークリーン燃料や化学製品の新規製造技術の開発に産官学を挙げた積極的な取り

組みが始まっている。本プロジェクトが開始時に標榜した「スーパークリーンエネルギー」は21世紀の世界の常識化しつつある。その中で本プロジェクトは当初の数値目標を達成し、革新的なプロセスを産み出すことに成功した。未来のエネルギーシステムへ大きな波及効果を及ぼすものと期待される。

4. 主な発表論文

- (1) M. Yamada: "High-Quality Transportation Fuels", *Energy & Fuels*, 17[4] (2003) 797 - 798.
- (2) G. Bian, T. Mochizuki, N. Fujishita, H. Nomoto and M. Yamada: "Activation and Catalytic Behavior of Several Co/SiO₂ Catalysts for Fischer-Tropsch Synthesis", *Energy & Fuels*, 17[4] (2003) 799 - 803.
- (3) Y. Ohtsuka, T. Arai, S. Takasaki, and N. Tsubouchi: "Fischer-Tropsch Synthesis with Cobalt Catalysts Supported on Mesoporous Silica for Efficient Production of Diesel Fuel Fraction", *Energy & Fuels*, 17[4] (2003) 804 - 809.
- (4) B. Li, X. Li, K. Asami and K. Fujimoto: "Low-Pressure Hydroformylation of Middle Olefins over Co and Rh Supported on Active Carbon Catalysts", *Energy & Fuels*, 17[4] (2003) 810 - 816.
- (5) P. Reubroycharoen, T. Yamagami, T. Vitidsant, Y. Yoneyama, M. Ito and N. Tsubaki: "Continuous Low-Temperature Methanol Synthesis from Syngas Using Alcohol Promoters", *Energy & Fuels*, 17[4] (2003) 817 - 821.
- (6) K. Okabe, M. Wei, and H. Arakawa: "Fischer-Tropsch Synthesis over Cobalt Catalysts Supported on Mesoporous Metallo-silicates", *Energy & Fuels*, 17[4] (2003) 822 - 828.
- (7) N. Koizumi, K. Murai, S. Tamayama, T. Ozaki and M. Yamada: "Promoting Effects of Some Metal Additives on the Methanol Synthesis Activity of Sulfided Pd/SiO₂ Catalyst from Syngas Containing H₂S", *Energy & Fuels*, 17[4] (2003) 829 - 835.
- (8) K. Omata, T. Ozaki, T. Umegaki, Y. Watanabe, N. Nukui and M. Yamada: "Optimization of the Temperature Profile of a Temperature Gradient Reactor for DME Synthesis Using a Simple Genetic Algorithm Assisted by a Neural Network", *Energy & Fuels*, 17[4] (2003) 836 - 841.
- (9) M. Asadullah, T. Miyazawa, S. Ito, K. Kunimori and K. Tomishige: "Catalyst Performance of Rh/CeO₂/SiO₂ in the Pyrogasification of Biomass", *Energy & Fuels*, 17[4] (2003) 842 - 849.
- (10) M. Kubo, T. Kubota, C. Jung, K. Seki, S. Takami, N. Koizumi, K. Omata, M. Yamada and A. Miyamoto: "Combinatorial Computational Chemistry Approach to the High-Throughput Screening of Metal Sulfide Catalysts for CO Hydrogenation Process", *Energy & Fuels*, 17[4] (2003) 857 - 861.

3. 計算科学

(1) 評価対象研究推進委員会：「計算科学」研究推進委員会

(委員長) 矢川 元基 東京大学大学院工学系研究科教授
稲垣 康善 愛知県立大学情報科学部教授
小柳 義夫 東京大学大学院情報理工学系研究科教授
小林 昭一 福井工業大学工学部教授
里深 信行 京都工芸繊維大学名誉教授
杉本大一郎 放送大学千葉学習センター所長／教授
寺倉 清之 独立行政法人産業技術総合研究所研究コーディネータ
森 正武 東京電機大学理工学部教授

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	第一原理からのタンパク質の立体構造予測シミュレーション法の開発	岡本 祐幸 (岡崎国立共同研究機構分子科学研究所助教授)

第一原理からのタンパク質の立体構造予測 シミュレーション法の開発

Development of Simulation Algorithms for the First-Principles Prediction of Three-Dimensional Structures of Proteins

プロジェクトリーダー

岡本 祐幸 岡崎国立共同研究機構分子科学研究所・助教授



1. 研究目的

タンパク質分子の立体構造とその生化学的機能の間には密接な関係がある。よって、タンパク質の立体構造の研究は、その機能発現の仕組みを解明することを目指しており、究極的には新薬品や特定の機能を持った人工蛋白質の開発ばかりでなく、BSE（狂牛病）やアルツハイマー病などのタンパク質の誤った折り畳みに起因する病理の発現機構の解明へと直接つながっている。

タンパク質の立体構造がそのアミノ酸配列の情報のみで決まっている事は広く信じられているが、未だにその情報のみを使った計算機シミュレーションによる立体構造予測（第一原理からの立体構造予測）に完全に成功した例はない。本研究の目的は小タンパク質の系において第一原理からの立体構造予測に有効な分子シミュレーション法を開発することである。

本研究課題の困難の要因は二つあると考えられる。一つはタンパク質系の内部自由度の数が膨大であることである。タンパク質の自然の構造は自由エネルギーの最小状態に対応するが、系にエネルギー極小状態が無数に存在するために、従来のシミュレーション法ではそれらの近傍に留まってしまって、構造予測が絶望的に難しくなるのである。もう一つの要因は溶媒や電子状態を含めた系のエネルギー関数の精度の問題である。エネルギー関数が間違っていれば、正しい立体構造予測ができないのは自明であろう。

本研究は以上の二つの困難点を克服すること（すなわち、エネルギー極小状態に留まるのを避けられるシミュレーション手法を開発することと、エネルギー関数を正確かつ効率良く評価できる数値計算法を開発すること）により、第一原理からのタンパク質の立体構造予測に有効な手法を確立することを目標とする。

本プロジェクトを始める前に、我々は既に、拡張アンサンブル法と総称される手法をこの分野に初めて導入し、その有効性を示していた。しかし、

水分子をあらわに取り入れた多自由度の複雑系でも使い易い拡張アンサンブル法が存在していなかった。具体的には、本プロジェクトでは、以下を目的とした。

- (1) 水分子をあらわに取り入れた複雑系においても有効な拡張アンサンブル法を開発する（計算手法班、班長はプロジェクトリーダーの岡本）。
- (2) RISM理論や電子状態理論などにより、溶媒効果を含めたタンパク質の系の厳密なエネルギー関数の有効な計算手法を開発する（溶媒班と電子状態班、班長はコアメンバーの平田文男と青柳睦）。

特に、(1)と(2)の有機的な共同研究を進め、有効なシミュレーション手法を確立することを目指した。図1に本プロジェクトの模式図を示す。

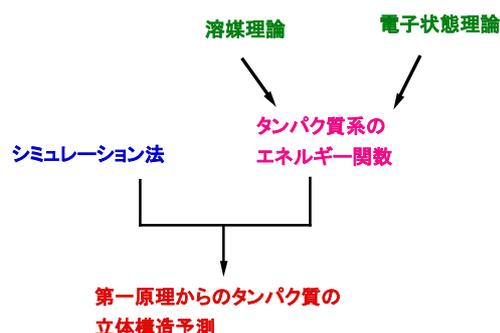


図1 本プロジェクトの模式図

2. 研究成果概要

本プロジェクトでは、まず、RISM理論の改良により、溶媒効果の精度を上げることに成功した。特に、原子の詳細まで取り入れたアルコールの寄与まで議論できるようになった¹⁾。そして、RISM理論と拡張アンサンブル法の一つであるマルチカノニカル法との合体に成功した²⁾。また、計算手法においては、最初に、レプリカ交換分子動力学法を開発した³⁾。この手法はタンパク質の系への

適用が簡便であるために、我々の発表とともにすぐに受け入れられ、現在では国内外のタンパク質の折り畳みシミュレーションにおける有力グループが相次いで採用している。

しかし、レプリカ交換法にも一つだけ問題点があった。それは、系が複雑になるとマルチカノニカル法などの他の拡張アンサンブル法に比べて、計算時間が大幅に増えてしまうことである。この問題を解決するために、我々は新たに、レプリカ交換マルチカノニカル法⁴⁾、マルチカノニカルレプリカ交換法⁴⁾、レプリカ交換焼き戻し法⁵⁾、多次元レプリカ交換法⁶⁾などを開発した。これらが現実のタンパク質の系に有効な、「究極の拡張アンサンブル法」であると考え（解説としては、論文(7)を参照）。よって、本プロジェクトの当初の目標は達成されたと言える。

シミュレーション手法が完成すれば、それを使って、タンパク質系のエネルギー関数（力場）の精度が議論できるようになる。我々はレプリカ交換マルチカノニカル法を ribonuclease A の C-peptide に、また、マルチカノニカルレプリカ交換法を protein G の G-peptide に適用して、現在標準的に使われているエネルギー関数である、AMBER の parm94, parm96, parm99, CHARMM、OPLS-AA/L 及び GROMOS の妥当性を比較した⁸⁾。実験により、C-peptide は α ヘリックス構造を、G-peptide は β ヘアピン構造をとることが知られている。よって、エネルギー関数の良し悪しを、ランダムな初期構造から始めた水中の拡張アンサンブルシミュレーションで上の 2 次構造 (α ヘリックスまたは β ヘアピン) を最小自由エネルギー状態として再現できるかどうかで判定した。これらのペプチドはそれぞれ半径約 26 Å の水球の中に置かれた（水分子の数は約 2300 個）。図 2 にこれらのペプチドの「自然の構造」（ α ヘリックス構造と β ヘアピン構造）を示す。

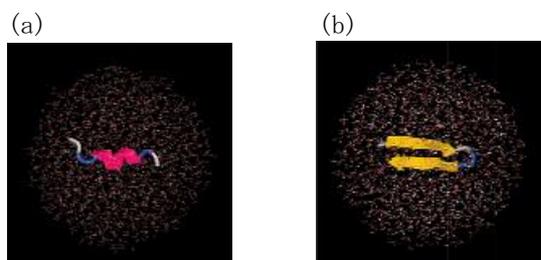


図 2 C-peptide の「自然の構造」(a)と G-peptide の「自然の構造」(b)。

驚くべき事に、エネルギー関数によって、(α ヘリックスを作りすぎる傾向があるものから、 β ヘアピン構造を作りすぎるものまで) 全く違う振る舞いをする事が分かった。よって、より精度の高いエネルギー関数の開発が望まれる。実際、既

に、我々はタンパク質系のエネルギー関数の新しい開発法を提案したところである⁹⁾。

3. 結論

本プロジェクトで開発された強力な拡張アンサンブル法を使うことにより、アミノ酸配列の情報のみを使う、第一原理からのタンパク質の立体構造予測シミュレーションが可能となるのではないかとこの機運が高まりつつある。折しも 2003 年 4 月に、ヒトゲノムの解読完了がメディアに発表されたばかりである。すなわち、ヒトの細胞が合成するタンパク質のアミノ酸配列が決定されたことになる。この後に続く、いわゆるポストゲノム時代の最重要課題は、これらのアミノ酸配列の情報から、タンパク質の立体構造を決定するとともにその機能を予測することである。現在、タンパク 3000 プロジェクトが進行中であり、実験的にタンパク質の立体構造を決定する研究が世界中で押し進められている。本プロジェクトの結果は、これを計算機シミュレーションで可能とする方向に導くものであり、ポストゲノム時代の重要な手法となるものと期待される。

4. 主な発表論文

- (1) M. Kinoshita, Y. Okamoto, and F. Hirata, *Journal of the American Chemical Society* **122** (2000) 2773-2779.
- (2) A. Mitsutake, M. Kinoshita, Y. Okamoto, and F. Hirata, *Chemical Physics Letters* **329** (2000) 295-303.
- (3) Y. Sugita and Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters* **314** (1999) 141-151.
- (4) Y. Sugita and Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters* **329** (2000) 261-270.
- (5) A. Mitsutake and Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters* **332** (2000) 131-138.
- (6) Y. Sugita, A. Kitao, and Y. Okamoto, *Journal of Chemical Physics* **113** (2000) 6042-6051.
- (7) A. Mitsutake, Y. Sugita, and Y. Okamoto, *Biopolymers (Peptide Science)* **60** (2001) 96-123.
- (8) T. Yoda, Y. Sugita, and Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters* (2004), in press.
- (9) Y. Sakae and Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters* **382** (2003) 626-636.

4. 光科学

(1) 評価対象研究推進委員会：「光科学」研究推進委員会

(委員長) 足立 吟也 日本分析化学専門学校長
廣瀬 千秋 東京工業大学名誉教授
宮田 清蔵 東京農工大学長
吉原経太郎 北陸先端科学技術大学院大学副学長

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	高性能レーザー・分光計測システムの開発と展開	加藤 肇 (神戸大学分子フォトサイエンス研究センター教授)
2	内殻励起による化学反応制御-分子メス-	田中健一郎 (広島大学大学院理学研究科教授)
3	新奇な光物性をもつサブナノ集合体の開発	中嶋 敦 (慶應義塾大学理工学部教授)

高性能レーザー・分光計測システムの開発と展開

Development and Application of High Performance Lasers and Spectrometers

プロジェクトリーダー

加藤 肇 神戸大学分子フォトサイエンス研究センター・教授



1. 研究目的

- (1) 分子の高分解能分光を行うのに実用的なレーザーは、線幅が狭く、連続的に波長掃引が出来、出力が安定していることが必要である。さらに分光計測システムとしては、波長読み取り精度が良くなければならない。このような条件を満足する超高分解能レーザー・分光計測システムを開発・製作する。
- (2) このシステムを活用して「分子の構造・動的挙動と化学反応の基礎過程」に関する学術研究を展開し、従来の手法では観測出来なかった分子の量子化状態・準位間相互作用・化学反応ダイナミクスに関する正確で詳細な知見を収集し、その機構・基本原理を解明する。

2. 研究成果概要

(1) 超高分解能レーザー・分光計測システムの開発・製作

波長可変レーザーの出力光の一部を温度・気圧を制御した光共振器に導入し、波長のゆらぎに起因するシグナルを得て、波長可変レーザーの波長のゆらぎを減少させた。これにより線幅が 0.00003 cm^{-1} 以下で出力光の波長を連続掃引できる可視光域の分子分光用波長自動掃引単一モードレーザーを製作した。

2倍波発生用結晶を設置した外部光共振器に可視域発振の波長自動掃引単一モードレーザー光を導入し、紫外光域の分子分光用波長自動掃引単一モードレーザーを製作した。

これらレーザーの波長掃引が等間隔であるかを補正するために、先ず Nd:YAG レーザー（線幅 0.000001 cm^{-1} ）の波長をヨウ素分子の特定の超微細構造線の一つに固定し、その波長変動を 0.00003 mm/s 以下にした。この光を光共振器に導入し、その共振器長を共鳴条件が満足される様に固定した(図 1)。この光共振器に分子分光用波長自動掃引単一モードレーザーの出力光の一部を導入し、透過光強度を波長掃引時に記録する様にし、

これを波長校正用目盛とした。さらに各波長校正用目盛の絶対波長を知るために、分子分光用波長自動掃引単一モードレーザーの光の一部を用いてヨウ素分子のドップラーフリー高分解能吸収スペクトルを、波長掃引時に測定記録する様にした。

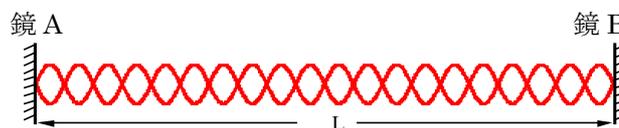


図 1. 光共振器 共鳴条件: $L = M\lambda/2$ (M は整数)
 λ は光の波長, 鏡間距離 L の固定精度が重要

(2) Doppler-Free High Resolution Spectral Atlas of Iodine Molecule 15000 to 19000 cm^{-1} の製作・出版

可視・紫外域の絶対波長校正用として、各種原子の発光線を利用した“M. I. T. Wavelength Tables” (M. I. T. Press, 1939 and 1969 editions, 精度 0.02 cm^{-1}) とフランス国立科学研究院より出版された“Atlas du Spectre D’ absorption de la Molecule D’ iode 14800 – 20000 cm^{-1} ” (CNRS, 1978, 精度 0.01 cm^{-1}) がある。本プロジェクトで開発・製作した超高分解能分光測定装置では、分解能が 0.00003 cm^{-1} あるのだから、より高精度の絶対波長校正用スペクトル集が必要である。そこで、ヨウ素分子 (I_2) の波数 15000~19000 cm^{-1} 領域のドップラーフリー高分解能スペクトルを測定し、この波数領域における光の絶対波長が、精度 0.0001 cm^{-1} で校正することを可能にするスペクトル集を製作した。これをまとめたものを“Doppler-Free High Resolution Spectral Atlas of Iodine Molecule 15000 to 19000 cm^{-1} ” (日本学術振興会, 2000) として出版した。このスペクトル集は 4000 ページを越えるもので、4 分冊の印刷本 (4 枚の CD 付、図 2) として発売されている。

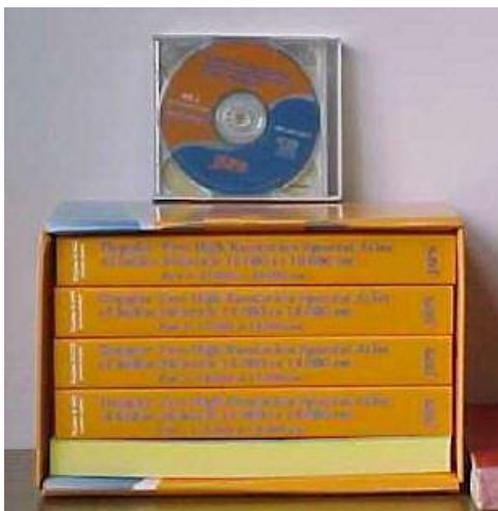


図 2. 本プロジェクトで製作・出版したアトラス

(3) 多原子分子の構造とダイナミクスに関する新しい研究領域の創生

単色性・直進性の良い波長可変なレーザー光を活用することにより、ドップラー効果によるスペクトル線の広がりがない(ドップラーフリー)高分解能分光が可能になる。本研究では、ドップラーフリー分子線・レーザー光交差型励起スペクトル(MLCE 法; 衝突の影響がなく、振動・回転温度を極低温にできるのでスペクトルが単純)、ドップラーフリー 2 光子吸収励起スペクトル(DFTAE 法; 究極の高分解能が可能)、ドップラーフリーレーザー偏光ラベルスペクトル(DFLP 法; 高感度であり吸収スペクトルを直接測定するので発光が無くても可)、ドップラーフリー光・光二重共鳴レーザー偏光ラベルスペクトル(DFOOPL 法; 同定が容易)等各種ドップラーフリー高分解能分光法による測定装置を開発・製作した。

グリオキザール、ベンゼン、ナフタレンの DFTAE スペクトルを測定し、多原子分子の電子スペクトルで世界一の分解能、波数精度を達成した。高い精度で遷移波数を測定できたので、分光定数も高い精度で決定できた。またスペクトル線の微小な分裂や強度異常が観測され、数ガウスの弱い磁場でも大きく変化することより三重項状態との摂動であることが明確になった。

紫外域発振の分子分光用波長自動掃引単一モードレーザーを活用することにより二硫化炭素、ベンゼン、ナフタレンの回転構造まで分離した MLCE スペクトルとその外部磁場による影響を調べ、重要な学術的知見を得た。

多原子分子のスペクトル測定例の無かった DFLP 法および DFOOPL 法で、ナフタレン、フェノールの

スペクトル測定・解析に成功した。本研究で開拓・確立したこの手法は、多原子分子の高分解能分光法として極めて有用であり、今後主要な分光法として普及・発展するであろう。

3. 結論

分子の高分解能分光に必要な可視・紫外領域でのレーザー、正確な波数測定に必要な計測システム、絶対波長校正用アトラスを開発・製作した。

超高分解能分子分光の種々手法: MLCE 法、DFTAE 法、DFLP 法、DFOOPL 法等を開発しその有用性を実証した。

ナフタレン程度の大きさの分子であれば、室温でも回転構造まで分離したスペクトルが観測でき、スペクトルの同定が可能であること、ゼーマン分裂が観測できることを立証した。研究対象となる分子は、数多くあり、重要な基礎研究の新しい分野が創生された。

4. 主な発表論文

- (1) M. H. Kabir, S. Kasahara, W. Demtroder, Y. Tatamitani, H. Katô and M. Baba: "Doppler-free laser polarization and optical-optical double resonance polarization labeling spectroscopies of a large molecule: Naphthalene," *J. Chem. Phys.* **119**, 3691-3698 (2003).
- (2) Y. Kimura, S. Kasahara, H. Katô and M. Baba, "Orientation observed by Zeeman spectra of dissociated atoms and the interference in photo excitation," *Phys. Rev. A* **67**, 062717:1-7 (2003).
- (3) M. Misono, J. G. Wang, H. Katô and M. Baba: "Zeeman spectra of the $\tilde{A}^1A_u \leftarrow X^1A_g$ transition of trans-glyoxal studied by Doppler-free two photon fluorescence excitation spectroscopy," *J. Chem. Phys.* **118**, 5422-5430 (2003).
- (4) M. Okubo, M. Misono, J. Wang, M. Baba and H. Katô: "The Doppler-free two-photon absorption spectroscopy of naphthalene with Zeeman effects," *J. Chem. Phys.* **116**, 9293-9299 (2002).
- (5) M. Misono, J. Wang, M. Ushino, M. Okubo, H. Katô, M. Baba and S. Nagakura: "Doppler-free two-photon absorption spectroscopy and the Zeeman effect of the $A^1B_{2u} \leftarrow X^1A_{1g} 14^1_0 1^1_0$ band of benzene," *J. Chem. Phys.* **116**, 162-171 (2002).

内殻励起による化学反応制御—分子メス—

Molecular Knife —Control of Chemical Reactions by Core Excitation

プロジェクトリーダー

田中 健一郎 広島大学大学院理学研究科・教授



1. 研究目的

本研究プロジェクトでは、内殻励起によるサイト選択的な特異な化学反応を利用して化学結合切断の制御「分子メス」の実現を目的として、以下の三つの観点からの研究を推進した。

- (1) 表面分子系におけるサイト選択的光化学反応の制御（田中健一郎、関谷徹司、和田真一、上野信雄、間瀬一彦）
- (2) 内殻励起した気相分子の新しいタイプの光化学反応の研究（平谷篤也、吉田啓晃、岡田和正、伊吹紀男、長岡伸一）
- (3) オージェ崩壊過程と内殻励起反応に関する新しい理論計算手法の開発（齊藤昊、岩田末廣、高橋修、三谷昌輝）

2. 研究成果概要

(1) 表面分子系におけるサイト選択的光化学反応の制御

多様な表面分子系において数多くの内殻励起によるサイト選択的な脱離反応を見出し、理論グループとの緊密な協力の下に脱離イオンと内殻励起状態やオージェ終状態との相関を詳しく調べた^{1,2)}。サイト選択的結合切断の制御性の向上を目指して、表面最上層に高度に配向した官能基を調整することができる自己組織化単分子膜（SAM）において、直線偏光した放射光（SR）を用いた系統的な研究を行った。本研究では、

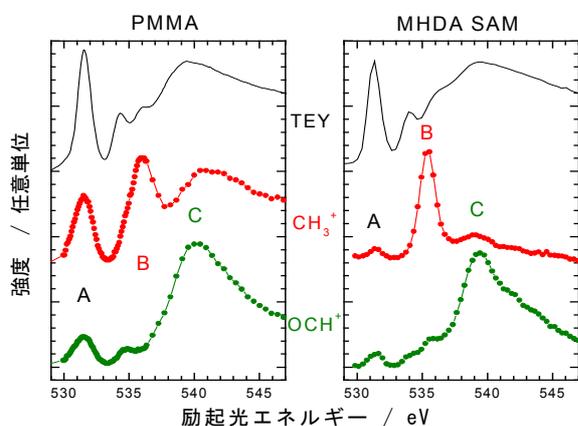


図1. MHDA-SAM と PMMA におけるサイト選択的結合切断の比較。

我々がこれまでに顕著な サイト選択的結合切断を見出した PMMA と同じ官能基（ $-\text{COOCH}_3$ ）をもつ MHDA-SAM を実験試料に採用した。図1に酸素内殻領域で測定した代表的なイオンの収量スペクトルを示す。O- CH_3 結合の切断により生成する CH_3^+ と C-O CH_3 結合の切断により生成する OCH^+ の振る舞いを見ると、いずれもピーク B では CH_3^+ が、ピーク C では OCH^+ が選択的に生成しているが、MHDA-SAM を採用することにより結合切断の選択性を 95% 以上向上することに成功した。さらに、図2に示すように SR 励起光の照射角度 (θ) を変化させて結合切断強度の制御を試みた。その結果、試料表面からの照射角度を小さくすると生成イオン (CH_3^+) 量が顕著に増加することを見出した。以上の結果は、サイト選択的な結合切断を照射光の電気ベクトルを特定の共鳴励起の遷移モーメントの方向に合わせることによって積極的に制御できることを世界で初めて示したものである^{3,4)}。

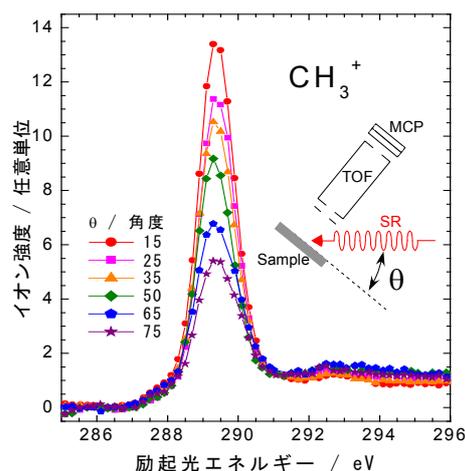


図2. 異なる照射角度での MHDA-SAM からの CH_3^+ イオン強度の変化。

(2) 内殻励起した気相分子の新しいタイプの光化学反応の研究

内殻励起状態とオージェ終状態に依存する数多くの新しい型の化学反応を多様な気体分子において発見し、新規に開発したコインシデンス実

験法を用いてその特異な化学反応の反応機構の解明に成功した。内殻励起分子の励起状態を選別した新しい型の反応の一つがメタノール分子で確認できた。図3に示すように、 CD_3OH 分子の酸素原子の $3s\text{a}'$ 内殻共鳴励起では CD_3^+ と DCO^+ が増加し OH^+ と COH^+ が減少する。 $3\text{pa}''$ 共鳴励起では CD_3^+ がわずかに増加し DCO^+ 、 COH^+ と CO^+ が減少する。これら共鳴励起状態に依存して選択的に起こる反応は、速いオージェ崩壊過程と競争的に進行する『超高速結合切断』によって、 $3s\text{a}'$ 共鳴励起では O-H 結合切断が、 $3\text{pa}''$ 共鳴励起では C-O 結合切断が起こることを世界で初めて見出した。また、水分子において、振動状態を選別した内殻共鳴励起状態からの H_2^+ イオンの生成反応といった特異な反応も見出している⁵⁾。

