

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「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25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	3
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	5
3. 研究の進展状況	7
4. 若手研究者の育成に関する取組状況	10
5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	11
6. 総括班評価者による評価	12
7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	14
8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開發表等）	17
9. 今後の研究領域の推進方策	22
10. 組織変更等の大幅な計画変更がある場合は当該計画	24

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

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、これ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を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

統的の構築することで、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. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

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、研究組織間の連携状況について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。これでは、現象論を中心とした研究は可能であるが、その生体現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えたい。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。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分野について考える。既存の学術分野を集めることでは新学術領域はできない。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、二歩先にでることを意味し、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、これらの情報交換及び全体班会議を実施することで、研究項目内での新たな学術領域の創出を行う。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とした採択を目指した。さらに、全体班会議、若手研究会、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、有機的に連携したネットワークを構築していく。最終的には、各研究項目並びに各計画研究の研究者が境界を乗り越えて、融合を進めることで、新たな学術領域の創出を行う。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。また、有望分野及び公募研究については、研究機器の貸与、消耗品、旅費などの支援を行っていく。本領域の成果は未だ我が国では存在していない「ナノメディシンの基礎科学」として教科書にまとめる。これにより、本領域に参画している研究者の成熟とともに、本研究終了後においても、基盤となり人材が育成できる体制の構築が可能である。

ここで考える「ナノメディシン分子科学」における融合研究の具体例は以下の通りである。

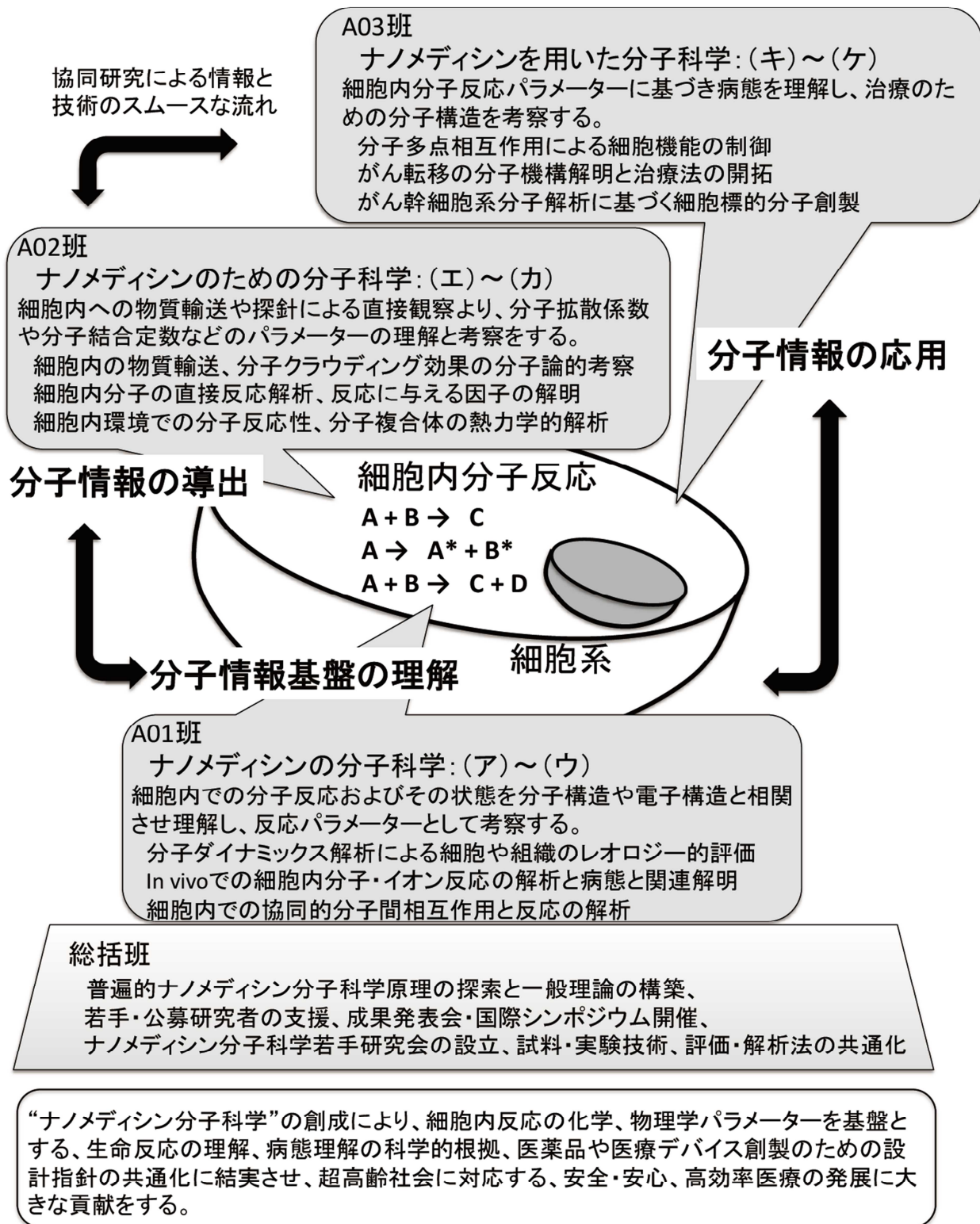
(1) ナノメディシンの分子科学：細胞、組織（血液、体液）のレオロジーと分子輸送との関連、分子反応動力学の細胞内観察と細胞応答現象解明、バイオ分子の運動に応答する分子ビーコンの創製と細胞の分化状態の規格化、新規細胞活性化アミノ酸配列の探索、細胞応答の分子論的解釈。

(2) ナノメディシンのための分子科学：ナノ探針による細胞内分子導入と遺伝欠損病治療法の開拓、ナノ粒子の細胞内移動プロセスの解明と細胞診断への展開、*in situ・in vivo* 核酸イメージングによる細胞機能発現の解明と機能分化調節、分子科学的な理解のよる iPS 細胞の効率的調製技術。

