

# 平成25年度 新学術領域研究（研究領域提案型） 中間評価結果（所見）

## 研究領域名

ナノメディシン分子科学

## 研究期間

平成23年度～平成27年度

## 領域代表者

石原 一彦（東京大学・大学院工学系研究科・教授）

## 研究領域の概要

高齢者人口の急速な増加は、疾病を発症する頻度の増加と罹患期間の長期化といった大きな社会問題を誘引し、旧来の対処療法に依存した医療体系そのものの変革を余儀なくしている。これを解消する低侵襲・高度医療の創出を目指し、分子反応の一義的理解と普遍的考察をキーワードとして、生命活動の根源となる細胞を反応場とした一連の分子反応から、分子科学に基づく疾病の原因解明とその治療法の提案までを対象とした領域を統合的に俯瞰する“ナノメディシン分子科学”を創成する。すなわち、細胞系を一つの生命反応リアクターとしてとらえ、そこに存在する多様なバイオ分子群の反応過程、運動状態、機能発現を正確な分子科学パラメーターの導出を基礎として、理・工・薬・医学の異分野に属する研究者が共通する言葉で理解、考察できるようにする。さらに、その概念と知識を世界に広め、次世代に伝達できる若手研究者の育成を行う。

## 領域代表者からの報告

### 1. 研究領域の目的及び意義

高齢者人口の急速な増加は、旧来の対処療法に依存した医療体系そのものの変革を余儀なくしている。すなわち、疾病を発症する頻度の増加と罹患期間の長期化といった大きな社会問題を誘引してきており、これを解消するために、より効果的に低侵襲な医療の提供が求められる。疾病を分子反応の統合として理解・応用する医療技術系の構築には、細胞を反応場とした分子反応の一義的理解と普遍的考察が重要であるとの認識より、科学としての学術体系を創出することが不可欠であり、これが今後、我が国の医療を革新的に向上させる礎になることは間違いない。

これまで「ナノメディシン」という表現で研究がなされてきている。その多くは、ナノテクノロジーの医療応用ということであり、その代表例として、半導体加工技術で作成した医療チップや、薬剤を搭載できる微小デバイスなどが挙げられる。これらは先端技術として、大量の試料を短時間で分析する手法の提供や、安全に薬剤を患部に送達し、副作用のない化学治療を提供できるという点では、医療機器や技術の進歩を促すきっかけとなってきているが、その原理は1960年代から提唱されてきたバイオセンシングやドラッグデリバリーという範疇を超えるものではない。その理由は、新しい医療を提供するという観点が先行するあまり、現状の医療における根本的問題点の把握とその解決法を理解が不足していたからに他ならない。ここで、再度、「ナノメディシン」を定義し直し、その本質となる“ナノメディシン分子科学”を創成することが、医療技術の質の向上を目指す理学・工学には急務である。ここでの“ナノメディシン分子科学”とは、細胞にフォーカスし、分子反応を分子構造・電子構造の視点よりとらえ、その反応定数や活性化エネルギーなど化学反応パラメーターの理解と考察、分子拡散や分子間力などのパラメーターの理解と考察、さらにはこれらの分子反応パラメーターに基づく病態の理解と治療分子の構造の考察を根幹とする学術領域を意味する。

急速に発展しつつある医療関連技術に、分子科学に基づく学術的根拠を与え、基盤学理を創出すること

が、今後の安全かつ効率的な医療改革に結実し、医療体系を根本から変革できるとの考えより、細胞系での分子応答の解明を中心として、バイオ分子から組織までの範囲を対象とした領域を統合的に俯瞰する“ナノメディシン分子科学”を創成する。すなわち、これまで分子の関連する現象としてとらえられてきた細胞応答に対して、分子反応、分子認識、あるいは分子機能変換などの様々な分子が関わる領域まで掘り下げて解釈できる学術基盤を目指す。この過程で、細胞内への効率的分子送達や細胞内の1分子機能観察など新ナノ技術を創出し、細胞機能操作、細胞応答メカニズム解明に適用することで、細胞工学、組織再生医学にも貢献する汎用技術へと展開する。ナノメディシン分子科学で集積された細胞内分子反応パラメータを整理し、生体組織を対象とする診断・治療を行うためのデバイス開発へと情報発信を行い、開発期間の短縮を導引する。

