

領域略称名：ナノメディシン 領域番号：2306

平成28年度科学研究費補助金「新学術領域研究 (研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「(研究領域名) ナノメディシン分子科学」

(領域設定期間)

平成23年度～平成27年度

平成28年6月

領域代表者 (東京大学・大学院工学系研究科・教授・石原 一彦)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	24
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	26
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	30
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	31
11. 総括班評価者による評価	32

研究組織 (総括：総括班，計画：総括班以外の計画研究，公募：公募研究)

研究 項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	23107001 ナノメディシン分子科学	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	石原 一彦	東京大学・工学（系）研究科（研究院）・教授	5
A01 計画	23107002 細胞内分子機能のナノイメージングと機能のモデル解析	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	樋口 秀男	東京大学・理学（系）研究科（研究院）・教授	2
A01 計画	23107003 生体内ナノ分子計測を利用した心疾患病態の解析	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	福田 紀男	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授	8
A01 計画	23107004 細胞内応答駆動型超分子によるバイオ分子間反応解析	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	由井 伸彦	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授	4
A02 計画	23107005 バイオ分子結合型細胞内分子輸送デバイス	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	石原 一彦	東京大学・工学（系）研究科（研究院）・教授	2
A02 計画	23107006 直接細胞内分子観察できる極微小探針の創製	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	三宅 淳	大阪大学・基礎工学研究科・教授	3
A02 計画	23107007 細胞内核酸イメージングによる細胞機能発現の解明と調節	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	丸山 厚	東京工業大学・生命理工学研究科・教授	3
A03 計画	23107008 多点の弱い相互作用を利用した分子／細胞の制御	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	岩田 博夫	京都大学・再生医科学研究所・教授	4
A03 計画	23107009 がんリンパ行性転移の分子機構解明に基づく新治療法創発	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	権田 幸祐	東北大学・医学（系）研究科（研究院）・教授	1
A03 計画	23107010 遺伝子解析と分子トレーシングを基盤とした細胞標的分子の創製	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	夏目 敦至	名古屋大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授	2

計画研究 計 10 件					
A02 公募	24107501 三光子励起自家蛍光寿命イメージングを用いた細胞内環境変化のその場測定	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	中林 孝和	北海道大学・電子科学研究所・准教授	1
A02 公募	24107502 細胞ナノ領域と生体微小環境における核酸送達システムの動態と機能発現解析	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	畠山 浩人	北海道大学・薬学研究科（研究院）・その他	1
A03 公募	24107504 革新的生体ナノイメージング技術による繊毛疾患の分子機構解明	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	上野 裕則	愛知教育大学・教育学部・講師	1
A01 公募	24107505 生細胞イメージングによる内在性mRNA分解過程の定量解析	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	岡部 弘基	東京大学・薬学研究科（研究院）・助教	1
A02 公募	24107507 イオン応答性電界効果トランジスタによるナノ細胞毒性とナノメディシンの評価	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	合田 達郎	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・助教	1
A03 公募	24107508 幹細胞制御機能を有するタンパク質担持基材の分子設計	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	中路 正	富山大学・先端ライフサイエンス拠点・特命助教	1
A03 公募	24107509 細胞内局所での分子反応と軸索変性との関連を明らかにする	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	小西 慶幸	福井大学・工学（系）研究科（研究院）・准教授	1
A02 公募	24107510 細胞内イメージングに向けた超高感度核酸プローブの開発	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	檜田 啓	名古屋大学・工学（系）研究科（研究院）・准教授	1
A02 公募	24107511 細胞環境を再現したフェムトリットル空間デバイスの創製とその生	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	加地 範匡	名古屋大学・工学（系）研究科（研究院）・准教授	1

	化学反応への展開				
A01 公募	24107512 人工細胞系に構成した 細胞膜受容体・細胞骨 格複合ナノ装置の動作 解析	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	湊元 幹太	三重大学・工学（系）研究科（研 究院）・講師	1
A02 公募	24107513 自己集合型ナノプロー ブによる細胞内酵素反 応のリアルタイム解析	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	中田 栄司	京都大学・エネルギー理工学研究 所・講師	1
A03 公募	24107514 抗原ペプチドナノファ イバーの形態に由来す るキャリア機能探索と 樹状細胞機能の理解	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	田中 直毅	京都工繊大・工芸科学研究科・教 授	1
A01 公募	24107515 フォトニック DNA プ ロセッサを用いた核酸 機能の活性化制御	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	小倉 裕介	大阪大学・情報科学研究科・准教 授	1
A02 公募	24107516 光増感によるエンドソ ーム脱出の分子科学	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	大槻 高史	岡山大学・自然科学研究科・教授	1
A03 公募	24107517 固液界面におけるタン パク質間相互作用に及 ぼす分子クラウディン グの影響	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	加藤 功一	広島大学・医歯薬保健学研究院 （歯）・教授	1
A03 公募	24107518 ケミカルデバイスを利用 した s i RNA によ って誘起される分子反 応の発現機構解明	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	南川 典昭	徳島大学・ヘルスバイオサイエン ス研究部・教授	1
A02 公募	24107519 エンドソーム脱出能チ ューニングによるウィ ルス様動的構造変化惹 起ナノカプセルの構築	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	原田 敦史	大阪府立大学・工学（系）研究科 （研究院）・准教授	1
A03 公募	24107520 細胞内動態を応用した 新規 DDS ナノキャリ	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	板野 理	慶應義塾大学・医学部・講師	1

	アーの検討				
A01 公募	24107522 歩くナノ〇〇計の創成	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	鈴木 団	早稲田大学・重点領域研究機構・主任研究員（研究院准教授）	1
A02 公募	24107523 細胞の微弱電流環境下における物質取り込み変化の機構解明と革新的薬物送達への展開	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	小暮 健太郎	京都薬科大学・薬学部・教授	1
A02 公募	24107524 糖鎖改変技術を利用したセルベースデバイスの設計	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	岩崎 泰彦	関西大学・工学部・教授	1
A02 公募	24107525 細胞内分子環境の化学模倣系の構築とそれを用いたテロメア核酸プローブの開発	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	三好 大輔	甲南大学・フロンティアサイエンス学部・准教授	1
A01 公募	26107701 蛍光寿命イメージングを用いた細胞内イオン濃度の動的変化の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	中林 孝和	北海道大学・電子研・准教授	1
A03 公募	26107703 実験的に抽出された分子反応パラメータを導入したマラリア感染赤血球モデルの開発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	今井 陽介	東北大学・工学（系）研究科（研究院）・准教授	1
A01 公募	26107704 内在性 mRNA の一分子イメージングによる RNA 代謝機構の解明 公募研究	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	岡部 弘基	東京大学・薬学研究科（研究院）・助教	1
A02 公募	26107705 イオン応答性電界効果トランジスタによるナノ細胞毒性とナノメディシンの評価	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	合田 達郎	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・助教	1
A01 公募	26107707 軸索パターンの構築において空間情報伝達と	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	小西 慶幸	福井大学・工学（系）研究科（研究院）・准教授	1

	構造的安定化を司る分子反応の解明				
A02 公募	26107708 細胞内イメージングに向けた超高感度核酸プローブの開発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	檜田 啓	名古屋大学・工学（系）研究科（研究院）・准教授	1
A03 公募	26107709 細胞機能解明のためのエクソソーム定量解析ナノデバイスの創製	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	安井 隆雄	名古屋大学・工学（系）研究科（研究院）・助教	1
A02 公募	26107710 自己集合型ナノキャリアの創製	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	中田 栄司	京都大学・エネルギー理工学研究所・講師	1
A01 公募	26107711 光増感剤修飾分子を用いた PCI の分子科学	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	大槻 高史	岡山大学・自然科学研究科・教授	1
A03 公募	26107713 ナノ核酸デバイスを用いた自然免疫応答発現機構の網羅的解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	南川 典昭	徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授	1
A01 公募	26107714 1 細胞内環境の特徴を有するナノチャネルを用いた細胞死に関わる生体分子の 1 分子計測	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	許 岩	大阪府立大学・公私立大学の部局等・講師	1
A03 公募	26107715 細胞取込過程の環境変化を認識するナノカプセルの構築と超音波力学療法への展開	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	原田 敦史	大阪府立大学・工学（系）研究科（研究院）・准教授	1
A01 公募	26107716 高分子超薄膜を用いた未活性浮遊細胞固定技術“ナノラッピング”の確立と機能解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	岡村 陽介	東海大学・付置研究所・講師	1
A01 公募	26107717 高精度の位置決めと環境測定を細胞内において一粒で可能にする粒状蛍光プローブ	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	鈴木 団	早稲田大学・付置研究所・准教授	1

A02 公募	26107718 画像解析による微弱電 流依存性の細胞内輸送 亢進機構解明と革新的 指向性DDSへの展開	平成26年度 ～ 平成27年度	小暮 健太朗	徳島大学・大学院医歯薬学研究 部・教授	1
A02 公募	26107719 糖鎖改変技術を利用し たバイオ輸送システム	平成26年度 ～ 平成27年度	岩崎 泰彦	関西大学・工学部・教授	1
A02 公募	26107720 細胞が産生する浸透圧 調節分子と人工高分子 化合物を用いた細胞モ デル実験系の構築	平成26年度 ～ 平成27年度	三好 大輔	甲南大学・フロンティアサイエン ス学部生命化学科・教授	1
公募研究 計 39 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

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たが、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の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ーを整理し、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するものであり、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に構築することで、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することにつながり、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はできなかった。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三極を形成している。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。徐々ではあるが、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. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

領域目標は、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」を創成することである。

総括班

(1) 初年度より領域全体でナノメディシン分子科学に関する研究会を創設する。

ナノメディシン分子科学研究会を主催できるようにし、関連学協会との連絡、協調を密にできるような形式とした（達成度 100%）。

(2) 各年 4 回（平成 23 年度は 2 回）の総括班を含めた計画研究・公募研究参加の研究報告会を開催し、課題に対する普遍的原理の探索、一般的理論の構築、汎用的技術の集約に努める。併せて、総括班内会議を開催し、有望分野や連携可能分野の抽出を行う。

各年度、全体会議、総括班会議を各 2 回、協賛国際会議 3 回（ナノ学会国際会議、日中ナノメディシンシンポジウム、日台ナノメディシンシンポジウム）、さらに公開シンポジウムを実施し、研究班間での情報交換を進めると共に、国際的にも情報発信できるようにした（達成度 100%）。

(3) 有望分野及び新たな連携分野に関しては、各学会誌での特集号や WEB を利用して積極的に研究成果を公表する。多数の連携分野を形成し、ネットワーク化する。

応用物理学会、日本バイオマテリアル学会、日本化学会、高分子学会、ナノ学会などとの協力で、各学会誌に特集記事を掲載すると共に、機会を得て年次大会においてシンポジウムを協賛した。研究領域独自の WEB サイトを設立し、トピックスの情報公開、研究成果報告書、News Letter などの研究活動情報の公開を実施した。同時期に実施されていた新学術領域 4 領域との合同シンポジウムの開催を企画し、関連分野の情報ネットワークの拡張を実施した（達成度 100%）。

