

戦略的創造研究推進事業
— 個人型研究(さきがけ) —

研究領域「統合1細胞解析のための
革新的技術基盤」

研究領域事後評価用資料

研究総括: 浜地 格

2020年1月

目 次

1. 研究領域の概要	1
(1) 戦略目標	1
(2) 研究領域	5
(3) 研究総括	5
(4) 採択研究課題・研究費.....	6
2. 研究領域および研究総括の設定について(JST 記載)	10
3. 研究総括のねらい	12
4. 研究課題の選考について	13
5. 領域アドバイザーについて	16
6. 研究領域のマネジメントについて.....	17
7. 研究領域としての戦略目標の達成状況について.....	25
8. 総合所見	38

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標

「生体制御の機能解明に資する統合 1 細胞解析基盤技術の創出」

① 戦略目標名

生体制御の機能解明に資する統合 1 細胞解析基盤技術の創出

② 達成目標

本戦略目標では、1 細胞レベルの網羅的な生体分子解析技術の開発と、生体組織等の個々の細胞における時空間的な各種情報の解析や得られた情報にもとづく生体制御の機能解明に資する基盤技術の開発を目標とする。具体的には以下の達成を目指す。

○分離した 1 細胞における核酸とその発現・修飾、タンパク質、代謝産物等の個々の細胞を特徴づける情報を定量的・網羅的に解析する各種オミクス解析の基盤となる技術やシステムの開発

○生体組織等における個々の細胞それぞれの各種分子情報について、時間的・空間的に観察・解析する基盤技術の開発

○網羅的 1 細胞解析で得られた分子情報等を基にして、細胞の多様性や発生分化、生体全体の制御等の理解に資する情報学的・工学的手法や技術、システムの開発及び高度化

③ 将来実現し得る重要課題の達成ビジョン

本戦略目標は、1 細胞、特に生体組織を構成する 1 細胞のゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム等の各種オミクスの網羅的な解析を行い、生体機能が 1 細胞レベルからどのように実現されているか、その階層構造を時間的・空間的に解明し定量的分子情報を取得することによって、生体機能の統合的な理解を目指す。

本戦略目標を達成することで、細胞集団の平均値でしか細胞の分子レベルでの特性を記述できていない現状が打破され、同一の遺伝情報を持ちながらも遺伝子の発現状態が異なるというような細胞 1 つ 1 つの個性を測定できるようになるため、細胞間での機能的多様性を分子レベルで把握・理解することが可能となり、生物学全般に関するイノベーション創出の基盤技術が確立される。

④ 具体的内容

(背景)

細胞は生体を構成する最小の機能素子であるが均一ではなく、形態学的に同一に見える細胞でも、その内部状態を規定するゲノム、エピゲノムや各種 RNA の存在、タンパク質発現などの状態によって大きく異なることが知られている。1 細胞レベルで網羅的生体分子情報解析を行うことは、従来、困難であったが、次世代シーケンサーによる DNA 解析の革命を受け、その実現の可能性が高まっている。1 細胞レベルでの網羅的解析の実現を視野に入れた研究開発はゲノミクス以外でも推進されており、我が国における例としては、従来法の 100 倍の感度のエピゲノム解析を達成し、国際エピゲノムコンソーシアム (IHEC) において注目されるなどの技術革新が挙げられる。

(研究内容)

本戦略目標では以下の研究を推進する。

○先端的ナノテクノロジー等を活用して 1 細胞を分離する技術を確立し、これら分離 1 細胞を対象にゲノム解析 (SNP 解析、CNV 解析など)、エピゲノム解析 (DNA メチル化やヒストン修飾の解析など)、トランスクリプトーム解析 (RNA 解析など)、プロテオーム解析 (タンパク質同定など)、メタボローム解析 (代謝産物同定など) 等を行うための基盤となる技術やシステムを開発する。

○さらに、1 細胞レベルでの定量的分子情報を把握するためには、分離した細胞だけでなく、生体組織等を構成する細胞 1 つ 1 つの位置情報・形態情報を保持した状態で核酸・タンパク質・代謝産物等を網羅的に解析する必要があるため、これらにかかる手法、技術及びシステムの開発を行う。

○また、上記の技術を実現するための情報処理技術、さらに上記の技術を用いて得た大量データを処理し 1 細胞レベルでの定量的分子情報を把握するための統合情報解析技術を確立する。

⑤ 政策上の位置付け (政策体系における位置付け、政策上の必要性・緊急性等)

第 4 期科学技術基本計画 (平成 23 年 8 月 19 日閣議決定) では、「III. 我が国が直面する重要課題への対応 2. 重要課題達成のための施策の推進 (5) 科学技術の共通基盤の充実、強化 i) 領域横断的な科学技術の強化」として、「先端計測及び解析技術等の発展につながるナノテクノロジーや光・量子科学技術、シミュレーションや e-サイエンス等の高度情報通信技術、数理科学、システム科学技術など、複数領域に横断的に活用することが可能な科学技術や融合領域の科学技術に関する研究開発を推進する。」としている。また、科学技術イノベーション総合戦略 (平成 25 年 6 月 7 日閣議決定) では、「第 2 章 科学技術イノベーションが取り組むべき課題 IV. 地域資源を‘強み’とした地域の

再生 3. 重点的取組(1)ゲノム情報を活用した農林水産技術の高度化」において「重要作物等のゲノムや代謝産物等の解析、データベース構築等の情報基盤の整備、有用遺伝子の特定、DNA マーカーの開発、バイオインフォマティクスを活用した多数の遺伝子が関与する重要形質の改良法や有用遺伝子の迅速な特定法の開発、新品種等の作出効率を飛躍的に高める育種技術の開発等を推進する。」としている。

⑥ 他の関連施策との連携及び役割分担・政策効果の違い

独立行政法人科学技術振興機構(JST)CREST「プロセスインテグレーションによる機能発現ナノシステムの創製」(平成 20 年度開始)では、フォトリソグラフィ等のトップダウンプロセスと自己組織化に代表されるボトムアッププロセスの高度化と統合化を進めることによって、革新的な機能を発現する次世代ナノシステムの創製を目指すものであるが、この研究領域において開発されたマイクロ流路を用いた細胞分離技術を要素技術として活用し、本戦略目標の目指す統合 1 細胞解析基盤技術を創出するものである。

また、文部科学省「セルイノベーションプログラム」(平成 21 年度～平成 25 年度)では、革新的な解析能力をもつ高速シーケンサーを整備した「シーケンス拠点」と、多様かつ大量のデータを取扱う「データ解析」拠点を構築し、細胞機能解析研究を行うとともに、次世代シーケンサーを利用して従来の技術で取得不可能だった細胞情報を取得するための革新的な技術開発を行うものである。このプログラムで得られた世界的に競争力のある技術である次世代シーケンサーを用いた RNA 解析技術やエピゲノム解析技術等を要素技術として活用し、本戦略目標の目指す統合 1 細胞解析基盤技術を創出するものである。

⑦ 科学的裏付け(国内外の研究動向を踏まえた必要性・緊急性・実現可能性等)

米国は 1 細胞解析分野を、\$1000 ゲノム解析技術に次ぐ技術開発の戦略ターゲットに指定し、矢継ぎ早にプロジェクトを立ち上げている。まず、平成 23 年 11 月に「Studies to evaluate cellular heterogeneity using transcriptional profiling of single cells(U01)」を策定して 3 課題を選定している。さらに、平成 24 年に入り、5 年間 9000 万ドル以上をかける「The Single Cell Analysis Program(SCAP)」をスタートし、3 つの研究センターの設立と 26 の新しいプロジェクトの発足が予定されている。さらに、1 細胞解析の新技术開発「Exceptionally Innovative Tools and Technologies for Single Cell Analysis(R21)」で 15 課題を選定している。

アジアにおいては中国で世界最大のゲノム解析センターとなった BGI(深セン市)が、矢継ぎ早に 1 細胞ゲノム解析の論文を発表している。また、シンガポールでは、1 細胞の遺伝子解析に特化したアジア初の研究所「Single-Cell Omics Center(SCOC)」を米国企業と共同で設立している。EU では、300 万ユーロ規模の「Platform for Advanced Single Cell Manipulation and Analysis(PASCA)」プロジェクトが 2013 年に終了して

いる。次期計画中で、米国に呼応した形でのプロジェクトづくりの検討が進んでいる。

我が国は関連研究分野(プロテオミクス等)の論文被引用率を見ても特に優位にあることから本戦略目標に基づき研究を推進することで国際競争力を更に高める必要がある。

⑧ 検討の経緯

JST 研究開発戦略センター(CRDS)が、俯瞰ワークショップ「ライフサイエンス分野の俯瞰と重要研究領域」の「ゲノム・融合分野」について検討報告書(平成 23 年 3 月)をとりまとめており、同報告書に 1 細胞解析プロジェクトの提案がされている。また、1 細胞関連国際会議「The International Workshop on Approaches to Single-Cell Analysis」が日本人研究者の主導により、世界に先駆けて 2006 年から開催されている。同会議で 1 細胞解析の重要性が指摘され、それが米国、EU でのプロジェクトの推進につながっており、我が国における中核となるプロジェクト発足が望まれている。

CRDS におけるワークショップ(平成 25 年 7 月 11 日)が開催され、学術コミュニティにおいても、1 細胞解析の重要性が議論されており、学術シンポジウム等の開催を企画している(関連学会：日本生物物理学会、日本バイオインフォマティクス学会、日本細胞生物学会、日本生化学会、日本癌学会、日本分子生物学会、日本ケミカルバイオロジー学会、日本植物学会、日本製薬工業協会、日本バイオイメージング学会、日本薬学会、日本バイオインダストリー協会、ヒューマンサイエンスコミュニティ)。

本戦略目標は、これらの検討の結果を踏まえて策定したものである。

⑨ 留意点

本戦略目標は、革新的な基盤技術を創出することによって、生体や組織等の複数細胞における生体分子について、細胞の位置情報を保持しつつ 1 細胞レベルでの経時変化等を観察・解析するといった挑戦的な内容を含むものである。そのため、研究開発の実施にあたっては、開発する技術を用いて重要な生物学的問題等にアプローチする研究者と開始当初からの緊密な協力体制が望まれる。

[文部科学省ホームページより転記]

http://warp.ndl.go.jp/info:ndl.jp/pid/11293659/www.mext.go.jp/b_menu/houdou/26/02/attach/1344596.htm

(2) 研究領域

「統合 1 細胞解析のための革新的技術基盤」(2014 年度発足)

(研究領域の概要)

本研究領域は、1 細胞解析技術の新たな核となる革新的シーズの創出を目指して、唯一無二の技術開発に挑戦する若手個人研究者を結集する。

具体的なテーマは、1 細胞の表現型・機能・個性を理解するために必須となるゲノムやプロテオームなどの生体物質・分子情報、およびそれらの物質間あるいは細胞間の複雑な相互作用ネットワークに関する情報を、定量的・網羅的に極限の精度と分解能で解析するための基盤技術の構築である。これを実現するには、生命科学におけるニーズの確固たる理解に基づき、従来型のバイオテクノロジーのみならず、ナノテクノロジー、化学、工学、材料科学、光科学、情報学、ケミカルバイオロジー等の関連分野間の融合研究を、これまで以上に推進する必要がある。本研究領域は、諸分野の研究者が集うバーチャル・ネットワーク型研究所としての強みを活かし、オリジナルで世界初の技術の確立へ挑戦する個人研究者の苗床となる。

本研究領域ではオープンイノベーションを志向し、技術開発の早期から生命科学・工学への応用展開、潜在的な市場の開拓を強く意識する。ただし、これは短期的成果を求めるといふ意味では無く、個々のアイデアを真に求められる技術へと鍛え上げ、熟成させる過程において、本研究領域のさきがけ研究者には、研究領域内や対応する CREST 研究はもとより、産学問わず関連研究者との間で積極的に協働関係を構築する姿勢を必須とする。これら研究課題の総体として、本研究領域は 1 細胞解析分野における科学技術イノベーションの源泉となり、世界をリードする革新的技術基盤の構築に貢献する。

[国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) ホームページより転記・改変]

https://www.jst.go.jp/kisoken/presto/research_area/ongoing/1112066.html

(3) 研究総括

氏名 浜地 格 (京都大学 大学院工学研究科 教授)

(4) 採択研究課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：研究終了時 下段：採択時	研究課題	研究費*
2014年度	五十嵐 龍治	JST さきがけ研究者 京都大学大学院工学研究科 博士研究員	ナノダイヤモンドによる三次元構造動態イメージング技術の創成	42
	磯部 圭佑	理化学研究所光量子工学研究領域 研究員 同上	生体組織深部1細胞の極限解析技術の開発	44
	今吉 格	京都大学大学院生命科学研究所 特定准教授 京都大学白眉センター 特定准教授	三次元組織中における単一細胞レベルでの遺伝子発現動態操作法の開発と応用	42
	遠藤 求	京都大学大学院生命科学研究所 准教授 同上 助教	1細胞解析から明らかにする植物細胞の運命決定に関わる概日時計の役割	46
	太田 禎生	JST さきがけ研究者 東京大学大学院理学系研究科 助教	新規高速高感度イメージングによる超高速蛍光画像サイトメトリー	47
	小坂田 文隆	名古屋大学大学院創薬科学研究科 准教授 同上 講師	相互結合かつ共通入力をもつサブネットワークの新規解析技術	41
	檜田 啓	名古屋大学大学院工学研究科 准教授 同上	新規人工核酸SNAを用いた生細胞内RNAイメージング	45
	神谷 真子	東京大学大学院医学系研究科 講師 同上 助教	多機能蛍光プローブ群による組織内1細胞機能解析	44
	川井 隆之	理化学研究所生命システム研究センター 基礎科学特別研究員 同上 研究員	超高感度CE-MS分析システムによる極微量プロテオーム解析	44