本学術領域は、我が国の科学技術基本計画の重要推進4分野のうち、ライフサイエンス、環境、ナノテク・材料の3分野に深く関わっている。

本研究領域は、最終的に医療技術の向上を目指すものである。すなわち、健康寿命の延長、疾病時の回復期間の短縮、さらには医療リスクの低減、医療デバイス開発の促進など高齢社会における医療革新を誘引する。この学術体系はそのまま生態系の維持、すなわち環境問題の解決にもつながる概念を現実提供のものであり、これからの最重要課題である分野にも強く関連している。“ナノメディシン分子科学”をキーワードとして、既存の科学を統一し融合できる学術領域は、ナノテクノロジーの医療応用を掲げてきた従来の研究とは一線を画し、ナノメディシンを新たに定義し直すとともに、これを実践する科学を系統的構築することで、医療リスクや産業化へのリスクを払拭し、安全・安心社会構築に理論的根拠を提案できることで大きな寄与をする。

本学術領域では、異分野の研究者が互いにその領域の垣根を乗り越えて協調、融和して新たな学際的学術体系の構築を行い、これにより現在の科学技術の限界の突破をめざし、社会貢献を果たす。これは旧来の縦型科学技術分類区分に縛られない、新たな発想の研究者の輩出を継続できることにつながり、今後の科学技術、産業の発展の基盤となる。これはある意味、我が国の科学・学術領域における弱点をも解消できるため、新たな科学技術戦略の変革ともとらえられる。

これまで、日本は、ゲノム解析やナノテクノロジーの優れた技術を保有しながら、これらの統合概念を作り上げることができずに、世界のイニシアティブを取ることができなかった。本学術領域では、従来提案されてきた単純なナノテクノロジーの医療応用との考え方に大きな変換をもたらす必要があると判断した。そのためには、ナノメディシンに科学的視点から根拠を与えることが強く求められ、さらに将来この分野で世界的に活躍できる人材を輩出し続けなければならない。バイオ・医療分野における研究は、その研究水準からみると日米欧が3極を形成している。欧米においては、各国ともそれぞれの社会情勢を反映した研究戦略がとられている。米国では産業化を前提とし、バイオ・医療分野に関わる人材を学部レベルから育て、これを受け入れる企業を育成している。また、欧州では、基礎的研究に基づいた10年後のシーズ供給を目指すプロジェクトが進行している。したがって、欧米では実用化に直結した研究が中心となり、既存の技術を使用した研究が大半を占めるまでに至っている。すなわち、このような世界的趨勢の中でも、疾病の発症につながるような複雑な生体応答を、分子科学で理解・考察する学術創成により医療基盤を底上げし、先端医療に結実させることはなされていない。最近、アジア諸国ではバイオ関連分野に多大な教育的投資を実施し、世界的なイニシアティブを継続的に獲得しようとする国家戦略を進めている。このように、日本がこの分野で先行していた優勢な状況は失われつつあることが現実である。この危機的状況に対応し、我が国におけるバイオ・医療分野の先進性を維持、拡大するためにも、現象論から始まる旧来の生命科学領域を突破し、より根本となる“ナノメディシン分子科学”の創成は急務である。

生体反応については、分子生物学や細胞生物学の観点から国内外において極めて精力的に研究が進められてきており、生命活動に関連する多くの現象の観察が可能になり、いくつものノーベル賞受賞につながってきている。一方、理学・工学的視点に立ってみると、生命現象論のみでは医療に用いる新規デバイス創製におけるスペックの決定、設計・開発には情報不足であり、明確な指針がないために長期間の試行錯

誤を繰り返すしかない状況である。分析装置と遺伝子解析システム、データベースの進歩により、国内外でも一細胞、一分子計測を目指した研究が多く見られている。しかしながら、実際に開発を行おうとした際には、分子反応に関連する正確なパラメーター情報が欠如していることに気づく。例えば、細胞内の分子反応について、分子クラウディングに関する研究が挙げられ、国内外で活発化している。細胞内で認められる分子クラウディング環境下では、分子反応の追跡そのものが困難となっており、モデル化の域を出ていない。本学術領域では、信頼性と時空間的に優れた分子動態の追跡法を実現し、その本質的理解に資する。今この時点で本学術領域を創成し、工学的基礎となる明解な分子反応パラメーターを提示できることは、今後の先端バイオ・医療産業に大きなアドバンテージを与えることにつながる。

