

1. 研究課題名：法創造教育方法の開発研究—法創造科学に向けて

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 研究代表者：吉野 一（明治学院大学大学院法務職研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

法創造とは適切な問題解決のために法を新たに創り出すことである。急激に変化する現代の社会的状況に対応して法的創造能力を備えた法律家の育成が急務である。本研究は、法適用における法創造の原理と方法を科学的に解明し、わが国における新しい法創造教育方法を開発する。それを通じて「法創造の科学」への道を切り開く。本研究は、4つの研究課題により実現される。①法哲学、法論理学、法社会学、法と経済学、認知科学、法律と人工知能等の基礎法学の学際的共同研究により、法創造の基礎理論の構築を行う。②実務と教育における法創造の実際を解明する。③①および②に基づいて創造的な法的思考を育成するための新たな法学教育方法—法創造教育方法—を開発する。④法創造教育を支援するためにITを活用した法創造教育支援システムを開発する。本研究は、従来の法的推論の理論の中ではほとんど研究されてこなかった「法創造」に対して科学的接近を行う。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本研究は、①法適用における法創造を、事例問題を適切に解決するために、個々の資料を法ルールに照らして整理し事実文を創設し、それに対する法的決定文を創設し、そしてそれを正当化するための法ルール文を具体化と体系化の方向で創設していく過程として、さらに抽出したこれらの法的知識の妥当性を反証推論によって検証する過程として、その構造を解明する基礎理論を構築した。②契約実務と大陸法的な制定法解釈教育とコモンロー教育の現地調査に基づき契約実務と契約法教育における法創造的契機を明らかにした。そして①と②の成果に基づき、③創造的な法的思考を育成するための教育の基本的方法を開発した。具体的には、プロブレムメソッドを問題事実の中から知識を抽出するための場として用い、更にソクラティックメソッドやディスカッションメソッドを通じて、知識の洗練化を行うという方法を開発し、法科大学院における授業で実践し評価した。これは、従来の知識をトップダウン的に教授する方法から脱却し、学生自らが現実の問題解決の中から知識を抽出させるという、いわばボトムアップな知識獲得を促すことで創造的な法的思考の育成を図る方法である。この方法を効果的に実現するために、評価基準の策定を試みるとともに、④ITを活用した法創造教育支援システム（ソクラティックメソッド支援システムと法的論争支援システム）のプロトタイプを開発し、法科大学院における授業のなかで使用した。

5. 審査部会における所見

A—（努力の余地がある）

研究の進展は着実であると評価できる。法適用過程を新たな理論で構築しようとするよりは教育法としての完成を目指した方が有効だろう。教育メソッドとしては、過去のデータベースを十分に取り込んで多様な紛争類型を準備し、問題解決の思考を訓練する手続きを用意することが望ましい。これらが実現すれば、民法学者が主となって法解釈過程を構築しているだけに、汎用性と信頼性のある法教育メソッドが完成すると期待できる。

1. 研究課題名：思考と学習の霊長類的基盤
2. 研究期間：平成16年度～平成20年度
3. 研究代表者：松沢 哲郎（京都大学霊長類研究所・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

人間を特徴づける思考やその背後にある学習の特性を知るうえで、それらがどのように進化してきたかという理解が必要不可欠だ。そのために、「進化の隣人」と言えるチンパンジーを対象に、その「思考と学習の発達的变化」について、とくに多彩な変貌を遂げる「子ども期（4歳以上－8歳未満）」に焦点をあてた研究をおこなう。チンパンジーでも、ある程度のレベルまで心理表象の生成が可能であり、手話サインや図形文字などを媒体として語のレベルでの言語的なスキルの習得は可能だと言われる。京都大学霊長類研究所の1群15個体（1歳から38歳までの3世代）とアフリカ・ギニアのボソウ群14個体（2歳から約50歳までの3世代）を主たる研究対象に、「こうしたコミュニティのなかま関係を背景に、子どもたちが、いつ、だれから（自分で）、何を、どのように学んでいくのか。そうしたチンパンジーの思考や知性はどこまで引き出されるのか、逆にどのような制約をもっているのか」、それを明らかにするのが研究の目的である。具体的には、1) 基盤となる感覚・認知・情動の処理過程にヒトとチンパンジーのあいだに基本的な差は無いのか、2) 回帰的な構造をもつ思考や、系列情報の処理、クラス概念・関係概念・包摂概念などにあらわれる階層的認知構造の特徴、3) 「心の理論」で言われる「他者の心の理解」や、共感・同情から共同・協力に到るまで、社会的場面における思考と学習の制約、を明らかにしたい。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

研究は順調に進捗している。平成16年度は、対象児が3歳後半から4歳を迎える時期で、ようやく離乳してまさに「あかんぼうから子どもへ」の移行時期だった。そこで、以下の3つの課題場면을新たに確立した。「タッチパネル付きコンピュータの個体学習場面」、「チンパンジー幼児1人だけで研究者と対面して認知検査を受ける対面テスト場面」、「複数のチンパンジー同士のやりとりの実験的場面」である。平成17年度も、昨年度に確立した課題場面を活用して研究を進めている。個体学習場面では、子どもやおとなそれぞれ1個体を対象にした思考と学習の解析をさらに進めている。視覚的表象の形成、系列情報処理、視覚的注意などの分析をすすめている。対面検査場面では、K式発達検査などの認知テストバッテリーからなる検査や、対象操作における物理的知識の理解についての検討を進めている。チンパンジーの複数個体やコミュニティそのものを研究単位とした社会的場面では、道具使用などの知識の世代間・世代内伝播、道具やトークンを利用した競合あるいは共同作業におけるかけひき、利他行動や他者理解について検討を進めている。さらに、こうした研究と対応するものとして、アフリカ・ギニアのボソウとニンバの野生チンパンジーを対象に、親子関係や道具使用の発達研究をおこなっている。また種間比較として、テナガザル子ども2個体、ニホンザルの子ども、オマキザルを対象にして、認知発達実験を継続してすすめている。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

2年目を迎える本研究においては、4歳から8歳のチンパンジーを対象とすることから、複数のチンパンジーのやりとりの実験場면을組み込んだ発達的な視点による「認知のライフヒストリー」の研究への挑戦が図られていることが特徴的である。今回の現地調査では、本研究が精緻な実験方法の開発と周到な理論分析により、上記の課題を順調に達成しつつあることが確認された。本研究が目的として掲げている4歳以上の個体による認知と思考の発達研究および複数が交流する社会的場面における認知と思考の発達研究が蓄積されることは、道具的思考のコミュニケーションの分析や利己的行為あるいは利他的行為の発達過程の分析において画期的な成果を導く可能性がある。

1. 研究課題名：現代日本階層システムの構造と変動に関する総合的研究

2. 研究期間：平成16年度～平成19年度

3. 研究代表者：佐藤 嘉倫（東北大学大学院文学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

本研究課題は、1955年以降10年ごとに実施されてきた、「社会階層と社会移動に関する全国調査」（略称SSM調査）の第6回調査研究プロジェクトであり、「流動性」と「不平等」に焦点を当てて、日本社会の階層システムの構造と変動を理論的および実証的に解明することを目的とする。近年、社会階層をめぐって一見、相矛盾するような2つの言説が見られる。

「流動化」と「階層の固定化」である。前者は、労働市場の制度的弛緩や流動性の高まりに着目している。一方、後者は、特定の出身階層と本人階層との連関が強まっていることを指摘している。近年の日本社会の階層現象という同じ観察対象に対して、両者は異なる主張をしているように見える。しかし階層論の視点から見ると、流動化といっても、影響を受ける人と受けない人がいる。この格差の背景には、職歴、学歴、出身背景などの違いがあると考えられる。このことをより広い文脈に置くならば、本研究は、流動性の高まっている日本社会において、その背景にある階層問題を抽出し、そのメカニズムを解明することを目的とする。

本研究の意義は大きく2つある。第1は、SSM調査という世界に類を見ない長期的な継続的調査であり、その蓄積により日本社会の階層構造を長期的に追跡できることである。第2は、労働市場、教育、ジェンダー、公共性という従来から重視されてきた領域における研究成果を踏まえて、流動性を深いレベルで学術的に捉えるということである。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

研究は、平成17年度に実施する本調査（日本、韓国、台湾）に向けて、おおむね順調に進展している。今までの研究活動はこの本調査のための準備活動であり、このために各年度で次のような研究活動を行ってきた。

平成16年度 (1) 研究組織の立ち上げと研究推進体制の整備、(2) 予備調査データ（2003年国内調査と2004年韓国調査）の整備、(3) 予備調査データの分析と研究成果の取りまとめ、(4) 本調査を円滑に進めるためのタスク・グループによる特定課題の追求、(5) 国際比較のための研究活動、(6) 職歴調査の実行可能性などを確認するための韓国・台湾における予備調査の実施、(7) SSM調査の継続性を維持するための基盤整備。

平成17年度 (1) 国内調査のための準備（プリテスト実施や調査票の吟味、サンプリング方法の検討など）、(2) 台湾調査のための準備（プリテストの実施や調査票の吟味など）、(3) 韓国調査のための準備（調査票の作成作業など）、(4) これらの準備活動を行うための会合の開催。

まだ本調査が行われていないので、本調査データを用いた本格的な研究はこれからである。したがって今までの研究成果は、予備調査データや過去のSSM調査データを用いて本調査のための分析を行ったものが多い。著書2冊、科研費報告書2冊、論文19本、学会報告22本が国内外で公表されている。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

本研究は、終身雇用制の崩壊や中高年の失業、若年就労問題などに顕著な「流動化」と特定出身階層と本人階層との関連の強化から生じた「固定化」という一見相反する近年の言説を大規模な実証的調査によって検証することを目的とし、とりわけ階層毎の傾向を分析し、どの層において流動化し、どの層において固定化しているのかを明確に把握しようとする。新たに韓国・台湾との国際比較を積極的に取り入れ、そこから日本の社会階層の顕著な動向を明確にすることが期待される。本年に計画されている本調査の実施は4年間の研究の中で最も重要な部分であり、調査の実施に向けて慎重なデータ収集の設計や質問票の細部の詰めを行うことを望みたい。

1. 研究課題名：レーザーガイド補償光学系による遠宇宙の近赤外高解像観測

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 研究代表者：家 正則（国立天文台光赤外研究部・教授）

4. 研究代表者からの報告

（1）研究課題の目的及び意義

地上望遠鏡による観測は、ゆらぐ地球大気のため、通常の間解像力は0.5秒角程度に制限され、望遠鏡の理論的な間解像力の限界（すばる望遠鏡で波長2.2ミクロンの観測では0.07秒角）

を達成することはできない。だが、大気のゆらぎによる光波面の擾乱を高速測定し、その擾乱を打ち消すように小型の形状可変鏡を実時間高速駆動することにより、回折限界に迫るシャープな画像を回復することが可能であり、この技術を「補償光学」と呼ぶ。

口径8.2mのすばる望遠鏡に制御素子数36の補償光学装置を製作し運用している実績を基に、本研究では、（1）制御素子数188の補償光学系を新たに開発し、大気揺らぎによる星像劣化の実時間補正性能をさらに高度なものとする、並びに（2）大気ゆらぎを測定するために必要な明るいガイド星が無い天域でも補償光学系が使えるようにするため、高度約90kmにあるナトリウム原子層を波長589nmのレーザービームで照射してナトリウム原子を励起発光させ、「人工星」光源として利用できるようにするレーザーガイド星生成システムを開発すること、（3）これら新規開発の「レーザーガイド補償光学系」および運用中の補償光学系を用いて、近赤外線での回折限界に迫る高解像な撮像観測および分光観測を行うこと。具体的には、遠方の初期宇宙の銀河やクェーサーの観測的研究を行い、宇宙進化史の解明、活動銀河中心核の構造、原始惑星系円盤の構造などの研究で新しい成果を挙げることを目的とする。

（2）研究の進展状況及び成果の概要

本研究は5カ年計画であり、本年度はその第4年度にあたる。これまでに、

（1）新補償光学系の開発：波面曲率センサー光学系の開発、高速高感度アバランシュ光ダイオード群（188素子）の調達を終え、波面センサー系の総合組み立て試験を進めている。また188素子のバイモルフピエゾ駆動素子を最適配置した高速応答形状可変鏡を新規開発し、駆動範囲を広げるための2軸高速傾斜機構との組み合わせ試験などに着手するところである。これらを実時間高速制御するための制御計算機と制御ソフトウェアについても開発を進めている。

（2）レーザーガイド星生成システムの開発：理化学研究所の協力を得て、周波数の異なる2つのNd:YAGレーザービームを混合し、非線形結晶によりその和周波としてナトリウムD線で発振する出力4Wの全固体レーザーを開発した。レーザー光は望遠鏡先端に装備する送信望遠鏡まで専用の光ファイバーケーブルで導き、ビームを直径50cmの平行光に広げて送出する。このための送信望遠鏡の製作が完了し、今年度後半からは総合試験に入る予定である。

（3）観測的成果：既に運用中の補償光学系を駆使して、すばる深探査領域の遠方宇宙の最も暗い銀河の撮影に成功したのを初めとして、重力レンズ効果によるクェーサーの2重像の分光観測から銀河間空間に存在する吸収雲の物理状態とそのサイズを初めて解明した研究、赤色巨星の高分散分光から恒星直径の詳細測定を行い大気の実体構造を初めて測定した成果などを査読論文や国際研究会、新聞等に発表した。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

すばる望遠鏡に実装するレーザーガイド補償光学系の開発研究が着実に進行している。188素子の新補償光学システムについては、ナスミス焦点に設置する主光学系、高速高感度アバランシュフォトダイオードを用いた波面センサー、バイモルフ可変形鏡などの調達が順調に進行している。レーザーガイドシステムについても、全固体レーザーの開発、フォトニック結晶を用いた伝送ファイバー、送信望遠鏡の製作が着実に進んでいる。また、現補償光学を用いた遠宇宙観測についても興味深い成果が得られている。研究費も概ね有効に活用されていると判断した。今後は、研究最終年度となる来年度に向けて、開発研究を早期に完了して、すばる望遠鏡に装置を実装し、観測成果に結びつけることを大いに期待する。現行のまま推進すればよいと判断した。

1. 研究課題名：硬X線撮像観測による非熱的宇宙の研究
2. 研究期間：平成15年度～平成18年度
3. 研究代表者：國枝 秀世（名古屋大学大学院理学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

非熱的現象は天体の様々な領域で広く知られる様になって来た。中でも、超新星残骸、銀河団、活動的銀河核でその重要性が指摘されている。非熱的エネルギーの総量は宇宙全体のエネルギーのかなりの部分を占めており、その探索は硬X線の撮像観測がもっとも有力である。硬X線で見える世界は、大きく分けて、二つの対象がある。本来熱的成分が優勢と思われた、超新星、銀河団では、非熱的成分が大きな割合を持っていることが示される可能性がある。ここでは、超新星爆発や、銀河団の併合合体のバルクなエネルギーが、高温ガスなどの熱的成分だけでなく、磁場などを通して一部粒子の加速に使われ、非熱的成分に流れて行く様子が、硬X線の撮像観測で明らかにされると思われる。また活動的銀河核では、強い吸収に隠されていた天体が透過力の高い硬X線の観測でより多く見つかると思われる。その結果、40keVの熱的放射スペクトルで説明されたX線背景放射の硬X線領域の放射が、これら隠されていた活動銀河からの非熱的なべき型成分で説明される可能性がかなり高い。この様に、硬X線撮像観測ではこれまで見えなかった、非熱的成分を探索することで、宇宙全体のエネルギー分布の解明に大きなインパクトを与える。この数十keVの硬X線の波長域ではこれまでコリメータで1度弱までしか空間情報が得られなかったが、本研究では新たな硬X線撮像システムにより、1分角程度の分解能で撮像することを実現し、非熱的成分の物理を明らかにしたい。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

硬X線撮像観測を実現するために次の三つの柱で研究を進めている。

(1) 硬X線撮像システムの開発

多層膜の成膜に関しては、DCマグネトロンスパッタリングを最適化し、気球搭載用反射鏡として多層膜レプリカ鏡の量産を行った。高エネルギー側の反射率向上と、結像性能の向上ができた。また、新型イオンビームスパッタリングの最適化も進めた。X線望遠鏡全系の結像性能向上のため、レプリカ基板強度、母型の形状改良、基板保持方法の改良を行った。また形状精度の良い超精密母型の加工装置を16年度導入した。

(2) 硬X線望遠鏡気球観測実験

米国との共同実験であるInFOC μ S実験では2004年5月と9月に飛翔を行った。9月には世界で初めて多数の硬X線天体の観測に成功した。一方、名大を中心に独自に開発を進めるNUSMIT計画では、2005年5月に検出器、姿勢系の試験飛翔に成功し、現在、11月のブラジルでの本実験を準備中である。

(3) その他の研究

2001年来準備をして来たAstro-E2衛星は2005年7月、ついに打ち上げに成功した。我々は搭載用望遠鏡の製作、X線特性測定試験、衛星組み込みを担当した。観測の開始と共に、望遠鏡の機上較正試験、最も注目している銀河団と活動的銀河核の観測的研究を展開する。本課題で開発する硬X線望遠鏡を主体とする次期X線衛星NeXTを2011年目ざして提案している。更には2017年以降を目ざす、国際X線天文台XEUS計画の提案に参加し、これらのための基礎開発も進めている。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

測定装置の開発は順調であり、気球観測、「すざく」による観測ともに前進が認められる。気球観測時の装置故障という不測の事態にも対応がとられ、研究は着実に進展している。幅広い研究が行われているが、分散しないよう心がけ、出来るだけ早期に天文学上の成果を積極的にアピールしてほしい。また、10年スケールの研究であり、現在進められている装置開発と実際の観測への投入に時間差があることは理解できるが、開発したシステムによる研究成果が十分見られるよう、今後の進展に期待する。

1. 研究課題名：遠赤外線干渉計を用いた高解像撮像による星形成現象の詳細研究

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 研究代表者：芝井 広（名古屋大学大学院理学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

（1）研究課題の目的及び意義

本研究の目的は、天文学・天体物理学において最も未開拓の波長帯である遠赤外線（テラヘルツ波）において、1秒角に迫る高解像撮像観測を行うことである。宇宙における誕生途上の天体である星生成領域、原始惑星系円盤、銀河核スターバーストなどでは、発生エネルギーの大半が星間塵（固体微粒子）により赤外線に変換されていることがわかってきた。しかしながらその現場を詳細に調べるためには、熱放射がピークをなす遠赤外線を飛躍的な高解像度で観測する必要がある。このため世界に類の無い遠赤外線干渉計を開発する。遠赤外線での最高解像度は現在約30秒角であるが、これに対して1秒角の解像度を達成するには20mの基線長が必要である。遠赤外線に対しては地球大気がまったく不透明なので、科学観測用大気球を用いて干渉計を高空に浮遊させ観測を行う。この干渉計の技術が確立すれば、星生成領域、原始惑星系円盤、銀河核スターバーストなど、星間塵熱放射がきわめて重要な役割を果たしている天体について、エネルギー収支を支配する星間塵の温度分布を明らかにすることができ、恒星誕生直前の原始星の温度構造、原始惑星系円盤の温度構造、および銀河核スターバーストなど、現在の天文学研究における最重要天体現象の解明に大きく資することができる。さらには、NASAやESAが概念検討を行っている、将来の大規模宇宙赤外線干渉計プロジェクトへの応用・発展が期待される。

（2）研究の進展状況及び成果の概要

気球搭載型の遠赤外線干渉計の開発は若干の遅れがあるものの、光学設計の最適化、構造設計、干渉計のアライメント計測・調整機構の設計・製作、軽量の超流動ヘリウムクライオスタット製作など、一つ一つの課題を解決しつつ、大学院生など若手研究者の貢献を得て進んできている。例えば、姿勢制御システムの中心装置である姿勢センサーとしてリングレーザージャイロを採用したが、技術的検討と実際の試験の結果、精度0.1秒角が応答速度100ミリ秒角で達成できた。当初の計画においては、いわゆる「マイケルソン星干渉計」の遠赤外線版を採用することとしていたが、遅延線なしでも対象天体の輝度分布を導出できるという新しいアイデアを提案し、定式化することができた。この新方式が実現すれば、天文観測に限らず大変、応用範囲が広いと期待できる。当初の計画では気球のフライトをインドで行うことにしていたが、精密機械の回収が容易なブラジルに変更した。ブラジルも国立の常設気球基地を持ち、天文学的に重要な南半球の観測が、十分に可能だからである。これらの計画変更により約半年の遅れが生じており、初フライトを平成17年度12月から平成18年度11月に延期した。このように、全く新しいものを1から作り上げようとしているので、試行錯誤が伴う遅れが若干生じているが、新しい原理の干渉計方式のアイデアを定式化するなど、研究としての魅力と深みを増すことができたと考えている。