	高橋 康史	金沢大学理工研究域 准教授 東北大学原子分子材料科学高等研究機構 助教	ケミカルマッピングを実現するナノ電気化学顕微鏡の創成	48
	寺尾 京平	香川大学工学部 准教授 同上	シングルセル分解計測へ向けた細胞空間分画技術の創出	45
	藤芳 暁	東京工業大学理学院物理学系 助教 東京工業大学大学院理工学研究科 助教	細胞内部を観る分子解像度の三次元蛍光顕微鏡	45
	宮成 悠介	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター 特任准教授 同上	階層的なクロマチン高次構造のライブイメージング	48
	谷内江 望	東京大学 先端科学技術研究センター 准教授 同上	1細胞レベルで細胞系譜を一斉同定する DNA Barcode テクノロジー	50
2015 年度	猪股 秀彦	理化学研究所多細胞システム形成研究センター チームリーダー 同上	流体による1細胞解析から1個体解析への応用	40
	落合 博	JST さきがけ研究者 広島大学クロマチン動態数理研究拠点 特任講師	細胞多様性決定要因の網羅解析技術の開発	49
	城口 克之	理化学研究所生命機能科学研究センター ユニットリーダー 同上統合生命医科学研究センター 上級研究員	生体システム理解・医科学応用を実現する1細胞核酸計測技術の開発	50
	洲崎 悦生	東京大学大学院医学系研究科 講師 同上 助教	組織 3D 染色による細胞の網羅的解析技術の開発	50
	鈴木 団	大阪大学蛋白質研究所 講師 早稲田大学重点領域研究機構 主任研究員 (研究	摂動と計測による個体のエネルギーフローの1細胞分解能解析	42

		院准教授)		
竹本 (木村) さやか	名古屋大学環境医学研究所 教授 同上	名古屋大学環境医学研究所 教授 同上	脳深部微小神経回路を構成する細胞個性の機能的・分子的解読と情動制御への応用	48
谷口 雄一	理化学研究所生命システム研究センター ユニットリーダー 同上	理化学研究所生命システム研究センター ユニットリーダー 同上	1 細胞内多階層オミックス動態の連関性	49
坂内 博子	JST さきがけ研究者 名古屋大学大学院理学研究科 特任講師	JST さきがけ研究者 名古屋大学大学院理学研究科 特任講師	細胞膜分子動態1分子解析による細胞の個性の解読	32
福山 真央	東北大学多元物質科学研究所 助教 京都工芸繊維大学大学戦略推進機構系 助教	東北大学多元物質科学研究所 助教 京都工芸繊維大学大学戦略推進機構系 助教	自然乳化を利用したマイクロ水滴内単一細胞イムノアッセイ	42
細川 正人	早稲田大学理工学術院 次席研究員 早稲田大学ナノ・ライフ 創新研究機構 次席研究員/研究院助教	早稲田大学理工学術院 次席研究員 早稲田大学ナノ・ライフ 創新研究機構 次席研究員/研究院助教	組織内の細胞多様性を明らかにする超並列ゲノム解析技術の創成	47
松崎 典弥	大阪大学大学院工学研究科 准教授 同上 助教	大阪大学大学院工学研究科 准教授 同上 助教	がん幹細胞の生物学的機能を解明する1細胞解析技術の創製	48
三浦 史仁	九州大学大学院医学研究院 講師 同上	九州大学大学院医学研究院 講師 同上	トランスクリプトームとメチロームの統合1細胞解析	44
山下 隼人	大阪大学大学院基礎工学研究科附属極限科学センター 助教 同上	大阪大学大学院基礎工学研究科附属極限科学センター 助教 同上	生細胞膜分子動態を観る極限時空間分解能 AFM の創成	45
若林 真樹	国立循環器病研究センター創薬オミックス解析センター プロテオーム系解析室長 京都大学大学院薬学研究科 助教	国立循環器病研究センター創薬オミックス解析センター プロテオーム系解析室長 京都大学大学院薬学研究科 助教	単一細胞プロテオミクスが拓く細胞証分析	44

2016 年度	青木 航	京都大学大学院農学研究 科 助教 同上	1 細胞レベルで脳高次機能とニューラルネットワークの関係を網羅的に明らかにするリバーソプトジェネティクス	41
	遠藤 達郎	大阪府立大学大学院工学 研究科 准教授 同上	細胞内機能を模倣したポリマー製フォトリソニック結晶ナノ共振器アレイの創製と1細胞代謝産物の非染色検出・定量への応用	45
	奥田 覚	金沢大学ナノ生命科学研 究所 准教授 理化学研究所多細胞シス テム形成研究センター 基礎科学特別研究員	1 細胞動態の統合モデリングによる三次元組織形成の予測制御	50
	加地 範匡	九州大学大学院工学研 究院 教授 名古屋大学大学院工学研 究科 准教授	1 細胞パルペーションデバイスの創製	45
	多喜 正泰	名古屋大学トランスフォー マティブ生命分子研 究所 特任准教授 同上	脂質ダイナミクスの精密解析技術の創出	44
	舘野 浩章	産業技術総合研究所創薬 基盤研究部門 上級主任 研究員 同上 主任研究員	超高感度・非破壊1細胞グライコム解析技術の開発	41
	平林 祐介	東京大学大学院工学系研 究科 准教授 コロンビア大学神経科 学科 ポストドクトラル フェロー	哺乳類生体内単一ニューロンの微細構造観察法開発	54
	文東 美紀	熊本大学大学院生命科学 研究部 准教授 同上	脳神経系細胞分画技術を基盤とした体細胞変異の解析	40
	三國 貴康	新潟大学脳研究所 教授 マックス・プランク・フ	脳組織内1細胞での内在性タンパク質の網羅的局在・動態解析	44

		ロリダ神経科学研究所 リサーチフェロー		
	山口 哲志	東京大学先端科学技術研 究センター 講師 同上	光応答性細胞固定化剤表面を 用いた1細胞操作技術の開発と 応用	42
	吉本 敬太郎	東京大学大学院総合文化 研究科 准教授 同上	間葉系細胞の機能を制御する 核酸アプタマースキャフォー ルド	41
			総研究費	1745

*各研究課題とも3年間の見込み総額

[JST ホームページより転記]

<https://www.jst.go.jp/kisoken/presto/evaluation/posteriori/index.html>

<https://www.jst.go.jp/kisoken/presto/application/index.html>

https://www.jst.go.jp/kisoken/presto/research_area/ongoing/1112066.html

2. 研究領域および研究総括の設定について (JST 記載)

(1) 研究領域設定の理由

本戦略目標は、1細胞、特に生体組織を構成する1細胞のゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム等の各種オミクスの網羅的な解析を行い、生体機能が1細胞レベルからどのように実現されているか、その階層構造を時間的・空間的に解明し定量的分子情報を取得することによって、生体機能の統合的な理解を目指すものである。

研究領域1 (CREST) は、単離した細胞において経時的にゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム等の各種オミクス解析を行う技術開発に加えて、生体組織中の1つ1つの細胞における各種オミクスの生体分子の時間的、空間的な変化や相互作用を、網羅的、定量的に観察、解析することを可能とする基盤的な技術開発を対象としており、細胞を集団として捉えて、その集合の平均値で細胞の特性を理解することしかできない現状から、細胞1つ1つの情報に基づく、細胞の個性を明らかにし、さらには細胞間での機能的な多様性をも分子レベルで把握・理解する技術を開発する基盤を創出するための先端的、革新的な研究提案が対象となるように設定されている。

研究領域2 (さきがけ) は、1細胞のゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム等の各種オミクス解析において、バイオテクノロジーのみならず、ナノテクノロジー、化学、工学、材料科学、光科学、情報学、ケミカルバイオロ

ジー等の関連分野間の融合研究を対象としており、既存の技術では達成しえない経時的あるいは空間的なオミクス解析を可能とするための新たな技術開発に発展・貢献するような技術シーズを見出すために、研究領域 1 (CREST) での研究よりも新たな発展、新しい出口の発見に資する挑戦的、独創的な技術開発など研究提案を広く募ることができるように設定されている。研究領域 1 (CREST) と研究領域 2 (さきがけ) は、相互に連携し、複数の研究課題を共通の技術目標のもとで推進するなど、新たな技術の開発に向けて一体的な運営を行うことで、若手、異分野を含む多様な研究者が協同して研究を進められる環境が整備され、相互の技術の向上や基礎的な技術シーズの検証の場の提供等の協力を図ることで、戦略目標の目指す基盤技術の開発に対する成果を最大に見込める。以上を総合すると、研究領域 1 (CREST) および研究領域 2 (さきがけ) は、戦略目標の達成に向けて適切に設定されている。また、上述の通り研究領域 1 (CREST) 及び研究領域 2 (さきがけ) では、1 細胞解析に関する広範な研究分野を対象にしている。一方、1 細胞解析に係るエピゲノム解析技術、細胞操作、ケミカルプローブ、超微量質量分析等については日本が世界をリードしている。以上から、研究領域 1 (CREST) 及び研究領域 2 (さきがけ) に対し、優れた研究提案が多数見込まれる。

(2) 研究総括設定の理由

浜地格氏は、タンパク質をターゲットとした細胞内有機化学を中心に幅広いケミストリーを展開している日本を代表するケミカルバイオロジー研究の第一人者であり、世界で初めてとなる、細胞内で狙ったタンパク質の機能を損なうことなく選択的にラベル化できる化学プローブ (探索子) 分子の開発や微小物質を運搬できるナノメートルサイズの繊維でできた分子の線路を開発している。また、タンパク質可視化 (バイオイメージング) のための様々なタイプの蛍光プローブ分子の創出や天然のタンパク質分子に人工分子を導入した超機能性タンパク質の合成などの独創的な研究を行う等の優れた研究実績をあげてきており、化学・生物学のみならず医学、薬学、化学工業分野の研究者からの評価も高い。受賞歴としても、2005 年日本化学会学術賞、2011 年 Fellow of the Royal Society of Chemistry、2014 年名古屋シルバーメダル受賞等を有する。以上から、本研究領域についての先見性及び洞察力を有していると見られる。

一方、日本化学会生命化学研究会会長、日本化学会バイオテクノロジー部会長、日本化学会生体機能関連化学部会幹事を歴任しており、関連分野の研究者から信頼され、公平な評価を行いうるとともに、本研究領域の適切な研究マネジメントを行う経験、能力を有していると見られる。

以上より、同氏は研究領域 2 の研究総括として適任であると判断される。

[JST ホームページより転記]

https://www.jst.go.jp/kisoken/evaluation/before/hyouka_h26.pdf

3. 研究総括のねらい

(募集・選考・研究領域運営にあたっての研究総括の方針)

細胞は、言うまでもなく生体を構成する最小の機能単位であるが、形態学的に同一に見える細胞でも、実は均一なものではなく、ゲノムや発現タンパク質、糖鎖・脂質や種々の代謝物の量、種類、修飾様式なども含めて、分子レベルで記述しようとする、個々の細胞間で大きく異なると考えられる。1細胞レベルで、このような多種多様な生体分子群が担う分子情報を、網羅的かつ定量的に解析することは、細胞集団の平均値としてしか分子レベルでの細胞特性を記述できない現状を大きく打ち破る契機となり、生命科学の諸課題解決に対して新しいアプローチの基盤を提供できるだけでなく、バイオテクノロジーや医療応用をより合理的に進める新しいプラットフォームを強化・整備することにつながると期待される。

このような背景に基づいて、本研究領域で募集する具体的なテーマ例を以下に示す。

A. 1 細胞レベルの表現型・機能・個性を理解するために必須となる生体物質・分子情報を定量的・網羅的に極限の精度と分解能で解析するための基盤技術の構築

a. ゲノムやエピゲノム、トランスクリプトームなど

最近の次世代シーケンサーの革新的進歩という状況を受けて、ゲノム・エピゲノムを対象とする研究提案では、それが真に1細胞レベルへ適用できることを厳格に求める。

b. プロテオーム、グライコーム、メタボロームなど

これらの解析等においては、1細胞に限定せず少数細胞集団での網羅的解析や機能・イメージング、その基盤材料・ツールなど、1細胞解析を目指した極限の時間的・空間的精度や分解能を実現するための独創的で革新的なアイデアの提案を歓迎する。

