

超顕微科学研究拠点

① 計画の概要

超高圧電子顕微鏡法を軸足とし放射光プローブ分析法を有機的に結びつけ、電顕法単独の解析を超越した極微構造解析による「超顕微科学研究」を推進する連携ネットワーク体制を形成する。

阪大超高圧電顕センターを中心として連携する4つの研究施設から構成し、阪大の300万ボルト超高圧電顕と物質・生命科学超高圧電顕、九大の3次元ナノ超構造多元解析超高圧電顕、生理研の医学・生物学専用超高圧電顕および周辺装置群に加えて、佐賀大のシンクロトロン光応用研究センター内ナノスケール表面・界面ダイナミクスビームライン等の大型研究設備を利用した共同研究を実施する。阪大が異なる分野の学術研究ならびに異なる種類の大型設備におけるハブ機関となって研究ネットワークを構築し、異なる研究手法と学術領域において、学理の探求における協奏効果の具現化の推進や分野横断的な共同研究の取り組みによって学術的シナジー効果を創出し、コラボレーティブ・イノベーションを展開する。

② 目的と実施内容

「超顕微科学研究」に関する大型設備利用型の共同利用・共同研究拠点形成を目指し、以下の4項目を具体的な目的とする。

(1) 超高圧電子顕微鏡を中心とした電子顕微鏡による極微構造解析に関する共同研究を推進する。(2) 超高圧電子顕微鏡だけでは十分な課題解決が得られない学術領域においては、放射光プローブによる分析法を併用した共同研究を展開する。(3) 物質・材料科学から医学・生物学にいたるまでの広範な学術領域の研究ネットワークの形成を促進し、共同研究を協奏して推進する体制を構築する。(4) 異なる種類の大型設備を有機的に結びつけた研究手法、ならびに、異なる学術領域における共同研究の協奏的展開のそれぞれの側面での分野横断的取り組みから、異分野融合を目指した新学術領域を創成する。

物質・材料科学と医学・生物学が融合し、それによって各分野に新しい展開が開けるような共同研究を推進して、超高圧電子顕微鏡と放射光プローブ分析の有機的な結びつきが、研究機能を強化するための基盤づくりにつながるネットワークの仕組みを構築するとともに、異分野融合型の連携ネットワーク型共同利用・共同研究体制への展開を図り、それらを先導できる人材を育成することを実施内容とする。

③ 学術的な意義

超高圧電子顕微鏡による研究分野は、学術戦略上も重要な学問領域として位置付けられ、物質・材料科学領域および医学・生物学領域に広く応用され、これまでに超高圧電子顕微鏡ならではの研究成果が数多く得られている。超高圧電子顕微鏡による極微構造解析研究は、例えば、電子の優れた試料透過能を活用した厚い試料の透過観察、特にトモグラフィーによる立体観察、1ナノメートル以下の極めて局所的な領域の高時間分解能の観察・分析、1000万倍程度の高い倍率による観察、電子の速度が光速に近づくことによる相対論効果を利用した超短パルス電子ビームによる100フェムト秒の超高速の現象の電子回折による解析に加えて、非弾性散乱やチェレンコフ放射等を利用した分析にも威力を発揮する。一方、超高圧電子顕微鏡だけでは十分な課題解決が得られない学術領域において、放射光施設における分光分析を組み合わせることで、飛躍的に解決の道が開かれることが期待される。例えば、電子状態と原子構造の同時測定による構造と磁性ならびに光物性との関連の解明である。当事業により、超高圧電子顕微鏡と、それだけでは十分な課題解決が得られない学術領域において放射光プローブ分析を有機的に組み合わせ、真に世界初の研究を行うことが、我が国の物質・材料科学から医学・生物学にいたる学術研究を発展させることにつながる。

④ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

近年、グリーンイノベーション創出に必要な新規高性能電池、触媒材料、磁石、耐熱合金等の材料開発研究、あるいは、ライフイノベーション創出に必要な細胞・タンパク質等の形態と機能の関連究明とそれに基づく疾患治療研究等の革新的研究の進展が、学術および社会の両面から求められている。それに対応するために、ナノメートルスケールで創製・加工・制御された物質・材料や生きた状態に近い生物・細胞の極微構造を透過電子顕微鏡により実空間で直接観察・解析するニーズが拡大してきている。こうした顕微技術は、エネルギー変換から予防医学等にいたる学術研究を通して、新分野の創出に大きく寄与する。これらに関連する研究課題を解決するためには、超高圧電子顕微鏡は、極めて有効な手法の一つである。一方、こうした課題解決において、超高圧電子顕微鏡法によって達成可能な範囲を超える極微構造解析である内殻・価電子状態精密分析、X線吸収微細構造(XAFS)分析、X線顕微鏡、ナノ秒パルス分光等については、放射光プローブは極めて有効な手法の一つである。当該研究計画では、超高圧電顕法と放射光分析法を組み合わせた一つの新しい極微構造解析に関する共同研究体制を構築する。

⑤ 実施機関と実施体制

当該拠点は、大阪大学超高圧電子顕微鏡センターが中心となり、九州大学超顕微解析研究センター、自然科学研究機構 生理学研究所 脳機能計測・支援センター、および、佐賀大学シンクロトロン光応用研究センターの4つの連携する実施機関によって構成される。運営にあたっては、各研究施設内のメンバーを当該拠点で共有する概念を導入し、共同研究は各拠点の研究者との個人的な共同研究のみならず、研究課題に対して最適なチームを構成して実施にあたる。大阪大学は「物質・材料科学から医学・生物学分野における極微構造解析」、九州大学は「物質・材料における超高圧電子顕微鏡による構造解析と状態分析」、生理学研究所は「生体・細胞における超高圧電子顕微鏡による3次元微細構造解析」、佐賀大学は「放射光プローブによる物質

バイオマテリアル国際研究拠点の形成

① 計画の概要

第5期科学技術基本計画にある政策4本柱のもと、次世代の医療産業創造と社会変革に向けた新たな価値創出を可能にするための要素として必須のバイオマテリアルの医歯工連携研究と、そうした変革を的確に実施していく根幹となる若手人材育成とを表裏一体として実現していくための国際的研究拠点の形成を目指す。具体的には、東京医科歯科大学を中核拠点として国内8か所の連携拠点とともに研究ネットワークを構築し、日本バイオマテリアル学会を責任母体として研究推進と人材育成とを表裏一体に実施する。これによって、真に社会変革をもたらす医療技術を可能にする新たな価値としてのバイオマテリアルの創出とそれを通じて材料設計・機能評価・医歯工連携・産学官連携を横断的に推進できる若手人材の育成と自立を促す。本拠点活動として、医療科学技術の革新創出を社会との様々なステークホルダーと対話して共創していき、革新進化に向けた産学官連携の機能強化による未来発展型研究組織を実現していくとともに、若手自立に向けた処遇や評価の取り組みも実施していく。

② 目的と実施内容

医療・医療分野では、医療機器や医療デバイス等の表面と生体あるいは生体を構成する器官や組織、細胞や細胞外基質との相互作用を巧みに活かした新しい診断や治療の方法がきわめて重要となって来ている。バイオマテリアルは、生体やその構成要素と直接あるいは間接に接触させて、傷んだ組織や器官あるいは機能の診断や治療を行い、さらにある場合には損傷部を補ったり置き換えたりするための根源的な役割や機能を決定する材料と定義される。第5期科学技術基本計画に盛り込まれた産業革新と価値創造による超スマート社会の実現には、個々に設計された医療システムのみならず、それらシステムの機能発揮を保証する要素基盤となるバイオマテリアルの研究開発が不可欠である。本計画では、医・歯・薬・工・産業に亘る連携プラットフォームを基盤として材料工学における融合分野であるバイオマテリアルの国際研究拠点の形成を推進する。これにより、東京医科歯科大学を中核拠点とする全国的ネットワーク構築によってバイオマテリアルに関する科学技術を強力に推進し、我が国の材料研究のライフサイエンス分野における優位性を国際的に先導しつつ国際競争力ある産業戦略の展開実施を可能にするとともに、それを通じた当該分野における若手人材の育成と自立を図っていく。また様々なステークホルダーとの対話を通じてオープンサイエンスに基づいた社会との協働にも取り組む。

③ 学術的な意義

高齢社会の到来は社会全体に医療費増大による財政圧迫と健康寿命の延伸とを問題提起している。元より我が国の医療関連産業の育成が不十分であることに起因する貿易収支の不均衡の解消は喫緊の課題として認識されて久しいが、全世界で展開される技術革新を基にした熾烈な医療産業分野での国際競争のただ中であって、医療分野での基盤科学技術の革新性は国家の将来大計の根幹に関わる問題である。医療分野を支える科学技術の中でも、薬品開発における薬物送達技術、埋植型医療機器・デバイス開発における生体適合性材料、再生医療システム開発における細胞担体材料等、最終的にシステムとしての機能発現の鍵を握るのは基盤となるバイオマテリアルそのものの特性である。すなわち、バイオマテリアルの革新性が最終製品の国際競争力を決定する大きな要因であり、その共通認識のもとで我が国の研究者が挙国一致して基幹科学技術であるバイオマテリアル研究を育成・発展させることは材料工学分野における国策上の最重要課題の一つである。我が国が当該分野で学術的に世界を先導していくには、単に個々の大学研究者が研究の自由を標榜して勝手に進めればよいと言うレベルの問題ではなく、国際的視野にたつて従来からの問題点や先進性の理念を共有しつつ個々の研究として分化発展させることが不可欠である。そうしたコミュニティに参画する若手研究者の育成を本研究拠点を中心に実施することは、継続的な国際競争力ある研究体制の確立と若手人材の研究自立の礎となるものである。また、バイオマテリアルは実学であり、その成果が最終的に産業界で活かされてこそ意義が認められる。その観点からは根源的に産学官融合型で推進すべき科学技術であり、材料工学における主要分野のみならず医学・薬学さらには産業界との連携やステークホルダーである社会構成員との開かれた社会科学的連携も必要。

④ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

先端医療革新を可能にする基盤要素としてのバイオマテリアル研究はその学術母体である日本バイオマテリアル学会設立以来40年近くの歴史があり、その間に血液適合性表面、体内埋植デバイス、歯科材料など多くの医療用具や医療器具の開発として産業に貢献してきた。近年では、内閣府・総合科学技術会議により選定された最先端研究開発支援(FIRST)プログラム30件のうち2件がバイオマテリアル研究、1件がバイオ計測技術、1件が臨床医療技術である事実は、バイオマテリアルとその関連分野が学術面でも独創性・先駆性に優れた世界トップであると評価されていることを示している。国際的には、日本バイオマテリアル学会が国際バイオマテリアル学会連合の一翼を担い、モノ作りが強みである我が国独自の風土を活かしてバイオマテリアル設計の面で一日の長がある。ただしこの10年で見ると、中国をはじめとする新興国からの大量な学術論文投稿によって、国際舞台における我が国の発言力や影響力などが低下しつつある傾向も否めない。こうした背景のもと本計画では、我が国の科学研究レベルの国際競争力確保と若手人材育成を可能にする研究拠点の形成を目指している。

⑤ 実施機関と実施体制

東京医科歯科大学、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、九州大学、理化学研究所、産業技術総合研究所、国立循環

東京医科歯科大学生体材料工学研究所は、日本初のバイオマテリアル研究を目的とした附置研究所として60年以上の実績を有している。日本バイオマテリアル学会の運営においても中心的役割を果たし、国内はもとより国際的にもその実績は評価されている。国内でのバイオマテリアル研究を担う研究室は、その多くが材料化学、材料工学、高分子化学、機械工学などの学科・専攻に分散している存在している。そのため系統的な教育と総合的な研究の実施が難しい。現在これを実践しているのは、東京医科歯科大学生体材料工学研究所のみであり、事業実施の責任を果たせる体制となっている。

東京医科歯科大学を中核拠点とし8研究機関に連携拠点を設置する。それら中核および連携拠点をネットワーク構築して、国内の国公立大学および国立研究機関にあるおよそ50の関連研究室で構成する。具体的な実施体制としては、責任母体として日本バイオマテリアル学会が運営の中心となり、学会長（東京医科歯科大学教授）を統括責任者、将来構想担当常任理事（東京医科歯科大学教授）を実施責任者として、その傘下に(1)ソフトバイオマテリアル、(2)ハードバイオマテリアル、(3)融合バイオマテリアル、(4)機能評価、(5)医歯学連携、(6)国際共同、(7)産学連携、(8)人材育成を担当する8名からなる運営委員会を設置する。これら運営委員会のもとで、先端医療を目指したa. 医療デバイス、b. 再生医療、c. 薬物送達システム、先制医療を目指したd. 診断計測システム、e. 高齢者医療の5つからなる基軸課題を担当する研究群（25名程度の常勤研究者から構成）を組織する。それら基軸課題は全国から公募し、運営委員会での審議を経て選定し、隔年ごとに進捗状況の評価を実施する。

⑥ 所要経費

総額75億円

平成29年度：初期投資額20億（拠点設備費：15億、運営費：1億、人件費：4億）、平成30年度：10億（設備費：5億、運営費：1億、人件費：4億）、平成31年度：10億（設備費：5億、運営費：1億、人件費：4億）、平成32年度：5億（運営費：1億、人件費：4億）、平成33年度：5億（運営費：1億、人件費：4億）、平成34年度：5億（運営費：1億、人件費：4億）、平成35年度：5億（運営費：1億、人件費：4億）、平成36年度：5億（運営費：1億、人件費：4億）、平成37年度：5億（運営費：1億、人件費：4億）、平成38年度：5億（運営費：1億、人件費：4億）

⑦ 年次計画

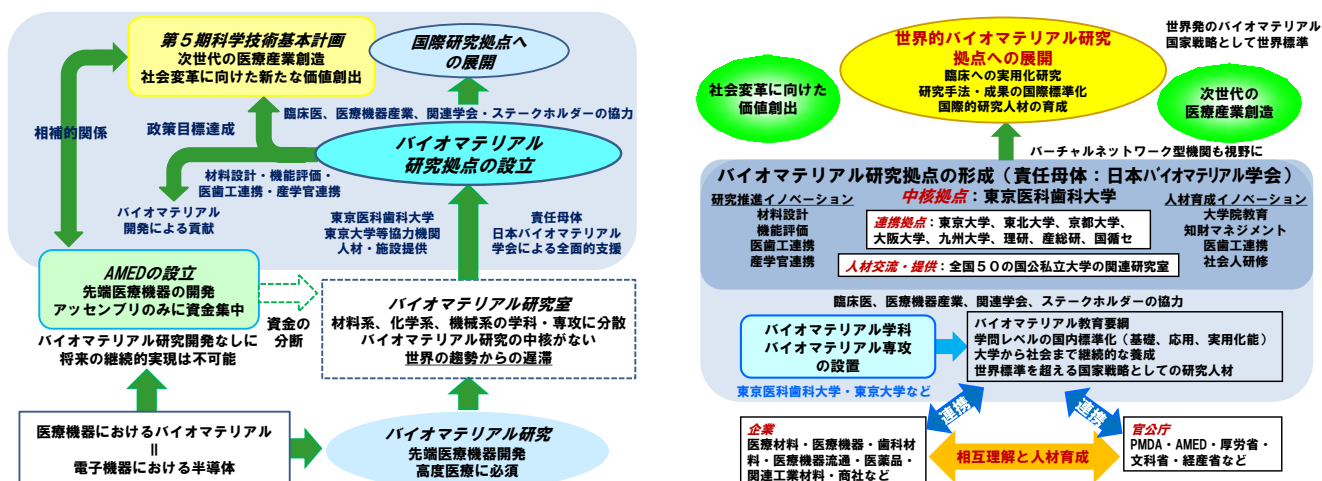
平成29年度：中核および連携拠点の研究設備の整備、研究ネットワークの整備、平成30年度：中核および連携拠点の整備、拠点における研究推進、評価、平成31年度：中核および連携拠点の整備、拠点における研究推進、平成32年度：中核および連携拠点における研究推進、評価、平成33年度：中核および連携拠点における研究推進、平成34年度：中核および連携拠点における研究推進、評価、平成35年度：中核および連携拠点における研究推進と成果の統合、平成36年度：中核および連携拠点における研究推進と産学連携、評価、平成37年度：中核および連携拠点における統合的研究推進、平成38年度：中核および連携拠点における統合的研究推進、最終評価

⑧ 社会的価値

国の財政再建や税政面からの医療費削減と国民生活面からの健康寿命の延伸は、いずれも不可避で喫緊な課題である。これまでも高度な診断システムの簡便普及による医療コスト削減や人工臓器の小型化による患者負担（手術）の軽減など、財政面でも健康推進面でも新たな医療技術がもたらす物心両面での恩恵に計り知れないものがあると理解されている。第5期科学技術基本計画にも謳われている超スマート社会実現のためには、こうした科学技術に裏付けられた価値創造が不可欠であり、なかでもそうした医療システムの機能を可能にし保証するのは基盤となる材料であるバイオマテリアルそのものの革新に他ならない。当該分野での知財を更に蓄え産業界と連携して活用することによって、医療関連産業の更なる振興と国際競争力の確保をもたらすことが期待される。

⑨ 本計画に関する連絡先

埴 隆夫（日本バイオマテリアル学会）



再生医療をサポートするナノ材料科学を基盤としたビルディングブロックサイエンス

① 計画の概要

近年、生命体の最小ユニットである細胞の生命活動が解き明かされ、高度な生命活動である免疫反応も化学として理解が進んでいる。また、iPS 細胞研究によって細胞機能制御が大きく進み、多くの疾病の解析と治療が手の届くところになっている。しかし、生命体の細胞の多くは、組織体として生命を維持し、生命の本質を担っている。細胞を自由に操作し生命科学を展開することは、多くの疾病への治療に結びつき人類の永遠の課題への挑戦であり、工学、材料科学を動員して、この分野に切り込んでゆく時代を迎えている。本提案は、学際領域である細胞工学にナノ高分子材料科学を基盤に、最先端の化学、細胞生物学、薬学、医学の融合により、生体類似の高次集積細胞の構築技術（ビルディングブロックサイエンス）の基盤研究を推進し、生命機能の解析と医薬品の毒性・効果予測システム構築や再生医療等の医療応用を目的とした最先端科学を展開するものである。

生体内では細胞間マトリックスであるコラーゲンやフィブロネクチンが細胞間を繋ぐ役目を果たし、見事な組織体が形成されている。ここに着目し、明石らはLayer-by-Layer (LbL) 法と言われる高分子科学から生まれたナノビルディングの手法を組み合わせて細胞の三次元に世界で初めて成功した(図1)。この手法を用いて新しい科学への展開、基盤研究の充実が本研究提案の骨子である。最終的には、医薬品開発における動物実験代替法としてのヒト細胞からなる三次元生体組織モデル構築と創薬支援システムの創出、再生医療を実現する要素技術の開発を実現する。また開発された組織モデル、試験法、再生医療技術に関して、産官学共同のもと国際標準化を推進し、日本の国益のみならず、人類の共有財産としての利用普及を達成する。

