

JST 基礎的研究事業の研究テーマとその成果の例

- ・ **事業名：戦略的基礎研究推進事業（CREST）**
- ・ **研究領域名：極限環境状態における現象**
[研究統括：立木 昌（独立行政法人 物質・材料研究機構 客員研究官）]

研究課題名	梯子超伝導体 (Sr、Ca) ₁₄ Cu ₂₄ O ₄₁ の電子状態の解明
研究代表者 (共同研究者)	秋光 純 (青山学院大学 理工学部 教授)
研究期間	平成 8 年 4 月 ~ 平成 12 年 3 月
<p>研究の概要</p> <p>「梯子格子」でより高い転移温度をもつ超伝導体を合成することは、大きな目標の一つである。 実際、一次元系では二次元CuO₂系に比べて大きな磁氣的相互作用をもつ物質が多く、もしこれにキャリアを注入できれば高い転移温度をもつ超伝導体 が期待できる。 その点では梯子系の超伝導化は大変魅力的な課題である。</p> <p>梯子格子系 (Sr、Ca)₁₄Cu₂₄O₄₁ の超伝導体化に成功したが、そのT_cは予想された値よりも低い。 この系の超伝導の原因を探るためにも、なぜT_cが低いかを検討するためにも、この物質の種々の物理量 (Hall 効果、磁気抵抗等の電気測定、比熱測定等の熱測定) を総合的に知る必要がある。 既に実績のある赤外線集中加熱炉で合成した単結晶については、購入予定の物性測定システムを用いて梯子格子系の基本的なデータを蓄積する。 蓄積した梯子格子超伝導体 (Sr、Ca)₁₄Cu₂₄O₄₁ の基礎的データを従来の二次元銅酸化物系と比較検討し、両者の発現機構を解明する。</p>	
<p>研究成果</p> <p>キャリアドープした梯子型酸化物Sr_{14-x}Ca_xCu₂₄O₄₁の合成に成功し、圧力下で超伝導が発現することを見出した。これは高温超伝導の発現機構が磁氣的な原因によることを示唆するものである。またホウ化マグネシウムMgB₂が金属化合物系では臨界温度 (T_c) の記録を20年振りに更新するT_c = 40 Kの超伝導体であることを見出した。MgとBは安価・軽量である上に取扱いと加工が容易で、超伝導材料として大いに期待される。</p>	
<p>波及効果</p> <p>< 社会還元・新産業創出への貢献 ></p> <p>超伝導体を用いた技術として、リニアモーターカー、医療用MRI、送電線の線材などへの応用が期待されている。すでに</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 東海大学ではMgB₂を線材化する際に金属イリジウム(In)を添加すると 	

効果的なことを発見し、これまでの臨海電流値を5倍に高めることに成功した。

- ・物質・材料研究機構の超伝導グループはMgB₂をもちいた、超伝導線材の簡単な製法を開発した。(熱処理なしで線材化)。

受賞・論文・特許等

・受賞

- ・ 1997年 第一回超伝導科学技術賞
- ・ 1998年 日本物理学会論文賞
- ・ 1998年 仁科記念賞
- ・ 2001年 紫綬褒章

・主な論文

1. 'Appearance of Magnetic Long Range Order in the Spin Ladder Compound LaCuO_{2.5}', *Hyperfine interactions* 104(1997)43-48
2. 'Spin and Charge dynamics in the Hole-Doped Two-Leg-Ladder Compound Sr_{14-x}CaxCu₂₄O₄₁', *Springer Series in Solid-State Sciences, Volume 125*

・主な特許

「マグネシウムとホウ素とからなる金属間化合物超伝導体及びその金属間化合物を含有する合金超伝導体並びにこれらの製造方法」(特願2001-001948)

JST 基礎的研究事業の研究テーマとその成果の例

- ・ **事業名：戦略的基礎研究推進事業（CREST）**
- ・ **研究領域名：単一分子・原子レベルの反応制御**
〔研究統括：山本 明夫（早稲田大学理工学総合研究センター 顧問研究員）〕

研究課題名	X線解析による分子の励起構造の解明
研究代表者	大橋 裕二（東京工業大学大学院理工学研究科・教授）
研究期間	平成 8 年 4 月～平成 12 年 3 月
<p>研究の概要</p> <p>物質を構成する分子は光や熱などの外部刺激によって、高いエネルギー - 状態に励起される。この励起された分子は非常に活性なため、反応して新たな分子を作り、様々な物理的性質を示すことになる。現代の物質科学は分子の励起状態の性質の研究と言って過言ではない。本研究では物質を構成する分子が光や熱で励起した状態の構造を解析して、物質の物理的・化学的性質をその構造から解明することを目標とした。まず短寿命で不安定な構造を解析するために、イメージングプレートを二次元検出器として利用した迅速X線解析装置（R - A X I S R A P I D）を製作した。この装置でこれまで1週間必要であった測定時間を2時間程度まで短縮した。この装置は理学電機（株）から市販されている。さらに新たな二次元検出器（MSGC）を開発し、わずか1秒で全データを収集して構造解析することができた。これらの迅速X線解析装置を利用して、光照射によって生じる不安定なラジカルやカルベンやナイトレンの構造を解析し、また光照射で生じた白金錯体の励起構造を解析することに成功し、準安定な中間体や励起状態の構造に基づく新たな科学を確立した。</p>	
<p>研究成果</p> <p>励起状態の性質を解明する上でもっとも重要な要因になるのは、基底状態とは異なる励起状態の構造である。これまで数多くの実験手段を駆使して励起状態の構造が研究されてきたが、励起状態のエネルギー - を測定して、エネルギー - 状態からその構造を推定したものであって、決して励起状態の構造そのものを直接観察したのではない。直接観察するにはX線を利用した回折法によらなければならないが、励起状態が一般には短寿命であり、また励起している分子の数が少ないため実験的にその構造解明は非常に困難であった。本研究では、2つの方向から励起構造の解明に貢献した。</p> <p>第一の方向は、これまでのX線検出器とは全く異なるガス増幅型の新しい二次元検出器、MSGC（Micro Strip Gas Chamber）を開発して、測定感度と測定精度を画期的に向上させた迅速回折装置を開発したことである。そして、この装置を放射光実験施設 SPring-8 の強力なX線源を使用して回折データを収集することにより、わ</p>	

ずかに生成する励起構造を精密に解析するというツールを確立した。
第二の方向は、長寿命の励起状態を示す分子を探索して構造解析に持ち込む条件を探ることである。この2つの目標を達成することにより、励起構造の本質を理解できることになり、物質研究の新たな展開が可能となった。