B. 1 細胞レベルの表現型・機能・個性を理解するために、生体物質間あるいは細胞間の複雑な相互作用ネットワークに関する情報を極限の精度と分解能で解析するための基盤技術の構築

C. 1 細胞の網羅的解析から得られてくる膨大な分子情報を統合解析するための情報数理学に根ざした提案

いずれにおいても解析対象とする細胞は、原核細胞、真核細胞を問わず、また分離した1細胞だけでなく生体組織内の1細胞解析など、難易度の高いものも含む。また上記の例以外でも魅力的で独創的なアイデアの提案、短期的な視野からの発想だけでなく、長期スパンの目標・展望をも見据えた、あらゆる分野からの、骨太で挑戦的なテーマ設定も大いに歓迎する。

本研究領域は、1細胞解析とその理解のための技術基盤の整備拡張を目標とした、幅広い分野の若手研究者が集うバーチャル・ネットワーク型研究所として、オリジナルで世界初の技術の確立へ挑戦する個人研究者の苗床となることを強く意識している。個人研究ではあるものの、オープンイノベーションを志向し、技術開発の比較的初期の段階から生命科学における実際の問題・課題解決への適用や、バイオテクノロジーへの応用展開、さらには潜在的な市場の開拓・社会貢献を強く意識することを期待している。ただし、これは短期的に役に立つ成果を、安直に求めるという意味では無く、個々のアイデアが、オリジナリティも含めて世界最高のレベルであり、かつ真に求められる技術へと鍛え上げていく価値あるものであることを常に厳しく自問自答していただきたいという意図である。個人のアイデアや技術を熟成させる過程において、本研究領域のさきがけ研究者には、同一研究領域内だけでなく、対応するCREST研究、さらには産学問わず関連分野の研究者との間で、積極的に協働関係を構築する姿勢を必須とする。特に対応するCREST研究領域のシニア研究者とは、領域会議などを通じて交流をはかり、さまざまな刺激を享受していただきたいと考えている。これらの研究課題の総体として、本研究領域は1細胞解析分野における科学技術イノベーションの源泉となり、世界をリードする革新的技術基盤の構築に貢献していくことを目指す。

[JST ホームページより転記・改変]

<https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/application/pdf/H26youkou.pdf>

4. 研究課題の選考について

(1) 募集方針

初年度の研究課題の募集にあたり、以下のような「研究総括からのメッセージ」を掲げた。

「本さきがけ研究領域で重視するキーワード」

- ・1細胞の表現型・機能・個性を理解するための基盤技術
- ・ゲノムや発現タンパク質、糖鎖・脂質や種々の代謝物の量、種類、修飾様式なども含めて、分子レベルで記述
- ・定量的・網羅的、極限の精度と分解能

「1細胞解析に意欲と興味をもった若手研究者の結集」

- ・分野を問わない：

生命科学、バイオテクノロジー、ナノテクノロジー、化学、工学、材料科学、光科学、情報学、ケミカルバイオロジー他

・世界と戦う覚悟と能力：

自分の提案するアイデア・得意分野・技術は、世界最高のレベルのオリジナリティ

・研究者としての豊かな人間性：

対応する CREST 研究領域のシニア研究者とは、領域会議などを通じて交流をはかり、さまざまな刺激を享受する柔軟性

「さきがけ研究を目指す若手研究者へ」

・生命科学と自分の独自分野との境界領域に関する深い見識と情熱・意欲

・独自性に富んだアプローチ・破天荒と思えるくらいの課題設定

・20年後の自分の研究を世界レベルのオリジナリティとして確立できる確固とした夢を！

[2014 年度募集説明会プレゼン資料より転記・改変]

第2回目となる 2015 年度の募集では、次のようなメッセージを追加した。

「昨年度は幅広い分野から多彩な提案があり、特にプローブや新規な顕微鏡開発などイメージング技術に関する研究が多く採択された。本年度は、化学、デバイス、ケミカルバイオロジー領域からはイメージング以外でも、生物学的な question をより強く意識して1細胞解析に切り込む提案を期待する。またライフサイエンスやバイオテクノロジー領域からは、提案する研究が1細胞解析技術とどのように関連・連動して新しいサイエンスを切り拓くのかといった視点も含めた個別の専門分野を乗り越える提案を歓迎する。」

[JST ホームページより転記・改変]

<https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/application/pdf/H27-1youkou.pdf>

更に第3回目となる 2016 年度の募集では、次のようなメッセージに更新した。

「本最終年度は、過去二年以上に幅広い分野から多彩でチャレンジングな提案を歓迎する。ライフサイエンスやバイオテクノロジー領域からは、提案する研究が1細胞解析技術とどのように関連・連動して新知見をもたらす、新たなサイエンスを切り拓くのかといった視点も含め、個別の専門分野を乗り越える提案を、また化学、デバイス、ケミカルバイオロジー領域からは、その技術から解くことのできる生物学的な question をより強く意識して、細胞解析やその制御に切り込むオリジナルな提案を期待する。」

[JST ホームページより転記・改変]

<https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/application/pdf/H28-1youkou.pdf>

(2) 選考方針

選考では、全過程を通して利害関係にある評価者の関与を避け、厳正な評価を行い、下記の点を特に重視した。

- 戦略目標の達成に貢献するものであること。研究領域の趣旨に合致していること。
- 研究者個人の独創的で挑戦的な将来性のある研究提案であること。
- 生命科学研究におけるニーズの確固たる理解に基づいたものであること。
- 従来のライフサイエンス、バイオテクノロジーのみならず、ナノテクノロジー、化学、工学、材料科学、光科学、情報学、ケミカルバイオロジー等の関連分野間の融合を志していること。

[JST ホームページより転記・改変]

<https://www.jst.go.jp/kisoken/presto/application/2014/140926/140926presto.pdf>

(3) 選考過程と結果

第1回目となる2014年度の公募では231件の応募があり、これらの応募に対し12名の領域アドバイザーの協力を得て書類選考を行い、31件を面接対象とした。次に2日間にわたる面接選考の結果、領域アドバイザーの意見も参考に最終的に14件を採択したが、採択率約6%という非常に厳しい選考となった。

第1期の採択課題は、微生物から動物・植物細胞、組織およびその構成成分や分泌物などを研究対象として、1細胞機能やその成分の革新的操作技術開発を目指した課題、様々なプローブやタグ・デバイスを駆使した1細胞解析技術の確立を目指した課題、1細胞観察に資する新たな装置・分析技術の開発を目指した課題など多彩である。研究者の専門分野もライフサイエンス、バイオテクノロジーのみならず、ナノテクノロジー、化学、工学、光科学、ケミカルバイオロジーなどに広がっている。

第2回目となる2015年度の公募でも228件の応募があり、12名の領域アドバイザーの協力を得て書類選考を行い、30件を面接対象とした。次に2日間にわたる面接選考の結果、領域アドバイザーの意見も参考に最終的に14件を採択したが、前回に引き続き採択率約6%という非常に厳しい選考となった。

第2期は、種々の1細胞の個性・特性や不均一性を、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームあるいは特定の物理量など、多様なパラメータによって特徴付けるための独創的なツール・技術の開発を目指す課題、また、それらを基軸として発生や神経活動といった重要な生物学的なquestionに応えようとする課題など、多彩な提案が採択された。その中には、1細胞解析を可能とするための独創的な分析技術、高性能のイメージングプローブやタグ、透明化やマイクロ流体技術、革新的な顕微鏡など、多様な要素技術が含

まれ、研究者の専門分野も、ゲノム科学、神経科学、発生学からナノテクノロジー、生物物理学、分析科学、工学、バイオマテリアルなど更に広がった。

第3回目となる2016年度の公募では、152件の応募に対し、12名の領域アドバイザーの協力のもと、書類選考により28件を面接対象とし、2日間の面接選考の結果、領域アドバイザーの意見も参考に最終的に11件を採択した。依然として採択率は約7.2%という厳しい選考であった。

第3期は、種々の1細胞の個性・特性や不均一性を、ゲノム、グライコームやリポドーム、あるいは細胞の形態や硬さなど、多様なパラメータによって特徴付けるための独創的な可視化や解析ツール・操作技術、機能材料の開発を目指す課題、また、1細胞レベルで規定されるパラメータと病態、個体の行動や神経活動との対応付けを目指す課題など、多彩な提案が採択された。その中には1細胞解析を可能とするための独創的な分析技術や細胞（個体）操作技術、高性能のイメージングプローブやタグ、認識ツール、マイクロ流体技術、革新的な顕微鏡技術、モデリングなど、様々な要素技術が含まれる。また研究者の専門分野も、ゲノム科学、神経科学からナノテクノロジー、生物物理学、分析科学、工（光）学、バイオマテリアル、ケミカルバイオロジー、数理生物学などに広がり、その相互作用によって多面的な思考やアイデアを生み出せる挑戦的でヘテロな集団になっていくものと期待される。

[JST ホームページより転記・改変]

<https://www.jst.go.jp/kisoken/presto/application/index.html>

5. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名 (専門分野)	終了時の所属	役職	任期
秋吉 一成 (生体機能高分子)	京都大学 大学院工学研究科	教授	2014年6月～2020年3月
油谷 浩幸 (ゲノム科学)	東京大学 先端科学技術研究センター	教授	2014年6月～2020年3月
伊藤 武彦 (ゲノム情報学)	東京工業大学 生命理工学院	教授	2014年6月～2020年3月
植田 充美 (細胞分子生物学)	京都大学 大学院農学研究科	教授	2014年6月～2020年3月
小澤 岳昌 (生体機能関連化学)	東京大学 大学院理学系研究科	教授	2014年6月～2020年3月
神原 秀記 (DNA計測/細胞計測)	株式会社日立製作所	名誉フェロー	2014年6月～2020年3月

後藤 由季子 (分子生物学/神経科学)	東京大学 大学院薬学系 研究科	教授	2014年6月～2020年3月
島本 啓子 (ケミカルバイオロジー)	サントリー生命科学財団 生物有機科学研究所	主幹 研究員	2014年6月～2020年3月
津本 浩平 (生命分子工学)	東京大学 大学院工学系 研究科	教授	2014年6月～2020年3月
野地 博行 (ナノバイオ)	東京大学 大学院工学系 研究科	教授	2014年6月～2020年3月
馬場 嘉信 (ナノバイオ)	名古屋大学 大学院工学 研究科	教授	2014年6月～2020年3月
松田 道行 (蛍光イメージング)	京都大学 大学院生命科 学研究科	教授	2014年6月～2020年3月

[JST ホームページより転記・改変]

https://www.jst.go.jp/kisoken/presto/research_area/ongoing/1112066.html

6. 研究領域のマネジメントについて

(1) 研究課題の進捗状況の把握と評価、それに基づく研究課題の指導

この領域を運営する上では、尖った志を持つ研究者が互いの創造性を磨きあうヘテロジニアスな集団となることを意図した。そこで、領域アドバイザーには、生命工学的技術や生命科学を専門とする幅広い領域の第一人者に就任していただいた。これによって、広範な分野からの提案に対する確かな審査が行われ、目的とする研究者達を結集させることができた。

採択された研究者に対しては、さきがけ研究期間内での成果に拘らず、長期的な視点で各研究者の学術的な能力を最大化することを念頭に指導を行った。必要に応じて領域アドバイザーに研究者の指導・育成への協力をお願いした。

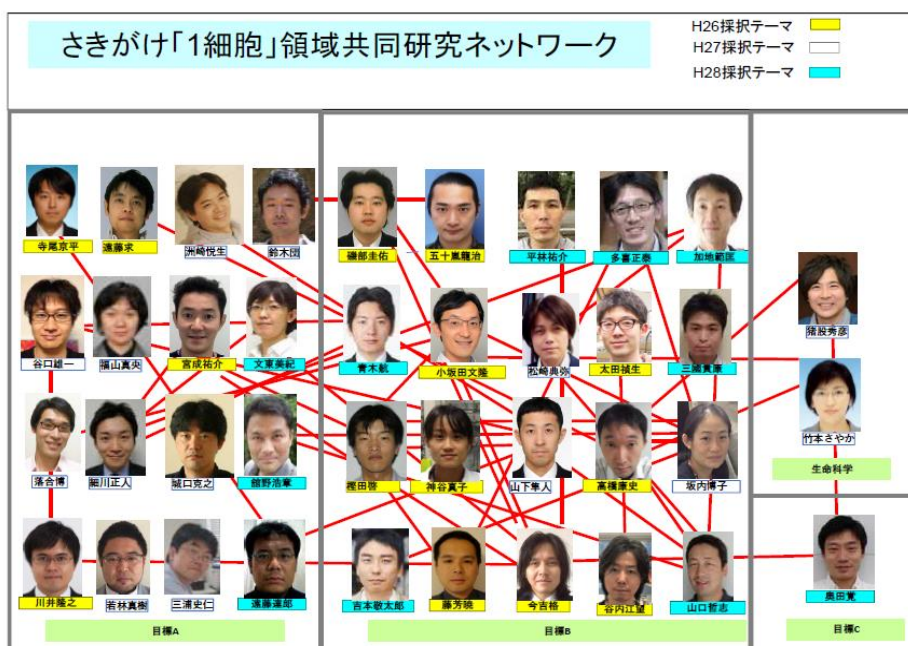
実際に全研究者(39名)の研究サイトを訪問し、研究者一人一人とじっくり話し合った。個々の研究者の持つ課題に応じて、さきがけ研究は、人材育成の場であることを説明して安直な成果を求めることを戒めたり、一方で一定の期間内に一つ一つの成果を論文にまとめ上げることの重要性を伝えたり、あるいは、当初立てた計画に拘るよりも高い目標に向かって突き進むことが大切であることを伝えた。時には、昇任や異動、学生の指導法から研究者としての生き方について相談に乗るなど、個々の研究者に応じて適切な指導ができたと考えている。また、必要な時にはJSTと相談し研究費の増額等の措置を図った。