(4) ナノメディシン分子科学研究会及び研究報告会を通して、研究成果・実験技術・試料の共有化を促進する。

研究者が研究領域内の研究機関に試料を持参して実験や議論することを促進するために、研究者の技術交流旅費の支援などを実施した（達成度 100%）。

(5) 有望分野、連携分野や公募研究に対しての競争的な消耗品・旅費の援助を行う。

関連分野の研究者を招待して若手研究会を企画、実施した際に、講演謝金などを援助できた。公募研究者に関しては共通設備の利用に関して援助することができた。一方、研究費の競争的支援に関しては、共通実験のための旅費の支出は可能であったが、残念ながら完全には実現することができなかった（達成度 70%）。

(6) 領域共有の“細胞内分子拡散の解析機能を持つ共焦点レーザー走査型顕微鏡”の運用を企画調整する。また、計画研究で購入した設備備品や主要既存実験機器を全ての計画研究や公募研究で共同利用できるように調整を行う。

東京大学内に細胞観察に不可欠な共焦点レーザー走査型顕微鏡設備を購入設置するとともに、既存設備である細胞培養・機能解析設備を整備して、利用の便宜を図った。設備を管理するために、大学院博士課程学生を RA として採用して、研究者の実験補助をおこなった。これにより時間的な短縮、煩雑な処理の削減につながり、効率を上げることができた（達成度 100%）。

(7) 本領域研究終了後も継続的に実施できる若手シンポジウムを平成 23 年度より立ち上げる。

若手研究者が独自に企画、設立した若手研究会での講演会開催などを支援した（達成度 100%）。

(8) 平成 25 年度と平成 27 年度に国際シンポジウムを開催する。

国際シンポジウムを 3 回主催、その他、関連学会での国際学会にてサテライトシンポジウムの提案、採択を経て、共催を可能な限り実施した（達成度 100%）。

(9) 今後 10 年間使用できる教科書「ナノメディシンの基礎科学」を和文、英文で出版してまとめる。

和文の教科書として「ナノメディシンの分子科学」を講談社より出版する予定（2016 年秋刊行）で、すでに原稿の収集は終了し、現在、編集作業中である。英文に関しては、国際学術雑誌”Science and Technology of Advanced Materials”に特集号”Focus on Nanomedicine Molecular Science”を企画し、すでにいくつかは WEB 掲載されている（DOI: 10.1080/14686996.2016.1181824）（達成度 100%）。

計画研究班

研究分野(1) ナノメディシンの分子科学

新たに開発した非侵襲的生体蛍光イメージング技術では、マウス内好中球の小胞運動を、量子ドットを用いて非侵襲的に高時空間精度（4nm, 25ms）で追跡することができ、小胞の高速運動を検出できた。非侵襲法は、侵襲法に比べて蛍光強度が数十分の1に落ちることを考慮すると、当初の目的を超える成果が得られた。この方法を応用して、GFPを発現したマウス内がん細胞を非侵襲下にて分解能100msで観察できた。多量子ドットを用いて、蛍光像を運動方向に垂直に集積することで分解能1ms、1nmを達成できた。さらに、量子ドットに比べて非常に暗いGFP分子を培養心筋細胞内の筋節に多分子発現することにより輝度を上げたところ、分解能1ms、2nmの分解能が得られた。心筋の温度を上げたとき高速振動を観察し、振動運動を高精度検出することができた。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30nm、33msecを遙かに凌駕するものである（A01班樋口：達成度120%）。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 Ca^{2+} の動きを、世界最高水準の高時空間精度（20nm、100fps）で捉えることに成功した。これにより、心筋細胞に局所微熱を加えると 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：達成度100%）。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 β -ガラクトシダーゼ（ β -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、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、DMAE-SS-PRXと酵素（DMAE-PRX/ β -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。DMAE-SS-PRX/ β -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、 β -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による有効性は市販の遺伝子導入剤より数十倍高かった。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初めて示された。複数の機能を細胞内において発揮する超分子は、世界初で予想を上回る研究成果である（A01班由井：達成度100%）。

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200-400nm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 1×10^4 分子/ mm^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1nMであった。さらに極微小探針の検出感度・応答速度の改善を行い、A02班石原の開発した細胞親和型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、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、3nM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3nMであった。一方で、ナノプローブの反応速度から見積も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：達成度100%）。細胞内へ、核酸プローブなどの高分子物質を送達する際、従来法ではエンドサイトーシス経路で送達されるため、効率が非常に低かった。そこで、両親媒性酸性ペプチド（E5）とカチオン性ペプチドシャペロン材料（PAA-g-Dex）を組み合わせることで、細胞膜透過性を劇的に向上し、細胞外から細胞質への直接的な分子導入を可能にした。MNAザイムはターゲット核酸認識機能を付した核酸酵素（DNAザイム）型核酸センサーで、ターゲット核酸の存在を酵素活性により増幅し検出できる。これに人工核酸シャペロン（PLL-g-Dex）の添加によって、MNAザイムのシグナル増幅活性を高め、ターゲット核酸検出感度を1,000倍向上させることができた。また、miRNAのような単鎖核酸に対する検出能も高められた。miRNA等の細胞内機能調節を担っているRNA分子を特異的に切断反応することで細胞内の遺伝子発現を制御することができる。DNAザイム反応にPLL-g-Dexを添加することで、無添加に比べ活性が17倍向上し、さらにDNAザイムの一部に修飾核酸（2'-OMe）を用いることで、切断活性を最大30倍上げることに成功した（A02班丸山：達成度

100%)。蛍光特性の優れた量子ドット (QD) を利用し、表面を細胞親和型ポリマーで被覆することで、従来にない細胞に全く取り込まれないナノ粒子を実現した。これを基盤として、表面に様々なオリゴペプチドを結合し、細胞内取り込みを定量的に解明する手法を開拓した。細胞内取り込みに関して、アルギニン、リシンなどのアミノ酸残基を持つオリゴペプチドが効果的であることを示した。特に、アミノ酸構造とそのシーケンスの双方が重要であるとの結論を得た。オリゴアルギニンを結合すると細胞内への取り込みが、エンドサイトーシスで生じることを示し、細胞膜への結合から細胞内に移行する過程が 5~30 分間で、150~250nm/min で生じることを示し、その後の細胞内でのエンドソームの移動が 100~150nm/min で生じることを明らかにした。この細胞親和型蛍光ナノ粒子は、研究領域内での共同研究に供し評価を行った。また、細胞内安定性を活かして細胞シート工学に適用し、細胞を積層して組織を作製する際、あるいは生体に埋め込んだ後の細胞識別がなされている。一方、細胞環境による細胞機能の向上に関しても成果を得た。細胞外マトリックスを細胞親和型ポリマーゲルで再現し、細胞を内包した場合、細胞の増殖過程がゲルの弾性率で制御できることがわかった。すなわち、幹細胞を用いた場合、1.0kPa 以上になると細胞の増殖が生じないが、0.7kPa 付近では細胞が増殖することがわかった。細胞周期を調べると、1.0kPa の場合には G1、G0 期の細胞が 95%以上になり、均一な細胞種となることを示した。この状態で細胞分化誘導タンパク質細胞内へと輸送して分化誘導を行うと、従来の方法に比較して、4.2 倍の骨細胞への分化誘導を観察した。この研究成果は国内企業に技術移転している (A02 班石原：達成度 120%)。

研究分野(3) ナノメディシンを用いた分子科学

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、細胞の表面へ薬剤、ナノ粒子、または別種類の細胞を修飾し、細胞への機能付与を試みた。具体的には、抗酸化剤ビタミン E 含有リポソームの修飾によって細胞内活性酸素を除去できること、磁性ナノ粒子の修飾によって細胞凝集体を 1 個単位かつ移植後 1 か月にわたり MRI 経過観察できることを示した。さらに制限酵素が切断できる DNA 配列を有する ssDNA-PEG-脂質を設計し、これによって細胞-基板もしくは細胞-細胞間接着を誘導した後に制限酵素をすると、接着細胞を選択的に回収できることを示した。(A03 班岩田：達成度 100%)。がんの転移に関して、リンパ系が重要であるとの考えから、リンパ節とリンパ液の状態を定量的に解明する手法を開発した。マウスの後肢先端にがん細胞を移植して 2 週間後には膝下の転移リンパ節は、正常なリンパ節に比べ体積が 4 倍に腫大化していた。この転移リンパ節では、がん細胞の増殖・浸潤によりリンパ節構造が破綻しリンパ液の流れが正常の 20%以下になるために、別のリンパ節への流れを活発化し、結果としてがんが転移し易くなることを発見した。さらに、リンパ節内の微小がんの検出が可能な蛍光能と X 線吸収能を併せ持つマルチモーダルナノ粒子を開発し、がん組織の位置と大きさを明確に捉えることに成功した。この成果は的確な転移リンパ節同定に役立つ。様々ながんの転移に関わる PAR1 蛋白質に注目し、抗 PAR1 抗体を蛍光ナノ粒子に担持させた組織診断用の蛍光プローブを合成した。このプローブと独自画像解析法を用い、手術で摘出したヒトがん組織の診断を行った結果、がん再発の危険度を高確度で予測する診断パラメーターを導出することに成功した (A03 班権田：達成度 100%)。がん組織において、熱や活性酸素などのストレスにより形成されるストレス顆粒構造が、アルギニンとグリシンからなる配列 (RGG 配列) に関連することを発見し、これを分子パラメーターとして新たなストレス顆粒形成因子を同定し、その細胞内挙動を明らかにした。また、脳腫瘍治療は困難であるが、実際の患者から摘出した腫瘍組織のゲノム解析により、従来の脳腫瘍の分類をさらに検証し、新たな分類を設けた。これを基盤として、新たな治療標的を探索し、popoplanin (PDPN) 分子が悪性化に関与することを見出した。PDPN を標的とする遺伝子改変免疫細胞を構築し、効果的な治療法の開発の可能性を示した (A03 班夏目：達成度 100%)。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

研究期間を通して、特に問題は生じることなく、研究計画にしたがって研究が遂行された。

- 1) 研究期間の後半では、公募研究班の縮小を余儀なくされたために、研究グループあたりの研究費を、若干、削減して、研究班の規模の縮小を最小限に抑制することとした。また、後半に採択されなかった場合には、班友として組織内に留まり全体会議などでポスター掲示による研究紹介、議論をすることで、参加旅費を支援した。
- 2) 研究成果の医療応用、さらに産業創成を目指してきており、時を同じくして iPS 細胞、ES 細胞に関する産業化が進められたために、これらと同調できるような工夫を行った。具体的には、iPS 細胞の臨床応用を目標として掲げて設立された神戸医療クラスターにおける細胞工学、組織再生医療のコンソーシアムで勉強会を開催し、情報提供をすることで産業化に向けての方向性を示した。また、iPS 細胞、ES 細胞の機能を制御できる人工細胞外マトリックスゲルは、国内企業への技術移転が進みつつあり、この分野への産業応用が見えてきている。
- 3) 研究成果をまとめて、将来の臨床治療、診断・検査技術の確立に結実させるには、医学系と工学系との研究文化の違いを解消することが必要であることがあった。そこで、人材を雇用し情報の流れを円滑にするようにした。