5. 審査部会における所見

A-（努力の余地がある）

星間塵温度分布の精密評価が可能な遠赤外線に対する飛躍的な高解像度撮影システムを開発し、天文学上の重要課題を探求しようという研究である。気球フライト実験などの計画に若干の遅れが見られるが、これは干渉計に対する綿密な方式検討に時間を要したことや、フライトの実施地域がインドからブラジルに変更されたことによるもので、研究としては着実な進展を遂げている。特に、天体の輝度分布を測定するための新しい干渉観測方式の開発、3軸制御方式に基づく干渉計の姿勢制御技術の構築などは高く評価される。遠赤外線センサーの準備も順調であり、若手研究者や大学院生を含む組織内の連携も良く、研究経費も有効に利用されている。上空での観察に対するアライメント技術の確立など、2006年のフライト実験に向けたさらなる進展がなされ、天文学上の成果が得られることを期待する。

1. 研究課題名：マイクロレンズ効果を利用した新天体の探索
2. 研究期間：平成14年度～平成18年度
3. 研究代表者：村木 綏 (名古屋大学太陽地球環境研究所・教授)

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

銀河に付随する大量の、暗い天体をマイクロ重力レンズ法で検出しようとするのが、本研究の目的である。今まで誰も手がけていない、5000万個の星を毎晩NZで大量測光して、超高倍率に増光される背景天体を多数観測する。それにより、背景天体の前面を通過する暗い天体の速度を同定し、暗い天体の位置を求める。

そしてこれらの暗い天体が我々銀河のハローにあるのか、マゼラン雲の内部にあるのかを決定する。検出を目指す天体として、褐色矮星や、中性子星、白色矮星、ブラックホール及び宇宙初期にできたブラックホールがある。これらは銀河のダークマターの候補である。また太陽系外惑星もマイクロ重力レンズ効果で検出可能である。我々は他の観測方法では検出困難な地球型系外惑星の発見を目指している。太陽系外に、我々の地球と同じ環境におかれた兄弟星が存在するか、という人類の永年の謎に本研究で答えることを目指す。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本科研費を利用して、国産では最大級の口径1.8mの天体望遠鏡を製作し、8000万画素の大面積のCCDカメラを製作した。望遠鏡は平成16年8月に京都の西村製作所で完成した。そして同年10月ニュージーランド・マウントジョン天文台に移設された。望遠鏡の星の追尾精度は0.2秒角/5分である。望遠鏡の補正レンズ系の光学系調整作業が2月に終了し、設計どおり2平方度の広い視野が、一度に良いフォーカシングで観測できることが分かった。そしてこの望遠鏡がマゼラン雲や銀河中心の星の大量測光に強力な装置になることが証明された。平成17年4月よりマゼラン雲や銀河中心の星の大量測光に入り、マイクロ重力レンズ効果を受けている星々を現在観測中である。

また以前から60cm望遠鏡を用いて銀河中心方向を観測しているが、その中で平成16-17年度にかけて、2例ほど太陽系外惑星が発見された。惑星の質量はそれぞれ木星、及び冥王星程度であるが、マイクロ重力レンズ法で系外惑星の検出が可能であることを初めて示した意義は大きい。新しい望遠鏡は面積が9倍大きく太陽系外惑星の発見に大変役立つであろう。

5. 審査部会における所見

A- (努力の余地がある)

1. 8m 光学望遠鏡、大面積 CCD、望遠鏡ドームの作成と設置が無事終了し、これらの装置による観測が順調に行われていることは高く評価する。今後、マイクロレンズ効果を利用した観測で、多くの優れた成果が得られることを期待するとともに、研究期間内において、さらなる成果の公表に努力することを望む。

1. 研究課題名：ダブルハイパー核の研究
2. 研究期間：平成15年度～平成19年度
3. 研究代表者：今井 憲一（京都大学大学院理学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

この研究の目的はダブルハイパー核（ここではストレンジクォーク(s)を2個含む核の総称）をできるだけ数多く発見して、そのミニチャートともいべきものを作りその存在様式を調べることである。核物理はこれまで新しい原子核の発見によって発展してきた。残念ながらわが国で発見された原子核はすくない。ダブルハイパー核はこれまでの申請者等の研究によって確認されている数種がすべてとあってよい。すべての探索可能なダブルハイパー核をわれわれの手で発見したい。この研究では、いままで開発してきた実験やデータ解析の技術を総合してダブルハイパー核の研究を飛躍的に発展させ、ダブルハイパー核の世界を明らかにしてストレンジネスを含む世界での核物理を確立することを目的とする。この研究によって中性子星内部の構造が明らかになり、さらにはクォーク星の存在可能性を探ることにもなる。また原子核をつくる核力の起源を明らかにすることができると考えられる。ダブルハイパー核の研究をすすめることで、クォークからどのように物質がつくられるかという問題を明らかにすることが目標である。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

ダブルハイパー核の発見のために、高エネルギー研（KEK）やブルックヘブン研究所（BNL）でK中間子を使った実験をすすめてきた。ダブルハイパー核は Ξ 粒子の核による吸収から多く生成されることが期待される。KEKの実験で得られた原子核乾板のデータ解析によるダブルハイパー核の探索はほぼ終了した。世界最高の約600例の Ξ 粒子静止吸収反応を観測し、7例のダブルハイパー核候補事象と2例のtwin hyper核事象を発見し、 $\Lambda\Lambda$ 相互作用が弱い引力であることを示した。さらにはダブルハイパー核の Σ 粒子への弱崩壊をはじめて発見した。しかしダブルハイパー核がストレンジネスをもつ原子核物理として確立するためにはまだ統計が不十分である。そこで10倍の統計の次世代ハイブリッドエマルジョン実験を行うため、カギとなるDouble-sided silicon strip detector (DSSD)の開発製作と原子核乾板やその自動解析装置の高速化に取り組んできた。製作したDSSDがS/Nなど十分な性能を持つことを β 線で確認した。自動解析装置では3倍の高速化と大型化に成功した。scintillating fiber visual 検出器を用いたKEK-E522実験では $\Lambda\Lambda$ の不変質量の測定を行い、 $\Lambda\Lambda$ の閾値付近にHダイバリオン共鳴とも考えられるピークを見出し、さらにペンタクォークの探索も行いハドロンによる生成断面積の上限を与えた。

5. 審査部会における所見

A- (努力の余地がある)

高エネルギー加速器研究機構（KEK）における実験では、新たなダブルハイパー核の発見およびラムダ-ラムダの不変質量分布に予想を超えるピークの観測など、着実に成果が上がっている。また、米国ブルックヘブン国立研究所（BNL）における実験に向けての読出し装置やエマルジョン解析装置の改良等の検出器の開発等は順調に進展している。これまでのところは、当初の研究計画調書に概ねそった形で研究計画が順調に進んでいると判断するが、今後に関しては、米国国内の事情によりBNLにおける実験計画には大きな不確定性を抱えており、十分な対策が必要である。

1. 研究課題名：相対論工学による超高強度場科学への接近

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 研究代表者：田島 俊樹（独立行政法人日本原子力研究開発機構関西光科学研究所・所長）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

本特別推進研究では、新たに「相対論工学 (relativistic engineering)」の手法を導入することにより、コンパクトで高繰返しというCPAレーザーの特徴を失うことなく、極高強度場を生成することの出来る方法を含む一連のレーザー制御科学技術体系を提起している。例えば、この手法により、レーザーの波長を制御・短波長化し、その空間的占拠体積を著しく圧縮することが出来る (γ_{ph} 分の一までに圧縮できる。ここで γ_{ph} はレーザーにより生成されたプラズマ構造の位相速度に関するローレンツ因子)。従って、現在到達出来る集光強度を 10^{22}W/cm^2 とし γ_{ph} を10とすれば、こうした技術が開発され成熟した暁には、 10^{28}W/cm^2 の極高強度場が生成可能となり、Schwinger場に近づく。その場に近づく前にも、 10^{23}W/cm^2 付近では、放射減衰の本質的に効くような荷電粒子系、 10^{24}W/cm^2 では量子効果の本質的な領域、その少し上では、真空が強電場で歪み始める領域、と様々な新しい物理領域が出現する。これらは、60年のレーザー発明直後にギガワットレーザーが物質を誘電作用で歪め、Raman散乱を初めとする様々の非線形光学効果を引き起こしたのと軌を一にしており、今回は真空の「非線形性」と構造を観察することになる。また、この方法の援用でコヒーレント制御によるコヒーレントビームや輻射も期待できる。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本特別推進研究において、我々は Einstein の発見した特殊相対論の示す重要な帰結の一つ“物質は光源を越えて進むことがない”、即ち“物質流はエネルギーが高まると光速に向けて収斂する”という科学的原理を有効に使い制御性を高めることで、「相対論工学」とでも呼ぶ意識的なエンジニアリングを展開し得ること、それにより従来の方法で到達出来ないとされていた物理条件やパラメータを実現し得る可能性のあることを指摘した。我々は高強度レーザーをガス、ビーム、クラスター、薄膜、固体表面といった様々な物質に照射することにより、様々の新奇な相対論物質流を作り出せることを示した。高強度レーザーの歴史が浅いため一般に制御性に欠けるが、その制御性を色々の方向（横の広がり、縦のパルス形成、チャープ等）で改善することで全く新しい相対論物質流を次々と発見して来た。特に、予備実験ではレーザーの縦方向のコントラストを格段に高めることで、薄膜の表面での電子流の制御性が高まり、極短時間で極めて効率よくレーザーから電子、電子から単色X線へと変換し得ることも示された。この種の実験としては世界最高の輝度と我々は考える単色のフェムト秒での超高輝度の硬X線放射をコンパクトな形で実現した。こうした理念は、当初の理論仮説から始まり、精緻な3次元シミュレーション、次には荒削りな予備的実証へと進捗して来ている。更に、現在、より踏み込んだ実証実験とそのために必要な観測機器の準備が着実に進みつつある。

5. 審査部会における所見

A- (努力の余地がある)

理論的研究とともに、レーザー光の波面制御による集光性向上等、個々の技術要素の開発については順調な進展が認められる。成果の公表も順調になされ、研究成果は国際的にも評価されている。しかし、個々の成果が整合性のあるものとして出されているかが分かりにくく、研究目的に沿った達成度が明確でない。究極目標であるフライングミラーの形成についてどこまで達成されたかが明らかになるよう、シミュレーションとその検証実験との対応関係を明確にすることを望む。

1. 研究課題名：蛋白質動的高次構造検出法の開発及びそれを用いた蛋白質構造・機能相関の解明

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 研究代表者：北川 禎三（自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授）

4. 研究代表者からの報告

（1）研究課題の目的及び意義

ヒトゲノムの解析がほぼ終了し、次のステップとして遺伝子にコードされた蛋白質がどういう働きをするかに問題が移りつつある。そのために我が国では、3000個の蛋白質の構造を明らかにするという構造生物学のプロジェクトが進行している。これは主としてX線結晶構造解析とNMRを用いた研究であり、そのデータは蛋白質の構造と機能との相関を考える基礎となるものであるが、それだけでは何故蛋白質が機能を果たすのかわからない。本研究はその次のステップの科学、即ち蛋白質の機能発現メカニズムを分子科学のレベルで解明することを目指すものである。例えば、ヘモグロビンは四量体で、その各サブユニットはミオグロビンとほぼ同じ構造であることが、X線結晶構造解析の結果、原子レベルの分解能で明らかにされている。しかし、両者の構造をいくら眺めても四量体であるヘモグロビンは酸素運搬機能を果たせるが、単量体であるミオグロビンは果たせない理由はわからない。それは四量体では酸素の結合により四次構造変化が起こり、非線形効果を演出しているためである。本研究では、蛋白質高次構造変化の中間体の振動スペクトルを観測する方法を開発し、動的な高次構造の解明により構造・機能相関の理解を深めることを目的とする。

（2）研究の進展状況及び成果の概要

本研究で用いる主たる方法論は時間分解共鳴ラマン分光法と顕微赤外分光法である。本研究計画の特色として申請時に掲げたサブテーマは、

- 1) ピコ秒時間分解可視共鳴ラマン分光法による発色団の速い構造変化の検出
- 2) サブナノ秒時間分解紫外共鳴ラマン分光法による蛋白質高次構造変化の検出
- 3) レーザー温度ジャンプ法による蛋白質フォールディング／アンフォールディング
- 4) 機能を軸とした新規分光法の開発
- 5) DNA フォトリアーゼによるDNA光修復過程の解明
- 6) 蛋白質会合による高次構造変化とそのトリガーの顕微赤外分光法による検出

である。

2)、3)、5)、6)は岡崎で、1)、4)は神戸大学で実験をしているが、広い時間範囲で1つの蛋白質分子の動的構造を調べる場合には、ピコ秒領域の速い構造変化とナノ秒からミリ秒領域にかけて起こる遅い構造変化を合わせて考える必要があるため、1)と2)については同じ蛋白質試料を岡崎と神戸の両方で測定する協同研究体制をとっている。岡崎ではサブナノ秒の紫外レーザーパルスを用いて1kHzの繰り返しで作り出すことに4つの波長で成功して、共鳴ラマン測定に使う段階に達したが、神戸ではピコ秒の紫外レーザーパルスを用いて1kHzの繰り返しで発振することに成功した。これらを用いたラマン分光の実験は構造生物学に新機軸を出す可能性をもつ。顕微赤外分光装置など他の装置は順調に稼働し、アミロイド線維内のペプチド構造について詳細を議論できるまでに進展した。

5. 審査部会における所見

A-（努力の余地がある）

時間分解分光技術の進歩によってラマン分光装置の高度化に成功し、ヘム蛋白質を中心に蛋白質の構造のダイナミクスに関する知見が得られ、成果は上がっている。蛋白質としての特異性を考察しつつ、その機能を解明するという目的に向かって着実に進展している。時間領域を分担測定することが、研究組織としての一体感の醸成に奏効しており、測定法の高度化という観点からは十分な成果が上がっている。今後は、特別推進研究としての特筆する研究成果を上げるべく、蛋白質の機能解明に主眼を置き、シミュレーションとの連携を強化するなど、研究成果のまとめに大いに期待する。

1. 研究課題名：不斉自己増殖反応の開拓および超高感度不斉認識・不斉の起源解明への応用

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 研究代表者：峽合 憲三（東京理科大学理学部・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

生体関連化合物の多くは、L-アミノ酸のように可能な光学異性体のうち一方のみが存在することが多い。これらの不斉の起源と増幅過程の解明は、長年多くの知的好奇心を集めてきた未解決の課題のひとつである。本研究では、従来の不斉触媒とは全く異なる原理に基づく不斉自己増殖反応、すなわち生成物自身が自己を生成する不斉自己触媒となり自己増殖しながらその不斉を著しく増幅させる反応を開拓する。すなわち、超低鏡像体過剰率の不斉自己触媒が不斉を増幅させつつ自己増殖し、ほぼ一方のみの光学異性体に至る効率的な不斉自己増殖反応を実現させる。一方、有機化合物の不斉の起源としてこれまでに提唱されている円偏光や不斉無機結晶等の物理的および化学的な不斉要因が有機化合物に誘起する不斉は極微小に過ぎず、それが高い鏡像体過剰率に至る過程は長年の謎とされている。本研究では、物理的・化学的な不斉の起源またはこれにより生じる低い鏡像体過剰率の有機化合物存在下で不斉自己増殖反応を行い、引き続き不斉自己増幅により、不斉の起源と立体相関をもつ高い鏡像体過剰率の光学異性体に至る不斉自己増殖反応を実現させる。これらに関連して従来は不斉識別が困難とされてきた不斉有機化合物および不斉無機結晶などの不斉認識を不斉自己増殖反応を用いて行うことも目的とする。

本研究は、高い鏡像体過剰率に至る不斉自己増殖反応を確立し、有機化合物の不斉の起源と増幅過程の解明に寄与できるという意義をもつものである。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

右および左円偏光、不斉無機および不斉有機結晶が不斉の起源となり、高い鏡像体過剰率のキラル有機化合物を与える不斉自己触媒反応を実現させた。円偏光をラセミ体ピリミジルアルコールへ直接照射後、これを不斉自己触媒とする反応を行ったところ、円偏光の向きと対応する絶対配置をもつピリミジルアルコールが、鏡像体過剰率 99.5% ee 以上で生成することを発見した。またラセミ体ケトオレフィンへの円偏光照射により生じる微小不斉も不斉自己増殖反応により高鏡像体過剰率へ誘導できた。さらに、極めて低鏡像体過剰率のピリミジルアルコールが不斉自己増殖し、高鏡像体過剰率に至ることを明らかにした。さらに、不斉源を加えずに反応を行っても検出限界以上の鏡像体過剰率のピリミジルアルコールが生成し、自発的な絶対不斉合成の必要条件となることを見出した。さらに、種々のキノリルアルコールやビス（ピリミジルアルコール）も不斉自己触媒となることを見出した。また、臭素酸ナトリウム等の不斉無機結晶やアキラル化合物から形成される不斉有機結晶を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応を行った。また不斉自己触媒反応を用いて、従来不斉認識が困難とされてきた不斉炭化水素、同位体不斉等の超高感度不斉認識を行うことができた。さらに、アキラルアミノアルコールによるキラルアミノアルコール触媒のエナンチオ選択性の逆転現象を発見した。また、有機無機ハイブリッド型キラル触媒の有用性を不斉自己触媒反応により実証した。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

円偏光や不斉無機結晶を起源とした不斉化学反応の実証、炭化水素類の高感度不斉認識など、不斉自己増殖反応に関して顕著な成果が得られている。研究成果の発信も積極的に行われており、有機合成化学分野において「峽合反応」として国際的に認知されつつある。研究は順調に展開されており、現行のまま進行すればよいと判断した。今後は、触媒系のさらなる一般化を図るとともに、自然界における不斉発現のメカニズムを分子レベルで解明するための積極的な取り組みを期待する。

1. 研究課題名：ルイス酸・遷移金属触媒を用いる環境調和型分子変換プロセスの開拓

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 研究代表者：山本 嘉則（東北大学大学院理学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

環境調和型分子変換プロセスの開拓は21世紀の大きな問題点の一つである。我々は次の3つのkey wordsをこの問題点解決へのアプローチとした。(1)個々の変換プロセスが触媒化されていること、(2)変換プロセスが全体としてコンバージェントであること、そして(3)置換反応ではなく付加反応を用いること。(1)についてはいままでもなく触媒化新プロセスの開拓または既存のプロセスを触媒化することを目的とする。(2)については、各プロセスを組み合わせることでターゲット分子に至る全体の系がコンバージェントである手法を組み立てること、すなわちダイバージェントな系では、副生成物を出しつつターゲットに至ることになるので、前者を採用する方向にもっていくことを目的とする。(3)については、従来の教科書では S_N1 、 S_N2 等々多くの置換反応を勉強し、それを実用に供する場面が出てくるが、環境調和の観点からすれば10～20年後には、置換反応は付加反応に置き換えられるのではないかと考えられる。そのような観点に立ち、付加反応を主体とした分子変換プロセスを開拓する。

付加反応を基盤とした触媒的分子変換反応を開発し、環境調和という問題点解決に合致した方向に化学反応研究の流れを向かせたい。これまでの具体的研究内容と成果は次を参照されたい。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

π 電子配位性ルイス酸触媒反応の開発：金触媒によるオルトアルキニルベンズアルデヒド誘導体アルキン類の[4+2]環化付加反応を見出し、縮環芳香族化合物の新規合成法を開拓した。また、分子内反応に応用し、種々のインデン化合物を合成することに成功した。アシルアニリン誘導体の反応ではインドール骨格を合成することができた。

ビス- π -アリルパラジウム触媒反応の開発：ビス- π -アリルパラジウム触媒を用いたイミンの不斉アリル化反応に成功した。また、 π -アリルアジドパラジウム中間体を経るシアノインドールおよびアリルトリアゾールの触媒的合成法を開発した。この研究中、ホスフィン触媒によるピロール類の位置選択的合成法を見いだした。