領域会議では、専門分野が全く異なり普段はお互いに顔を合わすこともないようなさきがけ研究者達が、互いに異分野の技術や思考を主体的に理解し、新たな着想を得る場とするべく、まず、さきがけ研究者主体の議論を進めるように促し、さらに、アドバイザーには幅広い観点から時にやさしく、時には厳しく、ご助言、ご指導いただいた。その結果、谷内江望研究者をはじめとする1期生によって、さきがけ研究者同士が自発的に高い視点から建設的な討論を通じて各々の研究課題を磨き合い、時には互いに提携して創造的な研究を進める風土が形成された。ここに、2期生、3期生が加わって生まれたネットワークから新たなブレイクスルーがいくつも生まれようとしている。複数回の領域会議を通じて自発的に形成されたさきがけ研究者間のネットワークは、卒業後の研究費獲得にも活かされつつある。1期生同士や1期生と3期生からなるチームによる新たな研究提案が、新しく立ち上がったCREST領域に複数採用されたのはその好例である。

更にCREST-さきがけ「1細胞」合同ワークショップを3回開催し、各研究者のさきがけ研究の最終年度には、CREST領域会議に派遣し、交流・提携の促進を図った。

このように様々な形で異分野の研究者が互いの技術を理解し、相互に連携することを推奨した。その結果、領域内で39件に及ぶ連携・共同研究が実施され、下記の3報は既に論文化されており、他にも数件が特許出願あるいは論文投稿準備中である。

Ref. 1 H. Kashida, H. Yamashita, et al., J. Am. Chem. Soc., 140, 8456-8462 (2018),
 Ref. 2. W. Aoki, M. Hosakawa, et al., Sci. Repo., 9, Article No.10920 (2019),
 Ref. 3 S. Fujiyoshi, H. Kashida, et al., J. Phy. Chem. Lett., 10, 5841-5846 (2019),



目標 A, B, C については、3. 研究総括のねらい(p12) 参照

(2) 個人型のネットワーク型研究所として、研究課題間や他の研究領域、国内外の他の研究機関、異分野との連携・協力の推進

さきがけ研究成果の国際的な認知獲得や、さきがけで開発された技術の普及を推進するため、出来るだけ多くの外部発表の機会を作り、自分の研究課題と研究内容を紹介、討議する機会を設けた。

その一環として、2016年12月に神原秀記領域アドバイザーと11名のさきがけ研究者(磯部圭佑、遠藤求、樫田啓、神谷真子、高橋康史、宮成悠介、洲崎悦生、鈴木団、細川正人、松崎典弥、若林真樹)とシンガポールを訪問し、Chang Young-Tae 教授(当時 National University of Singapore、(現) 浦項科学技術大学/IBS (兼任))の研究室と NUS and JST Joint Workshop on “Bio-Imaging and Single Cell Analysis” を、2018年10月に後藤由季子領域アドバイザーと8名のさきがけ研究者(今吉格、小坂田文隆、高橋康史、坂内博子、竹本・木村さやか、青木航、平林祐介、三國貴康)で Max Planck Florida Institute for Neuroscience (米国、フロリダ)を訪問し、MPFI and JST Joint Workshop on “Neuroscience and Single Cell Research” を開催した。また、神原秀記アドバイザーが創設者・名誉議長である Single Cell Surveyor が開催する 10th International Conference on Approaches to Single Cell Analysis (2016年10月、東京大学、伊藤記念ホール)とウプサラ大学で開催された Single Cell Biology Meets Diagnostics/11th International Conference on Approaches to Single Cell Analysis (2019年3月、ウプサラ大学、スウェーデン)に各々、6名(谷内江望、谷口雄一、城口克之、坂内博子、洲崎悦生、細川正人)と9名(太田禎生、谷内江望、細川正人、高橋康史、青木航、城口克之、谷口雄一、多喜正泰、洲崎悦生)のさきがけ研究者を oral presenter として派遣した。

更に、これらの海外訪問の際には、海外研究者と直接情報交換や議論する経験を積んでもらうために、さきがけ研究者が海外の研究室に押しかけ講演を行うことを推奨した。これらの企画によって生まれた海外研究機関との共同研究提案については、審査の上3件の提案について研究費増額を行った。その内1件は、既にその研究成果を論文発表するに至っている(D. Su, et al., “Seeing Elastin: A Near-Infrared Zwitterionic Fluorescent Probe for In vivo Elastin Imaging” Chem, 4, 1128-1138 (2018). IF2018=18.2)。

この他、さきがけ研究成果を報告するために5回の研究成果報告会を国内主要学会のサテライトシンポジウム等で実施し、2020年度3月には6回目を予定している。毎回、さきがけ研究者とは直接関わりのない多くの学会参加者の出席があり、様々な質疑が繰り広げられ、彼らのアピールの場となっている。また、第57回生物物理学会(2019年9月、宮崎)では、城口克之研究者、鈴木団研究者のオーガナイズのもと、シンポジウム“さきがけ「1細胞」は何をやっている？ 1細胞研究の醍醐味と技術革新”を共催し、6名のさきがけ研究者(青木航、磯部圭祐、神谷真子、奥田覚、谷口雄一、山口哲志)が研究成果を報告した。



海外ワークショップのPoster

左：NUS and JST Joint Workshop on “Bio-Imaging and Single Cell Analysis”

中：MPFI and JST Joint Workshop on “Neuroscience and Single Cell Research”

右：Single Cell Biology Meets Diagnostics/11th

International Conference on Approaches to Single Cell Analysis (2019年3月、ウプサラ大学、スウェーデン)

加えて2016年度よりJSTが推進しているSciFoS活動展開型活動において、自らの技術の社会実装展開や社会で必要とされる技術について遠藤求研究者、磯部圭祐研究者、樫田啓研究者、細川正人研究者、遠藤達郎研究者、山口哲志研究者が、企業の研究者や企画担当者と議論する機会を持った。このような交流も、広い視野を持った人材育成に貢献するものと期待する。

(3) 研究費配分上の工夫

毎年3回程度の研究費の見直しを行い、研究課題の進捗状況等を踏まえ柔軟に予算執行年度の前倒し等の予算変更を行った。

また、研究計画を加速または拡大することによって、当初計画を超えた更なる成果が期待できる課題については、研究加速・発展のため追加支援を行った。

この他、さきがけ研究者同士や、他の研究機関や企業の研究者との有望な共同研究への発展が期待されるような47について、フィージビリティスタディの支援を行った。現在のさきがけ研究に資するものが前提であり、追加配賦の上限は概ね1件あたり直接経費100万円程度とした。これらの中には、Ghost Motion Imaging技術と機械学習を結びつけた本領域の太田禎生研究者とさきがけ「ビックデータ」領域さきがけ研究者で東京大学情報基盤センターの佐藤一誠助教(当時)との共同研究など、大きな成果を生んだケースも含まれるこ

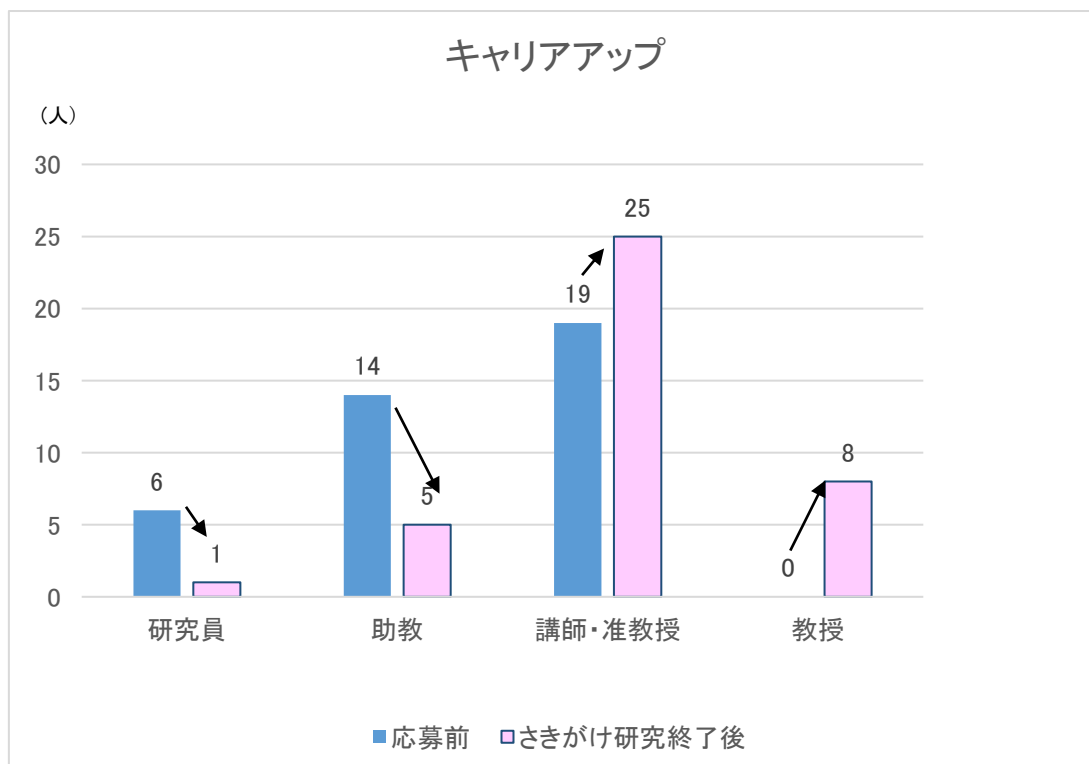
とを申し添えたい。

また、2019 年度からは、異動により新たに研究室を立ち上げる研究者については、機器類や消耗品類の購入のためのスタートアップ支援を開始することとし、金沢大学ナノ生命科学研究所准教授に就任した奥田覚研究者に増額措置を行った。

なお、2016 年 4 月の関西地震のため研究室の機器類や消耗品類に被害を受けた関西地区の研究者 2 名については、復興支援の希望があったため、審査の結果、通常増額とは別に、2016 年度に研究費の増額を行った。

(4) 研究領域としての人材の輩出・成長の状況について

さきがけ期間中に、昇任した研究者は、39 名中 23 名と、半数以上が昇進した。8 名の教授が誕生した他、15 名が准教授・講師他に昇任しており、この領域の研究者の研究活動が、高く評価されていることが窺える。



教授への昇進 (カッコ内は、さきがけ応募時の身分)

- ① 竹本さやか: 名古屋大学環境医学研究所 教授 (東京大学大学院医学系研究科 助教)
情動・不安について、分子レベル・細胞レベルでの解明に取り組んだ。
- ② 遠藤求: 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス領域 教授 (京都大学大学院生命科学研究所 助教)
植物組織からの single cell RNA seq を実現し、植物細胞の運命決定に関わる概日時

計の役割を解明するなど、植物学に新しい研究領域を開拓した。

- ③ 今吉格：京都大学大学院生命科学研究科 教授（京都大学白眉センター特定准教授）
幹細胞から神経細胞分化を転写因子レベルで解明し、哺乳細胞で機能する光活性化とテトラサイクリンで2重の制御がかかる遺伝子発現システムを開発した。
- ④ 加地範匡：九州大学大学院工学研究院（名古屋大学大学院工学研究科）
細胞の硬さ、変形能の解析などナノテクノロジーを応用した生命科学に取り組んでいる。
- ⑤ 三國貴康：新潟大学脳研究所 教授（マックスプランク・フロリダ研究所神経情報伝達部門リサーチフェロー）
胎児の脳神経細胞の遺伝子の画期的なタグ付け手法 SLENDER 法の開発に続いて、細胞分裂しない成年のマウスの脳神経細胞の遺伝子にもタグ付けできる vSLENDER 法を開発した。
- ⑥ 坂内博子：早稲田大学先進理工学部 教授（名古屋大学大学院理学研究科 特任講師）
Q-dot ラベルによる細胞表層タンパク質の動態解析から、神経疾患の原因解明に取り組んでいる。
- ⑦ 松崎典弥：大阪大学大学院工学研究科 教授（大阪大学大学院工学研究科 助教）
がん細胞と血管に細胞外基質を加えた3次元 in vitro 3次元腫瘍モデルをインクジェットプリンター技術や沈殿法を用いて再構成する技術を開発し、平面培養よりも生体のがん組織の性質を反映していることを示してきた。
- ⑧ 磯部圭佑：京都大学大学院生命科学研究科 特定教授/理化学研究所 光量子工学研究領域 上級研究員（理化学研究所 光量子工学研究領域 研究員）
2光子顕微鏡の深部解析能力の限界を打破する卓越した技術を開発した。
2件のCREST課題でも主たる共同研究者として活躍中である。

