

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 (中間評価用)

ホスト機関名	金沢大学	ホスト機関長名	山崎 光悦
拠点名	ナノ生命科学研究所		
拠点長名	福間 剛士	事務部門長名	福森 義宏

作成上の注意事項：

このサマリーは、自己点検評価報告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4ページ以内の記述で作成してください。

I. 概要

ナノ生命科学研究所 (NanoLSI) では、目に見えないナノスケールの生命現象を可視化し、その基本的なメカニズムを解明する革新的なナノプローブ技術の創出を目指している。WPI による支援の前半5年間では、高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM)、3次元 AFM (3D-AFM)、および走査型イオン伝導顕微鏡 (SICM) など、世界をリードする独自のバイオ走査型プローブ顕微鏡 (Bio-SPM) 技術の機能を拡張した。加えて、さまざまな新しいライブセル Bio-SPM イメージング技術の開発に取り組み、ナノスケールで生細胞の細胞内構造、細胞表面力学の動的変化及び pH 分布を可視化することに成功した。

一方、Bio-SPM 夏の学校、Bio-SPM 技術共同研究、NanoLSI Visiting Fellows Program など、Bio-SPM 共同研究を推進するためのシステムを確立した。これらのプログラムを通じて、さまざまな国からの多くの研究者が NanoLSI を訪れ、我々の Bio-SPM 技術を用いた独自のナノバイオイメージング研究を実施した。タンパク質や DNA の HS-AFM イメージング、生細胞の SICM イメージングなど、得られた成果は、著名な学術誌に掲載されている。現在 NanoLSI は、世界最大の Bio-SPM 共同研究拠点の1つとして広く認識されている。これと並行して、新たに開発した生細胞イメージング技術の応用を積極的に模索し、さまざまな細胞機能とそのがん特異的異常に関し、いくつかの重点研究テーマを設定した。今後5年間これらのテーマに注力し、さまざまな生命科学研究分野に強いインパクトを与え、ナノプローブ生命科学分野の確立につなげていく。

我々は、ナノ計測学、生命科学、超分子化学、数理計算科学の4つの研究分野の間で融合研究を推進するためのシステムと環境を構築した。アンダーワンルーフというコンセプトを実現するために新たな NanoLSI 棟を建設し、週1回の研究会、四半期ごとの成果発表会、年1回の国際会議等を定期的で開催してきた。また、若手研究者の連携を促進するための所内グラント制度を導入した。加えて、国際的な研究環境を整えるために、海外研究者の比率を30%以上に維持し、ロンドンにあるインペリアル・カレッジ・ロンドン (ICL) とバンクーバーにあるブリティッシュコロンビア大学 (UBC) に計2か所のサテライト研究センターを開設し、毎年国際シンポジウムを東京、ロンドン、バンクーバーおよび金沢 (オンライン) で開催した。我々の研究所は現在世界的に広く認知されており、国際共著論文の比率は、WPI 助成期間の前年である2016年の17%から2020年には50%にまで劇的に増加した。さらに、金沢大学の組織改革でも中心的な役割を果たした。たとえば、修士課程学生のためのリサーチアシスタント (RA) 支援制度や、業績連動型の給与制度の導入、NanoLSI と緊密に連携する大学院の新設等である。このように、WPI のミッションである、世界最高水準の研究、国際的な研究環境の実現、融合領域の創出、組織の改革の4つすべてにおいて、着実な成果を上げている。

II. 各論

1. 拠点構想の概要

NanoLSI は、HS-AFM (安藤)、液中 FM-AFM および 3D-AFM (福間)、機能的 SICM (コルチエフ) など、世界をリードする Bio-SPM 技術でよく知られている。加えて、生細胞の表面および内部の構造、ダイナミクス、化学的および力学的特性の分布をイメージングするための新しいナノプローブ技術を開発している。これらのユニークな技術に惹かれて、多くの生命学者が各国から訪れ、さまざまなナノスケールの生物学的現象を観察し、その基本的なメカニズムを理解するに至っている。かくて NanoLSI は、世界最大の Bio-SPM 共同研究拠点の1つとして、高い評価を得ている。