波及効果

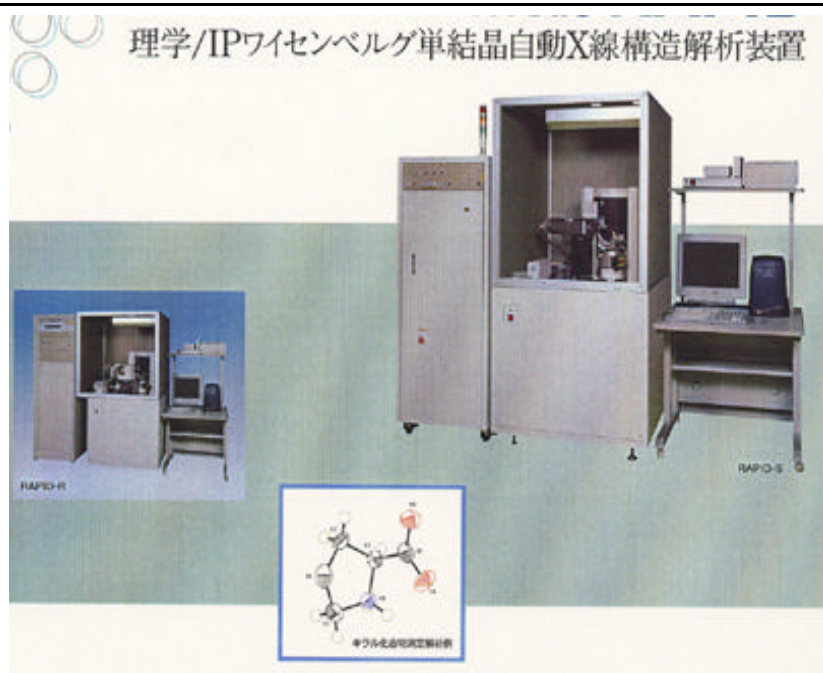
< 社会還元・新産業創出への貢献 >

簡易型迅速 X 線回折装置の開発

第一の測定装置の開発では、全く新しい MSGC の開発に平行して、不安定分子や励起分子の探索のために、これまで使われてきた 4 軸回折装置に代わる迅速回折装置として、新たに回折装置 R-AXIS RAPID を開発した（特許出願）（新聞発表）。この装置の開発により、従来の回折装置に比べて測定時間は 2 桁近く短縮され、不安定構造の解析や励起構造の解析に威力を発揮した。この装置は新世代の汎用回折装置として理学電機から市販され、国内ではすでに 70 台以上納入されている。

二次元検出器 MSGC の開発

次に、二次元検出器 MSGC を開発し、実際に約 2 秒で構造解析することができた（特許出願）。この MSGC は放電破壊という弱点のために長時間使用が困難であったが、この点を改良した MPGC（Micro Pixel Gas Counter）も開発し、回折装置として画期的な進歩が見られた（特許出願）。放射光施設 SPring-8 では、極低温真空カメラを BL02B2 ビームラインに設置し、汎用微小結晶回折装置を BL04B02 ビームラインに設置した。これらを使って放射光での実験を可能にし、すでに $6 \times 6 \times 33$ mm の微小な錯体結晶の解析に成功した。さらに MSGC を使って実際に構造解析を試みた。未だ X 線の安定度やマシンタイムが限られているために、放射光では十分な結果は得られていないが、250 ミリ秒での解析を可能にした。マシンタイムの増加とともに通常の分子でも、その励起構造の解析が可能になるであろう。この MSGC は今後中性子線回折や医療用機器としての応用にも展望が開けてきた。これらは今後の世界の学術研究の推進にも大きな効果があると期待される。



受賞・論文・特許等

・ 受賞

- ・ 2000年 手島記念賞
- ・ 2002年 日本化学会賞

・ 主な論文

1. Y.Ohashi, H.Uekusa,
 ‘Analysis of a fast crystalline-state reaction by a new diffractometer designed for rapid data collection’, *J.Mol.Struc.*,374,37(1996)
2. J.Harada, H.Uekusa, Y.Ohashi,
 ‘X-ray Analysis of Structural Changes in Photochromic Salicylideneaniline Crystals. Solid-State Reaction Induced by Two-Photon Excitation’, *JACS*,121,5809(1999)

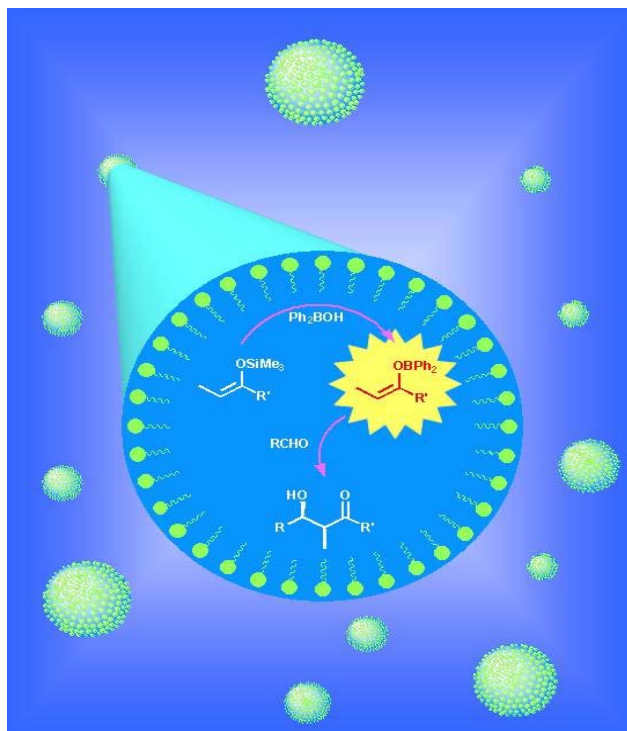
・ 主な特許

「イメージングプレートX線解析装置」(特願平 10-202980) ライセンス実績有り
 出願者： 科学技術振興事業団、理学電機(株)
 発明者： 大橋 裕二

JST 基礎的研究事業の研究テーマとその成果の例

- ・ 事業名：戦略的基礎研究推進事業（CREST）
- ・ 研究領域名：単一分子・原子レベルの反応制御
[研究統括：山本 明夫（早稲田大学理工学総合研究センター 顧問研究員）]

研究課題名	多種類化合物群の効率的合成を指向した分子レベルでの反応開発
研究代表者	小林 修（東京大学大学院薬学系研究科・教授）
研究期間	平成 8 年 12 月～平成 13 年 11 月
<p>●研究の概要</p> <p>効率的有機合成反応の開発は、現代有機化学における主要研究課題の一つである。その中心目標は高い化学収率と選択性の実現であり、100%化学収率・100%選択収率の達成を目指して、望む化合物のみを得るための反応の開発研究が世界中で活発に行われている。本研究ではこのような効率的合成法の開発およびそれらを活用する生理活性物質の効率的探索法の開発を目的としている。</p>	
<p>●研究成果</p> <p>○ 水を溶媒とする有機合成反応</p> <p>有機化学合成においては通常、反応溶媒として有機溶媒が用いられる。本研究では、界面活性剤を触媒分子と組み合わせることで、水中での反応に有効な触媒を開発してきた。</p> <p>水を反応溶媒として用いる有機合成は、従来実現できなかった新たな反応性・反応選択性を実現できる可能性を秘めている。また、有害な有機溶媒の使用を低減できるため、環境保全の観点からも意義深く、本成果が、薬品工業や一般化学工業に大きな変革をもたらすことが期待される。</p> <p>○ 新規高分子担持型触媒の開発</p> <p>金属触媒は、有機合成において非常に有用であり、頻繁に用いられている。しかし、その中には人体や環境に対して有害であるものも多い。したがって、使用後は環境に放出しないように回収し再使用できるようにしたい。その手法として高分子のπ配位を活用する「マイクロカプセル化法」を考案し、マイクロカプセル化スカンジウム、パラジウム、オスミウム等を開発した。（特許出願） それらを用いて触媒反応を行い、本触媒が回収・再使用可能であることを明らかにし、また、マイクロカプセル化オスミウムは、不斉ジヒドロキシル化反応にも適用可能であることを見出した。（特許出願）</p>	