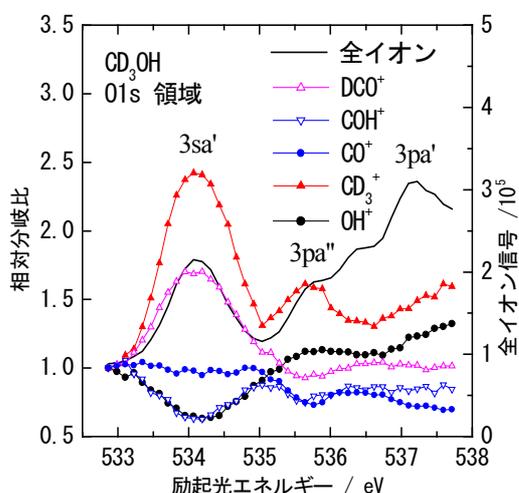


図3. 酸素内殻領域における CD_3OH 分子の全イオン収量スペクトルと各生成イオンの相対分岐比。

(3) オージェ崩壊過程と内殻励起反応に関する新しい理論計算手法の開発

内殻励起反応におけるサイト選択性の発現の要因を探索する目的で、内殻共鳴励起、共鳴オージェ崩壊、後続の化学反応の三過程について実験的に興味ある比較的大きな分子系においても十分に適用できる新しい理論計算手法の開発に成功した。

本手法を用いて、まず、内殻共鳴励起過程を記述できる密度汎関数法にもとづいた高精度な計算を実施し、定量的な評価を可能にした。続いて、励起状態 SCF 法と電子密度分布解析法を採用したオージェ崩壊過程の定量的な計算手法を開発し、実験スペクトルの再現に成功した⁶⁾。一例として、図4にアセトン分子の炭素内殻領域での共鳴オージェ・スペクトルの計算結果を示す。さらに、オージェ始状態と終状態における化学結合力の変化量を評価することができる『結合解離因子』を世界で初めて導入し、この因子を用いてオージェ崩壊後のサイト選択性や分子の大きさと励起位置との相関を定量的に記述することに成功した。

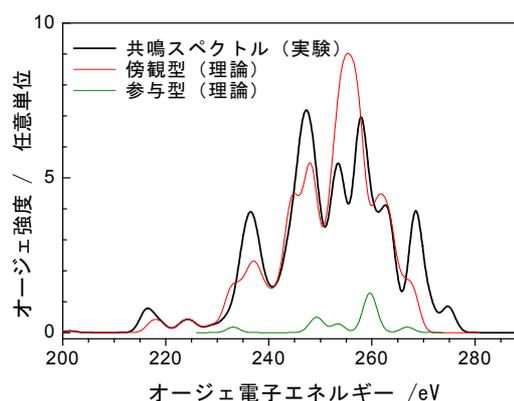


図4. $\text{C}1s (\text{C}=\text{O}) \rightarrow \pi^*(\text{C}=\text{O})$ 励起でのアセトン分子の共鳴オージェ・スペクトル

3. 結論

内殻励起によるサイト選択的な光化学反応の全貌と、この特異な化学反応を利用して化学結合の選択的な切断を実現するための基本的な要因を解明した。放射光のエネルギーと照射角度を適宜選ぶことにより、サイト選択的な化学結合切断の効率と制御性を格段に向上することに成功した。その結果、本プロジェクトの目的である『分子メス』を実現するためのシナリオを提言することができた。

4. 主な発表論文

- (1) K. Tanaka, E. O. Sako, E. Ikenaga, K. Isari, S. A. Sardar, S. Wada, T. Sekitani, K. Mase and N. Ueno, "Control of chemical reactions by core excitation" J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom. **119**, 255-266 (2001).
- (2) E. Ikenaga, K. Isari, K. Kudara, Y. Yasui, S. A. Sardar, S. Wada, T. Sekitani, K. Tanaka, K. Mase and S. Tanaka, "Study of ion desorption induced by carbon core excitation for poly-methylmethacrylate thin film using electron-ion coincidence spectroscopy" J. Chem. Phys. **114**, 2751-2759 (2001).
- (3) S. Wada, E. O. Sako, R. Sumii, S. Waki, K. Isari, T. Sekiguchi, T. Sekitani and K. Tanaka, "Active control of site specificity in ion desorption by core excitation" Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B, **199**, 361-365 (2003).
- (4) S. Wada, R. Sumii, K. Isari, S. Waki, E. O. Sako, T. Sekiguchi, T. Sekitani and K. Tanaka, "Active control of chemical bond scission by site-specific core excitation" Surf. Sci. **528**, 242-248 (2003).
- (5) A. Hiraya, K. Nobusada, M. Simon, K. Okada, T. Tokushima, Y. Senba, H. Yoshida, K. Kamimori, H. Okumura, Y. Shimizu, A. -L. Thomas, P. Millie, I. Koyano and K. Ueda "H₂⁺ formation from H₂O⁺ mediated by the core-excitation-induced nuclear motion in H₂O" Phys. Rev. A, **63**, 042705 (2001).
- (6) M. Mitani, O. Takahashi, K. Saito and S. Iwata, "Theoretical estimation of molecular Auger spectra by electron population analysis" J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom. **128**, 103-117 (2003).

新奇的な光物性をもつサブナノ集合体の開発

Development of Sub-nanosized Aggregates Having Novel Optical Properties

プロジェクトリーダー

中嶋 敦 慶應義塾大学理工学部・教授



1. 研究目的

21世紀の光材料科学の基本物質としてのサブナノメートルサイズの原子・分子の集合体を創成するとともに、その光物性、新奇的な構造を解明する研究対象として、以下の3つのテーマを推進した。

- (1) サブナノ半導体の発光機構とその応用
- (2) 新奇的な有機金属クラスター分子の創製
- (3) 水素結合を介した超分子ネットワークの秩序化と光スイッチング

これらのテーマは、サイズ・組成を選別したソフトランディング法の確立によって、学問上、実用上の展開が計られる点を共通の基軸とした。

2. 研究成果概要

2.1. サブナノ半導体の発光機構とその応用

シリコン(Si)・ゲルマニウム(Ge)ナノ粒子からの可視発光が発見されて以降、その発光メカニズムに関しては量子サイズ効果や表面の酸化物の可能性をはじめとする複数の提案があるものの、その詳細は明らかにされていなかった。そこで、サイズ、組成の制御されたクラスターの電子状態測定を行なうことにより、ナノメートルサイズまでの半導体クラスターの物性を明らかにするとともに、可視発光の起源の問題に対して解決を与えることを目的として、以下のGeクラスター、およびSiナノ結晶の研究を行なった。

光電子スペクトルの測定から、発光に寄与する中性Geクラスターのエネルギーギャップをクラスターサイズ毎に測定した。その大きさは30量体以上では1eV以下に収束してしまい、次世代の発光素子として関心がもたれているGeナノ粒子からの可視領域の発光はゲルマニウム単体では生じないことがわかった。一方、ゲルマニウム-酸素(Ge-O)クラスターでは1:1組成のクラスターが幾何的に安定であり、また、これらのクラスターのエネルギーギャップの大きさは可視光領域のに相当することがわかった。

そこで、酸化ゲルマニウムクラスターをシリコン基板上または、金基板上に蒸着し、325 nm光励起による発光スペクトルを測定したところ、図1のような可視発光が400-600 nmの領域に観測された。基板の種類によらず同一の発光が得られるこ

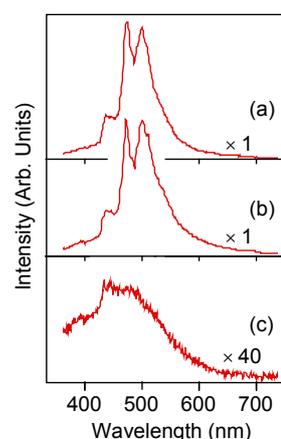


図1. (a)シリコン、(b)金基板上に蒸着したGe-O試料、および(c)酸素吹き付け下で得られたGe-O試料の発光スペクトル(励起光:325nm)

とから、蒸着物の酸化ゲルマニウム層が可視発光していることを突き止めた。

Si、Geナノ粒子/結晶の発光素子への応用を考えた場合の問題点として、i)サイズ分布に起因したブロードな発光、ii)発光の無指向性、iii)低輝度発光(発光寿命が長い)が挙げられる。この問題を解決するために、ナノ結晶をマイクロキャビティー構造中に閉じ込める方法を提案した。Siナノ結晶を埋め込んだSiO₂薄膜を中心層(発光層)とし、上下をSi/SiO₂で構成した誘電多層膜ミラーで挟んだキャビティー構造を作成した。

図2に発光スペクトルを示す。キャビティー構造をもたない試料(reference)からは、1.2 eV付近にブロードな発光(半値幅:172 meV、Q値:6.1)が

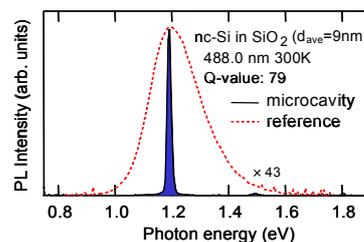


図2. Microcavity中のSiナノ結晶の発光(実線)

観測された。一方、キャビティー構造をもつ試料 (microcavity) からは、非常にシャープな発光 (半値幅: 16 meV, Q 値: 79) が観測された。また、試料の表面に対して垂直方向の発光ピーク強度は約 40 倍増加した。これらの結果は、Si ナノ結晶からの発光がキャビティー中に閉じ込められ、キャビティーモードと共鳴した光だけが増強・放出される構造体を実現できたことを示している。

2.2. 新奇な有機金属クラスター分子の創成

金属原子と有機分子をハイブリッド化した有機金属ナノクラスターでは、低次元ネットワーク構造さらにはコアシェル構造の多様な有機金属複合クラスターを見出し、その電子物性や磁気特性の解明から有機金属ナノクラスターが機能ナノ構造単位であることを明らかにした。例えば、バナジウム金属蒸気とベンゼン分子との反応では、 $V_n(C_6H_6)_{n+1}$ で表される ($n, n+1$) 組成のナノクラスターが生成される (図 3)。このクラスターは、V 原子とベンゼン分子が交互に重なった多層サンドイッチ構造をとり、分子軸方向への電子の非局在化と金属上の電子スピンの強磁性的配列という電子的、磁氣的機能単位となる。

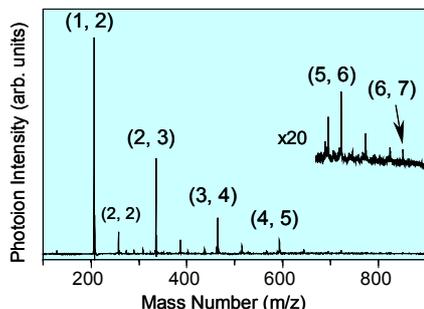


図 3. V 原子-ベンゼンクラスターの質量スペクトル

このナノクラスターを組成選択的に蒸着する技術を用、アルゴン薄膜やアルカンチオール自己組織化膜による新しいソフトランディング技術 (図 4) として世界に先駆けて確立し、優れた実用特許技術を提案した。本手法によれば、高収率でナノクラスターを堆積させることができるので、新たな素材、ナノスケールの機能材料の供給源として期待される。

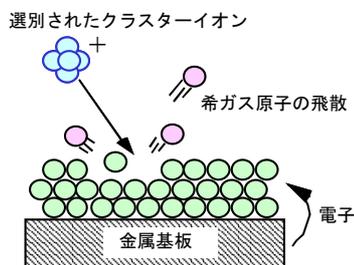


図 4. アルゴン薄膜によるソフトランディング法

2.3. 水素結合を介した超分子ネットワーク

負イオン化法および超高圧パルスノズル法とを新たに開発して、水素結合程度の弱い分子間力で形成されたネットワーク型分子ナノクラスターの生成法を確立し、電子物性の特異化を明らかにするとともに、電子励起状態の水素移動ダイナミク

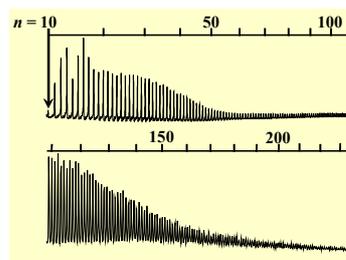


図 5. アセトニトリルクラスター負イオンの質量スペクトル (200 量体程度まで観測される)

スの精密解析に成功した。数ナノメートルに及ぶ巨大クラスターの生成に成功し (図 5)、その電子構造を解明した。

この成果は分子孤立系と液体凝縮系との真の橋渡しに成功したもので、分子ナノクラスターの基礎物性の解明と将来の光スイッチング素子としてのポテンシャルを示した。

3. 結論

ナノメートル程度あるいはそれ以下の大きさをもつ原子・分子のサブナノ集合体の制御的創成法を確立させ、このサブナノ集合体での新奇な構造と光物性を探索し、「気相有機金属化学」という新しい考え方を確立するとともに、ソフトランディング法を基軸の手段として、ナノ工学の実現が期待される 21 世紀の光科学の基盤を開拓した。

(あとがき)

本プロジェクトは当初のプロジェクトリーダー茅幸二慶應義塾大学名誉教授 (現岡崎国立共同研究機構分子科学研究所長) の所属機関移動に伴いプロジェクトリーダーを期間途中で変更しているが、プロジェクトの遂行は共同で行なった。

4. 主な発表論文

- (1) M. Mitsui, N. Ando, S. Kokubo, A. Nakajima, and K. Kaya: Coexistence of solvated electrons and solvent valence anions in negatively charged acetonitrile clusters, $(CH_3CN)_n^-$ ($n = 10-100$) *Phys.Rev.Lett.* **91**, 153002 (2003).
- (2) M. Mitsui, A. Nakajima, and K. Kaya: Negative ion photo-electron spectroscopy of $(benzene)_n^-$ and $(toluene)_n^-$: Solvation energetics of excess electron in size-selected nanoclusters *J. Chem. Phys.* **117**, 9740 (2002).
- (3) K. Judai, K. Sera, S. Amatsutsumi, K. Yagi, T. Yasuike, S. Yabushita, A. Nakajima, and K. Kaya: A soft-landing experiment of organometallic cluster ions: infrared spectroscopy of $V(benzene)_2^-$ in Ar matrix *Chem. Phys. Lett.* **334**, 277 (2001).
- (4) Y. Negishi, S. Nagao, Y. Nakamura, A. Nakajima, S. Kamei, and K. Kaya: Visible Photoluminescence of the Deposited Germanium-Oxide Prepared from Clusters in the Gas Phase *J. Appl. Phys.* **88**, 6037 (2000).
- (5) A. Nakajima and K. Kaya: A Novel Network Structure of Organometallic Clusters in Gas Phase *J. Phys. Chem. A* **104**, 176 (2000).
- (6) M. Fujii, A. Mimura, S. Hayashi, Y. Yamamoto, and K. Murakami: Hyperfine structure of electron spin resonance of phosphorus doped Si nanocrystals *Phys. Rev. Lett.* **89**, 206805 (2002).

【生命科学領域】

1 . 成人病 - 遺伝素因と環境因子の解明

(1) 評価対象研究推進委員会：「成人病 - 遺伝素因と環境因子の解明」研究推進委員会

(委員長) 黒川 清 東海大学総合医学研究所長
尾形 悦郎 (財)癌研究会附属病院名誉院長
岡本 宏 東北大学大学院医学系研究科教授
北 徹 京都大学大学院医学研究科教授
松尾 壽之 宮崎医科大学長

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	成人病における心臓血管ホルモンの血管保護・血管再生作用とその分子機構の解明	中尾 一和 (京都大学大学院医学研究科教授)
2	生体系を用いた心・腎疾患の進行機序の解明	市川 家國 (東海大学医学部教授)

成人病における心臓血管ホルモンの血管保護・血管再生作用とその分子機構の解明

Molecular Elucidation of Significance of Cardiovascular Hormones in Vascular Protection and Regeneration

プロジェクトリーダー

中尾 一和 京都大学大学院医学研究科・教授



1. 研究目的

1980年代になり、ホルモンの運搬経路としてのみ考えられてきた心臓血管系が、自ら種々の心臓血管ホルモンを産生する内分泌臓器であることが解明された。血管ホルモンは血管機能維持、血管保護、障害血管の修復、再生において中心的意義を有すると考えられ、その臨床的応用が期待されている。本プロジェクトは、我々がこれまで一貫して研究を続け、心臓血管ホルモンとしての臨床的意義の解明を行ってきたナトリウム利尿ペプチドシステム (NPS) (リガンド: ANP, BNP, CNP; 受容体: GC-A, GC-B) とその細胞内情報伝達分子、特に cGMP 依存性キナーゼ (cGK) に焦点を合わせ、成人病における血管保護・血管再生作用とその分子機構の解明を行うことを目的とする。

- (1) ナトリウム利尿ペプチドシステムとその細胞内情報伝達分子遺伝子改変動物 (トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス) を開発する。
- (2) ナトリウム利尿ペプチドの生体血管壁への遺伝子導入及びその過剰発現を行う。
- (3) 上記システムを用いて、種々の血管障害モデルにおいて心臓血管ホルモンの血管保護再生作用を検討する。
- (4) 心臓血管ホルモンの血管保護再生作用について、その分子機構について特に低分子量 G 蛋白 Rho/Rho キナーゼや Gax (growth-arrest specific homeobox) 等の転写因子に注目し解析する。

2. 研究成果概要

- (1) 心臓ホルモンとしての BNP の生理的・病態生理的意義を明らかにするために、BNP ノックアウトマウスを作製した。BNP ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して血圧上昇や心肥大は認められなかったが、約半数において多発性の巣状の心室線維化が認められた。

BNP ノックアウトマウスの心室では野生型マウスと比較して ANP 遺伝子発現の著しい亢進が認められ、TGF- β 3、Col α 1(I)、及び ACE 遺伝子発現も有意に亢進していた。更に、腹部大動脈縮

窄による心室圧負荷モデルにおいて、BNP ノックアウトマウスでは、TGF- β 3 と I 型コラーゲン遺伝子発現が更に亢進し、心室線維化の増悪が認められた。

以上より、BNP が心室局所において心筋線維化に拮抗し、心臓保護作用を有する可能性が示唆された。ANP は主に心房から合成・分泌され、循環ホルモンとして降圧・利尿作用をもたらすと考えられているが、本研究より、BNP は主に心室にて合成され、むしろ局所調節因子として心筋線維化に対して拮抗作用をもたらすことが証明された。このように心臓は異なる機能的意義を有する 2 つのナトリウム利尿ペプチドを分泌することにより体液量調節のみならず、心室リモデリングの調節に関与し、心臓自体の機能維持に寄与していることが示唆された。

- (2) CNP ノックアウトマウスの開発に成功した。CNP ノックアウトマウスは、著しい成長遅延とともに、生後一ヶ月以内の多数の死亡を認めた。CNP ノックアウトマウスに認められる早期死亡の原因を明らかにするために、2 型コラーゲン遺伝子プロモーターを用いて成長板軟骨に CNP を発現するトランスジェニックマウスを作製してノックアウトマウスと交配することにより得られるマウスの解析を行った。CNP を軟骨局所のみ発現するマウスでは早期死亡がほぼ完全にレスキューされ、CNP ノックアウトマウスは骨格異常により早期に死亡することが証明された。以上により CNP の内軟骨性骨化における意義が明らかとなった。
- (3) アデノウィルスを用いた CNP の血管細胞への *in vitro*、*in vivo* での遺伝子導入により、血管平滑筋細胞においては、CNP はグアニル酸シクラーゼ B (GC-B)、cGMP 依存性プロテインキナーゼ (cGK) の活性化により、その遊走、増殖抑制、分化誘導作用を発揮することが明らかとなった。一方、内皮細胞に対しては、CNP の過剰発現は、バルーン傷害新生内膜増殖モデル、vein graft モデルにおいて、内皮修復、再生を有意に促進した。従って、CNP により構成される「血管壁ナトリ

ウム利尿ペプチド系」は、血管保護、血管再生に対し促進的に作用すると考えられた。また、cGMPカスケードの主要なシグナル伝達物質であるcGMP依存性プロテインキナーゼ(cGK)過剰発現トランスジェニックマウス(cGK Tg)を開発したところ、内皮損傷、血栓形成、新生内膜増殖モデルにおいて、cGK Tgでは、血管平滑筋細胞遊走、増殖抑制が認められた。

- (4) クローニングしたヒトcGK type I α cDNAのN端側の二量化ドメイン、cGMP結合ドメインが欠失した触媒ドメインのみからなるミュータント(C-cGK)では、cGMP非依存性にcGK活性が認められ、持続活性型として作用することが示された。C-cGK恒常的過剰発現血管平滑筋細胞では、心血管系に特異的に発現し細胞遊走増殖抑制的に作用する新規ホメオボックス遺伝子Gax(growth arrest-specific homeobox)の発現誘導により、紡錘形への細胞形態変化及び遊走増殖の著明な低下を認めた。アンチセンスオリゴヌクレオチドにより血管平滑筋細胞におけるGax発現を特異的に抑制したところ、cGMPカスケードによる増殖抑制作用はほぼ完全に阻害された。以上、血管リモデリングに関与する新しいシグナル伝達経路としてNP/cGMP/cGK/Gax経路が同定され、血管障害に対して、血管保護的作用を発揮することが明らかとなった。

更に、cGKは低分子量G蛋白Rhoの188番目セリン残基を直接リン酸化することで、その活性を抑制することが明らかとなった。我々はRhoの下流分子であるRhoキナーゼが、血管トーン及びリモデリングの双方に対し促進的に作用することも報告したので、ナトリウム利尿ペプチドによる血管トーン、リモデリング制御において低分子量G蛋白Rhoの抑制的制御が意義を有する可能性が示唆された。

- (5) BNP-トランスジェニックマウス及び対照マウスの大動脈を除去して下肢阻血を誘導し、その後の血管再生を検討した。レーザードップラーを用いた血流量の評価により、BNP-トランスジェニックマウスにおいて有意の血流回復の促進を認めた。また、阻血部の再生毛細血管密度も血流の改善と平行して、阻血後10日において有意の増加を示した。cGKI-ノックアウトマウスにおける検討では、術後28日間にわたり虚血部における血管再生は有意に抑制された。一方、cGK-トランスジェニックマウスを用いた検討では、術後28日間にわたり虚血部における血管再生が有意に促進した。以上の結果から、ナトリウム利尿ペプチド/cGMP/cGK系を介した血管再生作用が明らかとなった。この結果を踏まえ、ナトリウム利尿ペプチドの虚血性疾患に対する血管再生療法への応用を目指し、下肢虚血モデルにおいてCNPの遺伝子導入を行った。ラットCNP cDNAを組み込んだCMVプロモーターを有するプラスミド(500 μ g/匹)を虚血筋に術直後筋注にて導入したところ、術後20日目において虚血部における血

管再生が有意に促進した。以上より、ナトリウム利尿ペプチド/cGMP/cGK系による血管再生促進作用が明らかとなった。

3. 結論

ANPが心臓から分泌されるホルモンとして発見された後、BNP、CNPが次々と同定され、我々はANP、BNPがそれぞれ主に心房、心室から分泌される心臓ホルモンであるのに対し、CNPは血管内皮細胞から分泌される血管局所ホルモンであることを明らかにした。今回、BNP、CNPノックアウトマウス、cGKトランスジェニックマウスを開発し、それまで保有をしていたBNPトランスジェニックマウスとともに解析することで、それまで未知であったナトリウム利尿ペプチドファミリーの新しい生理的、病態生理的意義が明らかとなった。すなわち、BNPの心臓局所因子としての抗線維化作用、CNPの内軟骨骨化因子、ナトリウム利尿ペプチドの血管再生作用である。今後心血管線維化抑制、血管再生促進を目指した治療、更には骨疾患の治療へのナトリウム利尿ペプチドの臨床応用の展開が期待される。

4. 主な発表論文

- (1) N. Tamura, Y. Ogawa, H. Chusho, K. Nakamura, K. Nakao, M. Suda, M. Kasahara, R. Hashimoto, G. Katsuura, M. Mukoyama, H. Itoh, Y. Saito, I. Tanaka, H. Otani and M. Katsuki: "Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 4239-4244, 2000.
- (2) J. Yamashita, H. Itoh, M. Hirashima, M. Ogawa, S. Nishikawa, T. Yurugi, M. Naito, K. Nakao and S. Nishikawa: "Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors," *Nature* 408: 92-96, 2000.
- (3) H. Chusho, N. Tamura, Y. Ogawa, A. Yasoda, M. Suda, T. Miyazawa, K. Nakamura, K. Nakao, T. Kurihara, Y. Komatsu, H. Itoh, K. Tanaka, Y. Saito, M. Katsuki and K. Nakao: "Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 4016-4021, 2001.
- (4) T. Izumi, Y. Saito, I. Kishimoto, M. Harada, K. Kuwahara, I. Hamanaka, N. Takahashi, R. Kawakami, Y. Li, G. Takemura, H. Fujiwara, D.L. Garbers, S. Mochizuki and K. Nakao: "Blockade of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A inhibits NF-kappaB activation and alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury," *J. Clin. Invest.* 108: 203-213, 2001.
- (5) K. Yamahara, H. Itoh, TH. Chun, Y. Ogawa, J. Yamashita, N. Sawada, Y. Fukunaga, M. Sone, T. Yurugi-Kobayashi, K. Miyashita, H. Tsujimoto, H. Kook, R. Feil, DL. Garbers, F. Hofmann and N. Nakao: "Significance and therapeutic potential of the natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase pathway in vascular regeneration," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 3404-3409, 2003.