“ナノメディシン分子科学”は、分子反応を科学的に理解するナノメディシンの基礎から、その反応場となる細胞系を通して、組織、生体全体へと高次元に連携する生体システムを、各次元で異分野に属する研究者が共通する言葉で考察できるようにする学術領域である。さらに、バイオ・医療産業の爆発的発展を誘引する基礎情報提供と、将来的にこれを支える人材育成までも視野に入れた構想であり、世界的に見ても全く例はなく極めて大きな特徴を持っている。

## 2. 研究の進展状況及び成果の概要

生体内、特に細胞環境で生じる反応を、分子・原子（イオン）のレベルで解析し、これらの反応に置き換えて理解する基盤研究と、これを出発点として医療を変革できる治療法、治療するための病体解析法、あるいは新医療技術の創発を基本戦略目標として掲げている。これを達成するために、タンパク質や遺伝子などバイオ分子から細胞間コミュニケーションが存在する組織に至る、細胞を中心とした生体反応系を扱う医療領域をナノメディシンと位置づけ、これに関連した学術創成を行う。

研究期間内には、研究分野(1) “ナノメディシンの分子科学 “では細胞を反応器とした分子系の反応パラメーターを分子状態の解釈で理解し、これを研究分野(2) ” ナノメディシンのための分子科学 “で細胞内拡散、分子親和性の情報と合わせて考察する。また研究分野(3) ” ナノメディシンを用いた分子科学 “では、得られた分子反応パラメーター群を指標として捕え、疾病の病態を解釈し、さらに分子創薬に結実させる。

研究期間前半では、まず、各研究項目について、その基盤となる研究を進め精度の向上を目指すこととした（平成 23 年度）。特に各計画研究班が所有している基礎研究成果の情報交換することで、過不足を補い全体としての研究システムを構築した（平成 23-24 年度）。公募研究班も含めて研究領域に不可欠な基盤研究を確立することを遂行した（平成 24 年度以降）。以下にその状況を述べる。

### 研究分野(1) “ナノメディシンの分子科学 “

蛍光分光法による生体内イメージング解析を駆使して数十  $\mu\text{m}$  の細胞内における分子の移動をリアルタイムで追跡できるシステムを構築した。免疫担当細胞として働く好中球に、半導体ナノ粒子で量子ドットを貪食させ、細胞内での運動を追跡した。その結果、小胞の運動を高時空間精度（15 nm、12 msec）で追跡することができた。小胞の運動速度は、大きいもので  $4 \cdot \text{m}/\text{sec}$  以上もあり、従来の報告例よりも 2-3 倍も大きな値であった。このような速い運動が起こるのは、運動のレールとなる微小管が多重にスライディングをしたためである。さらに、運動していた小胞は運動位置の制限を受けることを示した。これは、小胞の運動を阻害する分子がところどころ存在するためと考えた。非侵襲イメージング装置を開発すると、好中球全体の運動と好中球内部の小胞の運動を高精度に測定することができ、マウス内のタンパク質反応を運動という形で見るることができた。ここで得られた細胞内でイメージング精度は、申請時の高時空間精度 30 nm、33 msec を遥かに凌駕するものであり、着実な研究の進展と、それによる新しい現象の解明に結実している。（A01 班樋口）

さらに、このような蛍光分光イメージングシステムを利用して、生体組織の運動を観察することに成功した。具体的には、マウス *in vivo* 心臓において、心筋細胞内の最小の収縮ユニットである“サルコメア”の動きや収縮のトリガーとして働いている  $\text{Ca}^{2+}$  の動きを、世界最高水準の高時空間精度（10 nm、100 ps）で捉えることに成功した。これにより、心筋細胞に熱を加え、 $\text{Ca}^{2+}$  非依存的に収縮するという新しい現象

を発見した。(A01 班福田)