水中でカプセル化された触媒

●波及効果

<社会還元・新産業創出への貢献>

○水を溶媒とする有機反応

水の中でより安定に機能するルイス酸触媒として界面活性剤と組み合わせ、エマルジョン液滴の中を反応場とする方法を編み出した。特許はすでに製薬会社にライセンスされ活用されている。

上記方法を展開して、界面活性剤のみを用いるエステル化反応（水中での脱水反応）も発見した。応用範囲も広く、世界的にも大きな注目を浴びている。

○新規高分子担持型触媒の開発

高分子の π 配位を活用するマイクロカプセル化法の発掘で活性及びライフを十分に保証する。この方法も数件の特許はすでにライセンスされ、試料は市場に出ている。

●受賞・論文・特許等

I. 受賞

- ・ 2001年 IBM科学賞

II. 主な論文

1. S.Kobayashi, S.Nagayama,

'A Microencapsulated Lewis Acid. A New Type of Polymer-Supported Lewis Acid Catalyst of Wide Utility in Organic Synthesis', *JACS*, 120, 2985 (1998)

2. K.Manabe, Y.Mori, T.Wakabayashi, S.Nagayama, S.Kobayashi,
'Organic Synthesis inside Particles in Water: Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts
for Organic Reactions in Water Using Colloidal Dispersions as Reaction Media' ,
JACS,122,7202(2000)

※ 小林教授は、平成14年のISIデータによる有機化学分野の論文被引用数で国内第2位となっている。

Ⅲ. 主な特許

「水系ルイス酸触媒反応方法」 (特願平10-220915) ライセンス実績有り

出願人： 科学技術振興事業団

発明者： 小林 修

JST 基礎的研究事業の研究テーマとその成果の例

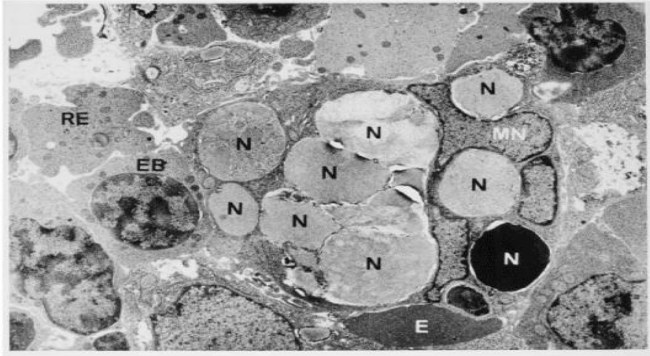
- ・ **事業名：戦略的創造研究推進事業（チーム研究型 CREST タイプ）**
- ・ **研究領域名：ゲノムの構造と機能**
[研究統括：大石 道夫 ((財)かずさDNA研究所 所長)]

研究課題名	アポトーシスにおけるゲノム構造変化の分子機構
研究代表者	長田 重一（大阪大学大学院生命機能研究科 教授）
研究期間	平成 9 年 11 月～平成 14 年 10 月
<p>研究の概要</p> <p>アポトーシスは個体発生、新陳代謝、生体防御に關与する細胞の死の過程であり、速やかなゲノムの崩壊を伴っている。一方、赤血球、目のレンズ細胞などはその分化過程でゲノムが崩壊され、機能のある成熟細胞には核は存在しない。本研究ではこれらの過程でゲノム崩壊に關与している分子を同定し、その作用機構の解明を目指している。また、これらの過程でなぜゲノムが崩壊されるかその生理作用を解明することも目的としている。</p>	
<p>研究成果</p> <p>マクロファージがアポトーシス細胞を特異的に認識する分子機構を解明</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MFG-E8(Milk Fat Globular Protein EGF-8)と呼ばれる因子を特定 MFG-E8 は、463 個のアミノ酸からなるたんぱく質で構成されている。母乳中に多く含まれ、乳腺の皮膚細胞から分泌される糖たんぱく質として 1990 年に同定された。 ・ MFG-E8 は、細胞膜を構成するリン脂質〔ホスファチジルセリン〕を特異的に認識してアポトーシス細胞に結合した。次いで、本来アポトーシス細胞を貪食しないマウスの繊維芽細胞に MFG-E8 を加えたところこの細胞はアポトーシス細胞を効率良く貪食した。 ・ この結果により、MFG-E8 がアポトーシス細胞と食細胞をリンクする因子であることが示された。 <p>赤血球の脱核過程のマクロファージが關与していることを解明</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球から核が除かれる過程にマクロファージに存在する核酸分解酵素 (DNase II) が關わっていることを明らかにした。 ・ アポトーシスを起こした細胞はマクロファージによって速やかにとりこまれ、マクロファージがアポトーシス細胞の DNA を分解する可能性を指摘した。 ・ マクロファージの周りに種々の分化段階の赤血球が存在する実験結果が得られ、赤血球の脱核過程はマクロファージによって担われていること、マクロファージが赤血球の核を取りこみ、この細胞が持つ DNase II によって、その 	

DNAを分解することが示された。

- ・DNase IIが赤血球の脱核に関与しているという結果は、アポトーシスにおけるDNAの分解と赤血球の核の崩壊が共通のメカニズムで起こっている可能性を指摘していると考えられている。

Macrophages carrying many nucleus-like structure



RE, reticuloendothelial cells; EB, erythroblasts; E, erythrocytes; MN, macrophage nuclei

波及効果

< 社会還元・新産業創出への貢献 >

ヒトの病気にマクロファージが正常な赤血球などの血液細胞を貪食することによって起こる「血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome)」が知られており、これらの病気に MFG-E8 が関与しているかどうかなど今後調べることで、治療に向けた応用が期待できる。

受賞・論文・特許等

・ 受賞

- ・ 2000年 恩賜賞・日本学士院賞
- ・ 2001年 文化功労者

・ 主な論文

1. 'Requirement of DNase II for definitive erythropoiesis in the mouse fetal liver', *Science* 292: 1546-1549, 2001.
2. 'Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes', *Nature* 417,182-187,2002