我々は、Bio-SPM の研究者に加え、生命科学、超分子化学、数理計算科学で世界トップレベルの研究者を擁している。これらの4つの分野が学際的に連携していることも、NanoLSI の際立った特徴である。細胞生物学 (NPC、エクソソームなど)、薬学 (薬物代謝)、がんの発生と進行など、それぞれ深い専門知識を有する生命科学研究者が集まっており、さまざまな生命科学分野で新しい応用の開拓につなげている。また、超分子化学の知見を活かし、分子センサーを作製して

ナノプローブに組み込み、生細胞周辺の標的分子の分布を可視化している。さらに、得られた SPM データから生物現象のメカニズムを理解するために、数理計算科学の専門知識も活用している。これらの活動を通じて、融合研究のさまざまな新たな可能性を開拓している。

2. 拠点の研究活動

NanoLSI の発足後、4 つの異なる研究分野の PI はそれぞれ、国際的にも評価の高い進行中の研究プロジェクトを継続するとともに、さまざまな新たなプロジェクトにも取り組み始めた。取り組みは、特に生細胞を計測するための新しいナノプローブ技術の開発、細胞機能とがんの発生と進行に関する Bio-SPM 研究、数多くの学外研究者と連携して実施する Bio-SPM 共同研究の 3 つに大別できる。我々は、これらのプロジェクトを通じて、幅広い生命科学研究分野に強いインパクトを与え、ナノプローブ生命科学という新たな学問領域の確立につなげることを目指している。WPI による支援の前半期には、345 報の論文（国際共著 48%、84 報は IF > 10、109 報は IF > 7）を発表し、国際会議で 199 件の招待講演を行い、38 億 4400 万円の外部資金（1,000 万円以上の助成金 97 件）を獲得した。主な成果を以下の 10 項目にまとめる。

[1] 生細胞内の 2D および 3D-AFM イメージング技術の開発

生きた細胞の中に長いナノプローブを挿入し、細胞内構造体（核、アクチン繊維など）の 3D イメージングと、細胞膜の内側表面のナノダイナミクスの 2D イメージングに成功した。これは、高分解能イメージングが *in vitro* 系に限られていた従来の AFM の限界を突破する、非常に大きな成果である。

[2] 生細胞表面を計測する技術の開発と応用

高速 SICM を用いて、細胞表面の構造や弾性分布の動的変化を可視化することに成功し、がんの進行との関連性を解明した。また、基底細胞膜表面の高分解能 AFM イメージングを 10 nm 未満の解像度で行う方法を開発し、STED 顕微鏡画像との直接比較を可能にした。

[3] 生細胞内外でケミカルマッピングするナノプローブバイオセンサの開発

細胞の化学的不均一性はがんの特徴である。我々はこのほど、酸素勾配、活性酸素種、ATP、pH などに対応する様々な新規ナノプローブバイオセンサを開発した。これらのナノプローブは、NanoLSI 独自の高度な SICM に組み込むことができるため、生きたがん細胞内外の化学物質をより高い空間・時間分解能でマッピングできる点で、非常に重要である。

[4] 高速 AFM 技術のさらなる向上

HS-AFM のすべてのデバイスを再開発し、新しい走査モードである「Only trace imaging」モードを導入することにより、HS-AFM の走査性能を従来の約 10 倍に向上させた。さらには、HS-AFM に凹凸基板やマニピュレータ機能を新たに追加した。これらの改良により、ナノメートルレベルでの生命現象がより深く理解できるようになる。