一方、細胞内の反応を実際に想定し、これを解析できる新規プローブの創製を行った。酵素として $\beta$ -ガラクトシダーゼ( $\beta \cdot gal$ )を選択し、ジメチルアミノエチル基修飾ポリロタキサン(DMAE-SS-PRX)との静電複合体評価と細胞内輸送を行なった。細胞膜の分子透過現象は、細胞応答に極めて重要であるが、通常は高いバリア性に阻まれ、分子拡散による透過現象は生じない。そこで、プローブとなる分子の運動特性と荷電状態を調節することで、これを実現した。すなわち、異種分子が貫通構造を持つ超分子体(ポリロタキサン)を適用し、ジメチルアミノエチル基修飾ポリロタキサンと酵素(DMAE-PRX/ $\beta \cdot gal$ )複合体を調製した。これは、酵素単独の場合の200倍、従来利用されているタンパク質導入試薬(Xfect)と同等の細胞内導入効率を示した。蛍光性基質を用いて、各キャリアーを用いた際の細胞内酵素活性を蛍光イメージングにより評価した。その結果、DMAE-SS-PRX/ $\beta \cdot gal$ 複合体はXfectを使用した場合の5倍以上高い細胞内で高い酵素活性を示す事が明らかとなった。また、 $\beta$ -galにより活性化する抗がん剤プロドラッグを用いた検討では、Xfectに比較して5倍もの細胞内活性を示す事も明らかとなった。さらに、siRNA導入効率とsiRNAによる有効性はポリロタキサン骨格の剛性とともに入進して市販の遺伝子導入剤より数十倍高かったことも判明している。こうしたことから、ポリロタキサン骨格の構造性と分解による解離性とは細胞膜上および細胞質内での生体分子の反応制御に有効であることが本研究により初めて示され、今後のナノメディシン設計のためのプラットフォームとして展開できることが明らかとなった。このように、複数の機能を細胞内において効果的に発揮する超分子キャリアーの創製は、世界初で、予想を上回る研究成果である。(A01 班由井)

このように、研究分野(1)「ナノメディシンの分子科学」において設定した研究戦略目標「細胞内での反応系を分子レベルで解明する」に対して、解析法の創出、細胞内反応の向上、分析精度の改善などを総合的に達成し、これにより新たな細胞内反応の定量化に足がかりをつけてきている。

#### 研究分野(2) “ナノメディシンのための分子科学”

細胞の内在性 mRNA を直接計測するために、直径 200–400 nm に加工した探針の表面に高感度・高特異的な核酸検出プローブである分子ビーコンをビオチン-アビジン結合によって修飾を行い、mRNA に対する極微小探針の創製を行った。作成した極微小探針表面上における分子ビーコンの被覆密度は  $1 \times 10^4$  分子/ $\mu\text{m}^2$  程度であり、ターゲットオリゴに対する検出限界は溶液系で 1 nM であった。さらに極微小探針の応答速度解析から、100 nM のターゲット分子中で飽和するのに 10 分間以上の時間を要した。そこで極微小探針の検出感度・応答速度の改善を行い、A02 班石原の開発した MPC ポリマーを表面修飾剤として利用し、高感度・高応答性極微小探針を実現した。生細胞の内在性 mRNA を特異的に検出可能な極微小探針の作製と検出システムの構築に成功した。ヒト GAPDH は 1 細胞内に 1000 コピー、3 nM 程度の濃度で存在すると考えられるが、作製したナノプローブの蛍光輝度値からの見かけの濃度も 3 nM であった。一方で、ナノプローブの反応速度から見積られるターゲット分子の見かけの濃度は  $10^3$  程度高く、細胞内における mRNA の応答機構が溶液系と大きく異なっていることが直接検出によって明らかとなった。(A02 班三宅)

分子ビーコンは、ステムループ構造を持つプローブ核酸であり、広く核酸解析に利用されているが、その感度および応答速度の向上が課題となっていた。A02 班丸山はこれまで核酸の分子認識を新たな合成ポリマー(カチオン性くし型共重合体)により増幅できることを示してきた。一方、感度向上のために通常ステム末端に配置される蛍光分子・消光分子ペアをステム内に配置する in-stem 型分子ビーコン(ISMB)の応用をすることで、消光効率の向上と複数の蛍光分子の導入による感度向上が期待される。しかし、応答速度の向上が課題として残されていた。そこで、ISMB の標的核酸とハイブリッド形成を共重合体存在下で行った結果、100 倍以上、ハイブリッド形成速度が向上できると共に、共重合体のハイブリッド安定化効果も奏して、感度を世界最高レベルに向上できることを明らかとした。この研究成果は、公募研究班樫田との共同研究成果である。(A02 班丸山)

バイオ分子のモデルとして、アルギニン残基を有するオクタアルギニン(R8)の膜透過能力を評価した。R8 は細胞膜透過機能を有することが知られており、アルギニンが細胞膜透過に有効なアミノ酸であることは自明であるが、そのシーケンスの効果については解明されていない。アルギニンを有するペプチドの