炭素-炭素多重結合に対するプロ求核体の触媒的付加反応：パラジウム触媒の存在下にアルコールやアミンが直接アルキンに分子内付加反応することを見だし、種々のヘテロ環化合物の触媒的不斉合成に成功した。また、本反応を用いてインドリジンアルカロイド209Dの立体選択的合成を達成した。

炭素-水素結合の活性化：メチレンシクロプロパンとジアジンの形式的な[3+2]環化付加反応によってアザインドリジン誘導体を得ることができた。本反応をメチレンアジリジンに応用し、ピロール誘導体および α -アミドケトンの新規合成法を開発した。

ポリ環状エーテル海産天然物全合成・コンバージェントプロセスの開拓：ルイス酸による分子内アリル化反応とルテニウム触媒による閉環メタセシスを組み合わせたコンバージェントプロセスにより、巨大天然物である海産毒ガンビエロールおよびブレバトキシンBの収束的全合成に成功した。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

付加反応が副生成物を与えないとの独特の視点より、本研究では数々の有効なルイス酸や遷移金属触媒を用いた環境調和型有機反応が開発され、それを有効に用いて天然有機化合物の効率のよい合成にも成功している。さらには、これまでほとんど用いられることのなかった金を触媒に用いた新しい合成反応も見い出している。いずれの研究も国際的に水準が高く、大いに評価できる。研究は順調に展開されており、現行のまま進行すればよいと判断した。

1. 研究課題名：革新的不斉触媒の最適化と新たな展開
2. 研究期間：平成15年度～平成19年度
3. 研究代表者：柴崎 正勝（東京大学大学院薬学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

医薬候補品をグローバルに供給していくためには、大規模に、かつ環境調和性高く、廃棄物をできるだけ少なくした形で医薬候補品を供給する方法論の開発が求められる。これは医薬品開発分野の最重要課題の一つである。本研究プロジェクトにおいては人工触媒による多点認識概念をさらに発展させて、医薬の革新的効率合成の基礎を築く。具体的には以下の3大目標を設定している。1) 新規な機能を組み込んだ多点認識不斉触媒の創製と高活性化及びこれらを用いた新規素反応の開発；2) 一挙に分子の複雑性を飛躍させる触媒的不斉反応の開発；3) 独自に開発した合成法を用いた医薬およびそのリード化合物の革新的合成への展開である。新しい概念で創製された多点認識型人工不斉触媒を駆使することで、既存の方法ではなし得なかった効率的な合成を達成することを目標とする。標的とする薬理活性は、抗癌作用、脳機能改善作用、抗尿酸作用、糖尿病時の神経疾患改善作用、抗血栓作用、抗アルツハイマー作用、抗ウイルス（インフルエンザ、HIV等）作用、抗瀦尿作用である。これらの薬物は将来の高齢化社会に向けてますます重要になってくるものと考えられる。さらに作用機構が未解明の生物活性天然物の人工合成による大量供給により、活性発現機構解明から医薬リードへの展開を可能とする。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

研究開始から現在までに、現時点で世界最高の効率を示すケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応の開発、同じく現時点で世界最高の効率を示すヒドロキシケトンの直接的触媒的不斉アルドール反応、Mannich 反応、Michael 反応を開発した。Lewis 酸-Lewis 塩基型触媒のさらなる展開として、世界初のシアニドによるアジリジンの非対称化に成功し、シアニドの共役付加反応においても高い基質一般性を確立した。全く新規な Lewis 酸-Lewis 塩基型不斉触媒としてスルホキシドを Lewis 塩基とした新規触媒系の開発にも成功した。Lewis 酸-Brønsted 塩基型触媒系では、エステル等価体をドナーとして用いた直接的触媒的不斉アルドール反応および Mannich 反応に成功した。多段階促進型触媒的不斉反応の開発では触媒的不斉エポキシ化を中心に多岐に渡る反応系を開発した。新規な多点認識型不斉相間移動触媒を開発し、多段階促進型触媒的不斉反応を組み込んだ効率的な医薬リード化合物の全合成を達成した。不斉触媒 LLB-LiOTf 系により、連続型直接的アルドール-Tishchenko 反応に成功した。新規な触媒的不斉四置換炭素構築反応およびその医薬リード合成への応用、新規 Lewis 酸-Lewis 酸多点制御型触媒系の開発でも従来の研究計画以上の成果が上がりつつあり、高い発展性を期待させる。本研究終了時までには、これらの萌芽的反応が上記反応のように高い実用性を発現することが期待される。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

従来困難であった四級炭素上での不斉合成に成功し、さらには多点認識不斉触媒を開発し、創薬化学に大きく貢献する成果を上げている。有機触媒の発展、本研究成果を利用して実際に薬品が合成されているなどのプロセス化学への展開等、いずれにもめざましい成果があり、国際的にも高く評価されている。特別推進研究として順調に発展しているので、現行のまま進行すればよいと判断した。

1. 研究課題名：非ニュートン流体熱弾性流体潤滑理論の構築

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 研究代表者：兼田 楨宏（九州工業大学工学部・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

「ものづくり」の基盤は要素技術にあり、「機械要素」の機能・性能・信頼性は「トライボロジー技術」に依存する。等温弾性流体潤滑理論は、集中接触下で転がり／滑り運動する機械要素の機能・性能・信頼性の向上に主導的役割を果たしてきた。しかし近年、接触面間における潤滑剤の3次元流動挙動を考慮した熱弾性流体潤滑理論（Thermal Elastohydrodynamic Lubrication; TEHL）の確立が重要課題となっている。

本研究の目的は、表面粗さ、変動荷重、往復・揺動運動などに起因する油膜の非定常応答と温度変化を系のエネルギーバランスを考慮した熱弾性流体潤滑理論と対比検討することによって潤滑油挙動モデルを構築し、非ニュートン流体熱弾性流体潤滑理論を確立することである。

その成果は、学術的には、現等温弾性流体潤滑理論では仮説の域を出ない未解決弾性流体潤滑問題の解明に寄与し、新しい学術分野を創出する。また、工学的には、弾性流体潤滑下で稼動する多くの機械要素の設計に新指針を与え、その機能・性能・信頼性の飛躍的向上をもたらす。さらに、今後の新材料及び新潤滑油の開発に伴う組み合わせの多様化に対して理論的に対応することを可能にする。すなわち、機械要素技術の基盤となる本研究は、技術立国日本の「ものづくり」を根底から支え、機能・性能・信頼性において諸外国の追従を許さない機器の開発に直接貢献するといえる。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

実験設備の整備、予備実験の実施並びに数値解析法の基本を開発して、研究課題達成のための基盤を確立するとともに、従来の等温EHL理論を基礎においた機械要素の設計指針の変更をせまる重要な知見を得ることができた。

すなわち、油膜厚さ、トラクション特性に及ぼす潤滑油の流動特性の影響の再評価を行い、従来粘性発熱に隠されて個別的には検討されることの無かった圧縮発熱の影響の重要性を指摘するとともに、潤滑油粘度の圧力係数及び接触物体の熱伝導率の油膜圧力分布波形への影響を明らかにし、転動接触疲労と潤滑油特性とを力学的に関係づけた。また、弾性流体潤滑領域で転がり滑り運動する機械要素が衝撃荷重を受けた場合の油膜の応答を詳細に観察することに成功し、その応答機構をニュートン流体の仮定の下に明らかにした。さらに、微小振幅点接触線転がり滑り往復運動下における油膜及びトラクション特性を実験的に把握して、その解析アルゴリズムを改良するとともに、線接触下での油量不足と油膜厚さとの関係を合理的に説明し、新たな潤滑領域を定義した。また、表面凹凸が油膜挙動及び温度上昇に及ぼす影響を直接観察して表面損傷発生機構と関連づけるとともに、TEHL解析を実施して、表面凹凸に起因する圧力、油膜特性と潤滑油の流動挙動との関係を明らかにし、かつ、接触面温度並びに油膜温度と表面凹凸の方向性との関係を究明した。

5. 審査部会における所見

B（一層の努力が必要である）

基礎研究は着実に進められているが、当初予定していたラマンスペクトロスコープによる圧力分布の計測を実験的な困難さの故に避けてきたため、特別推進研究に求められるブレークスルーと呼べるような新発見や、有用性の高いモデルの構築に現時点では至っていないと判断される。新たな潤滑理論を構築するためにも、当初の目標である圧力分布測定に、是非とも再挑戦すべきとの意見も挙げられた。

1. 研究課題名：ギガサイクル疲労破壊機構に及ぼす水素の影響の解明と疲労強度信頼性向上方法の確立

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 研究代表者：村上 敬宜（九州大学大学院工学研究院・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

本研究課題が採択されてからの3年半の間、水素利用技術に関する世界各国の戦略は大きな展開を見せている。安全な水素利用社会実現のために燃料電池システムの長期安全の確保が求められているが、このような状況の中で、近年特に注目されている超長寿命（ギガサイクル）疲労破壊現象をはじめとして、疲労強度特性に及ぼす水素の影響の解明は避けては通れない課題となっており、本研究の学術的および実用的意義は益々高まっている。

10⁷回までの繰返し試験で決定される通常の疲労限度より低い応力での疲労破壊は、通常知られているような材料表面からではなく材料内部の介在物や欠陥などを起点とするので、超長寿命疲労破壊の原因を解明するには、内部破壊の機構を把握することが必要である。本研究では、水素の役割が決定的に重要であることの確証を得ることと、超長寿命疲労破壊機構を明らかにすることを第一の目的とする。破壊機構が明らかになればその成果は破壊事故防止に生かされることになる。さらに、高強度鋼のギガサイクル疲労強度に及ぼす水素の影響に加えて、燃料電池システムに使用される各種材料の疲労強度に及ぼす水素の影響についても研究を行う。水素雰囲気中では金属の疲労強度が大きく低下することは未だ世界的にも十分知られていない。この現象は水素用機器の長期間安全性に対して重大な影響を与えるにもかかわらず、設計者は現状ではこれらのことをあまり認識せずに性能のみを追及する設計を行っている。本研究では、従来の機器のギガサイクル疲労破壊問題の解明はもちろん、水素が直接影響する燃料電池システムの長期的安全の確保も最重要目的の一つとし、最適材料選択指針、長期間疲労強度設計指針を確立することを目指している。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

水素が金属疲労に及ぼす影響についての研究は世界的にも少なく、本研究チームの研究成果は数少ない貴重なものとして高い評価を受けている。これらの成果は最近の水素利用システムにおける実際の問題の解決にも生かされている。この1年間で特筆すべき成果は、次の8点である。

- (1) ギガサイクル疲労機構への水素の関与が明確になり、疲労強度設計の基本手法を確立した。
- (2) 水素利用／燃料電池システムでは金属材料が直接水素に曝され、水素の金属疲労への関与はより直接的になる。この状態を模擬した、水素チャージ試験片を用いた疲労試験および水素ガス環境中での疲労試験により、結晶中のすべり変形の局在化が起こることが明らかになった。この現象は疲労き裂発生にも影響をもたらすが、き裂進展には特に著しい影響をもたらすき裂進展速度を高め、寿命を短くする。
- (3) オーステナイト系ステンレス鋼では、水素の存在により繰返し変形中のマルテンサイト変態が促進され、き裂進展速度が加速される。
- (4) フレッキング疲労では、超長寿命領域で水素ガス中の寿命は空气中より著しく短くなる。これは、水素の存在によって接触面の摩擦係数が上昇し、接線力が増加することが一因である。
- (5) トリチウムオートラジオグラフィおよびイメージングプレート法を高強度鋼の超長寿命疲労破面に適用し、破壊起点となった非金属介在物周辺で局所的にフェライト母材が変形し導入された転位にトラップされている水素の可視化に成功した。
- (6) 微細バナジウム炭化物の析出と改良オースフォームの相乗効果により、高強度鋼の低寿命域～超長寿命域の疲労強度が改善される。
- (7) 強伸線パーライト鋼においてトラップエネルギーの大きい非拡散性水素は、応力誘起拡散や転位の dragging motion によっても運搬されない強固にトラップされた状態の水素である。

ステンレス鋼 SUS316L と Ni 基合金 (Inconel625) への、高圧水素環境を模擬する電解水素チャージ条件の検討を行い、約 1200MPa までの水素ガス圧を模擬できるチャージ条件を見出した。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

当初の研究目標である高強度鋼のギガサイクル疲労強度の研究から、現在、社会的要求の大きい燃料電池システム用材料の疲労強度に及ぼす水素の影響の研究にテーマのシフトが見られるが、技術的に重要な問題である金属疲労に対する水素の影響に関して、両研究とも進展している。また、金属材料の水素対策を考える上での実験データは蓄積されてきており、重要な知見も幾つか得られている。今後は、疲労の原子レベルでのメカニズム解明にさらに力を注いでいただきたい。

1. 研究課題名：レーザープラズマ軟X線光源を用いた超高分解能多元物質顕微鏡の開発

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 研究代表者：山本 正樹（東北大学多元物質科学研究所・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

本研究では、有機・無機から成る多元物質や磁性材料、生体試料など全ての物質に対して、分解能50nmで元素コントラスト画像が得られる究極の光学顕微鏡システムをレーザープラズマパルス光源で実現する。使う光は、波長30nmから3nmの軟X線で、空気にも吸収される安全な光だが、全ての物質に適度に入り込む透過力を持ち、水素、酸素、炭素、窒素などの物質の構成元素をはっきり見分ける機能性を持つ。顕微鏡は反射型で、超研磨曲面基板に特殊な多層膜ミラーを形成する。但し、ミラーの曲面形状の精度は0.1nmが必要である。形状の誤差を精密計測する新技術を開発し、計測した誤差を、新発見の原理による補正技術で修正して目標精度を達成する。

軟X線は短波長で高い光子エネルギーを持ち、内殻電子を励起できるから、50nmの空間分解能で元素コントラスト像を得ることが期待されている。また、伝導電子でスクリーニングされないで、金属、半導体、誘電体などの物質の種類を問わず計測できるし、電子と違って電場や磁場などの外乱に影響されない。したがって、軟X線利用技術はナノテクノロジーの研究動向に合致していて学界のみならず産業界にも多彩な応用が見込まれる。本研究の、個々の結像鏡の波面精度を0.1nmに補正する技術は、波長13.4nmのEUV光を利用した次世代超LSI製造用のEUVリソグラフィ（EUVL）の実用化にも大きく貢献すると期待できる。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本研究では、軟X線顕微鏡の分解能達成の要である軟X線用の特殊多層膜による超精密結像ミラーを実用化するために、結像ミラー多層膜の製作・評価技術の開発、ミラーの軟X線波面誤差の精密干渉計測技術の開発、新しい原理に基づくミラー波面誤差の精密補正技術の開発とこれらを統合した軟X線多層膜光学の確立を目指す。具体的には、次の開発研究を進める。①多層膜周期膜厚分布をpm制御し、曲面基板全面で設計波長に反射波長を精密制御する技術を確立する。②世界に先駆けて開発中の実験室光源軟X線干渉計を構成する超精密反射鏡に①の特殊多層膜を成膜する。③検査鏡の波面誤差を0.1nmの精度で干渉計測する方法を開発する。④新たに発見した波面誤差補正原理に基づく補正の予備実験装置を開発する。⑤結像鏡の波面誤差を0.1nmの精度で補正するためのイオンミリング波面補正装置を開発する。⑥波面計測と補正によって精密結像鏡を形成する方法を確立する。⑦波面補正された結像鏡でSchwarzschild顕微鏡を構成し、空間分解能50nmを達成する。

研究は、①の複合技術課題を解決して周期膜厚制御精度 $\pm 0.4\%$ を達成し、②の要求精度 $\pm 0.5\%$ を常時満たせるレベルに達した。高価な超研磨ミラー基板に確実に特殊多層膜を製作して③の干渉鏡の観測を目指す段階に進んでいる。また、これに並行して④のミリング予備実験装置用のイオン銃を開発してミリング実験を開始した。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

分解能50nmのSchwarzschild顕微鏡の開発という目標に向けて、必要な要素技術の開発が着実に進められており、現段階で問題は見受けられない。また、イオンビームの不安定性による残留周期性乱れなどの問題にも随時対処し、研究は順調に進展しており、期待された成果を十分に上げつつある。研究組織の連携に関しても効率的に進められており、特に問題はない。開発した要素技術を統合して組み立てるのはこれからであり、解決すべき課題や困難が予想されるが、最終目標の達成は十分に見込め、今後の発展が期待できる。開発した装置を用いて今までできなかったような研究成果が得られることを期待したい。

1. 研究課題名：反水素原子の分光

2. 研究期間：平成 15 年度～平成 19 年度

3. 研究代表者：早野 龍五（東京大学大学院理学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

1957 年にパリティ(P) 不変性と荷電共役(C) 不変性の破れが、1964 年に CP の破れが発見されているが、C, P に加えて更に時間反転(T) も同時に行なえば物理法則は不変に保たれることが 1955 年に証明されているため(CPT 定理)、CPT 対称性の実験的検証はこれまであまり重視されなかった。しかし最近になって CPT 対称性が破れる可能性が論じられるようになり、CPT 対称性を可能な限り高精度で検証する事が重要となった。

CPT 対称性が成り立てば、粒子と反粒子の質量は等しい。そこで、陽子と反陽子の質量や、水素原子と反水素原子スペクトルの精密比較による CPT 対称性の検証が注目されている。

我々は 3 年前に反水素原子の大量生成に成功し、反水素原子分光による CPT 対称性検証への道を拓いた。また、我々が約 10 年前に発見した反陽子ヘリウム原子（反陽子+ 電子+ ヘリウム原子核からなる準安定な三体系）のレーザー分光による反陽子質量決定精度は、1999 年に 500 ppb、2001 年に 60 ppb、そして 2003 年に 10 ppb (ppb は 10 億分の 1) と着実に向上し、バリオンにおける CPT 検証の最高記録を更新し続けている。

本研究では、CERN 研究所(ジュネーブ) の反陽子減速器にて反水素原子を大量に生成し、反水素原子のレーザー分光/マイクロ波分光を行うこと、及び、反陽子ヘリウム原子の分光精度を更に高め、CPT 対称性を最高精度で検証することを目標とする。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

反陽子ヘリウム原子に関しては以下の進展があった。

1. 線形減速器で減速した反陽子を超低密度のヘリウム標的に打ち込んで反陽子ヘリウム原子を作り、これをレーザーでイオン化する手法によって、反陽子ヘリウムイオン（二体系）の準安定化に成功した。現在、イオンのレーザー分光を行うのに必要な紫外線レーザーの開発を推進している。
2. 狭線幅の CW レーザーを周波数コムにロックし、これをパルス増幅することによって、従来の約 10 倍の精度で反陽子ヘリウム原子をレーザー分光する事に成功した。解析が終了すれば、反陽子質量決定精度が現在の 10 ppb から 1 ppb にまで向上する見込みである。今後、更に精度を上げ、陽子質量の精度(0.5 ppb) を凌駕する事を目指している。また反水素原子に関しては以下の進展があった。
3. 反水素生成条件の最適化を行い、生成率 300 Hz を達成した。
4. 更に反水素生成過程を詳細に研究したところ、ほとんどの反水素が反陽子と陽電子が熱平衡に達する以前に生成され、その温度が 150 K 以上とかなり高温であること、三体過程（反陽子が陽電子二個と衝突して反水素が生成される）が支配的で、多くの反水素が高励起状態に生成されていると考えられる事、がわかった。分光を行うためには、温度 1 K 以下の反水素を基底状態に作らねばならず、更なる最適化が必要である。
5. 反水素原子のレーザー分光に向けて超伝導八重極磁石を用いた新たな反水素生成・閉じ込め装置を、また、反水素原子の基底状態超微細構造のマイクロ波分光に向けて超伝導高周波トラップを用いた反水素ビーム発生装置の開発・建設を行っている。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

CPT 対称性の検証となる反陽子ヘリウム原子の高精度分光による反陽子質量の測定や準安定反陽子ヘリウムイオンの発見など、世界をリードする研究成果が上がっている。CERN の LHC 工事による実験の中断はあるものの、研究は着実かつ順調に進展している。なお、研究課題名である反水素原子の分光そのものについては今後の進展が待たれるものであり、現状での課題（具体的には基底状態で、かつ、十分に低温な反水素生成法の開拓）のできるだけ早急な解決と、それによる CPT 検証の目覚ましい成果を期待する。