主な准教授・講師 主任研究員、研究チームリーダー等への昇進

- ⑨ 舘野浩章：産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 上級主任研究員（産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 主任研究員）
糖鎖構造を認識する各種レクチンに各々DNA バーコードを修飾することによって、レクチンシグナルをPCR増幅し、次世代シーケンサーで解析することにより、超高感度かつ定量的に単一細胞のグリコームを解析できるシステムを開発した。
- ⑩ 五十嵐龍治：量子科学技術研究開発機構量子生命科学領域 グループリーダー（京都大学大学院工学研究科 特定研究員）
ナノダイヤモンドによる細胞標識技術と、高速ODMRイメージング技術を確立し、ナノレベルでの多次元的な生体分子の細胞内動態の計測法を確立した。
- ⑪ 太田禎生：東京大学 先端科学技術研究開発センター 准教授（同大学大学院理学系研究科 助教）
Ghost Motion Imaging 法を開発し、機械学習と結び付け、世界最速のフローサイトメ

ータ/セルソーターを開発した。2019年度、CREST「微粒子」領域に研究代表者として採択された。

- ⑫ 小坂田文隆：名古屋大学大学院創薬科学研究科 准教授（同 講師）
狂犬病ウイルスベクターの改良と直交型新規ウイルスベクターの開発により、神経サブネットワークの解明に取り組む。2018年度、CREST「オプト」領域に磯部圭佑研究者とともに採択された。
- ⑬ 神谷真子：東京大学大学院医学系研究科 准教授（同 助教）
生理実験にも使える β -Gal 陽性細胞の染色プローブや、細胞内グルタチオン量をモニターするプローブを開発した。
- ⑭ 高橋康史：金沢大学理工研究域 准教授（東北大学原子分子材料科学高等研究機構 助教）
細胞の形態を光学系でリアルタイム観察しながら、高感度・高速・実時間で細胞外化学物質の時空間的プロファイルを計測し、イメージングするという、従来の光学顕微鏡とは全くことなる情報を取得することのできる顕微鏡技術を開発した。さらにナノピペットを利用して細胞の化学物質や mRNA を分取し、発現解析も達成した。
- ⑮ 城口克之：理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー（同 統合生命医科学研究センター 上級研究員）
自らが開発した DNA 分子バーコード法をバージョンアップした。また、5' 端の配列に依存しない RNA 配列ワンステップ増幅法を開発した。T 細胞受容体の RNA 配列解析等の応用展開が期待される。
- ⑯ 洲崎悦生：東京大学大学院医学系研究科 准教授（同 助教）
自ら開発した組織透明化技術 CUBIC を発展させ、組織透明化技術と免疫染色技術の改良、ライトシート顕微鏡を中心とした 3 次元イメージング技術、3 次元画像の画像処理手法、情報抽出手法の開発に取り組んだ。
- ⑰ 鈴木団：大阪大学蛋白質研究所 講師（早稲田大学 重点領域研究機構 主任研究員）
in vivo で 1 細胞毎の温度をイメージングする技術や、細胞内の ER 等の局所の温度を計測する技術、さらには金コロイド等を用いて細胞内の局所を熱刺激する技術を開発し、生体内の熱の動態と生命現象の関係に迫った。
- ⑱ 三浦史仁：九州大学 大学院 医学研究院 准教授（九州大学 大学院 医学研究院 講師）
メチローム解析の効率を 100 倍以上引き上げた PBAT 法の開発者である。本さきがけ研究では、メチローム解析の効率を大幅に向上させる t-PBAT 法を開発した。
- ⑲ 若林真樹：国立循環器病研究センター創薬オミックス解析センター プロテオーム解析室 室長（京都大学 大学院 薬学研究科 助教）
前処理カラム、小径定流量カラムやモノリスカラムによる効率的なプロテオーム解析システムを構築した。
- ⑳ 奥田覚：金沢大学 ナノ生命研究所 准教授（理化学研究所 多細胞システム形成研究セ

ンター 基礎科学特別研究員)

個々の細胞の持つパラメータから組織形成・発生をシミュレーションできる3Dバーテックス技術を完成した。

- ⑳ 平林祐介：東京大学大学院工学系研究科 准教授（コロンビア大学神経科学科 ポストドクトラルフェロー）

光学顕微鏡と電子顕微鏡の画像を関連させて解析する技術を開発し、神経細胞の機能とオルガネラとの関連付けに取り組んでいる。

- ㉑ 山口哲志：東京大学先端科学技術研究開発センター 准教授（同 講師）

光応答性の分子ツールを用いて、任意の一細胞を基板上の望みの位置に望みのタイミングで瞬時に固定したり、取り外したりすることができる技術を開発した。

【国内外の顕彰・受賞等】

本領域の研究者は多数の顕彰を受けたが、主な物は下記のとおりである。

文部科学大臣表彰若手科学者賞については、2016年度に今吉格、遠藤求、神谷真子、高橋康史、宮成悠介研究者、2017年度に樫田啓、洲崎悦生、小坂田文隆研究者、2018年度に磯部圭祐、寺尾京平、平林祐介研究者、2019年度に細川正人研究者の12名が受賞した。また、坂内博子研究者が、第14回日本学術振興会賞(2017年度)を受賞した。

その他、遠藤求研究者が、German Innovation Award Gottfried Wagener Prize 2016を、太田禎生研究者が2016年度に日本生物物理学会 若手奨励賞、2017年度に German Innovation Award Gottfried Wagener Prize 2019を、小坂田文隆研究者が、日本薬理学会 学術奨励賞(2015年度)、日本薬学会 奨励賞(2016年度)、神谷真子研究者が、日本薬学会 奨励賞(2015年度)、樫田啓研究者が、2015年度高分子研究奨励賞を、高橋康史研究者が、2015年度日本分析化学会 奨励賞、2015年度日本生物物理学会 若手奨励賞、2015年度日本化学会 講演奨励賞、2015年度電気化学会 進歩賞・佐野賞、2017年度バイオインダストリー奨励賞、松崎典弥研究者が、2015年度日本バイオマテリアル学会科学奨励賞、Best Paper Award in 2015 International Symposium on Micro-Nano Mechatronics and Human Science、The Award for Young Investigator of Japanese Society for Biomaterials 2016、2018年度高分子学会広報委員会パブリシティ賞、細川正人研究者が2016年度日本化学会第96春季年会優秀講演賞(学術)を、遠藤達郎研究者が第46回(2019年春季)応用物理学会講演奨励賞を、奥田覚研究者が2017年度の日本機械学会奨励賞を、加地範匡研究者が2019年度にIRMAILサイエンスグラント「シンキー賞」を、三國貴康研究者が2017年度に日本生理学会奨励賞、2018年度にHuman Frontier Science Program, Career Development Award、2019年度に日本神経科学学会奨励賞を、吉本敬太郎研究者が、2017年度に日本分析化学会第66年会 RSC Analyst 賞を受賞した。

(5) その他マネジメントに関する特記事項

ライフイベントに対する支援制度を利用して、2名の研究者が計3件のライフイベント休暇を取得し、それに応じて研究期間を延長した。

7. 研究領域としての戦略目標の達成状況について

(1) 研究総括のねらいに対する研究成果の達成状況

本領域を立ち上げる際に、戦略目標に沿って、以下の3つの狙いを掲げた。

- A. 1 細胞レベルの表現型・機能・個性を理解するために必須となる生体物質・分子情報を定量的・網羅的に極限の精度と分解能で解析するための基盤技術の構築
- B. 1 細胞レベルの表現型・機能・個性を理解するために、生体物質間あるいは細胞間の複雑な相互作用ネットワークに関する情報を極限の精度と分解能で解析するための基盤技術の構築
- C. 1 細胞の網羅的解析から得られてくる膨大な分子情報を統合解析するための情報数理学技術の構築

これらの狙いに対し、以下に述べるように、全体として十分な成果が得られたと考える。

A項で目指したものは、組織から1細胞毎に試料を調製し、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム等の各種オミクス解析を行う技術開発に加えて、生体組織中の1つ1つの細胞における各種オミクスの生体分子を網羅的、定量的に観察、解析することを可能とする基盤的な技術の開発である。

A-1: 1細胞試料の調整法の開発

まず、組織から1細胞を分離し、解析する試料を調製する技術については、寺尾京平研究者が、半導体微細加工技術と微小物体操作技術を組み合わせることで、サブ細胞サイズに、物理的に一括して切断する「細胞空間分画技術」を開発した。また、遠藤求研究者は、細胞壁に囲まれた植物細胞から1細胞レベルで内容物を取り出しトランスクリプトーム解析を行う技術を確認し、植物の幹細胞において概日リズム形成が細胞運命決定に先立って起きていることを世界で初めて明らかにした。

A-2: ゲノミクス・トランスクリプトミクス分野の解析

次に、ゲノミクス分野の解析技術では、細川正人研究者が、数十万の細胞を1細胞ずつ液滴内に封じ込めて並行してゲノムを増幅し、個々のゲノムを解析する技術を開発した。腸内細菌や海洋細菌等、培養が困難な微生物は多数存在しており、本技術の確立により、これ

らのバクテリアと周囲の環境の関係の解明が期待される。城口克之研究者は、ランダムな DNA バーコード法を使って 10^4 個以上の細胞の遺伝子発現レベルを個々に精度よく定量的に解析する手法を確立した。また、文東美紀研究者は脳神経系細胞単一ゲノム解析法を確立し、統合失調症患者の脳神経細胞ゲノム中でのレトロポゾン L1Hs の増加と統合失調症で変異が報告されている遺伝子に新たな L1Hs の挿入例を見出した。

A-3 エピゲノミクス解析技術の開発

エピゲノム分野では、三浦史仁研究者が、本さきがけ研究期間中に、効率の良い DNA 断端の結合技術、TASC ligation を開発し、1 細胞レベルでのメチローム解析を可能とする tPBAT 技術を確立した。宮成悠介研究者は、クロマチンの構造イメージング技術の開発を重点的に進め、既存の「ATAC 法」よりもはるかに検出精度、感度の高い「in situ ATAC 法」を確立した。

また、谷口雄一研究者は、全ゲノムの構造をサブヌクレオソームレベルで解析する Hi-C 0 法を世界で初めて開発し、出芽酵母のゲノムを単一ヌクレオソームから全ゲノムに至るまでのスケールで表現した。更に、ヌクレオソームの配置には、 α -tetrahedron、 β -rhombus の 2 種類の基本構造があること（これは、タンパク質構造におけるアミノ酸の α ヘリックスや β シート構造に相当する）、これらの構造の組み合わせで、染色体高次構造が構成されることを見出した。

さらに、落合博研究者は、遺伝子発現における細胞間や対立遺伝子間の不均一性を生み出すと考えられる転写バーストと細胞間遺伝子発現ノイズの基礎となる重要な分子機構を解析し、転写バーストに関わる因子やシグナル伝達経路を明らかにした。

A-4 プロテオミクス・メタボロミクス、グライコノミクス解析技術の開発

若林真樹研究者は、LC-MS に直接接続型の試料前処理用キャピラリーカラムによる試料ロスの最小化、小内径カラムを用いた低流量化による高感度化、さらにメートル長モノリス型カラムによる液体クロマトグラフィー(LC)-マスマスペクトロメトリー (MS) システムの高分離能を組み合わせ、大幅にタンパク質検出能の向上したプロテオーム解析システムを開発した。川井隆之研究者は、キャピラリー電気泳動による新たな試料濃縮技術 LDIS 法を中核とする高感度キャピラリー電気泳動 (CE)-質量分析 (MS) 手法を開発し、1 細胞を材料に、プロテオーム・メタボローム解析のポテンシャルを示した。

さらに、谷口雄一研究者は、自らが開発した光シート型顕微鏡「PISA 顕微鏡」を用いて、1 細胞毎に発現する数十種類のタンパク質を定量的に解析する技術を開発した。また、分子診断を 1 分子感度で実現するためのタンパク質の蛍光ラベル化技術を開発しており、今後の展開が期待される。

舘野浩章研究者は、糖鎖構造を特異的に認識するレクチンを DNA バーコードラベルし、PCR 増幅して次世代シーケンサーで解析することにより、糖鎖構造を 1 細胞レベルで解析できる技術を開発した。

B 項で掲げた技術開発は、1 細胞レベルの表現型・機能・個性を理解するために一つの細胞を構成する分子やオルガネラを究極の技術で観察したり、特定の細胞を標識し、その位置、運動、さらには細胞間の相互作用をイメージングによって解析したりする技術である。さらに、既存の技術では達成しえないオミクス解析の時空間的な拡張のための新たな技術開発を推進した。

B-1 各種顕微鏡技術の開発

藤芳暁研究者は、光学顕微鏡において世界最高レベルの解像度を有するクライオ蛍光顕微鏡を開発し、個々の細胞の機能を支える生体分子の機能を 1 分子のレベル (サブナノメートル) の解像度で解析する技術を開発した。平林研究者は、脳組織中の特定の単一ニューロンの細胞体、樹状突起から軸索の先端まで投射パターンを蛍光顕微鏡により追い、さらにそのシナプス結合やニューロンの内部構造を電子顕微鏡レベルで解析する技術を開発した。