生体系を用いた心・腎疾患の進行機序の解明

In Vivo Molecular Studies on Cardio-renal Remodeling

プロジェクトリーダー

市川 家國 東海大学医学部・教授



1. 研究目的

心臓病や脳血管障害などの循環器疾患は、日本人の死因の3分の1を占める重大な病気です。また腎臓の働きが失われて、透析などの治療が必要な数は、約20万人にもなり、さらにその数は毎年8千人ずつ増加していて、医療経済上大きな問題となっています。これらの病気は血圧が高いとより悪化しやすいことが知られていて、血圧を下げるのが最も重要な治療方法となっています。ヒトの血圧は多くのホルモンや神経の働きにより調節されていますが、中でもアンジオテンシンとよばれる物質は、特に重要であることが知られるため、アンジオテンシンを作らなくしたり、またその働きをとめる薬は、血圧を下げる治療として今日広く使われています。興味深いことに、これらの薬を用いて、循環器疾患や腎臓病を治療すると、他の薬で血圧を下げるより、よい効果が得られます。このことから、アンジオテンシンは単に血圧を調節するだけでなく、心臓や血管、腎臓等に、直接（血圧とは関係なく）なんらかの働きをしていると思われる。アンジオテンシンがどのような働きをしているかを追求すれば、循環器疾患や腎臓病のより良い治療法を見つけるヒントが得られるのではないかと研究をしています。

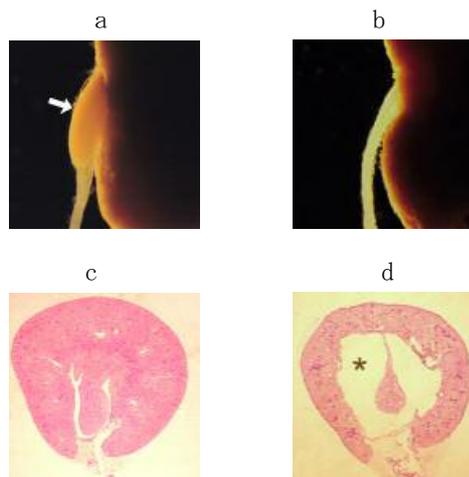
2. 研究成果概要

お金のありがたさは、お金がなくなって初めてわかると同様に、アンジオテンシンの働きは、それをなくしてしまうか、働かなくすると良くわかります。私達は、アンジオテンシンを体内で産生したり、働くのに必要な遺伝子を壊したマウス（はつかねずみ）を作製して、これらのマウスを正常のマウスと比べることにより、アンジオテンシンの働きを明らかにしようとしてきました。この研究から、はじめて明らかにされた重要なことは、尿管が形作られて、働くためにアンジオテンシンが必要なことです。尿管とは、腎臓でできた尿を膀胱に送る細い管で、しばしばここに石（尿管結石）が詰まって激痛を起こすことでよく知られています。尿管は単なる管ではなく、心臓や腸管と同様に自動的に動き、積極的に尿を膀胱に押し出すはたらきをしています。アンジオテンシンの働かないマウスは、この尿管が完全には形成されず、尿がうまく膀胱に送られず、上流の腎臓が傷害されてしまいました（図1）。ヒトの妊娠期間中にアン

ジオテンシンを阻害する薬を投与すると、腎臓に問題のある子どもが生まれてくる危険性がありますが、薬が尿管の形成を阻害していることが一原因ということ。以上のことは、胎児や新生児にアンジオテンシンが必要であるということを示しますが、成長後にはアンジオテンシンは全く必要ないのでしょうか？私達は、おとなの動物にアンジオテンシンを阻害する薬を与えると、やはり尿管の働きが低下することを見出しました。アンジオテンシンは血圧を上昇させたり、腎臓病を悪化させたり、もっぱら悪者扱いされていますが、尿を膀胱に送る尿管の働きを活発にすることにより、腎臓を守るというよい働きもしているのです。

図1. 尿管の形成にアンジオテンシンは重要である。

- 正常マウスの尿管の起始部は、膨大している（矢印）。
- アンジオテンシンの働かないマウスは、そのような膨大部分が形成されない。
- 正常マウスの腎臓の断面。
- アンジオテンシンの働かないマウスは、尿のたまる腎盂(*)が著明に拡張している。

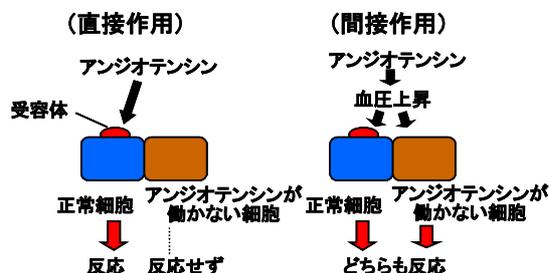


アンジオテンシンの働かないマウスは、正常マウスに比べて血圧が低いので、例えば仮に正常マウスより心臓病が悪くなりにくいという現象が観察されても、それは血圧が低いためか、それともアンジオテンシンが働かないためかは区別できません。この問題を解決するために、私達は、からだの一部だけがアンジオテンシンに反応するようなマウスを作製しました。このマウスの体内に

は、アンジオテンシンの刺激を伝えるのに必要な受容体を人工的に失っている細胞と正常な細胞の両方が存在して、これらの2種類の細胞は、同一の血圧などの全身環境にさらされています。したがって、一匹のマウスの体内で、これら2種類の細胞の態度を比較して、両者に共通して認められる現象は、血圧等の全身環境の変化を介して起こっていると考えられ、2種類の細胞で異なる現象は、その細胞に対するアンジオテンシンの直接作用と考えられます(図2)。

図2. アンジオテンシンの直接作用と間接作用

アンジオテンシンは強力に血圧を上昇させる働きがある。もし、個々の細胞に、アンジオテンシンが、血圧とは無関係に直接なんらかの作用をおよぼすのなら、アンジオテンシンの作用がからだの一部で働かない動物では、正常な細胞と、アンジオテンシンの働かない細胞の間には、違いが認められるはずである(左)。もし、血圧の上昇が、間接的に作用するのなら、どちらの細胞も、同様の反応をするはずである(右)。



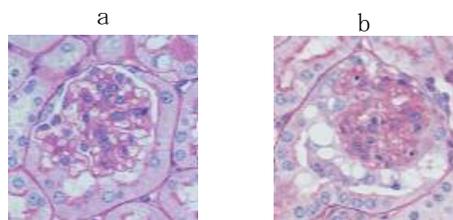
マウスにアンジオテンシンを注射し続けると、血圧が上昇して、心臓が大きくなるとともに線維成分が増加してかたくなり(線維化といいます)、また血管壁も厚くなります。からだの一部だけがアンジオテンシンに反応するようなマウスに同様にアンジオテンシンを注入しますと、血圧は、正常な細胞の割合が多いマウスは高く上昇し、少ないマウスは軽度の上昇しました。心臓を観察してみると、ほとんどのマウスでは線維化が認められない一方、線維成分を産生する細胞(線維芽細胞)は、正常の部分により多く増えています。つまり、確かにアンジオテンシンは、血圧とは関係なく直接心臓に働いて線維成分を増やすように働きますが、血圧の上昇の影響の方がより大きな作用を持っている事がわかりました。同様に、血管の壁が厚くなる現象を調べてみましたが、これも血圧によって決定されていましたが、アンジオテンシンが直接血管の壁を厚くするという現象は観察されませんでした。

糖尿病や腎炎で腎臓が働かなくなった時、もとの原因に関わらず、腎臓は糸球体硬化とよばれる共通した形態を示します。マウスにアンジオテンシンを注入するだけでは、このような病変ができませんし、またラット等他の動物に用いられる様々な方法を用いても、マウスに糸球体硬化を作ることは困難でした。マウスは遺伝子操作が可能である点で大変重要な動物なのですが、この点で腎臓病研究には大変不都合です。そこで、私達は、マウスの腎臓病のモデルを作製することが重要と考え、その開発に精力を注ぎました。腎臓はいろいろな種類の細胞から構成されていますが、私た

ちはその中でも特に糸球体上皮細胞(その形が、蛸に似ていますのでたこ足細胞ともよばれています)が、腎臓病の鍵であろうと予測し、その細胞だけを傷害することができるマウスの開発に成功しました。その結果は、予想通り、たこ足細胞の傷害を導入した後、マウスは多量の蛋白を尿に漏出し、たこ足細胞以外の腎臓の細胞も次々と傷害されて、糸球体硬化を示し、急速に腎臓の機能が失われていきました(図3)。このモデルは、ただ一回、少量の毒素を注射するという簡単な処置で、不可逆的なたこ足細胞の傷害を起こす事ができ、再現性よく腎臓の悪い状態を作ることができるため、今後のアンジオテンシンの役割をはじめ腎臓病の研究に大いに役立つと考えられます。

図3. 私達の開発した腎臓病モデル

- たこ足細胞の傷害を誘導する前の腎臓(糸球体)は正常である。
- たこ足細胞の傷害を誘導後、糸球体は著しく傷害された。



3. 結論

以上のようにこのプロジェクトは、アンジオテンシンの新たな働きを明らかにするとともに、腎臓病研究のため、今後大いに役立つ動物モデルの開発に成功しました。

4. 主な発表論文

- Nishida M, Fujinaka H, Matsusaka T, Price J, Kon V, Fogo AB, Davidson JM, Linton MF, Fazio S, Homma T, Yoshida H, Ichikawa I. Absence of angiotensin II type 1 receptor in bone marrow-derived cells is detrimental in the evolution of renal fibrosis. *J Clin Invest.* 2002;110(12):859-68.
- Fujinaka H, Miyazaki Y, Matsusaka T, Yoshida H, Fogo AB, Inagami T, Ichikawa I. Salutary role for angiotensin in partial urinary tract obstruction. *Kidney Int.* 2000;58(5):2018-27.
- Matsusaka T, Katori H, Inagami T, Fogo A, Ichikawa I. Communication between myocytes and fibroblasts in cardiac remodeling in angiotensin chimeric mice. *J Clin Invest.* 1999;103(10):1451-8.
- Nishimura H, Yerkes E, Hohenfellner K, Miyazaki Y, Ma J, Hunley TE, Yoshida H, Ichiki T, Threadgill D, Phillips JA 3rd, Hogan BM, Fogo A, Brock JW 3rd, Inagami T, Ichikawa I. Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Mol Cell.* 1999;3(1):1-10.
- Miyazaki Y, Tsuchida S, Nishimura H, Pope JC 4th, Harris RC, McKanna JM, Inagami T, Hogan BL, Fogo A, Ichikawa I. Angiotensin induces the urinary peristaltic machinery during the perinatal period. *J Clin Invest.* 1998;102(8):1489-97.

2. 遺伝子発現制御ネットワーク

(1) 評価対象研究推進委員会：「遺伝子発現制御ネットワーク」研究推進委員会

(委員長) 藤井 義明 筑波大学先端学際領域研究センター客員教授
岩淵 雅樹 独立行政法人農業生物資源研究所理事長
三輪 正直 筑波大学基礎医学系教授
村松 正實 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター所長

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	細胞分化の遺伝子発現制御	仲野 徹 (大阪大学微生物病研究所教授)
2	環境適応の遺伝子発現制御機構	山本 雅之 (筑波大学基礎医学系教授)
3	神経系の遺伝子発現制御	影山龍一郎 (京都大学ウイルス研究所教授)
4	遺伝子複合体の高次構造と転写因子	萩原 正敏 (東京医科歯科大学難治疾患研究所教授)

細胞分化の遺伝子発現制御

Regulation of Gene Expression in Cell Differentiation

プロジェクトリーダー

仲野 徹 大阪大学微生物病研究所・教授



1. 研究目的

未分化な細胞から機能を持った細胞への分化、あるいは、ある細胞における新たな能力の獲得、といった生命現象は遺伝子発現制御によってコントロールされている。本研究では、細胞の増殖・分化の分子機構を明らかにするために、以下の三つの生命システムを対照に研究を推進した。

- (1) 血液細胞分化の運命付け機構 (仲野徹、木村透、北島健二ら)
- (2) 免疫応答の細胞分化における遺伝子発現制御 (藤田尚志、米山光俊、渡邊伸昌ら)
- (3) 脳神経系細胞の発生と分化を制御する遺伝子ネットワーク (中福雅人、水口留美子、長尾元史)

2. 研究成果概要

(1) 血液細胞分化の運命付け機構

血液細胞の運命付けの分子機構を明らかにすることを目的に、マウス ES 細胞から試験管内において血液細胞への分化誘導システムを駆使して解析した。

血液細胞分化の運命付けには、遺伝子発現調節をコントロールする転写因子が数多く機能している。それらの転写因子や、その変異体を未分化な血液細胞において発現させ、血液細胞分化における機能の解析をおこなった。そのうちの一つである GATA-2 は、従来の報告とは異なり、造血前駆細胞の増殖を促進させること、赤血球や巨核球の増殖・分化を促進させることが明らかとなった¹⁾。また、いくつかの転写因子は、細胞分化のコンテキストによって全く異なった機能を持つことが明らかになった。

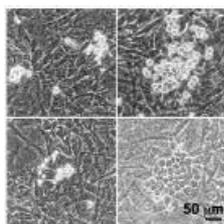


図1 GATA-2による造血幹細胞の増殖刺激 (文献1より)
右が GATA-2 を発現した場合

ES 細胞からの分化のみではなく、ES 細胞の未分化性維持機構の解明をおこなった。PIP3 (phosphatidyl inositol 3 phosphate) を PIP2 に脱リン酸化させる脂質ファスファターゼであるがん抑制遺伝子 PTEN を始原生殖細胞において欠損させると、より未分化で全能性を有する胚性生殖細胞 (EG 細胞) への脱分化が生じることがわかった²⁾。また、PTEN は、B 細胞および T 細胞の分化に大きな役割を有することが明らかとなった³⁾。これらの結果は、PIP3 シグナルの下流における遺伝子発現制御が、細胞分化に極めて重要な役割を担っていることを示している。

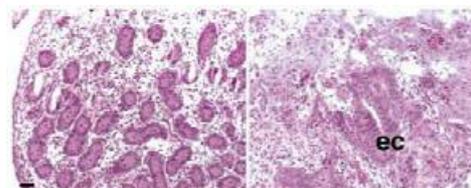


図2 PTEN 欠損による「脱分化」 (文献2より)
左が正常精巣、右が PTEN 欠損による奇形腫

(2) 免疫応答の細胞分化における遺伝子発現制御

インターフェロン系はウイルス感染に対する自然免疫として重要である。この系が稼動する為にはウイルス等の感染を感知してインターフェロン産生へ至るシグナル伝達が重要なカギを握っている。IRF-3 は、このシグナルの分子スイッチとして機能している。

IRF-3 は特異的リン酸化、二量体形成、コアクティベーター p300/CBP との複合体形成を通して活性化型に転換することを明らかにした⁴⁾⁵⁾。特に X 線結晶構造の解析により IRF-3 の 2 量体の構造が解明され、2 量体形成および p300/CBP との結合のインターフェースが明らかとなった⁶⁾。また、発現クローニングによってウイルス感染のセンサーとして機能している分子の候補が得られている。これらのことよりウイルス感染に対する自然免疫機構において重要な働きをしている転写因子 IRF-3 の活性化機構が分子レベルで解明できた。

さらに、IRF-3 はウイルス以外の細菌のエンドトキシン等によっても病原体分子の受容体である Toll like receptor (TLR) を介して活性化される事が明らかになった。また、X 線構造解析の結果、IRF-3 の立体構造は TGF- β によって活性化される転写因子 Smad に類似しており Smad が祖先遺伝子であることが示唆された。

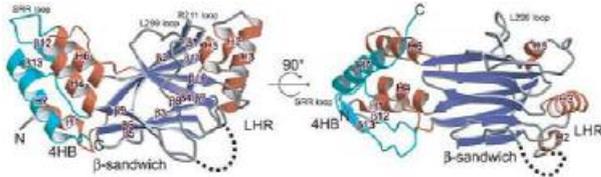


図3 IRF-3 の結晶構造 (文献6より)

(3) 脳神経系細胞の発生と分化を制御する遺伝子ネットワーク

分化能と自己複製能を持つ神経幹細胞より神経系を構成する多様なニューロン・グリア細胞が生み出される過程に着目し、その過程で働く転写制御因子群の発現調節ならびに生理機能を明らかにすることを通じて、神経系の発生を制御する遺伝子ネットワークを解明することを目的に研究をおこなった。

発生期の脊髄において、ニューロン、グリア細胞の発生を制御する多くの転写制御因子を同定した。さらに、各転写因子がそれぞれ特異的な組み合わせで時期・部位特異的に発現し、その組み合わせで規定される遺伝子活性に従って、神経幹細胞からのニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトの分化が制御されていることを明らかにし、これを元に神経系細胞の発生における transcriptional code モデルを提唱した⁷⁾。

また、発生期に働く多くの細胞分化制御因子が、成熟個体に残存する神経幹細胞においても機能していることを見出した。さらにこの知見を元に、成体神経幹細胞を活性化することにより、従来は非常に困難と考えられていた、虚血による脳神経細胞損傷後の新たなニューロンの再生と機能回復が可能であることを明らかにした⁸⁾。

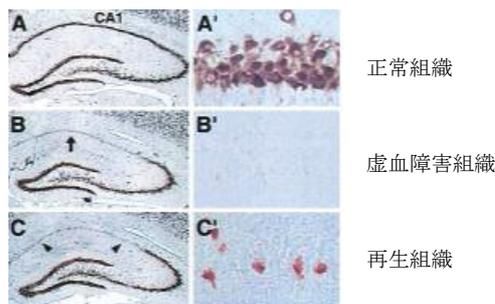


図4 虚血後のニューロン再生 (文献8より)

3. 結論

血液細胞、免疫細胞、神経細胞という三つの種類の細胞における分化の分子メカニズムを、分子レベルの構造、細胞レベルの分化、さらに個体レベルでの機能から明らかにすることができた。この成果は、細胞分化の基礎研究としての意義だけではなく、再生医学や免疫制御の応用につながるものである。

4. 主な発表論文

- (1) K. Kitajima, M. Masuhara, T. Era, T. Enver and T. Nakano: "GATA-2 and GATA-2/ER display opposing activities in the development and differentiation of blood progenitors," *EMBO J.*, **21** [12] (2002) 3060-69.
- (2) T. Kimura, A. Suzuki, Y. Fujita, K. Yomogida, H. Lomeli, N. Asada, M. Ikeuchi, A. Nagy, T.W. Mak and T. Nakano: "Conditional loss of PTEN leads to testicular teratoma and enhances embryonic germ cell production," *Development*, **130** [8] (2002) 1691-1700.
- (3) A. Suzuki, T. Kaisho, M. Ohishi, M. Tsukio-Yamaguchi, T. Tsubata, P.A. Koni, T. Sasaki, T.W. Mak and T. Nakano: "Critical roles of Pten in B cell homeostasis and immunoglobulin class switch recombination," *J. Exp. Med.*, **197** [5] (2003) 657-667.
- (4) M. Yoneyama, W. Suhara, Y. Fukuhara, M. Fukuda, E. Nishida and T. Fujita, T: "Direct Triggering of the Type I Interferon System by Virus Infection: Activation of a Transcription Factor Complex Containing IRF-3 and CBP/p300," *EMBO J.*, **17** [4] (1998) 1087-1095.
- (5) W. Suhara, M. Yoneyama, I. Kitabayashi and T. Fujita, T: "Direct involvement of CREB-binding protein/p300 in sequence-specific binding of virus-activated interferon regulatory factor-3 holocomplex," *J. Biol. Chem.*, **277** [25] (2002) 22304-22313.
- (6) K. Takahashi, N.N. Suzuki, M. Horiuchi, M. Mori, W. Suhara, Y. Okabe, Y. Fukuhara, H. Terasawa, S. Akira, T. Fujita and F. Inagaki: "X-ray crystal structure of IRF-3 and its functional implications," *Nat. Struct. Biol.*, **10** [11] (2003) 922-927.
- (7) R. Mizuguchi, M. Sugimori, H. Takebayashi, H. Kosako, M. Nagao, S. Yoshida, Y. Nabeshima, K. Shimamura and M. Nakafuku: "Combinatorial roles of olig2 and neurogenin2 in the coordinated induction of pan-neuronal and subtype-specific properties of motoneurons," *Neuron*, **31** [5] (2001) 757-771.
- (8) H. Nakatomi, T. Kuriu T, S. Okabe, S. Yamamoto, O. Hatano, N. Kawahara, A. Tamura, T. Kirino and M. Nakafuku: "Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors," *Cell*, **110** [4] (2002) 429-441.

環境適応の遺伝子発現制御機構

Regulatory Mechanisms of Gene Expression
for Environment Adaptation

プロジェクトリーダー

山本 雅之 筑波大学基礎医学系・教授



1. 研究目的

本研究プロジェクトでは、環境情報に対して個体がつ適応機構を解明すること、およびこの機構を利用した病態モデルマウスの開発を目的として、以下の研究を推進した。

- (1) 酸化ストレスや親電子性物質刺激による第2相異物代謝酵素群の発現誘導機構の解明(山本雅之)
- (2) ダイオキシン類による第1相異物代謝酵素群の発現誘導機構の解明(山本雅之、十川和博)
- (3) 低酸素刺激によるエリスロポエチン遺伝子等の発現誘導機構の解明(山本雅之、十川和博)

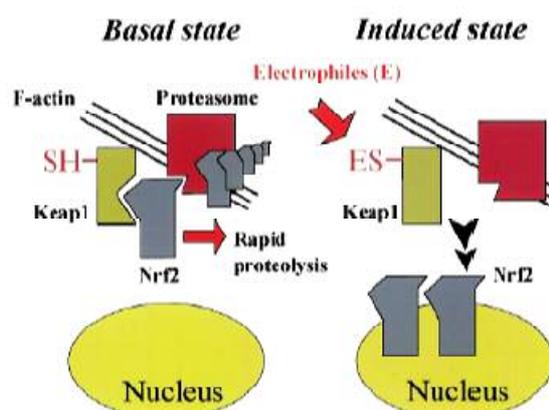


図1 Nrf2の活性化機構

2. 研究成果概要

(1) 酸化ストレスや親電子性物質刺激による第2相異物代謝酵素群の発現誘導機構の解明

Nrf2が第2相異物代謝酵素群の発現誘導を担うことを明らかにした。また、遺伝子破壊マウスを活用して、種々環境ストレスに対する生体防御にNrf2が重要であることを示した。このマウスは発癌モデルマウスとして有用なものとなった。一方、Nrf2活性化には分解抑制と核移行段階に対する二つの制御があることを明らかにし、新規因子Keap1がそれらの制御の鍵となることを発見した。また、小Maf因子がNrf2の生体内でのパートナー分子であることを4重変異マウスの解析等により明らかとした。

遺伝子破壊マウスと過剰発現マウスを駆使することにより、小Maf群因子量を人工的に変動させたところ、転写制御が正から負または負から正へと劇的に変換されることが明らかになり、転写因子の存在量が遺伝子発現制御の重要な要素であることを、個体レベルで世界に先駆けて実証した。

ゼブラフィッシュにもNrf2-Keap1制御系による第2相異物代謝酵素の誘導機構が存在することを明らかにし、ゼブラフィッシュの順遺伝学的研究手法を環境適応の研究に活用できることを実証した。

(2) ダイオキシン類による第1相異物代謝酵素群の発現誘導機構の解明

ヒト型のダイオキシン受容体(AhR)をもつ遺伝子ノックインマウスを作製し、その解析を行った結果、ヒトがダイオキシンに対して比較的抵抗性をもつことを明らかにした。また、AhR過剰発現マウスの解析より、第1相異物代謝酵素と脱毛及び皮膚角化の関連性を示した。一方、新規因子AhRRを発見し、AhRのフィードバック制御を行うことを明らかにした。

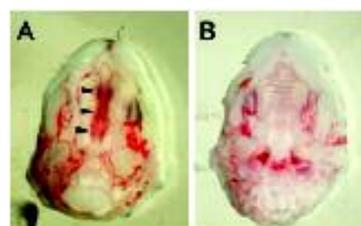
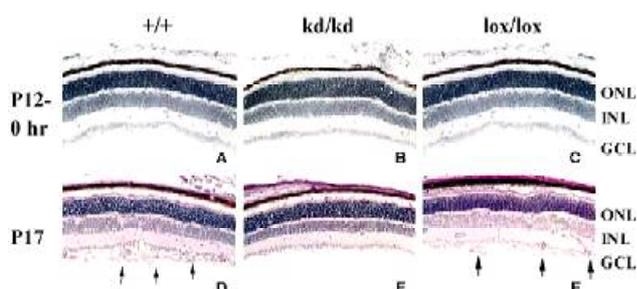


図2 ヒト AhR をもつマウス(B)では、野生型マウス(A)で観察されるダイオキシン処理による口蓋裂(矢尻)が起こらない。

(3) 低酸素刺激によるエリスロポエチン遺伝子等の発現誘導機構の解明

低酸素シグナルに応答した遺伝子発現誘導を HIF-1 α と HLF が司ることを明らかにし、特に網膜でのエリスロポエチン遺伝子の低酸素応答に関しては HLF が担当することを、遺伝子ノックダウンマウスの解析により示した。



復マウス(F)で観察される低酸素誘導による血管新生(矢印)が起こらない。

3. 結論

動物個体において、Nrf2 が健康維持に極めて重要な働きを行うことを明らかにし、発癌・各種疾病発症・薬害・老化等の診断・原因究明・治療を行う上で、その活性を詳細に解析すべき因子であることを実証した。同様に、個体における環境適応に AhR や HIF-1 α 、HLF などの転写因子群が重要な貢献をしていることを明らかにした。一方、環境適応の鍵となるヒト遺伝子を組み入れたモデル動物を開発し、ヒトにおける環境適応/応答機構の解明を見据えた今後の開発研究の方向性を示した。

本プロジェクトは学術の色彩の濃いものであったが、その成果により、疾患モデルになりうる動物系を開発することができ、臨床医学や産業応用につながる研究成果をあげることができた。特に、本研究の成果を基盤とした発癌予防剤・食品の開発は、高齢化社会対策の一つとして、21 世紀の医学を展望して、社会的にも意義深いものとなると期待される。

4. 主な発表論文

- (1) N. Wakabayashi, K. Itoh, J. Wakabayashi, H. Motohashi, S. Noda, S. Takahashi, S. Imakado, T. Kotsuji, F. Otsuka, D. R. Roop, T. Harada, J. D. Engel and M. Yamamoto. (2003) Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation. *Nat. Genet.* 35: 238-245.
- (2) T. Moriguchi, H. Motohashi, T. Hosoya, O. Nakajima, S. Takahashi, S. Ohsako, Y. Aoki, N.

Nishimura, C. Tohyama, Y. Fujii-Kuriyama and M. Yamamoto. (2003) Distinct response to dioxin in an arylhydrocarbon receptor (AHR)-humanized mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 5652-5627.

- (3) M. Morita, O. Ohneda, T. Yamashita, S. Takahashi, N. Suzuki, O. Nakajima, S. Kawauchi, M. Ema, S. Shibahara, T. Udono, K. Tomita, M. Tamai, K. Sogawa, M. Yamamoto, Y. Fujii-Kuriyama. (2003) HLF/HIF-2 α is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *EMBO J.* 22: 1134-1146.
- (4) H. Kusunoki, H. Motohashi, F. Katsuoka, A. Morohashi, M. Yamamoto and T. Tanaka. (2002) Solution structure of the DNA-binding domain of MafG. *Nat. Str. Biol.* 9: 252-256.
- (5) F. Katsuoka, H. Motohashi, K. Onodera, N. Suwabe, J. D. Engel and M. Yamamoto. (2000) One enhancer mediates mafK transcriptional activation in both hematopoietic and cardiac muscle cells. *EMBO J.* 19: 2980-2991.
- (6) H. Motohashi, F. Katsuoka, J. A. Shavit, J. D. Engel and M. Yamamoto. (2000) Positive or negative MARE-dependent transcriptional regulation is determined by the abundance of small maf proteins. *Cell* 103: 865-875.
- (7) T. Ishii, K. Itoh, S. Takahashi, H. Sato, T. Yanagawa, Y. Katoh, S. Bannai and M. Yamamoto. (2000) Transcription factor Nrf2 coordinately regulates a group of oxidative stress-inducible genes in macrophages. *J. Biol. Chem.* 275: 16023-16029.
- (8) K. Itoh, N. Wakabayashi, Y. Katoh, T. Ishii, K. Igarashi, J. D. Engel and M. Yamamoto. (1999) Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev.* 13: 76-86.