1. 研究課題名：宇宙高温プラズマの観測的研究と偏光分光型超高精度X線CCD素子の開発研究

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：常深 博（大阪大学大学院理学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

高温プラズマは宇宙における物質の基本的存在形態の一つであり、その観測的研究から期待される物理量は、宇宙物理の基本とも言うべき量である。宇宙には高温プラズマ以外に、高エネルギー宇宙線に代表される熱分布から外れる、いわゆる非熱分布をした成分も広く知られている。熱分布は、その温度で決まる範囲にあるが、一般的に非熱成分はエネルギースペクトルにおいて高エネルギー側に延びている。熱分布と非熱分布とを分離する有力な手段は、10keVを越える高エネルギー領域での観測にある。

超新星爆発やそれに伴って生じる磁場を含んだ衝撃波面における加速により、非熱粒子が発生すると考えられている。これらの非熱成分は、スペクトルではべき関数型であるため、高エネルギー側まで延びているが、光子密度としては低エネルギー側が強い。従って、熱成分と非熱成分とが分離し始めるエネルギー領域(数十 keV)を観測することが最も望ましいことになる。当然、熱成分とその延長上にある非熱成分とを同時に観測することが必要である。実際に我々が観測できるX線は、種々の物理現象が複雑にからみあった結果として放出、伝搬されたものである。つまり、これら複雑に絡み合った物理現象を解き明かし、熱い宇宙と非熱的な宇宙の高エネルギープラズマの実体解明、それに含まれる基礎物理量の導出方法の確立とその実証が本研究の目的である。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

我々の技術で開発したX線 CCD は、小惑星サンプルリターンを目指す「はやぶさ」や国際宇宙ステーションの「MAXI」に搭載されるまでになった。平成16年度には、それをさらに大きくした素子をつくり、最初のロットで将来の衛星に使える見通しを得た。次に、従来の素子とは異なった基板を使って試作し、220 μm の空乏層を達成していることを確かめ、現在は雑音レベルを低下させる努力をしている。これらを基に、X線偏光を狙う微小画素の開発も進んでいる。

CCD の空乏層を厚くしても、その有効エネルギー範囲はなかなか広がらない。そこで、シンチレータを直接蒸着した CCD (SD-CCD)を開発した。低エネルギーX線は CCD の空乏層で、高エネルギーX線はシンチレータで検出する。こうして、0.1~100keV のX線を効率よく、かつ高い位置分解能で検出できる。平成17年5月の気球実験により、上空で検出器の性能を実証した。

我々の開発しているX線用 CCD は、感度や波長分解能において、これまでの測定技術を圧倒的に凌駕している。この技術を地上で応用するための研究開発を進めた。X線発光領域の極めて小さいX線源と、我々の高い位置分解能とを達成する技術を組み合わせて、新しいX線撮像装置を開発研究している。さらに広い応用を狙うには、CCD の読出し速度の高速化が必要となる。最近の ASIC 開発は、CCD のための高速低雑音のアナログ LSI を製作できるまでになっている。低雑音高速化を狙ったアナログ回路の開発も順調に進んでいる。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

当該研究は、超高精度X線 CCD 素子の開発を通して宇宙高温プラズマを高分解能で観測・解明することを目的としている。超高精度X線 CCD 素子開発については、画素サイズの微細化による空間分解能の向上、及び、シンチレータ材料と CCD 素子の組み合わせによる検出効率の向上について順調な進展が認められる。CCD イメージのリアルタイム高速処理システムの開発については、既に画像処理用アナログ IC の設計と試作に着手しており、設計指針が確立されつつあるので今後の目標達成が十分に期待できる。また、観測面では、気球実験による検出器の性能評価を名古屋大学グループと共同で実施しており、硬エックス線領域でのユニークな性能が実証されている。さらに、エックス線観測衛星 ASTRO-E2(SUZAKU)の打ち上げが本年7月に成功し、これからの気球観測とも合わせて宇宙観測における大きな研究成果が期待できる。

1. 研究課題名：高エネルギー縦偏極電子・陽子衝突による標準模型の精密検証
2. 研究期間：平成16年度～平成20年度
3. 研究代表者：徳宿 克夫（高エネルギー加速器研究機構素粒子原子核研究所・助教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

ドイツ・ハンブルグ市の DESY 研究所にある世界唯一の電子・陽子衝突型加速器 HERA を用いて、縦偏極した電子を陽子に衝突させる実験を進め、電弱相互作用および強い相互作用の精密測定を進めるのが本研究の目的である。電子を複雑な構造を持つ陽子に衝突させることは、陽子の内部をより細かく見る微細電子顕微鏡実験ともいえる。これにより現在広範囲で成功を収めている素粒子の「標準模型」を検証するとともに、それを越える現象の探索を進める。近年ニュートリノに質量があって、数種のニュートリノの混合が起こっていることが明らかになり、宇宙観測のデータは我々の宇宙が未知なダークマターやダークエネルギーで覆われていることを強く示唆している。これらはすべて標準模型の枠を超える現象であり、これを説明する理論の特定が急務である。本研究では、世界最高エネルギーで電子・陽子衝突実験を行い、電子、陽子そしてその間の力を媒介する粒子の構造を 10^{-18}m の精度（陽子の大きさの約千分の一）で測定しながら、新現象の探索を進める。

HERA の加速器では、現在縦偏極した電子あるいは陽電子ビームを衝突できるようになった。左右に偏極したビームを使うことで、標準模型に見られる左右の非対称性を直接観測でき、標準模型とのずれを見る感度があがる。

さらに、陽子内部のクォークやグルーオン分布を精度良く求めることや、クォークがハドロン化する現象を詳しくしらべることにより、クォークとグルーオン間の強い相互作用を説明する量子色力学を検証する。このデータは、将来の LHC での高エネルギー電子・陽子衝突実験への基礎的で重要な入力情報でもある。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

実験は順調に進んでおり、平成16年夏まで偏極陽電子と陽子の衝突データを収集した後、同年10月から偏極電子・陽子衝突に切り替えた。すでに過去の3倍以上の電子・陽子データを得ることができた。我々が担当している測定器もすべて順調に稼働している。

収集した偏極陽電子・陽子反応から、荷電流反応の断面積の測定を進めた。暫定結果を平成16年8月の国際会議で発表し、現在投稿論文の最終準備段階に入っている。陽電子の偏極度と共に荷電流反応断面積が変化し、その量が標準模型の予測値と一致することを示し、この高いエネルギーで標準模型の左右非対称性を実験的に検証することができた。今後収集する電子・陽子衝突のデータも合わせて解析することで新相互作用の探索を進める。新しく設置した飛跡検出器を使って、重いクォークの生成断面積を測定する研究も始めた。

過去に収集した無偏極衝突のデータの解析も進み、10編の論文を公表した。陽子の構造関数の測定とジェット生成断面積の測定の結果を総合することで、陽子内部のクォークやグルーオンの分布の測定精度を上げられることがわかった。強い相互作用の結合定数も精度良く測定できた。

回折反応でのジェット生成に関して断面積の暫定結果を出し、国際会議で発表した。光子・陽子回折反応でのジェット断面積の測定結果と、電子・陽子及び反陽子・陽子衝突での回折反応の断面積の測定結果を総合的に説明できる理論がないことがわかり、新たなモデルが必要であることを示した。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

HERA 加速器、ZEUS 測定器ともに稼働中であり、着実に物理データの収集が進んでいる。特に、電子（陽電子）の縦偏極を用いた弱い相互作用の左右非対称性の系統的研究は、電弱統一理論を含む素粒子標準模型の精密検証に大きく貢献するものであり、既に、陽電子・陽子衝突の結果を公表し、現在は、電子・陽子衝突のデータ収集と解析が着実に進行している。また、電子（陽電子）を用いた「陽子の構造関数」の決定は、強い相互作用における地道な分野であるが、着実に知見を積み重ねており、2007年稼働開始予定の LHC 実験の重要なインプットになると期待される。以上のように、世界で唯一の電子（陽電子）・陽子衝突装置を使ったユニークな研究が、当初の研究計画調書に概ねそった形で順調に進んでいると判断した。

1. 研究課題名：融合型並列計算機による宇宙第一世代天体の起源の解明

2. 研究期間：平成16年度～平成19年度

3. 研究代表者：梅村 雅之（筑波大学大学院数理物質科学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

本計画は、宇宙物理数値シミュレーションの専門家、並列計算機のハードウェア、ソフトウェア、ネットワーク技術の専門家が、緊密な協力体制の下に、汎用型プロセッサを用いた大規模並列計算機に宇宙専用計算機を融合させた新たな融合型並列計算機システムを開発し、これを用いてこれまでにない高度な輻射流体力学シミュレーションを実現することで、宇宙第一世代天体の起源を解き明かすことを目的とする。

140億年の宇宙の歴史の中で、宇宙第一世代天体は、宇宙で最初に起った“自己組織化”であり、宇宙の全ての天体と元素の起源となるものである。大型望遠鏡による最近の観測で、宇宙誕生から数億年の宇宙に、多くの若い銀河が見つかっている。一方、宇宙背景放射から知ることのできる宇宙年齢50万年の頃の宇宙には、天体は存在しない。従って、宇宙年齢50万年から数億年の時代に宇宙で最初の天体（第一世代天体）が形成されたということになる。この時代の宇宙進化は謎に包まれており、宇宙暗黒時代と呼ばれている。また、地球や生命を作っている重たい元素（酸素、珪素、炭素、窒素、鉄等）は、星内部で作られ超新星爆発によって、宇宙に蓄えられたものである。従って、宇宙第一世代天体は、地球や生命の物質的起源となる天体でもある。我々は、これまでにない大規模なシミュレーションによって、宇宙暗黒時代の歴史と宇宙第一世代天体の起源の解明を目指している。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

宇宙第一世代天体の形成過程について大規模な輻射流体力学シミュレーションを行うためには、物質と光の作用および重力相互作用を極めて高速に計算する必要がある。目的とするシミュレーションのためには、物質・光の計算性能が数Gflops、重力計算性能が数10Gflopsの計算機を必要とする。我々は、これを実現するために、汎用型並列計算機に専用計算機を埋め込んだ異機種融合型複合計算機(HMCS-E: Heterogeneous MultiComputer System-Embedded)のコンセプトの下、宇宙シミュレータFIRSTの開発を行った。宇宙シミュレータFIRSTは、汎用型並列計算機として、大規模・高密度化の実現が容易であるPCクラスタを採用し、この各ノードに新たに開発した重力計算専用ボードBlade-GRAPeを組み込んだものである。Blade-GRAPeは、クラスタ・サーバ(2Uサイズ)のPCI-Xバスのフルサイズカード2スロット分に完全に収まり、クラスタノード(2CPU)の演算性能のおよそ10倍の重力計算性能をもつ。また、一度に26万粒子を扱えるメモリを有し、これによりPCI-Xバスによるデータ通信時間を隠蔽できる高い演算性能を実現する。現在まで、FIRST1号機が完成しており、16ノード(32CPU)のPCクラスタの各ノードにBlade-GRAPeを組み込むことで、重力計算性能と汎用計算性能比で10対1を実現している。さらに、FIRST1号機について性能評価を行い、実効性能、動作安定性、計算精度共に十分な性能をもつことを確認した。また、この計算機を使った輻射流体力学シミュレーションのための高精度計算スキームの開発を行った。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

当該研究は、高性能の専用並列計算機を開発し、重力と輻射を結合した宇宙輻射流体力学シミュレーションを通して第一世代天体を解明することをその目的としている。専用並列計算機については、Grape-6を搭載した専用ボードを開発し、これを使った16ノードのPCクラスタを完成させ、本専用並列計算機システムの有効性を確認した。すなわち、重力計算についてはエネルギー保存則等を高度に満足する高精度の計算能力を、輻射流体力学についても大質量星による紫外線電離の影響評価が所期の速度で実行できることを確認した。以上のように、当初の研究計画調書に沿った形で、研究計画が順調に進んでいると判断した。

1. 研究課題名：乱流プラズマの構造形成と選択則の総合的研究

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：伊藤 早苗（九州大学応用力学研究所・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

核融合研究の進展、プラズマを用いた物質創成や宇宙天体の観測による知識の急速な増加につれて、「知識から理解へ」の進展を求める世界的な機運が盛り上がっている。こうした研究を貫くものとして、高温磁化不均一プラズマの乱流と構造形成の機構解明が、必須の重要課題と考えられるようになった。

この研究では、高温磁化不均一プラズマについて、乱流と構造形成の機構を解明し自律的構造の遷移と選択則を得ることを目的とする。乱流と構造形成、および可能な構造の中の選択則の問題は、遠非平衡状態の乱流媒質にとって普遍的な課題であり、ここでは、理論解析・シミュレーションおよび実験研究を統合することによって仮説の検証を経て法則の定式化をめざす。

この研究は、トロイダルプラズマや天体プラズマでの乱流、帯状流、ダイナモ等の現象について、輸送や分岐、自律的構造や選択則のような形で成果を体系化し、活動するプラズマの法則を示し理解を深める意義をもつ。爆発的に増える知識を理解へと昇華させ、実験室や自然界に観測されるプラズマの構造と流転とを理解する基盤を与える事が出来、この研究は大きな意義をもつ。乱流プラズマの構造形成と選択則の研究は、研究開発のフロンティアにとって規範となる学問方法を提供する事が出来るだろう。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

研究初年度には研究メンバーによる集中的の会合をおこない、研究目的の実現のため明確な方針を得た。そして国際研究集会や海外共同研究者の滞在研究なども含む集中的研究を推進した。

実験機器やクラスター計算システムなどの開発は順調に進展した。特に、直線プラズマ装置では、rf結合器を整備し高密度プラズマ形成に成功、百数十の静電プローブ系や重イオン・ビーム・プローブからなる計測系の開発を進め、平行し1 μ sの時間分解能を持つ192チャンネルのデータ収集システムを構築した。これらは準二次元乱流の中で揺動と構造の非線形相互作用を世界の最高精度で実測する道を拓く。CHS トーラス・プラズマに対しメゾスケール電磁場の観測や2 μ sから40nsへと高速化された電磁場計測が開始された。データ分析法も開発し、今後の乱流構造物理実験と解析の高度化へ繋がる研究基盤が拡充された。

プラズマとメゾスケール構造の非線形状態に関する世界初の実験的発見や、プラズマ帯状流に関する総合的な国際的レビュー論文の完成など、特筆すべき成果があがり始めた。理論・シミュレーション・実験の各アプローチを連携する研究が軌道に乗り始め、国際的な研究潮流を主導している。また、国際諮問委員会を設け、国際諮問委員による評価を受けるなど自主的な評価にも力を注いでいる。基盤をなす論文が日本物理学会論文賞を受けるなど、内外の高い評価を得た。

以上のように、研究基盤が充実し、質の高い研究が軌道に乗った。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

理論研究・実験研究の双方において、質の高いレベルの成果が多数あがっており、当該分野での高い評価も得ている。実験と理論やシミュレーションとの詳細な比較を通じて、乱流プラズマの物理に新展開をもたらす研究環境が整備されつつある。当初の研究計画調書におおよそ沿った形で、研究計画が順調に進んでいると判断される。今後は、理論ではプラズマ乱流と帯状流、実験的にはトロイダルプラズマと直線プラズマの相互の関連をより明確にした研究の推進を期待する。

1. 研究課題名：光フーリエ変換を用いた新しい超高速無歪み光伝送技術の確立

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：中沢 正隆（東北大学電気通信研究所・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

本研究の目的は、超高速光伝送におけるパルスの波形歪みを一括して除去する新たな光伝送技術を構築することにある。まず無歪み伝送の原理およびその基本性能を実証するために、本技術に関する伝送実験システムを立ち上げ、伝送方式全体の基本検討を行なう。次に主要技術としてフーリエ変換限界パルス光源技術ならびに光フーリエ変換回路技術を確立し、伝送実験を通じて超高速伝送への有用性を実証する。さらに、160 Gbit/s以上の超高速化を実現するために光フーリエ変換を全光学的に実現する方法を確立し、波長多重(WDM)と組み合わせた160 Gbit/sベースの大容量無歪み伝送技術の実現を目指す。

本研究の特色は、伝送パルスの時間波形よりむしろその周波数スペクトル形状に着目して超高速無歪み伝送を実現することである。すなわち光の超短パルス性（時間）とスペクトルの高純度性（周波数）という、フーリエ変換の関係で結ばれる二つの領域を入れ換えることにより、新たな光技術を開拓しようとしている。本伝送方式は従来大きな問題となっていた各種分散、ジッタ、波形歪みなどを1つの装置で一挙に解決できる手法であり、次世代の光通信網の高性能化に大きく貢献できる。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

時間領域光フーリエ変換の基本性能を実証するために、伝送ファイバの二次分散および三次分散の大きさを時間的に変化させた状態において、符号誤り率の変化を測定した。その結果、二次分散や三次分散が同時に存在し、かつそれらが時間的に変動している場合でもパワーペナルティが抑制され、超短パルスの波形歪みが一括除去できることを明らかにした。また超高速フーリエ限界パルス光源として40 GHzモード同期ファイバレーザを作製し、パルス幅1.5 psのフーリエ限界パルスを安定に発生させることに成功した。現在、本レーザを信号光源として40 Gbit/sの4チャンネル時間多重による160 Gbit/s OTDM伝送系の構築に取り組んでいる。今後光フーリエ変換技術の本OTDM伝送系に適用し、波形歪み除去に関して詳細な性能評価を行ない、超高速光伝送への有効性を実証する。

波形歪みの補償時間領域をさらに拡大するためには、光フーリエ変換回路において理想的なパラボラ型の位相変調をパルスに印加する必要がある。我々はパラボラの形状を有する光パルスを発生させ、信号光との相互位相変調を用いる新たな全光フーリエ変換法を提案している。これによりタイムスロット全体にわたる広い時間領域において、波形歪み除去が可能であることを解析により明らかにした。本手法は光フーリエ変換を全光学的に実現できるという特徴を持つため、本伝送技術のさらなる高性能化に極めて有効であると考えられる。現在、パラボラパルス発生用の多層膜光フィルタならびにアレイ導波路回折格子を用いたPLC回路の設計・試作を行なっている。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

本研究は、光ファイバ中のパルス伝搬特性に依存することなく、情報を正確に伝送させる無歪み光伝送技術を、時間領域光フーリエ変換という新しい方法を駆使して実現しようとするものである。これまでの研究の内容は、①無歪み光伝送技術の基本性能の実証、②超高速フーリエ限界パルスの発生・制御技術の開発、③160 Gbit/s光フーリエ変換伝送実験系の構築、④パラボラ光パルスを用いた超高速全光フーリエ変換法の提案の4項目にまとめられる。当初の研究計画調書に基づき、研究は順調に進展しており、IEEE、OSA（アメリカ光学会）、電子情報通信学会などの論文誌に論文が掲載済み、あるいは掲載予定になるなど、着実に研究成果を上げている。本研究で実現を目指している無歪み光伝送技術は、従来大きな問題となっていた各種の分散、ジッタ、波形歪みなどを一つの装置で解決できる可能性があり、次世代光ネットワークの高信頼化に貢献できる成果を上げられることを期待する。

1. 研究課題名：生理活性発現分子機構に基づく生物活性物質の創製
2. 研究期間：平成16年度～平成20年度
3. 研究代表者：磯部 稔（名古屋大学大学院生命農学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

生理活性天然有機化合物に関して、超微量物質の化学構造決定・複雑な構造を持つ物質の全合成・生理活性の改善を目指した類縁活性体の化学合成という2大研究領域に次いで、生理作用発現の分子機構解明という第3分野が形成された。これは急務としてきた生理活性天然有機化合物と生体高分子の構造を相互に識別し合う分子間相互作用の基本原則を理解することが、第1・2大領域の発展をもとに実現も夢ではなく研究目的とすることが可能となったことを意味する。第3分野での分子情報伝達は、生理活性物質とその標的となるタンパク質分子との複合体形成を鍵段階として引き起こされる。活性発現の分子が遭遇する場面では、構造認識機構によって分子情報が伝達され、活性発現のカスケード機構が働いている生物現象はよく理解されている。申請者は、これまで分子情報伝達のもとになる生理活性天然有機化合物が、巨大分子であるタンパク質の中で果たす分子構造相互認識機構の役割と原則を解明する手法を確立してきた。本研究では、この手法と有機合成を駆使して、著しい生理活性をもつ天然有機化合物とタンパク質を模範として、これらの両分子間相互作用を解明し、そこで明らかになった分子情報伝達の原則を基に、合成的に活性物質を分子設計・創製することを目的としている。これらの研究展開は、究極的には創薬化学へと利用する道を開拓することにつながり意義深い。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

