

## 先端研究拠点事業

### 平成24年度 実施計画書

#### —国際戦略型—

|      |        |      |       |             |         |
|------|--------|------|-------|-------------|---------|
| 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   | 分析化学  | 分科細目<br>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（\*申請書に記入した交流目標を転載すること）

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広げられている。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 метод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 метод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（\* 拠点形成型については平成23年度採用課題のみ記入。  
国際戦略型平成24年度採用課題は拠点形成型における目標達成状況を記入のこと）

① 共同研究課題の推進

近年、医学や生物学の分野において、単一あるいはごく少数の細胞を詳細に調べる研究が求められている。例として、10億個の細胞中に一個しか存在しない血中循環がん細胞（CTC）や、作製に時間がかかり、貴重な細胞である幹細胞であるES・iPS細胞の分析が挙げられる。このような研究は、大量の細胞の中から特定の細胞のみを分離し、さらにこれを単一細胞分子レベルで遺伝子や発現タンパク質を分析する必要があり、従来の分析手法では容易ではない。

一方、コーディネーターらのグループにおいては、マイクロ化学チップを用いた微小空間への化学・生化学実験の集積化を進めており、とくに単一細胞以下の体積であり、きわめて微小体積試料の分析が可能となる拡張ナノ（ $10^1 - 10^2$  nm）空間を用い、さらにここに表面化学や生化学の技法を組み込むことで単一細胞、およびその中の単一分子の分析が可能になるという着想のもと、各国拠点との共同研究を進めてきた。具体的には、以下の5ヶ国との共同研究を推進している。

・スウェーデン・ウプサラ大学との共同研究

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、バルクスケールでは体積が大きいため増幅産物の検出効率が0.1%程度と低い。そこで、本研究ではマイクロチップ内微小空間におけるマイクロチップ内RCA法の開発を目的とした。これまでに、マイクロチャンネル内ビーズ表面に固定化したDNAを用いたRCAならびにマイクロおよび拡張ナノチャンネル壁面にパターンニングしたDNAを用いたRCAに成功し、従来のRCA法よりも検出効率を格段に向上させ（約22%、チューブの220倍）、 $zmol(10^{-21} \text{ mol})$ という超微量DNA分子の検出を達成し、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。更に、従来のRCAにおいてDNA分子の一つ一つの輝点として観察する際の大きな誤差を改善するために、コーディネーターのグループで開発してきた非蛍光分子検出法（熱レンズ顕微鏡）を用いたRCA産物の溶液中での濃度定量法を開発した。これにより、検出時間を数時間から数分と大幅に短縮させ、尚且つ $zmol$ の定量性を達成し、マイクロチップ内RCA法による高速・高感度検出を実現した。これらにより単一細胞・単一分子分析の基盤を構築した。

この関連の成果の共著論文は査読つき学術誌に2件採択され(Sato et al. Lab Chip, 2010, Tanaka et al. Anal. Chem., 2011)、また、本分野最大で審査の極めて厳しい国際会議  $\mu$ TAS（採択率60%以下）にて8件採択されており、また特許1件を出している。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。

・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応用し、拡張ナノチャンネル内におけるDNAやタンパク質などの分子のパターンニング法を開発し、拡張ナノ単一分子分析手法の確立に向け、進展した。また、本拠点では、流体解析も得意とすることから協力して拡張ナノ空間内での流体解析についても研究を進め、流動電位計によって拡張ナノチャンネル内でのイオン伝導度の上昇を明らかにするなど、分子挙動の解明を進めた。また、実際の溶液の流れについても、拡張ナノチャンネルの質量流量計測法を開発し、流動の特異性を明らかにした。これにより、デバイス創成へ向けた基礎的知見について更なる上積みを達成した。

この関連の成果の共著論文は査読つき学術誌に1件採択され(Priest et al. Int. J. Miner. Process., 2011)、国際会議  $\mu$ 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。

・米国・IBMとの共同研究

平成22年度より、新たに共同研究先に加わった米国・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ンネル内での分子・イオン検出法を開発して単一細胞分析の基盤を確立することを目標としている。拡張ナノチャンネル内へのナノワイヤの組み込みには電極にダメージのない低温でガラス基板を張り合わせる必要がある。これまでに、ジョイントセミナーを通じてディスカッションを進め、低温ボンディング法を用いたマイクロチップ作製法を実現した。これにより拡張ナノチャンネル内に抗体等の機能性物質や電極を組み込むことが可能となり、拡張ナノチャンネルでの単一分子検出の基盤を構築した。

・シンガポール・南洋工科大学との共同研究

同じく平成22年度より、新たに共同研究先に加わったシンガポール・南洋工科大学では、得意とするフォトニクス技術を用いた分析デバイスの基盤技術の開発を目指している。マイクロチャンネルにナノ液滴を充てんしてアレイ構造によるフォトニック結晶を構築した。液滴系を100-600 nmまで変化させて光の伝播が変化し、組み込み式の光源や光学系として有効であることを実証した。また、SPR（表面プラズモン共鳴）を用いて、表面に結合したタンパクを高感度に光学検出する手法を開発した。これまでに、底薄のガラスチップを作製し、SPRによるバイオマーカーの高感度検出に成功した。これによりフォトニクスを用いた単一細胞分析デバイスの基盤を構築した。