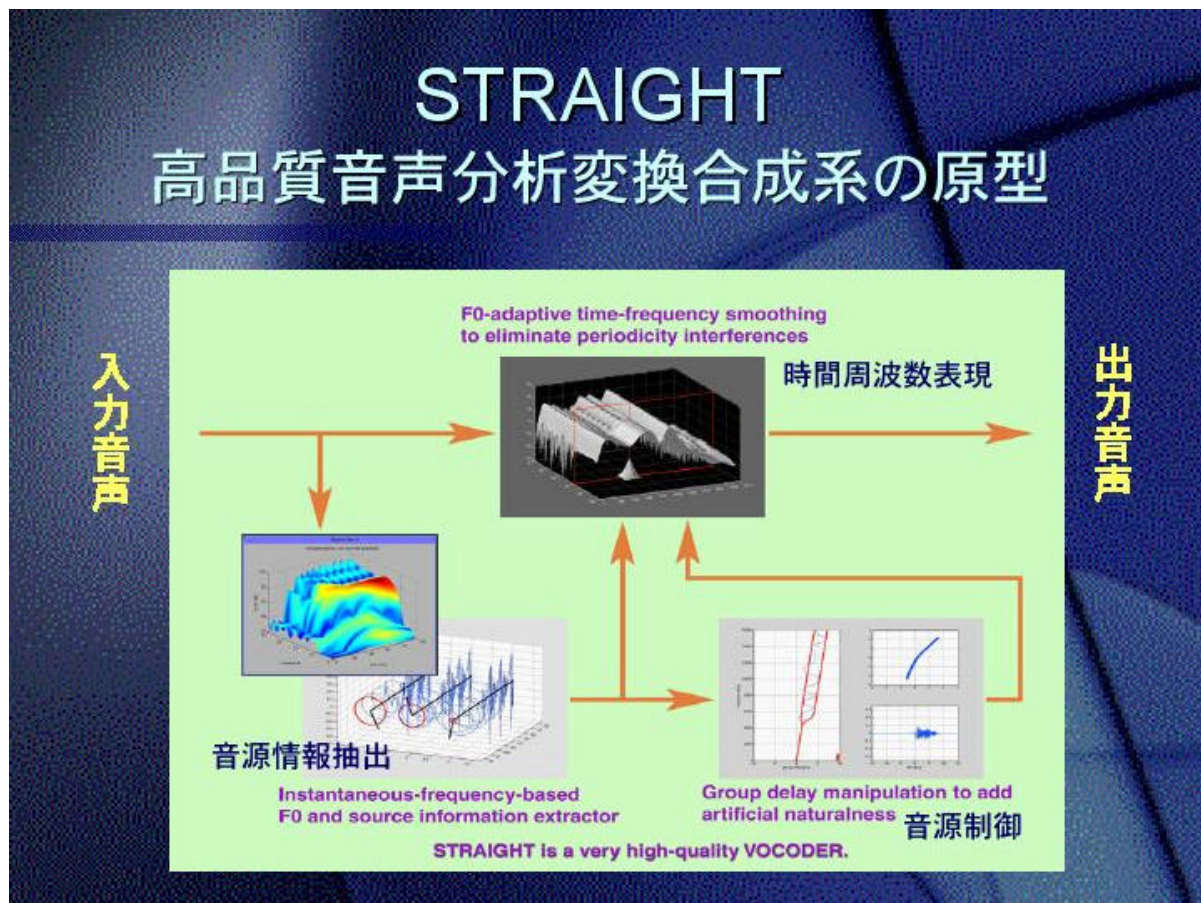
長田教授は、1995年 - 2001年のISIデータによる生命科学分野の論文被引用数で世界第2位となっている。

JST 基礎的研究事業の研究テーマとその成果の例

- ・ **事業名：戦略的創造研究推進事業（チーム研究型 CREST タイプ）**
- ・ **研究領域名：脳を創る**
〔研究統括：甘利俊一（理化学研究所 脳科学総合研究センター グループディレクター）〕

研究課題名	聴覚の情景分析に基づく音声・音響処理システム
研究代表者	河原 英紀（和歌山大学システム工学部 教授）
研究期間	平成 9 年 11 月～平成 14 年 10 月
<p>研究の概要</p> <p>聴覚の機能を環境との相互作用のためのものとして生態学的な観点で捉える「聴覚の情景分析」の研究は、従来の常識を覆す新しい聴覚情報表現を生み出し「聴覚の計算理論」への手掛かりを与えるものである。この研究では、実世界で動作する新しい聴覚情報表現を用いた音声・音響処理システムの作成と検証・改訂のサイクルを通じて「聴覚の計算理論」の構築を目指した。</p>	
<p>研究成果</p> <p>音声分析変換合成システム（STRAIGHT）</p> <p>本成果は、音声の様々なパラメータを高品質な音声を保持しつつ自由に変換するもので、現実環境での音声認識が飛躍的に向上すること、極めて自然な合成音声を実現すること等が期待される。</p> <p>音声信号を高い品質を保ったまま、聴覚的に意味のある独立な成分に分解し、それぞれの成分を変形（変換）した後に再合成することを可能にし、人間の実際の話し声に匹敵する品質と自然性を有する加工音声を実現した。</p> <p>音源情報評価用データベースの構築</p> <p>音声の波形と声門の開閉状況を反映する信号を同時に記録し、有声／無声情報を付記した音源情報評価用データベースを構築した。このデータベースは、STRAIGHT 以外の他の方式の評価においても活用できる基盤技術である。</p> <p>STRAIGHT に基づく音声モーフィング技術</p> <p>音声モーフィング技術は、複数の音声の中間的な音声を合成する技術である。STRAIGHT に基づく音声モーフィング技術を用いれば、例えば平静な「はい」という返事と、怒りを込めた「はい」という返事の中の任意の感情の返事を合成できる。このように、音声モーフィング技術応用の裾野を大幅に広げることが出来た。</p> <p>音源情報抽出に関する計算理論の構築</p>	

聴覚の初期過程における音響信号から、形状とサイズを分離して抽出するという計算理論を構築した。これは内耳での信号処理と wavelet 変換とに類似性を見出し、音源情報抽出法という計算理論化に成功したものである。



波及効果

< 社会還元・新産業創出への貢献 >

本成果は、音声の分析を必要とする全ての分野に於いて応用が可能であるばかりでなく、電子楽器の応用等、音響メディア一般への広範な応用も可能である。また、工学の領域のみならず、聴覚生理・心理の領域にも波及効果が期待される。本成果により、停滞感のあった基本周波数等の音源情報抽出の分野でも、多くの技術開発がスタートされるなど、活況が蘇った。更に、国内外の音声知覚研究のデファクトスタンダードともなりつつある。

受賞・論文・特許等

- ・ 受賞
 - ・ 第 40 回日本音響学会佐藤論文賞
 - ・ 1998-1999 EURASIP 最優秀論文賞
- ・ 主な論文

1. "Hideki Kawahara(ATR/Wakayama Univ./CREST),Ikuyo Masuda-Katsuse(九州システム

情報研),Alain de Cheveigne(CNRS/University ' Paris 7)",Restructuring speech representations using a pitchadaptive time-frequency smoothing and an instantaneous-frequency-based F0 extraction: Possible role of repetitive structure in sounds, SPEECH COMMUNICATION, "27 (3-4), 1999, pp187-202"

2.河原英紀(和歌山大学/ATR/CREST),自然性の極めて高い音声分析変換合成法,音声研究 , "第2巻第2号 (1998年8月), pp28-36"