総括班の構成を、研究期間の進行に合わせて変更し、研究成果の医療応用への過程における遅延を回避する試みを行った。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

＜審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況＞

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。また分子科学に基づいて疾病の原因を解明し、治療法を提案するという理学・工学・医学の融合領域の創成を目指しており、研究の意義は高い。医学と工学の連携研究では応用的なものが多い中、本研究領域は細胞を中心とした 生体反応系の基礎的な面に焦点を当てた学理的研究であり、新学術領域にふさわしい。第一線で活躍するポテンシャルの高い研究者からなる研究組織には着実に大きな成果が期待できるとともに、若手研究者の育成に対する配慮も感じられる。一方で、計画研究組織に分子論やバイオロジーの側面が若干弱く、公募研究で強化すべきであるとの意見があった。また、細胞と組織の間にギャップがあり、それらをつなぐ技術の提案が必要であるとの指摘があった。さらに異分野融合領域であり、それぞれの研究組織間の幅広い連携が重要であるが、共同研究体制が明確でない、研究組織間の情報交換と全体会議の実施だけでは真の連携は望めず、共同研究を誘発する具体的な仕組みが必要であるとの指摘もあった。また、生体分子の反応、運動、機能発現は比較的確立した学術分野でもあり、当該研究者を研究組織に積極的に組み込むことも検討すべきとの意見もあった。

対応状況

審査意見を尊重し、計画研究班でカバーしきれない研究領域を、公募研究班の採択によりカバーした。幸いにも多数の公募研究申請がなされ、採択件数を増やすことができたために、効果的な補填が可能であった。研究の交流を活発にするための施策として、細胞実験系を中心に集中して研究をできる設備を東京大学に設け、さらに、実験のための旅費に関して支援した。研究領域メンバー間の試料の提供と評価系の標準化を進めて、これらにより研究期間前半にて共同研究件数が 30 件以上となった。

主題を明確にして開催するナノメディシン分子科学セミナー(NMMS セミナー)などを活用して、積極的に生命科学、組織再生医療学、生体分子科学の研究者と交流を行い、これらの分野での情報を集積した。また、大学医学部、付属病院内においてナノメディシン分子科学の研究成果を紹介するセミナーを開催し、生体内でのイメージング技術と実際に診断、検査への適用の可能性についての議論を行った。この際に実際にイメージング装置を展示、試用できるようにして、医学系研究者への研究成果紹介に努めた。これらを礎に、総括班、計画班メンバーを中心に細胞から組織、生体に至る研究の道筋を考案した。その結果、研究期間後半にて公募班としてこの研究領域を強化するとともに、計画研究班の医学系メンバーに細胞の組織化、組織の反応、組織を対象とした疾病現象の解明を研究項目として取り入れることとした。

＜中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況＞

A (研究の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる)

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。

対応状況

研究領域のマネジメントを強化するために、総括班研究分担者を採択時の2名から最終的に4名まで増やした（連携研究者は5名）。特に、中間評価の際にコメントされた研究成果を、複合的に研究者間、あるいは関連研究領域の研究者に共有することを勧めた。これにより、研究期間後半から参画された公募研究班についても、速やかに計画研究班、あるいは継続的に公募研究班として採択されている研究者との共同研究を始めることができている。さらに、ナノ学会ナノメディシン研究会での企画をきっかけとして、複数の外部機関への試料提供が進めることができ、新しい共同研究の確立にも役立っている。また、領域代表は、各研究機関および関連研究施設、あるいは関連学会などのサイトビジットを積極的に行い、研究領域の推進に関する議論とそのフィードバックを実践した。研究期間後半では、研究の出口の一つとして考えている医療領域への研究成果の実装を進めるために、専門の研究員を雇用しこれに対応する体制とした。

研究期間後半では、公募研究班のメンバー数が少なくなったが、メンバーの入れ替えを実施し、生体組織でのナノメディシン分子科学に関する研究も採択した。細胞と組織との関連性を進めるために、医学系研究者に積極的に工学系の成果を取り込み生体組織との関連で研究を進めることを依頼した。結果として細胞表面を人工分子で被覆し、機能改変した細胞を生体内で組織化する研究や、腫瘍組織から取り出した分子情報より、細胞レベルでの診断法の開拓など、細胞から組織、さらに直接生体内に関連する研究に結実することができた。特に、細胞膜表面を人工分子で修飾し、免疫性を低下させることができる技術の確立は、最近、臨床承認の方向性が示された動物細胞の移植療法に不可欠な成果であり、細胞から組織再生への道筋を明確にすることができた。また産業化への道筋の一例を挙げるならば、細胞外マトリックスに類似したポリマーゲル系において、その粘弾性特性を明確に制御することで細胞周期を制御し、さらに分化誘導効率を向上することで、組織再生を促進する研究成果は、国内企業への技術展開が進められるようになり、これにより組織再生医療に用いる細胞ソースの規格化や保存、輸送技術などが確立できる体制となってきた。このことは工学系からの医学領域における大きな貢献であるとともに、ES細胞やiPS細胞を利用した組織再生医療、関連産業にも大きな福音となると確信している。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する] （3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

【A01 班：ナノメディシンの分子科学】

計画研究 A01 班樋口は、生体内で非侵襲での高速、高精度蛍光イメージング技術の開発に成功した。マウス内好中球の小胞運動を、量子ドットを用いて非侵襲的に高時空間精度（4nm、25ms）で追跡し、小胞の高速運動を検出した。この方法を応用して、GFP を発現したマウス内がん細胞を非侵襲下にて分解能 100ms で観察できた。さらに好中球の貪食した小胞の運動を高時空間精度（15 nm、12 ms）で追跡することができ、その運動速度は大きいもので $4\mu\text{m/s}$ 以上で、従来報告例よりも 2～3 倍大きいこと発見した。蛍光イメージング法では多量子ドットを利用し、蛍光像を運動方向に垂直に集積することで分解能 1ms、1nm を達成することができた。この技術を応用することで、さらに、A01 班福田は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 Ca^{2+} の動きを高空間（10 nm）・時間（100 fps）分解能で捉えることに成功した。また、心筋細胞に熱を加えることで、 Ca^{2+} 非依存的に収縮する新しい現象を発見した。このように、生体内における蛍光イメージングは *in vivo* での直接観察でき、定量的な議論ができるレベル達している。A01 班由井は、細胞内分解性超分子（ポリロタキサン）による細胞内環境での超分子構造解離に基づく分子の放出を利用した代謝疾患治療を明らかにした。細胞内にコレステロールが蓄積する遺伝子疾患ニーマンピック病 C 型（遺伝子疾患ニーマンピック病 C 型（NPC 病））に対し、ポリロタキサンはシクロデキストリンと比較して、最大で 1000 分の 1 の濃度でコレステロールの蓄積を改善した（図 1 参照）。また、NPC 病モデルマウスを用いてポリロタキサンによる治療効果を評価した結果、シクロデキストリンと比較して 110 分の 1 の投与量で同等の治療効果を得ることに成功したことから、難治性代謝疾患治療薬としての応用が期待される。

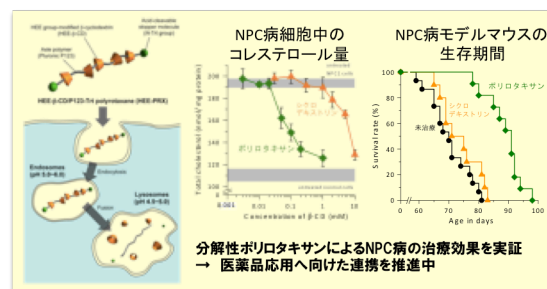


図 1. 生分解性超分子を利用した NPC 病治療効果

公募研究班岡部は生細胞内に発現している mRNA を定量解析する方法を確立した。生きた細胞に発現している mRNA の分解過程の追跡は世界初の成果である。公募研究班鈴木は細胞内の局所的な絶対温度を、単一の粒子でレシオ測定する顕微解析手法を確立した。

<領域内共同研究>公募研究班中田は細胞内に存在している物質の自家蛍光を利用することで、細胞内の状態変化を無染色で評価することに成功した。具体的には、エステル加水分解酵素に応答して分散し、その過程をレシオ検出できるプローブを開発し、細胞内でも利用できることを確認した。さらに、公募研究班中林との共同研究では、pH 範囲 5-9 における酵素活性のリアルタイム検出を可能とするレシオ型蛍光プローブが実現できた。

【A02 班：ナノメディシンのための分子科学】

計画研究 A02 班石原は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を創製し、これを用いてオクタアルギニン(R8)の膜透過能力を評価した。R8 を結合すると細胞内への取り込みが、エンドサートーシスで生じ、細胞膜への結合から細胞内に移行する過程が 5～30 分間、150-250nm/min の速度で生じること、その後の細胞内でのエンドソームの移動が 100-150nm/min で生じingことを明らかにした。

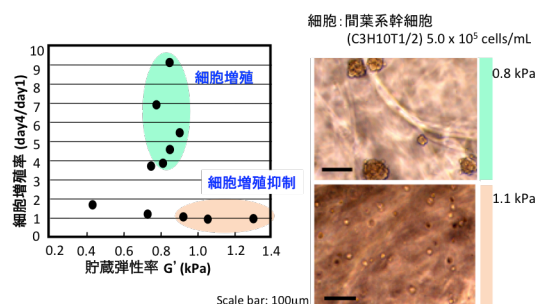
かとした。この成果は、細胞内へ物質を輸送させる際に利用されるペプチドの役割を、分子科学的に明確に示した世界初の例である。このナノ粒子を領域評価者である東京女子医科大学岡野教授に提供し、細胞シート工学で細胞を積層する際の細胞識別を実施した。また、細胞親和性ゲルで細胞人工細胞外マトリックスを構築し、その環境の制御による細胞分化誘導の増強に成功した（図 2 参照）。幹細胞では、周囲のゲルの弾性率が 1.0kPa 以上になると細胞の増殖が生じないが、0.7kPa 付近では細胞が増殖する。細胞周期を調べると、1.0kPa の場合には G1, G0 期の細胞が 95%以上になること発見した。この現象を利用し、細胞分化誘導タンパク質で幹細胞の分化誘導を行うと、従来の方法に比較して、4.2 倍の骨細胞への誘導を観察した。この研究成果は国内企業に技術移転が進んでいる。