[5] 数理計算科学による AFM データ解析技術の開発と応用

探針の特性が電子構造シグナチャにどのように影響するのか、さらにその分析をどのように有機系に応用し得るかを検討した。分解能に限界がある AFM 実験の定量的解釈を進めるため、AFM スキャニングによるシミュレーションと、実験画像へのタンパク質原子構造の最適なフィッティングを統合するソフトウェアプラットフォーム「BioAFMviewer」を開発した。

[6] 超分子化学研究の推進と生命科学および SPM ナノ計測への応用

未精製の生体試料中の 1-MNA を定量的に検出する新たなバイオセンサーを開発し、ポリマー結合と SICM プローブによる 1-MNA の検出を行うことにより、バイオセンサーの感度と選択性の向上を目指した。

[7] HS-AFM によるタンパク質、DNA、オルガネラのナノダイナミクス研究

HS-AFM が天然変性タンパク質の構造とダイナミクスの特徴を知るために適したツールであること、また CRISPR-Cas9 によるゲノム編集プロセスを直接イメージングできることを示した。さらに、液-液相分離による液滴状オートファゴソーム前駆体形成に関与する構造を明らかにすることに成功した。

[8] 生細胞の機能イメージング

生細胞に影響を与えない走査手順を使用してナノスケールのトポグラフィと QNM を実行できることを示した。これにより、アクチンフィラメントと微小管の薬物誘導性変化におけるナノ力学特性の検出だけでなく、長時間の QNM も可能となる。

[9] Bio-SPM 技術を用いた細胞生物学における新たな発見

細胞外小胞 (EV) の構造についてより詳細な情報を得るために 3D-AFM フォースマッピングを行ったところ、予期せず、シグナル伝達分子の不均一な存在に関連する可能性のある特徴的な局所的ナノドメインを持つ EV の、不均一でこぼこした構造を明らかにした。また、細胞死の際に、核膜孔バリアの変形や消失が見られることや、EV へのドッキング中のインフルエンザタンパク質のコンフォメーションダイナミクスを、HS-AFM により明らかにした。

[10] SPM 技術を応用したがん研究の進展と新たな成果

造血幹細胞の機能不全や悪性細胞の薬剤耐性に対し、微生物叢由来の代謝物やビタミン関連代謝物が非常に重要な機能を持つことを発見した。この成果をもとに、SPM 技術を用いた小分子化合物の可視化システムの開発に関する異分野融合プロジェクトを推進し、代謝物の病態生理学的役割の深い理解につながった。

- New NanoLSI research building and deployment of Bio-SPM

The host institution, Kanazawa University (hereinafter referred to as KU), completed the new NanoLSI Research Building in September 2020. The new building has a total floor area of 6840 m², consisting of a basement and 4 floors above ground. Features of the facility include 65 scanning probe microscopes (SPM), 47 atomic force microscopes (AFM), 18 scanning ion conduction microscopes (SICM), and 6 electron microscopes (one transmission electron microscope, TEM, and five scanning electron microscopes, SEM). Most of these microscopes are located in the basement.

- 新たな NanoLSI 研究棟の竣工と Bio-SPM の配置

ホスト機関である金沢大学は、2020年9月に新 NanoLSI 研究棟を竣工した。新棟の延床面積は 6840m²、地下 1 階、地上 4 階建てで、最大の特徴は、65 台の走査型プローブ顕微鏡 (SPM) (原子間力顕微鏡 (AFM) 47 台、走査型イオン伝導顕微鏡 (SICM) 18 台)、および 6 台の電子顕微鏡 (透過型電子顕微鏡 (TEM) 1 台、走査型電子顕微鏡 (SEM) 5 台) を配置したことである。これらの顕微鏡のほとんどは地下階に設置されている。

3. 研究成果の社会還元

- 特許技術に基づく知的財産の活用とライセンス状況

NanoLSI 研究者による特徴的な発明は、走査型プローブ顕微鏡に関するものである。金沢大学と NanoLSI はこれらの発明の特許を取得しており、合計 32 の特許技術を保有している。このうち、14 件は国内外の走査型プローブ顕微鏡メーカー 4 社にライセンス供与されている。