3."戸田智基(奈良先端大),坂野秀樹,梶田将司,武田一哉,板倉文忠 (名古屋大学), 鹿野清宏(奈良先端大)",側抑制性重み付けを用いた雑音環境下におけるSTRAIGHT分析合成系の品質改善,電子情報通信学会論文誌 D-II , "Vol.83-D-II, No.11, 2000, pp2180-2189"

4."河原英紀(和歌山大学/ATR/CREST),片寄晴弘(和歌山大学)",高品質音声分析変換合成システム STRAIGHT を用いたスカット生成研究の提案,情報処理学会論文誌 , "Vol.43, No.2, 2002, pp208-218"

・特許

特許 3251555 「信号分析装置」

特開 2001-249674 「駆動信号分析装置」

特開 2001-249676 「雑音が付加された周期波形の基本周期あるいは基本周波数の抽出方法」

PCT/JP/00/04455 「METHOD OF EXTRACTING SOUND-SOURCE INFORMATION」

JST 基礎的研究事業の研究テーマとその成果の例

- ・ **事業名：戦略的創造研究推進事業（チーム研究型 CREST タイプ）**
- ・ **研究領域名：単一分子・原子レベルの反応制御**
[研究統括：山本 明夫（早稲田大学理工学総合研究センター 顧問研究員）]

研究課題名	遷移金属を活用した自己組織性精密分子システム
研究代表者	藤田 誠（東京大学大学院工学系研究科・教授）
研究期間	平成 9 年 11 月～平成 14 年 10 月
<p>研究の概要</p> <p>生体系では、水素結合のような弱い結合力に誘起され、DNA 二重らせんやタンパク質の高次構造など、あらゆる生体構造が自発的に組織化するしくみがある。近年になり、このようなしくみを人工的な系で利用する研究がはじまった。分子をうまく設計すると、分子同士が安定な状態を求め、みずから組み合わさって高次構造をつくりだし、新しい機能が発現する。本研究はこのようなしくみにいち早く着目し、合理設計した小分子から高次構造体が自発的かつ一義的に組み上がる「自己組織性精密分子システム」の研究を行ってきた。生体系がこのような分子の自己組織化の駆動力に水素結合を巧みに利用しているのに対して、本研究では、配位結合を駆動力とする点を特徴としている。すなわち、適度な結合力と明確な方向性を持つ配位結合を駆動力として精密な分子集合体を自発的かつ定量的につくることができる。このような成果は、分子性新材料の開発につながる新規な物質群の創出や、薬物の安定化やデリバリー技術等々、さまざまな応用分野への波及効果が期待できるものである。</p>	
<p>研究成果</p> <p>2 4 成分からひとりでの組みあがる巨大なカプセル分子</p> <p>カプセル構造を持った分子は、外界から孤立した空間を有しており、他の小分子をこの空間に閉じ込めることができる。閉じ込められた小分子は、溶液や固体状態で存在する場合とは全く違う性質や特異な反応性を示す。しかしながら、このようなカプセル構造を持った分子の合成は極めて困難であり、得られる分子のサイズも小分子 1 個を閉じ込める程度のものが限界だった。本研究は、「自己集合」と呼ばれる現象を利用して、小分子や金属イオン 2 4 成分から巨大なカプセル構造を持った分子を、瞬時にかつほぼ 1 0 0 % の収率で合成することに成功した。この研究成果は、分子レベルのカプセル構造を持った分子を瞬時にかつ定量的に合成することができる新しい物質の合成方法を提供するものである。得られたカプセル構造を持った分子は、薬剤を患部に直接搬送する薬剤デリバリー、反応性の高い分子の安定化、特異的な合成を行う「分子フラスコ」としての利用等々、カプセル化による新機能・新物性の発見、医薬への応用も期待でき、実用化の可能性も高い。（平成 1 1 年 4 月 2</p>	

9日付の英科学誌「ネイチャー」で発表された。)

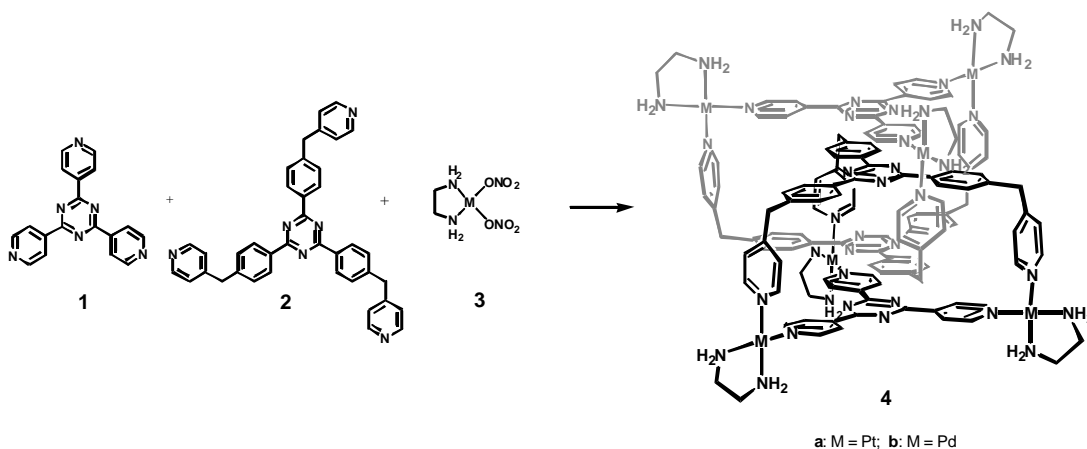
化学結合を介さずにつながった二つのかご状分子
かご構造を持った同一の2分子が、化学結合を介さず、互いが互いの骨格の隙間を通り抜けてつながった三次元分子を、ほぼ100%の収率で合成することに成功した。この三次元分子は小さな分子や金属イオン10成分から自発的な分子集合により一挙に生成する。本研究は「自己集合」を利用して、小さな分子や金属イオン成分から三次元的なかご状分子が2分子で内部連結した化合物を、ほぼ100%の収率で合成することに成功した。この研究成果は分子を三次元的に編み込むことを可能にした高度な「分子操作技術」であり、「新しい物質構築手法」を示したものである。内部連結した化合物は、その特異な結合に基づいた特異な高分子化合物の創製や、新機能・新物性の創出も期待でき、実用化の可能性を秘めている。
(平成11年7月1日付の英科学誌「ネイチャー」で発表された。)