(3) ナノメディシンを用いた分子科学：細胞・組織の表面電気現象に基づく新機能誘導、ガン転移機構を利用するナノ構造上での細胞反応制御法の開拓、がん組織のリンパ節転移の解明より創発される新規薬物治療法の開拓、細胞から組織に至る分化プロセスの一分子論的追跡と理解。

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。



公募研究班は、申請時に予定していた10件の倍以上となる22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。

3. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究毎に整理する〕（3 ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか記述してください。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、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究毎に記述してください。

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 μm 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 $4 \cdot \text{m/sec}$ 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 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、 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 β -ガラクトシダーゼ ($\beta \cdot \text{gal}$) 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/ $\beta \cdot \text{gal}$) 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/ 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 1×10^4 分子/ μm^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)

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 檜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) “ナノメディシンを用いた分子科学”

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トリ細胞を脾臓表面に固定化した。両細胞機能を正常に維持したセトリ細胞固定化脾臓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、移植脾臓近傍にセトリ細胞が存在し、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脾臓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関連することを示し、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)

4. 若手研究者の育成に係る取組状況（１ページ程度）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

1) 若手研究者の積極的な採択と参画促進

計画研究班において、40 歳代前半の研究代表とし(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。さらに、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とした採択を目指した。結果として、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会議費を支援している。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薦めている（平成 24 年 9 月（名古屋）、平成 25 年 5 月（京都）、平成 25 年 10 月（東京：予定））。

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の実施を積極的に支援するために、これらに対して、総括班経費にて旅費、滞在費などの費用支援を行ってきている（平成 24 年度：1 件、平成 25 年度 4 件実施）。また、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すことを行っている。これにより、平成 24 年 9 月より平成 25 年 6 月までにのべ 4 回、うち 2 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ている。

5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

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総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

(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、これらの決定を行っている。

(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は、東京大学石原研究室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、担当させており、使用を望む研究者に対して負担の軽減を図っている。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バイオ関連試料を扱う上での煩雑さの軽減と測定時間の短縮を図っている。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できるようにしている。

(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を始めている。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する。

(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ている。これまで、3 件の対象があり（大槻-原田-中田（京都）、岩崎-由井（東京）、樋口（茅）-小暮（京都））、それぞれ共同研究の開始に至っている。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直ちに受理する事で時間的制約を設けないようにしている。

(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ている。平成 23 年度～25 年度にかけて、九州大学、名古屋大学、東北大学、関西大学、京都大学、東京医科歯科大学、甲南大学へのサイトビジットを行なっている。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重要である。

(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ている。

6. 総括班評価者による評価（2 ページ程度）

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。

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

最近、様々な分野において、高次な機能を持つユニットを原子・分子のサイズや精度で加工し、組み立て、形成する技術(ナノテクノロジー)が注目されている。とりわけ、先端医療の分野においては、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」に対する関心が高まってきている。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)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(ナノ診断)にも大きな期待が寄せられている。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、注目されている。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。まさに新学術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

ヒトゲノムの解読完了以来、生命科学および医療分野は目覚ましい発展を遂げてきた。これからの発展のキーとなるのはナノテクノロジーなど新たな技術を如何にライフサイエンスあるいは医療分野に持ち込むかである。分野が異なることによる障害を除くために、医工連携、あるいは医理工連携が各大学で活発に進められている。しかし今、大学の枠を超えて、国境を越えて連携して新たな課題に挑戦することが求められている。このような状況下で発足した本新学術領域は、種々大学や研究機関の研究者を糾合し、有機的な異分野研究者のつながりを作り、新たな課題に対処する共同研究の創設、新たな時代を切り開く若手人材の育成、および対象分野の学術レベルの飛躍的な向上を実現する上で重要である。

本新学術領域の組織構成は、第一班が量子ドットによるイメージングによる生物物理学の開拓、第二班が細胞工学的観点からの基礎データの採取とドラッグデリバリーや創薬関係の新技術の開発、第三班がこれらのデータや技術の医療応用の観点からの新分野開拓を目指す構成となっている。また公募研究班を設

置し、若手育成のほか、神経科学、核酸創薬や細胞核内反応など、少数であるが重要な先端的研究との情報交換や共同研究も図れる仕組みとなっており、上記目的に照らして良い組織構成になっていると言える。異分野間の交流を図るために国際シンポジウム、セミナー他領域との合同シンポジウムなども有効に活用している点は評価できる。発展しつつあるナノメディシンの領域にどのような新しい学術が創造されるのかと楽しみである。

若手人材の育成は、新学術領域設置の最大の使命の一つであるが、公募研究班での若手の優秀な研究者を積極的採用し、若手の会を創設している。年1～2回のシンポジウムを若手の自主性を重んじて開催し、異分野間の交流を通じて若い研究者を鍛え、将来我が国を背負って立つ人材の育成に取り組んでいるのは高く評価できる。

馬場嘉信（名古屋大学・教授）

第1回ナノメディシン分子科学若手研究会出席

ナノメディシンの研究領域は、ナノ治療、ナノ診断、分子イメージング、再生医療などの領域からなり、多くの優れた実用化研究開発が進んでいる。しかし、ナノメディシン領域の応用研究の進展の中で、分子科学に立脚したナノメディシンの基礎的な研究の重要性が高まっている。

そのような状況下、本領域は、細胞にフォーカスし、細胞環境での分子反応論の確立、細胞環境の理解、細胞内化学反応様式の理解を基本とする学術領域の研究を進めることで、ナノメディシン分子科学の基礎学理の確立とナノメディシン領域の応用の更なる発展を目指し、優れた研究成果をあげており、ナノメディシン領域の研究の進展に大きく貢献している点は高く評価できる。