細胞膜透過機構を推定すると、正電荷を有するアルギニンと細胞膜表面に存在するプロテオグリカンとの静電的相互作用およびアルギニンのグアニジノ基とプロテオグリカンの硫酸基との水素結合形成が考えられるが、取り込みがシーケンスのわずかな違いに強く依存することから、後者によるものと結論した。この研究成果は、細胞膜を透過により物質を輸送させる際に利用される TAT ペプチドや R8 の役割を、分子科学的に明確に示した世界初の例である。R8-PMBN/PLA/QD は細胞に取り込まれた後、細胞の分裂・増殖に影響を与えず細胞内に留まっており、30 時間の長時間観察が可能であった。このような長時間の連続観察に利用できる細胞親和型の蛍光ポリマーナノ粒子はこれまでに存在せず、PMBN/PLA/QD はイメージングツールとして有用である。R8-PMBN/PLA/QD は、研究領域内での共同研究 (A01 班樋口、公募研究班加地) に供し評価を行っている。また、細胞内安定性を活かして細胞シート工学 (東京女子医科大学岡野に提供: 総括班評価者メンバー) に適用し、細胞を積層する際の細胞識別が検討されている。(A02 班石原)

このように、研究分野(2)「ナノメディシンのための分子科学」において設定した研究戦略目標「細胞内拡散、分子親和性の情報を考察する」に対して、直接細胞内反応の解析と分子親和性の評価法の創出、新しい分子プローブの創製、および細胞内に長期間滞留できるナノプローブの創製により、分子反応の定量的解析、分子拡散特性との関連性評価などを達成し、関連分野への波及効果も現れてきている。

### 研究分野(3) “ナノメディシンのための分子科学”

この研究分野では、細胞環境における分子レベルでの反応を解明し、臨床医学、分子創薬分野へ貢献することを目標としている。また、細胞環境を制御することは、iPS 細胞や ES 細胞の臨床応用を考えると鍵となる技術の一つである。以下のように、新しい疾病診断・治療法開発が順調に進行中である。

新しい単鎖オリゴ DNA(ssDNA)、ポリエチレングリコール(PEG)とホスファチジルエタノールアミン(PE)からなる複合体(ssDNA-PEG-PE)を細胞間接着分子として、免疫抑制能を有するセルトリ細胞を膵島表面に固定化した。両細胞機能を正常に維持したセルトリ細胞固定化膵島を薬物誘導糖尿病マウスの肝臓に経門脈的に移植したところ、移植膵島近傍にセルトリ細胞が存在し、免疫抑制効果が期待できる状態であった。免疫抑制剤を用いない膵島移植治療開拓への第一歩である。(A03 班岩田)

がん進行のメカニズム解明を考える上で、血管新生の状態を理解することはとても重要である。血管新生には血管内皮増殖因子(VEGF)とその受容体(VEGF-R)が重要な働きをしていると考えられており、これらの因子の分子パラメーターの導出は血管新生解明の鍵となる。腫瘍血管としての血管新生を理解するためには、がんと正常組織の間の血管新生の違いを解明しなければならない。この目的として、動脈硬化症の治療法開発にも応用可能な下肢虚血モデルマウスを新たに作製した。このマウスの血管新生を、VEGF と量子ドット(蛍光ナノ粒子)の結合したプローブを用いて、高精度分子イメージング装置で *in vivo* 解析を行った。その結果、先行研究では、虚血肢の血管新生には 10-20 倍程度の VEGF-R の発現が必要であると言われていたが、わずか 3 倍の VEGF-R 分子の発現増加が持続的な血管新生を導くことを明らかにした。得られた分子パラメーターは、がんの血管新生を考える際、極めて有効な数値であるばかりでなく、末梢動脈疾患の治療法開発にも応用可能な分子パラメーターとなった。(A03 班権田)

名古屋大学医学部脳神経外科にて摘出手術を行った計 111 症例の脳腫瘍検体を用いて DNA メチル化値を解析した。DNA ポリメラーゼによる伸長反応を基本とするシーケンス手法であるピロシーケンス(Pyrosequencing)法は従来のメチル化/非メチル化 DNA 特異的 PCR (Methylation Specific PCR(MPS))法と比較して再現性が非常に高く、DNA メチル化の定量解析ができることから、より正確に DNA メチル化の定量評価をすることができる。Pyrosequencing 法にて MGMT 遺伝子と、DNA のグローバルなメチル化の評価のため LINE-1 遺伝子のメチル化を解析した。MGMT 遺伝子、LINE-1 遺伝子のメチル化はいずれも低悪性度神経膠腫において悪性脳腫瘍である膠芽腫と比較して高値を示した (MGMT: 31.9 % vs 18.9 %, LINE1: 66.2 % vs 68.8 %)。これより脳腫瘍において MGMT 遺伝子、LINE-1 遺伝子のメチル化値は有意に相関することを示し、腫瘍診断・治療への応用性を示すことに成功した。(A03 班夏目)