神経系の遺伝子発現制御

Regulation of Gene Expression in the Nervous System

プロジェクトリーダー

影山 龍一郎 京都大学ウイルス研究所・教授



1. 研究目的

脳神経系の構築過程を理解することは、高齢化とともに増えている脳神経疾患の原因解明や治療法の開発に必要不可欠である。本研究では、神経分化過程を明らかにするために、(1)分化を制御する転写因子および(2)神経系遺伝子の発現制御機構を解析した。神経分化過程は、①神経幹細胞の維持、②神経幹細胞からニューロンへの分化、③神経幹細胞からグリア細胞への分化という3つのステップに分けることができる。本研究では、これら3つのステップを制御する転写因子ネットワークを解明した。一方、形成されたニューロンは、誘引分子や反発分子、更にこれらの活性を調節する様々な細胞外・細胞内シグナルに従って軸索を正しい標的へ投射する。この際、軸索ガイダンスに関わる分子が正しい時期に正しい場所で発現することが必要であるが、時期・場所特異的な遺伝子発現を制御する機構を明らかにした。これらの研究成果は、脳神経系構築過程の理解につながり、脳神経疾患の原因解明や治療法開発に応用されることが期待される。

2. 研究成果概要

(1) 神経分化を制御する転写因子

神経発生過程では、①神経幹細胞の維持、②神経幹細胞からニューロンへの分化、③神経幹細胞からグリア細胞への分化という3つのステップが順番に起こる。本研究では、これら3つのステップを制御する転写因子ネットワークを明らかにした(図1)。その結果、いずれのステップも以下のようなbHLH因子が中心的な役割を担うことが示された。

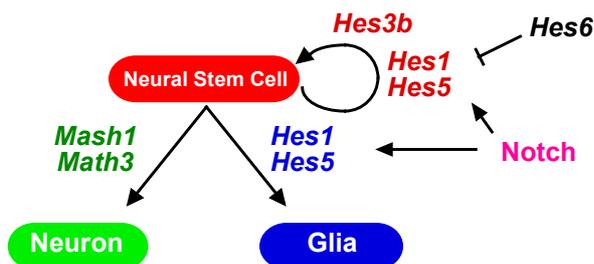


図1：神経分化を制御するbHLH因子ネットワーク

①神経幹細胞の維持

レトロウイルスベクターを用いてbHLH因子であるHes1やHes5を強制発現させるとニューロン(MAP2+)に分化せず、神経幹細胞が維持される(図2, Hes1)。一方、コントロールウイルスを感染させた場合は効率良くニューロンに分化する(図2, CLIG)。逆に、Hes1およびHes5を欠損すると神経幹細胞が維持されず、ニューロンの分化が亢進する。

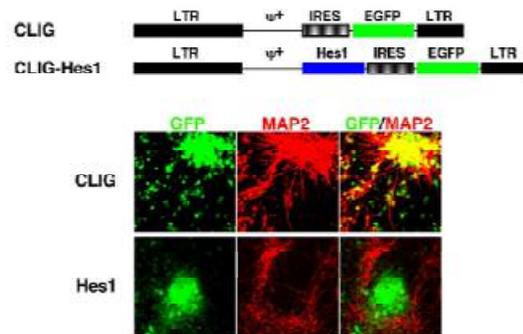


図2：レトロウイルスベクターを用いてHes1を強制発現するとニューロンに分化できない。

②神経幹細胞からニューロンへの分化

bHLH因子Mash1やMath3を強制発現すると神経幹細胞からニューロンへの分化が起こる。一方、Mash1およびMath3を同時に欠損するとニューロンが産生されず、グリア細胞の形成が亢進する(図3)。したがって、Mash1やMath3はニューロンへの分化決定因子である。

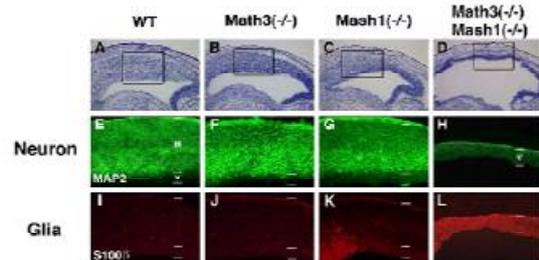


図3：Mash1およびMath3を同時に欠損するとニューロンが産生されず、グリア細胞の形成が亢進している。

ニューロンには多くのサブタイプが存在するが、サブタイプの決定には bHLH 因子のみでは不十分で、ホメオドメイン因子との組み合わせが重要である。

③神経幹細胞からグリア細胞への分化

bHLH 因子 Hes1 や Hes5 は発生後期にはグリア細胞に発現する。また、発生後期の神経幹細胞に Hes1 や Hes5 を強制発現するとグリア細胞が増加する。すなわち、Hes1 と Hes5 は神経幹細胞の維持およびグリア細胞形成の両方を制御する。

④新たな Hes1 の機能：2 時間を刻む生物時計

bHLH 因子 Hes1 の発現は神経系などのいろいろな種類の細胞において 2 時間周期で増減を繰り返す (オシレーション)。このオシレーションは Hes1 のネガティブフィードバックを介して自律的に起こる (図 4)。すなわち、Hes1 は 2 時間周期の生物時計として機能する。この生物時計によって神経分化のタイミングが制御されると考えられる。

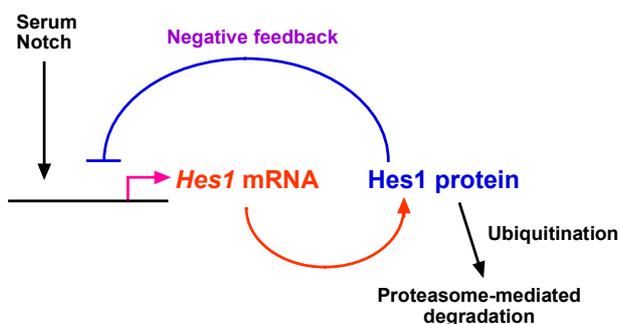


図 4：2 時間を刻む生物時計 Hes1。Hes1 のオシレーションはネガティブフィードバックを介して起こる。

(2) 神経系遺伝子の発現制御機構

フロアプレート特異的遺伝子として新規のスルフォターゼ (SulfFP1 と SulfFP2) 並びにオートタキシン遺伝子を単離し、それらの構造と発現、機能を明らかにした。マウス SulfFP1 遺伝子の転写開始点上流約 12 キロ塩基対の配列が脳での発現に十分であること、SulfFP1 遺伝子の発現が組織依存的に複数のシグナルによって調節されていることを明らかにした。

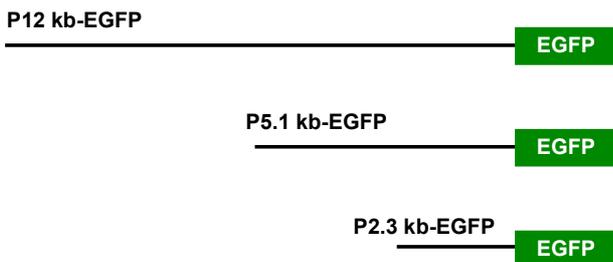


図 5：SulfFP1 遺伝子のプロモーター解析。骨や脳で GFP の発現がみられる。

3. 結論

本研究から、神経発生を制御する転写因子やプロモーター領域が明らかになった。特に、①神経幹細胞の維持、②ニューロンの分化、③グリア細胞の分化という 3 つのステップのいずれにおいても bHLH 因子が中心的な役割を担うことが明らかになった。また、ニューロンのサブタイプ決定にはホメオドメイン因子と bHLH 因子の協調的作用が重要であった。これらの転写因子を用いて神経幹細胞を増やしたり、特定のニューロンを形成することが可能になり、再生医療への応用が期待された。また、bHLH 因子 Hes1 は 2 時間を刻む生物時計として機能することがわかり、神経分化のタイミングの制御との関わりが示唆された。

4. 主な発表論文

- (1) Ohtsuka, T., Ishibashi, M., Gradwohl, G., Nakanishi, S., Guillemot, F., and Kageyama, R. (1999) *Hes1* and *Hes5* as Notch effectors in mammalian neuronal differentiation. **EMBO J.** **18**, 2196-2207.
- (2) Hojo, M., Ohtsuka, T., Hashimoto, N., Gradwohl, G., Guillemot, F. and Kageyama, R. (2000) Glial cell fate specification modulated by the bHLH gene *Hes5* in mouse retina. **Development** **127**, 2515-2522.
- (3) Bae, S.-K., Bessho, Y., Hojo, M., and Kageyama, R. (2000) The bHLH gene *Hes6*, an inhibitor of *Hes1*, promotes neuronal differentiation. **Development** **127**, 2933-2943.
- (4) Tomita, K., Moriyoshi, K., Nakanishi, S., Guillemot, F., and Kageyama, R. (2000) Mammalian *achaete-scute* and *atonal* homologs regulate neuronal versus glial fate determination in the central nervous system. **EMBO J.** **19**, 5460-5472.
- (5) Hatakeyama, J., Tomita, K., Inoue, T., and Kageyama, R. (2001) Roles of homeobox and bHLH genes in specification of a retinal cell type. **Development** **128**, 1313-1322.
- (6) Hirata, H., Tomita, K., Bessho, Y., and Kageyama, R. (2001) *Hes1* and *Hes3* regulate maintenance of the isthmus organizer and development of the mid/hindbrain. **EMBO J.** **20**, 4454-4466.
- (7) Satow, T., Bae, S.-K., Inoue, T., Inoue, C., Bessho, Y., Hashimoto, N., and Kageyama, R. (2001) The bHLH gene *hesr2* promotes gliogenesis in mouse retina. **J. Neurosci.** **21**, 1265-1273.
- (8) Inoue, T., Hojo, M., Bessho, Y., Tano, Y., Lee, J.E., and Kageyama, R. (2002) *Math3* and *NeuroD* regulate amacrine cell fate specification in the retina. **Development** **129**, 831-842.
- (9) Hirata, H., Yoshiura, S., Ohtsuka, T., Bessho, Y., Harada, T., Yoshikawa, K., and Kageyama, R. (2002) Oscillatory expression of the bHLH factor *Hes1* regulated by a negative feedback loop. **Science** **298**, 840-843.

遺伝子複合体の高次構造と転写因子

Nuclear Structure and Gene Expression

プロジェクトリーダー

萩原 正敏 東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授



1. 研究目的

- (1) クロマチンなど核内高次構造の変化から、転写を経て RNA プロセッシングにいたるまでの遺伝子発現機構 (mRNA factory) の連携、特にそのリン酸化制御機構を解明する。【萩原正敏】
- (2) SWI 遺伝子は相同組換えの開始機構にも関与することが示されているので、転写と組換えの制御機構の関わりを生化学的手法を用いて解明する。【太田力】
- (3) クロマチン形成再構築のメカニズムを明らかにし、遺伝子転写における DNA 高次構造の役割および制御機構を解明する。【伊藤敬】

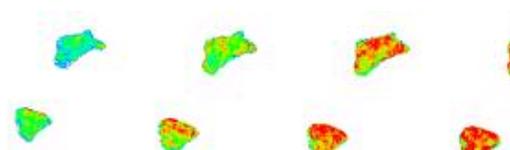
2. 研究成果概要

(1) 蛋白リン酸化シグナルの可視化

蛋白リン酸化反応は細胞内情報伝達系の中核を成す制御機構であることが判明しつつあり、その生体内での反応過程を調べる方法を確立することが待望されている。転写因子 CREB は Ser133 のリン酸化により活性化されるが、この活性化機構は、リン酸化された CREB に coactivator の CBP が結合することによることが判明している。すなわち、CREB はリン酸化によりその高次構造を変化させ、CBP との会合が可能となると想定される。そこでこのリン酸化による構造変化を蛍光変化としてモニターするような GFP 融合蛋白 ART を創出し、細胞内のリン酸化反応のモニター系として使えないかとのアイデアを思い付いた。すなわち互いに異なる蛍光スペクトルを有する 2 種の GFP と CREB リン酸化ドメイン (以下 KID と略す) を繋いだキメラ蛋白を作り (cAMP-responsive tracer; ART と名付けた)、KID のリン酸化を蛍光スペクトルの変化としてモニターすることにより、細胞内での転写因子 CREB 活性化をリアルタイムでかつ定量的に観察することに成功した¹⁾ (図 1 参照)。

図 1 : GFP 融合蛋白 ART による細胞内リン酸化反応の可視化

db-cAMP 投与前 投与後 1 分 投与後 2 分 投与後 3 分



また CREB-GFP を挿入した線虫 (*C.elegans*) を用いて、CREB 相同遺伝子 (*crh-1*) の活性化を可視化することに成功し、CaM-KK (*ckk-1*)、CaM-KI (*cmk-1*) より構成される CaM-K カスケードが線虫の神経細胞でも CREB の上流で制御因子として働いていることを証明した²⁾。*crh-1* を破壊した線虫は種々の異常行動を示し、線虫 CREB の解析から神経細胞における CREB の役割が解明される可能性が示唆された。

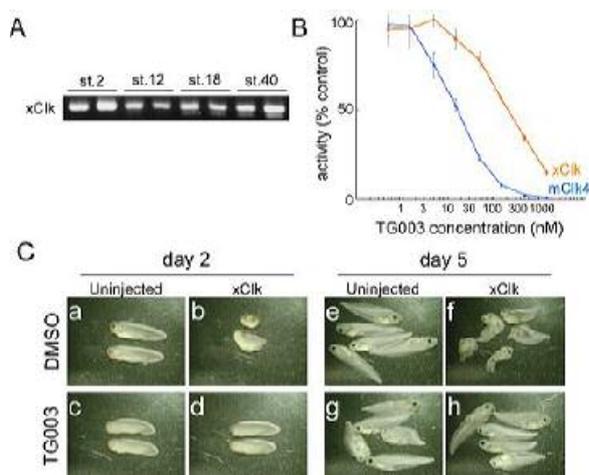
(2) 選択的スプライシングのリン酸化制御機構

転写調節因子のリン酸化による調節は良く知られているが、RNA processing の段階においても、リン酸化反応が RNA 結合蛋白群の様々な活性を調節していると予想される。本研究では SF2 を含む SR 蛋白の Ser のリン酸化を行う SRPK1, SRPK2, Clk1, Clk2, Clk3, Clk4, hPRP4 などの酵素群をクローニングし、その生化学的性状と生理的意義の一端を明らかにした³⁾。SRPK は線虫では初期発生と生殖巣形成に必須であることが判明した。また、Clk1 は脊椎動物においても、頭部形成などに必要で、転写因子のみならず、RNA processing のリン酸化調節が、発生や性分化などのイベントに必須であることが判明した。pre-mRNA の選択的スプライシングは、多細胞生物がその多様性を生み出すために獲得した遺伝子発現制御プロセスであると考えられる。実際 FTDP17 などいくつかの家族制神経変性疾患は、特定遺伝子の選択的スプライシングの異常に起因することが判明しつつある。我々の見出した Clk1/Clk4 選択的阻害剤 TG-003 が核内の SF2 など RNA 結合蛋白の局在を変化させ選択的スプライシングのパターンを変えるとともにアフリカツメガエルの発生過程において頭部や脊柱に発生異常を惹起した (図 2 参照)。これは、Clk のショウジョウバエ相同遺伝子 *doa* を破壊すると頭部の神経系に異常を来すとの報告とよく一致し、選択的スプライシングもまた、転写同様リン酸化酵素シグナルカスケードの制御下にあり、発生や分化などの過程でダイナミックに変化することを示唆している。

cAMP 濃度の上昇に伴い A-kinase によって ART がリン酸化される様子を測定した。赤色が強いほど高度にリン酸化されていることを示す

図2 : Clk 阻害剤投与による発生の正常化

ClkmRNA はアフリカツメガエルの初期発生過程にも発現しており (A)、またそのコードする xClk のリン酸化活性も我々の開発した TG003 によって阻害された (B)。アフリカツメガエルに xClk を過剰発現させると顕著な発生異常を認めたのに対し、TG003 投与により発生過程は正常化した (C)。



(3) クロマチン構造を介した転写-組換え制御機構の解明

ヒト SWI 蛋白質複合体はコファクターと共同で、クロマチン構造がもたらす転写抑制効果を解除することを明らかにした。また、組換え開始反応に *MRE11* 遺伝子が直接働いていること、転写制御因子 RAPI と組換え制御因子 Mre11 の直接的な相互作用を見出した⁴⁾。

(4) クロマチン形成再構築のメカニズムの解明

クロマチン構造の構成、破壊のメカニズムを明らかにするため、ショウジョウバエ初期胚の粗抽出液を用い生理的なヌクレオソームを形成するために2種類の活性が必要であることを明らかにしてきた。一つは NAP-1 と呼ばれるコアヒストン結合蛋白、もう一つの活性は ATP 要求性の ACF である。この二つの因子をバキュロウイルスを用いて発現させ、タンパクを精製し、精製したヒストン及び DNA を用いてヌクレオソーム形成させる系を確立し、p300 によるヒストンのアセチル化はクロマチンの再構築の後に起こりクロマチンを流動化させていることを見出した⁵⁾。

3. 結論

(1) 本研究で見出された知見は、選択的スプライシングもまた、転写同様リン酸化酵素シグナルカスケードの制御下にあり、発生や分化などの過程でダイナミックに変化することを示唆している。今後は SRPK1&2、Clk/Sty1-4、PRP4 などが、直列的なシグナルカスケードを形成するのか、またその上流の活性化刺激は何かという問題を明らかに

する必要がある。

- (2) In vitro クロマチン DNA 再構成系が確立でき、ヒト SWI 蛋白質複合体が未知のコファクターと共にクロマチン構造がもたらす転写抑制効果を解除する機能を持つことを明らかにした。さらに、組換え開始反応で働く因子 *MRE11* の機能解析を進めた。これらの系を組み合わせたクロマチンを介した転写-組換え機構の解析の基礎創りができたと思われる。
- (3) クロマチンを用いて遺伝子転写のメカニズムの一端を明らかにすることにより遺伝子発現制御ネットワークにおける遺伝子複合体と高次構造の重要性を明らかにすることができたものと思われる。

4. 主な発表論文

- (1) Nagai, Y., Miyazaki, M., Aoki, R., Zama, T., Inoue, S., Hirose, K., Iino, M. & **Hagiwara, M.** A fluorescent indicator for visualizing cAMP-induced phosphorylation in vivo. **Nat. Biotechnol.** 18, 313-316 (2000).
- (2) Kimura, Y., Corcoran, E.E., Eto K., Gengyo-Ando, K., Muramatsu, M., Kobayashi, R., Freedman, J.H., Mitani, S., **Hagiwara, M.**, Means, A.R., & Tokumitsu H. A CaMK cascade activates CRE-mediated transcription in neurons of *Caenorhabditis elegans*. **EMBO Rep.** 3, 962-966 (2002).
- (3) Kojima, T., Zama, T., Wada, K., Onogi, H. & **Hagiwara, M.** Cloning of Human PRP4 Reveals Interaction with Clk1. **J. Biol. Chem.** 276, 32247-32256 (2001).
- (4) Usui, T., **Ohta, T.**, Osiumi, H., Tomizawa, J., Ogawa, H., and Ogawa, T., Complex formation and functional versatility of Mre11 of budding yeast in recombination. **Cell** 95:705-716 (1998).
- (5) **Ito, T.**, Levenstain M., Fyodorov D., Kutach, A.K., Kobayashi, R., and Kadonaga, J.T. The Acfl and ISWI subunits of ACF function cooperatively in the ATP-dependent catalysis of chromatin assembly. **Genes & Dev.**, 13: 1529-1539 (1999).

【複合領域】

1 . 生体の計測と制御

(1) 評価対象研究推進委員会 : 「生体の計測と制御」研究推進委員会

(委員長) 古川 俊之 国立大阪病院名誉院長
河合 忠 国際臨床病理センター所長
河田 聡 大阪大学大学院工学研究科フロンティア研究機構長
鈴木 良次 金沢工業大学人間情報システム研究所長
千原 國宏 奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科教授

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	次世代バイオセンサー創成基盤技術の開発	民谷 栄一 (北陸先端科学技術大学院大学材料科学研究科教授)

次世代バイオセンサー創成基盤技術の開発

Creation of Generic Technology for Advanced Biosensors

プロジェクトリーダー

民谷 栄一 北陸先端科学技術大学院大学材料科学研究科・教授



1. 研究目的

生体分子の有する情報変換機能を利用するバイオセンサーは、従来、酵素や抗体などの生体分子を電極や半導体に固定化して構成されてきたが、最新のマイクロナノテクノロジーや分子設計技術を駆使することにより、選択性、安定性、感度、微小集積化、多機能化など次世代バイオセンサー創成に不可欠な基盤技術の開発を目的とした。具体的には、

1. モレキュラーインプリント法、コンビ化学合成法などによる、全く人工的に創成した認識分子の開発。
2. 遺伝アルゴリズム法などを用いて創成した、人工タンパク質機能分子などの創成。
3. 自然界に存在する超安定分子、例えば超高温酵素の探索、改変。
4. ニアフィールド光デバイスなどの単一分子検出可能な超高感度先端デバイスの開発。
5. マイクロマシン技術を駆使してバイオセンサーシステム全体の微小集積化を実現する技術開発。このためには、本プロジェクトでは、分子進化工学、バイオミメティック工学、マイクロマシン工学、電気化学、光計測化学などの複合領域の先端科学技術を駆使し、次世代バイオセンサーを創成することを目指した。

2. 研究成果概要

【人工分子素子の設計・創成】

細胞内シグナル伝達の計測や幹細胞を認識するセンサーペプチドを開発した。また、モレキュラーインプリントポリマーを用いたバイオミメティックセンサーを開発した¹⁾。さらに、フルクトシルアミン化合物の酸化的加水分解反応を触媒する人工酵素を開発した²⁾。また、有機水質汚染に対する微量ハイスループット分析センサを開発した。

【分子進化学による分子認識素子の設計創成】

DNA アプタマーを探索し、IC₅₀ が nM レベルの未知の DNA アプタマーを探索することに成功した。また、コール酸に結合する DNA アプタマーを利用して、SNPs を検出することに成功した³⁾ (図 1)。さらに、G プロテイン共役型受容体の活性を評価する方法を開発した。

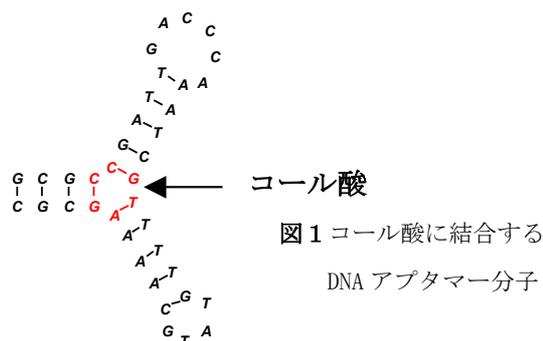


図 1 コール酸に結合する DNA アプタマー分子

以上のように分子設計技術を駆使することにより種々のバイオセンサー創成のための分子認識分子の設計を実現した (表 1)

表 1 設計創成した分子認識材料と測定対象

コンビ合成およびフェージ提示ペプチド

フロオレセイン、ダイオキシン、リン酸化タンパク、フラブレン、2本鎖 DNA、ES 細胞、神経成長因子など

DNA アプタマー

トロンビン、コール酸、DNA ポリメラーゼ阻害剤など

MIP 人工分子

アトラジン、シンコニジン、9-エチルアデニン、ビスフェノール A、5-フルオロウラシル、ガングリオシド、インドール酢酸、シアル酸、カステステロン、人工フルクトシルアミン脱水素酵素など

酵素 (天然および改変)

組み換えグルコースデヒドロゲナーゼ、超好熱グルタミン酸デヒドロゲナーゼなど

【先端デバイスを用いたバイオセンサー】

マイクロ光カンチレバー技術の開発を進め、検出系の高感度化を行い、配向させて固定した DNA 分子を 100 nm 以上の高分解能で蛍光観察することに成功した。また、一分子蛍光の観察を行い、連続的に画像を取得して得られた蛍光イメージにより、蛍光強度がスキャンごとに増減するプリンキングを示し、一分子蛍光を確認することができた。

【微小集積型バイオセンシングシステム】

マイクロマシーニング関連技術を利用して、親疎水制御が可能な表面修飾による疎水バルブ構造やナノ周期構造デバイスを開発した。また、微小

化学分析システムの構成要素となる化学センサ、アクチュエータの開発を行い、超低侵襲的血液分析を目指したモスクイト型センシングシステム、迅速にアンモニアやクレアチニンを同時測定するためのエアギャップ型微小センシングシステム、水素バブルを用いたポンプ、バルブを搭載した集積型微小送液機構を開発した。さらに、小型 SPR センサチップと静水圧を利用した送液法の組み合わせにより、12時間のバッテリー駆動が可能な携帯型免疫 SPR センサシステムを開発した。

本研究プロジェクトを遂行する過程で開発されたオンチップバイオテクノロジー技術は、バイオセンサーのみにとどまらず、遺伝子・タンパク工学、細胞工学、再生組織工学、脳神経工学などの基本ツールとしての発展の可能性を有している。このプロジェクトにおいてもすでに遺伝子ライブラリー用集積型 PCR チップ⁴⁾、タンパクライブラリー用 *in vitro* プロテイン合成チップ、脳神経細胞チップによる薬剤スクリーニングなどについて成功した。特に、pL~nL の微小チャンバーを 10^4 ~ 10^7 配置した高集積チップを作製した。これは、独立したチャンバー構造を有しているためにスポットタンパク同士の相互混入もなく、抗原と抗体、酵素と基質、レセプターとリガンドなどの相互作用を解析できる。

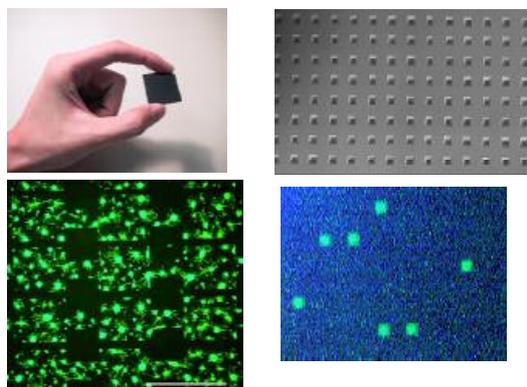


図2 高集積型マイクロチャンバー型チップ (右上) と 1細胞PCRへの応用 (右下)。チップの全体サイズ (左上) と神経細胞をパターン培養した細胞チップ (左下)

また、微小領域に対する多種類生体材料固定化手法として、無作為液相自己組織化を利用した担体を介する二段階の固定化手法を基盤として、マイクロアレイ型バイオセンサーの開発を行った⁵⁾。これによって、網羅的タンパク機能解析を実現できる。このように pL レベルの集積されたチャンバーを用いた展開は、民谷らが世界で先駆けて実現したものである。さらに、こうしたチップを用いて研究を行うための周辺装置 (温度サイクル装置、ピコインジェクター・アレイ装置、蛍光スキャナー装置など) も独自に開発しており、当該分野では、国内外ともに極めて独創性が高い。これらの成果は、当初のバイオセンサー研究課題の枠を越えて新たに展開されたものである。

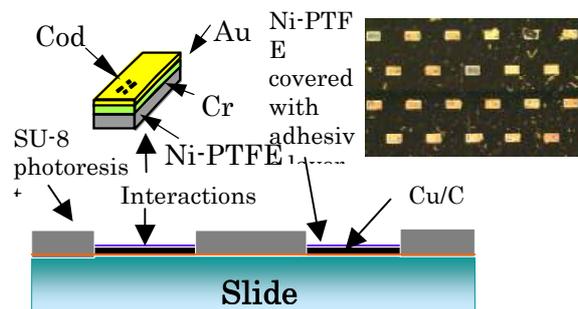


図3 自己集積化の原理とその実際 (右上)

3. 結論

本研究プロジェクトは、上記に示す研究分担課題を核として、これらが協力に連携し合うことによって遂行された。これらの成果は、分子設計 (ボトムアップ的アプローチ)、デバイス設計 (トップダウン的アプローチ)、およびこれらをつなぐ分子解析技術として位置づけられ、バイオセンサーを設計、および創成のために必要な要素技術を確立できた。すなわち、バイオセンサーは、ナノ (マイクロ) テクノロジーとバイオテクノロジーとの連携により、得られる産物としてきわめて有望であり、今後こうした研究テーマをさらに推進することが望まれる。

4. 主な発表論文

- (1) Jun Matsui, Miho Higashi, Toshifumi Takeuchi, Molecularly Imprinted Polymer as 9-Ethyladenine Receptor Having a Porphyrin-based Recognition Center, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5218-5219 (2000).
- (2) Koji Sode, Shigenori Ohta, Yoshitsugu Yanai, Tomohiko Yamazaki, Construction of a molecular imprinting catalyst using target analogue template and its application for an amperometric fructosylamine sensor, *Biosensors and Bioelectronics*, **18**, 1485-1490 (2003).
- (3) Teru Kato, Taro Takemura, Kazuyoshi Yano, Kazunori Ikebukuro, Isao Karube, In vitro selection of DNA aptamers which bind to cholic acid, *Biochimica et Biophysica Acta.*, **1493**, 12-18 (2000).
- (4) Hidenori Nagai, Yuji Murakami, Yasutaka Morita, Kenji Yokoyama, and Eiichi Tamiya, Development of a microchamber array for picoliter PCR, *Anal. Chem.*, **73**, 1043-1047 (2001).
- (5) Zheng-liang Zhi, Yasutaka Morita, Quamrul Hasan, Eiichi Tamiya, Micromachining microcarrier-based biomolecular encoding for miniaturized and multiplexed immunoassay, *Anal. Chem.* **75**, 4125-4131 (2003).