この関連の成果の共著論文は査読つき学術誌に1件採択され(Guo *et al. Lab Chip*, 2011)、国際会議μTASに1件採択された。

・スイス・スイス連邦工科大学との共同研究

同じく平成22年度より、新たに共同研究先に加わったスイス・スイス連邦工科大学では、得意とする単一分子蛍光検出や生物物理学の知見を活かし、細胞を用いたマイクロ化学システム設計のための方法論の確立を目指している。単一細胞から分泌された物質を拡張ナノチャンネル内で蛍光検出するデバイスの開発を目指し、系の検討と拡張ナノチャンネルの設計・作製を行った。また、ジョイントセミナーを通じて流路内での細胞培養について議論を深め、デバイスの設計指針の検討を行った。これらにより、実際の生細胞に応用可能なデバイスを設計するための方法論の基礎が構築されつつある。

以上のように、拠点形成型から引き続き共同研究を進めている2機関については、研究をさらに進めると同時に高い国際的評価が得られつつあり、さらなる発展が見込まれる。一方、国際戦略型となって新たに加わった3機関については、共同研究の内容を、ジョイントセミナー等を通して具体的に定め、いずれも萌芽的ではあるが結果が出つつあり、今後の成果が期待できる。

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7件受賞した。さらに、毎年共同研究先各国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、若手研究者の英語でのディスカッション能力の養成に貢献している。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。さらに、平成22年度には箱根において、平成23年度には伊豆において若手育成セミナーを開催し、各共同研究先から若手研究者を計10名程度呼び、数日間、寝食をともにしながら研究のプランニングや発表についてのトレーニングおよび共同研究に関するディスカッションを集中的に行い、英語での総合的な研究推進能力を鍛錬した。

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4年間で論文発表数は70件、国際会議件数は168件、国内学会発表件数は129件、特に、国際会議μTASでの発表件数は4年間で43件を記録しており、匹敵する研究室はない。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/>)を公開している。

④ これまでの事業の波及効果

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7件を含む15件受賞した。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。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るなど、様々な波及効果が生み出されている。

このように、本事業においては、当初の目標を上回っており、また同時にこれをさらに発展させるための基盤が十分に整備されてきている。

## 5. 本年度の交流計画の概要

## (共同研究)

昨年度に引き続き、単一分子検出法・表面制御法ならびに流体制御法といった基盤技術を確認しつつ、マイクロ・ナノ化学チップ上での単一細胞・単一分子分析法を開発する。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、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。

スウェーデン・ウプサラ大学との共同研究においては、これまでに確立した検出法とガラス基板の低温ボンディング法を基に、拡張ナノチャンネル内への分子パターンニングを用いた生体分子測定によって、単一細胞からの極微量試料からの単一分子検出を目指す。オーストラリア・南オーストラリア大学とは、昨年度に引き続き、これまでに開発したマイクロ・ナノチャンネル内表面修飾法と、明らかにしてきた拡張ナノチャンネル内の溶液の化学的性質をベースとし、流速分布や粘度など、流体力学的な特性を明らかにする。米国・IBMワトソン研究所とは、低温ボンディング法を用いて流路内にナノワイヤを組み込むことで、拡張ナノチャンネル内の分子・イオン検出法を開発する。シンガポール・南洋工科大学とは、引き続きフォトニクス技術を活用したデバイスの基盤技術の開発を継続し、拡張ナノチャンネルへの展開を検討する。スイス・スイス連邦工科大学とは、生物物理学知見に基づき細胞培養流路の設計方法論を、拡張ナノチャンネルにおける細胞分泌物の単一分子蛍光検出を通して分析デバイスの設計方法論を確立し、単一細胞・単一分子分析デバイスの設計指針を検討する。

また、共同研究先機関には、若手研究者および修士・博士課程の学生を1名あたり2週間程度派遣し、共同研究先の技術を習得するとともに、交流を深める。同時に、当該研究者や学生の国際共同研究遂行能力を鍛錬する。また、各国からの若手研究者・学生をそれぞれ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)

今年度も、昨年度に引き続き、各共同研究と各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し、今後の共同研究の具体的な内容について詳細を詰める。できるだけ多くの学生に英語での研究発表およびディスカッションの機会を与え、英語でのコミュニケーション能力を養成する。更に、本事業の最終年度にあたることから、本事業の成果を5カ国で共有しかつ社会に発信することを目的として、日本で5カ国による合同シンポジウムを開催する。以上に加えて、一昨年度、昨年度ともに大変好評であった、海外から若手研究者・学生を招いて行う若手育成サマーキャンプを今年も開催し、研究立案の訓練を行うとともに交流の機会を提供する。

## (研究者交流)

上記に記載したジョイントセミナーや海外派遣ならびに若手育成サマーキャンプなど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 16th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences ( $\mu$ TAS2012, Okinawa, Japan)や、関連分野の代表的な学会である The 28th International Symposium on MicroScale Bioseparations (MSB2012, Shanghai, China)、The 4th International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM2012, Zhubei City, Taiwan)、The 38th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC2012, Anaheim, USA)、The 19th International Symposium, Exhibit & Workshops on Electro- and Liquid Phase-separation Techniques (ITP 2012, Baltimore, USA)、ならびに本分野国内最大の学会である第25回化学とマイクロ・ナノシステム研究会（熊本）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・原田昇        |
| 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・<br>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・情報工学系等事務部長・服部 雄幸  |
| 事務総括担当者            | 国際交流課国際交流チーム・長谷川智子        |
| 経理管理責任者            | 財務課長・櫻井明                  |
| 経理管理担当者            | 財務課外部資金チーム係長・木下誠一         |

### ○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                 | 米国   |
| 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<br>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・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              |                                |

※交流相手国が複数の場合、適宜、枠を追加して記入すること。