脳スライスや臓器、皮下組織など厚みのある生体組織切片を非侵襲的に内部観察する技術として、2 光子励起顕微鏡が用いられてきたが、背景蛍光によって深さ数百 μm の観察が限界であった。磯部圭祐研究者は、「空間重なり変調法」や 3 光子蛍光を用いた「干渉時空間集光顕微鏡」の開発により、背景蛍光を抑制した高解像度の深部イメージングを実現した。山下研究者は新しい構造の広領域を高速で解析できる AFM スキャナーを開発し、世界で初めて生きたバクテリアにおける細胞膜タンパク質の分子構造とその動きを可視化した。高橋康史研究者は、微小な電極にプローブを張り付けた化学顕微鏡技術を開発し、生きた細胞周辺の微小環境や分泌物を計測する化学顕微鏡技術を開発した。

鈴木団研究者は、熱という物理量を、生細胞内の細胞質や ER などの特定の細胞内器官から、組織・個体まで広いスケールにおいて精密に計測・解析するプローブや計測技術の開発に成功した。

B-2 プローブ・タグの開発

特定の分子を標識し、細胞やその微細構造を標識するプローブ技術では、神谷真子研究者が、固定組織のみならず、未固定の脳スライスの電気生理実験にも適用可能な lacZ 発現細胞を蛍光検出するプローブや、細胞内のグルタチオンの酸化還元状態を 1 細胞レベルで可逆的にリアルタイムに定量的に検出する波長変化型蛍光プローブを開発した。

また、多喜正泰研究者は、ミトコンドリア内膜を特異的に染色する超耐光性蛍光プローブ MitoPB Yellow を開発し、超解像 STED 顕微鏡を用いて、生細胞内の内膜の折りたたみ構造であるクリステを約 60 nm の空間分解能で明瞭に捉え、超耐光性を活かすことで、ミトコンドリア膨潤時の内膜動態をタイムラプス STED イメージングによって精微に追跡することに成功した。

坂内博子研究者は、シナプス受容体など 20 種類以上の膜タンパク質動態を量子ドットでラベルし、脳神経疾患モデル動物やてんかん患者由来の iPS 細胞における動態異常を検出

した。

榎田啓研究者は、新規人工核酸による核酸プローブを多数開発し、SNA-MB が wash-free FISH Probe として機能することを実証した。

五十嵐龍治研究者は、生細胞内の生体分子やオルガネラのナノダイヤモンド標識技術と、高速 ODMR イメージング技術を確立し、ナノレベルでの多次元的な分子の細胞内動態を、一分子レベルでリアルタイム計測することを可能とした。既存の技術では精密定量困難であった単一細胞内局所の温度等、物理化学パラメータのリアルタイム定量にも道を拓いた。

三國貴康研究者は、胎児期から成熟期まであらゆる時期の脳領域でタンパク質の局在や動態を網羅的に解析できる vSLENDER 技術を確立した。

B-3 その他イメージング技術、計測技術の開発

空間的なイメージ解析技術の開発では、洲崎悦生研究者が自ら開発した組織透明化技術 CUBIC 法を発展させ、マウス全脳の細胞解像度イメージを高速取得できる高性能ライトシート顕微鏡システムと、取得画像から各々の細胞をコンピューター上で検出し位置情報とする解析プログラムを開発し、マウス全脳の活動状態の遷移のモニタリングに成功した。

また、小坂田文隆研究者は、狂犬病ウイルスベクターを低毒性化し、イメージングや電気生理解析に用いることができるように改良した。また、2つの神経回路を別々に標識し、回路間の相互作用を解析できる直交型新規ウイルスベクターを開発した。さらに、2光子顕微鏡下で単一細胞への遺伝子導入技術を開発し、マウスの視覚野をモデルとしてサブネットワークの解析を行っている。

時間的な細胞の系譜の追跡技術では、谷内江望研究者が、哺乳動物発生・分化をはじめとする様々な生命現象における細胞系譜を 1 細胞レベルで捕捉するために DNA バーコード時計 (DNA Barclock) 法を開発した。発生学や解剖学に新時代をもたらす重要なツールになると期待される。

以上に加えて、本領域では、細胞の計測技術として以下の様な技術が開発された。

太田研禎生研究者は、単一受光素子とランダム構造照明と細胞間の相対的な「動き」を利用して細胞形態情報を時間情報に高速・高感度に圧縮し、計測信号を画像再構築せずに直接機械学習によってリアルタイムに形態を判別できる Ghost Motion Imaging 技術を開発し、マイクロ流体技術を組み合わせて世界初の高速蛍光形態判別型セルソーターを開発した。

遠藤達郎研究者は、ポリマー製 PhC ナノ共振器を開発し、既存のセンサと比べ 10 倍以上低濃度の測定対象物質を検出できることを示した。抗原抗体反応では、検出感度 100fg/ml を達成した。

また、加地範匡研究者は、細胞ひとつずつを触診し、細胞の大きさだけでなく、細胞膜表面・細胞内部構造に起因する細胞変形能を解析するマイクロ流体デバイスを構築した。がん細胞の悪性度や幹細胞の分化状態などを簡便に調べる手法としての展開が期待される。

また、福山真央研究者は、自然乳化現象を用いてマイクロメートルサイズの油中水滴内で、

分析ターゲットと結合した標識分子を選択的に濃縮するイムノアッセイ法を確立し、zeptoモル程度のタンパク質の計測を可能とした。単一細胞分泌物の高スループット測定を検討中である。

吉本敬太郎研究者は、次世代シーケンサー技術とキャピラリー電気泳動法を利用したアプタマー取得秘術を確立し、VEGF様の血管新生機能を有する液性因子アプタマーや上皮系細胞の選択的な接着・培養を可能とする核酸アプタマースキャフォールドの開発に成功した。

B-4：細胞を操作する技術・生体モデルを作成する技術

個々の細胞に摂動を加え操作する技術としては、今吉格研究者が、哺乳動物で機能する暗所でのバックグラウンドが低く、テトラサイクリンでon/off可能なユニークな遺伝子発現の光操作システムを開発した。

山口哲志研究者は、単一細胞を光操作によって固定化したりリリースしたりすることができる操作技術を開発した。細胞の高速ソーティング技術や、望みの配置で細胞を培養したり、目的の機能を有する細胞のみを回収したりするツールとして応用展開中である。

さらに、松崎典弥研究者は、毛細血管だけでなく間質組織も導入することによって、腫瘍の三次元微小環境を再現したin vitro腫瘍モデルを構築し、生体がん組織の腫瘍マーカー陽性率や抗がん剤への抵抗性が、平面培養系と比較してより反映されることを示した。本腫瘍モデルががん治療薬の開発を効率化することを期待する。

青木航研究者は、線虫の特定の行動に関与する神経細胞を網羅的に同定する機能的セロミクス手法を開発した。

C項で掲げた1細胞の網羅的解析から得られてくる膨大な分子情報を統合解析するための情報数理学技術の構築については、奥田覚研究者が、個々の細胞の持つ細胞の変形、運動、分裂、アポトーシス、遺伝子発現、シグナル伝達、遺伝子発現など、熱力学的・細胞生物学的に既定される1細胞レベルの情報をもとに、組織の形成や発生など三次元的な多細胞ダイナミクスを統合的に記述する汎用三次元バーテックスモデルを開発した。これにより、1細胞の複合的な挙動に基づいて三次元組織・臓器ダイナミクスをボトムアップ的にシミュレーションする基盤技術が完成した。

さらに、本領域では各種解析技術を用いて発生学的、神経科学的に興味深い知見が得られた。

猪俣秀彦研究者は、アフリカツメガエルの初期胚の体液とモルフォゲンの動態を解析し、新たな発生制御機構を見出した。プロテオミクス解析は若林研究員と、また数理的な解析は奥田覚研究者とともに進められている。

竹本（木村）さやか研究者は、脳深部に存在する分界条床核や扁桃体に共に発現する分子に焦点を当て、1細胞レベルでの解析を織り交ぜてマウス個体レベルで情動の変化をもたら

す様々な刺激の分子実体と機能を明らかにしつつある。特に 1 細胞レベルの解析は細川正人研究者との共同研究として進められている。

これら研究課題は、互いに切磋琢磨しあうだけでなく、異分野の研究者が連携し相互の技術の向上や基礎的な技術シーズの検証を行い、戦略目標の目指す基盤技術の開発に対する大きな成果を生み出しつつある。

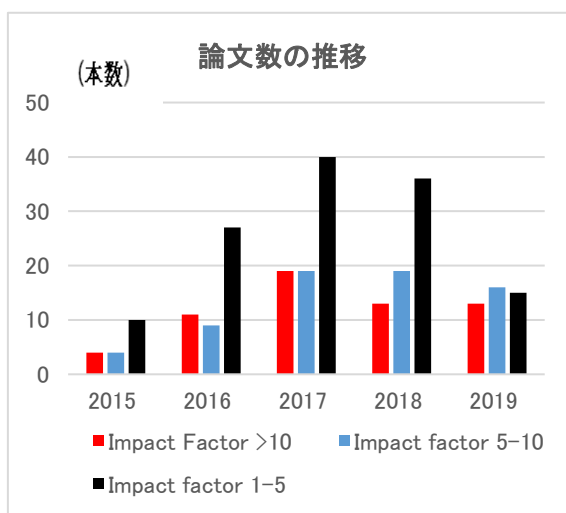
(2) 研究領域全体として見た場合の特筆すべき研究成果

総括・アドバイザー間で協議し、1 期生 (2014 年度採択) からは、本研究領域を代表する傑出した研究成果として、神谷真子研究者の多機能プローブの開発に対して、“Rising Star 賞”を、今後の 1 細胞解析の重要な基盤となり得る革新的な技術開発を達成した研究成果として、太田禎生研究者の Ghost Cytometry の開発に対して “Innovation 賞” を贈った。また、本領域の風土醸成に対する多大な貢献に対して、“特別賞” を谷内江望研究者に領域より贈った。2 期生 (2015 年度採択) からは、サブヌクレオソームレベルの全ゲノム 3 次元構造解析を成し遂げた谷口雄一研究者に “Rising Star 賞” を、数十万個の細胞から一斉に 1 細胞ゲノム解析ができる超並列 1 細胞ゲノム解析法を確立した細川正人研究者に “Innovation 賞” を贈った。さらには、透明化技術 CUBIC を脳の機能解析に展開するシステムを完成させ、広範な知識から領域会議で建設的な議論を先導した洲崎悦生研究者には特別賞を贈った。

(3) 研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

本領域の研究成果については、国際学会等で総計 223 件の発表が行われたが、その内 70% 以上が招待講演であり、国際的にも高い評価を受けていることが窺われる。

論文発表に目を転ずると、本領域から、さきがけ研究期間中に Science、Cell、Nature 姉妹紙、PNAS、J. Am. Chem. Soc. 誌などの有力誌に 34 報の論文が報告されている。特許出願においても、国内出願 47 件、国際出願 16 件を数える。



代表的な雑誌	掲載論文数
ACS Nano	5
Angew. Chem. Int. Ed.	1
Cell	2
Chem	1
Immunity	1
J. Am. Chem. Soc.	5
Microbiome	1
Molecular Cell	1
Nat Biotechnol.	2
Nature Neuroscience	1
Nature Communications	5
Nature Methods	2
Neuron	3
Proc. Natl. Acad. Sci. USA	1
Science	3
計	34

以下に、科学技術的観点から、著明な成果を上げた業績を紹介する。

磯部圭祐研究者

生体の深部イメージ観察には2光子蛍光顕微鏡が有用であるが、集光点以外（主に試料表面近傍）で発生する背景蛍光によって、深さ数百 μm が観察限界となっていた。磯部研究者は「空間重なり変調法」を用いて、観察可能な深さは2倍以上、空間分解能は1.4倍に向上し、かつ、2色同時イメージを取得できる非線形光学顕微鏡を開発した。さらに、3光子蛍光を用いた「干渉時空間集光顕微鏡」の開発により、焦点面外から発生する背景蛍光を約100倍抑制し、近接する100 nmのビーズをはっきり識別できる超解像顕微鏡並みの深部イメージングを実現した。

Refs. : Biomed. Opt. Express 9: 1510-1519 (2018), Ibid, 8: 2796-2806 (2017), Opt. Commun. 430: 486-496 (2019)

太田禎生研究者

細胞の「動き」を利用する事で細胞形態情報を高速計測し、計測信号に対して直接、画像再構築せずに機械学習によるリアルタイム形態判別技術である Ghost Motion Imaging 技術を開発し、マイクロ流体技術を組み合わせて世界初の高速蛍光形態判別型セルソーターを実現した。

当初提案した Ghost Motion Imaging のアイデアだけでなく、機械学習との組み合わせへの展開が高く評価できる。

Refs. : Science 360: 1246-1251 (2018)

神谷真子研究者

反応前は蛍光性も細胞内滞留性もないが、 β -Galactosidase(lacZ)を発現している細胞

内では反応して蛍光性と細胞内滞留性を同時に獲得する小分子蛍光プローブ SPiDER- β Gal を開発した。本プローブは、固定組織のみならず、未固定の脳スライスの電気生理実験での lacZ 発現細胞蛍光検出にも有用であった。また、時々刻々と変化する細胞内のグルタチオンの酸化還元状態を 1 細胞レベルで可逆的にリアルタイムに定量的に検出する波長変化型蛍光プローブ QG3.0 も開発した。特許出願、さらには五稜化学からの上市など、成果の実用化への展開も十分評価に値する。

Refs. : Angew. Chem. Int. Ed. 55: 9620-9624 (2016), Nat Biotechnol. 35: 773-780 (2017).