② 目的と実施内容

細胞外マトリックスとなるタンパク質の重要性に着目し、化学および高分子科学分野で生まれた三次元積層および集積組織の要素技術(図1)を用いることにより、様々な臓器モデル(血管壁モデル、皮膚モデル、肝臓モデル)が形成されることがわかってきた。何よりも、この要素技術で得られる三次元組織の細胞は外部からのダメージが極めて小さく、生体類似の組織構造を有し、血管内皮細胞およびリンパ管内皮細胞と組み合わせると見事に組織内に血管・リンパ管網が形成される。このような知見を踏まえて、本研究は1) 動物代替検査用の組織モデル・チップの創成と薬剤の毒性・効果判定システム構築、2) 再生医療のためのヒト三次元細胞組織体の構築と医療応用、3) インクジェットプリンターなどの3D 細胞プリント装置を用いた高次元組織化に関する研究、4) 本研究提案から派生する基盤、要素技術の国際標準化を行うことを目的としている(図2)。

③ 学術的な意義

我が国が世界に先駆けて、細胞工学の最先端研究で新しい分野を開拓する環境は整っている。つまり、iPS 細胞研究で優位に立ち、伝統的な得意分野である材料科学を駆使した細胞工学も世界をリードする状況にある今、生命科学と医療分野で革新的な科学を展開させることは学術的に大きな意味を持つ。生体の複雑かつ精密なシステムを高分子科学の観点から捉え、細胞・タンパク質というバイオ材料と工学材料の融合を図ることで、革新的な生体組織モデルの創出が可能となる。

学術的貢献として、細胞・動物に代わる新しい評価系としての三次元組織体が基礎医学・生理学研究を飛躍的に展開させることが期待される。産業的貢献として、動物実験代替法の確立や毒性、薬効判定の国際標準化の確立が期待される。本提案で様々な組織・臓器モデルを提供し、日本発の技術で国際標準化を推進することは、国際的にも産業的貢献度が極めて高い。戦略的な知的財産管理・活用に加え、我が国の国際性優位にある新たな技術の国際標準化により、新たな製品・サービス等の国際的な需要を喚起し、グローバルな市場創出・市場拡大につなげることができる。

④ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

細胞の多くは生体環境に近い三次元的な培養を行うことで、高い機能を示すことが知られている。特に細胞凝集体(スフェロイド)形成は、代表的な三次元培養法であり、肝細胞、ES・iPS 細胞など多方面で使用されているが、内部細胞の壊死、内部

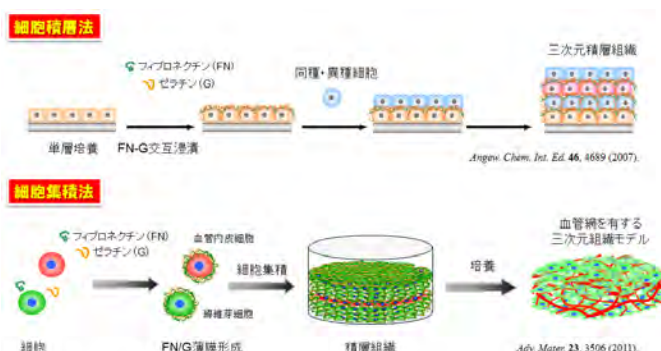


図1. 細胞三次元積および集積組織の要素技術

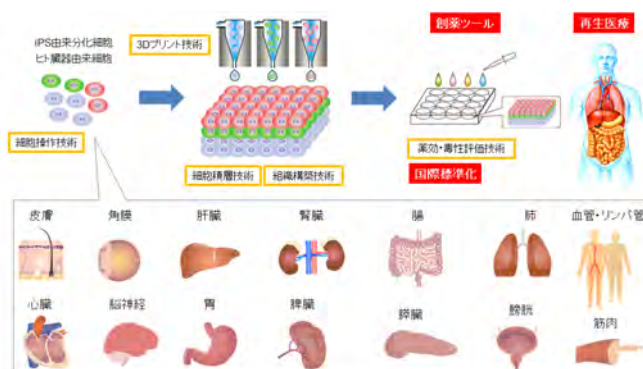


図2. 本研究提案の概略図(三次元生体組織モデル構築と創薬ツール・再生医療への応用)

構造・配列の意図的な制御に関して問題を有しており、国際競争力に優れた汎用性の高い三次元組織構築技術の確立が強く求められている。これまでに高分子材料をベースとした足場材料、ハイドロゲル、マイクロ流路、細胞シート法を用いた毛細血管を含む三次元組織の構築が報告されているが、血管構造・機能の面に関して、生体組織を模倣した組織モデルの開発までには至っていない。本提案の高分子科学を基盤とした細胞組織化技術を活用して生体組織モデルを構築し、創薬研究、再生医療研究への展開を図ることで、新たな学問的体系の構築、国際標準化、産業への応用が可能となる。

⑤ 実施機関と実施体制

中核機関：大阪大学

実施機関：大阪大学（生命機能研究科、医学系研究科、工学研究科、国際医工情報センター）、弘前大学大学院医学研究科、横浜市立大学大学院医学研究科、名古屋大学大学院工学研究科

本提案の基本は高分子学会の研究者により創出されてきた科学技術であり、本マスタープラン展開のプラットフォームとなる。また、技術開発・計画の一部試行となっているAMEDプロジェクトは、上記の機関から構成されており、阪大院工と阪大院生命機能においてナノ材料科学からのアプローチ、また、阪大院医（澤教授）、弘前大院医（下田教授）、横浜市大院医（石川教授）のMD&PhDによって生物系評価から再生医療への展開が既に始められている。さらに、阪大院生命機能に設置されたビルディングブロックサイエンス共同研究講座は、(株)協和発酵バイオ、(株)リコー、(株)東レ、(株)ライオン、凸版印刷(株)、(株)花王、住友ベークライト(株)、林原(株)、長瀬産業(株)、(株)帝人、(株)BMT ハイブリッドの参画によって成り立ち、大阪大学の医工連携および産学連携の拠点として27年度より活動が開始されている。再生医療のための組織構築技術に関しては、大阪大学を含め、東京大学、京都大学、東京女子医大、佐賀大学等がそれぞれ中核となった「細胞を用いた機能的な立体組織・臓器作製技術の研究開発」に関するプロジェクトが展開されている。将来的には、iPS細胞など各種細胞の分化誘導技術、バイオ3Dプリンタや細胞積層などによる立体造形技術、さらに培養などで機能を付与する技術を幅広く融合を進めることで、我が国の医療・機器産業等の国際競争力強化を図る。

⑥ 所要経費

総額 49 億円。初期投資 24 億円（高次元組織体構築技術開発部門 4 億円、機能解析部門 3 億円、創薬応用部門 5 億円、医療応用部門 8 億円、産業応用部門 4 億円）。運営費 25 億円

⑦ 年次計画

心筋再生医療プロジェクト

○ iPS 由来心筋細胞の3Dプリントによるバイオハート造形

・バイオハートの造形に最適な感熱応答ポリマーの合成（～H30 年度）・精密 3D プリント、バイオプリント用生分解性ポリマーの開発（～H30 年度）・心筋組織の力学的機能評価（H31-32 年度）・小動物への移植による機能評価（H32-33 年度）

○ 血液供給可能な小口径人工血管の研究開発

・血管モデルのチューブ形成技術の研究開発（～H30 年度）・生分解性ポリマーの加工技術の開発（H30-31 年度）・小動物への移植による機能評価（H31-32 年度）

○ バイオハートの生体外での非侵襲評価技術の研究開発

・画像解析による心筋収縮力測定技術の研究開発（～H30 年度）・光学的計測による組織厚・拍動面内分布評価技術の研究開発（～H30 年度）・ラマン分光による心筋組織イメージング技術の研究開発（H31-32 年度）・電子顕微鏡・組織学評価との比較による非侵襲評価技術の最適化（H32-33 年度）

○ 毛細血管構造を含む正常・疾患三次元心筋チップの自動作製

・三次元心筋組織チップ自動作製装置の開発（～H32 年度）・三次元ラット心筋組織体の薬剤スクリーニング（H30-31 年度）・正常および疾患ヒト心筋組織チップの薬剤スクリーニング（H32-33 年度）

○ 大動物実験によるバイオハートの安全性と実質機能の確認

・心不全ミニブタへの移植実験による治療効果の検証（H33-34 年度）

心筋モデル以外にも、ヒト肝実質細胞、非実質細胞からなる肝臓モデル、ケラチノサイトと繊維芽細胞の真皮・表皮層より構成される皮膚モデル、三次元組織モデル中での癌細胞を増殖・浸潤が観察可能ながん微小環境再現モデル等に関して、基盤研究、創薬研究ツール・動物代替モデルとしての有用性、再生医療への応用を推進する。

⑧ 社会的価値

これまでの研究業績（学術論論文と特許）が、知的財産として極めて高いことを示し、経済価値は無限と言っても過言ではない。既に、iPS 由来分化細胞による三次元組織化にも成功しており、iPS 細胞による再生医療実現の次のステップである立体組織構築を実現することが望まれる研究である。また本研究により、化粧品・医薬品の薬効判定に有効な「組織・臓器モデル」という新しい市場が開拓され、国際競争力の高い新しい産業が生まれ、国内産業・経済の活性化にも大きく資すること期待される。再生医療のための高次元立体臓器構築のための普遍的な技術を開発することで、日本のライフサイエンス技術が国際的に優位に立てることは間違いない。さらに、臓器移植のために待機している多くの患者を救うことが可能となるため、社会的貢献度は計り知れない。

