

採用年度	平成22年度
種別	国際戦略型

先端研究拠点事業  
平成22年度 事業実績報告書

平成23年4月13日

領域・分野	化学・複合化学・複合化学
分科細目名（分科細目コード）	分析化学（4701）
採用番号	20002
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
研究交流課題名（英文）	International Core Research Center for Micro/Nano Chemistry
採用期間	平成22年4月1日 ～ 平成25年3月31日（36ヶ月）

《実施組織体制》

日本側

拠点機関名	東京大学大学院工学系研究科
実施組織代表者（所属・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・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
参加者数	41

相手国1

国名	スウェーデン
拠点機関名	ウプサラ大学
コーディネーター（所属・職・氏名）	Rudbeck 研究所・教授・Ulf Landegren
協力機関数	2
参加者数	14
マッチングファンド （出資機関・プログラム名）	1. The Swedish Governmental Agency for Innovation Systems (VINNOVA)・VINNOVA Berzelii Centers 2. European Union・7th Framework Programme 3. VINNOVA・Innovations for Future Health

### 相手国2

国名	オーストラリア
拠点機関名	南オーストラリア大学
コーディネーター（所属・職・氏名）	Ian Wark 研究所・教授・John Ralston
協力機関数	0
参加者数	14
マッチングファンド （出資機関・プログラム名）	1. Australian Research Council・LP0667828 2. Australian Research Council・DP1094337

### 相手国3

国名	米国
拠点機関名	IBMワトソンリサーチセンター
コーディネーター（所属・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	0
参加者数	5
マッチングファンド （出資機関・プログラム名）	IBM Corporation・企業自主財源

### 相手国4

国名	シンガポール
拠点機関名	南洋工科大学
コーディネーター（所属・職・氏名）	南洋工科大学・准教授・Ai Qun Liu
協力機関数	0
参加者数	7
マッチングファンド （出資機関・プログラム名）	Singapore Environment & Water Industry Development Council -IRIS Scheme・NRF-EWI Fund Project

### 相手国5

国名	スイス
拠点機関名	スイス連邦工科大学
コーディネーター（所属・職・氏名）	スイス連邦工科大学・助教授・Petra Dittrich
協力機関数	0
参加者数	4
マッチングファンド （出資機関・プログラム名）	European Research Council・ERC Starting Independent Researcher Grant

## 交流目標の達成（見込）状況

### ① 平成22年度事業計画における達成目標

平成21年度までの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の基盤を築く。

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。新規で加わるIBMにも技術習得のために派遣する。また、各国からの若手研究者をそれぞれ1名程度（1週間程度）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。

以上のように各国と交流を深め、研究をとりまとめ、融合することにより、医療応用に向けた単一細胞分析デバイスの基盤を構築することを平成22年度の目標とした。

### ② 平成22年度事業計画の達成状況

平成22年度の達成状況をA～Eごとに以下に整理する。

#### A. 学術的な成果

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法の実現を目的とした。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）、 $\text{zmol}(10^{-21} \text{ mol})$ 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, 2010)、1件投稿中(Tanaka et al. Anal. Chem., submitted)、1件投稿準備中(Wakabayashi et al. Lab Chip, in preparation)であり、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7件採択されており、また特許1件を出しているなど、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。これにより、拡張ナノ空間の特性の一部が明らかになり、デバイス創成へ向けた基礎的知見が得られた。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  $\mu$ 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、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ことを目標にしている。拡張ナノチャンネル内ナノワイヤ作製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等を通じてディスカッションを進め、その基盤となる低温での張り合わせ技術を部分的にはあるが開発した。

・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、得意とするフォトリソ技術を用いた単一細胞の検出技術の開発を目指している。具体的には、SPR (表面プラズモン共鳴) という、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用いて単一細胞内のタンパク質を拡張ナノチャンネル内で高感度に検知するシステムを構築するのが目標であるが、まずはマイクロチャンネルにおいて原理検証を行った。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。この結果は現在、共著として論文投稿準備中(Kim *et al. Lab Chip*, in preparation)である。

・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技術を用いた単一細胞の分泌物検出技術の開発を目指す。具体的には、分泌物を拡張ナノチャンネル内で反応させ反応物だけが蛍光を発する状態とし、これをレーザーで拡張ナノチャンネル内で高感度に検知するシステムを構築するのが目標であるが、まずは実際に拡張ナノチャンネルにおいて単一蛍光分子検出ができるのか、原理検証を行う必要があり、これまでに、そのためのチップを設計・作製した。また、複雑な拡張ナノチャンネルを用いて実際に溶液の多段階混合・化学反応・検出を実現し、拡張ナノ連続流化学プロセスの基盤を築いた。

以上のように、拠点形成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。

## B. 持続的な協力関係の基盤構築

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、様々な交流基盤が生み出されている。新たに加わった3機関においても、これまで以上に交流を活発に進め、基盤を整備していく予定である。

### C. 若手研究者育成における成果

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3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。

### D. 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3年間の論文発表数は47件、国際会議件数は106件、国内学会発表件数は100件、特に、国際会議  $\mu$ TAS での発表件数は3年間で30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。

### E. 事業の波及効果

本事業の波及効果として、とくに本事業参加者の受賞が挙げられる。受賞関係ではこれまでに IBM Faculty Award など、国際賞3件を含む9件受賞した。なかでも学生の受賞が目立ち、平成22年度の The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010)における Student Poster Competition (清水久史) に代表されるように国際賞も獲得しており、上記のような英語でのコミュニケーション能力向上の成果が表れていると考えられる。

## 実施状況

### 日本側拠点機関における研究交流課題への取り組み（事務支援体制等の観点より）

日本側コーディネーターである北森研究室が具体的な事務支援を行うとともに、東京大学大学院工学系研究科においては、学務課の下に交流事業チーム(平成23年度からは国際推進課 国際交流チーム)を設置しており、事務サポートにあたっている。専門的な職員も配置しており、海外拠点との連絡・調整に大きく貢献している。

## 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のための基盤技術を開発してきた。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した。具体的な成果は「交流目標の達成状況」に記載した通りであるが、東京大学では、それら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いている。

また、平成22年度にはスイス連邦工科大学に学生を2週間程度派遣し、技術習得してきた。また、オーストラリアからは研究員が来日し、共同研究について議論した。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っている。

## セミナー

平成22年度は、前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、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た。同様に、新規で加入した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した。

セミナーの位置づけとしては、共同研究によって進んだ研究の確認、研究者交流によって得られた情報の交換を行い、将来の共同研究の方向性を定めるのに大いに貢献している他、若手研究者の交流の場、ならびに英語でのディスカッションの鍛錬の場として貴重な機会を与えている。

## 研究者交流

本事業に基づく研究成果の発表の場として、様々な国際および国内学会で研究発表を行っている。例として、平成22年度では、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 ( $\mu$ TAS2010, 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・情報交換している。また、このような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・議論する力を養成している。

## 若手研究者育成プログラム

若手研究者育成プログラムは、数日間、研究課題に対する議論だけでなく、寝食をともにして交流を深めるというもので、国際的な相互理解にきわめて有効と考えられる。

平成22年度においては、7/24-7/26、箱根において、研究とは何か、という基本的な講習会と、共同研究テーマを共同提案するトレーニングを軸に開催した。また、国内および共同研究相手国の若手を集め、数日間集中的にセミナーを行うことにより、研究発表やディスカッションを通じて研究に関する相互理解を深める。また、日本人にとっては英語の研修も兼ね、外国人にとっては日本の自然や文化に触れてもらうことも目的とし、盛況のうちに終了した。