2. 環境負荷の影響評価と軽減

(1) 評価対象研究推進委員会：「環境負荷の影響評価と軽減」研究推進委員会

(委員長) 鈴木 基之 放送大学教授
植田 和弘 京都大学大学院経済学研究科教授
尾島 俊雄 早稲田大学理工学部教授
兒玉 徹 東京大学名誉教授
小早川光郎 東京大学大学院法学政治学研究科教授
志賀 健 大阪大学名誉教授

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	高温多湿気候に適応する環境負荷低減型 高密度居住区モデルの開発	加藤 信介 (東京大学生産技術研究所教授)

高温多湿気候に適応する環境負荷低減型 高密度居住区モデルの開発

Development of Urban and Building Models for Densely Populated Area with Minimized Environmental Load in Hot and Humid Climate

プロジェクトリーダー

加藤 信介 東京大学生産技術研究所・教授



1. 研究目的

未来のサステナブル社会の実現を計るため、環境負荷低減を計るアジア型の高密度居住区モデルを提示することを目的とする。そのため、

- ①環境負荷の低減
 - ②居住環境（ハード、ソフト）の質の維持・向上
 - ③密度限界の探査
- の3つを基本的課題と位置づけて建築・都市工学の計画（曲渕英邦）、環境（加藤信介、村上周三）、構造（高梨晃一）の3分野のグループが連携してポラス型の高密度居住区モデルの開発を行った。

2. 研究成果概要

(1) スペースブロック設計法による高密度居住区モデルの構築

本プロジェクトではスペースブロック設計法により自然の環境調整能力を最大限活用した環境負荷低減型の環境調整を図ることが可能なポラス型高密度居住区モデルを提案した。スペースブロックとは、連続的なひとまとまりの空間すなわち単位のブロックを示す。その設計法は、これらブロックの組み合わせにより3次元的に空間を捉えるための空間表記方法を意味する。高密度居住区モデルの空間構成にこの空間表記方法を用いるメリットは、必要とされる居住密度に応じて、容易にVOID率（ある建築空間内におけるスペースブロック以外の空間の占める割合）を変化させて空間を構成することができ、**地域性や居住レベルに対応したバリエーション**を豊富に提供できる点にある。

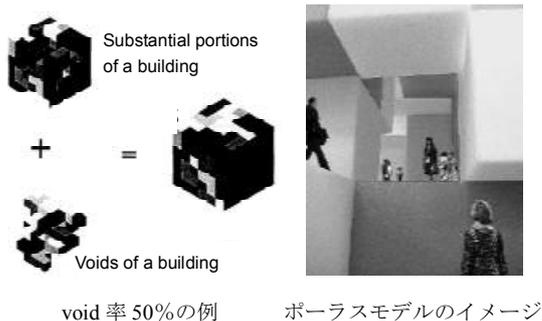


図1 スペースブロック設計法

(2) 環境負荷低減型の新しい構造システムの開発

環境負荷低減型の新しい構造システムとして「**ノンフレーム型のSIシステム**」を開発した。環境負荷低減には、スケルトンが長い供用期間に耐える**長寿命**のものでなくてはならず、このためには使用される構造部材は高耐久性であることのみならず大きな用途変更や部分的な補修に適したものでなくてはならない。提案したシステムで構造スケルトンに対応する**コアタワー**、**ユーティリティ**、**パイルドラフト基礎**の3要素はそのように設計されている。新しい構造システムは鉛直力のみを支持する“下部；剛接で上部；滑り支承”の鉛直力支持材を介したユーティリティフロアにより構成される架構形式が地震時の水平力の大部分を負担するコアタワーにばねとダンパーで連結されている**免制震システム**である。

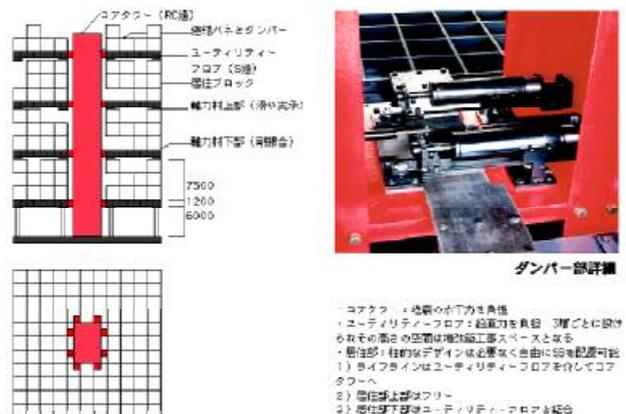
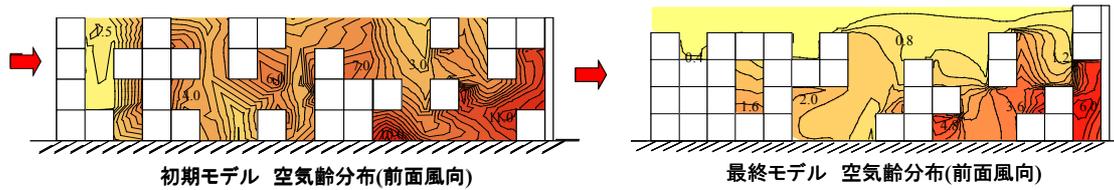


図2 ノンフレーム型のSIシステム

(3) 高温多湿気候下の住居形態及び環境調整技術の提案

外部環境を建物内部に積極的に導入するポラス型建物モデルのポイド形態に関する検討（図3）並びに環境負荷を低減する環境調整技術に関する検討を行い、高温多湿気候下における「高密度居住区モデル」の環境工学的有効性を検討した。具体的には、①建物のポラス化による**自然換気性能の向上**が冷房負荷及びLCCO₂削減効果に与える影響、また、②環境負荷低減型の環境調整技術



ボイド部の通風性状（空気齢）の検討
 図3 CFD（数値流体力学）解析によるハノイ実験住宅の自然換気性状評価

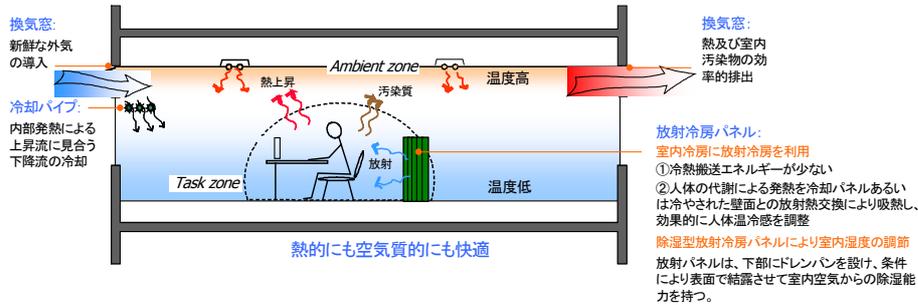


図4 高温多湿気候下の環境調整法：自然通風併用型放射冷房システム

として、自然通風併用型放射冷房システム（図4参照）を提案し、本システムが冷房負荷及びLCCO₂削減効果に与える影響、更に、③その他の代表的な環境負荷低減技術（太陽熱利用、エコマテリアルの採用等）の導入効果による環境負荷低減効果を検討した。

(4) 東京モデル&ハノイモデル

本プロジェクトでは、上記の1)~3)の研究成果に基づき、アジア地域の諸特性を配慮した「東京モデル」及び「ハノイモデル」を提案している。特に、ベトナム・ハノイに延床面積約500m²余りの実験住宅（ハノイモデル）を建設し、現地実測を行い、本プロジェクトより開発された「高密度居住区モデル」の有効性を実際に確認した。更に、地震の存在や夏冬のピーク時の冷暖房を前提とした「東京モデル」（図4参照）を開発した。「東京モデル」及び「ハノイモデル」は、本研究の目標である「LCCO₂30%削減」を実現したものである。

3. 結論

本プロジェクトでは、アジアの巨大都市においては極端な人口集中、過密化の問題に対して環境負荷を大きく低減させ、多様な文化的背景を尊重し、健全な人間生活を支援する「高温多湿気候に適応する環境負荷低減型高密度居住区モデル」を提案し、実用化を図るため、ベトナム・ハノイ及び東京への実施案を作成し、その有効性を実際に確認した。このモデルは、急速に変容する社会システムに対応するフレキシビリティを確保し、低コストでかつ高いサステナビリティを備え、省資源・省エネルギー型の都市・建築インフラを備えたものである。

(後書)

本プロジェクトは当初のプロジェクトリーダー村上周三（現慶應義塾大学）教授の所属機関移動に伴いプロジェクトリーダーを期間途中で変更しているが、プロジェクトの遂行に当っては最後まで村上周三教授の指導を得ている。



図5 東京モデル



ハノイ実験住宅の全景 ポーラスな空間

図6 ハノイ実験住宅

(ハノイ, Vietnam, 2003年3月竣工)

4. 主な発表論文

- (1) 白石靖幸、加藤信介、村上周三、平野智子、伊香賀俊治、高温多湿気候下における環境負荷低減型住居に関する研究 その1、日本建築学会計画系論文集 第558号, pp.15-22, 2002
- (2) 平野智子、加藤信介、村上周三、白石靖幸、伊香賀俊治、上原隆、高温多湿気候下における環境負荷低減型住居に関する研究 その2、日本建築学会計画系論文集 第566号, pp.87-93, 2003
- (3) 宋斗三、加藤信介、村上周三、金泰延、自然通風併用型放射冷房システムに関する研究、空調調和・衛生工学会論文集 No.87, pp.61-68, 2002
- (4) 鈴木、石井、森田、高梨、欠陥を有する柱梁溶接接合部の破断性状に関する実験的研究、JSSC 構造論文集 券6, pp.149-164, 1999
- (5) Koichi Takanashi, Recent Achievements in Substructuring On-line Pseudodynamic Tests in IIS, Stability and Dynamic of Steel Structures, Elsevier pp.143-152, 1999.

3 . アジア地域の環境保全

(1) 評価対象研究推進委員会 : 「アジア地域の環境保全」研究推進委員会

(委員長) 川那部浩哉 琵琶湖博物館長
嘉田由紀子 京都精華大学人文学部教授
黒川 洸 (財)計量計画研究所理事長
黒田 昌裕 慶應義塾常任理事
佐々木恵彦 日本大学生物資源科学部長
但野 利秋 東京農業大学応用生物科学部教授
架谷 昌信 名古屋大学理工科学総合研究センター長
森田 恒幸 独立行政法人国立環境研究所社会環境システム研究領域長

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	中国西南部における生態系の再構築と持続的生物生産性の総合的開発	出村 克彦 (北海道大学大学院農学研究科教授)
2	地域社会に対する開発の影響とその緩和方策に関する研究	大塚柳太郎 (東京大学大学院医学系研究科教授)

中国西南部における生態系の再構築と 持続的生物生産性の総合的開発

The Comprehensive Development of Ecosystem-Reconstruction and Sustainable Biological Production in the Southwestern China

プロジェクトリーダー

出村 克彦 北海道大学大学院農学研究科・教授



1. 研究目的

本研究の目的は、中国西南部に分布する石灰岩山岳地帯(大化県七百弄)と研究対象として、森林の劣化が激しく、自己回復力の低い森林環境のもとにある七百弄における自然生態系と人間活動の共生原理を明らかにすることである。さらに、近未来において一層の開放的経済社会へ移行する中で、劣化した森林生態系の再構築を図り、耕地生態系の生産性を上げ、自然生態系と持続的な人間活動が行われる新たな共生原理に基づくアジアモデルを提示することである。

2. 研究成果概要

(1) Carrying Capacity (Ecological Footprint) による人口扶養力の推計

Carrying Capacity (環境収容力: 以下 CC) とは、地球生態系が収容できる許容限度を表す概念である。この CC と人間活動の関係を検証する指標として開発された手法が、Ecological Footprint (以下: EF) 分析である。EF とは、人間活動による生態系への様々な負荷を「陸域・水域面積」という単位で表す指標である。

七百弄郷の弄石屯における EF 分析を行い、ここにおける人口扶養力を推計した。弄内で使用した土地面積は年間 79.92a/人であった(図 1)。

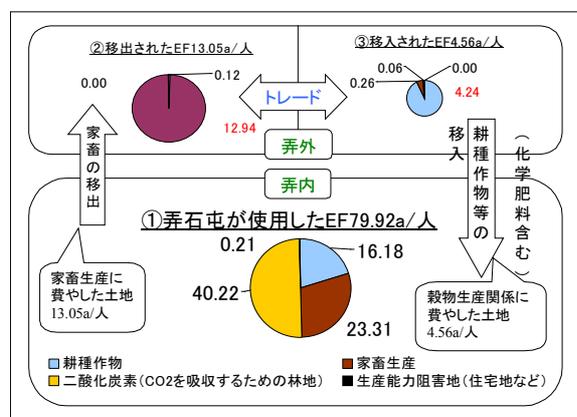


図 1 EF 分析結果—弄石屯の移出入関係—

また弄内から弄外への物質の移出入関係を除いた結果、弄石屯の住民が生活するのに必要とする土地面積(弄内外問わず踏みつけた面積)は 71.16a/人であった。

その内訳は、食糧生産に使用された土地面積が 30.68a/人、生活する上で使用した燃料から排出された CO₂ を吸収するために必要な林地面積が 40.28a/人であった。以上の土地利用の EF 分析結果と弄石屯に現存する地目面積から、弄石屯の持つ最大扶養可能人口は 64 人である。この最大扶養可能人口は、現在の弄石屯の人口である 94 人を超過している結果となっている。現在の人口が最大扶養可能人口より大きい事は、弄内で過度な環境負荷が発生しているか、あるいは外部から物資を移入する事で超過人口を養っているか、と解釈される。更に、他の生態系を異にする 3 つの屯の比較、および緑地空間の土地利用の再構築による扶養人口を求め、生態系と人間活動の関連性を求めた。

(2) 中国西南部カルスト地域の土地利用が植生、立地環境およびその再生におよぼす影響

森林の面積減少を植生劣化の尺度にして、複数の弄を対象に森林と草地の景観レベルの土地利用様式の評価、森林と草地の植生構造の比較に基づいた両者の機能評価、これらの評価に基づいた人為的攪乱の影響緩和にむけた生態系再構築の方策を提示した。

調査地全体で共通した土地利用は、居住地、畑地、トウモロコシ畑、森林(低木林、高木林)、草地、崩壊地、岩角地等で、全体的に人間活動の影響が強く、森林面積が狭い弄ほど畑地、草地が斜面に広がっていた。森林の地上部現存量は平均 63.2 トンで、他の地域の二次林と比較して 36%程度しか達しない貧弱な森林であった。

斜面の上~中部の攪乱の強い礫質の崩壊地はタマシダ優占群落で、より安定すると石灰岩植物群落が形成されていた。その後は植物群落の遷移にともない常緑低木林から常緑高木林へ向かうものと考えられる。一方斜面中~下部の土壌堆積地では畑地としてトウモロコシが多く植えられているが、その放棄跡地にはイネ科多年生草本群落形成されていた。そこは山羊の放牧草地でもあり、キク科一年生草本群落であった。しかし放牧が停止されればチガヤ群落が形成され、最終的には落葉低木林から落葉高木林へ遷移すると考えられる。このように立地環境の違い(礫質地と土壌堆積地)により、植生の最終的到達点は異なると考えられる。

住民の植物利用、特に森林植物の利用は、主として薪炭材、建築・造材材などバイオマス利用が大きな割

合を占めるが、一方では、食用果実のみならず中薬材、牧草用、魚毒材、香料材などの非木材林産物が様々な形で地域住民の生活に利用されている実態が浮き彫りにされた。これらは、マイナーサブシステム（周縁的生業）として伝統的な地域社会の形成・発展・維持に欠かせないものである。

今後、弄の複合的地域生態系を再構築する方策として、1) 斜面地の自然緑地空間である耕地後背域の常緑高木林の保全、2) 斜面地の畑地・草地などの生産緑地空間における多目的林、特にアグロフォレストリーの場の造成を中心とした地域生態系機能回復モデルの構築、が必要である（図2）。

アグロフォレストリーは、現状では弄底部の一部の住居周辺の自留地のホームガーデンで早生樹種（任豆、香椿）と野菜・工芸作物を組み合わせた形態が認められる。この栽培形態の更なる普及と改良がシステムとしてアグロフォレストリーが地域へ定着するか否かを左右していると思われる。

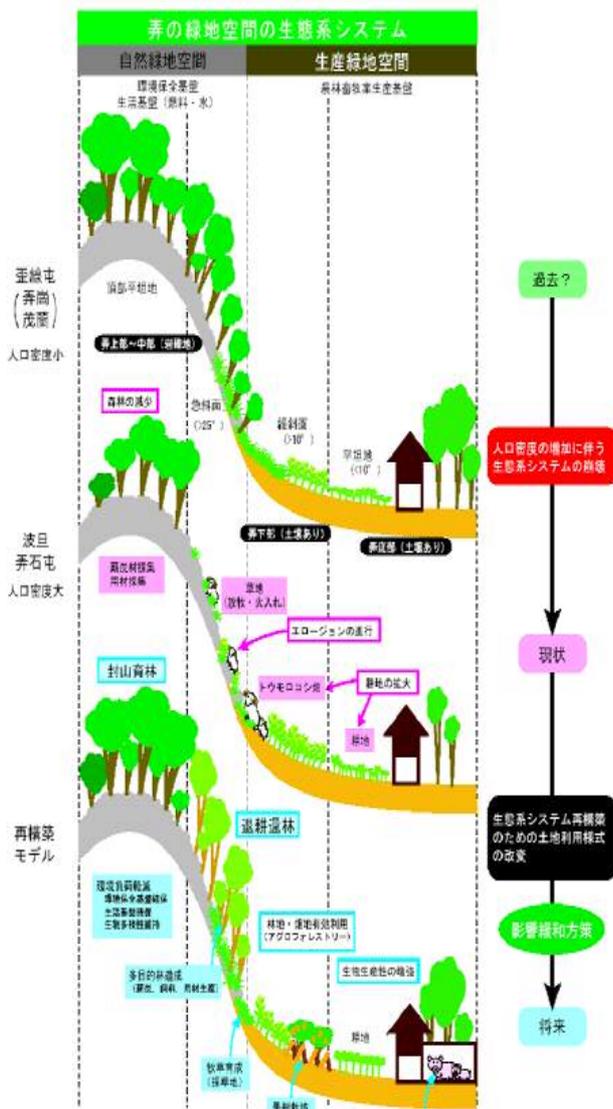


図2：自然生態系の回復に対する計画案

(3) 食糧の生産と消費に伴う窒素循環の持続性の消失
伝統的な農業は、すべての尿尿や糞尿を用いて最適な窒素循環を保っていると信じられてきたが、いまや

そのような農業はなくなってしまったものと思われる。貧困な七百弄でさえ、化学肥料の使用と食糧と飼料の購入により、圃場余剰窒素と糞尿廃棄窒素が環境汚染を生じさせるレベルにまで増加していた。七百弄の現在の農法には化学肥料と購入飼料の使用はなんの関係もなく行われており、環境の質を維持することはできない。このことは窒素循環とのかかわりにおいて堆肥資源と農畜産物の生産性を評価することが重要であることを示唆している（図3）。

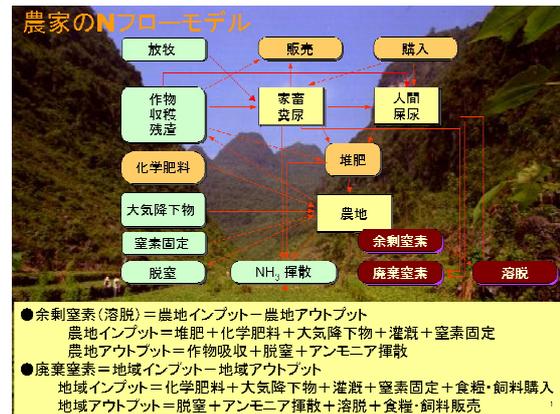


図3 農家の窒素フローモデル

3. 結論

七百弄地域におけるモンスーン気候の気象条件（雨期の集中的多雨）は、S、Nの結合、石灰岩の溶解をもたらし、これはCO₂による地球温暖化に影響し、また森林生態系への養分供給、水供給となり、これが森林のバイオマス、食料生産に影響している。人間活動、人口増加が森林への負荷を大きくし、生態系の機能を維持しようとすると食糧生産力は制限され、環境劣化と貧困の悪循環を改善することが困難になり、外部からの、特に化学肥料の投入増は窒素負荷を高め、汚染を引き起こしてきた。動植物の食糧生産性の向上と窒素負荷の関係、森林機能の関係、バイオマス供給と水・エネルギー・養分の循環機能の関係が本研究により明らかにされた。

4. 主な発表論文

- (1) 高橋義文・出村克彦「自然環境問題と持続的農業農村開発－Carrying Capacity 概念による人間活動の観点から－」『日本農業経済学会論文集』, 2003, pp.411~416.
- (2) Hatano, R., Shinano, T., Taigen, Z., Okubo M. and Li, Z., "Nitrogen Budgets and Environmental Capacity in Farm Systems in a Large-Scale Karst Region, Southern China," Nutrient Cycling in Agroecosystems, 63, 2002, pp.139~149.
- (3) WANG Xiufeng, Ryusuke Hatano, Tomomi Takeda, and Zheng Taigen, "Detailed Analysis of Land Cover and Vegetation Status in Dahua District, Guangxi, China -By Using Landsat Data and Very High-Resolution Satellite Ikonos," Data International Conference on Computer Graphics and Spatial Information System, 2002, pp.348~354.
- (4) 大久保達弘・西尾孝佳「中国西南部広西壮族自治区の熱帯地カルスト地形、土地利用と石漠化」『Japan infomab』, 28, 2001, pp.8~12.
- (5) 山田雅仁・高橋英紀・蒙 炎成「中国・広西壮族自治区カルスト地形地域における低温現象の季節変動とその特徴」『北海道の農業気象』, 53, 2001, pp.12~18.