本領域は、ナノメディシン分子科学の学理確立のために、計画研究班、公募研究班がバランス良く配置されているのみならず、総括班の活動により、共同研究設備の整備、共通細胞試料の提供など、共同研究を促進できる体制を整えている点は評価できる。さらに、多くの国際会議、若手研究会や関連学会との共催会議等を活発・積極的に組織しており、領域内での共同研究の促進、優れた若手研究者の育成と本領域の研究成果の社会発信について、極めて積極的に取り組んでいる点は高く評価できる。

今後、ナノメディシン分子科学の基礎学理の追求による、さらに優れた研究成果をあげられること、優れた若手研究者の更なる育成に期待している。

7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）〔研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理する〕

（3 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・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。

【A01 班:ナノメディシンの分子科学】

A01 班樋口は好中球に抗体－量子ドット複合体を特異的に結合することで血管中での動態観察に成功した。好中球は炎症組織において血管周囲への結合に続き、血管外に出て動き回っていた。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 $4\mu\text{m/s}$ 以上あり、従来報告例よりも 2～3 倍大きいこと発見した（Sci Rep 印刷中）。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（J Biomed Biotechnol, 313814, 2012）。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（図 1 参照）。A01 班由井は β -ガラクトシダーゼを導入したカチオン性修飾ポリロタキサン複合体を調製し、これが従来広く利用されているタンパク質導入試薬を凌駕する高い細胞内導入効率を示すことを明らかにした。また、細胞内酵素活性を評価した結果、この複合体の細胞内での高い酵素活性を確認した。

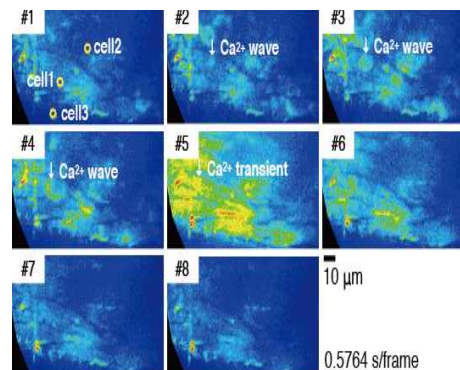


図 1. 心臓の表面から観察した心筋細胞内 Ca^{2+} 変化（フレーム 1～8）。矢印は細胞内の Ca^{2+}

細胞内での分子環境を明確に測定できる方法についての研究が進んでいる。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。プローブの拡散について蛍光相関分光法を用いることで、プローブの結合率、濃度、解離定数といった細胞内パラメーターを決定した。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（米国生物物理学会、米国物理協会 記者報道「Imaging of temperature distribution in a living cell」2013 年 2 月）。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（受賞：Best Poster Award, The 2012 Small Sciences Symposium-Frontiers in Nanomedicine-）。公募研究班小倉はフォトニック DNA プロセッサを用いた核酸機能の活性化制御に関して研究を進めてきており、蛍光分子のドナー・アクセプター間のエネルギー移動の制御に成功している（Appl Phys Express, 6, 015201, 2013）。

<領域内共同研究：A01 班由井-公募研究班岩崎>

岩崎と由井は細胞内恒常性を担っている脱リン酸化酵素に着目し、細胞内酵素反応の解析および酵素応答ツール設計について共同研究を実施してきた。岩崎が展開してきているリン酸エステルポリマーは脱リン酸化酵素により主鎖切断を惹起することができる。これを由井が展開してきているポリロタキサン分子の軸として使用した。その結果、リン酸エステルポリマーがシクロデキストリンとからなる擬ポリロタキサンを調製することに成功した。これは世界初の成果であり、脱リン酸化酵素に応答する新しい物質輸送デバイスや細胞反応解析プローブとしての利用が期待できる。

<領域内共同研究：公募研究班中林-公募研究班中田>

中林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（Int J Mol Sci 14, 1952, 2013）さらに、中田との共同研究により、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を開発した。

【A02 班：ナノメディシンのための分子科学】

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調製し、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。アルギニン(R)残基の多いペプチドの細胞膜透過機構は正電荷を有するR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R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(IFMBE Proceedings, 40, 262, 2013)。このナノ粒子を **A01 班樋口、公募研究班加地**に提供し、性能評価を行っている。また、領域外共同研究として東京女子医科大学岡野グループに提供し、細胞シート工学で細胞を積層する際の細胞識別が検討されている。

<領域内融合研究：A02 班三宅、A02 班丸山、A02 班石原、公募研究班樫田>

三宅は細胞内在性 mRNA を直接計測するために、微小探針の表面に核酸検出プローブであるモレキュラービーコン(MB)を修飾した微小探針を作成した。特に石原の開発した MPC ポリマーを表面修飾剤として利用し(Biosens Bioelectron, 15, 323, 2012)、樫田の設計した複数の蛍光色素を導入した MB および丸山の開発した核酸シャペロンの固定化を行った。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ることが直接検出によって明らかにした。

<領域内共同研究：A02 班丸山-公募研究班樫田>

樫田は MB の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 MB(ISMB)を設計した。ISMB は、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を可能とした。一方で、丸山はカチオン性くし型共重合体が核酸ハイブリッド形成を促進することを見出していた。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にした。

細胞内環境(分子クラウディング環境)の再現については**公募研究班加藤、公募研究班三好、公募研究班加地**らによりなされているが、特に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(J Am Chem Soc, 134, 20060, 2012, Chem Commun, 48, 6203, 2012)に成功した。さらに、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た、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、水の活量に留意した解析が必要であることを見いだした(Annual Review of Analytical Chemistry, in press)。