- 外部研究者のためのアウトリーチプログラムと共同研究の進展

NanoLSI は、外部研究者向けのアウトリーチプログラムに重点を置いている。NanoLSI の走査型プローブ顕微鏡 (Bio-SPM) 技術を外部の生命科学分野の研究者に紹介・普及し、共同研究につなげることを目的として、若手研究者向けの Bio-AFM 夏の学校 (1 週間)、中堅研究者向けの Bio-SPM 技術共同研究 (約 2 週間)、上級研究者とその研究グループ向けの NanoLSI Visiting Fellows Program (1 か月程度) を実施している。参加者は公募により決定しており、2017 年度から 2020 年度の間で、合計 121 名の研究者が参加した (73 名の国内研究者と 18 カ国から 48 名の海外研究者)。2017 年度以降、これらの活動により、NanoLSI 研究者と外部研究者による共著論文が、Bio-AFM 夏の学校では 19 報、Bio-SPM 技術共同研究では 7 報、発表された。

4. 異分野融合

我々は、ナノ計測学、生命科学、超分子化学、数理計算科学の専門知識を結集して、ナノプローブ生命科学という新たな学問領域を確立することを、大きな目標として掲げている。超分子化学と他の分野の融合では、分子センサーとデバイスを設計・制作し、それをナノプローブに組み込むことで、特定の標的分子やイオンを検出したり、生体系に局所的刺激を与えたりできるようにする。Bio-SPM と他の分野の融合では、生細胞の表面と内部のナノダイナミクスを可視化、分析、操作するための新しいナノプローブ技術を開発する。計算科学と他の分野の融合では、生命現象とそのナノプローブ計測、双方のメカニズムを解明する。生命科学と他の分野の融合では、基本的な細胞機能のナノレベルのメカニズムと、それらに生ずるがん特有の異常を解明する。

- NanoLSI 融合研究推進グラント

2018 年度より、異分野の若手研究者 2 名以上による融合研究プロジェクトに一件あたり 50~200 万円を支援する制度を新たに設立した。2018 年度から 2020 年度にかけて、92 件の応募があり、63 件の研究プロジェクトを採択、総額 7,280 万円支援した。この支援の平均助成額は、プロジェクト 1 件あたり約 120 万円であった。各年度末には、NanoLSI の全 PI が、報告書とショートプレゼンテーションをもとにプロジェクトについて評価し、アドバイスの形で支援対象者に書面でフィードバックしている。この制度は、若手研究者が学際的研究のアイデアを具体化し、実行に移すための強力な後押しとなり、非常に効果的であった。

5. 国際的な研究環境の実現

- 海外から一流の研究者を集める

NanoLSI の 16 名の PI のうち、5 名は海外研究者である。そのうち 1 名は NanoLSI の常勤研究者であり、他の 4 名は海外の研究機関に常勤しており、1 年間に 1~3 か月の間、NanoLSI に滞在する。これら 4 名の海外 PI との共同研究を推進するため、それぞれに NanoLSI の助教を 1 名ずつ配置している。加えて、海外サテライトである英国の ICL とカナダの UBC の 2 つの研究室には、NanoLSI の資金援助により、共同研究を担当する研究員をそれぞれ 1 名ずつ配置している。

- 海外からのポスドクの採用

海外から採用したポスドクの数、2017 年度の 3 名から 2020 年度には 24 名に増加し、全採用数に占める割合も 42.9% から 80.0% に増加した。

- 国際研究会議

2017 年 10 月の発足以来、NanoLSI は 22 回の国際研究会議を開催してきた。NanoLSI 主催シンポジウム 6 回、共催シンポジウム 11 回、ワークショップ 3 回を開催し、国内から 1,817 名、海外から 188 名、合計 2,005 名の研究者が参加した。また若手向けの夏の学校も 2 回開催し、海外から 24 名、国内から 22 名の研究者が参加した。