生体内において、生理活性低分子化学物質とタンパク質分子間の複合体形成を鍵段階として引き起こされる軌跡を追求するために、具体的に次の研究課題を中心に研究を進めている。タンパク質脱リン酸酵素阻害機構については、光親和性標識をもつトートマイシンアナログ4種を分子設計し、フォスファターゼの被修飾効率を分子量変化により検討した。昆虫休眠卵中に発現し、休眠から覚醒し付加するまでの時間を読むタンパク質 TIME は、金属(2個のCuイオンと1個のZnイオンをもつ)・糖タンパク質である。その構造変化を金属リガンドの選択的修飾度を指標に追跡し分子の動きを確認した。大腸菌発現タンパク質は測時機能をもたず、糖鎖は必須で、発現 TIME も時間調節ペプチドも共に銅イオン親和性をもつ。一方、発光タンパク質に取り込まれる発光素子セレンテラジンの新規合成法は、旧来法では困難な位置の光プローブ合成を可能とした。フッ素原子導入により安定なニトレンやカルベン発光素子を考案した。タンパク質修飾についても、3種の発光タンパク質においてプローブ素子とのかかわりを、LC-IT-MS および Q-TOF-MS で追跡した。この結果に基づいてさらに次の素子を分子設計し新発光物質を創製した。この手法は創薬化学にも共通するものである。また、チャネルタンパク質に相互作用するテトロドトキシンの第2の全合成を終了し、改良合成を行った。さらに、同タンパク質に作用するシガトキシンの部分合成についても、コバルト錯体のリガンド交換法を開発することによって反応の選択性を大きく改良するなど、全合成に適用できる進展をみた。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

有機合成を基盤とし、分子情報伝達のもとになる生理活性天然有機化合物とタンパク質との相互作用を解明し、そこで明らかになった生理活性天然有機化合物の役割を基に、新たな活性物質を分子設計し合成化学的に創製する課題は、非常にチャレンジングな研究である。チャネルタンパク質に作用する化合物、タンパク質脱リン酸酵素阻害剤、時計タンパク質、生物発光物質と発光タンパク質、それぞれについて研究計画に沿った形で順調に進捗しており、現行のまま推進すればよいと判断した。

1. 研究課題名：糖尿病治療効果を有する金属錯体の開発

2. 研究期間：平成16年度～平成18年度

3. 研究代表者：桜井 弘（京都薬科大学薬学部・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

食生活や生活習慣の急激な変化により、糖尿病の患者数は世界的に増大し、21世紀最大の疾患の一つと考えられている。糖尿病は、インスリン分泌の出来ない若年性1型糖尿病と、インスリンは分泌されるが細胞の感受性が低下している2型糖尿病に分類される。前者の治療にはインスリンの皮下注射が唯一の方法であり、後者の治療には食事、運動療法に加えて合成薬剤が用いられている。

本研究は、苦痛や副作用の多いインスリン注射や合成薬剤に代わる新しい概念にもとづく糖尿病治療薬の開発を目的として、バナジウムや亜鉛イオンと天然化合物やそれらからヒントを得た有機化合物（配位子）との錯体を合成し、インスリンに類似した作用を持つ錯体を提案すると共に、錯体の作用機構や生体内代謝などを基礎的に研究することとした。本研究は、錯体の構造解析、細胞を用いるインスリン作用の評価、実験動物による血糖降下作用の評価、作用機構、血中・体内動態解析、剤型決定などを含む一連のプロセス研究系により推進する。

本研究の結果は、1) 苦痛の多いインスリン注射や副作用のある合成薬剤に代わる金属錯体を創製し、21世紀の疾患である糖尿病の患者に新しい医薬品を提供する、2) 構造と作用機構にもとづいた抗糖尿病薬の研究開発に理論的基盤を与える、3) 糖尿病発症機構の解明に貢献する、そして、4) 医薬品のみならずサプリメント開発に貢献するなどの学術的・社会的意義を生み出すと期待している。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

1990年に初めて、一日一回の経口投与により1型糖尿病動物の血糖値を正常化させ得るバナジール-システインメチルエスエル錯体を発見して以来、多数のバナジウムを含む錯体を合成し、新たな錯体を提案しつつ、錯体のデザインから剤型決定に至るまでの世界に類例をみないプロセス研究系を構築した。

本プロセス研究系を用いて、現在、ピコリン酸、ヒドロキシピロンやサリチル酸など天然化合物やそれらをヒントにした配位子のバナジル(IV)や亜鉛(II)錯体の構造とインスリン様作用との相関性を研究し、新錯体の発見に努力を注いでいる。その結果、ピコリン酸に脂溶性基もしくはハロゲン原子を導入した配位子や、ニンニクから得られるアリキシンやそのイオウ置換体のバナジル(IV)や亜鉛(II)錯体が経口投与により低用量で優れたインスリン作用や血糖降下作用を示すのみならず、脂質代謝改善や高血圧症改善などにより糖尿病の合併症を改善できることを明らかにしつつある。さらに、かつてわが国で発見されたヒノキチオール-バナジル(IV)や亜鉛(II)錯体、スルホン基を導入したバナジル(IV)-ポルフィリン錯体や2核バナジル(IV)-酒石酸錯体にも優れた血糖降下作用を見出している。一方、作用機構の解明には、脂肪細胞や培養細胞系を用いて、バナジウムイオンやその錯体がインスリン受容体の下流に存在するシグナル伝達系に関連するいくつかのタンパク質のリン酸化・脱リン酸化に関与していることを見出し、新たな進展を得つつある。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

糖尿病治療効果を有する高活性で安全な金属錯体の開発を目的とし、バナジウム錯体を中心とした様々な化合物の合成研究を活発に進めている。さらに、独自の薬理効果評価法の開発や、作用機構の解析においても順調に成果を上げている。本研究費で購入した機器類も有効に活用されており、現行のまま推進すべきと判断した。

1. 研究課題名：新学問領域「メタロミクス (Metallomics)」の創成

2. 研究期間：平成16年度～平成18年度

3. 研究代表者：原口 紘丞 (名古屋大学大学院工学研究科・教授)

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

本研究は、「新学問領域「メタロミクス(Metallomics)の創成」という研究課題のもとに、生体を構成する元素、とくに微量金属元素の機能と役割を体系的に解明するために、メタロミクスを「生体金属支援機能科学」として提唱し、その実証的研究を推進することを目的とする。現在、ゲノミクス (Genomics ; 遺伝子科学)、プロテオミクス (Proteomics ; タンパク質科学) が生体関連の先端科学として、世界的に精力的な研究が行われているが、メタロミクスはこれらの学問領域と並んで、生物の複製・機能・代謝機構の解明に貢献できるものである。

メタロミクスの研究は、地球上のヒトを含むすべての生物中にはすべての元素が含まれるとする「拡張元素普存説」に基礎をおくもので、究極の研究目標は、生物細胞1個に全元素が存在するとする「細胞小宇宙説」を証明することであり、その証明に向けた研究を推進している。細胞小宇宙説の概念はこれまでまったく考えられなかったことであり、これを実証できれば、生物はすべての元素を保有して、その生命維持と機能発現を行っているかもしれないという、独創的・新規な先導的概念の創出となり、その学問的意義は極めて大きいものである。また、細胞中全元素分析およびタンパク質の検索は、世界最先端の計測技術の開発にもつながるので、独創的・先端的な分析・計測技術の開発も大いに期待できる。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

メタロミクスの研究においては、(1)メタロミクスの学問的体系化、(2)無機質量分析法と有機質量分析法の複合化、(3)海洋生物卵細胞の全元素分析、(4)海洋生物卵細胞中タンパク質の検索、(5)拡張元素普存説の実証的研究、を具体的な課題として、研究を推進している。これらの研究の推進のために、①二重収束型高分解能 ICP-MS (誘導結合プラズマ質量分析装置；無機分析用)、②ESI-MS (エレクトロスプレーイオン化質量分析計；有機分析用)、③MALDI-TOFMS (マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計；タンパク質分析用) を平成16年度に購入し、また④ICP-AES (誘導結合プラズマ発光分析装置；無機分析用) を購入予定であり、分析・計測法の高感度化と機能化を併せ持つ世界最先端の計測システムを構築しつつある。その結果、海洋生物卵細胞として研究対象にしているイクラ (鮭の卵) 中に通常の実験室で取扱いが可能な安定同位体 78 元素中 67 元素の検出・定量に成功し、イクラ中に金・銀・白金・ウラン等の希元素も見出している。また、イクラ中のほとんどの金属元素はタンパク質と結合していること、一般に有害・毒性元素と考えられているヒ素は有機態ヒ素として、また水銀はセレノプロテインと結合して存在していることなど、メタロミクス研究として新しい知見が、研究成果として得られつつある。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

メタロミクスを「生体金属支援機能科学」として位置づけ、生体を構成する元素、とくに微量金属元素の機能と役割を体系的に解明することを目標として、実証的に研究が進められている。また、地球上のヒトを含むすべての生物中にはすべての元素が含まれるとする「拡張元素普存説」に基礎がおかれ、生物細胞1個に全元素が存在するとする「細胞小宇宙説」を証明することが目標となっている。イクラ中の67元素の検出・定量に成功するなど、いずれの目標に関しても、当初の計画に概ね沿った形で研究が進展していると判断した。メタロミクスが、ゲノミクス、プロテオミクスと並ぶ新たな分野として創成されることを期待したい。

1. 研究課題名：質量選択・レーザー多重共鳴振動分光法の開拓による水和ネットワーク構造研究

2. 研究期間：平成16年度～平成18年度

3. 研究代表者：三上 直彦（東北大学大学院理学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

本研究では、分子レベルでの水素結合構造の分光研究の飛躍的發展に資することを旨として、分子間結合構造解析のための次世代型分光解析装置を開拓・確立し、水素結合に関わる未踏研究領域の開拓や、水素結合ネットワークの新奇サブナノ構造の解明を実践して、水和現象の物理化学研究を深化させる。そのため、以下の3つの研究課題を推進する。

[1] 質量選択・レーザー多重共鳴振動分光法の開拓

[2] 水和現象における水素結合ネットワーク構造研究

[3] 未踏水素結合研究領域の開拓＝イオン状態の新奇・特異水和クラスター構造研究

物理化学研究の使命は、物質構造や化学物性に関する新原理・現象を発見し、それらを活用した物質解析装置の創出やその基礎技術を確立して物質科学研究に貢献することである。本研究では分子レベルの物質構造解析法として、分子間構造研究における振動分光領域開発が重要であることを確立し、水和構造を含めた水素結合分子間ネットワーク構造の分子レベル解析法を推進している。本研究手法や研究成果は、新しい分子・分子間結合形態研究発展を促し、将来の生命科学分野における酵素タンパクなどの巨大分子物質の機能を分子レベルで研究するための基礎的情報を提供する。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

平成17年7月現在、新規OP0/OPA装置の導入により、赤外分光計測領域の拡大を実施し、既設設備と併せて水素結合ネットワーク構造の分光研究が順調に進展している。また、平成17年11月までには、質量選別能力の拡大を目的とした新型質量分析装置の導入による大サイズクラスター構造解析研究や、特殊FTIR分光装置の導入による液体クラスター構造研究を展開する予定である。

代表的成果は、1) プロトン水和クラスター構造についてクラスターサイズ $n=4\sim 27$ までの分光計測に成功して、水素結合ネットワーク形状を初めて実験的に解明した。2) プロトン付加アルコール水素結合ネットワーク構造解析を同様に実施し、プロトン水和系とは全く異なった構造形態を解明した。3) 微弱水素結合研究の一環として、芳香族C-H基の水素結合性を初めて実証し、また、未踏領域の水素結合研究の一例として、Siを含む化合物が2水素結合を示すことを初めて見出した。これらの研究成果は、Science誌や米国化学会誌、同物理学会誌などの国際的著名学術誌に原著論文17報、ICMAT 2005など国際会議での招待講演（3件）、ゴードン国際研究会議などでの発表（5件）において公表している。

5. 審査部会における所見

A-（努力の余地がある）

電荷を持つ種々の水素結合クラスターの構造変化の様子を捉えたことは大きな成果であり、これまで未解決のまま残されていた問題の解決に成功しつつあることは評価できる。研究計画の若干の軌道修正が見られるものの、目標に向かって概ね順調に進展しているものと判断した。今後、新しい装置の立上げを進め、よりバルクに近い状態における水素結合の本質を明らかにすることを期待する。

1. 研究課題名：原子炉起源、地球起源反電子ニュートリノと太陽起源電子ニュートリノの高精度精密測定

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：鈴木 厚人（東北大学大学院理学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

1000トン液体シンチレーター・ニュートリノ検出装置を用いるカムランド実験は、神岡近隣の原子力発電所から生成される反電子ニュートリノの消失現象を世界で初めて検出した。この現象は、ニュートリノが質量を持つことに起因するニュートリノ振動を強く示唆する。本研究は上記の研究をさらに推進し、以下の3研究課題を追求する。

(1) 原子炉反電子ニュートリノのフラックスとエネルギー分布の高精度精密測定

フラックスをさらに高統計で計測し、同時に反電子ニュートリノ反応の検出効率を向上させることによって、フラックスの絶対量とエネルギー分布の高精度精密測定を行なう。これによって消失現象の有力原因であるニュートリノ振動現象を検出して、振動パラメーターを高精度で決定し、ニュートリノの質量起源の解明を目指す。

(2) 地球反電子ニュートリノのエネルギー分布の高精度精密測定

地球内部のエネルギー生成や地球進化史の全容を解明するには、ウランやトリウム地球内部の全存在量、存在量の内部分布の精密測定が不可欠である。本研究では、(1)と同様に反電子ニュートリノ反応の閾値までのエネルギー分布の高統計・高エネルギー分解能精密測定を行い、地球反ニュートリノの初検出を試み、ニュートリノ地球科学研究を確立する。

(3) 太陽電子ニュートリノ (${}^7\text{Be}$ 太陽ニュートリノ) の高精度精密測定

太陽核融合反応の主過程から生成される ${}^7\text{Be}$ 太陽ニュートリノの単独初検出を実現し、星の進化の初期過程の実験的検証を試み、 ${}^7\text{Be}$ ニュートリノを用いた太陽物理学研究を推進する。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

上記の研究課題を遂行するには、カムランド検出器の時間、位置、エネルギー較正精度の向上、液体シンチレーターを純化することによる低バックグラウンド検出器の実現が不可欠である。このため、 4π 検出器性能較正装置の開発、蒸留装置・高純度窒素ガス製造装置・放射性気体用脱気装置等の液体シンチレーター純化装置の開発で目標を達成することが要求される。これまでの研究によって、 4π 検出器性能較正装置と純化装置の開発は終了し、平成17年度までに装置の製作・実験施設内設置が行われる。そして、平成18年度後半から本研究が本格的に始動する予定である。

本研究プロジェクトでは開発研究と並行して、常時カムランド検出器を稼働させてデータ収集を継続している。平成16年度のデータ解析によって原子炉反電子ニュートリノ消失現象の再確認と、新たにニュートリノ・エネルギー分布の歪を検出し、ニュートリノ振動の証拠を得た。また、太陽ニュートリノ実験データと合わせて、世界最高精度でニュートリノの質量に関する Δm^2 値を決定した。これらはいずれも素粒子物理学に新しい知見を加える成果である。さらに、2005年7月には、749日分のデータ解析から、地球反電子ニュートリノの初検出に成功した。この結果は、ニュートリノによる地球内部診断、すなわちニュートリノ地球科学の幕開けを与えるものである。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

実験装置は順調に稼働中であり、着実にデータの収集が進められている。3つの研究課題のうち、「原子炉反電子ニュートリノ」と「地球反電子ニュートリノ」では、既に優れた成果が得られている。これらの成果は素粒子物理学および地球物理学に重要な意義を持つものとして高く評価する。第三の目的である「太陽電子ニュートリノ」の検出でも、今後導入予定の低バックグラウンド検出器の実現により、大きな成果が得られることを期待している。研究は順調に進捗しており、現行のまま推進すればよいと判断した。

1. 研究課題名：長寿命・高信頼性遮熱コーティングを実現する拡散バリア型ボンドコートの新製

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：成田 敏夫（北海道大学大学院工学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

化石エネルギー変換機器の熱効率向上は炭酸ガス排出抑制と省エネの実効的手段であり、ガスタービンの熱効率は燃焼ガスのタービン入口温度（TIT）の上昇とともに増大することから、TITは発電用ガスタービンの1300から1500°Cに達し、次世代型高効率ガスタービンでは1700°Cが計画されている。

この高温の燃焼ガスからタービンブレード（Ni基超合金）を保護するため、遮熱コーティング（TBC）が施されるが、TBCの性能と寿命は、①トップコート（ZrO₂）とボンドコート（MCrAlY）の界面に形成した酸化物（Al₂O₃系）によるトップコートの剥離、②基材とボンドコートの拡散による基材強度の低下が挙げられる。現用のガスタービンでは①が主要な課題となっているが、次世代型高効率ガスタービンでは、トップコートの剥離とともに、基材強度の低下が顕在化すると予想される。

本研究代表者はボンドコートと基材の間に「両者の拡散を抑制する」拡散バリア層を挿入することによって、基材強度の低下のみならずトップコート（ZrO₂）の剥離もまた抑制できることを理論的に提案し、Re基合金を拡散バリアとする、拡散バリア型ボンドコートの基礎研究を進めてきた。この成果を踏まえて、本特別推進研究では、超高温環境下における超合金／コーティング／燃焼ガス雰囲気との相互作用を解明することによって、長寿命・高信頼性を有する耐酸化性と機械的特性を兼備した拡散バリア型ボンドコートの低コスト成膜プロセスを開発する。さらに、実機ガスタービン（および、ジェットエンジン）への技術移転による実用化を目指す。なお、高温酸化と機械的特性は互いに独立した学問領域として発展してきたが、本特別推進研究では、材料科学と腐食科学を統合した新しい研究領域を開拓する。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

Re基合金を拡散バリアとする新規なボンドコート層の成膜プロセス（電気めっきと熱処理）を開発し、各種Ni基超合金（TMS-82+、YH61、CMSX-4）とハステロイ合金に（Re-Cr-Ni）/（β+γ'系Ni-Al）の拡散バリア型ボンドコートを形成し、耐酸化性（1100°C、1150°C；大気中）について調査するとともに、状態図、透過電子顕微鏡による組織観察、引張・曲げ応力負荷による変形挙動、高温変形のその場観察装置の開発を進めている。その結果は、以下のように要約される。

- (1) 拡散バリア層の形成：Re-Ni合金皮膜を水溶液から電気めっきにより成膜し、その後高温でCr処理することによって、Re-Cr-Ni系σ相を均一に成膜する事に成功した。
- (2) 溶融塩めっきによるAlリザーバー相の形成：Alを溶融塩から電気めっき法により成膜するプロセス開発を進めた結果、塩化物溶融塩に適量のAlF₃を添加しためっき液を開発し、Ni-Al系Alリザーバー相の形成に成功した。
- (3) 微量La、Y、Hf、Zr等の添加：溶融塩から、Alリザーバー層にLa、Y、Hfを添加する電気めっき技術を開発した。この成功は、Al₂O₃スケールの密着性を大幅に改善することができることから、本研究の進展に寄与するところ大きいものがあります。
- (4) 1150°C；500時間の耐酸化性：本研究で開発した拡散バリア型コーティング（Re基σ相/Ni-Al（Zr））を形成したNi基超合金の耐酸化性を評価した結果、1150°C、大気中、500時間の耐酸化性を達成した。特に、拡散バリア層は健全に維持されていることが明らかとなったことは、本研究の目的遂行のために、重要な成果である。
- (5) 1150°C、1,000時間の耐久性を達成（最終目標）：ハステロイ合金に対して、拡散バリアの安定性を実証した。
- (6) 状態図の実験的検証：1000-1200°Cにおける、Re-Al-Ni系およびNi-Cr-Al系状態図を実験および計算の両面から検討し、1150°Cでの状態図を決定した。
- (7) 電子顕微鏡によるナノ・ミクロ組織観察は条件決め等の予備的実験から本測定に移行し、拡散バリア相と基材の結晶学的整合性に関する興味ある成果が得られている。

