

先端研究拠点事業—国際戦略型—

平成22年度 実施計画書

採用年度	平成22年度	採用番号	20002	領域	化学・複合化学
分科	複合化学	細目名	分析化学	細目コード	4701

1. 日本側拠点機関名 東京大学大学院工学系研究科

日本側コーディネーター（所属部局・職・氏名） 東京大学大学院工学系研究科・教授・北森武彦

研究交流課題名 (和文) 最先端マイクロ・ナノ化学国際研究拠点形成

(英文) International Core Research Center for Micro/Nano Chemistry

研究交流課題に係るホームページ：<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/kitamori/project/index.htm>

2. 採用期間 平成22年4月1日 ～ 平成25年3月31日(36ヶ月)

3. 先端研究拠点事業としての全期間を通じた交流目標

数 cm 角の基板に様々な化学機能（実験室）を集積化するマイクロ・ナノ化学の研究が世界中で繰り返されている。このような状況の中、東京大学工学系研究科は汎用的集積化の独自の的方法論および基盤技術を世界に先駆けて実現して、現在世界的研究拠点として認められつつある。しかし、本研究分野はさまざまな最先端分野の学融合の上に成り立つ複合領域であり、特に超微量・微小化による単一分子工学、さらには表面効果の顕在化による表面化学と流体力学の融合など、いまだ十分に開拓されていない領域の学融合が基礎・応用両面から非常に重要である。

そこで、それぞれの分野の世界的研究拠点であり、研究交流の実績もあるウプサラ大学 Rudbeck 研究所および南オーストラリア大学 Ian Wark 研究所との強力な研究協力体制を構築して、基礎・応用両面にわたる最先端マイクロ・ナノ化学研究の世界的研究拠点を確立する。具体的には以下のとおりである。

(1) 東京大学の的方法論・基盤技術と、それぞれの機関の特長である単一分子工学および表面化学・流体力学とを融合させた最先端マイクロ・ナノ化学に関する共同研究

(2) 単一分子分析システムの構築と医療・バイオ分析分野への応用展開

(3) 研究人材の国際化に加え、化学・物理・バイオなど分野横断的に活躍できる次世代の若い人材の育成

以上により、今後日本の産業力強化に大きく貢献するマイクロ・ナノ化学の世界的研究拠点を確立するとともに、分野を問わず次世代の科学技術を強力に推進できる若い人材の育成を目標とする。

4. 前年度までの交流活動による目標達成状況

① 共同研究課題の推進

単一 DNA 分子解析は細菌検出、医療診断、犯罪捜査等の分野で実現が望まれている。ウプサラ大学 Rudbeck 研究所 Landegren 教授らの遺伝子増幅法: RCA(Rolling Circle Amplification)法は一つ一つの DNA 分子を輝点として観察可能で、原理的に単一 DNA 分子検出可能だが、バルクスケールの液相反応の RCA 法では増幅産物の検出効率が 0.1 %程度と低い。そこで、本研究では DNA 伸長の元となるプライマーを固定化したビーズを用いたマイクロチップ内 RCA 法 (マイクロ RCA 法) の実現を目的とした。マイクロチップ・ビーズの使用により増幅産物の溶液中への拡散を抑制し、低濃度のサンプルも狭い領域に濃縮することが可能となるため、検出効率向上及び微量 DNA サンプル検出が期待できる。この目的を達成するためには、オーストラリアとの共同研究においてビーズへのプライマーの固定化およびスウェーデンとの共同研究においてマイクロチップ内 RCA 法の実現が必要となる (図 1)。

・オーストラリア・南オーストラリア大学との共同研究

Ian Wark 研究所 Ralston 教授らが得意とする表面化学の技術を利用し、プライマーをビーズに特異的に固定化し、プライマーに相補的な蛍光プローブを作用させ、固定化していることとともにハイブリダイズすることを確認した。

この関連の成果の共著論文は査読つき学術誌に 1 件投稿中であり (Priest et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, submitted)、国際会議 μ TAS にて 2 件採択され、これらの成果に関連して北森教授がオーストラリアの大規模研究プロジェクトの共同研究者となるなど多くの業績をあげている。