⑨ 本計画に関する連絡先

明石 満（大阪大学大学院生命機能研究科）

ユーザーフレンドリーな首都圏ナノアプリケーション放射光リングコンソーシアムによる材料研究イノベーション

① 計画の概要

ますます激しさを増している新物質・材料探索の国際的競争において世界をリードするためには、材料の電子構造から原子構造までを精密に知ることができる最先端の散乱・分光観察が必要になってきており、これを実現するシンクロトン放射光(SOR)による高輝度X線の有効性は広く認識されている。最先端の材料研究には高い空間分解能+時間分解能(4D)とエネルギー分解能が要求されており、あたかもインハウス設備と同様に使えるユーザーフレンドリーで柔軟な運用形態を備え、アクセスの良い高輝度ナノアプリケーションリングが切望されている。必要な性能を満たすナノアプリケーションリングは現在国内にはSPring-8のみであり、多数のユーザーが1年以上の申請・準備期間を経て少ないマシンタイムを競い合っている状況にあり、新たに発見された物質・材料を直ちに測定・評価する環境がない。また多くの施設は研究人口が集中する首都圏から遠隔地にあり、関東圏で唯一現在運用中の高エネルギー加速器研究機構のフォトンファクトリーは30年以上前の旧世代リングのため、輝度、安定性、ビームの空間分解能やエネルギー分解能において先端研究の必要条件を満たしていない。首都圏は多くの物質・材料研究ユーザーを抱える地域であり、産官学のポテンシャルユーザーは1万人を優に超える。また、それぞれのビームラインの装置試作を強力にバックアップする町工場群も有する。空港、鉄道による高アクセス性を有するとともに十分な設置面積がある東京湾エリアに3-3.5GeVの中型高輝度ナノアプリケーションリングを新たに設置し、ユーザーが短いターンオーバー時間で利用できる環境を整備するとともに、ユーザー主体のコンソーシアムによる柔軟な運営により、これまでにない革新的な放射光材料研究の拠点を形成して物質・材料研究の国際的競争力を飛躍的に向上させる。(図1の計画概要を参照)

② 目的と実施内容

新物質・材料探索の国際的競争において世界をリードするためには、第3世代中型SORのコヒーレントナノビーム高輝度軟X線源が必要になっている。これまでのSOR施設は大型で、そのほとんどが遠隔で低利便性な場所に設置されている。さらにユーザーサポート、緊急測定などに対する柔軟性の課題もあり、潜在的に存する放射光測定のニーズに対してユーザーフレンドリーな環境が提供されていない。本提案ではこれらの課題を解決するために、(1)ナノアプリケーションリングという新世代の4D解析と高エネルギー分解能を両立し、ハイスループットビームラインで短ターンオーバー測定を可能とする中規模SORを、(2)利便性が高く、潜在的ユーザー人口密度が高い首都圏(可能であれば東京湾エリア)に設置し、(3)これまでと全く異なるコンソーシアム方式の運営によりユーザーフレンドリーな環境を提供することを提案している。具体的には、3~3.5GeVの中型SORにより、水平エミッタンス3-5 nmrad、多彩な元素分析を可能にする0.1-30 keVの広帯域性とナノ領域空間の構造を鮮明に観察できる高輝度性をともに有するSOR光源($10^{20} \sim 10^{21}$ photons/s/mm²/mrad²/0.1%B.W.)を建設する。その運用については、ユーザー主体のコンソーシアムによる柔軟な運営により、最短1週間以内の緊急モード測定など、インハウス設備と同様の利便性の高い柔軟な運営を実現する。また、大型製品の品質検査・試験などの新しい産業応用をユーザーフレンドリーな環境により実現し、飛躍的なユーザー人口拡大、放射光を利用した物質・材料研究の飛躍的新展開を図る。

③ 学術的な意義

高輝度放射光を利用した物質・材料研究の有効性はこれまでのPFやSPring-8の挙げてきた成果により既に明らかである。今回の提案によりSORナノビーム環境を研究室設備と同様の利便性ととともに提供して物質・材料研究における国際競争力を向上させると同時に、多様な産業利用により他の放射光施設とは異なる新しい機能を創成することにより5千人から1万人の首都圏潜在ユーザーが新たに利用するものと予想され、SORによる物質・材料研究が幅広く普及する。また、材料研究でこれから重要になるその場測定やダイナミクスへの応用は、ほとんどの学術分野に大きなインパクトと先進性を提供するとともに、新しい物質科学を基盤とするイノベーション創成の起爆剤となる。これまでの主な用途であった研究・開発用途だけでなく、大型試験等の新しい産業応用と充実したユーザーサポートにより、飛躍的なユーザー人口拡大が期待され、放射光を利用する物質・材料研究の普及、多用途の拡大と高度化を同時に実現することが可能である。高温超伝導、リチウム電池や光触媒などの日本が競争力を確保・維持していく必要がある先端エネルギー材料分野や、生体高分子機能材料、廃棄物中の処理困難物質など、人類が対象としなくてはならない物質・材料研究においても日本の競争力と独自性を確保できるものと期待される。

④ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

この中型SORは大型SORとほぼ同じ基本性能でありながら建設費が安く、省エネ型で維持費も低廉で、材料研究に有効な軟X線領域の輝度が高いという特徴を有している。海外ではLBNLのALS等の既存の中型高輝度SOR施設に加え、上海シンクロトロンをはじめとするナノアプリケーションが可能な高輝度SOR施設が稼働あるいは計画されている。またこれからの測定の多くは反応過程を測定できるその場観察や温度・雰囲気調整下での測定が可能なビームラインを備えており、迅速で高度な先端ビームライン測定機器の開発がキーとなっている。国内では、ナノアプリケーションを実現できる低エミッタンス(=電子ビームの大きさ×発散角)を有する3GeV級の東北シンクロトロン計画が立案中であるが、従来から設置されている地方型SOR設備に分類され、ほとんどの地方から短時間(3時間程度)でアクセスできる首都圏型で多くの産業利用から構成される本計画とは利用形態や利便性、インパクトの大きさ、イノベーション性の点で全く異なる。

⑤ 実施機関と実施体制

東大、東工大、理研、物質材料研究機構（NIMS）、関東圏の物質・材料系企業群のユーザー群と高エネルギー加速器研究機構（KEK）などが主体となり、共同運用するコンソーシアム（研究組合）を構築する。運用経費の分担などの運営に関する部分をコンソーシアム機構の中で決定する。これらの運営や固定的運用経費等を管理する小規模な管理運用機構が必要であるが、これらの機構の中に時限的な産学連携型の放射光物質・材料研究センターを置いて管理・運営することが適当であると考えており、その具体化のための組織について検討している。

⑥ 所要経費

ここでは建設から最初の第一期（10年）にわたる費用の概算を示した。当初は8～12ビームラインを先行整備するが、順次固定利用ビームライン（設置費用は利用者負担）を増設するとともに、ユーザーニーズに応じたビームライン増設を進めて行く予定である。

■設備関係費用（総額：650億円）

- (1) 周辺整備（地盤工事）：150億円
- (2) シンクロトン本体：300億円
- (3) ハイスループットビームライン：150億円
- 軟/硬 X 線光電子分光：PES+XAS+XES+RIXS：40億円
- ナノ偏光分析：スピン偏光：20億円
- X 線散乱：小角・高角、非弾性散乱：30億円
- XANES+EXAFS：40億円
- X 線 CT, Tomography：20億円

■経常経費（30億円）

- (1) 維持・運営費：20億円/年
- (2) 人件費：10億円/年

⑦ 年次計画

SOR はアップグレード可能なリングの設計により

50 年以上の稼働が可能であるが、ここではその初期に当たる 10 年を一つの区切りとし、これを 2 期（A, B）に分割した計画により進める。第 1 期以降は新規加速器技術の発展に合わせて、さらなる先端分光を可能とする高輝度・低エミッタンス化を進める。

(1) 1-A 期（建設：3-5 年）：軟弱な埋立地の地盤安定化工事と高精度ジャッキ装置を備えた SOR リングの建設を行う。立地条件によってはメガフロートなどの技術を利用して初期計画ビームラインの整備を行うとともに、産官学からなるメンバーによって運営されるコンソーシアム（研究組合）機能を立ち上げて柔軟な利用形態を提供する。ユーザーコミュニティを中心とした活動により、課題審査、ビーム時間の割振り、ビーム時間提供を対価とする若手ボランティアサポートなど、必要な機能を整備する。各機関や企業の協力体制と各地方に置くユーザーコミュニティ支部により、新規利用者へのサポートや助言も含めた対応を行う。先行利用では 8～12 のハイスループットビームラインを整備する。計画運用は公募とし、2-3 年間に研究期間として測定法の開発・装置試作も含めた課題を広く国内外から募集する。短期、緊急課題は国内の研究者の申請（申請者本人および申請者の共同研究者）を基にした運用を行う。

(2) 1-B 期（運用：5-7 年）：新規ビームライン建設を順次開始する。民間企業や各機関の個別専用ビームラインも順次受付・運用に供する。また公募の範囲を徐々に拡大して国際共同研究を支援し、第 1 期終了までには海外からの利用申請も制限なく受け付け、世界の放射光材料研究のメッカとなるべく国際化を進める。

⑧ 社会的価値

グリーン・サステナブル社会に不可欠な太陽電池、燃料電池、蓄電池、高温超伝導、光触媒などの先端材料開発は、「工学的手法による地球規模問題の解決」という工学に課せられた課題解決の鍵を握っている。高輝度 SOR を用いる先進的な放射光材料科学は、これに不可欠な新実験・観察手段を提供し、我国の高度な材料技術のアドバンテージをさらに発展させる駆動力となる。これにより先端材料開発や新薬開発、新治療法の開発が可能になり、国民が希望する医療技術の向上、工業技術の発展による経済発展、安全で安心な環境の実現に大きく貢献する。

首都圏地域には多くの企業・産業界の研究開発拠点が集中しているが、研究、開発、製品試験のいずれのフェーズにおいても多種多様な産業利用が期待される。大企業のみならず中小の企業も低廉に先端放射光科学の恩恵を被ることができるため、その普及による物質・材料イノベーションの展開が大きいと進展するものと期待される。

また首都圏が有する町工場群は、設置されるビームラインの装置開発に大きな力を発揮するだけでなく、国際的発展が期待される先端計測の市場を創出するという経済的効果もある。