現在、事業計画を先取りして、実用化への取組みも進めている。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すべし）

本研究は、超高温ガスタービンへの実用化を視野に入れつつ、高温環境下における超合金／コーティング／燃焼ガス雰囲気との相互作用を解明することによって、長寿命・高信頼性を有する耐酸化性と機械的特性を兼備した拡散バリア型ボンドコートの低コスト成膜プロセスを開発することを目指して研究が進められている。これまでにRe基合金を拡散バリアとするボンドコート層の成膜プロセスが開発され、Ni基超合金に形成した拡散バリア型コーティングが1150°Cにおいて500時間の耐酸化性と1000時間の耐久性があること、ならびに、Re-Al-Ni系およびNi-Cr-Al系の状態図が求められるなどの新たな知見が得られつつある。さらに、透過電子顕微鏡による組織観察、引張・曲げ応力負荷による変形挙動、高温変形のその場観察装置の開発に関しても研究が進められている。以上のように、当初の研究計画調査に概ね沿った形で研究が段階的に進んでいると判断した。平成17年度において購入予定のバーナーリグ試験装置が功わることで試験システムがさらに充実し、より一層研究が進展することが期待できる。また、本特別推進研究によって、実機ガスタービンの高効率化に対して有効なコーティング技術の開発指針が提供されること、ならびに、材料科学と腐食科学を融合した新しい研究領域が創成されることを期待したい。

1. 研究課題名：大脳認知記憶システムの分散型メカニズムの解明：サル f MR I 法に基づく統合的研究

2. 研究期間：平成 14 年度～平成 18 年度

3. 研究代表者：宮下 保司（東京大学大学院医学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

ヒト高次認知機能のなかでも記憶は、思考・自己意識の基礎をなす重要なサブシステムであり、個人の意識体験の連続性ひいては人格そのものも記憶により支えられている。

本研究の目的は、申請者による大脳側頭葉における記憶ニューロン発見を基礎として、異なる機能階層レベルを貫いた統合的研究により大脳認知記憶システムの分散型メカニズムを解明することである。この目的達成には、一方で、f MR I 法を用いて大脳全体にわたる活動の網羅的解析によって分散型システムの全体構造を明らかにすることが必要であり、他方では、ミクロの侵襲的方法を投入してサブシステム内部で生成される情報とその双方向性伝播を解析することが必須である。こうした研究のコアに 4.7 テスラ高磁場磁気共鳴画像装置による覚醒行動サルの f MR I 解析を据えて研究全体を統合的に推進するのが本特別推進研究の中心課題である。以上の目標達成の為に 4 つの下位目標を設定した。(1) サル用高磁場磁気共鳴画像システムの構築：本計画においては、前頭葉や頭頂葉を含む大域構造を解明することを目指す。こうした大域的研究には、大脳全体の活動を f MRI によって高空間解像度で検出するのが現在最も有力な方法である。(2) ヒトおよびサル大脳活動比較と領野間ホモロジー。(3) 文脈記憶、出典記憶の記銘と想起を支える前頭葉・側頭葉機能の解析。(4) サル大脳前頭葉・側頭葉活動の侵襲的ミクロ解析。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本研究の目的を達成する為、当初計画において上記のように 4 つの下位目標を設定した。2005 年 8 月現在、これら全ての下位目標において優れた成果が得られつつある。その成果は、既に *Science*, *Nature neuroscience*, *Neuron*, *PNAS*, *J. Neuroscience* 等の一流誌に発表されている。以下概略を述べる。(1) においては、4.7 テスラ磁気共鳴画像装置の構築が完了し、行動サル大脳皮質の BOLD 信号取得が可能になった。平成 17 年度は更に傾斜磁場コイルのアップデートによって、1 shot EPI の実現を目指している。(2) ヒトおよびサルの領野間ホモロジーを解析する研究は、当初の 1.5T システムにおける成果から出発し(*Science* 295, 1532-1536, 2002)、4.7T システムの feasibility 検証を終了し(*Neuron* 41, 795-807, 2004)、ヒト大脳連合野における活性化部位とのホモロジーを明らかにした。(3) においては、近時記憶の前頭葉機構(*J. Neurosci.* 22, 9549-9555, 2002)、記憶情報が自己の記憶貯蔵庫の内に存在するという確信についての発見(*Neuron* 36, 177-186, 2002; *NeuroImage* 23, 1348-1357, 2004)、注意の制御・抑制に関わる大脳全体にわたる分散ネットワークを解明する(*PNAS* in press, 2005; *PNAS* 99, 7803-7808, 2002) 等の成果を挙げた。(4) においては、大脳側頭葉内の TE 野と 36 野における前向き情報処理の内容をあきらかにし(*J. Neurosci.* 23, 2861-2871, 2003)、その形態学的基礎(*PNAS* 100, 4257-4262, 2003) および局所神経回路(*J. Neurosci.* in press, 2005) について成果を挙げた。前頭葉においては、心に表象・保持されている知覚情報を運動プログラムに変換するプロセス(*Science* 301, 233-236, 2003)、記憶情報を操作してワーキングメモリ上でアップデートする機能(*J. Neurophysiol.* 91, 1367-1380, 2004) について顕著な成果を挙げた。これらの発見をさらに体系的なメタ記憶制御システムの枠組みに位置付けることを目標として、(3) のヒトに対するメタ記憶課題をサル用に改変した課題を用いて、(2) の高磁場 f MR I によって大脳分散ネットワークとして解明するプロジェクトを進めている。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

脳機能の中でも解明の難しい記憶システムに対して、よく整備された計画に基づいて順調に研究が進捗しており、国際的にもインパクトの高い論文を多数発表するなど、大きな成果を上げている。サルとヒトに対する機能的磁気共鳴画像を用いた研究によって明らかにされた両者の領野間ホモロジーに基づき、これまでヒトにおいて検討されてきた独創的な記憶課題をサルに適用する段階に入っており、局所回路の研究や機能的破壊実験などによって一層の成果が期待される。今後、分子レベルの研究とも融合し、さらなる発展を図ることが期待される。

1. 研究課題名：タンパク質機能の1分子デザインとシステム構築

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 研究代表者：石渡 信一（早稲田大学理工学部・教授）

4. 研究代表者からの報告

（1）研究課題の目的及び意義

天然にデザインされたタンパク質の機能は、3次元的なアミノ酸配置として組み込まれており、そこに働く分子間力と熱揺らぎ（環境）の織りなすダイナミクスによって実現している。機能性タンパク質分子機械の仕掛け（機能発現のための設計原理である分子デザイン）を、1分子と分子集合体のレベルで明らかにしたい。我々は今、1分子イメージング・機能解析・操作のための独自の顕微技術を手にしており、タンパク質の機能発現に伴う nm の動き（構造変化、ブラウン運動）とサブ pN の力（エネルギー）を時々刻々1分子レベルで記録・解析することができる。そこで、タンパク質機能が、物理的・化学的環境という制約の中で、どのようにデザインされているか（非生物を支配する物理・化学法則をどのように利用して生物固有の性質を生み出すか）を、タンパク質の“動きと力”を指標に時空間的に記録し解析する。この目的のために力学酵素（ミオシン、キネシンなどの分子モーター）、細胞骨格（アクチンフィラメント、微小管）やシャペロニン、心筋培養細胞などを取り上げる。動き（結合・解離）を1分子イメージングし、力を計測して機能素過程を解明する一方、力を加えて機能（酵素作用）を変調・制御する。さらに、生体ナノマシンを集積し、高次の生体機能を発現させる。天然の生体システムの構成要素を交換し、生物固有の構造を選択的に解体・再構築することによって、生体構造の形成メカニズムと生体機能の分子メカニズムを明らかにし、それらを自在に制御するための手法を追究する。

（2）研究の進展状況及び成果の概要

最近一年間の主な研究成果は、1) ミオシン V 及び VI とアクチンフィラメント間の1分子結合破断力を、幾つかのヌクレオチド状態及び様々な負荷速度・方向で計測し、歩行メカニズムに関わる新しい知見を得たこと（Yale 大学との共同研究）、2) A 帯滑り運動（Bio-nanomuscle）系を確立し、滑り運動機構を支持する基礎データを得たこと（本年 *Biophys.J.* に発表：同号 **New and Notable** に第三の実験系として評価された）、3) 多分子モーター系の特徴である SPOC（自励振動）現象の分子メカニズム解明に向けて、筋原線維の顕微機能計測法・外部力学刺激法・高速溶液交換実験法を開発・導入し、新しい運動特性を解明したこと、4) 様々な動物心筋収縮系を用いて SPOC 振動周期と SPOC 波伝播速度を計測し、動物の静止心拍と関連することを見出し、SPOC の生理的意義を提唱したこと（一部を本年 *JMRCM* 誌に発表）、5) 蛍光ラベル顕微解析法、アミノ酸置換アクチンを導入することで、細胞骨格の構造・機能に関する研究が進化したこと、6) ミクロ温度計を応用して1細胞（HeLa 細胞など）レベルでの熱発生を画像化したこと、7) ナノ開口・エバネッセント場を用いた弱い生体分子間相互作用研究法を完成し、シャペロニン GroEL-GroES の結合・解離反応について有効性を示したこと、そして、8) 表面増強共鳴ラマン散乱による1分子の生体分子内部の状態解析法を開発したことなどである。以上、新しい実験系・実験法の開発を通して、1分子からシステムに至る生体ナノマシンの機能集積の仕組みについて、新しい知見と概念が得られつつある。

5. 審査部会における所見

A-（努力の余地がある）

独自の方法論に基づいた独創的な研究であり、質、量ともに十分な成果が上がっている。筋収縮系に関しては、長年にわたる独自の研究の積み重ねにより、ダイナミックな手法で世界に突出した研究および技術開発を進展させている。生物物理の基礎から応用につながる興味深い研究であるが、研究対象が多岐にわたっており、機能解析を中心にもう少し焦点を絞ることが望ましい。海外研究者の参加や国際共同研究などがあり、研究費は効果的に使用されている。また、大学院生が活躍していることは将来の人材育成に大きな期待がかけられる。

1. 研究課題名：脂質メディエーターと脂質メタボロームの総合的研究

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 研究代表者：清水 孝雄（東京大学大学院医学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

ポストゲノム時代の研究課題の一つは低分子代謝物（メタボライト）の網羅的、動的解析であると考えられ、この学問をメタボミクスと呼んでいる。本研究課題では、この中でも生命活動に必須と思われる脂質分子に焦点をあてて、以下の内容で研究を行う。第一は脂質メディエーター（脂質シグナル分子）の機能を明らかにするために、各種の遺伝子欠損マウスを樹立し、その表現形を解析することである。また、新規の酵素や受容体分子を探索することも含まれる。第二は、オーファン受容体と呼ばれる多数のリガンド未知のGタンパク共役型受容体の脂質リガンドを探索し、その生物機能を明らかにすることである。第三は生体膜リン脂質の動的な代謝変動を解析する手法とデータベースを確立することである。これにより、細胞の刺激に応じた膜成分の変化や脂質メディエーターの産生プロファイルを明らかにすることが出来る。本研究は脂質メタボロームの中核をなす研究であり、質量分析計の生データを入力し、これから詳細な脂質構造、分子種を同定する「検索エンジン」の開発も含まれる。これらの研究を総合的に進め、脂質分子が生体の機能とどう関わり、その代謝破たんがいかなる疾患と結びつくことを明らかにしていくことは基礎的生命科学の研究として重要であるだけでなく、創薬、診断法、薬物動態の解析など幅広い応用が期待される。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

三つの課題について以下の様な研究を進め、この2年半でNature, Immunity, Journal of Experimental Medicineなどを初めとする43編の論文として公表した。

(1) 脂質メディエーター遺伝子欠損マウスの解析

細胞質型ホスホリパーゼ A2 α (cPLA2 α) 欠損マウスは関節リウマチ、多発性硬化症などのアレルギー性疾患に重要な役割と果たすことが明らかとなった。また、cPLA2 α 下流の分子を同定する目的で各種の受容体欠損マウス (PAF受容体、ロイコトリエン B4 受容体) が作られ、それぞれの表現形の解析からこれらの脂質メディエーターが単なる症候的なメディエーターであるだけでなく、免疫成立の本質に関わる重要な分子であることがわかった。また、これ以外の受容体欠損マウスも作製過程であり、さらに、cPLA2 ファミリーの新規分子を数種類同定し性質を報告した。

(2) オーファン受容体脂質リガンド探索

20数種類の受容体を細胞膜に正しく発現させた細胞株を用いて天然の脂質材料を用い、質量分析計を駆使する方法で、新規に4つのリガンドを同定した。受容体欠損マウスなどを作製し、個々の分子の機能を今後明らかにしていきたい。

(3) 脂質メタボロームの研究

14種類の脂質メディエーターを10分以内に同時測定するシステムを構築し、病態サンプルなどでの一斉プロファイリングを行っている。さらに、膜のリン脂質を網羅的、系統的に同定する手法を確立した。今後、質量分析のデータから直接脂質同定に進める検索エンジンの作製とその元になるデータベースの確立が課題である。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

本特別推進研究は、脂質メディエーターの生理的意義の解明と網羅的解析を精力的に進め、着実に研究を進展させている。特に、新しいリガンドを4分子発見したことは高く評価できる。研究組織も効率よくまとめられ、研究費の使用も適切である。一方、ノックアウトマウスを用いた解析の成果については今後どう展開するか、そして網羅的解析については他のプロジェクトとの連携をどうするか、という点については的確な判断が必要である。今後、研究についてはそのまま継続しつつ焦点を絞り、積極的な研究発表を行うことにより、さらなる発展を期待する。

1. 研究課題名：転写メディエーターによる転写制御と生理的意義の研究

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 研究代表者：石井 俊輔（独立行政法人理化学研究所分子遺伝学研究室・主任研究員）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

コアクティベーターやコリプレッサーなどの転写メディエーターはエンハンサーやサイレンサーに結合する因子と基本転写因子の間のブリッジ役の分子である。コアクティベーターやコリプレッサーは大きな複合体を形成しており、それぞれヒストンアセチル化酵素（HAT）および脱アセチル化酵素（HDAC）を構成因子として含む。このように転写メディエーターはヒストンの修飾を介して、クロマチン構造を変化させ、転写を制御する。転写メディエーターの研究によって、従来の「転写制御」に関するいくつかの常識が覆されつつある。例えば転写活性化因子と抑制因子の区別がなくなりつつある。いくつかの転写因子はコアクティベーターとコリプレッサーの両方に結合することが示され、コアクティベーターと結合すると転写を活性化し、コリプレッサーと結合すると転写を抑制する。転写因子がコアクティベーターとコリプレッサーをどのように使い分けしているのかは転写制御にとって重要な問題である。また最近の研究によって、転写メディエーターの機能が特異的シグナルによって制御され得ることが示され、「シグナルによる転写メディエーターの機能制御」は重要な分野になりつつある。本研究では転写制御のメカニズムを明らかにするために、転写メディエーターに焦点を絞って研究を遂行する。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

Myb や ATF-2 に結合する転写メディエーターを中心に研究を遂行し、以下のような成果を得た。Myb に結合するコリプレッサーとして、キナーゼ活性を有するユニークなコリプレッサーHIPK2 を同定し、HIPK2 が多様なメカニズムによって Wnt-1 シグナル依存的に Myb 活性を阻害することを明らかにした。p53 が直接 c-Myb に結合し、コリプレッサー mSin3A をリクルートすることによって、c-Myb 標的遺伝子の発現を抑制することを見出した。p53 による c-Myb 標的遺伝子の発現抑制は、p53 による細胞周期の停止、アポトーシスの誘導に重要な役割を果たしていると考えられる。ATF-2 ヘテロ変異マウスが高頻度に乳癌を発症することを見出した。乳癌抑制因子として知られている BRCA1 と ATF-2 との複合体が GADD45・遺伝子のプロモーターに結合することを示し、コアクティベーターBRCA1 と ATF-2 が乳癌の抑制因子として一緒に機能することを明らかにした。転写因子 Shn-2 が BMP 依存的な脂肪細胞分化に重要な役割を果たすことを見出した。Shn-2 が Smad1/4 や C-EBP・などの複数の転写因子が効率的にコアクティベーターと結合し、協調的に転写を活性化するために必須であることを明らかにした。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

ショウジョウバエの実験システムも含めて着実に研究が進展している。また、正・負のメディエーターの同定及び相互関連について新しい成果を上げている。特に p53 と c-Myb の研究成果は、メディエーターによる転写抑制の分子機構解明の一端として高く評価される。これらの成果を基盤として、転写制御の新たなパラダイムを見出せるかが注目される。生理的意義を含め、より発展性を期待できる研究の推進が望まれる。研究組織は代表者を中心にとまっております、研究費は有効に活用されている。

1. 研究課題名：オートファジーを支える膜動態の解析に基づく細胞内膜形成機構の解明

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 研究代表者：大隅 良典（自然科学研究機構基礎生物学研究所・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

全ての生命活動はタンパク質の合成と分解のバランスの上に成り立っている。本研究は細胞内における主要な分解経路であるオートファジーの分子機構とその生理的役割を明らかにし、その特異な膜動態の解析を通じて細胞内の膜形成機構に関する新しい概念の創出を意図するものである。

申請者は過去16年に亘る研究から、オートファジーに関わる16個のATG遺伝子を分離同定し、それらが4つの全く新規の反応系を構成することを明らかにしてきた。その半数は2つのユビキチン様タンパク質修飾系をなしており、タンパク質結合体、脂質結合体を形成する。あとの2つはそれぞれ、タンパク質、脂質キナーゼ複合体を構成している。その詳細な機構の解明を本研究の第一の目的とする。具体的には、2つのユビキチン様タンパク質結合反応の解明を進め、4つの反応系の細胞内での空間的、時間的な相互関係を明らかにし複雑な反応系の必然性を解明する。

第2の目的は、オートファゴソーム形成過程を明らかにすることにより、細胞内の新規の膜形成機構に新たな提言をすることにある。このために、Apg8のPE化、PI3Pを指標として膜内分子の細胞内動態の解析を進める。

第3にAtgホモログの解析を通じて酵母及び高等動植物のオートファジーの生理的意義を明らかにする。

オートファジーは全ての真核細胞に普遍的な生理機能であり、その機構の解明は、タンパク質分解のみならず細胞を真に理解することに大きな貢献をする。オートファジーの理解は現在注目されつつある病態との関連からも重要である。また、この領域で世界に発信するセンターの役割を果たすことは、大きな波及効果を持つものである。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

特別推進の課題として採用され、2年余りが経過したが、計画は順調に推移しており、特段の変更は要しない。

この間オートファジーは多くの研究者に認識され、一流国際誌に毎号のように関連論文が掲載される状況になってきた。オートファジーがますます多様な生命現象に関わっていることが明らかになりつつある。しかし、本研究課題が目標とする分子機構の解明という視点を持つ研究はそれほど増加してはいない。

本研究課題の目的は、オートファジーに関わる分子装置の解明と、その解析から細胞の基本的な機能を理解することである。

そのためにオートファジーにおける最も重要な過程であるオートファゴソーム形成に関わる17個のAtg因子の機能解析を進めている。この期間で個々のタンパク質に関する知見が蓄積したが、これら17個のAtgタンパク質は互いに相互作用しながら膜形成に関わっており、システムとして理解することが必須であることが明らかとなった。この間の主なる成果は全てのAtgタンパク質のオートファゴソーム形成の中心的な役割を持つPAS形成に関する系統的な解析が完了し、そのネットワークが明らかとなった。4つの機能単位間の関係が明らかとなり、それらをつなぐAtg因子の理解が進んだ。2つのユビキチン様反応系のin vitro再構成系が確立し、両者の関連に関する重要な知見が得られた。オートファジーが選択的な分解系として機能していることを示すことに成功した。高等動植物においてオートファジーの進行を可視化することに成功し、ノックアウト個体の表現型の解析が進んだ。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