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ープ型ナノデバイス(**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)、**公募研究班原田**による細胞質の還元環境にตอบสนองして分子放出するナノカプセル(Biomat Sci, 1, 65, 2013)、**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(Peptide Sci, 100, 64, 2013、Acc Chem Res, 45, 1039, 2012)、**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(Anal Chem, 84, 7308, 2012)。**公募研究班中地**はタンパク質固定化基材を開発し、細胞内分子シグナル伝達の経時的な解析法を確立した(J Control Release, 168, 307, 2013)。

【A03 班：ナノメディシンを用いた分子科学】

A03 班岩田、公募研究班湊元は、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を行っている。岩田は独自に開発した改変技術を用いることで、免疫抑制能を有するセルトリ細胞を脾臓表面に固定化した。セルトリ細胞修飾脾臓を糖尿病マウスの肝臓に移植したところ、免疫抑制でき、組織移植のボトルネック解消に向けて道を開いた。湊元は細胞サイズの巨大リポソームに対しての組み替えバキュロウイルスとの膜融合方法を開発し、人工細胞膜系に膜受容体を再構成するパラメーターを見いだしている。(特許：診断用組換えプロテオリポソームの作製法)。このように細胞膜修飾技術、細胞環境再現技術に関する研究に進捗が見られている。

A03 班権田は、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おり、これらの分子パラメーターの導出はがん進行のメカニズム解明の鍵となる。下肢虚血モデルマウスの血管新生過程を VEGF と量子ドットの結合したプローブを用いて *in vivo* 解析を行った。その結果、従来、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(図得られた分子パラメーターは、がんの血管新生の理解や末梢患の治療法開発にも応用可能である。また、蛍光物質を大量化し、蛍光特性を数十倍向上させたシリカナノ粒子を用いて、がん組織中に存在する増殖関連因子(ER)の免疫組織染色を行果、従来の酵素を使った色素染色では検出できなかった低レ ER から高レベルの ER 発現まで幅広いレンジで定量化すること功した。これはがんの予後予測や抗がん剤の奏効性予測に利ことができる(Biochem Biophys Res Commun, 426, 409, 2012)。

A03 班夏目は、実際の患者から摘出した脳腫瘍検体を用い織・細胞を解析し、DNA メチル化値を解析した。MGMT 遺伝子、遺伝子のメチル化値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くなった。すなわち、脳腫瘍において MGMT 遺伝子、LINE-1 遺伝子のメチル化値は良く相関することを示した。悪性脳腫瘍における生存分析にて、従来の報告通り MGMT メチル化される検体では予後が良好であることが示され、LINE-1 の高メチル化群でも同様であった。これらの両因子と患者の年齢、性別、手術摘出度を含めた多変量解析にて LINE-1 の高メチル化は MGMT のメチル化と比較してより強く予後に相関していることを示した。この成果は、細胞内分子反応を直接病態の解析に応用できる例として重要である。

<領域内共同研究：A03 班権田-公募研究班上野>

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、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。(Nanomed Nanotech Biol Med, 8, 1081, 2012)

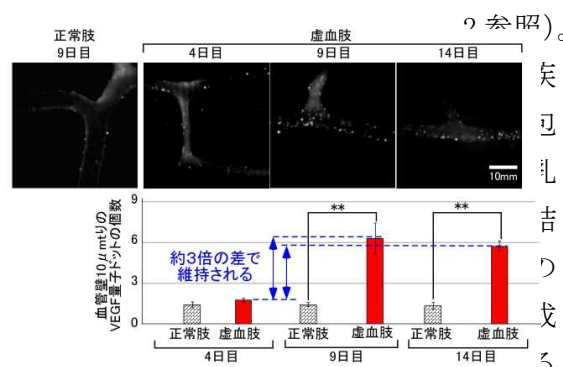


図2 虚血モデル処置の手術後に *in vivo* 計測した写真。VEGF-QDが結合したレセプターを解析すると、発現量の比が3倍に維持されたまま血管新生が生じることが認められた。

LINE-1

8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開發表等）（5 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（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。論文の場合、計画研究・公募研究毎に順に記載し、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。

また、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てきている。

	原著論文	総説・成書	学会活動（招待講演）		新聞発表	特許出願	受賞
			国内	国外			
計画研究班	73	21	16	12	5	3	4
公募研究班	23	16	5	9	1	3	10
合計	96	37	21	21	6	6	14

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]

1. Kikushima K, Kita S, *Higuchi H, A non-invasive imaging for the *in vivo* tracking of high-speed vesicle transport in mouse neutrophils. *Sci Rep* in press.
2. *Suzuki Y, Roy C N, Promjunyaku W, Hatakeyama H, Gonda K, Imamura J, Pillai B V, Ohuchi N, Kanzaki M, Higuchi H, Kaku M, Single quantum dot tracking reveals that an individual multivalent 2 HIV-1 Tat-protein transduction domain can activate machinery for 3 lateral transport and endocytosis. *Mol Cell Biol* in press. (共同研究)
3. Tamura A, *Yui N, A supramolecular endosomal escape approach for enhancing gene silencing of siRNA using acid-degradable cationic polyrotaxanes. *J Mater Chem B* in press.
4. Nagahama K, Aoki R, Saito T, Ouchi T, *Ohya Y, *Yui N, Enhanced stereocomplex formation of enantiomeric polylactides grafted on a polyrotaxane platform. *Polym Chem* **4**, 1769-1773 (2013)
5. Tamura A, *Yui N, Cellular internalization and gene silencing of siRNA polyplexes by cytotocleavable cationic polyrotaxanes with tailored rigid backbones. *Biomaterials* **34**, 2480-2491 (2013)
6. Yamada Y, Nomura T, *Harashima H, Yamashita A, *Yui N, Post-nuclear gene delivery events for transgene expression by biocleavable polyrotaxanes. *Biomaterials* **33**, 3952-3958 (2012)
7. Kobirumaki-Shimozawa F, Oyama K, Serizawa T, Mizuno A, Kagemoto T, Shimozawa T, Ishiwata S, Kurihara S, *Fukuda N, Sarcomere imaging by quantum dots for the study of cardiac muscle physiology. *J Biomed Biotechnol* **2012**, 313814 (2012)
8. Oyama K, Mizuno A, Shintani SA, Itoh H, Serizawa T, Fukuda N, Suzuki M, *Ishiwata S, Microscopic heat pulses induce contraction of cardiomyocytes without calcium transients. *Biochem Biophys Res Commun* **417**, 607-612 (2012)
9. Lin X, Nishio K, Konno T, *Ishihara K, The effect of the encapsulation of bacteria in redox phospholipid polymer hydrogels on electron transfer efficiency in living cell-based devices, *Biomaterials* **33**(33), 8221-8227 (2012) (共同研究)
10. Byambaa B, Konno T, *Ishihara K, Detachment of cells adhered on the photoreactive phospholipid polymer surface by photoirradiation and their functionality, *Colloid Surf B: Biointerfaces* **103**, 489-495 (2013) (共同研究)
11. Silberberg YR, Mieda S, Amemiya Y, Sato T, Kihara T, Nakamura N, Fukazawa K, Ishihara K, Miyake J, *Nakamura C, Evaluation of the actin cytoskeleton state using an antibody-functionalized nanoneedle and an AFM, *Biosens Bioelectron*, **40**, 3-9 (2013) (共同研究)