・スウェーデン・ウプサラ大学との共同研究

前述の手法で準備したプライマー固定化ビーズを用いて、コーディネーターらのマイクロ・ナノ化学システムの方法論を応用することで RCA 法の工程をマイクロチップ内に集積化した。PCR チューブを用いた従来の RCA 法よりも検出効率を格段に向上させ (90 倍)、 $\text{zmol}(10^{-21} \text{ mol})$ という超微量 DNA 分子の検出にも成功し、単一分子分析システムの基盤技術を確立した。また、本手法を用いて実際のゲノムサンプルの検出にも成功した。

この関連の成果の共著論文は査読つき学術誌に 1 件採択 (Sato et al. *Lab Chip*, in press)、2 件投稿準備中 (Xi et al. *Anal. Chem.*, in preparation) (Wakabayashi et al. *Lab Chip*, in preparation) である。また、本分野最大で審査の極めて厳しい国際会議 μ TAS (採択率 60%以下) にて 5 件採択されており、うち 1 件は全体で約 500 件の中から優秀ポスター賞にノミネートされ (A. Tachihara et al., *Proc. MicroTAS (2008)*)、これらの成果を踏まえ、佐藤講師が東京大学から日本女子大学に准教授として栄転・独立し、さらに NEDO 国際共同研究産業技術研究助成事業 (総額 50 百万円) に採択されるなど、国際・国内問わずきわめて高い評価を受けている。

現在、開発した技術をさらに発展させることで細胞からの DNA・タンパクの捕捉から単一分子計測までを集積化した、当初の最終目的である画期的な単一分子分析システムの構築を進めており、これが実現できればきわめて高感度・高速の分析が可能となり、医療・バイオ分析分野へ大きく貢献すると期待される。

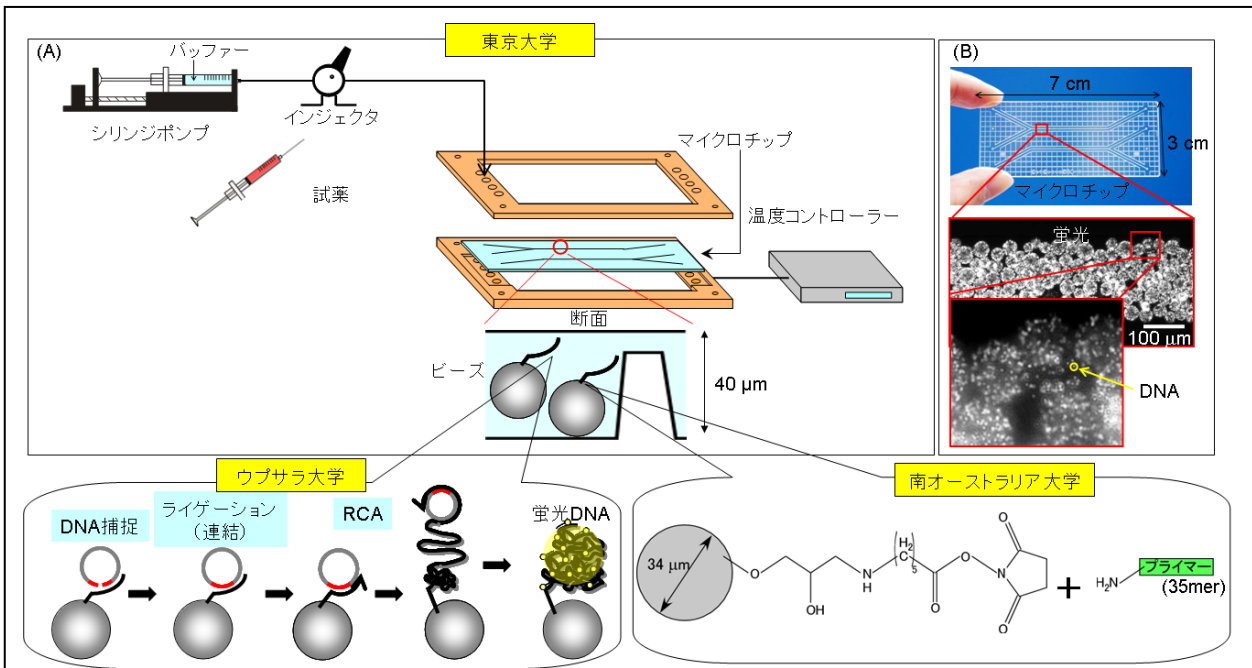


図1 (A)マイクロチップ内 DNA 検出法 (B) マイクロチップと蛍光 DNA (ドット) 観察写真

② 若手研究者養成

英語のコミュニケーションスキル向上のため、研究室においてセミナー等は発表・議論を英語で進めている。このような取り組みにより、国際会議において若手研究者が2件受賞した。さらに、毎年スウェーデン、オーストラリアで合同セミナーを行い、日本では平成22年3月に3カ国合同シンポジウムを開催した。このような交流事業を通し、若手研究者の海外渡航回数は事業開始前に比べ、倍増した。