研究代表者がオートファジー遺伝子群(ATG)を発見して以来、オートファジーに対する世界的な関心が急速に高まってきた。その中で分子機構と生理的機能の解明に重点をおいた独創的な本研究は着実に進展し、世界のオートファジー研究をリードする立場にある。進行中の個々のATG遺伝子の機能解明は時間のかかる作業であるが、既にAtgタンパク質を可視化する系の開発に成功している。全てのAtg遺伝子の機能の解明が終了すれば、オートファゴソーム形成に関するシステム全体の理解に大きく貢献することが予想される。オートファジーはすべての真核生物に普遍的な生理機能であり、この研究を遂行することにより、真核生物の細胞機能の本質にも迫ることができる。研究組織にも問題はなく、このまま研究を推進していくことにより今後も順調な展開が期待できると判断した。

1. 研究課題名：ミトコンドリアの生合成と形態制御の分子機構

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 研究代表者：三原 勝芳（九州大学大学院医学研究院・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

ミトコンドリア（以下Mtと省略）は外膜、内膜の2枚の膜に囲まれた、好氣的ATP合成に必須のオルガネラであり、構成蛋白質の99%は細胞質で合成され外膜と内膜の輸送装置（TOM複合体、TIM複合体）の働きによって目的のコンパートメントに輸送される。一方MtのDNAには内膜の呼吸鎖の成分である13種類（哺乳類）の疎水性蛋白質がコードされており、これらは内膜のエクスポート装置によってマトリクス側から内膜に挿入される。Mtはまた融合と分裂を介して分化や環境に応じたダイナミックな形態変換を行っている。さらに膜間スペースからシトクロムcやAIFなどのアポトーシス因子を放出してアポトーシスを調節している。本研究課題においては、オルガネラのインターフェースとして様々な機能が集積されている膜に焦点をあて、様々な配向性をとるMt膜蛋白質の標的化と蛋白質輸送装置による蛋白質の膜への挿入、外膜を介したアポトーシス因子の輸入・輸出機構、ならびにMt膜の分裂・融合の制御の機構を明らかにする。具体的には、【膜蛋白質の組み込み】(i)Mt内局在の異なる膜蛋白質の標的化と組み込み、(ii)Mt外膜挿入装置と内膜挿入装置の解析、(iii)Mtゲノムにコードされる蛋白質のマトリクスから内膜への組み込み、【アポトーシス因子の輸送】膜間スペースへのアポトーシス因子の輸入・輸出機構、【Mt分裂・融合】Mtの形態制御に関わるGTP結合蛋白質（Fzo1、Dnm1、Mgm1）に注目し哺乳類におけるMt膜の融合分裂の機構を明らかにする。

Mt研究は酵母を用いた解析が進んできたが、哺乳類には特有な輸送装置が存在し、また形態面でも分化に応じて形・数・位置を変化させる現象がある。哺乳類の細胞機能調節に関わるMtの役割（例えばアポトーシス）が注目されている現在、哺乳類を対象にした基礎研究が是非とも必要であり、これによってMt膜を介した細胞機能調節の新しい原理が見出されることが期待できる。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

【膜蛋白質の標的化と膜挿入機構】(1)ラットTOM複合体精製をし複数の未知の構成成分を同定しクローニングした。(2)TOM輸送装置の主役Tom40の組み替え体をチャネル活性と前駆体結合活性を持つ状態で精製することに成功した。この標品はβバレル構造に富み、電子顕微鏡で約20オングストロームの孔を持つ粒子として観察される。さらにTOM40のC-末側半分がチャネル活性と前駆体蛋白質結合に必要な十分な領域であることを明らかにした。(3)膜内配向性を異にする外膜蛋白質、Tom70（N-末アンカー）、Tom5（C-末アンカー）、Tom22（分子内アンカー）、PBR（Peripheral Benzodiazepine Receptor; 5回膜貫通型）について標的化シグナルの特性と輸送の道筋を明らかにした。(4)哺乳類Mtの新規な前駆体蛋白質受容体rTom36を見出した。rTom36は細胞質因子MSFによって運ばれた前駆体蛋白質の受容体として機能する。(5)内膜のポリトピック膜蛋白質preABCme（ABC-transporter）の輸送を解析した。この蛋白質は分子内にER輸送シグナルを持つが、N-末端に存在する強力なMt輸送シグナルによってERへの標的化が回避される。(6)内膜エクスポート装置の一員であるpreOxa1についてその標的化と膜挿入の解析を行った。【アポトーシス因子の輸出入】膜間スペースに局在する因子AIFがI型配向性をとる内膜蛋白質であること、アポトーシスシグナルに応答するプロテアーゼによって膜間スペース側で切断された後に細胞質に輸出されることを見出した。【Mt融合・分裂】(1)Mt融合に関わる外膜のGTPase Mfn1、Mfn2の特性を解析し、その機能を調節する新規因子MIB（Mitofusin-binding protein）を見出した。(2)内膜に局在するGTPase Opa1は複数のプロセッシング状態をとってミトコンドリア形態を調節しているが、このプロセッシングに関わるプロテアーゼを同定し、プロセッシングが細胞機能調節に果たす役割を明らかにした。(3)Mt分裂に関わる細胞質Drp1のミトコンドリア外膜受容体Fis1を同定し、その機能領域を明らかにした。(4)Mtのin vitro癒合測定系を確立した。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

本特別推進研究は、ミトコンドリアの膜蛋白質の動態に着目して、その生合成と形態制御の分子機構を明らかにすべく着実に研究を進展させている。3つの研究目的に沿って研究体制を構築し、それぞれ機能的に活動して優れた成果を上げている。特に、新しい分子の同定およびその動態調節機構など新しい発見などオリジナリティーの高い点が評価できる。今後は得られた知見の生理学意義付けを念頭に置きながら、研究対象の焦点を絞り、さらなるインパクトのある研究の展開を期待する。

1. 研究課題名：サイトカインによる免疫応答制御機構と自己免疫疾患の発症機構

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 研究代表者：平野 俊夫（大阪大学大学院生命機能研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

目的：インターロイキン6 (IL-6)をサイトカインシステムのモデルとして、作用機構を明らかにし、IL-6による免疫応答制御機構を明らかにする。さらにIL-6信号の異常が引き起こす自己免疫発症機構を変異gp130を持つノックインマウス(F759)を用いて検討する。F759は自己免疫性関節炎を自然発症し、T細胞や樹状細胞にも機能異常を持つ。これら免疫異常のメカニズムを分子レベルで明らかにし、IL-6による正常の免疫応答の制御機構の一端を明らかにする。さらに、サイトカインの信号異常によって生じる自己免疫疾患に普遍的な機構を明らかにする。意義：IL-6をモデルとして自己反応性T細胞制御機構、樹状細胞の抗原提供機構などが明らかになる。さらにIL-6信号異常によって誘導される自己免疫性関節炎の発症機構の一端が明らかになる。これらの研究成果は将来、自己免疫疾患の治療法や、有効なワクチンの開発、癌免疫、移植片拒絶反応の人為的制御やアレルギーの制御への応用が可能である。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

IL-6信号で重要なSTAT3が亜鉛トランスポーターであるLIV1を介して細胞運動を制御していることを明らかにした。亜鉛は必須金属であり、その欠損は、免疫不全や成長障害等の異常を誘導する。300種以上の酵素が亜鉛を必要とし、Znフィンガーを有した多くのZn要求性の転写因子やシグナル伝達分子が存在することを考えると、今回の研究成果は免疫のみならず、発生、再生医学、炎症、癌研究に与える影響は計り知れない。現在亜鉛トランスポーターの役割を明らかにするために6種類のトランスポーターの欠損マウスを作成中である。また、F759の自己免疫性関節炎はMHCクラスII(MHCII)拘束性のCD4+T細胞が重要であること、F759変異は非造血系の細胞に必需であるが、T細胞自身には不要であることが明らかになった。さらに、T細胞のホメオスタティック分裂が関与していることや、IL-6とIL-7のサイトカインカスケードが重要であることを明らかにした。CD4+T細胞の状態は樹状細胞で大きく規定されている。従来IL-10が主たる樹状細胞の成熟制御因子であると信じられていたが、生体内ではIL-6が主たる制御因子であるという事実が明らかにした。さらに、IL-6がカテプシンSの活性を制御することにより樹状細胞の成熟を制御していることを明らかにした。またMHCII小胞の細胞内での保持、移動のメカニズムの一端を解明するとともに、IL-6はMHCII小胞の細胞内移動にも影響を及ぼすことにより、樹状細胞の成熟を制御している可能性を明らかにした。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

サイトカインがもつ多彩な細胞制御機構の解明に向けて研究は着実に進展している。特に、IL-6/gp130システムの解析にはじまり、そのシグナル系の異常と関節炎の発症、STAT3によるZincトランスポーター制御など幅広い研究が推進されている。一方で、研究者らが樹立したユニークな自己免疫疾患モデルであるgp130F759の関節炎発症機構の解析も順調に進められているが、関節炎発症のメカニズムなど自己免疫疾患に関する課題については、さらなる検討が必要であろう。研究組織としては、有機的な連携が図られており、効率よく運営されている。新しいコンセプトを含む、新規な免疫応答系の制御に関する優れた成果が上げられており、今後、本研究課題がサイトカインシグナル機構の解明に向けて大きく展開することを期待したい。

1. 研究課題名：インスリン分泌システムの形成機構とその破綻

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 研究代表者：清野 進（神戸大学大学院医学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

膵β細胞から分泌されるインスリンは、哺乳動物において生命維持に不可欠なホルモンである。インスリン分泌はグルコースホメオスタシスの維持の中心的役割を果たし、その破綻により様々な病態が引き起こされる。これまで、インスリン分泌の研究は膵β細胞におけるシグナル伝達を担う個々の要素の解明に焦点が当てられてきた。しかし、細胞レベルで個々の要素がどのように機能統合され、さらに個体レベルで、膵β細胞が他のシグナル伝達系とどのように相互作用しインスリン分泌を制御するのか、即ち、システムとしてのインスリン分泌機能形成機構は依然として不明である。本研究では、

課題1) 膵β細胞発生・分化過程におけるインスリン分泌機能発現機構の解明

課題2) 成熟膵β細胞におけるインスリン分泌機能統合機構の解明

課題3) 個体レベルにおけるインスリン分泌制御機構の解明

課題4) インスリン分泌システムの破綻による病態解析

を通してインスリン分泌システム形成機構の全容とその破綻による病態を解明することを目的とする。

本研究により、医学分野では糖尿病の原因解明、膵β細胞再生医療の基盤構築、膵β細胞を標的とした新たな創薬の基盤構築など糖尿病の根本的解決への大きな貢献が期待される。また生物学分野では 開口分泌の基本型の確立、細胞内シグナルの統合機構の解明、グルコース感知機構の解明などシグナル伝達、イオンチャネル、生理活性物質の分泌機構などの分野を大きく進展させることが期待される。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

課題1) 膵β細胞発生・分化過程におけるインスリン分泌機能発現機構の解明

- ・マウス膵島特異的 cDNA ライブラリーを作製し、これをもとに膵島特異的データベースの構築およびマイクロアレイの開発を行った。
- ・膵外分泌組織からインスリン分泌細胞を誘導する方法を確立し、インスリン分泌細胞が腺房細胞に由来することを世界で初めて直接証明した。

課題2) 成熟膵β細胞におけるインスリン分泌機能統合機構の解明

- ・分泌調節分子 Noc2 は Rab3 と相互作用し、膵β細胞において Gi/o シグナルを阻害することによって、インスリン分泌を維持することを見出した。
- ・ATP センサー、cAMP センサー、Ca²⁺センサー分子が相互作用することによりインスリン分泌における刺激・分泌連関を facilitate するモデルを提唱した。
- ・分泌シグナルを担う全く新しい cAMP compartment モデルを提唱した。

課題3) 個体レベルにおけるインスリン分泌制御機構の解明

- ・代表的な消化管ホルモンである GLP-1 と GIP が異なる機序によりインスリン分泌を増強することを明らかにした。
- ・cAMP シグナルとグルコースシグナルの interplay がグルコース応答性に重要であることを提唱した。

課題4) インスリン分泌システムの破綻による病態解析

- ・脳に発現する転写因子 Otx3 の遺伝子破壊により中枢神経における代謝制御が破綻し、著明な痩せが生じることを明らかにした。
- ・糖尿病候補遺伝子の SNP 解析により、特に SUR1 と強い相関が認められた。

これらの成果は *Physiol. Rev.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, *Diabetes*, *J. Biol. Chem.*, *J. Physiol.*, *Am. J. Physiol.* などの学術誌に発表し、科学新聞等に掲載された。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

当研究は膵β細胞の発生分化におけるインスリン分泌機能の解明、細胞内シグナルの機能統合、臓器間相互作用によるインスリン分泌機能の制御、インスリン分泌の破綻による病態解析を解決すべき課題とし、これら当初の目的に沿って着実に研究は進展している。また、マウス膵外分泌細胞からインスリン分泌細胞への分化誘導という新たな試みも順調に進んでいる。新たな転写因子 X も同定しており、多くの新しい知見も得られている。この転写因子 X は大変興味深く、今後インパクトのある成果が期待される。研究成果の公表も積極的に進められ、研究組織についても研究代表者を中心にまとまっており、現状では特に問題は見られない。研究費についても成果から分かるように有効に活用されている。今後の研究計画も適切であり、現行のまま研究を推進すべきと判断した。

1. 研究課題名：接着装置に依存した新しい細胞行動制御シグナルの探索

2. 研究期間：平成15年度～平成18年度

3. 研究代表者：竹市 雅俊（独立行政法人理化学研究所発生再生科学総合研究センター・センター長）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

カドヘリン接着分子は、カテニンと総称される細胞質因子（ α -、 β -、p120-カテニンなど）と複合体を形成し、さらにカテニンは様々な細胞質内分子と相互作用しているが、この分子間相互作用について二種類の異なる役割が想像されている。1) カドヘリンを一種のリセプターとして、細胞内シグナル生成のために働く、2) カドヘリン接着機構の制御のために働く、である。現段階では、この2つの可能な役割は明快に分離できてはおらず、どちらをも視点に入れた様々な研究が展開されている。本研究では、カドヘリン・カテニン複合体に結合する種々の分子の機能についてさらなる理解を深めながら、それらの相互作用によって生じる未知のシグナル系、それによって制御される新たな細胞行動の様式を探る。具体的には以下に挙げた項目の研究を行う。

1. カドヘリン系と微小管の相互作用の研究
2. カドヘリンとカルシウムポンプの相互作用の研究
3. α N-カテニンによるシナプス動態・細胞移動の制御
4. 細胞間接着装置形成におけるカドヘリン分子のダイナミクスの研究
5. 新たに同定したRhoGEFの機能研究
6. Fatカドヘリンの機能の研究
7. 大腸がん細胞におけるカドヘリン活性抑制機構の解明

以上の研究が達成されると、多細胞動物の体がどのような仕組みによって形成されるかという問題を解明するための分子的基盤が整うと共に、癌転移などの治療法の解明につながる。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

これまでの研究により、特に以下の2項目について成果が上がった。

1) α N-カテニンによるシナプス動態の制御

α N-カテニンのシナプス形成における役割を明らかにするため、スパインの動態をタイムラプス映像により解析した。正常神経細胞のスパインは動的な構造であることが知られているが、 α N-カテニン欠失スパインはその動きがいっそう激しく、スパイン頭部において糸状仮足が頻繁に伸長・収縮を繰り返した。逆に、 α N-カテニンを過剰発現させるとスパインの数が異常に多くなることなどが観察され、 α N-カテニンがスパイン及びシナプスの安定化に寄与することが明らかになった。

2) Fatカドヘリンの機能の研究

カドヘリンスーパーファミリーに属するFatは、ショウジョウバエの腫瘍抑制遺伝子として発見されたが、その分子的機能は未解明であった。私達は、脊椎動物Fat1を取り上げその機能解析を行った。まず、Fat1が細胞境界に分布することを見つけた。ただし、通常のカドヘリンが細胞接着の頂端部にもっとも強く濃縮するのに対し、Fat1はより下方に集まる傾向にあった。次に、RNAi法によりその発現を抑制した結果、細胞間接着が部分的に壊されると同時に、細胞内アクチン骨格系が著しく破壊された。Fat1の細胞質ドメインには、Ena/VASPタンパク質群に対する結合配列が見つかり、これがアクチン重合活性を示すことも確かめられた。以上の結果から、Fat1は、アクチン重合の促進活性をもつ新たな細胞接着制御因子であることが明らかになった。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

独創性の高いカドヘリン接着装置の研究がさらなる広がりを見せ、研究の進展は順調であり、期待どおりの成果が得られている。神経細胞の連結部であるシナプスの研究では、 α N-カテニンが安定化に寄与していることを発見した。新たに同定したRhoGEFの機能解析では、この分子が細胞周縁部に分布し、Cdc42分子を介してアクチンを制御していることを明らかにした。さらに、Fat1カドヘリンは糸状突起による接着を制御していることを示した。細胞間接着構造については、これまで静的であると考えられてきた細胞間の接着においてカドヘリン分子が方向性を持って移動していることを発見した。この発見は細胞接着装置の研究における新たな展開を予感する重要な発見であると評価した。若い研究者の育成にも成果がみられ、さらなる研究の進展が期待できる。

1. 研究課題名：2光子励起顕微鏡法を用いたシナプス・開口放出機構の研究

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：河西 春郎（東京大学大学院医学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

2光子励起断層顕微鏡法は近赤外のフェムト秒レーザーを光源として用い、他の顕微鏡法では観察できないインタクトな組織内部の分子細胞機構の観察を可能としている。更に、我々は2光子励起をケイジドグルタミン酸に適用し、大脳皮質錐体細胞の樹状突起の単一スパイン（シナプス後部構造）を刺激する方法を確立し、スパインの形態と機能に強い相関があることを解明した。また、この2光子励起グルタミン酸法によって、単一スパインレベルで可塑性を誘発することに成功し、シナプス可塑性の基盤に早期から形態変化が伴うこと、及び、長期可塑性はスパインの初期形態に依存することを見出した。このシナプスの形態・安定性・機能の連関は大脳の記憶の分子細胞的実態と考えられる。この仮説を具体的に検証するために、シナプスの形態・安定性・機能連関の定量的解明を進め、シナプスレベルの脳機能解析法を開拓する。一方、開口放出はシナプス前終末のみならず内分泌細胞、血液細胞の主要な機能でありシナプス後部でも重要な役割を果たすと考えられている。我々は、2光子励起法の同時多重染色性を生かした開口放出の新しい網羅的解析法を分泌細胞において確立した。本研究ではこれを発展させ、代表的な分泌細胞の開口放出機構の解明を更に進め、これに基づきシナプスでの開口放出の直接的測定法を開発し、シナプス機能の統合的理解を進める。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

2光子励起法による光化学と2光子蛍光観察を同時に行う二重走査2光子励起顕微鏡を新たに構築し、これを応用してスパイン及び開口放出の研究を進めている。スパインの解析は、主に海馬で系統的に進め、開口放出については、主に分泌細胞での解析を進めた。その結果、次の様な進捗及び成果を得ている。

- 1) スパイクタイミング依存的可塑性の形態基盤を明らかにしつつある。
- 2) これと関連して長期抑圧の形態基盤の解明も進み、長期増強とは異なる空間的広がりを持つことがわかってきた。これはシナプスの局所的な競合過程を初めて単一シナプスレベルで可視化するものである。
- 3) 単一スパインのNMDA受容体を介するカルシウム動態を定量化することに成功し、小さなスパインの可塑性の形態基盤として、スパインネックが細く独立した大きなカルシウム上昇を起こしやすいことが重要であることを報告した。
- 4) 単一スパイン内のFアクチン動態を可視化することに初めて成功し、回転率の異なる二つのFアクチンのプールがあることを見出した。大きなスパインには遅い回転のプールが多く、これがスパインを安定化させている可能性が示唆された。
- 5) 開口放出に伴う、関連分子の動態を可視化する研究を報告した。
- 6) 開口放出に伴う、融合関連分子(SNAP25)の構造変化をFRETで捉えることに成功しつつある。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

2光子励起法による光化学と2光子蛍光観察を同時に行う二重走査2光子励起顕微鏡を新たに構築し、これを応用して樹状突起のスパインおよび開口放出の研究を順調に進めている。スパイン形成に関しては、スパイクタイミング依存的可塑性の形態基盤を明らかにしつつある。長期抑圧の形態基盤の解明も進み、長期増強とは異なり、空間的な広がりを持つことを見いだしている。また、スパイン内のアクチン線維動態の可視化にも成功し、2つの動的プールがあることを証明している。これらは、世界的に見ても画期的な成果といえる。開口放出の解析についても、SNAP25の構造変化をFRETで捕らえるなど順調に進展しており、研究組織も効率よく考えられている。また、周囲の研究室や研究機関とも有機的な連携が行われている。購入された設備は研究目的に合わせて有効に活用されている。