12. Aikawa T, Konno T, *Ishihara K, □ Phospholipid polymer hydrogel microsphere modulates the cell cycle profile of encapsulated cells, □ *Soft Matter* **9**, 4628-4634 (2013) (共同研究)
13. Oda H, Konno T, *Ishihara K, The use of the mechanical microenvironment of phospholipid polymer hydrogels to control cell behavior, *Biomaterials* **34**, 5891-5896 (2013) (共同研究)
14. Mieda S, Amemiya Y, Kihara T, Okada T, Sato T, Fukazawa K, Ishihara K, Nakamura N, Miyake J, *Nakamura C, Mechanical force-based probing of intracellular proteins from living cells using antibody-immobilized nanoneedles, *Biosens Bioelectron* **31**, 323-329 (2012) (共同研究)
15. Shimizu Y, *Kihara T, Haghparast SMA, Yuba S, Miyake J, Actin-based biomechanical features of suspended normal and cancer cells, *J Biosci Bioeng*, in press
16. Hakamada K, *Miyake J, Evaluation method for gene transfection by using the period of onset of gene expression and cell division, *J Biosci Bioeng* **113**, 124-127 (2012)
17. Silberberg YR, Mieda S, Amemiya Y, Sato T, Kihara T, Nakamura N, Fukazawa K, Ishihara K, Miyake J, *Nakamura C, Evaluation of the actin cytoskeleton state using an antibody-functionalized nanoneedle and an AFM, *Biosens Bioelectron* **40**, 3-9 (2013) (共同研究：学会賞受賞論文)
18. Shimada N, Nakayama M, Kano A, *Maruyama A, Design of UCST polymers for chilling capture of proteins, *Biomacromolecules*, in press
19. Kano A, Taniwaki Y, Nakamura I, Shimada N, Moriyama K, *Maruyama A, Tumor delivery of Photofrin® by PLL-g-PEG for photodynamic therapy, *J Controlled Rel* **167**, 315-321 (2013)
20. Du J, Wu L, Shimada N, Kano A, *Maruyama A, Polyelectrolyte-assisted transconformation of stem-loop DNA, *Chem Commun* **49**, 475-477 (2013)
21. Asanuma H, Osawa T, Kashida H, Fujii T, Liang X, Niwa K, Yoshida Y, Shimada N, *Maruyama A, A polycation-chaperoned in-stem molecular beacon system, *Chem Commun* **48**, 1760-1762, (2012) (共同研究)
22. Ueda Y, Fujita S, Nishigaki T, Arima Y, *Iwata H, Substrates for human pluripotent stem cell cultures in conditioned medium of mesenchymal stem cells. *J Biomater Sci Polym Edn* **23**(1-4), 153-65 (2012)
23. Sakurai K, Hoffecker IT, *Iwata H, Long term culture of cells patterned on glass via membrane-tethered oligonucleotides. *Biomaterials* **34**(2) 361-70 (2013)
24. *Gonda K, Miyashita M, Watanabe M, Takahashi Y, Goda H, Okada H, Nakano Y, Tada H, Amari M, Ohuchi N, Development of a quantitative diagnostic method of estrogen receptor expression levels by immunohistochemistry using organic fluorescent material-assembled nanoparticles. *Biochem Biophys Res Commun* **426**, 409-414 (2012)
25. *Kobayashi Y, Nozawa T, Nakagawa T, Gonda K, Takeda M, Ohuchi N, Fabrication and fluorescence properties of multilayered core-shell particles composed of quantum dot, gadolinium compound, and silica. *J Mater Sci* **47**, 1852-1859 (2012)
26. *Kobayashi Y, Minato M, Ihara K, Nakagawa T, Gonda K, Takeda M, Ohuchi N, Kasuya A, Synthesis of high concentration colloid solution of silica-coated AgI nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol* **12**, 6741-6745 (2012).
27. Ma Q, Nakane Y, Mori Y, Hasegawa M, Yoshioka Y, Watanabe TM, Gonda K, Ohuchi N, *Jin T, Multilayered, core/shell nanoprobes based on magnetic ferric oxide particles and quantum dots for multimodality imaging of breast cancer tumors. *Biomaterials* **33**, 8486-8494 (2012).
28. Hasegawa H, Hyodo T, Asano E, Ito S, Maeda M, Kuribayashi H, Natsume A, Wakabayashi T, Hamaguchi M, *Senga T, Role of SVIL phosphorylation by PLK1 in myosin II activation and cytokinetic furrowing. *J Cell Sci*, in press.