地域社会に対する開発の影響とその緩和方策に関する研究

A Study on Undesired Effects of Development on Local Societies and Strategies for their Mitigation

プロジェクトリーダー

大塚 柳太郎 東京大学大学院医学系研究科・教授



1. 研究目的

本研究プロジェクトでは、人類学の手法に基づく長期の野外調査により、開発が環境保全と地域社会に及ぼす影響を解明し緩和方策を見出すことを目的として、以下の3地域を主たる対象に研究を推進した。

- (1) 熱帯林の商業伐採が進行するソロモン諸島（大塚柳太郎ほか）
- (2) 開放経済下で農村開発が進行する中国・海南島（篠原徹ほか）
- (3) 先進国周辺域で石油備蓄基地が建設された沖縄列島（松井健ほか）

2. 研究成果概要

(1) 熱帯林伐採の影響—ソロモン諸島

先進国向け木材が総輸出額の50%を超え、林業に最も強く依存するソロモン諸島国において、商業伐採の環境保全及び地域社会への影響はきわめて多様であった。皆伐を伴う植林は環境保全型で同国政府も推奨してきたが、当該地域の住民に収入増と生活の近代化をもたらしたものの、日常生活に不可欠な森林資源（カヌー材など）の枯渇に象徴される住民の**環境保全意識**との衝突、地域社会内の**世帯間の経済格差**の拡大をもたらしただけでなく、企業に雇用される外部からの林業従事者の地域社会への定着などのために、地域社会の相互扶助システムの弱体化を引き起こした。一方の択伐による森林伐採も環境負荷は大きい、短期間の操業のため、地域社会主導の伐採跡地での小規模植林など、環境負荷が小さく持続型の森林利用の構築が可能であることが示された。技術的には、住民の環境保全意識に基づく6～8年周期での早生樹（ユーカリなど）の植林を行えば、現在までの総伐採面積の10%以下で年間木材生産量を維持できることが明らかとなった。その実施のための最大の課題は、住民主導の開発を政府・外国企業・NGOなどが共同して援助することである¹⁾。



図1. ソロモン諸島の広域に及ぶ外国企業によるユーカリの植林地

(2) 農村開発の影響—中国・海南島

開放経済下の中国の周辺域では、政府主導の換金樹木栽培や観光開発が進行している。樹木栽培は、住民の現金収入を一時的に増加させたが、歴史的コストがかかった水田耕作システム（灌漑水路や、耕作に必要な牛の放牧地を含む）の機能を低下させてきた。伝統的な農耕システムは環境保全的であり、地域社会の成員の**コモンズ意識**に支えられてきたが、最近の変化により世帯間の経済格差の増大や若者の都市流出などが起き、地域社会の存続自体を危機的にしている。一方、森林資源の利用は禁止されても水田耕作への影響が小さい観光開発を行う地域社会では、**伝統的技術**を応用し、村落周辺の環境の多面的利用（水田雑草の育成、換金作物栽培、養魚池の造成）に成功している場合もあった。問題の解決には、伝統的な環境利用の全面的な改変を伴う開発計画の速度を緩め、計画の進行過程で政府・企業と地域住民が共同して**環境影響評価**と計画の微調整を繰り返すことである²⁾。この海南島での成果は、国家政策により農村開発が進んでいるインドシナ半島をはじめとするアジア諸国にも十分適用できる。



図2. 観光開発により変容している中国・海南島の1村落

(3) 石油備蓄基地建設の影響—沖縄列島

本プロジェクトで最も焦点をあてた与勝半島沖の島々での石油備蓄基地建設は、県及び町が承認し多国籍企業により実施されたが、その主たる恩恵は都市住民が得るものであった。当該地域住民は、この開発の見返りとして行われた本島への架橋建設により生活の利便性が向上したものの、地域社会は開発の過程で複雑な反応を余儀なくされた。たとえば、基地建設に伴う受益・受苦が島間さらには同一島内のグループ間で異なるため、与勝半島域内のさまざまなグループ間の利害衝突の激化、度重なる石油漏出による漁業をはじめとする地場産業への打撃、若者の都市への流出などが起こった。さらに深刻なのは、石油備蓄基地建設に必然的であった墓地移転に象徴的に示されるように、住民の宗教心や環境保全意識の変容をもたらしたことである。基地建設に反対する住民は訴訟したものの敗訴し、住民の多くが「ソフトレジスタンス」と呼ぶべき意識を内包した状況に陥っている。結果として、地域社会に補償金が与えられ架橋建設により生活の利便性が増したとしても、開発が地域社会住民に予測できなかった負の影響を多く与えることが明らかとなった。このような影響の緩和のためには、開発主体側が中間評価を繰り返すことと計画変更をも含む柔軟な対応が不可欠なことが示された。より普遍化すれば、先進国においても周辺地域に依拠する開発計画の立案・実施に対し、国・地方政府（自治体）が地域社会と十分なコンセンサス形成を得る必要性を示唆している³⁾。



図3. 与勝半島に建造された石油備蓄基地

3. 結論

開発がもたらす地域社会の発展を阻害する主たる要因として、途上国では家父長的な開発計画がもつ地域社会に対する過度の優位性、計画進行中に発生する予測できない事態への対処法の欠如、世帯間差の拡大すなわち**環境的正義**の悪化、先進国（日本）では周辺部における開発計画が当該地域社会に与える多様な影響への理解不足が抽出された。すべての地域に共通し、開発により現金収入の増加を含む生活の利便性が増大しても、住民が求める長期的な**生存の質（QOL）**を保証することはできず、住民の環境保全意識にも負の影響を与えていた。緩和方策として最も重要なのは、伝統的な環境利用技術・環境保全意識の再評価と、住民の**キャパシティビルディング**を援助し、開発計画への主体的な関与を増大させることである⁴⁾。アジア地域の環境保全を考えると、各国あるいは地域全体として、周辺域との公平な関係の構築が最重要の課題といえよう。

4. 主な発表著書

- (1) 大塚柳太郎編：『島の生活世界と開発1：ソロモン諸島—最後の熱帯林』東京大学出版会（2004）
- (2) 篠原徹編：『島の生活世界と開発2：中国・海南島—急速な開放経済』東京大学出版会（2004）
- (3) 松井健編：『開発と環境の文化学—沖縄地域社会変動の諸契機』榕樹書院（2002）
- (4) Ohtsuka, R.: Environmental preservation and community welfare under rural development projects: A comparative ethnoecological study in Asia and Oceania. In: Sasaki, T. (ed.), Nature and Human Communities, Springer-Verlag (2004).

4 . 電子社会システム

(1) 評価対象研究推進委員会 : 「電子社会システム」研究推進委員会

(委員長) 辻井 重男	中央大学理工学部教授
池上 徹彦	会津大学長 / NTTエグゼクティブアドバイザー
石黒 一憲	東京大学大学院法学政治学研究科教授
遠藤 隆也	NTTアドバンステクノロジー(株)メディアソリューション事業本部技師長
加藤 尚武	鳥取環境大学長
斉藤 博	専修大学法学部教授
鈴木興太郎	一橋大学経済研究所教授
竹内 啓	明治学院大学国際学部教授

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	電子商取引対応型の新法システムの構築 - 米欧の戦略と日本の役割 -	中里 実 (東京大学大学院法学政治学研究科教授)
2	情報市場における近未来の法モデル	北川善太郎 ((財)国際高等研究所副所長)
3	電子社会と市場経済	藤原 正寛 (東京大学大学院経済学研究科教授)
4	情報倫理の構築	水谷 雅彦 (京都大学大学院文学研究科助教授)

電子商取引対応型の新たな法システムの構築 —米欧の戦略と日本の役割—

Toward the Establishment of the New Legal System for the Emerging Electronic Commerce—The Strategy of US & EU and the Japan's Role

プロジェクトリーダー

中里 実 東京大学大学院法学政治学研究科・教授



1. 研究目的

本研究プロジェクトは、以下の4つの研究目的に要約される。

- (1) 電子商取引に関する国際的競争のメカニズムと、各アクター（国際組織・国家・企業・NGO等）のガバナンスの在り方をも解明し、法制度提言の前提とする。
- (2) 電子マネーの法的性格、証券等のペーパーレス化、プロバイダーの刑事責任や課税のあり方等々について、体系化する。
- (3) 研究プロジェクトの成果を、日本政府の対外的発言に直接・間接に結び付ける。
- (4) グローバルな法制度的視点を、各国の文化・歴史、等々の大きな差異に十分配慮した形で提示する。

2. 研究成果概要

本研究プロジェクトの成果の骨子は、中里 実＝石黒一憲共編著『電子社会と法システム』（2002年・新世社）に示されている。

- (1) 電子商取引をめぐる国際的な競争は、国家間のそれであれ、企業間のそれであれ、きわめて熾烈なものである。日本がこの競争に敗れないようにするためには、正確な情報収集と、確固とした戦略の採用が必要である。
- (2) この点は、多方面に及ぶ各論的なものであり、手短かに要約することはできないが、『電子社会と法システム』において整理したように、それぞれの法分野における概念整理と体系化を行った。
- (3) それぞれのメンバーが、それぞれの分野において、たとえば審議会における発言等を通じて、日本政府の政策形成に関与すべく努力した。
- (4) インターネットの世界に、実は企業や国家の明確な戦略が渦巻いている。電子商取引により

世界的な統合がすすむとしても、各国の特性や自立性は十分に確保される必要がある。

なお、反省点もある。すなわち、電子商取引に関する国内における「従来の混乱状態の理論的打破」をなし得たと自負しているが、他方、究極的なペーパーレス化対応の法理論の構築等については、残念ながら、最終的な「解決」には至らなかった。しかし、実は、世界中どこにも十分な法理論は、いまだもって存在しないのであって、「更に検討を要する」としか言いようがない。

3. 結論

電子商取引は、法の全ての領域に、大きなインパクトを有する。インターネットの爆発的な発展の初期には、従来の各国の法制度は、サイバースペースにおいては十分に機能せず、サイバー・ローを新たに構築すべきだ、といった議論が強かった。しかし、本研究プロジェクトは、こうした論議が、実は「根拠薄弱」であることを解明することができた。法制度は法制度として、従来からの制度の延長線上に発展させていくことが可能であると思われる。

なお、本研究の過程で、法律にまではなっていない様々なルールの実務的役割の重要性がメンバーの間で認識されるようになった。そして、このような問題意識が発展させられて、2003年から開始された、21世紀COEプロジェクトにおけるソフトロー研究（東京大学大学院法学政治学研究科）へのつながった点を、指摘しておきたい。

4. 主な発表論文

主は発表論文については、

http://www.jsps.go.jp/j-rftf/saishu/h14/f05_j.html
を参照されたい。

ここでは、専門家でない方々でも比較的容易に入手できる単行本の形で発表された研究成果の一部をかかげておく。

- (1) 中里実=石黒一憲(編著), 岩村充, 城山英明, 増井良啓, 山口厚, 落合誠一, 岩原紳作, 森下哲朗, 中山信弘, 相沢英孝, 白石忠志, 横溝大 「電子社会と法システム」 (新生社、2002年、358頁、ISBN4-88384-045-X)
- (2) 岩村充(編著), 国領二郎, 会津泉, 石黒一憲, 前川徹, 牧野二郎, 伊藤穰一 「特別講義・IT革命を読み解く」 (技術評論社、2001年、301頁、ISBN4-7741-1320-4)
- (3) 相沢英孝(編著), 岩下直行, 宇根正志, 中山靖司, 本多正樹, 亘理光 「電子マネーと特許法」 (弘文堂、1999年、324頁、ISBN4-335-35200-X)
- (4) 石黒一憲 「電子社会の法と経済」 (岩波書店「シリーズ・現代経済の課題」、2003年、233頁、ISBN4-0002-7041-9)
- (5) 石黒一憲 「IT戦略の法と技術—『NTTの世界的R&D実績』vs.『公正競争』」 (信山社出版、2003年、502頁、ISBN4-7972-5275-8)
- (6) 岩村充 「サイバーエコノミー」 (東洋経済新報社、2000年、316頁、ISBN4-4923-9329-3)
- (7) 中里実 「金融取引と課税」 (有斐閣、1998年、618頁、ISBN4-6411-2847-2)
- (8) 中里実 「キャッシュフロー・リスク・課税」 (有斐閣、1999年、253頁、ISBN4-6411-2868-5)
- (9) 中里実 「タックスシェルター」 (有斐閣、2002年、319頁、ISBN4-641-12911-8)

情報市場における近未来の法モデル

Legal Models of Information Market in the Near Future

プロジェクトリーダー

北川 善太郎 (財)国際高等研究所・副所長



1. 研究目的

未来の法モデル論は、近代法の枠内にはない問題ないしはその枠内では適切に扱うことができない重要な問題の解決を図ることを目的としている。その法的枠組みとしては、立法提案もあれば政策提案もあるし、新しい契約システムであることもある（北川善太郎『近未来の法モデル—近未来から現代を考える—』高等研選書5、1999、51頁以下参照）。

本プロジェクト「情報市場における近未来の法モデル」研究は、二元構造をもっている。まず、著作権法制やアジア法、あるいは先端科学技術の法制の近未来像を学際的共同研究で追求し、確定した問題の解決システムを模索した。つぎに、こうした研究の成果を、インターネットで外部に発信できる著作権取引システムを構築する研究を行った。この後者が主たる研究課題であるが、それはインターネットやデジタル技術とともに生成してきた情報社会の法的基盤整備のために、デジタル技術と契約との共生モデルを構築して著作権問題を解決しようとするものである。知的財産の権利管理と流通に関する知的財産取引市場モデルであるコピーマーケットがそうである（図1参照）。本研究はとりわけ研究機関における研究過程と研究成果を統合する「学術情報システム」の高等研モデルの構築を行った。

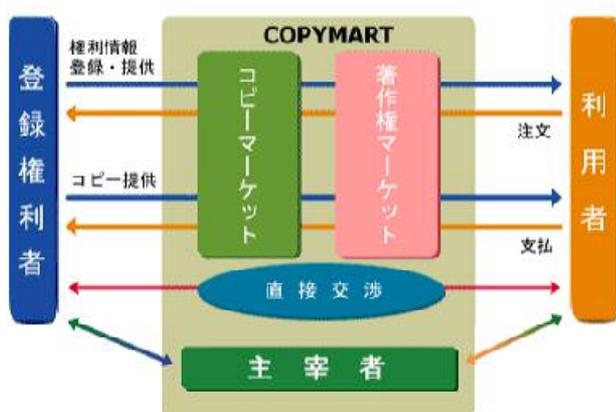


図1：コピーマーケット概念図

2. 研究成果概要

(1) 近未来の法モデル研究は、情報市場の重要問題の発見と確定とその解決システムを追求する。取り上げた問題はインターネット上の著作権や知的財産の近未来像、科学技術（遺伝子診断やES細胞等）の法モデル、アジア法の未来像、情報法の未来像等と多岐にわたる。それぞれについて問題の発見と確定を試み、その解決システムを模索した。研究会や内外で開催したシンポジウムから多様な研究成果が得られた。こうした諸成果は、近未来の法モデル論の重要性と多様性を示している。その成果は高等研の学術出版から発信している。

(2) コピーマーケットは、インターネットにおける著作権問題解決を目的とする近未来の法モデルであり、本研究プロジェクトはその構築を目的とした。この意味で(1)の著作権、電子取引や情報研究は、法的基礎面で(2)と接続している。コピーマーケット構築のためには基礎研究が必要である。そのうち、コピーマーケット価格を対象とする「情報価値」研究では、高等研学術出版を参考にいわゆるコピーマーケット価格方程式案を策定した。「コピーマーケット・コード」研究では研究過程と研究成果を統合する学術情報システム「高等研モデル」のメタデータとなるコピーマーケット・コードを策定して、高等研の研究過程と研究成果のコード化を終えた。「コピーマーケット・システム」研究は高等研学術出版においてオンライン版と書籍版が稼働している。「コピーマーケット技術」は関連する技術項目について分析したものであり、その成果の一部はコピーマーケット化した。「コピーマーケット・ミニマム」研究はコピーマーケットがどうかの判断テストを研究した。この研究からコピーマーケットの汎用性が明確になり、コピーマーケット応用研究部門が飛躍的に広がった（北川著『コピーマーケット 情報社会の法基盤』（有斐閣、2003）、北川監修コピーマーケット研究会編『インターネットにおける著作権取引市場』（新世社、2003）参照）。「産学連携高等研モデル」分野では産学連携の共同研究及び知的財産ルールについて、北川著『産学連携高等研モデル』

(高等研報告書、2003)を出版。この産学連携高等研モデルは、すでに若干の大型の産学連携プロジェクトに採用されている。「化学物質コピーマーケット」は多環芳香族炭化水素化合物に係る120余の論文のコピーマーケット化と現物提供のシステムを構築し、著作権と製品とを統合した拡大されたコピーマーケットへの道を切り開いた。

「電子出版コピーマーケット」は(社)日本書籍出版協会と共同で電子出版に係る問題点整理して出版コピーマーケットのビジネスモデルを検討した。

「映像コピーマーケット」は映像素材コンテンツのコピーマーケットのビジネスモデルの策定を試みた。

コピーマーケットとして構築した学術情報システム「高等研モデル」を応用した高等研学術出版が20点以上の高等研選書と高等研報告書を書籍版で出版した。またこれらは「ウェブの書齋」コピーマーケットで提供している(図2参照)。

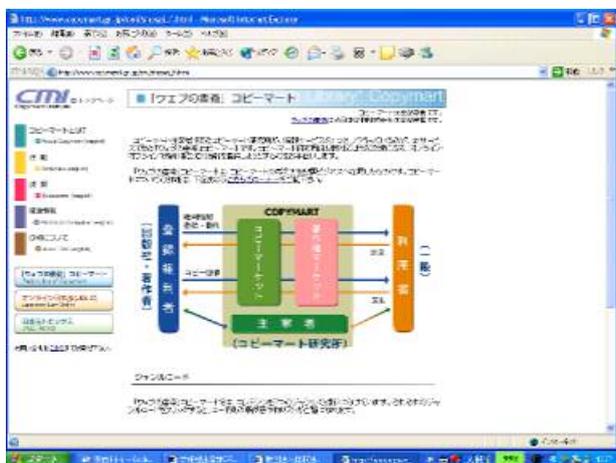


図2:「ウェブの書齋」コピーマーケット
(http://www.copymart.jp/cmi/shosai_f.html)

3. 結論

本プロジェクトで情報市場における近未来の法モデルにかかる多様な問題を分析したが、それぞれが大型研究課題の対象となることが示された。その一つでもある著作権取引市場モデルであるコピーマーケットについては、さらに学術情報システムの高等研モデルが構築された。そこでは知識ユニットのメタデータであるコピーマーケット・コードにより研究過程と研究成果を統合する学術情報システムの基礎を固め、出版ビジネスモデルがつくられた。このコピーマーケット・モデルは同じ学術情報が書籍版とオンライン版で提供されるもので新しいビジネスの先例となろう。

コピーマーケット・モデルはプロジェクトの発足前後から海外の著作権管理政策やビジネスに影響を及ぼしていた。そのいくつかを紹介すると、Bruce Lehman 米国前特許商標庁長官は、コピーマーケット構想が、クリントン政権が打ち出した情報スーパーハイウェイ政策の背後にあるものと同じであるこ

とに衝撃を受け、その政策に少なからず影響を受けたとしている。また Ralph Oman 前米国著作権局長は「フランス・ベーコンは『新機関 (The New Organum, 1960)』の中で自然を解明し、それを支配、利用するという功利主義を打ち立てたが、コピーマーケットはベーコンがなしなかったことを成功させるかもしれない」と過分ともいえる評価を寄せている(北川監修コピーマーケット研究会編『インターネットにおける著作権取引市場 コピーマーケット』(新世社、2003)196頁以下)。

今後の展望として重要であるのは、コピーマーケットの著作権管理システムにつきない汎用性である。知識ユニットに関する基礎研究のなかでコピーマーケット・ミニマム論は、コピーマーケットを著作権取引市場モデルという原型からその拡大モデルへ推し進める理論を固めた。知識ユニットは、著作権とともにその他の知的財産取引システムに利用できる。また知識ユニットに著作物を利用するシステム(教育システムや法律・契約システム)のライセンスを埋め込むことも可能である。本研究の中から、個人遺伝情報、技術移転、化学物質など多方面での応用コピーマーケット構想が生まれつつあり、法学者のみならず自然科学や医学分野の研究者との間でも内外の専門家と活発な交流を行っている。コピーマーケット応用研究で実証したコピーマーケットの汎用性は、コピーマーケットがあらゆるデジタル情報の著作権・知的財産の情報取引市場にとどまらないこと、それに加えて情報関連の製品やシステムを統合した未踏の情報市場の法基盤となることを明らかにした。

4. 主な発表論文

- (1) 北川善太郎編『Copymart: The Product and Its Prospects』高等研報告書、2003年。
- (2) 北川善太郎『産学連携高等研モデル』国際高等研究所、2003。
- (3) 北川善太郎著『コピーマーケット 情報社会の法基盤』有斐閣、2003。
- (4) 北川善太郎監修、コピーマーケット研究会編『インターネットにおける著作権取引市場 コピーマーケット』新世社、2003。
- (5) 北川善太郎『近未来の法モデル—近未来から現代を考える』高等研選書、1999。
- (6) 北川善太郎編『情報社会における著作権とビジネス』高等研選書、2001年。

電子社会と市場経済

Information Technology and the Market Economy

プロジェクトリーダー

藤原 正寛 東京大学大学院経済学研究科・教授



1. 研究目的

本研究の目的は、電子化が市場経済およびその中における企業のあり方に与える影響を理論的・実証的に分析することによって、21世紀における経済システムの変化を予想し、望ましい政策や法制度上の対応、企業・個人が選択すべき組織・行動戦略を分析・評価することであった。以下の3つの研究組織の下に8つのサブプロジェクトを編成した。

- (1) 経済システムのパフォーマンス変化 (西村清彦、柳川範之他)
- (2) 民間部門の組織・戦略の変化 (片平秀貴、新宅純二郎、藤本隆宏他)
- (3) 公的制度・政策の経済分析 (岩井克人、藤原正寛、金本良嗣他)

2. 研究成果概要

(1) 経済システムのパフォーマンス変化

国民所得統計を作成する際、ソフトウェア支出を設備投資に計上する一方、品質を考慮した価格指数を採用しないと、電子化の経済効果は明確に現れない。これらの点に注意した、日本経済のIT資本と労働についての詳細な産業別データベースを構築し、ITに代表される90年代の技術革新が、伝統的のものづくりに基づく日本のいままでの高生産性に対してマイナスの影響を与えていることを明らかにした。この結果は、単に学界や政府に大きな影響を与えている。

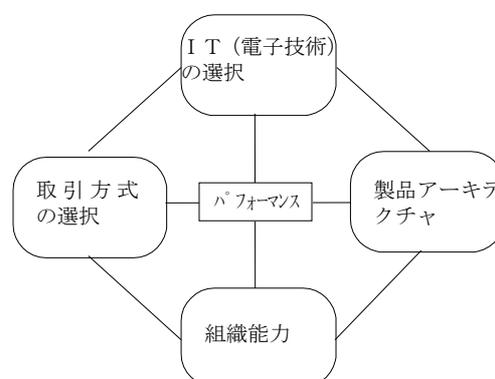
電子化の企業活動への影響を、日本が国際競争力を持つゲーム産業を例にとりてケース・スタディを行った。各社の企業戦略は多様であり、ソフ

トの開発・選別、媒体や流通機構の選択が、各社の過去の経験によって大きく変わることを明らかにした。他方、ゲーム産業は、ハード・ソフト間の弾力的な分業体制や、新たなソフトの参入など、柔軟な産業構造を持ち、それが電子化に伴う急激な変化のスピードに対処できた理由である。

(2) 民間部門の組織・戦略の変化

電子技術導入がストレートに企業や産業の競争力向上に結びつく、という単純な図式は成立せず、特定の電子技術が競争力に結びつくかどうかは、製品特性や取引方式と電子技術の相性(フィット)、さらには、電子技術を使いこなす組織能力の有無などに左右されることを企業間情報ネットワークや3次元CADなどの分析を通じて明らかにした。

電子技術と組織能力・取引方式・アーキテクチャ



インターネットを活用して自動車購入・販売を行うオンライン・バイイング・サービス(OBS)企業を通じて、電子化が米国の自動車流通にもたらした変化を分析した。OBSには、ディーラー

統合型やメーカー直販型に加えて、メーカーやディーラーと資本関係を持たないサードパーティー-OBS (TPOBS) がある。TPOBS は、多様な車種の情報が短時間に低コストで獲得できる、複数のディーラーを訪問することなしにワンストップショッピングが可能になる、情報の中立性・公正性が保てるなどの優位性を持っている。この分析を通じて、中間流通業者の排除を引き起こす「中抜き」より、新たにサイバー的中间流通業者が加わったり、従来型業者がサイバー型業者に代替されるケースの方が圧倒的に多いことを明らかにした。

(3) 公的制度・政策の経済分析

通信政策と知的財産権政策を、コア・コモنزという考え方から検討した。伝統的に統合されてきたハードのインフラ(周波数帯域や著作物)とその利用権(無線LANや著作物のフェアユース)を切り離し、後者をコモنزとして解放するという考え方である。その背後には、ネットワークの基幹部分で外部性の大きいプラットフォーム資源は、共有形態が効率的だという最近の理論的理解がある。電波利用でも、広い帯域を共有する無線LANが生まれており、インフラ利用権(rights of way)をインフラ所有から分離して、誰でも自由にアクセスできる共有形態とすることが有効である。また、リース方式による周波数オークションや地上波デジタル放送に関わるアナアナ変換についての提言も行った。

行政サービスの電子化について、米国に比べた日本の問題点は、電子化のメリットを発揮するための政府のビジネス・アーキテクチャ改革が遅れている点にあることを、電子入札システムなどを例にとって明らかにした。特に、政策評価を前提に、便益が費用に比べて高い政策手段を選択する「価値分析」の手法が軽視されている点を指摘した。第二に、電子化に伴う公正な社会的意思決定プロセスの変化を検討した。電子政府の登場は集団決定支援システムの内容を変え、その結果、市民参加の促進、参加層の拡大、市民参加の深化などの各側面で、社会的意思決定プロセスを変化させる。

3. 結論

ITを使いこなす一級のものづくり組織能力を、より多くの企業が構築できるようにする必要がある。そのためには、組織能力の優れた企業群の能力構築活動の促進と、ベスト企業の組織能力の他企業・他産業への伝播が必要である。

- (1) 電子化の効果を的確に理解するためには、電子化に伴うデータの再整理が必要である。
- (2) 電子化がもたらす経済構造の本質的变化を見据えた、政策や制度の再検討が望ましい。通信・知的財産政策におけるコア・コモنزや、電子政府の政策評価のための価値分析の導入などである。

4. 主な発表論文

- (1) 奥野正寛、竹村彰通、新宅純二郎 編著『電子社会と市場経済』ライブラリ 電子社会システム 2, 新世社, 1-355 頁, 2002 年.
- (2) *Computer Today* (サイエンス社) 2001 年 6~03 年 1 の連載全 16 編: 奥野正寛「電子化と政府の役割変化」、阿部誠「ブロードバンド時代のメディア計画システム」、林紘一郎、池田信夫「通信ネットワークにおける所有権とコモنز」、延岡健太郎、竹田陽子、青島矢一「3 次元 CAD の製品開発組織への影響」、鬼木甫「電波資源の有効利用」、下川浩一「インターネット自動車流通革新の行方とその問題点」、片平秀貴「インターネットは企業と顧客のあり方をどう変えているか」、國領二郎「情報財の収益モデル」、野島美保、新宅純二郎、竹田陽子、國領二郎「電子商店のリスク削減制度: 消費者調査をもとに」、柳川範之「テレビゲーム産業にみるイノベーション」、金本良嗣「電子化と都市構造」、堀田昌英「公共政策決定の社会情報基盤システム」、池尾和人「電子化と経済組織・経済取引」、西村清彦、峰滝和典、白井誠人、黒川太「データで見る「IT 革新」」、竹村彰通「電子社会における個人情報の価値—統計と電子マネーを通じて考える」、藤本隆宏「情報技術と日本の製造業: カギを握る組織能力」.
- (3) 新宅純二郎、田中辰雄、柳川範之 編: 新宅純二郎・田中辰雄・柳川範之・和田剛明・生稲史彦・立本博文・魏晶玄『ゲーム産業の経済分析』東洋経済新報社, 1-380 頁, 2003 年.

