

先端研究拠点事業  
平成23年度 事業実績報告書

平成24年 4月10日

|             |   |
|-------------|---|
| 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  |
| 分科細目コード     | 4701  |
| 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・原田 昇   |
| 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・教授・北森武彦 |
| 協力機関数             | 4                     |
| 参加者数              | 45                    |

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                       | 16  |
| マッチングファンド<br>（出資機関・プログラム名） | 1. The Swedish Governmental Agency for Innovation Systems (VINNOVA)・VINNOVA Berzelii Centers<br>2. European Union・7th Framework Programme<br>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                       | 16   |
| マッチングファンド<br>（出資機関・プログラム名） | 1. Australian Research Council・LP0667828<br>2. Australian Research Council・DP1094337 |

### 相手国3

|                            |   |
|----------------------------|---|
| 国名                         | 米国  |
| 拠点機関名                      | 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・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                      | 0   |
| 参加者数                       | 7   |
| マッチングファンド<br>（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・教授・Ai Qun Liu  |
| 協力機関数                      | 0   |
| 参加者数                       | 9   |
| マッチングファンド<br>（出資機関・プログラム名） | Singapore Environment & Water Industry Development<br>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<br>（出資機関・プログラム名） | European Research Council・ERC Starting Independent<br>Researcher Grant |

※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。

## 交流目標の達成（見込）状況

目標の達成（見込）状況を、A～Eのそれぞれの観点から、ポイントを絞って記載すること。

A 学術的な成果 B 持続的な協力関係の基盤構築 C 若手研究者育成における成果

D 国際的学術情報の収集整備 E 事業の波及効果

### ① 平成23年度事業計画における達成目標

本事業は、平成21年度までの拠点形成型で構築した異分野交流と共同研究成果である単一分子検出法をベースとして、交流を深めつつ更に拡張し、マイクロ・ナノ化学システムを用いた単一細胞分析の実現のための基盤技術やシステム工学的的方法論を創成することを目標としている。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、それぞれの共同研究をとりまとめ、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。

平成23年度は、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、共同研究を更に推進し、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ることを目標とした。

### ② 平成23年度事業計画の達成状況 ※成果の公表状況を、別表1にて作成のこと。

※派遣・受入等の交流実施については、別表4-1、4-2にて作成のこと。

#### A. 学術的な成果

##### ・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法の開発を目的とした。従来のRCAにおいてDNA分子を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確立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1件採択され(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μTAS（採択率60%以下）にて1件採択された。

##### ・オーストラリア・南オーストラリア大学との共同研究

平成23年度は、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、東京大学で開発した拡張ナノチャンネルの質量流量計測法により得られた流動の特異性や、ナノ構造体に伴う表面物性について議論した。これらにより、表面・流体制御について、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。

・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にしている。拡張ナノチャ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。平成23年度は、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、拡張ナノチャネルでの単一分子検出の基盤を構築した。

この関連の成果の共著論文は査読つき学術誌に1件採択された(Xu *et al. Anal. Bioanal. Chem.*, 2012)。

・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。平成23年度は、マイクロチャ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。

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  $\mu$ TAS 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。平成23年度は、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、それぞれの共同研究について、各機関の特色を活かした成果が得られてきており、それらを包括すると、単一細胞分析における基盤技術が確立されてきたといえる。

## 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、南オーストラリア大学の Ian Wark 研究所に建設した共同ラボを初めとして、これまでに構築した基盤を活かしつつ協力関係を継続している。また、新たに加わった機関のうち特に南洋工科大学とスイス連邦工科大学については、これまではそれぞれの研究グループと開催していたジョイントセミナーを、相手機関の当該分野の研究者を招いて東京大学と相手機関とのシンポジウムにまで拡張して開催し、研究の基盤を拡張すべく交流を深めた。

## 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。平成23年度は、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4件受賞した。さらに、毎年共同研究機関と合同でジョイントセミナーを行い、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。

#### 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。平成23年度の論文発表数は23件、国際会議件数は62件、国内学会発表件数は29件、特に、国際会議  $\mu$ TAS での発表件数は14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。なかでも学生の受賞が目立っており、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。また、各国共同研究機関と開催するジョイントセミナーを通じて、相手国研究機関との研究交流を一層深めることにも貢献している。特に、スイス連邦工科大学と開催したジョイントセミナーを通じて、生物物理学の権威である Viola Vogel 教授のグループとマイクロ空間における細胞培養の研究が立ち上がりつつあり、こういった共同研究の拡張にも大きく貢献しているといえる。

## 実施状況

### 研究交流計画実施にあたる実施体制

#### 国内外の拠点機関及び協力機関の間の、協力連携の状況

※研究参加者リストを、別表2にて作成のこと。

研究交流を実施するにあたり、日本側コーディネーターである北森研究室が中心的な役割を果たす。協力する拠点機関では、それぞれの研究グループのリーダーもしくは本事業を担当する研究員・技術者など、本事業の担当者が各々の事情に沿った形で配置されており、担当者らと連絡を取り合うことで事業を推進する。研究成果の報告、議論・意見交換には、各国の拠点機関と共同で開催するジョイントセミナーを有効に活用する。

#### 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

### 年度当初の交流計画をふまえ、共同研究を実施するにあたっての枠組み、活動内容、得られた成果等 (国内外の拠点機関・協力機関との連携状況も、考慮すること)

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。

平成23年度には、オーストラリアから研究グループが来日し、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

- ・研究交流計画におけるセミナーの位置づけを、他の交流形態と関連させつつ述べること
  - ・交流目標達成に向け、セミナーが果たした貢献を、具体的に述べること
- ※具体的な実施状況及び成果については、別表3にて作成のこと

平成23年度は、前年度に引き続き、各拠点機関と各1回ずつジョイントセミナーを行った。国外では Upsala University、IBM Watson Research Center、Nanyang Technological University、Swiss Federal Institute of Technology でそれぞれ開催し、南オーストラリア大学とは東京大学において開催した。特に、Nanyang Technological University と Swiss Federal Institute of Technology については、相手国機関の当該分野の研究者を招いて東京大学と相手機関とのシンポジウムとして開催した。それぞれで進めている共同研究について議論するとともに、各機関における主要な研究者を招いて講演会を行い、当研究分野における情報交換を行った。

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。

また、昨年度に引き続き、若手研究者育成を目的として、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、国際的な相互理解を深めるためのサマーキャンプセミナーを行った。平成23年度においては、9/17-9/19、伊豆において、研究とは何か、という基本的な講習会と、研究提案能力を養成するための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た。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。

## 研究者交流

- ・研究交流計画における研究者交流の位置づけを、他の交流形態と関連させつつ述べること
  - ・交流目標達成に向け、研究者交流が果たした貢献を、具体的に述べること
- ※具体的な交流状況については、別表4-1、4-2にて作成のこと

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。平成23年度では、本分野最大の国際会議である The 15th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences ( $\mu$ TAS2011, Seattle, USA) や、関連分野の代表的な学会である The 26th (San Diego, USA), 27th (Geneva, Switzerland) International Symposium on MicroScale Bioseparations (MSB2011, 2012)、The 11th International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM2011, Seoul, Korea)、The 36th (Budapest, Hungary), 37th (Dalian, China) International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC2011)、International congress for analytical sciences (ICAS2011, Kyoto)、ならびに本分野国内最大の学会である第23回(千葉)・24回(大阪)化学とマイクロ・ナノシステム研究会において、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。