29. *Natsume A, Ito M, Katsushima K, Ohka F, Hatanaka A, Shinjo K, Sato S, Takahashi S, Wakabayashi T, Issa JP, Sekido Y, Kondo Y, Epigenetic Plasticity Regulated by Polycomb Repressive Complex 2 in Human Glioblastoma. *Cancer Res*, in press.
30. Wang C, *Natsume A, Lee HJ, Motomura K, Nishimura Y, Ohno M, Ito M, Kinjo S, Momota, H, Iwami K, Neural stem cell-based dual suicide gene delivery for metastatic brain tumors. *Cancer Gene Ther* **19**, 796-801 (2012)
- [公募研究班]**
31. Nishimura T, Ogura Y, *Tanida J, A nanoscale set–reset flip-flop in fluorescence resonance energy transfer-based circuits. *Appl Phys Express* **6**, 015201 (2013)
32. Islam MD, Honma M, *Nakabayashi T, Kinjo M, * Ohta N, pH Dependence of the fluorescence lifetime of FAD in solution and in cells, *Int J Mol Sci* **14**, 1952-1963 (2013)
33. Sakurai Y, Hatakeyama H, Sato Y, Hyodo M, Akita H, *Harashima H. Gene silencing via RNAi and siRNA quantification in tumor tissue using MEND, a liposomal siRNA delivery system, *Mol Ther*, in press.
34. *Goda T, Maeda Y, *Miyahara Y, Simultaneous monitoring of protein adsorption kinetics using a quartz crystal microbalance and field-effect transistor integrated device, *Anal Chem* **84**(17), 7308-7314 (2012) (編集者によりハイライト論文に選定)
35. Kato T, * Kashida H, Kishida H, Yada H, Okamoto H, Asanuma H, Development of a Robust Model System of FRET using Base Surrogates Tethering Fluorophores for Strict Control of Their Position and Orientation within DNA Duplex, *J Am Chem Soc* **135**, 741-750 (2013)
36. Yasui T*, Kaji N, Baba Y, Nanobiodevices for Biomolecule Analysis and Imaging, *Annu Rev Anal Chem*, in press
37. Annoni C, Nakata E, Tamura T, Liew FF, Nakano S, Gelmi ML, *Morii T. Construction of ratiometric fluorescent sensors by ribonucleopeptides, *Org Biomol Chem* **10**, 8767-8769 (2012)
38. *Kitamatsu M, Kitabatake M, Noutoshi Y, Ohtsuki T, Synthesis and properties of peptide dendrimers containing fluorescent and branched amino acids, *Biopolymers: Peptide Science* **100**, 64–70 (2013)
39. *Harada A, Ono M, Yuba E, Kono K, Titanium dioxide nanoparticles-entrapped polyion complex micelles generating singlet oxygen in the cells by ultrasound irradiation for sonodynamic therapy, *Biomater Sci* **1**, 65-73 (2013) (Chemistry World の 2012 年 11 号にて Cancer treatment that goes further として紹介された論文)
40. Fujimoto T, Nakano S, Sugimoto N, Miyoshi D*, Thermodynamics - Hydration relationships within loops that affect G-quadruplexes under molecular crowding conditions, *J Phys Chem B* **117**, 963-972 (2013) (雑誌の表紙で紹介されたハイライト論文)
41. Yu H, Gu GX, Nakano S, *Miyoshi D, Sugimoto N*, The beads-on-a-string structure of long telomeric DNAs under molecular crowding conditions, *J Am Chem Soc* **134**, 20060-20069 (2012) (JACS 誌の最近のスポットライトで紹介された論文)
42. Ueno H, Ishikawa T, Bui KH, Gonda K, Ishikawa T, Yamaguchi T. Mouse respiratory cilia with the asymmetric axonemal structure on sparsely distributed ciliary cells can generate overall directional flow, *Nanomedicine* **8**, 1081-1087 (2012) (共同研究: 雑誌の表紙で紹介されたハイライト論文).
43. Gujral C, Minagawa Y, Fujimoto K, Kitano H, *Nakaji-Hirabayashi T, Biodegradable microparticles for strictly regulating the release of neurotrophic factors, *J Control Release* **68**, 307-316 (2013)

総説・解説・成書

1. Kaya M, *Higuchi H, Stiffness, working stroke and force of single myosins in skeletal muscle: Elucidation of these mechanical properties by non-linear elasticity, *Cell Mol Life Sci*, in press (2013)

2. Yui N, Emerging biomedical functions through “mobile” polyrotaxanes, *Supramolecular Polymer Chemistry* (A. Harada, ed.), Wiley-VCH, Weinheim, pp 195-204 (2012)
3. *Iwasaki Y, *Ishihara K, Cell membrane-inspired phospholipid polymers for developing medical devices with excellent biointerfaces, *Sci Technol Adv Mater*, 13, 064101 (2012) (共同執筆による総説で、2012年のハイライトに選定された)
4. *Ishihara K, Tsukamoto Y, Goto Y, Inoue Y, Enhanced and specific internalization of polymeric nanoparticles to cells, *IFMBE Proceedings*, **40**, 262-265 (2013)
5. Nakamura T, Akita H, Yamada Y, Hatakeyama H, *Harashima H, A multifunctional envelope-type nano device for use in nanomedicine: concept and Applications, *Acc Chem Res* **45**, 1113-1121 (2012)
6. Goda T, *Miyahara Y, Aptamer nanostructures as signaling molecular switches in electrochemical biosensing, In: *Nanotechnology, Volume 8 Nanosensors*, Studium Press LLC, USA, in press
7. Ueno H, Flow on the surface of the tracheal lumen by ciliary motion of asymmetric axonemal structures, Springer, in press