⑨ 本計画に関する連絡先

山口 周（国立大学法人 東京大学 大学院工学系研究科マテリアル工学専攻）

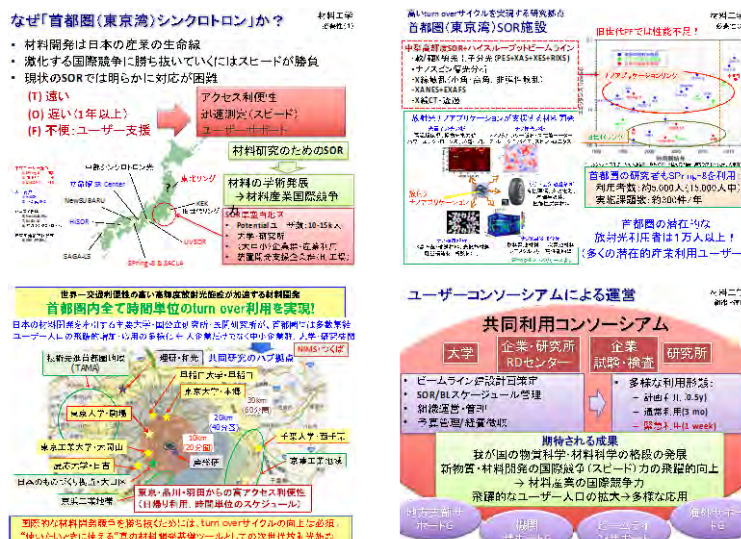


図 1 首都圏（東京湾）SOR 計画の概要（ユーザーフレンドリーな使用環境を提供するコンソーシアム）

次世代統合バイオイメーシング研究所の設立計画

① 計画の概要

本計画では、現在の生命科学、物理学、化学、数理情報科学、計算科学等のあらゆる方法を統合的に用いて、生命システムの複雑な動態を「目で見える」ための様々なイメージング・計測技術の開発を行い、免疫、発生・分化、神経回路形成、細胞運動、形態形成など、生命科学の重要課題の解明を目標に据えた研究拠点「次世代統合バイオイメーシング研究所」を形成する。学問的・技術的背景の異なる研究者をクロスアポイントメント制度の活用、周辺研究センターとの協力も含めて内外から結集し、生命システムの高次元時空間動態を計測するための光学顕微鏡・電子顕微鏡・磁気共鳴イメージング技術、ロボット化による実験自動高速化、データ解析・モデル化・シミュレーションによる生命動態の予測技術の開発を一体となって推進する。

さらに、さまざまな生命科学データを統合して質的に新しい生命理解とその操作を実現するため、「計算機を通じて見る」データ駆動型生命科学研究を強力に推進する。イメージングとオミックスの統合解析による動的オミックス、実験によるタンパク質の構造多型データと大規模な分子シミュレーションの統合によるタンパク質の動態解明等の技術開発を行う。

② 目的と実施内容

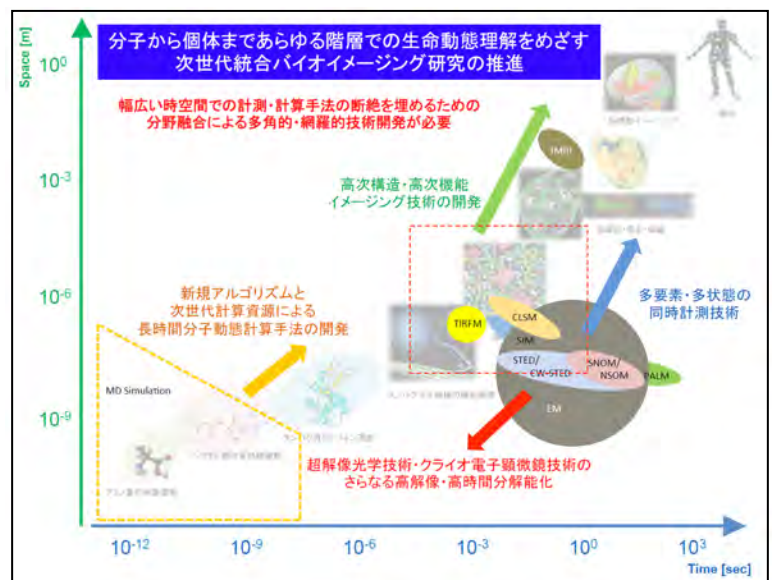
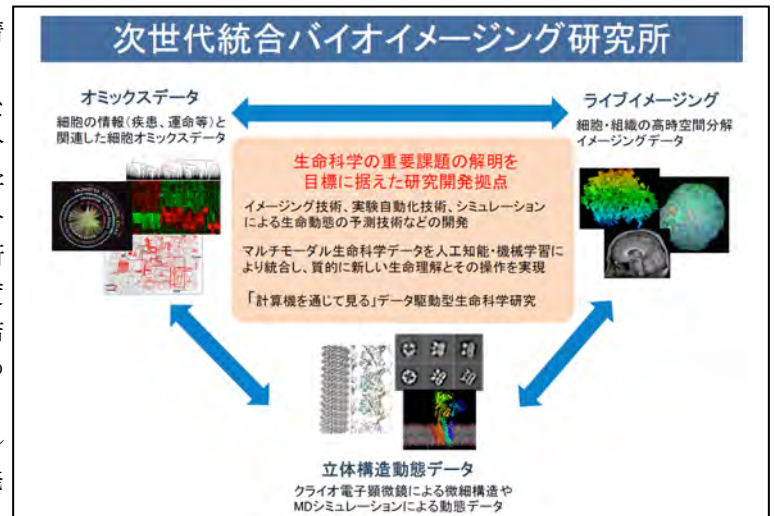
本計画の第一の目的は、多様な分野の研究者を集積し種々のイメージング手法開発を統合的に行うことによる研究開発の促進にある。また多様な手法を集中的に整備し利用体制を整えることでユーザの便宜を図り、医療・創薬等応用研究への一層の展開を図る。さらにこれらのイメージングデータとオミックスデータやシミュレーション結果までを含めたマルチモーダルなデータを統合的に解析する手法を開発し、「目で見える」だけではなく「計算機を通じて見る」新しいデータ駆動型生命科学研究を推進する。

そのための研究拠点として「次世代統合バイオイメーシング研究所」を設立する。学問的・技術的背景の異なる研究者を、クロスアポイントメント制度の活用や周辺研究センターとの協力により内外から結集し、生命システムの高次元時空間動態を計測するための技術開発と、ロボット化による大規模データ取得技術、データ解析・モデル化・シミュレーションによる生命動態の予測技術の開発を一体となって推進する。分子から個体まで多階層にわたる時空間計測データの収集と動態操作を同時に可能にするため、最先端の光学顕微鏡・電子顕微鏡・磁気共鳴イメージング技術等を開発・集中整備し、国際共同利用研究拠点として利用者に広く開放する。

さらに拠点の多様性を活かし、さまざまなモードの生命科学データを統合的に理解して質的に新しい生命理解とその操作を実現するため、データ駆動型生命科学研究を強力に推進する。イメージングによる動的・非侵襲的計測結果と、オミックスなど細胞の遺伝子・分子レベルでの計測結果の統合的な解析により動的オミックス計測を実現する拠点を形成する。さらに、電子顕微鏡等によるタンパク質の精密な構造多型データやプローブを用いた動的計測結果を、大規模な分子シミュレーションによって動的に結合することにより、タンパク質の動態を解明する技術を開発し創薬等の基盤として提供する。

③ 学術的な意義

例えば再生医療における細胞の分化過程など、近年では生命の動的な振る舞いがより重要になりつつある。イメージングにより生命の動的現象を生きたまま非侵襲で低コストに捉えることができるため、生命科学におけるイメージング技術の重要性は近年著しく増大している。本拠点で複数のイメージング手法を組み合わせることにより、相補的な情報を得て統合的な解析を行うことで、より高次の情報が得られると期待される。また、近年の超解像光学技術の向上により、遺伝子発現情報等細胞



のミクロな状態と関連づけ可能なイメージ情報が取得されつつある。イメージング技術の中核にオミックス技術・データ解析技術を集積・統合することで、動的なオミックス状態推定などの新しい技術開発が可能になる。直接的な波及効果として、再生医療での品質管理や細胞診断のスピードアップなどへの貢献が考えられる。

またタンパク質レベルにおいても、電子顕微鏡・FRET 等のプローブ・シミュレーションの融合により原子分解能でのタンパク質動態の解明と制御を実現すれば、創薬等への波及は大きいと期待される。

④ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

理化学研究所・生命システム研究センターではイメージングなどの動的データから細胞のオミックス状態を推定するプロジェクト「DECODE (DEcoding Cell from Omics and Dynamic Expression)」をスタートさせた。その実現には実験オートメーション、機械学習・人工知能など応用情報技術の推進が必須であるため、脳科学分野でデコーディング研究を強力に推進する脳情報通信融合研究センター等の研究機関と積極的に連携を進めている。当該計画はこれらの活動を全国規模で統括し発展させるハブ研究拠点の設立を目指す。

海外動向で注目すべきは2015年発足のFrancis Crick Institute (英)である。細胞の理解とその医学応用を目指す世界最先端の生命医科学研究センターで、資本金1000億円、年間予算170億円という財政的な強みと学際的バックグラウンドの研究者間の相互作用による学術的進展は、医学・薬学・工学上の多くの特許として結実が予想され、我が国の研究推進・産業発展に対する大きな障壁となりかねない。我が国においても同様の大規模研究拠点の設置が必要不可欠である。

⑤ 実施機関と実施体制

主な実施機関は新設の次世代統合バイオイメージング研究所で、日本生物物理学会がその設立を主導する。これを中核研究機関として国内の関係研究機関と密に連携を取る。例として下記の研究組織が連携機関となる。

(1) 大阪大学大学院 生命機能研究科 生命動態イメージングセンター

光学顕微鏡やクライオ電子顕微鏡を駆使した世界トップレベルのイメージング技術開発・応用の蓄積を元に、最先端バイオイメージング研究を推進する。

(2) 理化学研究所 生命システム研究センター (QBic)