高橋康史研究者

細胞の形態をリアルタイム観察しながら、高感度・高速・実時間で細胞外化学物質の時空間的プロファイルを計測しイメージングする originality の高いナノ電気化学顕微鏡や細胞内 pH メータを開発した。さらにナノピペットを利用して細胞の化学物質や遺伝子を分取し、極微量の発現解析も達成した。多数の研究者と興味深い共同研究を始めており、今後の進展が期待される。

Refs. : ACS Nano 10: 6915-6922 (2016), Ibid 10: 3214-3221 (2016), Anal. Chem. 90: 2891-2895 (2017), Ibid 89: 342-357 (2017)

藤芳暁研究者

生体分子の位置を分子レベルの分解能で決定するクライオ蛍光顕微鏡を開発し、色素 1 分子の 3 次元位置を分子解像度で観察することに世界で初めて成功した。この技術をベースに、本さきがけ領域内の神谷研究者とクライオ蛍光イメージングのための近赤外発光色素の探求を行い、また、同じくさきがけ 1 細胞解析領域内の檜田研究者と複数の生体分子の相対位置を決定した。CREST1 細胞領域の岡田康志研究者のチームに加わり、研究を進めている。

Refs. : J. Am. Chem. Soc. 139: 8990-8994 (2017)

洲崎悦生研究者

画期的な組織透明化技術 CUBIC 法の発展・展開を技術開発と応用研究の実施による検証の両面から着実に進めた。マウス全脳の細胞解像度イメージを最速 10 分強で取得できる高性能のライトシート顕微鏡システムと、取得した画像から各々の細胞をコンピューター上で検出し位置情報とする解析プログラムを開発し、マウス全脳の活動状態の遷移をモニタリングすることに成功した。また、10 種類以上の抗体を用いた全脳イメージングに成功し、関連プロトコルを整備した。臨床病理学への展開も図っている。

Refs. : Cell Chem. Biol. 23: 137-157 (2016), Cell Reports 24: 2196-2210 (2018), Sci. Repo. 7: 9269 (2017)

鈴木団研究者

熱という物理量を、生細胞内の細胞質やERなどの特定の細胞内器官から、組織・個体まで幅広いスケールにおいて精密に計測・解析するプローブや基礎技術の開発に成功した。さらに、金ナノ粒子を細胞に取り込ませて、細胞内の熱分布を操作する技術を確立し、生体の筋管細胞がCa²⁺の変動なしに熱によって収縮することを確認し、この熱による収縮誘導を光ピンセットを用いたタンパク質1分子顕微計測系を用いた新たな力計測によって確認した。この時の細胞内温度変化を細胞内温度計で直接計測して定量化したほか、この熱刺激がヒートショックタンパク質の発現の促進やミトコンドリア発生を促す遺伝子の発現を促進することを確認した。生命科学に新しい視点をもたらす可能性があり、ACS Central Science (3, 5, 364-366 (2017))やNature Nanotechnology (12, 188 (2017))のニュース記事に取り上げられるなど、その成果は世界的にも高く評価されている。

Refs.: ACS Nano 11: 2494-2508 (2017), Biophys. J. 111: 1295-1303 (2016), Sci. Rep. 7 Article number: 1383 (2017)

三浦史仁研究者

これまでのDNA中のシトシンのメチル化状態をゲノム網羅的に決定する技術であるバイサルファイトシーケンシング(PBAT)では、バイサルファイト処理によって1本鎖したDNAの両端にアダプター配列を効率よく連結する技術がないため、次世代シーケンサー用のライブラリー生成効率が低く、インサート長も短いことが問題であった。本さがけ研究では1本鎖DNA同士を連結するTACSライゲーション法の開発に成功した。本法を用いたtPBATは従来のランダムプライマーを用いる方法と比べて、収量とインサート長が格段に改善されたシーケンサー用ライブラリーを調製できることが実証された。tPBAT技術によってメチローム解析が普及し、エピゲノム研究が大きく進展することを期待する。

Refs.: Nuc. Acids Res. 47: e85 (2019)

谷口雄一研究者

ヌクレオソームの配向性をも加味した「サブヌクレオソーム分解能」をもつ精密なゲノム3次元構造解析手法「Hi-C0法」を開発し、分裂酵母の染色体において実証した。この染色体構造の解析から、染色体構造を構成する2種類のヌクレオソーム4量体の基本構造(α -tetrahedron、 β -rhombus)を見出し、これらの構造の組み合わせで、染色体高次構造が構成されることを見出した。これらの成果のイメージ図版は2019年1月24日号のCell誌の表紙を飾っており、染色体の構造や遺伝子の発現制御の解明、特に分子レベルでのエピゲノム制御のメカニズムの解明に大きな貢献をすると期待されている。

これとは別に、光シート顕微鏡の大きな欠点である試料の制約を除いて一般的なカバーガラス型試料に対して測定を行える「PISA顕微鏡」を開発した。本さがけ研究では測定系の安定化のために各種の改良を行い1分子感度の分析にも成功しつつあり、ゲノム構造の

解析という基礎的な研究から PISA 顕微鏡の応用的な研究まで傑出した業績を挙げている。
Refs.: Cell 176: 520-534 2018, J. Vis. Exp. 2019 Apr 19;(146)

青木航研究者

仮説フリーに、ハイスループットかつシングルセル分解能でニューロンの機能を網羅的にアノテーションする新規方法論—機能的セロミクス—を確立し、行動とニューラルネットワークの関係の解明を試みた。機能的セロミクスを線虫に実装し、確率的なオプシン標識を実現した。この方法論を全神経細胞が同定されている線虫の産卵行動に適用し、ひとつの HSN ニューロンの活性化が産卵行動の十分条件であることを示した。さまざまな行動系に適用することで、関与する脳・神経細胞を網羅的に検索が可能となることが期待される。

Refs.: Sci. Rep. 8: Article number: 10380 (2018)

奥田寛研究者

細胞の変形、運動、分裂、アポトーシス、遺伝子発現、シグナル伝達、遺伝子発現など、熱力学的・細胞生物学的に既定される 1 細胞レベルの自由度に基づいて三次元的な多細胞ダイナミクスを統合的に記述する汎用三次元バーテックスモデルを開発し、1 細胞の複合的な挙動に基づいて三次元組織・臓器ダイナミクスをボトムアップにシミュレーションする基盤技術を構築した。

Refs.: J. Bio. Sci. Eng.13:17-00507 (2018), Science Advances 4: eaau1354 (2018)

多喜正泰研究者

超耐光性蛍光色素 MitoPB Yellow を開発し、超解像 STED 顕微鏡で、ミトコンドリア内膜を特異的に可視化できることを見出した。生きた細胞内で、内膜の折りたたみ構造であるクリステを約 60 nm の空間分解能で明瞭に捉え、超耐光性を活かすことで、ミトコンドリア膨潤時の内膜動態をタイムラプス STED イメージングによって精微に追跡することに成功した。この他、超耐光性で、微小な脂肪滴も検出可能な脂肪滴染色剤 LAQ1、細胞内で速やかに代謝され、脂肪酸代謝に関与する様々なオルガネラに取り込まれ、オルガネラの極性に依じて蛍光波長が変化する蛍光性長鎖脂肪酸 AP-C12、700 nm を超える近赤外領域に吸収および蛍光極大を示すことに加え、既存の近赤外蛍光色素に比べても圧倒的に優れた耐光性を有する PREX-710 などを開発した。これらは、ミトコンドリア病の病態解明や、脂質代謝異常の病態解明、治療薬の研究開発への応用展開が期待される。

Refs.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 116 :15817-15822(2019), Angew. Chem. Int. Ed. 57 : 10137-10141 (2018), Chem. Sci. 10: 5405-5422 (2019), Chem. Eur J. 25: 7679-7688 (2019).

平林祐介研究者

従来の脳研究では、脳神経細胞同士のシナプス結合を蛍光顕微鏡下で mapping することができても、そのシナプス結合を電子顕微鏡で同定し、観察することは困難であった。脳組織中の特定の単一ニューロンに膜結合型 APEX2-Venus-CAAX 融合タンパク質発現遺伝子を導入することにより、その細胞体、樹状突起から軸索の先端までの投射パターンを蛍光顕微鏡により追ひ、さらにそのニューロンの内部構造、シナプス結合について電子顕微鏡レベルで解析する技術を開発した。さらに、この技術を用いて特定の単一大脳皮質興奮性ニューロンの細胞体や樹状突起におけるミトコンドリアの 3 次元再構築を効率よく行い、大脳皮質興奮性ニューロンのゴルジ体や小胞体などの構造を解析した。ニューロンの機能とそれを支えるオルガネラの構造や配位の関係の解明につながる最先端技術であり、大きな発展性が期待される。

Refs.: Sci. Repo. 8:14491 (2018)

三國貴康研究者

CRISPR-Cas9 によるゲノム編集技術とアデノ随伴ウイルスベクターを組み合わせること、で、胎児期から成熟期のあらゆる時期のマウスで相同組み換え修復によるゲノム編集を適用して目的遺伝子産物を標識できる vSLENDR 法を開発した。任意の時期の任意の脳領域・細胞種でタンパク質の局在や動態を網羅的に解析するための新たな技術基盤ができた。これらの研究成果は、脳神経科学における研究手法のブレイクスルーであり、分子細胞神経科学の分野の発展に貢献すると期待できる。

Ref.: Neuron 96:755-768 (2017)

(4) 研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

本領域では、科学的・技術的な観点だけでなく、社会的・経済的価値の創造につながる先駆的で国際的にも高い水準の成果が複数件、創出されている。特許出願も国内出願が 47 件の国際出願は 16 件を数える。さらに本さきがけ研究成果をベースとしたベンチャーカンパニーがこれまでに 2 社設立されており、研究成果の社会実装に向けたとり組みも始まっている。

太田禎生研究者は、機械の「目」を使い、毎秒数千細胞のスピードで細胞をリアルタイムに判別し、選択的に取り分ける Ghost Cytometry 技術をベースとした Thinkcyte 社を設立した。国内外の研究機関・医療機関、企業との共同研究が進んでいるとのことであり、血液・体液診断、再生医療や細胞治療など高い安全性や信頼性の求められる医療への貢献が期待される。

細川正人研究者は、大量の細菌・細胞を並列的に処理・解析する技術をベースに bitBiome 社を設立した。従来の微生物ゲノムの解析では、個々の微生物を増殖させた後、その DNA を

解析する必要があった。近年、隆盛のメタゲノム解析では、雑多な微生物集合体の DNA を混合物として抽出し、この DNA 集合体の塩基配列を解読するため、個別の微生物の機能を解析することが困難であった。細川研究者らが確立した技術では、個々の微生物を培養しなくても個々のゲノム構造を調べ上げることができ、多様な微生物集合体の中から重要な病原菌や有用物質生産菌を特定したり、環境維持に資する微生物ネットワークを解明したりすることができる。同社の技術は「農林水産省 令和元年度 農林水産業等研究分野における大学発ベンチャーの起業促進実証委託事業」に採択された。未培養・未解明の土壌中など環境微生物と農林水産物との関係性を明らかにし、微生物肥料や微生物農薬、土壌診断等、農業の振興に資する技術の開発につながることが期待される。

神谷真子研究者が開発した SPiDER- β Gal は同仁化学からライブイメージングも可能な細胞滞留性の良い β -gal 陽性細胞の蛍光観察試薬として販売されている。

多喜正泰研究者のミトコンドリア内膜特異的超耐光性蛍光プローブ MitoPB Yellow も、生きた細胞のミトコンドリア構造を超解像顕微鏡の解像度で解析・追跡することができ、不明な点が多いミトコンドリア病の病態解明や診断に力を発揮することが期待される。