③ 国際的学術情報の収集整備

研究成果の情報交換のため、研究室を挙げて学会発表・論文発表に取り組んでいる。事業開始後2年間での論文発表数は34件、国際会議件数は61件、国内学会発表件数は65件、特に、国際会議 μTASでの発表件数は2008・2009年ともに18件を記録しており、これは一国の件数に相当し(フランス全体で約20件)、匹敵する研究室はない。また、情報収集・議論のため、共同研究先の研究者を頻繁に招聘した。さらに、上記のような成果や収集した情報を整理し、成果公表用ホームページ(<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/kitamori/project/>)を作成・公開している。

④ これまでの事業の波及的効果

本事業の波及効果として、本事業参加者の受賞・昇任等の特記事項が挙げられる。受賞関係では IBM Faculty Award など、国際賞2件を含む7件受賞し、また本事業で招聘した Renberg 研究員がスウェーデン KTH の准教授に昇任した他、国内でも多数の本事業参加者が昇任するなど大きな波及効果を生み出した。国際連携体制においては、オーストラリアとの共同研究に関連し、東京大学との国際交流協定を更新した他、共同ラボを南オーストラリア大学の Ian Wark 研究所に建設した。これは、アジア・オセアニア・ヨーロッパの国際交流拠点としてきわめて重要である。スウェーデンとの共同研究においても、ウプサラ・ルンド両大学と東京大学との国際交流協定を更新し、またコーディネーターがルンド大学との東大代表窓口となり、Landegren 教授が東京大学フェローに認定された。さらに、コーディネーターが主体となって神奈川県川崎市・かわさき新産業創造センター (KBIC) にマイクロ・ナノ化学に関する慶応大学・早稲田大学・東京工業大学・東京大学の4大学合同ラボを設立して国際連携の拠点を構築・運営しており、本事業の次の展開への礎石を築いた。

このように、本事業においては、当初の目標を上回る成果を得ることができ、また同時にこれをさらに発展させるための基盤を十分に整備できたといえる。

5. 本年度の交流計画の概要

(共同研究)

拠点形成型において確立した単一分子検出法をベースに、マイクロ・ナノ化学チップ上での単一細胞分析法を開発する。今回、本研究を進めることで、異分野のトップである、ウプサラ大学（メディカルバイオ）、南オーストラリア大学（表面化学）、IBM（IT、MEMS）とは異分野交流を推進して新分野を開拓し、同分野である南洋工科大学、スイス連邦工科大学では若手の交流を推進することで将来有望な若手育成ネットワークを構築することを目的とする。具体的には以下の通りである。東京大学では、以下の研究をとりまとめ、融合し、医療応用に向けた単一細胞分析デバイスを開発し、血中循環がん細胞（CTC）や幹細胞である ES・iPS 細胞の分析などへ展開する基盤を築く。

連携継続となる2機関とは以下の内容の共同研究を計画している。スウェーデン・ウプサラ大学においては、これまでに確立した単一生体分子測定を発展させ、反応の最適化を行うとともに、単一細胞よりも体積の小さい拡張ナノチャネルを用いることで、単一細胞のような極微量試料からの単一分子検出を実現する。オーストラリア・南オーストラリア大学においては、これまでに開発したマイクロ・ナノチャネル内表面修飾法に加え、表面化学に関する知見と技術により、拡張ナノチャネル内の流体の性質を明らかにし、表面の性質を利用した流体制御を実現する。