6. 組織の改革

NanoLSI では、所長のイニシアティブのもと、学長のサポートを得て、さまざまな制度改革を行ってきた。主な制度改革としては、NanoLSI 専任研究者向けの研究専念制度、業績評価と連動した年俸制度、若手研究者向けの融合研究推進グラント、卓越した若手研究者を対象とするジュニア PI プログラム、大学院「ナノ生命科学専攻」設置、NanoLSI 独立部局化、トップダウン型の迅速な意思決定を実現するための金沢大学学長と NanoLSI 所長のトップリーダー定例会議等が挙げられる。

7. 今後の展望

WPI による支援前半期に開発した基盤技術をもとに、生細胞の表面や内部の構造、ダイナミクス、化学的・力学的な物性分布を可視化する、新たなライブセル・ナノプローブ技術の開発をさらに進めることを目指す。併せて、これらの技術を用い、さまざまな細胞機能のメカニズムとそれらのがん特異的異常に関するナノ生命科学研究で、インパクトある成果を提示することを目指す。

具体的なターゲットとしては、核膜孔複合体を介する細胞内輸送、細胞外小胞を介する細胞間コミュニケーション、抗がん剤によって引き起こされる細胞応答、がんの進行によって引き起こされる細胞力学の変化、がんの特異的な代謝物 1-MNA の病理学的な役割、薬剤耐性がん細胞の単一細胞診断等が挙げられる。これらのテーマに取り組んでいる生命科学分野の PI 達は、各分野で広く知られており、したがって彼らが Bio-SPM の新たな応用について学術会議や出版物で発表すれば、多くの注目を集めるはずである。これにより、Bio-SPM の応用分野を生物物理学から分子細胞生物学、医学・薬学へと拡大し、ナノプローブ生命科学分野の確立につなげていく。

NanoLSI は常に外部に開かれた機関であり、WPI による支援後半期および支援終了後には、将来の研究計画を実現するため、HS-AFM・液中 FM-AFM および 3D-AFM・Functional SICM など、世界をリードする Bio-SPM 技術の共同・連携研究を通じて新たな外部研究協力者を獲得していく。我々は、研究協力関係を強化することで、国際的に最高レベルの研究成果を生み出し、世界的に傑出した研究拠点としての活動を維持することを目指す。

8. 拠点の自立に向けた以後 5 年間（6 年目以降）にわたるホスト機関の具体的取組計画

金沢大学は、WPI による支援後半期においても、具体的なアクションプランを通じて、予算、人事、インフラ整備など、多層的かつ重点的に NanoLSI を支援していく。支援には、NanoLSI 研究者の person cost として年間 4 億円、研究費として年間 6000 万円、研究専念制度の導入が含まれ、併せて国際的競争力のある給与水準も維持される。また、大学院「ナノ生命科学専攻」の入学枠拡大、新研究棟の維持管理への優先支援、優秀なテクニシャンの雇用や常勤事務職員の派遣も含まれる。WPI の支援期間を超えて、長期的に NanoLSI 研究の中心となる研究者を確保するために、金沢大学は 22 名のテニユア研究者を NanoLSI に配置する。

9. その他特筆すべき事項

NanoLSI の長期的な存続のためには、大学内の独立した研究機関としての NanoLSI の立ち位置と大学院教育への貢献の相乗効果が重要となる。次世代の NanoLSI 研究者を育成し、NanoLSI と対をなす教育ユニットである大学院「ナノ生命科学専攻」を通じて博士課程の学生が NanoLSI の活動に参加することで、研究環境は常に活性化する。金沢大学と NanoLSI は、金沢大学基金からの奨学金の優先的提供や、授業料の全額または半額免除・入学金免除、またリサーチアシスタントとして雇用するなど、「ナノ生命科学専攻」の大学院生にさまざまな形の優遇措置を提供する。