その他（報道、受賞、特許、主な招待講演、活動など）

報道（代表例）

1. 日経産業新聞「血管の新生、1分子まで観察 東北大光るナノ粒子使い」（権田幸祐）2011年10月10日
2. 科学新聞「持続的な血管新生誘導のメカニズム」（権田幸祐）2011年10月14日
3. Nature ダイジェスト「多点の弱い相互作用を利用して細胞のふるまいを制御する」（岩田博夫）2012年3月2日
4. 日経産業新聞「水になじませる化合物 東大、細胞脂質に似た分子を作る 副作用の少ない新薬応用」（石原一彦）2012年5月25日
5. 読売新聞「細胞同士をくっつける高分子」（岩田博夫）2012年7月16日

受賞（代表例）

1. 菊島健児 ナノ学会 若手優秀ポスター発表賞 2012年6月16日
2. 井上祐貴 9th World Biomaterials Conference Young Investigators Award 2012年6月1日
3. 木原隆典、三宅 淳、石原一彦 Biosensors 2012 Best Paper Award 2012年5月17日

主な招待講演

1. Ishihara K, “Bioinspired Concepts for Surface Modification on Implantable Medical Devices” 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, June 1, 2012 (Keynote Lecture)
2. 石原一彦、細胞内分子輸送デバイスの創製とナノメディシン、日本バイオマテリアル学会九州地区講演会、福岡、2012年9月14日（基調講演）
3. 石原一彦、ナノメディシン分子科学とバイオマテリアルサイエンス、日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012、仙台、2012年11月26日（基調講演）
4. Ishihara K, “Bioinspired Phospholipid Polymers for Nanobiodevices” Society for Biomaterials, Biomaterials Day at Clemson University, Clemson, USA, September 29, 2012 (Plenary Lecture)
5. Ishihara K, “Self-forming polymeric biomaterials for cell-based engineering”, Biomaterials Symposium in Korean Society for Biomaterials, Seoul, Korea, November 16, 2012 (Plenary Lecture)
6. Yui N, Structures and dynamics hydrated molecular mobility at supramolecular surfaces dominates the fate of cellular adhesion, CRC International Symposium on New Challenges on the Biointerfaces, Sapporo, Japan, February 6th, 2013 (Invited Lecture)

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開始とともに立ち上げ、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。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

1. 第 1 回公開シンポジウム (H23. 9. 参加者 150 名) (東京) 企画担当：石原
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 (H24. 2. 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) 企画担当：岩田
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 (H24. 7. 参加者 80 名) (東京) 企画担当：石原・樋口
4. 第 4 回公開シンポジウム：第 1 回ナノメディシン国際シンポジウム (H25. 1. 参加者 60 名：招待講演者 4 名) (神戸) 企画担当：三宅・岩田
5. 第 5 回公開シンポジウム：第 2 回ナノメディシン国際シンポジウム (H25. 10. 予定：基調講演者 2 名、招待講演者 5 名) (東京) 企画担当：由井・石原

ナノメディシン分子科学(NMMS)セミナー

1. 第 1 回 NMMS セミナー (東京) 講師：岩崎泰彦 (関西大学)、Prof Seeger S. (Univ Zurich, Swiss) 2012 年 4 月 25 日
2. 第 2 回 NMMS セミナー (仙台) 「高精度分子イメージングで拓く医学新領域」講演、企業展示および測定デモンストレーションを含む 2012 年 9 月 3-4 日
3. 第 3 回 NMMS セミナー (東京) 講師：星野隆行 (東京大学)、岡部弘基 (東京大学) 2013 年 1 月 31 日
4. 第 4 回 NMMS セミナー (東京) 講師：宮田隆志 (関西大学)、浅川 雅 (金沢大学) 2013 年 3 月 1 日
5. 第 5 回 NMMS セミナー (東京) 講師：Prof Chang Y. (Chung Yuan Univ, Taiwan) 2013 年 3 月 19 日
6. 第 6 回 NMMS セミナー (東京) 「高精度分子イメージングで拓く医学新領域」講演、企業展示および測定デモンストレーションを含む 2013 年 6 月 11-12 日

ナノメディシン分子科学若手の会

1. 第 1 回若手シンポジウム (名古屋) 特別講師：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) 特別講師：秋吉一成 (京都大学) 参加者 22 名 2013 年 5 月 31-6 月 1 日

ナノメディシン分子科学 News Letter

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、これまでに 9 号発行。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

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 (計 27 件)。

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 (16 件)、科学技術公開シンポジウムにおける先端研究の紹介 (2 件)、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 (9 件) 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。

9. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ程度）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究班での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

本新学術領域研究「ナノメディシン分子科学」の目的は、細胞内および細胞周囲環境の分子反応の観点から定量的に解釈できるように、分子反応パラメーターを導出することで細胞応答を理解する学術領域を創成するとともに、この学術領域から生まれる知的・人的資産を、新規医療デバイスの開発、創薬開発、疾病の新治療法の開拓に役立てる事である。

研究期間の前半において、総括班会議において様々な企画・運営に関する議論を行い、研究領域の活動を活性化する方針を決定してきている。研究領域全体として、細胞内および細胞周囲環境の分子状況を解明する方法論について集中的に研究を推進してきている。計画研究班と公募研究班の研究内容も重複もなく、また計画研究班ではカバーしきれない分野を巧妙に取り組むことができている。現在のところ、問題は全く発生しておらず、研究領域が調和して研究活動、情報の提供、社会貢献などを進めてきている。