A02 班三宅は原子間力顕微鏡技術を利用し、直接細胞内に挿入可能な探針（直径 200-400nm, 長さ 10 μ m）を製作し、そこに mRNA を検出可能なモレキュラービーコンを修飾することで mRNA 検出のための極微小探針を創製した。ここで、A02 班石原の開発した細胞親和型ポリマーを表面修飾剤として利用し、高感度・高応答性を実現した。この位置検出限界は 1nm であり、細胞内に存在する mRNA の位置特異的な検出に成功した。細胞内の mRNA (GAPDH) の濃度は nM オーダーであることがわかった。細胞に探針を挿入することで細胞内に蛍光分子を導入する手法と細胞内の溶液環境を変化可能なセミインタクト細胞技術を開発し、細胞質・核質・核小体での分子ダイナミズムを蛍光分子の拡散から評価した。細胞質中における分子拡散に可溶性分子が働いていること、核質中の分子拡散は DNA の影響が大きいこと、核小体では DNA によって拡散しやすい環境が作られていることを定量的に明らかにした。

A02 班丸山は、miRNA 等の細胞内機能調整を担っている RNA 分子を特異的に切断反応することで細胞内の遺伝子発現を制御することができる。DNA ザイム反応にカチオン性くし型共重合体 (PLL-g-Dex) を添加することで、無添加に比べ活性が 17 倍向上し、さらに DNA ザイムの一部に修飾核酸 (2' -OMe) を用いることで、切断活性を最大 30 倍上げること成功した。

<領域内共同研究> 丸山と公募研究班樫田は共同で、in-stem 型分子ビーコン (ISMB) を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、感度が世界最高レベルになることを明らかとした。

細胞内環境（分子クラウディング環境）は特殊な分子状態を取るために、人工系での再現が困難である。**公募研究班三好**は分子クラウディング環境における核酸分子の高次構造とその熱力学的安定性に関する定量的パラメーターの導出に成功した。さらに、**公募研究班加地**は微小デバイスを用いた分子クラウディング環境の再現に成功し、これにより反応容器サイズの縮小に伴うサイズ効果を見いだした。さらにクラウディング環境においては溶質の拡散の制限とともに、水の活量に注目した解析が必要であることを見いだした。**公募研究班原田**による細胞質の還元環境に応答して分子放出するナノカプセルや抗がん剤であるドキソルビシンが音増感剤として機能し、ミトコンドリア指向性の導入より細胞内分布を変化させることの発見、**公募研究班田中**による β シートペプチドからなるナノファイバー型キャリアー、**公募研究班大槻**による光応答アポトーシス誘導キャリアー、**公募研究班板野**による光線力学療法に有用なポリマー系ナノキャリアーなど、異なる原理に基づく多彩なナノデバイスが開発されてきている。細胞機能解析デバイスとして**公募研究班合田**はタンパク質分子の表面電荷に着目して、分子レベルでの配向、変成過程を解析できる半導体型センサーを開発した。**公募研究班許**は細胞死を 1 細胞レベルで解析するための微小デバイスを開発し、タンパク質 1 分子からの蛍光情報を取得することに成功した。さらに、細胞内情報の宝庫と言われるエクソソームが診断に役立つことか



ハイドロゲルの貯蔵弾性率を調整因子として細胞の増殖率を制御できた。

図 2. 人工細胞外マトリックスの粘弾性調節による細胞機能の制御

ら、**公募研究班安井**はマイクロ流路デバイスを利用して、 $10^8/\text{mL}$ 程度存在する血清中のエクソソームの全捕捉とその内部の miRNA の回収、定量化を実現した。**公募研究班中路**はタンパク質固定化基材を開発し、細胞への結合定数が $10^8 (\text{M}^{-1})$ となると細胞増殖が通常の 10% 以下になることを見出した。

【A03 班：ナノメディシンを用いた分子科学】

計画研究 A03 班岩田は、細胞膜周囲の化学修飾法を駆使して、細胞環境の制御による機能改変技術を開拓し、これを用いることで、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。セルトリ細胞修飾膵島を糖尿病マウスの肝臓に移植したところ、免疫抑制でき、組織移植医療のボトルネック解消に向けて道を開いた。これはブタの膵臓細胞移植が適用できるようになってきた医療情勢と対応して、有力な免疫抑制法となる。**計画研究 A03 班権田**

は、様々ながんの転移に関わる PAR1 タンパク質に注目し、抗 PAR1 抗体を蛍光ナノ粒子に担持させた組織診断用の蛍光プローブを合成した。A01 班樋口と協力しながら、このプローブと独自画像解析法を用いて蛍光イメージング法を開発し、手術で摘出したヒトがん組織の診断を行った結果、がん再発の危険度を高確度

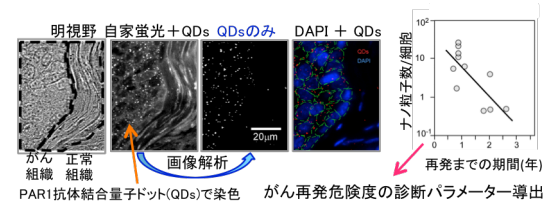


図 3. がん再発危険度を定量的に解明する蛍光イメージング法の開発

で予測する診断パラメーターを導出することに成功した。これは、従来、経験則でしかなかった外科手術や抗がん剤治療の効果を、定量的にできる新しい診断法としての可能性を示している(図3参照)。

計画研究 A03 班夏目は、がん組織において、ストレス顆粒は RNA と多くのタンパク質からなる凝集体であり、熱や活性酸素などのストレスにより形成され、これには RNA の翻訳停止やタンパク質の修飾が関与していることに着目した。そこで、ストレス顆粒を形成する多くの因子はアルギニンとグリシンからなる配列 (RGG 配列) を分子パターンメーターとして、新たなストレス顆粒形成因子を同定するため、PRMT1 との結合タンパク質を網羅的に解析し、これまで関与が不明瞭であった Ubiquitin-associated protein 2-like (UBAP2L) の細胞内挙動を明らかにした。さらに、がんの中で、脳腫瘍は多くの異なる集団からなり、その治療は困難を極める。患者から摘出した脳腫瘍組織のゲノム解析により、従来の脳腫瘍の分類をさらに検証し、新たな分類を設けた。これを基盤として、新たな治療標的を探索し、popoplanin (PDPN) 分子が悪性化に関与することを示した。PDPN を標的とする遺伝子改変免疫細胞 (CAR) を構築し、効果的な治療法の開発の可能性を見出した。このように、疾患に関連する分子の同定と、その細胞内での挙動を明確にすることで、がん、脳疾患あるいは代謝系疾病に対する新しい治療を提案できた。

公募研究班今井は、細胞の力学と生化学とを連立させて計算力学モデルを構築し、マラリア感染赤血球の動体を解析した。

<領域内共同研究> **公募研究班上野**はクライオ電子線トモグラフィー法を用いることで、世界で初めて気管繊毛の内部構造を解明することに成功した。また、**計画 A03 班権田**との共同研究により、運動の原動力であるダイニンの力発生メカニズムを解析することに成功した。繊毛運動の異常は様々な疾患に関与していることが知られており、本研究結果は疾患発症メカニズムの解明に繋がる。**公募研究班南川**によって開発されたコレステロール低下を促す RNA を、細胞内への物質輸送ツールとして**公募研究班畠山**による pH 応答性カチオン性脂質を含むエンベロップ型ナノデバイスに搭載することで、血漿中のコレステロール濃度を劇的に低下させることに成功した。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したものについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

研究課題を元にした研究成果について、表にまとめた。いずれの項目においても、計画研究班、公募研究班とも研究成果は着実にできてきている。

	原著論文	総説・解説・成書	基調講演・招待講演	受賞	アウトリーチ活動
計画研究班	130	53	106	39	24
公募研究班	98	71	71	34	66
合計	228	124	177	73	90

主な学術論文（原著論文、総説・成書について下記に記す）

原著論文

【計画研究班 代表例 9 件】

- ◎▲Shingyoji C, Nakano I, Inoue Y, *Higuchi H, Dynein arms are strain-sensitive direction-switching force generators. *Cytoskeleton* 72, 388-401 (2015)
- ◎▲Shintani S, Oyama K, *Fukuda N, *Ishiwata S, High-frequency sarcomeric auto-oscillations induced by heating in living neonatal cardiomyocytes of the rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 457, 165-170 (2015)
- ◎▲Tamura A, *Yui N, β -Cyclodextrin-threaded biocleavable polyrotaxanes ameliorate impaired autophagic flux in Niemann-Pick type C disease. *Journal Biological Chemistry* 290(15), 9442-9454 (2015)
- ◎▲Oda H, Konno T, *Ishihara K, Efficient differentiation of stem cells encapsulated in a cyto-compatible phospholipid polymer hydrogel with tunable physical properties. *Biomaterials*, 36, 86-91 (2015)
- ◎▲Gao J, Shimada N, *Maruyama A, Enhancement of deoxyribozyme activity by cationic copolymers. *Biomaterials Science*. 3, 308-16 (2015)
- ◎▲Furukawa T, Fukushima S, *Nioka H, Yamamoto N, Miyake J, Araki T, Hashimoto M, Rare-earth-doped nanophosphors for multi-color cathodoluminescence nano-bioimaging using scanning transmission electron microscopy. *Journal of Biomedical Optics*, 20, 056007 (2015)
- ◎▲Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, *Natsume A, Ogawa S, Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nature Genetics*, 47(5), 458-68 (2015)
- ◎▲Egawa E.Y, Kitamura N, Nakai R, Arima Y, *Iwata H, A DNA hybridization system for labeling of neural stem cells with SP10 nanoparticles for MRI monitoring post-transplantation. *Biomaterials*, 54, 158-167 (2015)
- ◎▲*Kobayashi Y, Shibuya K, Tokunaga M, Kubota Y, Oikawa T, Gonda K, Preparation of high-concentration colloidal solution of silica-coated gold nanoparticles and their application to X-ray imaging. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 78, 82-90 (2016)