生命現象をシステムの動態と捉え、最先端計測・高性能計算・再構成技術を連携・循環させて細胞システムの制御原理解明を目指す新たな研究分野を拓き、その基盤形成と拠点整備により国際的に卓越した研究を進め、人材育成と技術革新を推進する。

(3) 情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター (CiNet)

脳の機能研究を技術開発シーズとして情報通信技術の枠組みの中で進めていく研究を実施し、ICTの技術課題に対して生命の複雑制御に学んだ解決法を提案し、脳機能の理解を通して知の創造による生産性や競争力の向上を目指す。

⑥ 所要経費

本研究拠点における研究プロジェクトの期間は、準備期間3年+研究実施期間15年間とする。相当数の外国人研究者を含めて、国内外の優れた研究者を研究室主宰者 (PI) として雇用する。PI総数は20-30名とする。外国人研究者をPIとして招聘するために、各研究室の基盤予算を欧米の大型研究室並みにする。18年間の所用経費は総額678億円。

⑦ 年次計画

準備期間 (3年間) 研究所設置の準備を進める。

研究実施期間 (15年間) 研究所長の方針のもと戦略的にプロジェクト研究を推進。

- ・ 第1期 (1~3年、要素的研究) 分子・細胞の立体構造観察および構造動態計算法、分子から個体に至る多階層イメージング法、システム動態操作法、オミックス大規模データ解析法、イメージング-オミックスデータ統合解析法、超複雑システム動態解析法、システム動態計算法、計測プローブなど、要素技術の開発を実施。

- ・ 第2期 (4~10年、融合的研究) 要素技術の融合を図り革新的な技術開発を進めつつ、生命科学の重要課題についてイメージングやオミックスデータ解析に基づいたモデル化と動態予測技術の開発を進め、創薬や医療への応用へつなげる。

- ・ 第3期 (11~15年、発展的研究) モデル化と動態予測に基づいて生命システムの操作を実現し、超複雑な生命システムの動作原理、構築原理を明らかにすると共に、設計のための基盤技術を開発し、創薬や再生医療等への応用展開を図る。

- ・ 研究開始後15年で研究実施内容の最終評価を行なう。

⑧ 社会的価値

本計画は、生命科学で広く利用されているバイオイメージングにおいて革新的次世代技術の開発を目指すものであり、最も基盤的な生命科学の基礎研究である。生命科学分野では基礎研究が直接的に応用研究に結びつく可能性が高く、当初から応用を目指した研究よりも根源的で応用範囲の広い成果に結びつくことが多い。本計画を強力に推進し細胞内の分子ネットワーク動態の超精密計測とその数理モデル化が可能になれば、がん・免疫疾患・循環器疾患など高次生命システムの破綻による病態発生の解明や、細胞動態の操作・摂動による細胞の状態変化の予測と対処、即ち予測医療を実現できる可能性がある。また、iPS細胞や幹細胞の初期化メカニズムの解明による分化制御の向上や臓器再生医療における治療効率の向上、副作用のない新薬創生戦略、老化問題への対処など、医学・生命科学全般への応用展開が期待でき、人類の健康と福祉、国民の安心・安全に直結した問題の解決に大きく貢献することは間違いない。

⑨ 本計画に関する連絡先

難波 啓一 (大阪大学 大学院 生命機能研究科)

制御性 RNA と生体分子の統合的理解による生命システムの理解と知的基盤の構築

① 計画の概要

ゲノム DNA から転写される RNA の半分以上がタンパク質をコードしない RNA、ncRNA であることが、理化学研究所が 15 年以上にわたって主導する国際コンソーシアム FANTOM (Functional Annotation of Mammalian Genome) から発表された (2005, Science)。ncRNA は遺伝子の転写や翻訳を調節する機能を持っていることが明らかになりつつある。これらを RegRNA (Regulatory RNA) と呼ぶ。RegRNA

は、例えばエピゲノムを通してゲノムの活性化部位やタイミング、量などをコントロールしていると考えられる例が報告されており、これまで以上にこれらの RNA の機能解析が重要になってきている。トランスオミクスといった統合解析が進められているが、ゲノムから転写されている RNA の半分以上を占める RegRNA を欠いた状態であるため、RNA の包括的な機能解析を進める必要がある。

第 6 期となる FANTOM6 では RegRNA に着目し、約 70 の研究機関 (国内からは約 10 大学・機関) とともに解析を進める計画である。この FANTOM6 では、～1,000 種の細胞において、都合 2～30,000 の RegRNA の機能解析を次世代シーケンサーを用いて進めることを第 1 フェーズとして計画されているが、RegRNA は、配列とともに構造も重要な役割を持つと考えられることから、機能が見られた RNA については、構造解析なども行いメカニズムの解明も進める。得られたデータは、最終的にインターネット上に公開し、広く研究者へ情報提供を行うことで、新たな病態メカニズムの解明や新たな治療法などの開発に広く貢献する。

② 目的と実施内容

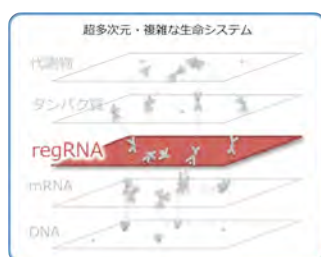
RNA は、配列と構造の両方の特徴を持つ。「配列」はゲノム DNA 上などの特定の配列に結合し、「構造」はそれ自体が機能を持つ場合、あるいはタンパク質と結合することでタンパク質を目的の結合・作用部位へと誘導することが可能になる。(例えば、近年多用され始めた CRISPR 技術が好例である。) したがって、RegRNA の解析には、ゲノミクス的なアプローチによる機能解析と同時に、構造解析などによるメカニズムの解明も重要な位置を占める。そこで、以下のように提案する。

- I. 100 種類程度の細胞においてそれぞれ～300 程度の RegRNA を選別、ノックダウンし次世代シーケンサーにより転写プロファイルの解析などを行う。
- II. SHAPE-seq (二次構造解析)、PAR-CLIP (RNA 結合タンパク質解析)、ChiPR-seq (RNA の局在解析) などを行う。
- III. 構造解析などを行い、RNA-タンパク、DNA の複合体の解析を進める。
- IV. RegRNA は、細胞、あるいは組織特異的に発現しているため、イメージング解析を行う。

運営に関しては、理化学研究所はこれまで主宰した FANTOM の経験を活かし、サンプルの収集、解析、全体マネジメントを統括する。

③ 学術的な意義

2005 年以前、タンパク質をコードしないゲノム領域は、特に意味を持たない配列であり、junk DNA とも呼ばれていた。しかしながら、これらの ncRNA は、確かにゲノム DNA 全体から転写されており、それは転写産物の半分以上を占める。そのうち、機能を持つ RegRNA は、DNA-RNA-タンパク質で構成されるいわゆるセントラルドグマの概念の外側にあるが、そのプロセスの調節という役割を持っているとすると、ゲノム科学そのものを再考させるものになる。また、そもそも「遺伝子」とは、世代を超えて受け継がれる形質のことであるが、RegRNA もゲノム上にあるということは世代を超えて受け継がれるということであり、「遺伝子」という単語の再定義を促すことも期待される。



「遺伝子」という単語の再定義を促すことも期待される。

生命システムは、ゲノムに記述されている情報から生み出される RNA、タンパク質と代謝産物 (と外的因子) から構成される複雑系である。現時点においても、統合オミクス、トランスオミクスなどのアプローチが進んでいるところであるが、RegRNA がその対象から抜けている。つまり、コンポーネントが抜け落ちている状態で、方程式を解こうとしているに等しいということもできる。RegRNA の包括的解析により、この複雑系を解く大きな情報を得ることができ、さまざまな生命科学の分野への波及は疑う余地がない。

④ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

日本では、日本学術振興会の新学術領域研究「RNA ネオタクソノミ」が始まっており、構造 RNA と呼ばれる細胞骨格など細胞の構造に寄与する ncRNA に注目し、その役割の解明、カタログ作りを進めている。これら構造 RNA は ncRNA の持つ役割において重要な役割を占めるが、本提案はより機能に着目しているため、相補的な関係となる。

米国では、ENCODE が ncRNA 領域に乗り出している。ENCODE と並走する Gencode においては、15,000 種類の lncRNA (長鎖 ncRNA)

が特定されている。しかし、初代細胞に重きを置いていない点で、本提案と異なる。ncRNA は、非常に細胞・組織特異的な発現パターンを持っているが、培養細胞のそれとはプロファイルが異なることが知られており、真の意味で RegRNA の機能解析をするためには必ずしも十分ではない。

本提案では、特異的な発現パターンを持つ RegRNA を、初代細胞を含む数多くの細胞をそれぞれの発現パターンを考慮し RegRNA の機能解析を行うことによって、より本質的な機能解析に資するものとする。

⑤ 実施機関と実施体制

理化学研究所においては 2000 年以降、国際コンソーシアム FANTOM を主宰し、遺伝子解析において主導的な役割を担ってきた。その第 5 弾である FNATOM5 は完結に向かっており、2013 に Nature に発表された 2 つの主論文（プロモーターとエンハンサーのアトラス）は 2015 年中最も引用（言及）された論文の 1 位、2 位を占めた（Nature Publishing Group による）。また、FANTOM5 から生み出された論文は現在 45 を超え、公開されたデータはすでに 1,000,000 アクセスを超えている。

理研は、GeNAS（ゲノムネットワーク解析支援施設）を持ち、これまでもセルイノベーション、創薬等支援プラットフォームなどへ次世代シーケンサー技術の提供を行ってきており、FANTOM の解析においても重要な役割を占める。また、構造解析においては、ライフサイエンス技術基盤研究センターに NMR 施設などを備え、十分な技術支援が行える体制である。