波及効果

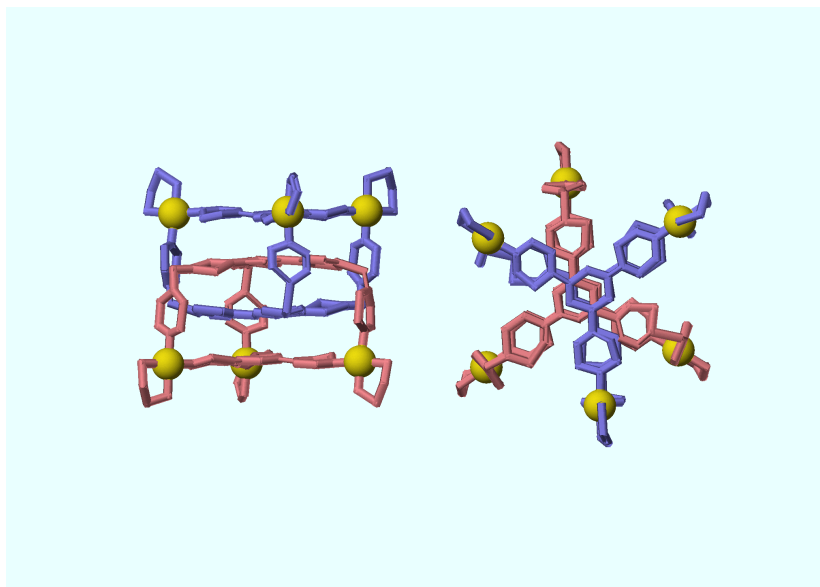
< 社会還元・新産業創出への貢献 >

三次元かご状遷移金属錯体及びその製造法

かご状錯体内に取り込まれた複数のゲスト分子は互いに近接し(=濃縮効果)さらに空孔の形状に応じてその配向が規制されることから、分子間での高効率・高選択的な光反応が期待できる。実際、かご錯体およびボウル状錯体内ではナフトキノンの分子間[2+2]光環化反応が著しく加速され、しかも高選択的にシン体を与えることが明らかになった。また、反応後の生成物のX線結晶構造解析に成功した。一方、錯体を用いない場合、環化付加体の生成は低収率でしかもアンチ体が主に生成した。また、非対称型の2-メチルナフトキノンを用いた光反応では、その立体選択性のみならず位置選択性の制御にも成功した。本研究成果による特許は、すでに製薬会社にライセンスされ活用されている。



三次元内部連結化合物



シリンダーモデルで示した結晶構造を横からと上からみたもの

受賞・論文・特許等

・受賞

- ・ 2000年 日本化学会学術賞
- ・ 2001年 東京テクノフォーラム ゴールドメダル賞
- ・ 2001年 日本IBM科学賞

・主な論文

1. Hori, A. Akasaka, K. Biradha, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and M. Fujita, 'Chirality Induction through the Reversible Catenation of Coordination Rings', *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, 41, 3269-3272
2. F. Ibukuro, M. Fujita, K. Yamaguchi, 'Quantitative and Spontaneous Formation of a Doubly Interlocking [2]Catenane using Copper(I) and Palladium(II) as Templating and Assembling Centers', *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11014-11015 (1999).

藤田教授は、1995年 2001年のISIデータによる化学分野の論文被引用数で国内第1位となっている。

・特許

1. 「三次元かご状遷移金属錯体及びその製造法」(特開 2000-86683)
2. 「大きな格子構造を有する金属錯体およびその製造方法」(特開 2001-131178)

JST 基礎的研究事業の研究テーマとその成果の例

- ・ **事業名：戦略的創造研究推進事業（チーム研究型 CREST タイプ）**
- ・ **研究領域名：ゲノムの構造と機能**
[研究統括：大石 道夫（(財)かずさDNA研究所 所長）]

研究課題名	ナノチップテクノロジーの創製とゲノム解析への応用
研究代表者	馬場 嘉信（徳島大学薬学部 教授）
研究期間	平成 11 年 11 月～平成 16 年 10 月
<p>研究の概要</p> <p>最先端の半導体集積化技術を駆使し、小型チップ上にナノ構造体を有するデバイスを開発し、極微量のゲノム DNA の抽出、増幅、シーケンシング、SNP 検出等の集積化を実現するナノチップテクノロジーを創製することをめざしている。本研究は、世界初の非スキャン型レーザー検出装置をも集積化した超高速ゲノム解析技術の確立を可能にするのみならず、半導体産業とバイオ産業の融合による新産業創出等の波及効果が期待できる。</p>	
<p>研究成果</p> <p>微細加工技術の確立</p> <p>マイクロチャンネルアレイの電鍍による鋳型作成技術とホットエンボシングによるプラスチックの成型技術を確立し、マイクロチャンネルアレイの微細加工技術を確立した。</p> <p>電気泳動法技術の改良</p> <p>収集したゲノムサンプルの高血圧関連遺伝子の多型解析を進めるために、マイクロチャンネルアレイ電気泳動により、RFLP (restriction fragment length polymorphism) に基づく SNPs 解析を行った。その結果、50 ng/mL のゲノムサンプルから数分で多型解析を行うことができるようになった。さらに、超微細加工技術によりマイクロチップ上に 200-500 nm のナノ構造体の試作を行い、DNA の電気泳動挙動を 1 分子レベルで観察することに成功した。</p> <p>ナノチップの開発</p> <p>ゲノム解析に必要なナノ微細加工技術の開発を進め、マイクロチャンネル中での DNA の挙動についての有限要素法によるコンピュータシミュレーションを可能にし、DNA 解析の最適条件を確立した。</p> <p>これらの成果は、DNA を分子レベルでイメージングすることを可能にするもので、分子レベルでの挙動すら詳細に把握することができる。この結果を基に解析を行うと、現時点で、1 分以内に DNA を解析できることが明らかとなった。</p>	

波及効果

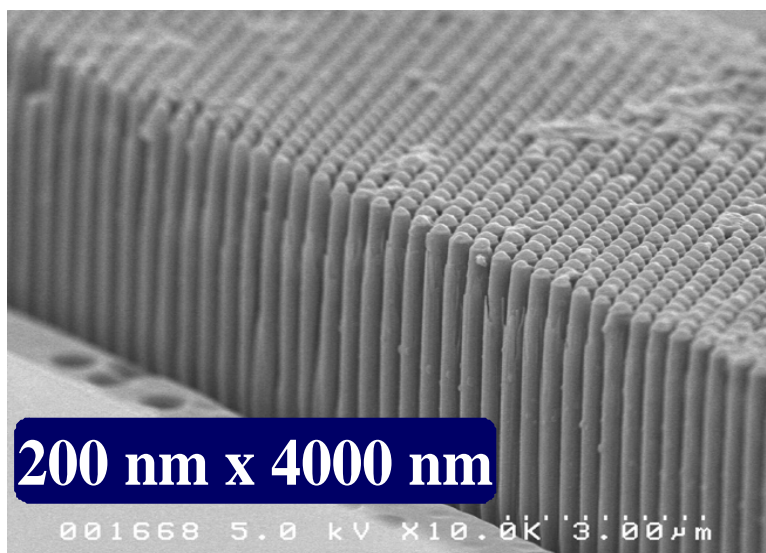
< 社会還元・新産業創出への貢献 >

「マイクロチップ電気泳動を1枚のチップ上に集積化するシステムの開発」

PCR法のみならず等温遺伝子増幅法であるLAMP法のマイクロチップ化と無細胞タンパク質合成のマイクロチップ化に成功した。本研究課題で開発したシステムの実用化・市販化のために、マイクロチャンネルアレイ電気泳動装置の開発と評価を進めている。

また、マイクロチャンネルアレイ電気泳動によるSNPs解析技術開発その他の多型解析技術開発に特に注力しており、ナノチップ開発のためのナノ微細加工を進め、ナノチップによるDNA解析を実現するための研究を進めている。