【公募研究班 代表例 10 件】

1. ◎▲Takeishi N, *Imai Y, Yamaguchi T, Ishikawa T, Flow of a circulating tumor cell and red blood cells in microvessels. *Physical Review E*, 92, 063011 (2015) (米国物理学協会によりハイライト論文に選択)
2. ◎▲Moriyama R, *Iwasaki Y, Miyoshi D, Stabilization of DNA Structures with poly(ethylene sodium phosphate). *Journal Physical Chemistry B* 119, 11969–11977 (2015) (表紙採用・共同研究による成果)
3. ◎▲*Ohtsuki T, Miki S, Kobayashi S, Haraguchi T, Nakata E, Hirakawa K, Sumita K, Watanabe K, Okazaki S, The molecular mechanism of photochemical internalization of cell penetrating peptide-cargo-photosensitizer conjugates. *Scientific Reports*, 5, 18577 (2015) (共同研究による成果)
4. ◎▲*Xu Y, Matsumoto N, Wu Q, Shimatani Y, Kawata H, Site-specific nanopatterning of functional metallic and molecular arbitrary features in nanofluidic channels. *Lab on a Chip*, 15, 1989–1993 (2015) (表紙採用)
5. ◎▲Arai S, Ferdinandus, Takeoka S, Ishiwata S, *Sato H, *Suzuki M, Micro-thermography in millimeter-scale animals by orally-dosed fluorescent nanoparticle thermosensors. *Analyst*, 140, 7534–7539 (2015) (表紙採用)
6. ◎▲*Suzuki M, Zeeb V, Arai S, Oyama K, *Ishiwata S, The 105 gap issue between calculation and measurement in single-cell thermometry. *Nature Methods*, 12, 802–803 (2015)
7. ◎▲*Iwasaki Y, Matsunaga A, Fujii S, Preparation of biointeractive glycoprotein-conjugated hydrogels through metabolic oligosacchhalide engineering. *Bioconjugate Chemistry* 25, 1626–1631 (2014) (表紙採用)
8. ◎▲*Goda T, Kjall P, Ishihara K, Richter-Dahlfors A, Miyahara Y, Biomimetic interfaces reveal activation dynamics of C-reactive protein in local microenvironments. *Advanced Healthcare Materials*, 3(11), 1733–1738 (2014) (表紙採用・共同研究による成果)
9. ◎▲Maeda R, Yaku H, Nakabayashi T, Murashima T, Sugimoto N, Ohta N, *Miyoshi D, DNA G-quadruplex detection system employing a protein fibril ligand. *Telomere and Telomerase*, 2, e691 (2015) (共同研究による成果)
10. ◎▲*Miyoshi D, Ueda Y, Shimada N, Nakano S, Sugimoto N, Maruyama A, Drastic stabilization of parallel DNA hybridizations by a polylysine comb-type copolymer with hydrophilic graft chain. *ChemMedChem*, 9, 2156–2163 (2014) (ハイライト論文に選定・共同研究による成果)

総説・解説・成書 (代表例 5 件)

1. *Ishihara K, Oda H, Aikawa T, Konno T, Bioinspired phospholipid polymer hydrogel system for cellular engineering. *Macromolecular Symposium*, **351**(1), 69–77 (2015)
2. Tamura A, *Yui N, Threaded macromolecules as a versatile framework for biomaterials. *Chemical Communications* **50**, 13433–13446 (2014)
3. Kobayashi Y, *Gonda K, Ohuchi N, Imaging processes using core-shell particle colloid solutions for medical diagnosis. *Athens Journal of Natural & Formal Sciences* 1(1), 31–41 (2014)
4. *夏目敦至, 大岡史治, 本村和也, 脳腫瘍のゲノム解析に基づく新戦略, 臨床医のための最新脳神経外科 (編集: 橋本信夫, 寺本明, 小川彰, 嘉山孝正) 2014 年 10 月 先端医療技術研究所
5. *樋口秀男, 多田隈尚史, 12 章細胞内での運動, 1 分子生物学 (原田慶恵・石渡信一 編) 2014 年 10 月 化学同人

その他 (報道、受賞、特許、主な招待講演、活動など)

報道 (代表例 5 件)

1. 朝日新聞「超微量の水、制御できるバルブ 大阪府立大が開発」(許 岩) 2016 年 3 月 3 日
2. 科学新聞「細胞内温度の不均一性めぐる論争がホットに」(鈴木 団) 2015 年 9 月 11 日

3. 神戸新聞「がん細胞内だけで薬放出」(三好大輔) 2015 年 6 月 6 日
4. 日刊工業新聞「四重らせん構造 DDS」(三好大輔) 2015 年 5 月 22 日
5. 日経産業新聞「薬, 細胞に取り込みやすく, 東京医科歯科大, 遺伝性の難病で成果, 数珠状になげ実現」(由井伸彦) 2014 年 11 月 7 日

受賞 (代表例 18 件)

1. 2016 年 5 月 田村篤志, 平成 27 年度高分子研究奨励賞
2. 2016 年 2 月 安井隆雄, 平成 27 年度赤崎賞
3. 2016 年 1 月 田村篤志, 由井伸彦, 未踏科学技術協会インテリジェント材料・システム研究会 高木賞
4. 2015 年 12 月 木原隆典, 第 26 回リバネス研究費富士フィルム賞
5. 2015 年 12 月 今井陽介, 第 9 回青葉工学振興会賞 (青葉工学振興会)
6. 2015 年 8 月 許 岩, 大阪府立大学平成 27 年度学長顕彰
7. 2015 年 5 月 岡村陽介, The 5th Asian Biomaterials Congress Best Young Investigator Poster Award
8. 2015 年 5 月 榎田 啓, 平成 26 年度高分子研究奨励賞
9. 2015 年 3 月 大山廣太郎, 平成 27 年度入澤宏・彩記念若手研究奨励賞 (心臓・循環部門)
10. 2015 年 3 月 三好大輔, 第 32 回村尾育英会学術奨励賞 (一般財団法人村尾育英会)
11. 2015 年 2 月 新岡宏彦, 平成 26 年度風戸研究奨励賞 (風戸研究奨励会)
12. 2014 年 9 月 夏目敦至, 第 15 回日本分子脳神経外科学会賞
13. 2014 年 7 月 岡部弘基, 第 37 回内藤コンファレンス優秀賞 (内藤記念財団)
14. 2014 年 5 月 許 岩, 若手優秀賞 (化学とマイクロ・ナノシステム学会)
15. 2014 年 4 月 今井陽介, 平成 26 年度文部科学大臣表彰若手科学者賞
16. 2014 年 4 月 岡村陽介, 平成 26 年度文部科学大臣表彰若手科学者賞
17. 2014 年 3 月 大山廣太郎, 第 5 回日本心臓財団入澤宏・彩記念研究奨励賞
18. 2014 年 3 月 榎田 啓, 日本化学会第 63 回進歩賞

基調講演・招待講演 (代表例 17 件)

1. Ishihara K., [基調講演] Bioinspired polymeric materials: progress from molecular science to medical devices. 10th World Biomaterials Congress, Montreal, Canada, May 2016.
2. Ishihara K., [基調講演] Reversible forming/dissociating artificial extracellular matrices for cellular engineering. 7th World Congress of Preventive and Regenerative Medicine, Taipei, Taiwan, November 2015.
3. Maruyama A., [招待講演] MNAzyme-catalyzed Nucleic Acid Detection Enhanced by a Cationic Copolymer. The 3rd China-Japan Symposium on Nanomedicine, Beijing, China, June 2015.
4. Ishihara K., [基調講演] Phospholipid polymer biomaterials provide new generation medical devices-From molecules to implantable medical devices. 5th Asian Biomaterials Congress, Taipei, Taiwan, May 2015.
5. Yui N., [招待講演] Hydrated molecular mobility of supramolecular surfaces directs stem cell fate. 5th Asian Biomaterials Congress, Taipei, Taiwan, May 2015.
6. Gonda K., [招待講演] High sensitive imaging of cancer with x-ray or fluorescence. The 6th Taiwan-Japan Symposium on Nanomedicine. Academia Sinica, Taipei, Taiwan, January 2015.
7. Miyake J., [招待講演] Nanoprobes for measuring the molecular dynamics in living cells, The 6th Taiwan-Japan Symposium on Nanomedicine, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, January 2015.
8. Natsume A., [招待講演] Clinical application of Raman spectroscopy in Neurosurgery, 1st Raman-Bio-sensing Seminar, Nishinomiya, Japan, January 2015
9. Gonda K., [招待講演] Nano-bioimaging of cancer and peripheral artery disease with highly-quantitative sensitivity. 7th International Workshop on Advanced Materials Science and Nanotechnology. Ha Kong City, Vietnam, November 2014.

10. Natsume A., [招待講演] Epigenetic plasticity and mutational landscapes reveal intratumoral heterogeneity and clonal evolutions in gliomas, 3rd Cancer Stem Cell Symposium, Cleveland, USA, November 2014.
11. Iwata H., [招待講演] Cells patterned on polylactic acid through surface tethered oligonucleotides. The 3rd International Symposium of Materials on Regenerative Medicine, Taoyuan, Taiwan, August 2014.
12. Yui N., [招待講演] Designing cytotocleavable polyrotaxanes as a vehicle for molecular logistics of biomacromolecular delivery into target cells. The 6th Forum on New Materials, Montecatini Terme, Italy, June 2014.
13. Fukuda N., [招待講演] Real-time imaging of single sarcomeres in the mouse heart in vivo. International Symposium on Nanomedicine Molecular Science, Nagoya Japan, January 2014.
14. Yui N., [招待講演] Hydrated molecular mobility at supramolecular surfaces dominates the fate of cellular adhesion. International Symposium of Catalysis Research Center (CRC), Sapporo, Japan, February 2013.
15. Higuchi H., [招待講演] Single molecule biophysics toward in vivo. The 4th Taiwan-Japan Symposium on Nanomedicine. Taipei, Taiwan, January 2013.
16. Maruyama A., [基調講演] Novel thermo-responsive polymers for biomedical application. 2nd International Conference on Biomaterials Science in Tsukuba (ICBS2013), Tsukuba, Japan, March 2013.

情報提供

【研究領域のホームページ】 (URL: <http://www.tmd.ac.jp/nanomedicine/>) を、本新学術領域研究採択と同時に立ち上げ、研究領域の理念、研究領域の構成メンバー、基盤研究成果などを公開し、公募研究班への応募に便宜を図るとともに、班員が相互に情報を共有できるようにした。特に、各年度の研究報告書は WEB よりダウンロードできるようにしている。また、平成 24 年度からは、公募研究班員も加え、研究紹介をしている。トピックスやイベント情報などの提供により、情報交換ができる場として利用している。

研究領域が主催した公開シンポジウム (計 12 回)

1. 第 1 回公開シンポジウム (2011 年 9 月 : 参加者 150 名) (東京)
2. 第 2 回公開シンポジウム (第 3 回日-台ナノメディシン国際シンポジウム) (2012 年 2 月 : 参加者 70 名 : 日本側参加者は、計画研究班から 5 名、台湾側からの発表者は 10 名) (京都)
3. 第 3 回公開シンポジウム (新学術領域研究合同公開シンポジウム/4 研究領域) (2012 年 7 月 : 参加者 80 名 : 招待講演 5 名) (東京)
4. 第 4 回公開シンポジウム (第 1 回国際会議) (細胞内の分子世界を探る : 化学・物理・生物学の統合による医療革命を目指して) (2013 年 3 月 : 参加者 75 名 : 招待講演 5 名) (神戸)
5. 第 5 回公開シンポジウム (第 2 回国際会議) (2013 年 10 月 : 参加者 60 名) (東京)
6. 第 6 回公開シンポジウム (第 3 回国際会議) (2014 年 1 月 : 参加者 75 名 : 基調講演 5 名、招待講演 10 名) (名古屋)
7. 第 7 回公開シンポジウム (革新的分子イメージングで拓く医学新領域) (2014 年 4 月 : 参加者 50 名) (東京工業大学)
8. 第 8 回公開シンポジウム (第 2 回日中ナノメディシンシンポジウム) (2014 年 5 月 : 参加者 44 名) (広島)
9. 第 9 回公開シンポジウム (細胞内環境の理解と制御) (2015 年 7 月 : 参加者 65 名 : 招待講演者 5 名) (東京)
10. 第 10 回公開シンポジウム (Toward Medical Biophysics-ナノメディシン分子科学の新展開) (2015 年 11 月 : 参加者 120 名 : 基調講演 2 名、招待講演 4 名) (東京)
11. 環太平洋国際化学会議 (International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PacifChem2015) : 総参加者数 20,000 名) にて Symposium on Nanomaterials and Nanomedicine を開催 (2015 年 12 月 : ホノルル)