情報倫理の構築

Foundations of Information Ethics

プロジェクトリーダー

水谷 雅彦 京都大学大学院文学研究科・助教授



1. 研究目的

「情報倫理(Information Ethics)」は、応用倫理学(Applied Ethics)」の最も新しい部門の一つである。一般に応用倫理学とは、今世紀の後半に爆発的に発展したテクノロジーが人間社会につきつきた新しい問題群に既成の社会的諸規範が即応していないという問題意識に基づいて、現代社会特有の倫理的コンフリクトの解決をめざす学問領域であるといえる。先に拓かれた領域としての生命倫理や環境倫理は、わが国においても一定の成果をあげているといつてよいが、情報倫理の領域は、わが国のみならず世界的に見ても未だ胎芽的な研究にとどまっている。しかし、コンピュータ・サイエンスの急速な進歩、さらにはインターネットに代表される世界的なコンピュータ・ネットワークの発達をもたらした倫理的問題の解決は、その緊急度の点においても最大級の課題となっている。特に、コンピュータやネットワークの不正使用、ネットワークと文化間摩擦、プライバシー管理、ネットワークにおける著作権や責任といった問題は、各種専門領域をこえて早急に議論される必要がある。

本研究プロジェクトは、このような状態に対応すべく、国内においてすでにこの領域での研究に着手している倫理学者を中心に、社会学、情報通信工学、法学などの研究者の協力を得て、世界的レベルでの情報倫理学の構築をめざした。

2. 研究成果概要

5年間を通じて、内外の情報倫理に関する資料、研究文献を網羅的に収集した。玉石混淆かつ賞味期限の短い資料や文献の多い中、古典となりうるものの選定、紹介を綿密に行ない、国内初の情報倫理資料センターとしての基盤形成に成功した。また、文献の収集のみならず、海外での実態調査や研究者との討議を通じて得られた知見に基づき、国内の倫理学者たちの手によって情報倫理に関する研究論文が執筆され、世界的レベルでの情報倫理学の構築に着手した。その成果の一部が『情報倫理学研究資料集』(全4巻、総頁数約1700頁)に集約されている。

他にも、『情報倫理学』(ナカニシヤ出版)、『情

報倫理の構築』(新世社)、『情報の倫理学』(丸善)など情報倫理学の誕生を広く社会に知らしめる形での成果発表も行なわれた。また、社会学的分析を行える研究者と連携して、日常生活における倫理とインターネット空間での倫理についての人々の意識と行動の実態を把握し、個人の属性による情報倫理に関する意識と行動の特徴を明確化するための調査が日本、シンガポール、米国で行なわれた。調査結果は、『インターネット上の倫理行動の構造に関する国際比較調査-情報倫理と日常倫理との関連性を中心に-調査報告書』として結実している。

さらに、広島大学拠点では、50回に及ぶ定例研究会や国内ワークショップおよび国際ワークショップの開催等によって、内外の多くの研究者や教育現場の教師との連携が図られ、それを通じて我が国の情報倫理教育のあり方についての研究と、その成果の現場へのフィードバックがなされた。その成果は『FINE 広島研究会報告集』(全13巻)などに集約されている。また、千葉大学拠点では、北米の大学におけるプライバシーポリシーのデータベース、人文科学関連全文テキストデータベースを構築し、一般の利用に供することにより、当初の目的を完全ではないが十分に達成した。なお、千葉大学における研究会の成果は『FINE 千葉大学拠点研究報告書』(全11巻)などに集約されている。

医療情報学会や看護情報研究会との連携の下に、日本医学哲学倫理学会国内学術交流委員会、日本病院管理学会指定研究会、及び日本医療情報学会「医療情報のプライバシー保護」研究会との共催で計3回の「医療情報倫理ワークショップ」を企画、開催することで、医療情報の電子ネットワーク化に伴う情報倫理の課題整理を行い、有効な情報の共有化と情報倫理規範(プライバシー保護、守秘義務など)とのシステムの整合性を模索するための、共同研究の基盤が確立された。広島大学拠点では、文部科学省やCEC、TAO等の関連機関との協力の下に、情報倫理教育用教材の開発等にも携わり、我が国ではじめての情報モラル研修教材が作成された。また、シンガポールなどの諸外国との連携によって、我が国の情報倫理教育を批判的に考察するとともに、それらの成果を諸外国への

国際協力へと結びつける基礎も築かれた。千葉大学拠点におけるデータベース構築作業において、事例データベースの有効利用には、特性の組み合わせを柔軟に処理するフレームが必要であることが判明した。そのため今後の開発においてはエキスパートシステムや会話分析、データマイニング等の手法を活用した表現手法の研究が重要であることが示された。

本プロジェクトでは、主に、コンピュータやネットワークなどの情報技術がもたらした現代の倫理的問題の解決を目指して情報倫理学の構築が試みられてきたが、それにとどまらず、ヒトゲノム解析研究における遺伝情報の管理問題、電子カルテなどの医療情報システムの問題、地球環境に関する統計データの取り扱いをめぐる問題、「情報公開」や「内部告発」の問題などを情報という観点から考察する試みも行われてきた。これは、従来生命倫理学や環境倫理学、ビジネス倫理学といった応用倫理学の特定分野に属するとされてきた問題について、情報という観点から「分野」横断的に考察する視座を確立しようとする試みに他ならない。この試みは、「たこつぼ化」が危惧される応用倫理学に対して顕在的・潜在的インパクトを与えたはずである。さらに、例えば、著作権や特許に関する考察は、「知を所有することはいかなることか」といったハードな哲学的倫理学的問いを惹起するとともに、この問いに向かうための新たな観点を提供しうる。このように、本プロジェクトの研究成果は従来の哲学や倫理学の研究をより豊かなものにする、という展望も得られた。千葉大学拠点ではさらに、社会学や教育政策との統合の必要性を明らかにした。とくに社会学・政治学的な側面が不可欠であり、概念分析と統計的な手法を用いた実証研究の結合による有機的な連環の形成が期待される。また方法論的な次元に関わる地域的、文化的な文脈の比較研究を通じて、情報倫理のグローバルな対象に関する研究としての「文化情報学」の構築が考えられる。また、広島大学拠点では、主に情報倫理教育のあり方について検討してきた。それによって、情報倫理教育だけでなく、教育全体の今後のあり方についての先駆的な研究成果を残すこともできた。学校の情報化は、今後の学校のあり方を大きく変える契機となるものであり、したがって情報化が子供たち、教師、学校、親や地域社会に与える影響や、そこでの教育のあり方を模索することは、今後ますます必要になる。その意味で、本プロジェクトの研究成果は今後のこの分野の研究の基礎になるものと考えられる。

3. 結論

我が国の情報化の急速な普及は、国民に多くの利便性を提供するものではあるが、その反面で様々な問題を引き起こすであろうことも指摘さ

れている。こうした状況において、我が国の「豊かな国民生活の実現」のためには、インフラや法制度の整備だけでなく、それらに関する批判的考察が必要であり、また、実践的には、利用者としての国民の情報モラルの修得が不可欠である。例えば、本プロジェクト広島大学拠点では、未来の豊かな情報化社会を支えるべき子供たちの情報モラルの教育に関する研究が行われ、情報倫理教育を取り巻くこれまでの我が国の状況が批判的に検討され、今後の我が国の教育に何が必要なかが明らかにされた。こうした試みは、安全で豊かな社会基盤についての研究として大きな意義があった。そして、社会からの多様な要請に応じて、医療情報の問題やプライバシーの問題など、現実に即応した形での研究を行うとともに、基礎的で重要な倫理学的問題に関する基本文献の収集、それらに基づいた学術論文の執筆など、学術的な知的資産の形成にも貢献した。

4. 主な発表論文

- (1)越智貢・土屋俊・水谷雅彦（編著）『情報倫理学 電子ネットワーク社会のエチカ』（ナカニシヤ出版）2000.
- (2)水谷雅彦・越智貢・土屋俊（編著）『情報倫理の構築』（新世社）2003.
- (3)水谷雅彦『情報の倫理学』（丸善）2003.
- (4)Masahiko Mizutani, Helen Nissenbaum (eds.), *Proceedings of the First International Workshop for Foundations of Information Ethics*, Kyoto University, 1999.
- (5)Koichiro Itai, Atsushi Asai, “Clinical Ethics Discussion: Should a physician be allowed to prescribe psychotropic drugs for a delusional patient without explicit explanation regarding diagnosis and treatments?”, *Eubios: Journal of Asian and International Bioethics (EJAIB)*12-1, 2002.
- (6)Masahiko Mizutani, James Dorsey, James H. Moor, “The Internet and Japanese conception of privacy”, *Ethics and Information Technology*, 6-1,2004.

【総合研究連絡会議関係】

1. 原子分子設計に基づく新機能材料の創製

- 高減衰能材料の開発と応用

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	原子分子設計に基づく新機能材料の創製 - 高減衰能材料の開発と応用
プロジェクトリーダー	竹内 伸 (東京理科大学基礎工学部教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	材料の微細組織と機能性第 133 委員会
産学協力研究委員長	井形 直弘 (東京大学名誉教授)

2. 光電子スペクトロホログラフィーによる原子レ

ベルでの表面・界面 3 次元構造評価装置の開発

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	光電子スペクトロホログラフィーによる原子レベルでの表面・界面 3 次元構造評価装置の開発
プロジェクトリーダー	二瓶 好正 (東京理科大学理工学部教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	マイクロビームアナリシス第 141 委員会
産学協力研究委員長	日比野倫夫 (愛知工業大学工学部教授)

3 . 超高速・超高コントラスト比フルカラー液晶ディスプレイの研究開発

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	超高速・超高コントラスト比フルカラー液晶ディスプレイの研究開発
プロジェクトリーダー	小林 駿介 (山口東京理科大学液晶研究所所長)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	情報科学用有機材料第 142 委員会
産学協力研究委員長	小出 直之 (山口東京理科大学液晶研究所副所長)

4 . 極低消費電力・新システム L S I 技術の開拓

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	極低消費電力・新システム L S I 技術の開拓
プロジェクトリーダー	櫻井 貴康 (東京大学国際・産学共同研究センター教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	シリコン超集積化システム第 165 委員会
産学協力研究委員長	廣瀬 全孝 (産業技術総合研究所次世代半導体研究センター長)

5 . 極限精度バイオナノマニピュレータの研究開発

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	極限精度バイオナノマニピュレータの研究開発
プロジェクトリーダー	猪飼 篤 (東京工業大学大学院生命理工学研究科教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	ナノプローブテクノロジー第167委員会
産学協力研究委員長	森田 清三 (大阪大学大学院工学研究科教授)

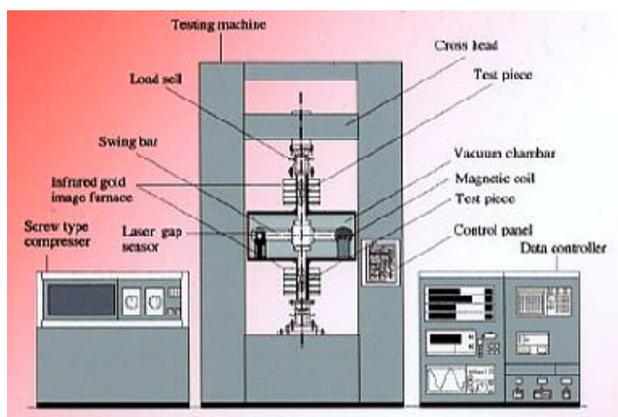


図2 世界初の高温高負荷減衰能測定装置

他の項目は現在進行中である。用いられた材料は Fe-Cr-Mn、M2052、MCM、Ti-Ni 系合金、鋳鉄、複合材料等で、応用分野は、音響関係、ならびに精密機器が最も多く、電子機器、計測機器、輸送関連、エネルギーと広がっている。以下に応用例を示す。図3にボルト・ナットの締め付け応力の衝撃回数依存性を普通鋼と制振ステンレス鋼を比較した結果を示す。制振鋼は低い締め付け力でもゆるまないことが分かる。また、磁気ハードディスクドライバのアーム用材料の振動試験の結果の例を図4に示す。上の写真は振動試験機で、下に高減衰能 TiNi 合金とそれに水素を添加した試料の振動の周波数依存性を示す。水素添加により実用上障害となる共振ピークが殆ど完全に消失して、優れた特性を示している。

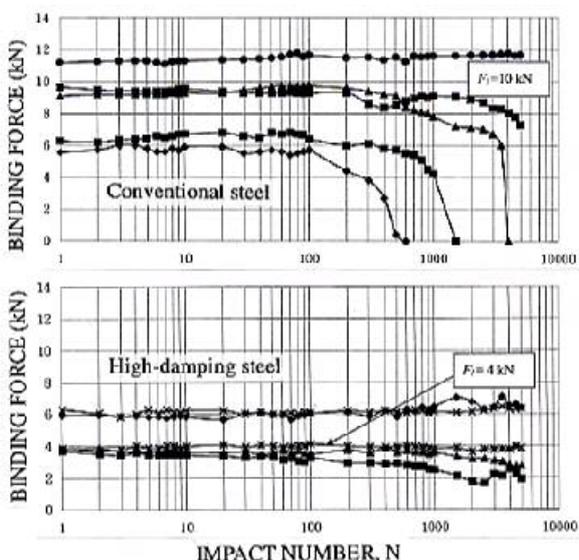


図3 普通鋼と制振鋼のボルト・ナットの締め付け力の衝撃回数依存性

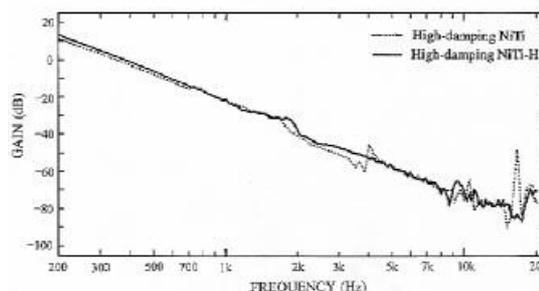
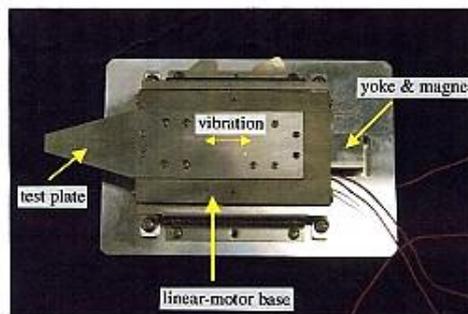


図4 磁気ハードディスクドライバのアーム材の振動試験機および TiNi および TiNi-H についての試験結果

3. 結論

振動・騒音問題を材料サイドから解決することを目的としてさまざまな高減衰能材料の開発を行い、それを実機に適用する研究を行い、精密機器、電子機器、音響機器など多くの分野に応用可能であることが示された。

4. 主な発表論文

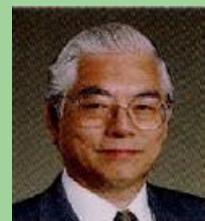
- (1) H. Okada, H. Sahashi, N. Igata and K. Miyahara: "Effect of ϵ martensite and nitrogen on the damping capacity of high strength Fe-Cr-Mn alloys," J. Alloys & Comp., **355** [1-2](2003) 17-21.
- (2) I Yoshida, D. Monma, K. Iino, K. Otsuka, M. Asai and H. Tsuzuki: "Damping properties of $Ti_{50}Ni_{50-x}Cu_x$ alloys utilizing martensitic transformation," J. Alloys & Comp., **355** [1-2] (2003) 79-84.
- (3) K. Nishiyama, T. Abe, T. Sakaguchi and N. Momozawa: "Damping properties of $YNbO_4-Nb_2O_5-Y_2O_3$ ceramics," J. Alloys & Comp., **355**[1-2] (2003) 103-107.
- (4) K. Nishiyama, M. Keino, Y. Furuyama, T. Sakaguchi and K. Takagi: "Internal friction of boride cermets at elevated temperatures," J. Alloys & Comp., **355** [1-2] (2003) 97-102.
- (5) H. Mizubayashi, S. Murayama and H. Tanimoto: "Feasibility of High-Strength and High-Damping Materials by Means of Hydrogen Internal Friction in Amorphous Alloys," J. Alloys & Comp., **330-332** (2002) 389-392.
- (6) F. Yin, S. Takamori, Y. Ohsawa, A. Sato and K. Kawahara: "Effects of static strain on the damping capacity of high damping alloys," Mater. Trans., **43** [3] (2002) 466-469.

光電子スペクトロホログラフィーによる原子レベルでの 表面・界面3次元構造評価装置の開発

Development of Analytical Instruments for 3D Atomic Structure Determination of Surface and Interface by Photoelectron Spectro-Holography

プロジェクトリーダー

二瓶 好正 東京理科大学理工学部・教授



1. 研究目的

近年の各種製品の微小化・軽量化・高密度化・高機能化などはそれを構成する素子や部品などの発展に基づくものです。これらを創り出す手法の発展に比べて、それを評価・分析する手法の発展は必ずしも追い着ききれてはいません。特に、このような素子を構成する薄膜材料に対して、原子レベルで最表面を分析する手法はあるものの、薄膜の内部や薄膜同士の接合部（界面）の構造や状態を、非破壊でありのまま原子レベルで分析できる手法はほとんどありません。このような分析手法を新たに開発すべく我々は光電子分光や光電子回折をもとに、光電子スペクトロホログラフィー法を提唱し、その分析手法の開発と装置化を以下の観点から目指しています。

(1) 独自技術にもとづく新しい分析手法の開発とその装置化

(2) その分析手法・装置を用いた材料分析

特に、その装置化まで含めているのは、分析手法のみの開発では各自が装置から始める必要があるために手法の敷居が高くなることと、独自技術による装置化を通じて、世界的な基準を作り出し、世界をリードすることが可能となるためです。このような観点から以下のような研究を推進しました。

2. 研究成果概要

(1) 装置開発

個々の独自技術を開発し、それらを一つにまとめあげることにより、原子レベルでの新しい分析手法、「光電子スペクトロホログラフィー」の創成を行いました。

ア. 実験室に「放射光」を（マルチエネルギー強力 X 線）

「夢の光」とも呼ばれる放射光、でもその設備は非常に大きなものとなります。それと同じくらい強い光を実験室でも発生できる 1m 程度の大きさの X 線光源を新たに開発しました。この装置ではエネルギーの異なる 3 つの X 線が使えます。そのうちの 2 つの X 線を使った軽元素薄膜の分析結果を図 1 に示します。使う X 線により薄膜と下地の情報を取り分けることができます。

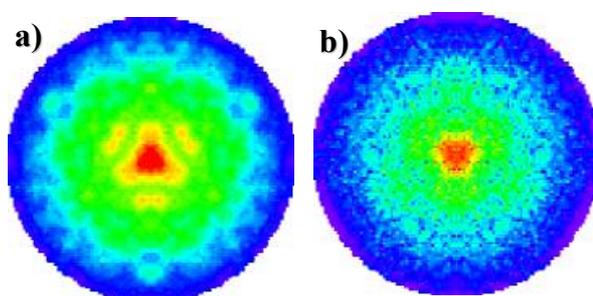


図 1.(a)従来 X 線源(Al-K)と(b)低エネルギー X 線源(Cr-L)による軽元素薄膜系の光電子回折パターン(ホログラム)。X 線の違いをうまく使えば薄膜と下地の情報が分離できます

イ. 微に挑み、細を究める（高能率電子アナライザー）

物質の表面に X 線を当ててやると、光電子などいろいろなものが発生します。光電子の出る方向やエネルギーなどを精密に調べると、その物質の表面の構造や状態が精密にわかります。高角度分解能測定などに伴う微小信号を高能率でしっかりと捉えることで細密な構造を明らかにできます。そのような分析が可能な装置を開発しました。さらに高エネルギーや高速測定が可能な検出器も開発しました。高精度測定により微細な特徴まで明らかにできます。

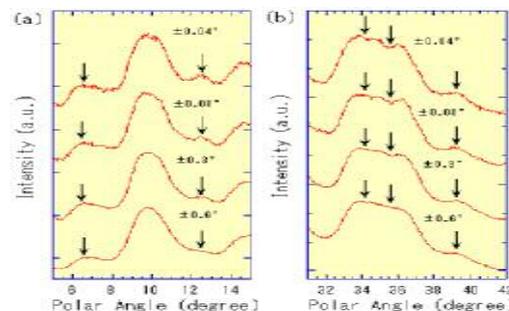


図 2.高角度分解能測定の効果。矢印の部分の微細な特徴が分解能を上げるほどはっきりしてきます。

ウ. 「差」が生み出す立体像（差分光電子ホログラフィー）

両目で物が立体的に見えるのは、左右の目で見た際の微妙な違い(差)を感じ取っているためです。

ホログラフィー(立体像再生)という手法では、物に当たって届く光と直接届く光の違いにより物体の立体像を作り出します。電子のホログラフィーでは光ほどきれいな像再生は行えません。特に光電子を用いた場合には似た部分が強く出るために像再生の元(ホログラム)が1つだけではうまく像が再生できません。そこでこれまではホログラムをいくつも使って像を再生していましたが、決して満足できるものではありませんでした。似たものでも「差」を取ることで違いは際立ちます。我々は2つのホログラムの差を取ることで、数個のホログラムの足し合わせより格段にきれいな像再生が行えることを見出しました。この手法により原子1つ1つを歪みなく立体的に捉えることを可能としました。

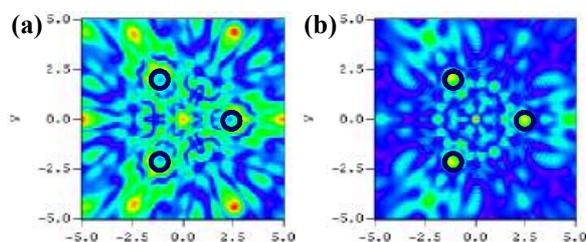


図 3.(a)従来法(足し合わせ)と(b)差分光電子ホログラフィー法と比較(理論)。差分では○の原子位置に像が再生されます。

(2) 応用 実用材料解析を目指して

上の要素技術を統合して、新たな原理に基づく「光電子スペクトロホログラフィー」分析手法とその装置化を達成しました。この装置を用いて実際の薄膜試料での分析を行いました。

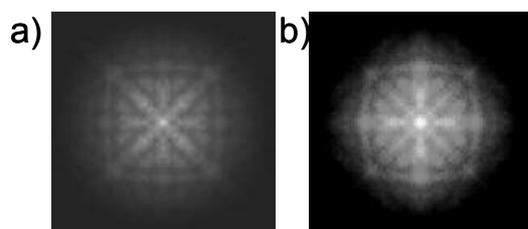


図 4.(a)室温と(b)動作温度付近(1330°C)での高輝度電子源材料の下地のタングステンのホログラム。動作温度付近の高温でも高精度な測定・分析が実行されているのがわかります。

「使っているけどよくわからない」ものはたくさんあります。より進んだ材料開発を進める上では、その機構(仕組み)等をしっかり理解することが欠かせません。電子顕微鏡などにも使われる高輝度電子源では、普通のタングステンのフィラメントに、酸化ジルコニウムをつけることで非常に明るくなるのですが、その仕組みは必ずしもよくわかっていません。動作している 1400°C 近くの高温での分析が難しいこともその一因です。我々は上で開発した装置や手法を用いて、この高輝度電子源の動作原理を明らかにするための測定を、動作温度近くの高温で行いました。このような解析を行っていくことにより、今ある「もの」の姿を明らかにするだけでなく、将来ほしい「もの」

をつくるための指針を与えることが可能となります。この他にも、各種薄膜材料の分析や、実際の素子などの分析のための収束イオンビームや反応性ガスを使った断面切り出し・精密加工法の研究も行っています。

3. 結論

- (1) 第2世代の放射光並の光の強度をもつ、3種類の光源を備えた実験室で使える強力 X 線源を新たに開発しました。
- (2) 一般的な光電子測定の角度分解能より2桁、従来の最高分解能測定と比べ1桁高い、超高角度分解能かつ高効率な電子アナライザーを、独自に開発した回折面アパチャーレンズにより、実現しました。また一般的な測定より2桁程度高速で測定できる検出器を開発しました。
- (3) たった2つのホログラムの差を取ることで、原子レベルでの歪みのない再生像を得る「差分光電子ホログラフィー」の手法を新たに開発しました。またさらに進んだ「微分」光電子ホログラフィーの有用性を示しました。
- (4) 上の(1)~(3)の技術を統合し、「光電子スペクトロホログラフィー装置」を実現しました。明るい光源と高効率な検出システムにより、1 ms オーダーでの高速測定や超高角度分解能測定や高エネルギー測定など高精度の測定を実現しました。原子レベルでの構造を、開発した分析手法により得られます。
- (5) 上の装置を用いて、動作温度(1400°C)近くでの高輝度電子源材料の構造解析を初めとして、薄膜材料の分析を行いました。また実用材料分析への応用を目指して、収束イオンビームや反応性ガスを用いた断面加工・精密仕上げ法の研究も行っています。
- (6) これらの研究を通じて、計5件の特許を申請・取得しました。これ以外にも、光源の研究成果を中心に他の研究グループによる問い合わせや技術転用が進んでいます。企業との共同研究を通じて、各企業の技術力や国際競争力の向上に役立ちました。また、ポスドクや企業若手を含めた、若手研究者・技術者の育成を推進しました。

4. 主な発表論文

- (1) S. Shiraki, H. Ishii and Y. Nihei: "Design of a high angle-resolving electron energy analyzer," *J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom.*, **113**, 199-205 (2001).
- (2) S. Omori, Y. Nihei, E. Rotenberg, J. D. Denlinger, S. D. Kevan, B. P. Tonner, M. A. Van Hove and C. S. Fadley: "Differential Photoelectron Holography: A New Approach for Three-Dimensional Atomic Imaging," *Phys. Rev. Lett.* **88**, 55504-1-4 (2002).
- (3) Y. Nihei: "Determination of 3D atomic structure of surfaces and interfaces by photoelectron holography," *Surf. Interface Anal.*, **35**, 45-50 (2003).
- (4) H. Ishii, S. Shiraki, K. Tamura, W.-G. Chu, M. Owari, R. Shimizu and Y. Nihei: "Development of the Novel Instrument for X-ray Diffraction and Holography," *Surf. Rev. Lett.*, **10**, 505-510 (2003).