現在、さまざまな企業から実用化に向けた申し出や、特許の開示依頼、研究成果の提供が行われている。



受賞・論文・特許等

・主な論文

1. 'Manipulation of Single coiled DNA molecules by laser clustering of microparticles', *Applied Physics Letters*, 515-517, 80(3), (2002)

・主な特許

「電気泳動用バッファ」(特願 2002-072412)

出願人：科学技術振興事業団

発明者：田淵真理、馬場 嘉信、田中康子、片岡一則、桑原智枝

JST 基礎的研究事業の研究テーマとその成果の例

- ・ **事業名：戦略的創造研究推進事業（チーム研究型 CREST タイプ）**
- ・ **研究領域名：資源循環・エネルギーミニマム型システム技術**
[研究統括：平田 賢（芝浦工業大学 教授）]

研究課題名	高温運転メタノール直接型燃料電池の開発
研究代表者	渡辺 政廣（山梨大学 クリーンエネルギー研究センター センター長）
研究期間	平成 11 年 11 月～平成 16 年 10 月
<p>研究の概要</p> <p>高効率・無公害のメタノール直接型燃料電池（DMFC）は、構造が簡単で起動や維持管理も容易であるため、将来の携帯用或いは移動動力電源等として幅広い用途が期待されている。そこで、新たに電池の高性能化と併せて高品位廃熱利用が可能な高温作動（～150℃）DMFC の実現に向け、高性能アノード・カソード合金触媒の設計、メタノール浸透抑制型の高温作動電解質の開発、さらにこれらによる高性能電池の実証を目指す。</p>	
<p>研究成果</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. 加圧型薄層フローセルによる合金電極触媒固有活性評価法を開発し、Pt-Ru 合金のメタノール酸化活性の温度依存性を初めて評価した。右図のように、120℃ で運転すると、0.5V の電流密度が 20℃ の 13 倍、60℃ の約 4 倍となり、高性能化と低コスト化への重要な指針が得られた。 2. 複合ナノスケール解析により Pt-Ru 合金のメタノール酸化機構や Pt-Fe 合金電極の耐 CO 被毒機構を解明した。これは新型高活性触媒の設計指針を与えるものである。 3. 高温でプロトン導電性が高く、メタノール浸透が抑えられるボロシロキサン系ハイブリッド膜や細孔フィリング膜を開発した。これらは低コストで環境にも優しい材料である。 </div> <div style="width: 35%; text-align: center;"> <p style="font-size: small;">Pt₅₄Ru₄₆合金 温度 ↑ 120 °C 100 80 60 40 20</p> <p style="font-size: small;">電流密度 / mA cm⁻² 電位 / V (水素電極基準)</p> </div> </div>	
<p>波及効果</p> <p>本研究は、高温運転 DMFC の本格的な研究として時代をさきがけるものであった。これまでに得られた知見の発信は、例えば英国化学会速報誌の「注目論文」に 2</p>	

度も選定されているように、基礎科学及びその応用研究の発展に大きく寄与している。

新しく開発中の電極触媒や電解質膜は高性能でありながら、非常に低コストである。また、新たに提案した膜・電極一体型のような超薄型燃料電池はマイクロ電池実現の可能性もあり、燃料電池の新しい応用分野を切り開くものと考えられる。

研究統括のコメント

DMFC は原理的には誰もが簡単に使用できる燃料電池でありながら、これまで実用化に至らなかった。それは、電極触媒と電解質膜に大きな問題点があったためである。本研究課題はその重要課題に焦点を絞り、山梨大学、静岡大学、東京大学とノリタケ（株）の研究者が協力して高温型 DMFC の実現をめざしている。各グループの成果の単なる足し算だけでなく、融合や掛け算の効果を出すように努力しており、その協調による実際の成果も得られつつある。

受賞・論文・特許等

・主な特許

プロトン導電性物質（出願日 平成 12 年 12 月 12 日）、電解質膜及びそれを用いた固体高分子型燃料電池（出願日 平成 14 年 3 月 17 日）

・主な論文

1. T. Yajima, M. Watanabe, *et al*, “Adsorbed water for the electro-oxidation of methanol at Pt-Ru alloy”, *Chem. Commun.*, (Advanced Hot Articles), DOI: 10.1039/b212197b (2003).
2. N. Wakabayashi, H. Uchida, and M. Watanabe, “Temperature-dependence of methanol oxidation rates at PtRu and Pt electrodes”, *Electrochem. Solid-State Lett.*, **5** (No. 11), E62-E65 (2002).
3. L-J. Wan, M. Watanabe *et al*, “In situ STM imaging of surface dissolution and rearrangement of a Pt-Fe alloy electrocatalyst in electrolyte solution”, *Chem. Commun.*, (Hot Paper), 58-59 (2002).
4. H. Suzuki, M. Watanabe, T. Fujinami, *et al*, “Proton conducting borosiloxane solid electrolytes and their composites with Nafion”, *Fuel Cells*, **1** (No. 1), 46-51 (2002).
5. T. Yamaguchi, S Nakao, *et al*, “Pore-filling electrolyte membrane-electrode integrated system for direct methanol fuel cell application”, *J. Electrochem. Soc.*, **149** (No. 11), A1448-A1453 (2002).

・その他（国際ワークショップ等の開催）

・2001 年 11 月 12-13 日、国際燃料電池ワークショップ 2001（甲府富士屋ホテル）、研究代表者がワークショップを主催した（JST 共催）。本研究の各グループの成果のポスター発表と研究打ち合わせを行った。200 名をこえる参加者があり、情報発信と国際協調に大きく寄与した。

・2003 年 1 月 20-21 日、日英 2 国間ワークショップ「水素と燃料電池」（英国大使館（東京））

日英それぞれ 13 人の招待講演者による講演と活発な討論を行った。参加者も定員の 70 名と盛況であった。

・2000年10月、研究の方針検討会・中間成果報告会

研究成果の報告・検討に併せて、ケースウェスタンリザーブ大学の M. Litt 教授、長春応用科学研究所の S. Young 教授を招いて、関連事項の講演を得た。

* 渡辺教授は、文部科学省のリーディングプロジェクトの一つである「次世代型燃料電池プロジェクト」のプロジェクトリーダーに選定され、平成15年度から5年間で約40億円の予算を得るに至っている。

JST 基礎的研究事業の研究テーマとその成果の例

- ・ **事業名：戦略的創造研究推進事業（チーム研究型 CREST タイプ）**
- ・ **研究領域名：生物の発生・分化・再生**
[研究統括：堀田 凱樹（国立遺伝学研究所 所長）]