12. 第10回世界バイオマテリアル会議 (World Biomaterials Congress (WBC2016) : 総参加者数 4,000 名) にて Symposium on Intracellularly Acting Nano-structures Biomaterials を開催 (2016 年 5 月 : モントリオール)

ナノメディシン分子科学 (NMMS) セミナー (計 25 回)

ナノメディシン分子科学の関連領域で主題を限定し、関連分野の研究者を招待して比較的小規模な公開討論会ナノメディシン分子科学研究 (NMMS) セミナーを企画、実施した。

ナノメディシン分子科学若手の会 (計 5 回)

1. 第1回若手シンポジウム (名古屋) 講師 : 原田敦史 (大阪府立大学)、岩崎泰彦 (関西大学)、加藤功一 (広島大学) 参加者 18 名 2012 年 9 月 21-22 日
2. 第2回若手シンポジウム (京都) 講師 : 秋吉一成 (京都大学) 参加者 22 名 2013 年 5 月 31-6 月 1 日
3. 第3回若手シンポジウム (東京) 講師 : 松元 亮 (東京医科歯科大学) 参加者 15 名 2013 年 10 月 8-9 日
4. 第4回若手シンポジウム (東京) 講師 : 安田賢二 (東京医科歯科大学) 参加者 35 名 2015 年 1 月 24 日
5. 第5回若手シンポジウム (大阪) (2 新学術領域研究「ナノメディシン分子科学」と「超高速バイオアセンブラ」合同若手の会) 講師 : 大槻高史 (岡山大学)、安達泰治 (京都大学)、由井宏治 (東京理科大学) 参加者 33 名 2015 年 1 月 24 日

ナノメディシン分子科学ニュースレター (計 10 報)

研究領域の紹介、活動内容などを一般に紹介することを目的に発行し、公開に支障のない限り WEB サイトより自由にダウンロード可能として、情報の提供に便宜を図っている。

アウトリーチ活動 (計 131 件)

中高生や一般者へ向けて本学術領域の内容を紹介するアウトリーチ活動を、研究室見学、公開実験、市民公開シンポジウムへの情報提供などにより積極的に行った。

オープンキャンパスなどにおける中高生の研究室見学・公開実験及び研究領域の紹介、科学技術公開シンポジウムにおける先端研究の紹介、市民公開シンポジウム・ラジオによる研究領域の紹介および解説などにより、広くナノメディシン分子科学に関連した研究紹介、これを基盤とする未来型革新医療について解説を行った。また、企業と連携して関連装置を持ちこみ、ナノメディシン分子科学で得られた分子プローブと生体イメージング技術を、実際に診断、検査に関連する医学部病院関係者に向けて情報提供、デモンストレーションを行った。これらのアウトリーチ活動の総計は、131 回になる。

教科書編纂

1. 教科書となるように「ナノメディシンの分子科学」を講談社サイエンティフィックから平成 28 年秋をめどに刊行予定。現在、編集作業中であり、全 3 章 14 節にわたる基礎編と最新のトピックスとの組み合わせにて解説している。
 2. 国際学術雑誌の Science and Technology of Advanced Materials (Impact Factor: 3.513) に Focusing Issue として “Nanomedicine Molecular Science in Japan” を刊行している。
-

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

従来提唱されてきた“ナノテクノロジーの医療応用”という観点では、これまでのドラッグデリバリーシステム(DDS)やイメージングデバイスのように、小さいものを単に利用するということから抜け出せない。すなわち、現象論を中心とした研究は可能であるが、その生体现象の本質となる分子反応の化学的、物理的な解釈には到底たどり着くことができない。ナノ＝分子、原子の振る舞いと、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として考案した。細胞内での重要な化学反応を司るタンパク質や遺伝子などの分子から、細胞間コミュニケーションが存在する組織に至る科学プロセスに中心となる細胞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実行した。

ここでは、(1)ナノメディシンの分子科学、(2)ナノメディシンのための分子科学、および(3)ナノメディシンを用いた分子科学の3分野について関連している。各分野の殻を破り、互いに混ざりあい、融合することが真の新学術創成につながる。研究分野(1)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や電子状態の解釈で理解し、これを研究分野(2)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)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、病態を解釈し、さらに分子創薬に結実させる。これは、自らの専門から飛び出して、一、二歩先に行うことを意味し、これまでの日本の縦割り分野での教育・研究システムで育ってきた研究者にとっても極めて大きな挑戦である。各課題研究者が、互いに協力しあい既存の学術分野にとらわれずに研究を進める必要があるような課題を挑戦的に掲げている。

各研究項目内では、それぞれの課題に従って研究を実施するが、各研究での実験技術、研究成果は、研究課題において相互で利用可能なものであり、研究領域全体での情報発信と交換を積極的に実施し、これらを効率的に集積することで研究項目内での新たな学術領域の創出を目指した。公募研究の公募では、領域構築に必要な課題を抽出しつつ30歳代～40歳代前半の若手研究者を中心に採択した。さらに、全体班会議、若手研究会を実施し、同時に項目の壁を越えた実験技術の供与及び研究結果の開示行い、有機的に連携した若手研究者ネットワークを構築した。最終的には、各研究項目並びに各計画研究班の研究者が境界を乗り越えて、融合を進めることで、新たな学術領域をまとめた。そのためには、総括班の役割が重要であり、各研究課題が孤立あるいは拡散することのないよう調整するとともに、融合できるネットワーク作りを強く支援することに注力を注いだ。また、研究期間の後半において公募研究班に採択できなかった研究者は班友として研究組織に取り込み、全体会議参加旅費などの支援など研究継続の便宜を図った。

計画研究班には医学臨床系の研究者も複数含まれている。研究文化の異なる領域を融合することは、本新学術領域研究の大きな点と捕らえており、全体会議において議論をするほかに、工学系との情報の橋かけをする観点から、総括班経費にてこれをになう人材を確保し、情報の流れを円滑にすることで、本新学術領域で得られる研究成果の医学応用の促進を図った。その結果、新しい臨床検査基準となる分子解析、細胞解析システムの基盤を築くことに成功してきている。

ナノメディシン分子科学

細胞系での分子反応・応答を分子構造、電子構造の観点から理解と考察し、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できる“ナノメディシン分子科学”を創成する。

協同研究による情報と
技術のスムーズな流れ



A03班

ナノメディシンを用いた分子科学:(キ)~(ケ)
細胞内分子反応パラメーターに基づき病態を理解し、治療のための分子構造を考察する。
分子多点相互作用による細胞機能の制御
がん転移の分子機構解明と治療法の開拓
がん幹細胞系分子解析に基づく細胞標的分子創製

A02班

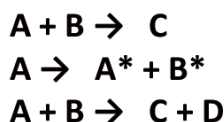
ナノメディシンのための分子科学:(エ)~(カ)
細胞内への物質輸送や探針による直接観察より、分子拡散係数や分子結合定数などのパラメーターの理解と考察をする。
細胞内の物質輸送、分子クラウディング効果の分子論的考察
細胞内分子の直接反応解析、反応に与える因子の解明
細胞内環境での分子反応性、分子複合体の熱力学的解析

分子情報の応用



分子情報の導出

細胞内分子反応



細胞系



分子情報基盤の理解

A01班

ナノメディシンの分子科学:(ア)~(ウ)
細胞内での分子反応およびその状態を分子構造や電子構造と相関させ理解し、反応パラメーターとして考察する。
分子ダイナミクス解析による細胞や組織のレオロジー的評価
In vivoでの細胞内分子・イオン反応の解析と病態と関連解明
細胞内での協同的分子間相互作用と反応の解析

総括班

普遍的ナノメディシン分子科学原理の探索と一般理論の構築、
若手・公募研究者の支援、成果発表会・国際シンポジウム開催、
ナノメディシン分子科学若手研究会の設立、試料・実験技術、評価・解析法の共通化

“ナノメディシン分子科学”の創成により、細胞内反応の化学、物理学パラメーターを基盤とする、生命反応の理解、病態理解の科学的根拠、医薬品や医療デバイス創製のための設計指針の共通化に結実させ、超高齢社会に対応する、安全・安心、高効率医療の発展に大きな貢献をする。

公募研究班は、申請時に予定していた件数を超え、研究期間全体でのべ39件の採択に至った。これらについては、計画研究の至らない分野を補強する、ナノメディシン分子科学の領域全体を拡張する、また、研究領域内の融合を促進し、新しい研究の芽を創出するとの観点から、あえて計画研究班のカテゴリー内に取り入れることなく、全体に配置し、自由な展開を促すこととした。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

(1) 研究領域の人的交流、情報交換に関わる経費

領域メンバーの交流の活性化を鑑み、総括班会議において、全体会議、国際会議、若手研究会シンポジウムなどの開催に伴う会議費、講師旅費支援に関連する議論を進めて、これらの決定を実施した。

(2) 共通研究設備の購入・設置・整備および利用促進のための旅費・滞在費の支援

東京大学に細胞内イメージングに欠かすことができない共焦点レーザー顕微鏡システムを共同利用設備として購入・設置した。さらに周辺に既存の細胞用機器・設備を配置する事で、利便性を高め、研究者が評価試料を持参するだけで、基本的な測定ができるように整備した。共同利用設備の管理をするために、東京大学大学院博士課程学生をリサーチアシスタント(RA)として雇用し、また実験準備などを担当させ、使用を望む研究者の補助をすることで技術の習得も促した。共同利用設備での物品費に関しては、その一部を総括班経費で負担し、予め試薬調製をするなど準備の煩雑さの軽減と測定時間の短縮を図った。さらに、利用を希望する研究者の旅費・滞在費に関してその一部を総括班経費として負担する事で、共同利用設備の使用を促進した。

