

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

エグゼクティブサマリー (延長審査用)

ホスト機関名	名古屋大学	ホスト機関長名	松尾清一
拠 点 名	トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM)	拠 点 長 名	伊丹健一郎

作成上の注意事項：

このサマリーは、拠点形成報告書、進展計画書に記載された内容に基づいて、以下の項目についての概要を**6ページ以内**の記述で作成してください。

A. 拠点形成報告書

I. 概要

ITbM は、生命科学・技術を根底から変える革新的な生命機能分子「トランスフォーマティブ生命分子」を生み出すべく、名古屋大学に設置された研究所である。世界屈指の分子合成力と動植物科学の融合により、ITbM は社会のニーズに「インスパイア」された基礎研究を推進し、新たな研究領域として「植物ケミカルバイオロジ」、 「ケミカルクロノバイオロジ」、 「化学主導型バイオイメージング」を定義し、研究に邁進している。

拠点発足以降 (2012.11-2019.3) の成果サマリー (論文データは2012.11-2018.12)

- ・ 論文：770 編 うち Impact Factor >10：191 編、Impact Factor >7：313 編、Hot papers (Top 0.1%)：6 編、Highly cited papers (Top 1%)：51 編
Nature 5 編、Science 7 編、Cell 4 編、Nature/Science 姉妹誌 63 編
- ・ 受賞・栄誉：129 件
- ・ 特許出願：120 件 (うち異分野融合研究に関する出願 41 件)
- ・ 特許の技術移転：32 件
- ・ 企業との共同研究：72 件
- ・ 市販化された分子・触媒：15 件
- ・ スピンオフしたベンチャー企業：2 社
- ・ 外部資金獲得総額：74.5 億円

ITbM の研究者の高い研究プロフィールと ITbM の新しい研究スタイルの相乗効果によって、計画時の予想よりも速いペースで分野融合研究が進展している。分野融合を促進するために ITbM が設置した Mix ラボは非常に効果的に機能し、多くの新たな生命機能分子や分子技術が生み出された。若手研究者の融合研究を促進すべく創設した ITbM Research Award は、ボトムアップ型の共同研究推進に大きく寄与し、その研究提案の多くが ITbM の代表的なプロジェクトへと順調に発展し、特許出願や異なる研究グループ間の共著論文として結実している。寄生植物ストライガを撲滅する分子の開発に代表されるように、社会実装につながる成果も多数生まれている。そこで産業界との連携を促進すべく、産学マッチングの場として2017年に会員制ディスカッション・フォーラム「ITbM コンソーシアム」を立ち上げた。ITbM は海外との研究者交流による分野融合研究を進めるべく、戦略的に海外機関とのネットワークを構築してきた。世界をリードする様々な研究成果を生み出す ITbM は現在、化学・バイオ研究の国際的な拠点として広く認知されている。また同時に ITbM は、名古屋大学の中核的な研究機関として位置付けられ、学内の制度改革を促してきた。2018年には ITbM を核とする卓越大学院プログラム GTR も発足し、ITbM は、複数の学問分野の連携によって新たな科学を開拓する博士課程学生の育成に積極的に取り組むこととなる。このように今や ITbM は、新たな融合研究領域を開拓しつつ新しい分子を日々生み出すエキサイティングで国際的に高く認知された研究機関へと成長を遂げた。ITbM のユニークな Mix の環境のもと、様々な分野の研究者が協力し、リスクテイクの独創的な発想で研究を推進し、独自の視点でグローバルな社会問題に独自の解決策を提供している。ITbM の高い研究力は世界からも認知され、分子で世界を変えようという私たちの夢は間違いなく実を結んだ。しかしこれで終わりではない。ITbM の挑戦はこれからも続く。

II. 各論

1. 形成拠点の全体像

ITbM は合成化学、植物科学、動物科学、理論科学という異なる分野で世界トップの研究者がひとつ屋根の下に集まり、緊密に連携して分野融合研究を遂行している。発足以来 7 年間で拠点の規模も計画通りに拡大し、PI13 名、その他研究者 63 名、サポートスタッフ 62 名、多数の大学院生が参画し、約 200 人規模の組織に成長した。女性研究者の登用も積極的に進め、現在 ITbM に 19 名（研究者の 25%）の女性研究者が所属している。

ITbM は学際的な研究を推進する戦略として、異分野の研究者や学生が日常的に議論できる環境として Mix ラボ と Mix オフィスを設置した。この設置によって若手研究者間でのボトムアップ的な融合研究が大きく促進された。また、ITbM Research Award などの融合研究を推進するための施策も実施し、より一層ボトムアップ連携が加速された。