1. 研究課題名：減数分裂における制御機構

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：山本 正幸（東京大学大学院理学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

有性生殖はゲノムを組換えて多様で複雑な生命世界を生み出す原動力となったと考えられる。有性生殖の分子機構の解明は、生命の辿ってきた歴史を知るためにも、生殖細胞の形成不全や染色体分配の異常などの疾病を根本から理解するためにも重要である。有性生殖過程のうち、減数分裂は、接合・受精に先立ち正しく染色体数を半減させ、相同染色体間に高頻度の組換えを誘発して遺伝情報の交換をもたらす極めて重要なステップである。本研究では、分裂酵母を主要な研究対象として、以下の5課題を通じ、減数分裂のメカニズムと制御を分子レベルで解明することを目指す。(1) 減数分裂に必要なとされるいくつかの mRNA は、栄養増殖時に自身を積極的に不安定化する領域をもつことを見いだした。この不安定化の機構を解明するとともに、減数分裂開始時にそれらを安定化する機構を明らかにする。(2) 外界の状態と細胞の生理状態をつなぐ TOR キナーゼに注目して解析を進め、分裂酵母で減数分裂の引き金となる窒素源飢餓の情報伝達経路を解き明かす。(3) 減数分裂の開始と第一分裂の促進に枢要な働きをする RNA 結合タンパク質 Mei2p の分子機能の特定を進める。(4) 減数分裂に特徴的な染色体構造の構築や核運動に関わる分子を同定し、機能を解明する。(5) 減数第二分裂を行うために、第一分裂後にサイクリン分解を阻害して CDK 活性を適切なレベルに保持する Mes1p を見いだした。その解析を通じて減数第二分裂の理解を深める。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

目的で述べた5課題ごとに分けて述べる。(1) 減数分裂に必要な mRNA の不安定化機構に関連して、それらを栄養増殖期に安定保持する *mmi1* 突然変異株を取得し、原因遺伝子をクローン化した。*mmi1* 温度感受性株を作製し、体細胞周期において *mmi1* 依存的に不安定化されている mRNA を網羅的に同定した結果、10以上の減数分裂関連遺伝子がそのような制御を受けていることが分かった。また、課題(3)の標的である減数分裂開始スイッチの RNA 結合タンパク質 Mei2p が、それらの安定化に寄与する仕組みが分かりつつある。(2) 分裂酵母の2つの TOR キナーゼのうち、Tor1p は有性生殖に必要である。今回、生育に必須とされていた Tor2p の温度感受性株を作製したところ、それらは制限温度で有性生殖を開始するという興味深い表現型を示した。Tor1p と Tor2p の機能の差異、およびそれぞれと窒素源認識の関係をさらに追究する。(4) 減数分裂特異的な核運動に関与する新たな紡錘極体構成因子の Hrs1p を同定し、Hrs1p が間期微小管を星状微小管へと再編成する因子であることを証明した。また、ダイナクチンサブユニット Ssm4p および微小管を束ねる Ase1p の核運動への関与を証明した。(5) 分裂酵母の減数第二分裂に不可欠な Mes1p が、後期促進因子 (APC) による cyclinB の分解を阻害して第二分裂に必要な MPF 活性を確保する役割をもつことを解明した。この成果は Nature 誌に公表した。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

研究対象生物である分裂酵母の減数分裂時の制御機構について計画に挙げられていた研究5項目、1) 減数分裂特異的 mRNA の安定化機構、2) TOR キナーゼ経路の有性生殖制御への寄与、3) Mei2p の分子機能の特定、4) 減数分裂特異的な核ダイナミクスと減数分裂スイッチの関連、5) 減数第二分裂の制御分子機構、のうち特に1)、3)、5) については目覚しい進展が認められた。また、研究経費も適切に使用されている。総じて研究の進行は極めて順調であると見受けられ、その成果の一部が既に Nature、J. Cell. Sci.、Mol. Biol. Cell 等に公表されていることはその現れであり、投稿準備中の論文も早晚発表に漕ぎ着けられるであろう。以上、非常に順調かつ成果に富む進捗状況を高く評価するとともに、今後のさらなる発展を期待する。

1. 研究課題名：膜を介する（チャネルおよびGPCRを中心とした）情報伝達の分子機構研究

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：藤吉 好則（京都大学大学院理学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

（1）研究課題の目的及び意義

膜蛋白質を中心とする情報伝達と制御の分子機構を構造の視点から理解することを目的として、具体的には、1) 水チャネルの構造と機能、活性制御、そして高次機能の研究、2) イオンチャネルの構造と機能解析および局在化機構等による高次機能の解析、3) エンドセリン受容体B型（ET_BR）等のG蛋白質共役型受容体（GPCR）の構造と機能解析の3つの研究課題を遂行する。具体的な、3つの構造研究課題において当面の中心をなす分子は、1) については、脳での存在が確認されているアクアポリン4（AQP4）で、2) については、カルシウム濃度調節に関わるIP₃受容体で、3) については、ET_BRにリガンドET-1が結合した状態についてである。

これまで、構造研究の対象にできなかった哺乳動物などの膜蛋白質について、組み換え遺伝子の発現技術と、電子線結晶学、単粒子解析、解剖学、電子線トモグラフィー等の手法による構造解析技術と、各種光学顕微鏡法、さらには、遺伝子改変マウス技術等を駆使することによって、神経細胞を中心とする情報伝達の分子機構を解明することを目的とする。この様な研究により、神経細胞などにおける情報伝達と制御機構を分子レベルから詳細に理解できるようになることが期待され、創薬の指針となるような知見が得られる可能性がある。

（2）研究の進展状況及び成果の概要

上記、膜蛋白質を中心とする情報伝達と制御の分子機構を構造の視点から理解することを目的として、それぞれの研究課題を総合的に進めているが、特に1) 脳での存在が確認されているAQP4の昆虫細胞SF9での発現系を確立し、2次元結晶の作製に成功した。この結晶は、2枚の膜が重なった2次元結晶であり、その2枚の膜が結晶学的には、ずれた位置で相互作用するものも含むという構造解析が非常に困難な結晶であった。カーボンサンドウィッチ法を開発する（*J. Struct. Biol.* **146**, 325 (2004)に発表）と共に、独自に開発した極低温電子顕微鏡を駆使することによって、その構造解析に成功した。この結果、AQP4分子がアストログリア細胞のエンドフィートに結晶状の構造体を形成している機構とその大きさを制御する分子機構が明らかになった。さらに興味深いことに、浸透圧や温度、栄養のセンシングをしていることが知られている視床下部にみられるグリア層において、AQP4分子がこれらの細胞を接着している構造が明らかになった。AQP4は水チャネルでありながら、細胞接着活性を有することが発見された。2) については、IP₃受容体のCa²⁺結合状態と非結合状態の両方の構造を氷包埋の単粒子解析法で解析し、驚くべき大きな構造変化があることが解明された。3) については、ET_BRを昆虫細胞SF+を用いて発現精製する系を確立して、特にリガンドET-1が結合した状態の結晶化を目指して研究を進めている。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

極低温電子顕微鏡装置を使用することにより、細胞膜に組み込まれた蛋白の構造解析が水チャネル、イオンチャネル、GPCRを中心に順調に展開している。特にアクアポリン4については、遺伝子の発現系と精製系を確立し、構造解析が測頂調に進行している。遺伝子改変マウスの作成により、機能解析についても研究が進行中である。IP₃受容体の構造解析も大きな進展を見せ、カルシウム結合状態での新しいモデルが提唱された。これらの成果はいずれも世界の最先端を走るものであり、高く評価される。研究組織の運営は効率的かつ有機的であり、協力的体制が充実しているため、さらなる発展が期待できる。研究費は効率的に使用されており、研究成果に結びついている。

1. 研究課題名：癌遺伝子による足場非依存性増殖能獲得のメカニズム
2. 研究期間：平成16年度～平成20年度
3. 研究代表者：花房 秀三郎（財）大阪バイオサイエンス研究所花房特別研究室・研究員

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

繊維芽細胞や上皮細胞などの付着細胞が、細胞外基質（足場）に接着しなくても生存し増殖できるようになることを、足場非依存性増殖能の獲得と呼ぶ。この能力は、がん細胞が持つ一般的な特質として古くから知られ、正常細胞とがん細胞とを区別する指標としても広く用いられてきた。さらにはがんの浸潤、転移にも深く関与しており、その分子機構の解明は極めて重要と考えられる。正常な付着細胞においては、増殖因子その他の因子の刺激と、インテグリンを介した細胞外基質への接着による刺激の両方が揃って初めて増殖シグナルならびに生存シグナルが伝達され、最終的に細胞周期が回って増殖が起こる。それに対して、がん細胞では、このシグナル伝達のいずれかの段階がバイパスされるか変化するために足場非依存的に増殖できるようになっているものと考えられているが、その詳細なメカニズムについては不明な点が多く残されている。本研究では、Crk、Src、Rasなどの癌遺伝子が、どのようにして足場非依存性増殖を引き起こすのかを明らかにすることによって、この古くから知られる癌細胞の特性の裏に潜む共通の基本的な分子メカニズムの解明を目指す。

この足場非依存性増殖の分子機構の解明は、がんの発症過程を理解する上で重大な意味を持っているだけでなく、このシグナル伝達メカニズムの実体が解明され、それを制御する方法が開発されれば、新たな癌の予防、治療法にもつながる大きな可能性を秘めている。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

Crkによる足場非依存性増殖誘導の分子メカニズムの解析

Crkのエフェクター分子のノックアウトマウスを用いた実験などから以下のことを明らかにした。

- *Crk 過剰発現による足場依存性増殖の誘導にはFAK と p130^{Cas}が必要である。
 - *Crk の過剰発現は p130^{Cas} を介して FAK の恒常的な活性化を誘導する。
 - *Crk 過剰発現による FAK の恒常的な活性化と足場依存性増殖誘導は、p130^{Cas} の Crk 及び FAK 結合領域に依存する。
- また、RNA 干渉(RNAi)を用いた実験から、c-Crk がインテグリン刺激による FAK の活性化を制御し、細胞の接着、伸展、運動を制御する事を明らかにした。

癌遺伝子による足場非依存性増殖誘導の動物種間による違いの解析

ヒト繊維芽細胞が示す Ras による足場非依存性増殖誘導に対する抵抗性のメカニズムをラット繊維芽細胞との比較によって解析し、以下のことを明らかにした。

- *ラットの細胞では Ras によってアクチン細胞骨格系の崩壊による強い形態変化が観察されたのに対して、ヒトの細胞はこれらの変化に対して非常に強い抵抗性を示す
- *ラットの細胞では、活性型 Ras によって Fra1 の発現が強く誘導されるのに対して、ヒトの細胞では、わずかな発現誘導しか起こらなかった。さらに、Fra-1 を強制発現させることによって、ヒトの細胞でも足場非依存性増殖が誘導されることが分かり、この転写因子の発現抑制がヒト細胞が示す活性化型 Ras による癌化に対する抵抗性の原因の一つである事が分かった。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

本研究は細胞のがん化における足場非依存性増殖能の獲得メカニズムを解明するべく、アダプター分子 CrkII や Ras などによる細胞応答の分子機構を解析することを目的として推進されている。研究代表者が大阪バイオサイエンス研究所所長を退任したことに伴い、彩都バイオインキュベータに同研究所特別研究室を新たに構えたが、それまでの研究グループを維持・発展させながら研究を継続しており、研究は極めて順調に進展している。CrkII については、インテグリンシグナルの下流におけるその重要性についての新しい知見を得ており、細胞外基質への接着による細胞刺激と足場非依存性能の獲得を繋ぐ CrkII の役割が鮮明になりつつある。一方、ヒトと齧歯類細胞における足場非依存性増殖能獲得の違いについても、ヒト繊維芽細胞における Ras による足場非依存性増殖誘導の抵抗性のメカニズムの解析が順調に進んでいる。本研究はヒト細胞のがん化の仕組みに真っ正面から取り組んでいる研究であり、新しいがん治療法への展開を含め、今後の進展が大いに期待される。なお、設備備品等も予定どおり購入され、研究費は有効に使用されている。

1. 研究課題名：造血幹細胞ニッチと細胞分裂制御
2. 研究期間：平成16年度～平成20年度
3. 研究代表者：須田 年生（慶應義塾大学医学部・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

更新する組織の発生・維持には自己複製能と多分化能を有する幹細胞が存在する。しかし、幹細胞が幹細胞を生むという自己複製能は概念的であり、その実体あるいは分子基盤は不明のままである。そこで、我々は、幹細胞を「高い増殖能を有しながら分裂を止めている状態の細胞」と定義することにより、造血幹細胞の環境(ニッチ)分子を明らかにすると同時に、幹細胞の細胞周期・分裂制御機構を解析する。また、幹細胞は、予め幹細胞として運命づけられているというより、周辺の細胞や環境分子によって、その動態が影響を受けると考えられる。ニッチは、生態学的適所を意味し、本研究では、先ず幹細胞のニッチとは何かを明らかにする。次に幹細胞の特徴的な細胞周期制御機構であるG0と呼ばれる静止期の本体、生体内の刺激により細胞周期に入る機構、分裂した娘細胞のひとつは幹細胞、他のひとつは分化する前駆細胞にと不均等分裂をする機構を解明し、幹細胞の動態を明らかにする。本研究により、ニッチ因子による幹細胞の動態制御が可能になれば、より有効な骨髄移植、幹細胞を守る抗がん剤治療などの道を拓くことができる。また、本研究はがん幹細胞の概念、がんの動態、その治療に貢献すると考える。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

幹細胞は、自己複製能と多分化能を有する細胞であり、組織の形成/維持には、幹細胞・前駆細胞/成熟細胞からなる幹細胞システムが存在する。この幹細胞は、予め幹細胞として運命づけられているというより、周辺の細胞や環境分子(ニッチ)によって、その動態が影響されると考えられる。ニッチは、生態学的適所を意味し、本研究では、最も解析の進んだ造血系において、幹細胞機能を変異マウスを用いて個体レベルで検討し、その分子機構を細胞レベルで解析する。

2004年、我々は、造血幹細胞は、骨芽細胞に接着して静止期にあること、その制御に、アンジオポエチン・TIE2のシグナルが関与することを明らかにした。また、細胞周期制御遺伝子ATM遺伝子の破壊マウスにおいて、活性酸素が蓄積し幹細胞機能が消失すること、また、これらの異常が、抗酸化剤投与によって回復することを示した。

今後、静止期幹細胞と分裂する幹細胞をFACSで分離し、遺伝子発現あるいは代謝の違いを検討し、低酸素性ニッチにあると考えられる静止期幹細胞がいかにか未分化性を維持しているかを明らかにする。本研究により、定常的に細胞が更新する造血において、幹細胞はどのように維持され、動員されるのか、いわゆる「幹細胞の使われ方」を理解し、組織構築あるいは再生の原則を明らかにする。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

造血幹細胞ニッチの分子基盤ならびに造血幹細胞におけるATM機能について優れた研究が推進されている。特に、ATMの機能解明に関しては、ATMが細胞内レドックス制御に関与し、活性酸素産生を抑制することにより幹細胞の自己複製能を維持していることが明らかとなった。また、活性酸素種によるp38 MAPKの活性化も幹細胞特異的に認められ、抗酸化系が幹細胞の未分化性維持に重要であることが示唆された。造血幹細胞ニッチにおいては、Ang-1が造血幹細胞表面のTie2受容体を介して造血幹細胞の骨芽細胞への接着を制御し、この相互作用は造血幹細胞の増殖停止にも関わることを見出した。研究組織は研究者間の連携が大変良好であり、造血幹細胞研究の新しいシーズ探索、例えば、生殖幹細胞研究から同定された遺伝子の機能を生殖幹細胞と並行して造血幹細胞でも解析するなど、多彩な研究が効果的に進められている。本研究課題は、当初の研究目的に沿って着実に進展しており、今後、幹細胞ニッチ・細胞周期制御機構の解明に向けてさらなる発展を期待したい。

1. 研究課題名：一分子生理学による生体分子機械の動作機構の解明

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：木下 一彦（早稲田大学理工学部・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

たんぱく質ないし RNA でできた「分子機械」が働く原理を解明するため、1個1個の分子が機能している様子を現場で連続観察し、さらに分子に操作を加えてそれに対する応答を調べるのが、一分子生理学である。本研究は、光学顕微鏡下の一分子生理学を駆使して、分子機械の動作原理の根元的理解をめざす。具体的には、可逆な回転分子モーターである F_1 -ATPase や、リニア一分子モーターであるミオシンなどの、ATP 駆動の分子機械、および ATP 合成酵素の F_0 部分などプロトンないしイオン流駆動の分子機械の、動作原理の解明を主眼とする。個別の分子機械の動作機構もさることながら、多種多様な分子機械の研究の嚆矢となり見本・参考となるような、一般原理の提出をめざす。

本研究ではとくに、必ずしも複雑な装置に頼ることなく、「一目で分かる」観察結果に基づき、生体分子機械の動作原理を分かりやすく示すことを目標とする。プラスチックビーズなど、分子機械に比べて巨大な目印を使い、分子機械の動き・構造変化を直接可視化する。巨大目印は磁石や光による分子機械の操作や、分子機械の出す力の測定にも用いる。必要に応じて蛍光性 ATP などの蛍光色素一分子イメージングも加えて、分子機械の動作原理を探る。

巨大目印を用いた一分子生理学は、思いつくのは簡単だが、実現は試行錯誤の連続で、失敗に終わるのが大部分である。しかし、うまくいけば大きな実を結び、他分野にもインパクトを与える。新しい道を切り開き、一分子生理学をリードしていきたい。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本研究は、始まってほぼ1年が経過したところであり、当初計画通り、まずは新しい実験系の開発に、試行錯誤で取り組んでいる。具体的には、(1) ATP 合成酵素の F_0 部分（プロトン流駆動の回転モーターと目される）の回転の証明と回転機構の解明、(2) 2本足のリニアモーターミオシンの脚の動きを直視し、「歩行」機構を解明する、(3) ATP 合成酵素の F_1 部分（ATP 駆動の回転モーター）の強制逆回転による ATP 合成機構の解明、を目指している。

(2) の歩行機構に関しては、ミオシンの脚部にミクロンサイズの巨大な棒を結合させ、光学顕微鏡下で脚の動きを連続観察できるようになった。一見するとほんとうに「歩いて」いるような、前後への角度変化が見えつつある。(1) では、ATP 合成酵素をまるごと膜中に再構成し、ATP 駆動 (F_1 による) のステップ状回転が見られるようになった。膜の両側にプロトンの化学ポテンシャル差を形成することにより、 F_0 を駆動してこの回転を逆行させる予定で、あと一步の所まで来ている。(3) の F_1 の逆回転による ATP 合成は、定性的な証明にはすでに成功しており、機構解明のために定量測定ができる系の開発を目指している。

従来から研究を続けてきた F_1 モーターの ATP 駆動の回転の仕組みに関しては、我々の手で最終的な理解に到達するのが責任と考え、蛍光色素1分子イメージングも駆使して、活性部位における化学反応と回転の関係を確立しつつある。予想しなかった結果も出つつあり、これまで考えていた回転機構ではすまないかもしれない。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

ATP 合成酵素をまるごと膜中に再構成し、ATP 駆動 (F_1 による) のステップ状回転が見られるようになった。膜の両側にプロトンの化学ポテンシャル差を形成することにより、 F_0 を駆動してこの回転を逆行させることができれば、化学ポテンシャルによる ATP の合成機構が分子レベルで明らかになることになる。これは極めて重要な成果になるであろう。ミオシンの脚部に微細管を結合させ、光学顕微鏡下で脚の動きを連続観察できるようになった。近い将来、ミオシンがどのようなメカニズムでアクチン線維上を移動するのかが明らかになる可能性が高い。ミオシンの歩行運動の可視化の成功は世界的に見ても画期的な成果といえる。 F_1 の逆回転による ATP 合成の定量的な測定系の開発も順調に進展している。研究組織は効率よく考えられており、周囲の研究室や研究機関とも有機的な連携が行われている。購入された設備備品は研究目的に合わせて有効に活用されている。