(3) 共通実験用細胞試料の提供を目指したプロトコルの作製と規格化に関わる経費

細胞試料は同じ細胞腫によっても株化や培養法によって大きく異なる可能性がある。したがって、研究領域に均質で基本となる細胞ソースを提供する事は重要である。総括班の役割の一つとして、基本となる数種類の細胞種を同じ状態で提供する事を目的として、共通実験用細胞試料の提供を目指したプロトコルの作製と規格化について検討する研究員を雇用し、この業務を行なってきた。さらに、平成 25 年度からは、研究領域での成果を基礎段階から臨床応用に展開する事を目指した活動として、名古屋大学医学部に研究補助者を雇用し、細胞内分子反応と疾患原因との関連、細胞周囲環境の制御による疾患原因の解明、疾患発現機構の分子理解などについて検討した。この情報は研究領域全体で共有し、細胞内分子反応解明から新治療法の開拓あるいは医療デバイス創製にいたる本新学術領域を出発点とした最終目標を達成できるようにした。

(4) 若手研究者間の連携・共同研究打ち合わせに関して旅費支援

研究領域の若手研究者の共同研究を促進するために、若手研究者間の連携・共同研究打ち合わせに関して旅費支援をした。このシステムは予算の限りがあるができるだけ効果的かつ簡便に利用できるように、若手研究者から直接研究領域代表に、研究打ち合わせ内容と旅費支給に関わる日程を申請してもらい、それを精査・判断し、正当と認められたものは速やかに処理するなど時間的な遅延を設けないようにした。

(5) サイトビジットによる研究内容の確認と議論に関わる経費

研究領域代表が研究者の機関に赴き、研究の実現場にて直接内容について議論するサイトビジットシステムを導入した。平成 23 年度～27 年度にかけて九州大学、名古屋大学、東北大学、大阪大学、関西大学、京都大学、北陸科学技術先端大学院大学、東京医科歯科大学、甲南大学、富山大学、広島大学など、のべ 36 研究機関、関連施設へのサイトビジットを行なった。やはり研究現場を訪問し、時間をかけて実際に研究手法や環境を把握する事は、得られる情報量も多く、領域研究全体を把握し適切な情報を提供する上で極めて重要かつ効果的であった。

(6) 関連学会との共催シンポジウムの開催に伴う会議費、講師旅費支援

新学術領域を発展させ、さらに拡張するためにも関連学会との連携は極めて重要である。そのために、関連学会との共催にてシンポジウムを開催し、その際の経費の一部を支援した。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
23	高速原子間力顕微鏡	生体分子計測研究所・MODEL KYS-01S	1	19,000,000	19,000,000	東京工業大学
23	分子間相互作用解析装置	Biacore X100 Plus Package・GE ヘルスケア社	1	16,955,000	16,955,000	東京医科歯科大学
23	共焦点ユニット	横河・CSUX-1	1	10,227,000	10,227,000	東北大学
23	横河電気 (株) 製・2波長観察システム	CSUX1-M1-TJ001BC 488/561-PYTJ001	1	9,975,000	9,975,000	東京慈恵会医科大学
24	共焦点レーザー顕微鏡システム	オリンパス・FV-1000-ISP	1	17,955,000	17,955,000	東京大学
24	原子間力顕微鏡システム	JPK・Nanowizard3	1	16,275,000	16,275,000	大阪大学
24	全反射蛍光顕微鏡システム	オリンパス・IX81ZDC2-TIR	1	10,999,800	10,999,800	東京大学
25	高分解能 X 線マイクロ CT	SKYSCAN 1176E 付属品一式	1	11,991,000	11,991,000	東北大学
25	高分解能 X 線マイクロ CT スキャンユニット一式	ブルカーマイクロ CT 社・SKYSCAN 1176E 付属品一式	1	10,494,750	10,494,750	東北大学
25	フローサイトメーターシステム	メルク・guava easyCyte8	1	4,956,000	4,956,000	東京工業大学
25	sCMOS カメラ一式	Andor・ZYLA 4.2 10L	1	4,578,000	4,578,000	東京工業大学
26	実験動物用圧-容積 (P-V) 計測カテーテルシステム	FTH-1212B-3518	1	4,563,540	4,563,540	東京慈恵会医科大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成 23 年度】

・旅費

学会参加費	2,604 (千円)	研究成果の発表及び資料収集のため
研究打ち合わせ	868 (千円)	全体会議・公開シンポジウムに出席するため

・人件費・謝金

研究員雇用費	4,728 (千円)	計画研究を遂行するために、専任の研究員を雇用したため
研究補助・アルバイト代	146 (千円)	資料整理、実験準備、会議準備のため

・その他

会議費用	3,270 (千円)	研究打ち合わせ会議開催のため
装置維持管理	1,962 (千円)	領域研究に関する測定機器の調整・管理のため
英文校正	1,308 (千円)	学術論文及びホームページ等の英文を校正するため

【平成 24 年度】

・旅費

学会参加費	8,464 (千円)	研究成果の発表及び資料収集のため
研究打ち合わせ	2,821 (千円)	全体会議・公開シンポジウムに出席するため

・人件費・謝金

研究員雇用費	34,250 (千円)	計画研究を遂行するために、専任の研究員を雇用したため
研究補助・アルバイト代	1,059 (千円)	資料整理、実験準備、会議準備のため

・その他

会議費用	2,552 (千円)	研究打ち合わせ会議開催のため
装置維持管理	1,531 (千円)	領域研究に関する測定機器の調整・管理のため
英文校正	1,021 (千円)	学術論文及びホームページ等の英文を校正するため

【平成 25 年度】

・旅費

学会参加費	6,089 (千円)	研究成果の発表及び資料収集のため
研究打ち合わせ	2,030 (千円)	全体会議・公開シンポジウムに出席するため

・人件費・謝金

研究員雇用費	33,226 (千円)	計画研究を遂行するために、専任の研究員を雇用したため
研究補助・アルバイト代	1,028 (千円)	資料整理、実験準備、会議準備のため

・その他

会議費用	4,621 (千円)	研究打ち合わせ会議開催のため
装置維持管理	2,773 (千円)	領域研究に関する測定機器の調整・管理のため
英文校正	555 (千円)	学術論文及びホームページ等の英文を校正するため

【平成 26 年度】

・旅費

学会参加費	7,845 (千円)	研究成果の発表及び資料収集のため
-------	------------	------------------

研究打ち合わせ	2,615 (千円)	全体会議・公開シンポジウムに出席するため
・人件費・謝金		
研究員雇用費	30,624 (千円)	計画研究を遂行するために、専任の研究員を雇用したため
研究補助・アルバイト代	947 (千円)	資料整理、実験準備、会議準備のため
・その他		
会議費用	4,089 (千円)	研究打ち合わせ会議開催のため
装置維持管理	2,453 (千円)	領域研究に関する測定機器の調整・管理のため
英文校正	1,636 (千円)	学術論文及びホームページ等の英文を校正するため
【平成 27 年度】		
・旅費		
学会参加費	8,129 (千円)	研究成果の発表及び資料収集のため
研究打ち合わせ	2,710 (千円)	全体会議・公開シンポジウムに出席するため
・人件費・謝金		
研究員雇用費	22,114 (千円)	計画研究を遂行するために、専任の研究員を雇用したため
研究補助・アルバイト代	684 (千円)	資料整理、実験準備、会議準備のため
・その他		
会議費用	3,414 (千円)	研究打ち合わせ会議開催のため
装置維持管理	2,048 (千円)	領域研究に関する測定機器の調整・管理のため
英文校正	1,365 (千円)	学術論文及びホームページ等の英文を校正するため

(3) 最終年度（平成 27 年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

計画研究 A01 班 樋口秀男（東京大学）

iPS 細胞の作製とイメージング：ヒト iPS 細胞から分化された細胞群はすでに臨床応用が進んでいるものの、個体内での分化した細胞の様子をイメージングした研究はほとんどなされていない。そこで、ヒト iPS 細胞から心筋に分化した細胞がマウス内でどのように生着し機能をしているかを低侵襲で観察できる系を確立する。ヒト iPS 細胞はすでに東京大学医科学研究所より譲渡され、心筋へ分化することはすでに確認をした。この段階までに時間がとられたが、研究期間を延長し、次の段階として、マウス内に iPS 細胞を接種した後の様子を観察するために、分化心筋に mCherry-Tubulin のトランスフェクションを行う。もし、トランスフェクションが困難な場合には、SiR-actin や SiR-tubulin を用いて、細胞の蛍光染色を試みる。蛍光を発する分化心筋細胞をマウスの耳に打ち、マウスにガラス窓をはめて、心筋がマウス内で生着する過程や収縮機能を観察できる実験系を確立する。

筋肉細胞の振動収縮研究：心筋と骨格筋は、横紋構造を持つ点やタンパク質の種類などの多くの共通点を持ちながら、様々な機能的相違がある。幼若心筋細胞を 40℃程度に温めると、 $[Ca^{2+}]$ に依存しない振動運動が起こる。この振動運動の詳細を調べるとともに、振動運動が起こるメカニズムを化学力学反応速度論的解析から明らかにする。さらに、骨格筋にも振動現象が観られないかを調べるために、分子研究で得られた結果に基づく反応の分子シミュレーションを行い、心臓の振動の起源を探る。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

生物物理学は、生命科学全般の基礎的分野と位置付けられ、分子構造や分子機能の解明に力点が置かれている。生物物理学と医学との関連した研究分野は精製した分子機能や分子構造などの分野が主であったが、ここ 10 年ほどの間に培養細胞研究分野が急速に増えている。しかしながら、哺乳類の個体そのものを扱うことはほとんどなかった。したがって、本新学術領域で行われた哺乳類個体の光学及び X 線イメージングを用いた免疫細胞・がん細胞・心臓の個体内研究は、生物物理学の新しい分野を開拓するものであった。個体内の組織機能を理解するために、筋肉や心筋など分子数の多い組織に対して分子データに基づき計算機シミュレーションができるようになり、生物物理学での分子中心の研究から細胞・組織への流れを作る効果があった。今後、本新学術領域を起爆剤として、医療を意識した個体・組織の生物物理学の学問分野が創成されると期待される。

また、製剤学の分野では、所定の患部組織に安全に薬剤を送達する、いわゆる DDS 技術が求められてきている。これは、これからの高齢社会での医療には不可欠である。DDS 技術の革新には、個体レベル、組織レベルのみならず細胞レベル、オルガネラレベルでの医薬の動態を制御する手法が必要となる。したがって、様々な化学反応をそれぞれの階層で理解することが、システム設計上欠かせない。一方で、高分子微粒子、高分子ミセルなど nm オーダーの粒子キャリアーが、特異な機能を示しが組織などへの効果的な薬物送達を実現されてきた。これらナノ粒子キャリアーの特異性の理解とさらなる機能化には、ナノ粒子が組織、細胞さらに細胞内においてどのように振る舞うか、どのように認識されるかを知る必要がある。本新学術領域では、このような課題に対して、多くの知見が提供された。たとえば、ナノ粒子の組織移行性、細胞内移行性の制御に関する知見は、今後医薬として益々期待の高まる高分子医薬の実現性を高めるとともに、高度なイメージング・診断にも活用され、より安心で安全な医療に貢献すると確信できる。