融合研究を推進する上で、連携機関の存在も重要である。ITbM の課題であった標的タンパクの同定は、理研・環境資源科学研究センター(CSRS)および台湾の中央研究院・化学研究所 (IoC, Academia Sinica) と連携によって大きく進展した。また国際連携は、ITbM の国際化や国際的認知度の向上にも貢献している。並行して積極的に成果のアウトリーチ活動や国際プレスリリースを進め、今や ITbM は世界で認知される研究機関となった。

2. 世界最高水準の研究

ITbM はニーズにインスパイアされた基礎研究を推進し、生命科学・技術を根底から変える革新的な生命機能分子「トランスフォーマティブ生命分子」を創出してきた。また最先端の合成化学により、従来とは異なる革新的分子ナノカーボン科学を開拓した。これは将来の ITbM の新たな研究の柱となる。以下に主な成果を列記する。

ストライガを撲滅する分子の開発：ストライガはアフリカの穀物生産に甚大な損害を与えている寄生植物である。ITbM はストライガを撲滅し、アフリカの食料安全保障の課題解決に貢献する分子の開発に取り組んでいる。研究所発足後、直ちに蛍光プローブ分子「ヨシムラクトン」グリーン (YLG)を開発し、ストライガの発芽と伸長のメカニズムを明らかにした。この YLG を用い、ストライガ発芽を誘導する植物ホルモンであるストリゴラクトンの受容体を同定し、さらにストライガを強制的に自殺発芽させるスフィノラクトン-7(SPL7)を開発した。SPL7 の 2 つのユニットが、同時に特定のストリゴラクトン受容体に高い親和性で結合するため、極めて低いフェムトモル(10^{-15} モル)濃度で生物活性を示す。SPL7 は宿主植物のストリゴラクトンを含む生体プロセスに影響を及ぼさないため、作物(トウモロコシ)へのストライガの寄生を防除する有効な手段になる。SPL7 の効果を圃場で実証するべくケニア農畜産業研究機構 (KALRO) と連携を開始し、社会実装を目指す。

植物の生殖を制御する鍵分子の発見：長年同定されていなかった花粉管誘引分子 LURE の発見に成功し、さらに植物の受精を制御する 2 つの重要な生体分子 AMOR と CALL1 を続けざまに同定した。AMOR は受精効率を高める糖鎖分子で、構造活性相関研究の結果、活性発現に必須な部分構造は二糖部分であることが解明された。これまで植物細胞外マトリックスの特定の糖鎖が生物活性分子として同定された先例はなく、非常に興味深い。また、ごく最近 LURE の標的タンパク質が同定され、その構造を X 線結晶解析によって明らかにした。これら一連の生体分子の発見により、植物の受精効率向上に向けた研究が飛躍的に発展すると期待される。

気孔の発生および機能の分子制御：ITbM は気孔の数や機能を制御するメカニズム解明に向けて取り組み、化合物ライブラリーのスクリーニングを通じ、それらの気孔制御を可能にする分子を開発した。シロイヌナズナの気孔の数を増加させる分子の開発に成功し、また気孔の開閉メカニズムの研究では、気孔開口が光合成と植物成長を制御する因子であることを明らかにした。また気孔を強制的に開閉させる分子や、可逆的に気孔の開閉を止める分子も開発した。気孔を閉じさせる分子は植物の葉の乾燥防止に利用可能で、その分子の溶液を植物の葉に噴霧すると、乾燥状態でも枯死が抑制されることを実証した。

生物時計の分子制御：動植物の生物時計を制御できる可能性を持つ多くの生物活性分子を発見し、標的タンパクの同定、X 線結晶構造解析、生物活性の評価を行った。その結果見いだされたいくつかの分子について、製薬企業との共同研究が開始された。また植物の生物時計を分子で制御することにより、最適な作物品種の開発が可能であることを実証した。

また ITbM ではドラッグリポジショニングにより、ヒトの細胞の概日リズムを調節する分子の開発を進めている。これまでアンチエイジングのサプリメントとして市販されているホル

モン分子 DHEA(デヒドロエピアンドロステロン)が顕著な概日リズム短縮活性を示すことを見出した。実際、DHEA をマウスの餌に混ぜて与えると、時差ボケが有意に改善した。このように既知の生物活性化合物のスクリーニングによって、時差による概日時計リズムを調整できる化合物が発見される可能性がある。また季節時計の研究では、メダカの光色素をコードする遺伝子が季節によって動的に変化し、季節ごとに異なる行動を示すことを明らかにした。色知覚の変化は、季節に依存する様々な行動の重要な要因であると考えられる。