本年度より新規で加わる3機関とは以下の内容の共同研究を計画している。米国・IBM ワトソン研究所では、独自の技術であるナノワイヤを用いた拡張ナノチャネル内での分子・イオン検出法を開発し、細胞からの分泌物をリアルタイムかつ高感度に検知するシステムを構築して単一細胞分析の基盤を確立する。シンガポール・南洋工科大学においては、フォトニクス技術を用いた単一細胞の分析手法を開発する。細胞内屈折率を測ることによる、CTC などの特異細胞の検出法を実現し、医療応用への基礎を築く。スイス・スイス連邦工科大学では、独自に脂質膜を用いた疑似細胞の作製・マニピュレーション技術を確立しているが、単一細胞分析デバイスを開発するにあたり、様々な大きさ・機能の疑似細胞でシミュレーションを行い、デバイスの最適化の指針とする。

また、ウプサラ大学および南オーストラリア大学にはこれまでと同様、研究者および修士・博士課程の学生を1名あたり2週間程度派遣する。同様に、新規で加わるIBMにも、技術習得のために研究者を派遣する。また、各国からの若手研究者をそれぞれ1名程度（1週間）受け入れて、東京大学のマイクロ・ナノ化学の基盤技術を伝授する。このように、相互に若手研究者や学生交流を実施することで、双方の方法論・技術を十分に理解して、円滑な共同研究の推進を図る。

(セミナー)

今年度は、昨年度に引き続きウプサラ大学および南オーストラリア大学において、各1回ずつジョイントセミナーを開催し、東京大学の協力機関である名古屋大学・早稲田大学・京都大学の研究者および学生が参加してそれぞれの研究成果を発表することにより、最新の研究成果を共有すると共に、更なる強力な共同研究推進のために議論する。同様に、新規で加入するIBM ワトソン研究所、南洋工科大学、ならびにスイス連邦工科大学においても各1回ずつ開催し、共同研究の具体的な内容について議論する。

(研究者交流)

上記に記載したジョイントセミナーの機会を利用して学生にも積極的にプレゼンテーションを実施させて、英語で発表・議論する力を養成する。一方、本事業に基づく研究成果の発表の場として、本分野最大の国際会議である The 14th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μTAS2010, Groningen, Netherland)や、関連分野の代表的な学会である The 10th International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM2010, Hon Kong, China)、The 6th International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2010, Honolulu, HI, USA)、ならびに本分野国内最大の学会である第21回(東京)・22回(名古屋)化学とマイクロ・ナノシステム研究会およびにおいて、それぞれの機関の成果を発信・情報交換する。

6. 実施組織

○日本側実施組織

拠点機関	東京大学大学院工学系研究科
実施組織代表者 職・氏名	東京大学大学院工学系研究科長・北森武彦
コーディネーター 所属部局・職・氏名	東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻・教授・北森武彦
協力機関数	4
協力機関名	京都大学、名古屋大学、早稲田大学、日本女子大学
拠点機関事務組織： 事務総括責任者	東京大学工学系・情報理工学系等事務部長・中塚 数夫
事務総括担当者	学務課交流事業チーム・井上美里
経理管理責任者	財務課長・羽賀敬
経理管理担当者	財務課外部資金チーム係長・花島正明

○相手国側実施組織 1

国名	スウェーデン
拠点機関	ウプサラ大学
コーディネーター 所属部局・職・氏名	Rudbeck 研究所・教授・Ulf Landegren
協力機関数	2
協力機関名	ルンド大学、スウェーデン王立工科大学

○相手国側実施組織 2

国名	オーストラリア
拠点機関	南オーストラリア大学
コーディネーター 所属部局・職・氏名	Ian Wark 研究所・教授・John Ralston
協力機関数	なし
協力機関名	

○相手国側実施組織 3

国名	アメリカ合衆国
拠点機関	株式会社IBM・ワトソンリサーチセンター
コーディネーター 所属部局・職・氏名	ワトソンリサーチセンター・IBM フェロー/副社長・Tze-Chiang Chen
協力機関数	なし
協力機関名	

○相手国側実施組織 4

国名	シンガポール
拠点機関	南洋工科大学
コーディネーター 所属部局・職・氏名	電気電子工学科・准教授・Ai-Qun Liu
協力機関数	なし
協力機関名	

○相手国側実施組織 5

国名	スイス
拠点機関	スイス連邦工科大学チューリッヒ校
コーディネーター 所属部局・職・氏名	化学応用生物学科・助教授・Petra S. Dittrich
協力機関数	なし
協力機関名	