近年、新しい材料創製につながるとして特に活発になってきている超分子科学は、もとより生体の巧妙な分子構造骨格を形成する種々の分子間力の操作によって多彩な分子集合体を創製してきた学問領域である。たとえば、歴史的には抗原と抗体の結合を模した鍵と鍵穴の関係性を有する分子の組み合わせなどが永らく研究対象であった。本新学術領域によって、細胞膜外部からの細胞と分子の相互作用のみならず細胞内取り込み、取り込み後の細胞内リソソームでの化学反応、リソソーム脱出後の細胞質内あるいは核膜との相互作用による化学反応など、細胞機能を操作改変するための分子科学的アプローチおよびその定量的取扱について明確な研究指針と具体的な研究展開を示すことに成功した。このことは、今後の超分子科学の生物医学領域に直結した研究としてインパクトある方向性を指し示すことに大きく寄与し、超分子科学研究の課題としての化学反応場に細胞内を想定した新たな学問分野を開拓するものと考えられる。

医学の生命科学領域では、疾患のメカニズムを核酸やタンパク質の分子レベルで語ることが最終目標の 1 つとされている。これらの分子はナノスケールの物質であり、疾患に関連した分子の局在、量、挙動を理解するうえで、ナノマテリアルの応用は大きな成果を生み出している。しかし、疾患関連分子の集団としての解明が進んでもその理解には限界がある。よって「1 分子」や「分子パラメーター」をキーワードとして、本新学術領域が進めてきたナノメディシン研究は、これまでの分子メカニズムの概念の壁を越え、新たな世界を拓く研究であり、ナノ医学へのインパクトは極めて大きい。さらに、医療に直結する様々な医療デバイスの創出に欠かせないバイオマテリアル科学においても、細胞環境における化学反応を、明確にすることで安全性の担保や医療機能性の向上につながると考えられる。特に、動物実験が禁止の方向に世界は動いており、これに変わる安全性評価方の開拓が急務である。その観点から、本新学術領域での成果が極めて重要な位置付けであることは言うまでもない。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

1) 若手研究者の積極的な採択と参画促進

採択時、計画研究班において 40 歳代前半の若手を研究代表とし(3 名/9 名)、新学術領域研究の発展・展開・継続を担う役割とした。その後、順調に各大学で昇任されている。公募研究として、領域構築に必要な課題を抽出しつつ 30 歳代～40 歳代前半の若手研究者を中心とした採択を実施した。結果として、研究期間前半ではこの年齢範囲の研究者数が 18 名/22 名となり、さらに各計画研究班の分担研究者も含めると、33 名であった。研究期間後半の公募研究においても若手中心に採択を進め、研究期間終了後の研究継続の礎とすることを考慮した。これを契機に、計画研究班員あるいは公募研究班であった若手研究者が、昇任、もしくは異動により研究継続できる環境が得たとともに、今後の教育にも関われる環境となっている。

2) 若手研究会の設立とシンポジウムの実施への支援

40 歳未満の若手研究者を中心にナノメディシン分子科学若手研究会を設立し、このメンバーが主体的に企画するシンポジウムでの経費を支援した。特に、宿泊を共にし、十分に時間をとることで密度の高い議論ができるようにした。さらに研究期間の後半においては、全体会議も年間 1 度は宿泊をして実施し、(平成 27 年 3 月 (松島)、平成 28 年 3 月 (湯河原))、若手研究者がゆっくりと議論できる機会とした。

3) 若手研究者研究交流に対する費用の支援

若手研究者間において共同研究に関わる情報交換を積極的に支援するために、総括班経費にて旅費、滞在費などの費用支援を行った。総括班経費において購入した新規共通設備および既存の設備を若手研究者に解放し、実験にかかわる物品費負担をなくした。これにより、研究期間内にのべ 8 回、うち 3 回は、共通実験設備のある機関に 1 週間～10 日間程度滞在し集中的にデータを取得することができ、研究遂行の促進効果が得られた。その結果、学術論文の採択にも至っている。

11. 総括班評価者による評価（2 ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

柳田敏雄（大阪大学・教授）

第3回ナノメディシン分子科学国際シンポジウム基調講演者

ナノテクノロジーの原点は、ファイマンが1959年に行った「ナノ領域には、多くの興味深いことがある」と題した講演が出发点と言われている。その講演で、高密度化した演算回路、小さな物質を観測する原子顕微鏡、望みのまま原子を配列することが提案された。その後ナノテクノロジーは多くの学問領域との融合し、2000年前後から、医学・医療分野と結びついたナノメディシンが登場した。ナノメディシンは若い学問領域であることから、さまざまな分野がこの領域との融合を模索してきた。今回の新学術領域研究のようにナノメディシンを分子科学の立場で捉えた大きなグループ研究はこれまでにみあたらない。近年の医学が分子の理解を目指すことから分子科学との相性はよいと考える。

本新学術領域領域の主な成果として、マウス内を非侵襲高時空間分解でイメージングする方法の開発と高反応速度の発見、心臓の微細構造を初めて観察するなど、医療に向けて進歩が認められた。イメージング技術ががん診断に応用する研究の実用化はすぐそこまで来ている。ポリロタキサンを骨再生に応用するユニークな研究や、ポリマーナノ粒子に薬物を閉じ込め細胞内に導入するための分子の探索に関連する新しい方法、ポリマー分子集合体を用いた核酸検出など化学系ならではの新物質創製の研究は目を引いた。細胞接着の力学測定やDNAを細胞間結合に利用した組織構築などは、臨床利用できる人工臓器、組織再生臓器の創出に基盤分子パラメーターを提供でき、その実現に近づきつつある。臨床サイドからの、グリオーマ関連の研究は世界的な評価を得ている。若手による細胞内mRNAの1分子イメージングと反応速度計測は、独創的研究である。領域代表者は、研究の方向性への強いリーダーシップを発揮しただけでなく、自由な研究の交流の雰囲気を作り、多くの共同研究成果が上がったことも新学術領域研究の重要な成果である。

本領域は、ナノメディシンが分子科学と融合できることを示したしただけであるから、当初の目的を達成したと考える。今後この領域で得られた成果を応用する方向に発展させるだけでなく、深く理解するに基礎的な研究への両面での発展を期待するものである。

片岡一則（東京大学・教授）

第1回全体会議・公開シンポジウム出席、第2回ナノメディシン分子科学国際シンポジウム基調講演者、協賛国際シンポジウム基調講演者(10th World Biomaterials Congress : New Frontiers Symposium on intracellularly acting nano-structured biomaterials)

高齢社会に対応した先進医療を展開する必要性から、薬物や遺伝子の体内分布を時間的・空間的に正確に制御することによって、「必要な時に、必要な部位で、必要な診断・治療」を最小限の副作用で達成する「ナノメディシン」に対する期待が高い。この目的を達成するためには、ナノスケールで精密設計された高機能化薬剤・遺伝子運搬体(ナノキャリアー)の開発が最重要ともいえる課題である。一方、ナノ治療とともに、体内に潜むがん細胞を的確に検出し、がんの早期発見を可能とするイメージング技術も、装置的な発展が進み、従来の医師の経験に基づく診断から、装置解析を適用する確かつ効率的な診断へと変化してきている。イメージング技術に関しては、生体内において空間的に異常部位を検知する解剖学的イメージング(anatomical imaging)のみならず、体内の特定部位にお

ける何らかの分子レベルでの変化を時系列的に検出する機能的イメージング(functional imaging)も不可欠である。生体内(*in vivo*)のナノ診断・ナノ治療は「ナノメディシン」のまさに、根幹をなすものであり、わが国を含めて各国で重要性が叫ばれており、その開発に大きな期待がかけられていることは事実である。ナノメディシン分野に関連する社会的・医学的要求を的確に捉え、国内外の研究動向を着実に理解しながら*in vivo*ナノ診断・ナノ治療を実現することが強く求められている。その基盤として、生体とのインターフェイスをナノレベルまで掘り下げて理解し、その本質を解明しようとするナノメディシン分子科学の創成には大きな期待を寄せている。

本新学術領域では総括班を中心に、細胞あるいはその周辺環境を研究対象とし、工学、理学、医学分野の計画研究者が集い、これまでにない広い領域の議論ができる組織化された場が提供されている。また、多くの新進気鋭の若手研究者を公募研究班として採択して、まさに新学術領域の創成が期待できるとともに、これに基づいた新しい視点の医学、薬学、産業を創出できると確信している。わが国のオリジナル研究であるiPS細胞の応用が始まろうとしてきているが、この細胞ソースの作製を、さらに効率を高め、細胞分化誘導を安全に行えるようにし、医療応用、薬物評価利用するためにも、工学的視点から細胞応答をパラメーターにより理解することを目指すナノメディシン分子科学の先進性、重要性は明確であると評価できる。

神原秀記（日立製作所・フェロー）

第2回全体会議および新学術領域研究4領域合同公開シンポジウム出席

本新学術領域は発展しつつある生命科学および医療分野において、ナノテクノロジーを活用しつつ分子レベルで細胞環境での種々反応を理解し、医療などの分野に活用しようという意欲的なものである。細胞環境は通常的环境と異なるためにその状態を把握するには様々なツールが必要となる。ここではそれらツールの開発とその応用、さらに、細胞環境の人工的な創出などを幅広い分野の研究者が集まって、また、国際会議などを開催して国外の研究者をも巻き込みながら進めたことに大きな意義がある。

このような新しい分野創生では新たなツール開発がキーであるが、細胞の内部をモニターするためのツールとして1分子mRNAイメージング、蛍光寿命による分子形態モニタリング、心筋などを題材として分子運動の詳細解析技術、ポリマーを用いた細胞内反応解析技術など多くの成果が得られている。また、細胞関連研究およびその活用では細胞内に種々物質を輸送したり、内部環境を模擬して細胞内分子の反応を検討したりすることが重要となるが、MPCポリマー、エンドソームなどを用いて必要分子を細胞内に導入する方法、さらに光増感反応を利用して導入された物質が細胞内に確実に放出されるための技術開発などは高く評価できる。これらツールの開発に加えて、医療分野の課題にも取り組み、がんを対象としたナノ粒子標識抗体を用いた精度の高い定量分析方法やストレス顆粒を解析して遺伝子発現を調節することでこれを制御するなど興味深い結果が得られてきている。これら学術的な成果に加えて、国際会議、若手交流、異分野共同研究などを積極的に図りつつ、次世代を担う若手育成に努めた本領域の運営なども高く評価されるべきものである。

ナノテクノロジーを生命科学分野に活用しながら、細胞環境を分子レベルで解明して活用するという本学術領域領域の目指すところは今始まったところであり、ここで開発されたツールを活用しつつ幅広い応用が開けていくと期待している。