コンソーシアムのメンバーは、サンプルや技術の提供とともにそれぞれの研究課題を持ち寄る。多くの解析を理研が担うため、それぞれの負担を軽減できるのもこのコンソーシアムの優れた点である。

FANTOM は、すでに 100 名超の国内外の研究者からなるコンソーシアム型のプロジェクトであり、理研が全体のマネジメント（サンプル収集、データ解析、公開、契約関係など）を行っており、本提案においても中核としてリーダーシップを発揮する。

⑥ 所要経費

研究費総額：40 億円（設備費・人件費を含む）：5 年計画

設備費：11.5 億円（次世代シーケンサー及びサンプル調製の自動化装置の拡充配備：4 億円、動物実験関連施設整備：1.5 億円、関連機器：1 億円、サーバー等：5 億円）

物品費総額：13 億円

人件費総額：15.5 億円（シーケンス解析：20 名、構造解析：15 名、インフォマティシャン：10 名）

⑦ 年次計画

1 年次-2 年次：FANTOM のコンソーシアムメンバーより提供された、様々な種類の細胞において RegRNA を選別、ノックダウンし、次世代シーケンサーによる転写プロファイルの解析などを順次開始する。後述の通り、すでに理研には当解析に必要な次世代シーケンサーや自動サンプル装置などの基盤設備は配備され、パイロット研究が進められており、当計画による拡充配備によって、さらなる高スループットな解析が可能となる。サンプルの由来、画像、シーケンスデータなどを統合的に格納したデータベースの構築も進める。

2 年次-3 年次：上記のゲノミクス的アプローチにて選別された機能を持つ RNA について、二次構造解析・結合タンパク質解析・局在解析などによって解析するとともに、RegRNA のメカニズムの解明を目的とした構造解析を行い、RNA-タンパク質-DNA 複合体の解析を行う。構造解析については、理研ライフサイエンス技術基盤研究センターに NMR 施設などを備え十分な解析が行える体制である。

3 年次-4 年次：さらなる機能解析として、マウスを用いた動物実験により RegRNA の機能を検証する。また、RegRNA は非常に細胞・組織的に発現パターンを持つため、イメージング解析による機能解析も並行して進める。理研ライフサイエンス技術基盤研究センターにはイメージング技術も備えており十分な解析体制が行える。これまでの実験データを格納した統合的なデータベースを構築し、必要に応じて共同研究者と優先的に共有できるような体制を整備する。

5 年次（最終）：これまでに進めた解析について、種々の論文発表に向けた準備を進める。これまでに理研で主宰した FANTOM の経験を生かし、全体のマネジメントを総括する。これまでに得られたデータは、論文発表後に最終的にインターネット上に公開し、広く研究者へ情報提供を行う。

⑧ 社会的価値

これまで述べてきた通り、RegRNA はこれまでの分子生物学では未踏の領域と言って良い。近年、機能解析が進んだためその価値が見直されてきてはいるが、まだ数、質ともに十分とは言えない。すでに複数の製薬企業が着目しているが、RegRNA は生命システムにおける調節機能を持つため、これまでに想定していなかったモダリティによる創薬も期待される。また統合的なデータベースができることで、前広に活用されることが期待される。

たとえば、iPS の初期の 4 つの転写因子は、FANTOM2 のデータを活用して選出されている。このような知的基盤の構築となる活動は、一見地味ではあるが、長期的に見れば幅広い分野で活用されることで、それぞれの分野の発展に大きく貢献する。

また、前述の通り「遺伝子の再定義」となれば、セントラルドグマを塗り替えるパラダイムシフトであり、人類の知識そのものの発展に寄与することも期待される。

⑨ 本計画に関する連絡先

小野田 敬（国立研究開発法人理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究推進室）

コスモ・シミュレータの開発—宇宙の始まりから生命の誕生に至る宇宙全史の探究—

① 計画の概要

基礎物理分野（宇宙・素粒子・原子核）と計算機工学分野の連携により、宇宙の始まりから惑星上の生命の誕生に至る宇宙全史をシミュレートする専用の計算実験装置「コスモ・シミュレータ」を開発する。コスモ・シミュレータのシステム・アーキテクチャは、多数の演算コアを内蔵したチップによる演算加速機構と汎用プロセッサで構成された並列システムである。国産の技術を用いた新たな演算加速機構の開発により、価格当たりの性能、電力当たりの性能を「汎用」システムの5-10倍に向上させ、次世代のスーパーコンピュータ技術開拓に資する。そして、コスモ・シミュレータを宇宙史の未踏問題に重点投入することで、宇宙の始まりから生命の誕生に至る宇宙全史解明のブレークスルーを目指す。対象とする計算は、(1) 超弦理論に基づく宇宙誕生過程、(2) QCD 宇宙相転移、(3) 膨張宇宙における天体形成史、(4) 惑星形成と生命起源、である。(1) では、超弦理論の非摂動的行列模型に基づき、9次元から3次元宇宙へのコンパクト化の計算を行う。(2) では、有限温度・有限密度の格子QCD計算により、相転移の次数を決定する。(3) では、星形成、超新星爆発、銀河形成、ブラックホール形成について、近似のない一般相対論化を含む輻射流体力学計算を行う。(4) では、乱流中のダスト凝縮、微惑星から惑星形成、惑星大気形成等の大規模N体・流体計算を行う。また、「宇宙生命計算科学連携拠点」の下で、生命科学分野と連携し、星間空間および宇宙ダスト上での有機分子生成過程について、密度汎関数理論に基づく量子力学計算を実施する。さらに、本システムは基礎物理学コミュニティに広く資源提供するものであり、効率的利用のための並列化支援やそのためのソフトウェア等の提供も行う。本計画は、基礎物理分野と計算機工学分野の融合研究である。

② 目的と実施内容

本計画の目的は、宇宙の始まりから生命の起源までの宇宙全史をシミュレートする計算実験装置「コスモ・シミュレータ」を開発し、これを宇宙史の未解決問題に重点投入し先駆的計算を行うことである。実施内容としては、Green 500で1位を達成した最新の国産技術を採用し、多数の演算コアを内蔵する演算加速機構を新規開発し、最適なアーキテクチャ設計を行うことで、価格性能比、電力性能比を「汎用機」の5~10倍に向上させた計算機の開発・製作を行う（アーキテクチャは図1を参照）。これによって、新たなアーキテクチャによる計算科学の革新をもたらす。このシミュレータを用いて、実験・観測と連携して最先端の基礎科学計算を実施する。宇宙の始まりについては、超弦理論を表す行列模型により、9次元の微視的宇宙から3次元の膨張宇宙が現れる様子を解明し、インフレーションや初期密度ゆらぎの第一原理計算を行う。また、ゲージ/重力対応に基づく計算により、量子重力的相転移やホーキング輻射を解明する。QCD相転移については、カイラル対称性を保つ格子QCDにより、2フレーバーおよび2+1フレーバーQCDの大規模シミュレーションを行い、体積スケーリングの解析により相転移の次数と臨界指数を決定する。天体形成史については、銀河の星スケールを直接分解する輻射流体計算/一般相対論計算を行い、銀河形成ならびに巨大ブラックホールとの共進化過程を解明する。惑星形成と生命起源については、大規模な3次元N体・輻射流体力学計算を実施して惑星系の多様性を解き明かす。さらに、ダスト・氷表面における星間有機分子生成の第一原理（量子力学）計算と、L体・D体アミノ酸分離過程の第一原理シミュレーションを実施する。これらによって、宇宙の始まりから生命起源に至る宇宙全史のシミュレーションを実現する。

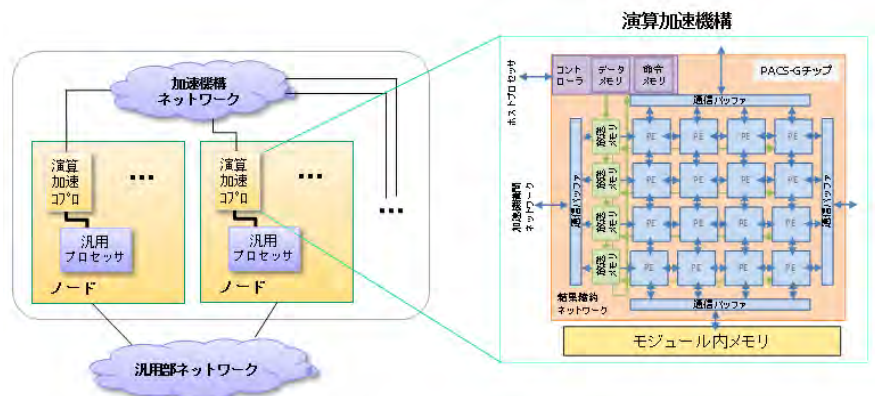


図1. コスモ・シミュレータのアーキテクチャ

③ 学術的な意義

宇宙の始まりと生命の起源は、人類が探究し続けてきた最も根源的な問いである。宇宙の始まりについては、超弦理論に基づく9次元から3次元宇宙へのコンパクト化の計算ができるようになってきている。コスモ・シミュレータによって、計算分解能を格段に向上させることで、3次元宇宙誕生の仕組みに迫ることができる。宇宙誕生から 10^{-5} 秒で起こるとされているQCD相転移は、有限温度・有限密度の格子QCD計算によって、本格的な研究が始まりつつあり、相転移次数が決定されれば、原始天体の種形成が明らかとなる。膨張宇宙における天体形成史は、最初の星や銀河がどのように誕生したのか、巨大ブラックホールの起源は何か、超新星爆発のメカニズムはといった未解決問題が残っている。これらの問題を解き明かすためには、重力、物質、輻射を無矛盾に解く輻射流体力学の実行が必要であり、コスモ・シミュレータは、星スケールと銀河スケールをつなぐ輻射流体力学の実現を可能にする。つい最近報告された重力波の初の直接検出は、超弦理論のゲージ/重力対応の必要性を高め、ブラックホール成長について合体の重要性を再認識させている。また、1995年以降の太陽系外惑星の多様性の発見により、太