イメージング分子：極めて高い耐光性を有する様々な蛍光分子を開発した。これらは強力なレーザー光を用いた STED 顕微鏡などによる最先端超解像バイオイメージングを、大きく加速する重要なツールとなる。また環境の極性に高い応答性を示す近赤外発光性分子としてホスファフルオレセインを開発した。これらの特色ある蛍光分子はすでに市販化しており、これからのバイオイメージング技術の発展に重要な役割を担う。実際、PREX710 と命名した蛍光分子により、生きた細胞内のミトコンドリアを直接観察することが可能となった。また蛍光寿命が長いことから、生体内 1 分子イメージングの実現が期待される。

迅速分子合成に資する触媒や新反応：生命機能分子の迅速な合成と修飾を可能にする数多くの画期的な合成手法(新規クロスカップリング触媒、C-H カップリング触媒、不斉合成反応、迅速なペプチド/タンパク質合成反応など)を開発した。例えば、大井らは独自の相間移動触媒を用いてカルボニル化合物に直接アミン部位を導入する新反応を開発した。この反応により、多くの生物活性分子に含まれる光学活性(キラル)な α -アミノカルボニルユニットが極めて簡単に合成できるようになった。開発した分子合成手法は ITbM のあらゆる分野融合研究に利用され、医農薬候補分子の開発を大きく加速している。

分子ナノカーボン：カーボンナノベルトは、化学者が 60 年以上前から合成を試みてきた夢の分子である。伊丹らはこのカーボンナノベルトを世界で初めて有機合成することに成功した。カーボンナノベルトは、カーボンナノチューブを化学合成するための有用なテンプレートとして期待され、新たなナノカーボン科学を拓く端緒となる。伊丹らはまた、サイズを制御したナノグラフェンを迅速に合成する新手法も開発した。これらの簡便かつ有用なナノグラフェン合成手法の開拓により、新規光電子材料の開発やナノカーボン類の生物学への応用が進むと期待される。

研究成果の社会実装

ITbM は研究成果の社会実装を進めるべく、国内外の企業とのネットワークを戦略的に構築してきた。上記のとおり ITbM は 120 件の特許を出願している。その 34%が化学と生物学の分野融合研究による成果で、これらの特許をもとに、2 社のベンチャー企業を立ち上げ、15 の分子を研究用試薬として市販化した。例えば細胞内の脂肪滴を高感度に染色する蛍光色素 LipiDye は、アカデミアだけでなく産業界(医療、製薬、農薬、化粧品など)にも広く普及している。また前出のストライガ自殺発芽活性をもつ SPL7 はアフリカなどで農薬としての利用が期待されることから、企業とライセンス契約し、研究者用試薬としての市販化を決定した。

また ITbM は多くの企業と共同研究を実施し、25 件の MTA も締結した。また 2018 年には、産学連携の機会を提供し、シーズとニーズのマッチングの場として会員制のディスカッションフォーラムである「ITbM コンソーシアム」を立ち上げた。これらによって成果の社会実装が進むと考えられる。

3. 融合領域の創出

ITbM は拠点長の強力なリーダーシップの下、すべてのメンバーが自身の専門分野を超えて化学、植物/動物科学、および理論科学にまたがる分野融合研究に取り組み、トランスフォーマティブ生命分子を創出してきた。ITbM はフラッグシップ研究領域を「植物ケミカルバイオロジー」、「ケミカルクロノバイオロジー」、「化学主導型ライブイメージング」と定義し、化学と生物学の連携によって融合研究プロジェクトを推進している。

ITbM の融合研究は Mix コンセプトの下で大きく加速され、数多くの成果が生み出された。若手研究者や大学院生による融合研究を促進する仕掛けとして、拠点発足当初から ITbM Research Award を毎年公募しており、2017 年度には 4 件のプロジェクトを採択した。また ITbM Workshop や Tea Break Meeting を開催し、新たな連携のきっかけ作りの場を提供している。その中で中心的な役割を果たしているのが ITbM のリサーチプロモーションディビジョン(RPD)と戦略企画ディビジョン(SPD)である。また 4 つのセンター(分子構造センター、ライブイメージングセンター、化合物ライブラリーセンター、ペプチドプロテイン