### 審査部会における所見

A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる)

## 1. 総合所見

本研究領域は、生体を構成し、生命活動を司る細胞内での化学反応や物質の移動の理解から、組織や生体における特定物質の移動プロセスを解明することを主たる目的としており、重要な概念を含む研究提案である。研究は順調に進展しており、一部では期待以上の成果が出ている。優れた研究組織と領域代表者のマネジメントにより今後も十分な成果が期待できる。細胞内分子の機能解明、数理モデルなど弱い分野も、公募研究により若手研究者を積極的に採択する努力がなされており、評価できる。

一方で、細胞と組織をつなぐギャップは依然高く、引き続き努力が必要と思われる。全体としては、領域の設定目的に照らし期待どおりの進展があると認められるものの、総花的な印象を受けるため、研究項目間の成果の共有・利用など、共同研究や連携をより積極的に推進することが期待される。また、今後の着実な目標達成に向け、領域代表者には一層のリーダーシップが求められる。

## 2. 評価に当たっての着目点ごとの所見

### (a) 研究の進展状況

分子反応を科学的に理解するナノメディシンの基礎から、その反応場となる細胞系を通じて、組織、生体全体へと高次元に連携する生体システムを対象として、各次元で異分野に属する研究者が共同で取り組み、新しい学問分野を創出する領域となっている。研究は、既存の学問分野の枠に収まらない融合領域の創成を目指して順調に進展している。研究項目 A01 “ナノメディシンの分子科学”では、蛍光分光イメージングによる解析法の創出、細胞膜の分子透過現象の実現、超分子キャリアーの創成などの成果を上げており着実に進展している。研究項目 A02 “ナノメディシンのための分子科学”では、極微小探針の精度改善、分子ビーコンの応答速度向上、細胞膜透過機構の解明を行い、順調に進展している。研究項目 A03 “ナノメディシンを用いた分子科学”では、分子レベルでの反応を臨床医学や分子創薬に繋げることを目的としており、本研究領域で最も重要な位置付けと思われる。免疫抑制効果、がん進行機構、脳腫瘍診断・治療など新しい疾病診断・治療法開発が順調に行われ、一部では期待以上の成果が出ているほか、領域内での異分野連携、領域外との情報交換も行われている。

一方、研究項目 A01 の一部に数値目標に達していないものがある点が懸念される。本領域では研究項目 A03 の研究の進展には、研究項目 A01 と A02 の成果が必要な構造となっており、領域全体に影響を与えかねないため、2年後の目標達成に向け、今後の領域代表者のマネジメントに期待する。

### (b) 研究成果

研究成果は順調に出しており、基礎的な分野で多数の優れた論文が発表されている。基礎となる研究成果が出つつあり、優れた組織とリーダーシップを踏まえ、十分今後の成果が期待できる。研究項目 A01 では、蛍光分光イメージングによる解析法の創出、細胞膜の分子透過現象の実現、複数の機能を発揮する超分子キャリアーの創成など、予想を上回る成果をあげている。研究項目 A02 では、極微小探針の精度改善、分子ビーコンの応答速度向上、細胞膜透過機構の解明など、成果をあげている。研究項目 A03 では、免疫抑制効果、がん進行機構、脳腫瘍診断・治療など新しい疾病診断・治療法開発が順調に行われており、従来の研究を覆す重要な成果も出てきている。現時点では、主に計測中心の成果となっているが、今後医療分野からの知見でどのように相乗効果をもたらすのかが注目される。

成果の公表については、多数の論文が発表されているが、今後は特許出願、受賞などの成果も期待したい。一般への普及活動は、アウトリーチ活動を着実に実行しており評価できる。

### (c) 研究組織

研究組織は適切であり、有効に機能していると考えられる。今後、各研究項目間の連携をより強化することが期待される。

### (d) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

**(e) 今後の研究領域の推進方策**

成果は出ているが、個別研究の域を出ないものが多い。領域としては、研究分野の融合をより一層推進することを期待する。

**(f) 各計画研究の継続に係る審査の必要性・経費の適切性**

総括班の適切なマネジメントのもと、各研究項目は順調に成果が出ている。一部の研究項目で、数値目標に達していない部分があるが、今後の領域運営により達成できるものと考えられ、全ての研究項目について、継続に係る審査は不要である。経費は適切に使用されており、妥当である。