これを踏まえて、領域研究の後半についてさらなる基盤の強化と、積極的な応用領域への展開を念頭にいれ、研究計画を遂行する。

（1）計画研究班に関して

計画研究班については、基盤となる研究を継続して遂行するとともに、領域研究全体の融合研究や共同研究を進めるにあたり、核となるように強く要請する。現在、研究者の専門分野が分子化学系からバイオマテリアル系、デバイス系および医療系と多岐にわたっているが、これらをナノメディシン分子科学として統合できるような方針で進めて行く。そのためには、各計画研究班の有する共通の情報・技術に関するキーワードを抽出し、これらに関して議論を重ねて統一するようにしたい。細胞内環境は複雑系であるために、従来、これに関する研究者が様々な独自の手法を駆使している。研究にオリジナリティーは必要であることは当然であるが、研究領域を真に確立するためには共通の手法を根幹に据えることは不可欠である。異なる分野の計画研究班研究者がこれを理解し、取り入れるためには、ナノメディシン分子科学(NMMS)セミナーやテーマを決めシンポジウムを開催することで、議論の頻度をさらに増加させて行く。

（2）若手研究者の育成について

若手研究者の育成は、研究領域の活性化および発展には欠かすことができない。研究期間前半において公募研究班として若手研究者を積極的に採択したことは、極めて有効であった。すなわち、研究に対する興味の範囲が広く、共同研究にも積極的に取り組むことができた。また、全体会議や若手研究会セミナーにおける活発な議論など、将来の研究領域を牽引するに十分と判断できた。研究期間後半においてもこの方針を継承し、若手研究者を公募研究班として参画させたい。また、若手研究者の支援に関しても、総括班や各計画研究班の有する設備・装置の公開を拡大し、測定に必要な試薬などの消耗品を提供するなど研究遂行に便宜を図るようにする。この際に、研究に関する旅費・滞在費などの一部を総括班で支援する。

（3）公募研究班について

採択時の審査コメントにもあるように、(1)細胞内分子の機能解明を対象とする研究、(2)数理モデルによる解析に関連する研究に取り組むことを目指して、これらの研究分野の若手研究者を優先的に採択できるようにしたい。さらに、ナノメディシン分子科学により得られた研究成果を、実際の医療に貢献できる

様にするために、細胞内での分子反応パラメーターと病態との関連性について研究し、医工理学に精通した研究者を発掘し、採択したい。

（４）外部研究グループ、研究者、企業などとの連携について

積極的に研究領域外の研究者との交流を図り、周辺領域との連携を進め学術領域の拡大に務めていく方針である。

新学術領域研究「ナノメディシン分子科学」で得られる細胞内反応の反応パラメーターは、細胞応答や生命現象を数理科学により解明しようとする他の文部科学省主導の研究プロジェクトに、情報を提供できると考える。そこで、科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業「生命現象の統合的理解や安全で有効性の高い治療の実現等に向けた *in silico*/*in vitro* での細胞動態の再現化による細胞と細胞集団を自在に操る技術体系の創出」や、文部科学省「生命動態システム科学推進拠点事業（計測で得られたデータから数理科学的手法（数学、統計学、計算機科学等を含む）を用いて生命現象を理解し、*in vitro*、*in silico*、*in vivo* での再構成系を構築するという「生命動態システム科学」という研究手法を活用して、生命現象をシステムとして理解する方法論の実証する）」などに所属する研究者との交流をすることで情報交換を進めて行きたい。具体的には、これらのプロジェクトの研究者を招待し、定期的なナノメディシン分子科学シンポジウムを開催することを企画している。

また、研究領域の基盤研究手法である細胞内イメージングは、疾病の細胞診断や、細胞を対象として研究領域に重要な方法論を提示することができる。特に高齢社会となっている我が国において、低侵襲で明確な診断ができる細胞診断法および装置の開発は強く求められている。そこで国内企業とタイアップして NMMS セミナーを開催し、基盤研究成果を一般に公開すると同時に、測定装置との組み合わせによる新医療技術を医療従事者に紹介する。既に２回、本企画を実施しており、企業側、医療従事者側の双方より良好な評判を得ている。

本研究領域が共催した北東アジアシンポジウムに参加した中国、韓国との研究者を中心として、各国の研究者グループおよび学会の支援を得て連携体制を構築し、日本学術振興会「日中韓フォーサイト事業（平成 25 年度：バイオマテリアル・ナノテクノロジー）」を申請するに至っている。本事業が採択されることにより、ナノメディシン分子科学の成果を積極的に利用して、研究展開を図る予定である。

10. 組織変更等の大幅な計画変更がある場合は当該計画（研究代表者の変更は真にやむを得ない場合に限る）（2～5 ページ程度）【非公開】※本欄に記載の計画研究については、全て3 年度目の審査の対象となります。

領域内の計画研究の研究代表者の交替や組織体制に大幅な変更がある場合（新しく計画研究を追加する場合や既存の計画研究を廃止する場合、領域全体の交付予定額の範囲内で各計画研究の研究経費を変更する場合（計画研究に係る経費を減額し、公募研究に係る経費を増額する場合等））には必ず記入してください。その際、以下の点を含めてください。

- ・計画研究を追加する場合は、追加の必要性、その計画研究が領域内で果たす役割、他の計画研究への影響等
- ・計画研究を廃止する場合は、廃止の理由、当該計画研究を廃止しても領域として支障がないことの説明等
- ・研究代表者の交替の場合は、交替の必要性、新旧の研究組織の異なる点（組織構成、領域内で果たす役割等）、新たに研究代表者になろうとする者が、旧研究代表者に替わって研究を実施できることの根拠、妥当性及びその者の研究業績等
- ・計画研究に係る経費と公募研究に係る経費の額の変更については、その必要性、1 回目の公募研究の応募・採択状況等（公募研究に係る経費を減額して計画研究に係る経費を増額する変更は真にやむを得ない場合に限る。また、公募研究の規模に係る最低基準を下回らないこと。）
- ・以上の各変更に伴う他の計画研究の研究経費の変更及びその妥当性等

該当せず