研究課題名	幹細胞システムに基づく中枢神経系の発生・再生研究
研究代表者	岡野栄之（慶應義塾大学医学部・教授）
研究期間	平成 12 年 11 月～平成 17 年 10 月
<p>研究の概要</p> <p>神経幹細胞の未分化状態とそこから分化系譜がどのように制御されているかを研究することにより、中枢神経の発生と再生を結びつける研究戦略を確立する。特に、神経幹細胞から、特定のニューロンを含む神経系を構成する多様な細胞集団がどのように発生・分化していくかを明らかにするとともに、この知見を踏まえて、神経幹細胞あるいは胚性幹細胞から特定細胞の分化誘導法を開発し、多種類の神経変性疾患の新しく有効な治療法の基礎を構築することを目標とする。この目標を達成する上で、神経分化制御因子の機能解析を行うとともに、神経幹細胞、中間前駆細胞、特定種のニューロンの同定・分離法を確立し、さらに中枢神経系の変性症あるいは損傷モデル動物を用いた細胞治療法の確立を行っている。</p>	
<p>研究成果</p> <p>nestin-EGFP レポーターを用いて神経幹細胞を同定し分離する方法を確立した。また、神経幹細胞・神経前駆細胞を脊髄損傷ラットあるいはパーキンソン病モデルラットへと移植し、これらの動物の行動異常を回復させることに成功した。哺乳類 Notch 情報伝達系の神経幹細胞の分化制御における役割を検討し、同シグナルが神経幹細胞の未分化状態の維持と自己複製能において重要な役割を果たしていることを示した。</p> <p>EGF 受容体シグナルを負に制御する分泌性蛋白質 Argos の機能につき、生化学的さらに遺伝学的な解析をおこなった。生化学的解析により、Argos が EGF 受容体に直接結合して二量体形成を抑制することを明らかにした。遺伝学的には、Argos の過剰発現によって生じる表現型を変化させる変異体をスクリーニングし複数の変異体を分離した。表現型の解析結果より、これらの系統の中には Argos と共通のシグナル経路を介して細胞死あるいは細胞分化の制御に関与する遺伝子の変異体が含まれていることを示した。</p> <p>線虫の分子遺伝学的手法を駆使して、細胞の非対称性分裂の制御機構を解析した。線虫 <i>C. elegans</i> は細胞系譜が全て明らかにされており、非対称分裂の研究に適している。非対称分裂の機構をさらに解明するため、T細胞という特定の細胞の非対称分裂が異常になる変異体のスクリーニングを行い、15種類の異なる</p>	

新しい遺伝子の変異体を22種類同定した。このうち psa-1? psa-8 と名付けた8種類の遺伝子の変異体ではT細胞の非対称分裂が異常になることを確認した。また、psa-1 と psa-4 遺伝子のクローニングに成功し、それぞれ酵母の SWI3 として SWI2 のホモログをコードしていることを明らかにした。

RNA の輸送、スプライシング、翻訳、安定化、不安定化などの転写後レベルでの遺伝子発現調節は、神経系の発生過程あるいは成熟した神経系において重要な働きをしていることが予想されている。これらの制御機構を明らかにするために Musashi1, Hu およ本グループが同定した新規の RNA 結合蛋白質を中心に解析を行った。Musashi1 は、哺乳類中枢神経系の神経幹細胞に強く発現する RNA 結合性蛋白質であり、in vivo で m-Numb RNA に結合することにより、この翻訳を抑制していることを明らかにした。さらに、この Musashi1 による m-Numb の翻訳抑制は、Notch シグナルの活性化を引き起こすことを明らかにし、神経幹細胞の未分化状態を維持するものと考えられた。

マウス胎生期終脳のニューロン産生時期においては、古くから知られている放射状グリア(radial glia)という細胞が、実は神経幹細胞であることを明らかにした。また、radial glia から産まれた新生ニューロンの興味深い挙動をスライス培養系と追記型ビデオ撮影装置を用いた観察から明らかにした。

波及効果

< 社会還元・新産業創出への貢献 >

複数の民間企業から、本研究での成果をもとにした技術移転の申し入れがある。米国のベンチャー企業との共同開発では、神経幹細胞、dopamine ニューロンの可視化とそれを利用した分離技術に関する申請中特許につき、当社への技術移転を行った。中枢神経系の損傷や変性疾患の細胞治療の事業化が期待される。また、国内の企業に TH-GFP レポーター遺伝子を用いた dopamine ニューロンの可視化技術を移転し、drug screening のための基礎技術の開発とそれを用いた事業化を目指している。

受賞・論文・特許等

・主な論文

1. 'Prospective identification, selection and extraction of two distinct pools of neural stem cells from fetal human brain.' *Nature Biotech.* 19, 843-850 (2001)

・主な特許

1. 「ドーパミン作動性ニューロンの濃縮・分離方法」(特願 2001-111210)

JST 基礎的研究事業の研究テーマとその成果の例

- ・ **事業名：戦略的創造研究推進事業（チーム研究型 CREST タイプ）**
- ・ **研究領域名：生物の発生・分化・再生**
〔研究統括：堀田 凱樹（国立遺伝学研究所 所長）〕

研究課題名	網膜内領域特異化と視神経の発生・再生機構
研究代表者	野田 昌晴（岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所・教授）
研究期間	平成 13 年 11 月～平成 18 年 10 月
<p>研究の概要</p> <p>網膜から伸長する視神経は視中枢に対し領域特異的な投射を行う。本研究は、この領域特異的神経結合形成の基盤をなす発生過程における網膜内の領域特異化の分子機構、また、その後生じる領域特異的神経投射の分子機構を明らかにすることを目的としている。更に、哺乳動物における視神経再生の可能性を探る為、魚類を使って再生の最初期遺伝子の同定し、得られた知見を再生医療へ応用することを目指す。</p>	
<p>研究成果</p> <p>野田グループは網膜の神経節細胞において発現する受容体型プロテインチロシンホスファターゼ（PTP）に関する研究により、ヘリコバクター・ピロリ菌が産生する細胞空胞化毒素（VacA 毒素）が胃潰瘍を発症させる機構を明らかにした。PTP のリガンドとなる分子としてヘリコバクター・ピロリ菌が産生する VacA 毒素があるが、PTP は神経系だけでなく胃の粘膜上皮細胞においても少ないながら発現しており、VacA 毒素は胃粘膜上皮細胞膜上の PTP に結合する。VacA 毒素が PTP のリガンドとして作用することによって PTP を不活化し、この誤ったシグナルが細胞内分子のチロシンリン酸化レベルの亢進を引き起こすこと、特に GIT1 等、細胞の基底膜への接着に関わる分子の機能を損なうことによって脱接着を引き起こすことが、胃潰瘍発症の直接的要因であることを明らかにした。</p>	
<p>波及効果</p> <p>< 社会還元・新産業創出への貢献 ></p> <p>ヘリコバクター・ピロリ菌は世界の総人口の約 50% に感染していると推定され、その慢性的持続感染は胃炎並びに胃潰瘍を引き起こす。我が国においても、感染率は年令とともに上昇し、70 代では 85% とされる。ヘリコバクター・ピロリ菌が胃潰瘍を発症させる機構が解明されたことにより、効果的な胃潰瘍の予防・治療法の開発が期待される。</p>	

受賞・論文・特許等

・ 主な論文

1. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter pylori*, *Nature Genetics* volume 33 no.3, p375-381, 2003.

・ 特許

1. 「GAP-lacZ リポーター遺伝子を用いる神経可視化法」(特願 2000-223176)