陽系形成論のパラダイムシフトを迫られているが、これまでにない大規模N体・流体計算により惑星系の多様性を解き明かすことができる。さらに、太陽系外惑星の発見により、生命を宿しうる惑星（ハビタブル・プラネット）の探究が現実的なものになっている。現在、すばる望遠鏡、ALMA 望遠鏡、Kepler 衛星による観測や、JAXA の“はやぶさ2”、たんぼぼ計画などの宇宙実験によって精力的な研究が行われている。TMT は、(1)宇宙で最初の星と銀河の誕生の解明、(2)太陽系外惑星の生命の発見、を2大目標として、計画が進行している。

④ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

基礎物理学分野において、高性能計算機による数値シミュレーションは欠くべからざる研究手段となっている。我が国の数値シミュレーションは、各分野で世界第一級のレベルにあるが、保有する全スパコン資源の国別シェアで見ると、1位アメリカ合衆国（39.8%）、2位中国（21.8%）、3位日本（7.4%）（Top 500 Home Page より）、となっており日本は大きく後塵を拝している。中国では、自国の技術によりスパコンを開発する計画も進んでいる。我が国では、各大学、研究所のスパコンに加え、ナショナル・フラグシップ・マシン（NFM）として「京」コンピュータがあり、さらにポスト「京」の開発が進んでいる。しかし、NFM は特定の分野が占有できるものではなく、「京」コンピュータの場合、素粒子・原子核・宇宙の計算基礎科学分野への資源配分は8%であった。ポスト「京」の先を見据えて、我が国の数値シミュレーションのレベルをさらに引き上げ、世界に伍していくために、本計画では、分野を特定し学術的出口を明確にし、観測・実験装置と同様な位置づけの“計算実験装置”を国産の技術を用いて低コストで開発する。

⑤ 実施機関と実施体制

【実施機関】

国立大学法人筑波大学 計算科学研究センター
大学共同利用機関法人 高エネルギー加速器研究機構
国立大学法人神戸大学 惑星科学研究センター
宇宙生命計算科学連携拠点

【実施体制】

筑波大学計算科学研究センターでは、前身である計算物理学研究センター（1992年～2004年）の時代から20余年に渡って、センターが開発・製作したスパコン（PACS シリーズ）を学際的な計算科学の最先端研究に提供してきた実績を持つ。さらに、素粒子・原子核・宇宙分野の研究連携については、「京」コンピュータを用いて推進してきたHPCI 戦略プログラム分野5「物質と宇宙の起源と構造」（平成22年度～27年度）、ならびに現在推進中のフラグシップ2020プロジェクト（ポスト「京」の開発）の重点課題9「宇宙の基本法則と進化の解明」（平成27年度～31年度）の実施機関を計算科学研究センターが務めており、大規模なシミュレータを用いた宇宙・素粒子・原子核分野の研究連携の実績をもつ。本計画は、これらの実績を基にして、研究の推進と計算機の運用を一体化した実施体制をとる。

⑥ 所要経費

【第1期】：60億円

プロセッサ LSI 設計・試作 15億円、システム 試作2.5億円、システムソフトウェア・ミドルウェア開発のための人件費5000万円/年×5、外注費5000万円/年×5、システム製造費25億円、運用費（電気代）2.5億×5年

【第2期】：120億円

プロセッサ LSI 設計・試作 20億円、システム 試作4億円、システムソフトウェア・ミドルウェア開発のための人件費5000万円/年×5、外注費5000万円/年×5、システム製造費66億円、運用費（電気代）5億×5年

⑦ 年次計画

2017年度に開発を開始し、2018年度にLSI 試作・評価を行ない、2019年度に第1期大規模システムを組み上げる。第1期は、消費電力3メガワットで、ピーク性能200ペタフロップス強のシステムを製作する。第2期は、2023年に消費電力6メガワット、2エクサフロップス強のシステムを製作する。運用終了は、2027年。

⑧ 社会的価値

新たなアーキテクチャに基づき、国産の技術でかつ低コストで製作するコスモ・シミュレータは、ポスト京の次につながる革新的アーキテクチャを実証するものであり、我が国の今後のスパコン開発の方向性に大きな影響を与えるものである。コスモ・シミュレータが行う宇宙の始まりと生命の起源の探究は、人類の自然観の根幹に関わる問題である。宇宙がどのようにして誕生し、その中で天体や元素が作られ、どのようにして生命の誕生に至ったかを探究することは、人類共通の知の創出につながる。

⑨ 本計画に関する連絡先

梅村 雅之（筑波大学計算科学研究センター）

量子コンピューティング基盤技術研究開発拠点

① 計画の概要

量子コンピューティングに関わる基礎的な研究は約30年の歴史を持つが、最近、D-Wave社の量子アニーリングマシン（右図）の商用化・出荷が大きな契機となり、爆発的な広がりを見せている。量子アニーリングは東工大で開発された技術であり、D-Waveマシンはそのハードウェアでの実現である。日本が非ノイマン型コンピューティング、特に量子コンピューティングにおける次世代のハードウェア・ソフトウェアの研究開発における主導権を握るためには、中心となる研究開発拠点の設立が必須である。本計画では研究開発拠点を設立してD-Waveマシンを導入し、その長所・短所を集中的に研究することにより、次世代の装置の開発に向けた物理学的理論的な基礎とそれを実現する基盤技術を確立する。



② 目的と実施内容

量子コンピューティングの中でも、量子アニーリングはハードウェアの安定な構築の容易さと、応用（機械学習を中心とする最適化問題）の社会的なインパクトの大きさで他の方式と一線を画している。しかし残念ながら、日本で発案された基礎理論のハードウェアとしての実現とそれをめぐる活発な研究開発は北米に集中している。これは単なるプライドの問題ではなく、今後10年間でにらんだ新たな産業分野や雇用の創出に直結する喫緊の課題である。遅れを取り戻す最後のタイミングがきており、そのためには、わが国の英知を結集し、学術的な研究と実機の開発が緊密に連携する研究開発拠点の早急な設立が強く望まれる。設立された拠点においては、D-Waveマシンをリースで導入し、集中的な運用を通して強みと弱みを明らかにすることにより、次世代機の研究開発を強力に推進する。

③ 学術的な意義

量子コンピューティングの研究の最大の特徴は、基礎と応用が一体化していることである。量子素子の特性改善には、量子力学の基礎部分（特に外界との相互作用による量子状態の破壊）の理論的な理解が必須である。また、システムとしてのハードウェアの開発はCMOS技術の基盤の上に進展するものであり、電子工学からの寄与が重要な役割を果たす。さらに、アルゴリズムの研究開発には、量子計算理論に加えて、グラフ理論など応用数学の進展を取り入れる必要がある。このように、ハードウェアの開発が基盤的な学問の進展と一体化しており、拠点における研究開発は、直ちに関連学問分野へのフィードバックとなって大きな影響力を発揮する。

④ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

現在市販されているD-Wave社の量子コンピュータの基本原理解である量子アニーリングは、東工大で1998年に提案された。ハードウェアとしての実現についてはD-Wave社が2000年代半ばから取り組み、2011年に市販機が発表され、ロッキード・マーティン、グーグル、NASAなどが購入した。グーグルとNASAは量子人工知能研究所を設立してD-Waveマシンを設置し、その性能評価と将来に向けての改善の方向を精力的に研究してきた。また、量子アニーリングの理論的な研究の機運も米国を中心として急速に盛り上がり、多数の研究会や国際会議が開催されるとともに多くの論文が出版されている。日本においては、一般的な関心は高いものの、実際に研究に取り組んでいるものの数は限られている。本計画により拠点が形成されD-Waveマシンが導入されれば、こうした状況は一気に改善されるものと期待される。

⑤ 実施機関と実施体制

東京工業大学が中心となり、東北大学や早稲田大学などの協力を得て運営にあたる。拠点は東京工業大学に設立し、学内の教員数名を専任教員として配置する。外部資金により数名の研究員を雇用し、D-Waveマシンの運用を行うとともに、基礎研究を集中的に実施する。他大学の研究者をクロスアポイントメントないし特任教員（客員教員）として拠点のメンバーに登録し、ネットを通じてクラウドとしてマシンを使った研究を推進してもらう。量子コンピューティングの実社会問題への応用に関心を持つ企業にも有償で開放し、将来的な開発の方向について共同研究体制を構築する。

⑥ 所要経費

総額18億円の内訳は以下のとおりである。

拠点の建物建設費 5億円

D-Waveマシンのリース料 年額1.2億円×10年=12億円

人件費（事務職員）500万円×1人×10年=0.5億円

光熱水料・消耗品等 年額500万円×10年=0.5億円

⑦ 年次計画

初年度に拠点の建物を建造したあと、D-Waveマシンをリースで導入する。安定して動作を始めるためのキャリブレーションを数か月かけて行う。2年目は、定期的に安定的な動作が得られることを確認しながら、様々な最適化問題の解がどの程度の制度や速度でえられるかを集中的に研究する。その成果を踏まえて、3年目以後に実社会に適用できる機械学習を中心とした最適化問題の解に取り組む。

⑧ 社会的価値

量子アニーリング，特にD-Wave マシンに関してはこの数年間，各種メディアで頻繁に報道されて社会的な関心が高まっている。日本が最初に確立した理論的基盤をカナダのベンチャーが製品化し，アメリカの大企業や国立研究所が購入して研究を強力に推進している現状に飽き足らない論調がしばしばみられる。日本国内でこの分野の研究拠点を形成してD-Wave マシンを導入してその性能を徹底的に評価し，将来に向けての独自の開発体制を構築することにより，量子コンピューティングという最先端技術における優位性を確保し，新しい産業分野を切り開く礎とすることを目指す。

⑨ 本計画に関する連絡先

西森 秀稔（東京工業大学理学院）