ヒンター)も、それぞれが保有する技術等を通じて ITbM の融合促進に大きく貢献している。ITbM では、研究者の高い研究プロファイルと、上記のような新しい研究スタイルの相乗効果によって分野融合研究が著しく進展している。数多くの革新的な成果は、複数の分野にまたがる幅広い連携がなければ得られなかった。融合研究の進展は、複数分野の研究者による多くの共著論文発表や共同特許出願に顕著に現れている。これまで複数の PI による 49 報の共著論文、41 件の特許出願がなされ、国際共著論文は 260 報にのぼる。またその数は年を追うごとに順調に増加している。前出のストライガ研究プロジェクトは分野融合の代表的な成功例である。博士課程の大学院生が主導するボトムアップ型の融合研究として開始されたモトライガ研究は、今や ITbM を代表するフラッグシップ研究プロジェクトとなり、多くのグループの研究者とスタッフがアフリカの食料安全保障問題を解決する分子を提供すべく、セトライガチームとして一丸で取り組んでいる。

4. 国際的な研究環境の実現

ITbM には世界トップレベルの海外 PI が 5 名所属している。年に 1~2 カ月間程度名古屋大学に滞在し、可能な限り毎年のサイトビジットや ITbM 国際シンポジウム(ISTbM)に参加するなど、ITbM の研究や運営に積極的に参画している。また自国にいる際にも定期的にテレビ会議でディスカッションを行い、随時電子メールを通じて Co-PI や博士研究員らと緊密に連絡を取り合っている。また自国の研究グループから毎年数名の研究者を継続的に ITbM に派遣している。

ITbM はこれまで国内外から 82 名の博士研究員を雇用しているが、そのうち 53 名(65%)は外国人である。ITbM から転出した博士研究員は 59 名で、そのうち 31 名が国内外のアカデミアに職を得ており、ITbM は国際的な頭脳循環のハブとなっている。

ITbM の事務部門には英語と日本語の両言語に精通したスタッフが多く在籍し、あらゆる業務に対応できる人員を揃えている。特に RPD には、外国人研究者とその家族の生活を含めた支援を行う専任スタッフを置いている。

ITbM は大学院生が海外で研究する機会を積極的に提供している。これまでに 39 名の大学院生が海外の研究機関に 3 ヶ月程度滞在し、ITbM と共同研究を行った。

ITbM では毎年、国際シンポジウム(ISTbM)と三つの国際賞(平田アワード、岡崎令治・恒子賞、名古屋メダルセミナー)を開催しており、ITbM の国際的認知度の向上と国際ネットワークの拡大につながっている。

5. 組織の改革

名古屋大学は、ITbM の人事、予算、研究方針、インセンティブに基づく報奨金など拠点運営に係る事項について、ITbM 拠点長に決定権を与えている。

ITbM が進めてきた外国人研究者支援の取り組みは大学全体に波及しつつある。ITbM は Co-PI 制度を導入し、海外 PI のグループに名大常勤の准教授等を Co-PI として充てているが、この制度が名古屋大学の最先端研究プロジェクトを支援する WPI-next プログラムにも組み込まれた。

ITbM の成功は名古屋大学の活動にも大きく波及し、指定国立大学法人(文部科学省, 2018 年)への指定、理化学研究所との基本協定の締結などに大きく貢献した。また 2018 年には ITbM を核とする卓越大学院プログラム「トランスフォーマティブ化学生命融合研究大学院プログラム(GTR)」も採択され、ITbM の Mix ラボコンセプトを通じて名古屋大学の若手研究者育成にも深く関わることとなる。

名古屋大学はホスト機関として ITbM の活動を様々な面で強力に支援し、(1) 雇用経費の支援、(2) スペースの提供、(3) ITbM 研究棟建設の財政支援、(4) 建物運営の支援、(5) 大学宿舍入居の規程改正により ITbM 研究者が優先的に入居できるようにするなどの措置がとられている。また 2019 年には ITbM の教職員の雇用を安定的に確保すべく「国際高等研究機構」を設置し、ITbM をこの傘下に置く。

6. その他特筆すべき事項

動植物の生体システム制御分子の開発を進める上で、ITbM が常に環境・安全性に配慮していることを広く一般社会へと発信し、国内外や近隣地域社会の理解を得ることが必要不可欠である。そこで ITbM に環境・安全性委員会を設置し、ITbM が取り組む研究の安全性を担保するとともに、研究者も常にこの問題を意識し、研究を進めるようにしている。また ITbM は複数分野にまたがる融合研究を行うため、必要な安全教育を独自に作成・実施している。