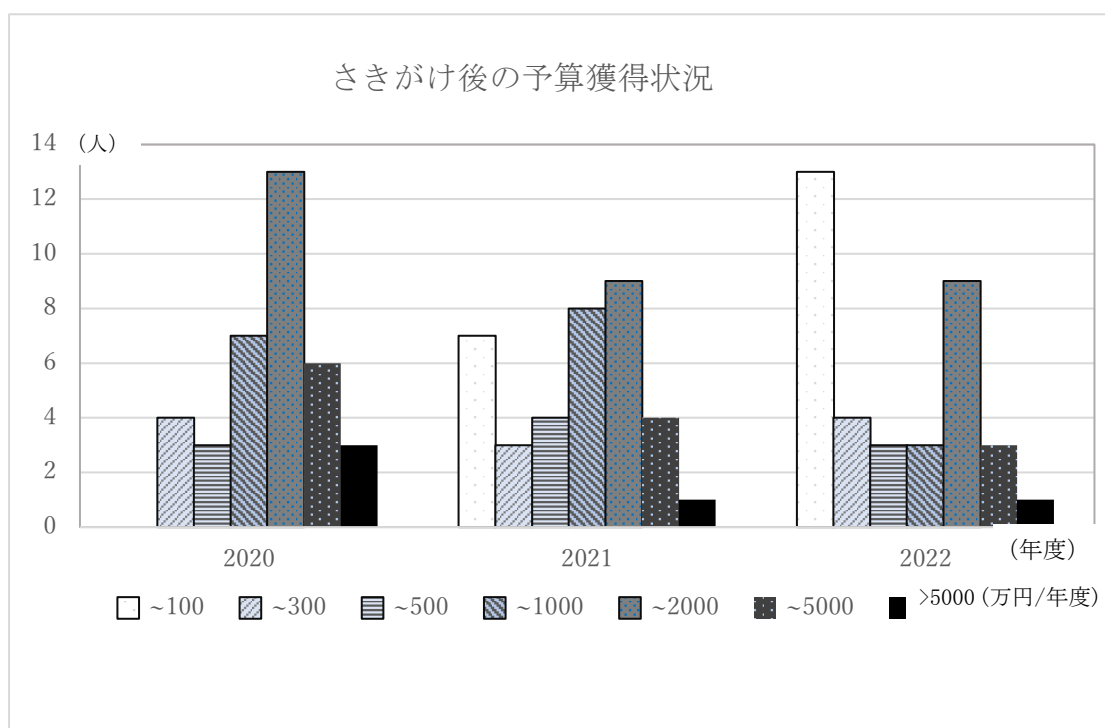
この他にも、多数の企業等との共同研究や起業を視野に入れた研究が進められている。

(5) 本研究領域に続く研究資金の獲得状況

さきがけ研究者間では、さきがけ後の研究資金の獲得がよく話題になった。2016 年 5 月の第 3 回領域会議では、文部科学省基礎研究推進室長の齋藤卓也室長を迎え、さきがけ以降の研究資金の在り方に関する討論を行うなど、本問題を議論してきた。

来年度以降の予算状況アンケートからは、CREST 等、大型の予算を獲得した研究者がいる中で、2021 年度までは、1,000 万円以上の予算を獲得している研究者とさきがけ研究期間と同等の規模の研究を続けるのが困難になっている研究者が半々であるが、2022 年度以降となると、研究資金の見通しが立っていない研究者も多い。

なお、具体的な大型資金の獲得状況としては、2018 年度には小坂田文隆研究者と磯部圭祐研究者のチームが CREST「オプトバイオ：光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用」領域に、松崎典弥研究者の提案が JST 未来創造事業 探索加速型「持続可能な社会の実現」領域に、2019 年度には今吉格研究者と磯部圭祐研究者と奥田覚研究者のチームが CREST「多細胞：多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出」領域に、また、太田禎生研究者が研究代表者を務めるチームが、CREST「微粒子：細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」領域に採択されるに至っている。



(6) その他の特記事項

奥田覚研究者（金沢大学ナノ生命科学研究所）と高橋康史研究者（金沢大学理工学研究域電子情報系）は、2017 年度に始まった金沢大学における文部科学省「世界トップレベル研究拠点プログラム」を支える中核研究者として活躍中である。

8. 総合所見

(1) 研究領域のマネジメント

本さきがけ研究では、さきがけ研究期間中の短期的な成果を求めるよりも、長期的な視点で次世代の日本の科学技術研究を担う研究者の育成を重視した領域運営を行った。幅広い分野の第一線の研究者に領域アドバイザーの参画を得て、通常の研究活動ではなかなか出会うことのない多様なバックグラウンドを持つ優秀な若手研究者をさきがけ「1細胞」領域というバーチャル研究所に結集させることができた。このヘテロな集団が、研究者主導を旨とする自主性を重んじた領域運営の中で、互いに磨き合い、より高みを目指そうとする姿勢を先鋭化させ、そこで培われた異分野の研究者間同士の相互作用から、当初は想像もしなかったような共同研究なども多数生まれた。

また、研究者には自主性を重んじて研究を促す一方、研究総括として全研究者の研究サイトを訪問し、一人一人とじっくり話し合った。それぞれの研究者がおかれた研究環境は様々であったが、さきがけ研究は、研究期間内の短期的なスパンでの成果を求めるだけでなくことを論ずるなど、個々の研究者に応じて適当な指導ができたと考えている。

さらに、研究成果を海外にも展開すべく、さきがけ研究者を海外に派遣する機会を3回、国内の国際会議に参加させる機会を1回設けた。海外訪問の際には海外研究室への押しかけ講演を推奨し、成果展開の拡大とともに、さきがけ研究者が海外研究機関と諸交渉を行う経験を積ませた。これらの活動が、長期のスパンで、研究者の国際化やグローバルな研究者ネットワーク形成の推進につながることを期待している。

(2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

本領域は、次世代シーケンサーの登場とともに1細胞レベルでのゲノムや発現プロファイル解析技術や大量データを処理する計算技術が急速に整備されつつあった中、以下のような戦略目標を掲げて2014年10月に設立された。

- 分離した1細胞における核酸とその発現・修飾、タンパク質、代謝産物等の個々の細胞を特徴づける情報を定量的・網羅的に解析する各種オミクス解析の基盤となる技術やシステムの開発
- 生体組織等における個々の細胞それぞれの各種分子情報について、時間的・空間的に観察・解析する基盤技術の開発
- 網羅的1細胞解析で得られた分子情報等を基にして、細胞の多様性や発生分化、生体全体の制御等の理解に資する情報学的・工学的的手法や技術、システムの開発及び高度化

本領域ではこの次のステップを狙い、1細胞レベルの解析をゲノミクス、トランスクリプ

トームクスから、エピゲノミクス、プロテオミクス、グライコロミクス等へと拡張させてゆく技術や細胞間や物質間の複雑な相互作用に関する情報を、定量的・網羅的に高分解能かつ高精度で解析し、個々の細胞や分子の動態・挙動を意味づける各種計測技術の研究、1細胞データから組織形成をシミュレートする技術の研究、そして、これらの技術を用いて生命の原理に迫る研究など、幅広い研究領域から研究課題を採択した。

これらの多様なバックグラウンドを持つ研究者が、互いに切磋琢磨する中で、オミクス解析の基盤となる技術やシステムの開発としては、細川正人研究者は多数の細胞を液滴内に封入し並列的に処理する技術を、三浦史仁研究者は DNA のメチル化を効率よく解析する技術を、谷口雄一研究者はサブヌクレオソームのレベルで染色体の構造を解析する画期的な技術を創出した。細胞の各種分子情報について時間的・空間的に観察・解析する基盤技術の開発については、藤芳暁研究者はサブナノメートルの解像度を持つクライオ超解像顕微鏡を、磯部圭佑研究者は組織深部解析技術を、高橋康史研究者は化学顕微鏡を、神谷真子研究者は生きたまま β -Gal を発現する細胞を染色して生理的な実験ができる蛍光プローブを、多喜正泰研究者はミトコンドリア内膜構造をこれまでにない高精度で解析できる超耐光性プローブを開発した。細胞の多様性や発生分化、生体全体の制御等の理解に資する情報学的・工学的手法や技術、システムとしては、三國貴康研究者は成年マウスにも応用可能な遺伝子タグ技術を、谷内江望研究者は発生過程の組織の1つ1つの系譜を追跡する DNA Barclod 技術を、太田禎生研究者は革新的なイメージングデータの処理手法 Ghost Motion Imaging 法を発明し画期的なスピードのフローサイトメータ/セルソーター技術を開発し、洲崎悦生研究者は CUBIC 技術を発展させた。また、奥田覚研究者は個々の細胞の情報を基に多細胞からなる組織形成をシミュレーションする 3D バーテックス技術を開発した。総体として、当初戦略目標を十分に達成する成果を挙げることができたと考える。

(3) 本研究領域を設定したことの意義

本領域の発足の2年後、37兆個のヒト細胞1つ1つから情報を取得し、カタログ化しようとする米・英・イスラエルを中核とした大規模プロジェクト Human Cell Atlas Project が2016年に立ち上がるなど、個体や組織を構成する1つ1つのゲノムやトランスクリプトーム情報を解析することによって生体の表現型・機能・個性を知ろうとする研究が世界的に隆盛を見ている。本領域の成果はこの潮流をさらに発展させ、さらにその次のステップである多細胞間の相互作用の解析等に貢献し得る技術基盤の整備と、それに適応できる優れた若手人材育成の礎となると期待される。本領域の設定は時代の流れを先取りした意義深いものであったと考える。

(4) 科学技術イノベーション創出に向けた、今後への期待、展望、課題

領域マネジメントの項でも述べたように、本さきがけ研究では、さきがけ研究期間中の短期的な成果以上に、長期的な視点で次世代の日本の科学技術研究を担う研究者を、多様なバックグラウンドを持つヘテロな集団の中で育成することを目指した。さきがけ研究者は、この様な環境下で切磋琢磨し、協力しあう中で成長し、その成果は本年度の採択された3件のCREST研究にその成果が現れ始めている。彼らが、本さきがけ研究で培った独自のサイエンスを、10年、20年のスパンで生命科学の発展の基盤となるよう育てるとともに、生命科学に新たな課題を見出し、新たな研究の潮流を産み出していくことを期待する。

一方で、大きなブレイクスルーにつながるリスクの高い研究を行うには、長期的に安定なポジションと研究予算の裏打ちが不可欠である。このため、各さきがけ研究者には独立したポジションを得ることを推奨してきた。本さきがけ領域では、7名の新教授が誕生し、16名が准教授・講師、チームリーダー等に昇任した。全さきがけ研究者39名中23名の研究者が昇任するという期待に違わぬ昇任状況である。しかしながら、依然として若手研究者のポジション獲得は容易ではなく、政府の研究予算の頭打ちが続く状況も続くと思われ、若手研究者の支援については、引き続き広い視野からの様々な仕組みが必要であると考えられた。

(5) 所感、その他

1 細胞領域さきがけが走り始めて5年が経過し、事後評価の時期となった。本領域の総括を打診された当時（今でも）、私自身はまだ全力疾走中の現役研究者であり、高みから広い分野の若手研究者をまとめるような役割ができるだろうかと感じたことを今も覚えている。その戸惑いと同時に、20年近く前に自分自身が「さきがけ研究者」であった頃の心の高ぶりを思い出し、現在の若手研究者にどんな枠組みを提供すべきかに想いを巡らした。

本領域を進めるにあたって基本軸としたことは、(1) 幅広い分野から異なるバックグラウンドを持った尖った研究者を集める、(2) 研究者の自由度を可能な限り確保する、(3) 彼らの個性・自主性を出来る限り尊重する、ことである。そのために、広い視野をお持ちで研究分野が異なる第一線の先生方12名にアドバイザーをお引き受け頂き、『さきがけらしい研究提案・人物』を選考するというコンセンサスのもと、書類審査と面接審査に全力を傾けた。提案書類だけでは分からない研究哲学が面接のDiscussionの中で明らかになることもしばしばであり、またアドバイザーの先生方の確かな眼力のお陰で、総勢39名の精鋭が選抜された。ScienceやCellといったトップジャーナルへの論文発表だけでなく、その成果を基にベンチャーの立ち上げや次のCREST研究代表者となるメンバーも現れるなど、彼らの活躍は我々の想定を超えるものも多く、日本の若手研究者のポテンシャルの高さを再認識するものとなった。また、研究者間での自主的なネットワーク形成も期待以上に活発に行われ、本領域の研究を大いに発展させただけでなく、次世代の潮流を産み出す礎となると

感じている。これはヘテロな研究者集団の形成のお陰で、お互いの武器が相補的に個々の研究の発展に寄与することを多くの研究者が領域会議の中で実感したことが大きい。実際に、「普段の学会活動では出会わない異分野で同年代の研究者との交流が刺激的でポジティブ」という声を聞いている。

また、私自身も、サイトビジットや領域会議で個々の研究者と触れ合うことによって、その立場や環境が20年前に比べて遥かに多様化していることを実感した。本領域内では女性研究者2人が、ライフイベントを経験したが、彼女らへの対応はJSTあるいは国の仕組みとしてまだ不完全であると感じた。また、さきがけ研究者であると同時にPIとして研究室を主宰する若手が大幅に増えており、彼らの立場や意識は講座制の中のさきがけ研究者とは大きく異なっていた。さらに、地方大学や私立大学においては、さきがけ研究者と共に実際に研究を担う学生や博士研究員のマンパワー不足が深刻で、国全体の研究システムの持続性という点で極めて大きな課題である。今後は、多様な状況やニーズに柔軟に対応できる制度の改善が必要であり、それによって鼓舞される若手研究者も多いであろう。本領域のさきがけ研究者諸君が、そのような様々な困難を乗り越えながら将来大きく羽ばたいて、世界と伍する独創的な研究を展開することを心より祈念したい。

以上