超高速・超高コントラスト比フルカラー液晶ディスプレイの研究開発

Research and Development of Ultra-fast and Ultra-high Contrast Ratio Full Color Liquid Crystal Display

プロジェクトリーダー

小林 駿介 山口東京理科大学液晶研究所・所長



1. 研究目的

本研究プロジェクトは、その高速度応答性から長年期待されて来た強誘電性液晶ディスプレイ(FLCD)において高コントラスト比、連続階調および TFT 駆動可能、色順次フルカラー FLCD の実現を目指して研究開発を行った。

その内容は以下のとおりである。

- (1) 無欠陥 FLCD の作製—高コントラスト比の実現—理論、材料、配向技術、セル作製に関する研究
- (2) 側鎖型高分子安定による V 字及び Half V 字型で高速応答(時定数 400 μ s)、かつ連続階調動作の実現—PS-V-mode FLCD、PS-H-V-mode FLCD
- (3) TFT 駆動可能 PS-V-mode FLCD、PS-H-V-mode FLCD の実現
- (4) 高速応答性を生かして色順次(フィルド・シーケンシャル)方式フルカラー LCD の実現

2. 研究成果概要

- (1) 無欠陥 FLCD 作製による高コントラスト比 (700:1) の実現

強誘電性液晶(FLCD)は 1980 年に Clark と Lagerwall により発表され、高速度応答性を示すため関心が持たれ世界各国で研究されてきた。

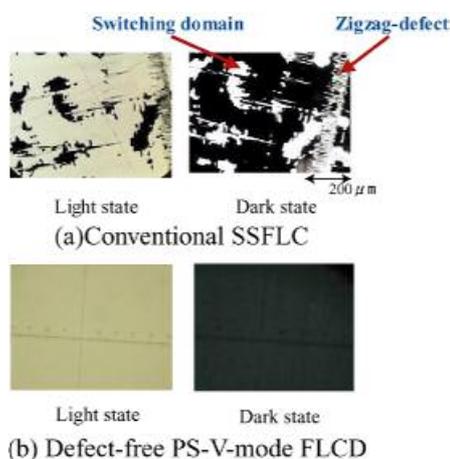


図 1. 無欠陥 FLCD の実現

しかしジグザグ欠陥という欠陥が発生し易く、そこに光漏れが生じて、高コントラスト比が得られなかった。本研究プロジェクトにおいては、液晶配向膜の平滑性がジグザグ欠陥の発生に関係があることを突き止めた。そしてその目的に合うポリイミド配向膜として日産化学工業 RN-1199 が有効である事を明らかにした。また併行して、無欠陥状態実現のための理論、透明導電膜の平滑度、材料研究、FLCD セル作製条件、またラビング法のほか光配向法、イソ斜方照射法などの研究を行い、実用的な無欠陥 FLCD の作製法を世界で初めて確立した。(図 1)

- (2) 連続階調 PS-V-mode FLCD、PS-H-V-mode FLCD の発明と実現

FLCD は高速度応答(時定数数 10 μ s~数 100 μ s)および広視野角を特徴としているが、1)双安定性および、2)ドメインスイッチングを示し、連続階調表示はできない。本研究プロジェクトでは液晶性側鎖型高分子(大日本インキ化学工業)を用いることにより高分子安定(Polymer-Stabilization=PS)V 字型および半 V 字型スイッチング特性を示す FLCD を発明した。それらを PS-V-mode FLCD および PS-H-V-mode FLCD と呼ぶ。前者は添加モノマーを重合中交流電圧を印加する、また後者は直流電圧を印加することにより得られる。無欠陥配向法と高分子安定法の適切な組み合わせにより高いコントラスト比 700:1 および高い信頼性をもって長期間動作が可能となる。

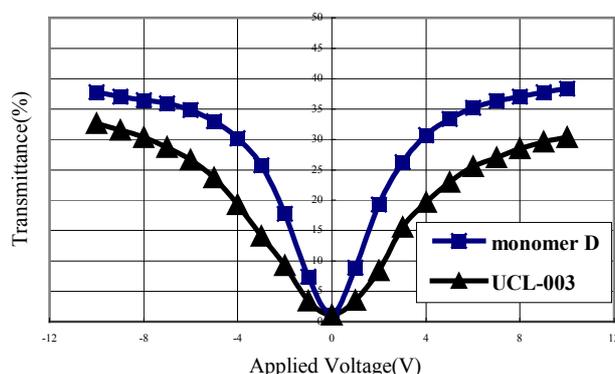


図 2. PS-V-mode FLCD の特性

- (3) TFT 駆動可能連続階調 FLC の実現
本研究プロジェクトによる PS-V-mode FLC、PS-H-V-mode FLC は TFT スイッチ可能でマトリクス表示ができる。他のタイプの V-FLC は自発分極が大きく TFT スイッチできない。
- (4) 色順次(フィールドシークエンシャル)方式フルカラー LCD の実現
本研究開発プロジェクトで開発した PS-V-mode FLC、PS-H-V-mode FLC を用いて、VGA および XVGA 仕様のフルカラー LCD を試作した(図 3)。そしてそれら LCDs の特性評価を行った。その結果実用化研究へと進めている。

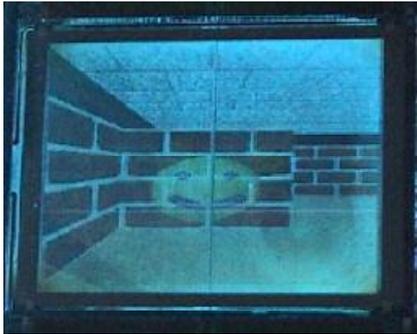


図 3. VGA 仕様フィールドシークエンシャルフルカラー LCD

- (5) 今後の課題は入手可能な FLC 材料で実現可能である。しかし PS-V-mode FLC の十分な明るさを得るためには、ふれ角 30 度以上の FLC 材料の合成が必要である。

3. 結論

1) 強誘電性液晶(FLC)の界面配向に関する研究から無欠陥 FLC の配向法を確立した。2) また、側鎖型高分子安定法により V 字型および半 V 字型スイッチング特性を示す FLC、PS-V-mode FLC、PS-H-V-mode FLCs の発明と実現ができた。これら 1) と 2) の適切な組み合わせにより高コントラスト比 700:1 が実現できた。そして 3) PS-V-mode FLC および PS-H-V-mode FLC は自発分極の値に関係がないので薄膜トランジスタ(TFT)での駆動が可能で、動画表示対応可能(時定数数 $100\mu\text{s}$)で、連続階調を得ることができる。4) これらの成果を基にカラー順次(フィールドシークエンシャル)方式フルカラー LCD の試作開発を行い性能を評価した。5) 現在入手可能な FLC 材料でも PS-H-V-mode FLC は実用化が可能である。PS-V-mode FLC においては十分な明るさを得るためにはふれ角が 30 度以上の FLC 材料の合成が望まれる。

4. 主な発表論文

- (1) Y.Miyazaki, H.Furue, T.Takahashi, M.Shikada, S.Kobayashi: "Mesogenic Polymer-Stabilized FLCs Exhibiting Asymmetric and Symmetric (V-Shape) Electrooptic Characteristics", *Mol.Cryst.Liq.Cryst.*, **364**, 491-499, (2001).
- (2) R.Kurihara, H.Furue, T.Takahashi, T.Yamashita, J.Xu, S.Kobayashi: "Fabrication of Defect-Free Ferroelectric Liquid Crystal Displays Using Photoalignment and Their Electrooptic Performance", *Jpn.J.Appl.Phys.*, **40**, 7, 4622-4625, (2001).
- (3) M.Shikada, Y.Tanaka, J.Xu, K.Furuichi, H.Hasebe, H.Takatsu, S.Kobayashi: "Novel Mesogenic Polymer Stabilized Ferroelectric Liquid Crystal Display Device Exhibiting V-Shaped Electrooptic Characteristics", *Jpn.J.Appl.Phys.*, **40**, 8, 5008-5010, (2001).
- (4) T.Ishitani, H.Furuta, J.Xu, S.Kobayashi: "Influence of the Surface Alignment Conditions and the Polymer Stabilization on the Electrooptic Characteristics of Ferroelectric Liquid Crystal Displays Exhibiting Half-V Switching - A Comparison of Photoalignment and Rubbing Technique -", *Jpn.J.Appl.Phys.*, **40**, 9A/B, L973-L975, (2001).
- (5) M.Sakamoto, M.Ito, S.Tatemori, H.Uehara, J.Hatano: "Dielectric Relaxation Behavior of Ferroelectric Phase in Antiferroelectric Liquid Crystals", *Jpn.J.Appl.Phys.*, **40**, 9B, 5795-5797, (2001).
- (6) J.Xu and S.Kobayashi: "Measurement of Molecular Conformation and Motion in V-Mode Polymer-Stabilized Ferroelectric Liquid Crystal Display Using Ellipsometry", *Jpn. J. Appl. Phys.*, **41**, 6A, L651-L653, (2002).
- (7) S.Kobayashi, H.Furuta, Y.Murakami, J.Xu, and A.Mochizuki: "Fabrication and electro-optic characteristics of Polymer-stabilized V-mode FLC and intrinsic H-V-mode FLC: their application to AM-LCDs", *SPIE Proc.*, Vol.5003, 88-95, (2003).

極低消費電力・新システムLSI技術の開拓

Research on Ultra Low-power System LSI Technology

プロジェクトリーダー

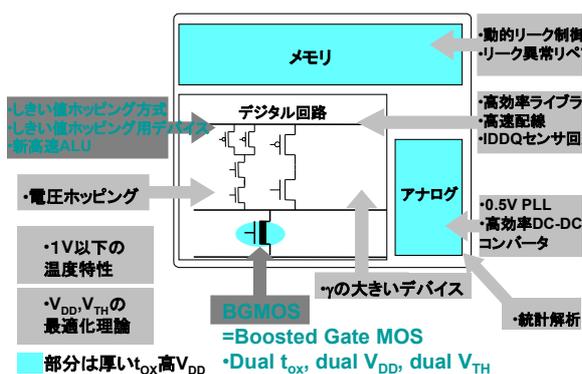
櫻井 貴康 東京大学国際・産学協同研究センター・教授



1. 研究目的

私たちの身のまわりにはさまざまな電子機器があふれ、デジタルマルチメディアやコンピューター、移動体通信などが切り開く高度情報化社会への移行が始まっています。そこで必要とされるのは、動画や音声などの各種情報を、いつでもどこでも誰でも扱えるような高度で多様な技術です。大規模集積回路 (LSI) は、このような情報インフラストラクチャーやツールを実現するための基盤となる部品であり、情報機器等の性能を決定する極めて重要な技術です。最近の携帯機器の爆発的普及により、LSI は高速・高機能であるばかりでなく、電池等で長時間利用できるよう極めて低消費電力であることが必須となっています。また、高速・低消費電力でかつ小型、低価格という多面的なニーズに応えるためには、メモリや論理回路などを1つのチップに集積した新しいシステムを指向する必要があります。しかし、このような極低消費電力高速システム LSI を実現するための技術・学問はまだ確立しているとはいえ、LSI 設計の拠り所となる確固たる指針がないのが現状でした。

本プロジェクトの目的は、産業界とも連携しながら国際的な視野に立って、回路・デバイス・システム技術やアーキテクチャを学術的に体系化するとともに、従来の枠にとらわれない新しい概念を提唱することによって、将来の極低消費電力高速・新システム LSI を実現するための設計指針を明確に示すことです。特に、従来の LSI より消費電力を2桁程度削減するため、0.5V という超低電圧で高速動作する回路技術、デバイス技術の確立を図りました。



2. 研究成果概要

(1) 0.5V 動作の低電圧プロセッサと電圧ホッピング技術

LSI の消費電力を削減するのに最も有効な方法は、電源電圧を下げることです。しかし、回路のスピードが大幅に低下してしまいます。本プロジェクトでは、必要に応じて高い電源電圧と低い電源電圧を切り替えることができる、電圧ホッピング方式を提案しました。この方式により、消費電力を3分の1にすることができました。

既存のプロセッサでは、十分に低い電圧で動作させることができません。そこで、0.5V という低電圧で高速動作するプロセッサを試作し、動作を確認しました。検証の結果、電源電圧が0.8V程度ならば、しきい値電圧が0Vに近い

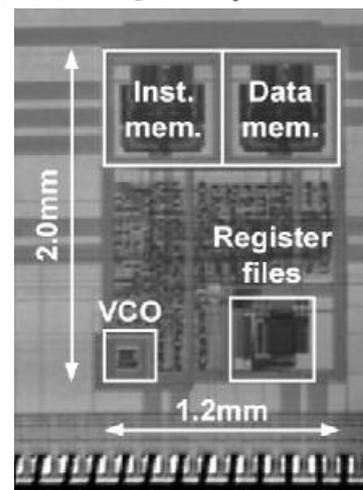


図2 0.5V 動作、高速プロセッサ

い、漏れ (リーク) 電力が支配的になる領域でも、電源電圧を変化させるだけで DIBL (Drain Induced Barrier Lowering) 効果によりリーク電力を低減できることが分かりました。従って、今後数年間は電圧ホッピングが有効であることがわかりました。その後は、しきい値を動的に変化させるしきい値ホッピングが有効になるという予測を立てることもできました。

(2) 低リークメモリ

LSI のプロセス進化に伴って、リーク電流による消費電力の増大が重大な問題になってきています。このリーク電流の影響を大きく受ける、メモリの低リーク化も重要な課題です。メモリ部のみを高い電源電圧と高いしきい値電圧で設計する dual-VDD 方式と、アクセスされているメモリセ

ルのVDDやVSSを変化させるRow-by-Row方式の二種類の方向を提案して検証しました。その結果、ともに2~3桁のリーク電流の低減が可能であることがわかり、近い将来のメモリ部分の低電力化に方向性をつけることができました。

(3) デバイスと回路の協調による低消費電力化

0.5V動作の集積回路を構成するデバイスもまた、低電圧で高性能である必要があります。リーク電流の増加を抑制するために、デバイスと回路を協調させるBoosted Gate MOS (BTMOS) という新しい回路形式を提案しました。CMOS回路と直列挿入するリークカットスイッチのゲート酸化膜厚を厚くし、ゲートに電源電圧より高い電圧を印加することにより、MOSFETのゲートからの漏れ電流とスイッチオフ時のサブスレショルドリーク電流の双方を抑えて低消費電力と高速性を達成しました。

また、微細MOSFETに基板バイアスを印加すると、量子効果により高速性が助長されることがわかりました。これらの物理現象を積極的に利用してデバイスの性能を向上させることができるといふ実験結果が得られました。デバイスの微細化による、量子効果等の新しい物理現象を利用する道筋ができたと言えるでしょう。

(4) チップ内ばらつきのモデル化

LSIの製造は、数百工程に及ぶ個別プロセスを経て行われています。それぞれの工程には、何らかのばらつきが必ず存在します。そのため、製造後のデバイス特性もばらつきます。デバイスの微細化が進み電源電圧が低下するにつれ、また、高速化、低電力化のために最適化された設計においては、特性のばらつき量が大きくなることがわかりました。

また、大規模集積回路では、チップ上の場所により動作温度や電源電圧も変動しています。これらも特性変動につながります。LSI設計においては、これらのばらつきを正確に考慮して、必要十分な設計マージンを確保する必要があります。チップ内ばらつきとチップ間ばらつき成分を分離し、

それぞれをモデル化する手法を開発しました。ばらつき成分の分離において中間モデルを用いることで、MOSFETモデルに依存しないばらつきのモデル化を行なうことができました。

3. 結論

本プロジェクトの成果を活用することで、すべての産業を支える立場である半導体産業の発展への指針を示すことができました。これを通して、豊かな国民生活を実現する上で重要な役割を果たすことができたといえます。

また、従来は別々に研究を行ってきた回路設計者とデバイス研究者が、一つのプロジェクトで協力して低消費電力化という共通の目標に取り組むという新しいタイプのプロジェクトでしたが、大きな成果を挙げ、集積回路工学の未来を切り開くことができたと考えられます。

4. 主な発表論文

- (1) H. Kawaguchi, K. Kanda, K. Nose, S. Hattori, D. D. Antono, D. Yamada, T. Miyazaki, K. Inagaki, T. Hiramoto, and T. Sakurai, "A 0.5-V, 400-MHz, VDD-Hopping Processor with Zero-VTH FD-SOI Technology," IEEE International Solid-State Circuits Conference, San Francisco, CA, 6.3, 108-109, 2003.
- (2) Kyeong-Sik Min and Takayasu Sakurai, "Zigzag Super Cut-off CMOS (ZSCCMOS) Block Activation with Self-Adaptive Voltage Level Controller: An Alternative to Clock-Gating Scheme in Leakage Dominant Era," IEEE International Solid-State Circuits Conference, San Francisco, CA, 22.8, 400-401, 2003.
- (3) Q. Liu, T. Sakurai, and T. Hiramoto, "Optimum Device Consideration for Standby Power Reduction Scheme Using Drain Induced Barrier Lowering (DIBL)," Japanese Journal of Applied Physics, 42Part1, 4B, pp. 2171-2175, 2003.
- (4) T. Nagumo and T. Hiramoto, "Current Drive Improvement by Enhanced Body Effect Factor Due to Finite Inversion Layer Thickness in Variable Threshold Voltage CMOS," Japanese Journal of Applied Physics, 42Part1, 4B, pp. 1988-1992, 2003.
- (5) H. Kawaguchi, G. Zhang, S. Lee, Y. Shin, and T. Sakurai, "A controller LSI for realizing Vdd-hopping scheme with off-the-shelf processors and its application to MPEG4 system," IEICE Transactions on Electronics, E58-2, 263-271, 2002.
- (6) M. Hashimoto, Hidetoshi Onodera, "Increase in Delay Uncertainty by Performance Optimization," IEICE Transactions on Fundamentals, E85-A, 12, 2799-2802, 2002.
- (7) K.Okada, H.Onodera, "Statistical Modeling of Device Characteristics with Systematic Variability," IEICE Transactions on Fundamentals, E84-A, 2, 529-536, 2001.

	国際学会	論文誌	特許
しきい値ホッピング	ISSCC	JSSC	○
BGMOS	CICC	JSSC(投稿中)	○
電圧ホッピング	DAC	TVLSI(予定)	○
しきい値ホッピング	SSDM(招待)	JJAP	
γ の大きなデバイス	IEDM	TED	○
低VDD温度特性	CICC	JSSC	
統計解析	ASPDAC	IEICE	

図3 発表状況

極限精度バイオナノマニピュレータの研究開発

Development of Ultimate Precision Bio-Nanomanipulator

プロジェクトリーダー

猪飼 篤 東京工業大学大学院生命理工学研究科・教授



1. 研究目的

本研究プロジェクトでは、生体を構成するタンパク質、DNA、染色体、細胞膜、そして細胞などの分子や構造体の硬さ、柔らかさなど従来は測定例の少ない力学的性質を単一分子レベルで測定する方法を開発する。そのような測定値は、生体分子や構造体を人為的に操作する場合に大いに役立つことが期待される。生体構造の人為的操作方法の確立は細胞手術法の開発に不可欠の重要事項であり、今後の遺伝子治療、再生医療などの基礎技術となるばかりでなく、現在多くの動物を使って行われている医薬の試験を細胞レベルの実験で置き換えるために必要不可欠な技術である。

2. 研究成果概要

(1) 単一タンパク質分子の力学的強度の測定

今後のナノテクノロジーでは、原子・分子の操作・組立てというレベルでの技術的展開が期待されている。生体高分子の機能を利用するバイオナノテクノロジーにおいても、DNA、タンパク質、多糖類、脂質膜など生体構造を作っている素材を人為的に組み立てるとい時代を予想している。将来、人間の手で分子機械を組み立てる際には、多くのプロセスを人為的な方法で促進することが必要となるであろう。そのとき必要なのは、生体高分子の力学的性質に関する情報である。これは人間が巨視的な機械を作る場合のことを考えるとよく理解できる。材料に関して、融点、凝固点、比熱などの熱力学的性質だけでなく、伸びや曲げに関する弾性率のような力学的係数が必要である。本研究はそのような基礎を分子レベルで築くことを目的としている。

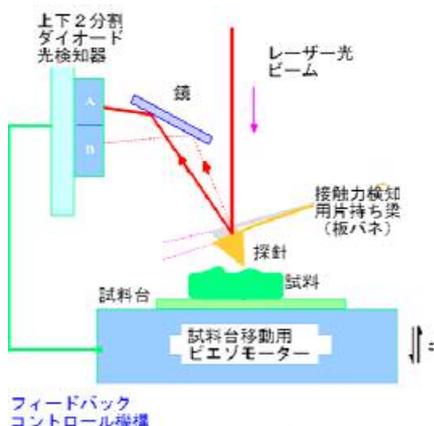


図1. 原子間力顕微鏡の構成図。レーザー光片持ち梁の背面から反射され、試料と探針相互作用によるバネの変位を記録する

まず本研究では α ヘリックス構造を持つポリペプチド、タンパク質カルモジュリン、炭酸デヒドラーターゼ、OspA タンパク質などの分子の両端を原子間力顕微鏡(AFM)の探針と基板にそれぞれ共有結合により結合し、探針-基板間距離を増大することにより分子を引き伸ばした。図1にAFMの構成図を示した。

(2) カルモジュリンの延伸力学

カルモジュリン (分子量 16,000、148 アミノ酸残基、全長約 55nm) は α ヘリックス構造を持つタンパク質であり、 α ヘリックス構造を持つタンパク質の力学的性質を研究するためには格好の試料と考えた。上に述べた方法でカルモジュリンをAFMの探針と基板の間にはさんだあと、上下に延伸する。カルモジュリンはその両端にシステイン残基を導入して架橋剤による結合を促進するようにしてある。その結果、図2にしめすような延伸曲線を得た。

カルシウム結合型と非結合型では α ヘリックス構造の含量に大きな違いは無いので、カルモジュリンの力学的性質のちがいは、カルシウムイオンの結合によるものと考えられる。全長の70%程度まで伸びた時点でカルシウム結合型にはフォース・ピークがあるが、これがカルシウム結合部位の破壊とこれに続くカルシウムイオンの脱離に対応すると考える。

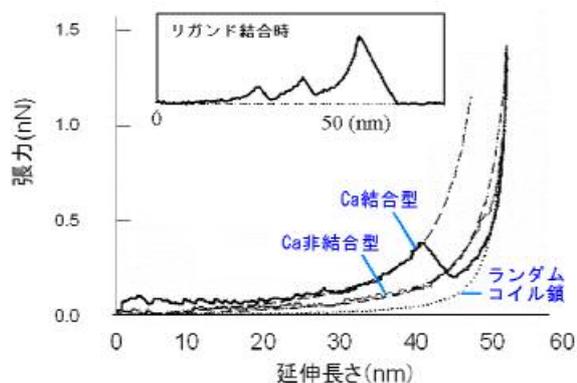


図2. タンパク質カルモジュリンのカルシウム結合型と非結合型の力学的延伸曲線

(3) 生細胞内部からの mRNA 採取・同定・定量法の開発

AFM 探針を生細胞内に押し込んでから引き出すと、探針には細胞内の分子が吸着して採取される。細胞内から引き抜いた探針を試料として RT-PCR 法により RNA の増幅を行うと、細胞内で常時発現されているアクチンタンパク質に対する mRNA を 96%以上の高い確率で検知することができる。図 3 に方法の概略 (上) とアクチン mRNA の細胞内局在を検出した結果を示す。

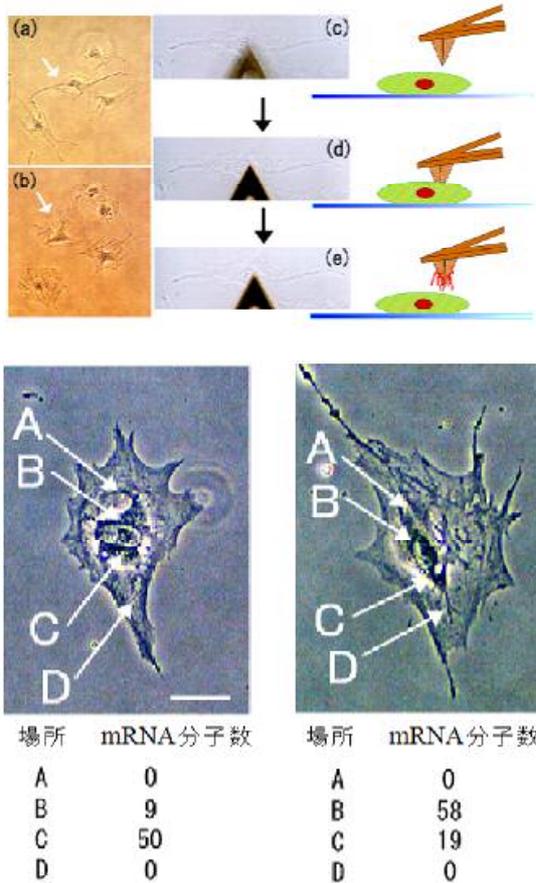


図 3. 生細胞からの mRNA 採取・同定・定量方法の概略 (上) (a),(b)は光学顕微鏡下の生細胞、(c),(d),(e)は生細胞への AFM 探針の接近、右は探針による mRNA(赤)採取の様様、と (下) 細胞内での局在測定結果

(4) 生細胞表面におけるタンパク質採取・同定・定量法の開発

生細胞表面にはいろいろなタンパク質があり、主として静電的相互作用で脂質膜に結合している表在性タンパク質、脂質膜を貫通して細胞内にまで達するドメインを持つ内在性タンパク質、さらにこれら膜タンパク質に非共有結合的に結合しているリガンドタンパク質などさまざまである。これらの中で最も興味深いのは受容体やイオンチャネルとして働く内在性のタンパク質であるが、これらを AFM 探針先端に集める方法を開発した。この方法では探針に共有結合性架橋剤を固定しておき、これを細胞表面に接触させると、細胞膜に存在するアミノ基と反応させる。その後、探針を

引き上げると、いろいろなタンパク質が探針先端に結合してくる。

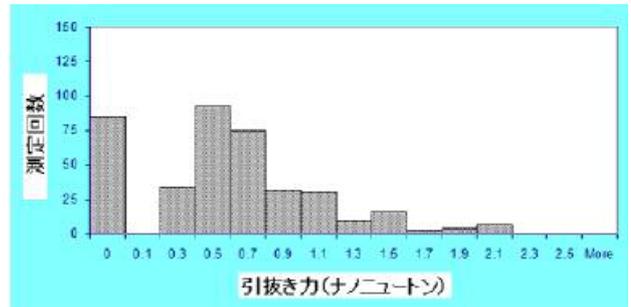


図 4. 生細胞膜からのタンパク質引抜きに要する力の分布。0.5 nN 程度の力で引抜かれる場合はもっとも多い。

3. 結論

以上述べたタンパク質や細胞を操作する方法を統合した技術の開発は今後の生物・医学領域に貴重なナノテクノロジー的手法を提供するものである。これらの方法により、今後は生細胞を対象とする人工操作は細胞研究の重要な技術として発展することが期待される。その普及のための、操作が容易で安価な細胞操作機器の開発が次の目標となる。

4. 主な発表論文

- (1) Alam, M.T, Yamada, T., Carlsson, U., and Ikai, A.: "The importance of being knotted: effects of the C-terminal knot structure on enzymatic and mechanical properties of bovine carbonic anhydrase II." *FEBS Lett.* **519** (2002) 35-40 (2002).
- (2) Hertadi, R. and Ikai, A.: "Unfolding Mechanics of Holo and Apo Calmodulins studied by Atomic Force Microscope", *Protein Science* **11** (2002) 1532-1538.
- (3) Nishida, S. and Ikai, A.: "Combination of AFM with an objective-type TIRFM (total internal reflection fluorescence microscope) for nano-manipulation of single cells", *Ultramicroscopy* **91** (2002) 269-274.
- (4) Osada, T., Uehara, H., Kim, H. and Ikai, A.: "mRNA analysis of single living cells", *Journal of Nanobiotechnology* **1**, (2003) 2-9.
- (5) Sekiguchi, H., Arakawa, H., Taguchi, H., Itoh, T., Kokawa, R. and Ikai, A.: "Specific Interaction between GroEL and Denatured Protein Measured by Non-pushing Force Spectroscopy", *Biophys. J.* **85** (2003) 484-490.
- (6) Afrin R., Arakawa, H., Osada, T. and Ikai, A.: "Extraction of Membrane Proteins from Living Cell Surface Using the Atomic Force Microscope and Covalent Crosslinkers" (Invited), *Cell Biochemistry and Biophysics* **39** (2003) 101-118.
- (7) Hertadi, R., Gruswitz, F., Silver, L., Koide, A., Koide, S., Arakawa, H., Ikai, A.: "Unfolding Mechanics of Multiple OspA Substructures Investigated with Single Molecule Force Spectroscopy", *J Mol Biol.* **333** (2003) 993-1002.

プロジェクトリーダー氏名索引

あ行

猪飼 篤	80
市川 家國	28
大塚柳太郎	54
岡本 祐幸	12

か行

影山龍一郎	36
勝村 庸介	4
加藤 信介	48
加藤 肇	16
北川善太郎	60
小林 駿介	76

さ行

櫻井 貴康	78
-------	-------	----

た行

竹内 伸	72
田中健一郎	18
民谷 栄一	44
出村 克彦	52

な行

中尾 一和	26
中里 実	58
中嶋 敦	20
仲野 徹	32
二瓶 好正	74

は行

萩原 正敏	38
藤原 正寛	62

ま行

水谷 雅彦	64
-------	-------	----

や行

山田 宗慶	8
山本 雅之	34