

拠点構想の概要

拠点名： ナノ生命科学研究所 (NanoLSI)

ホスト機関： 国立大学法人金沢大学

全体責任者 (ホスト機関の長)： 山崎 光悦 金沢大学長

拠点長： 福間 剛士 金沢大学 教授

事務部門長： 福森 義宏 金沢大学 特任教授

1) 形成拠点の全体像

ナノ生命科学研究所 (以下、本拠点) は、安藤によって開発された高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM)、福間によって開発された液中周波数変調AFM及び3D-AFM、Korchevによって開発された多機能走査型イオンコンダクタンス顕微鏡 (SICM) など、世界トップクラスのバイオ走査型プローブ顕微鏡 (SPM) 技術でよく知られている。さらに、生細胞の表面及び内部の構造、動態及び化学的／機械的物性分布をイメージングするための新しいナノプローブ技術の開発を進めている。これらの技術を使って様々なナノスケールの生命現象を観察し、それらの根本的なメカニズムを理解するために、多くの生命科学研究者が様々な国から本拠点を訪れている。このように、本拠点は世界で最も影響力のあるBio-SPM共同研究の中心地の一つとして認識されている。さらに本拠点は、Bio-SPMの研究者のみならず、生命科学、超分子化学、数理計算科学の分野で世界トップレベルの研究者を擁している。これらの4つの分野間の融合研究は、我々の研究所のもう一つの特徴である。生命科学研究者は、細胞生物学 (NPC、エクソソームなど)、薬学 (薬物代謝) 及びがんの発生と悪性化についてそれぞれの専門知識を有しており、様々な生命科学分野で新しい応用を開拓することができる。一方、我々は超分子化学に関する知識を活用して分子センサーを合成し、それらをナノプローブに組み込んで生細胞周辺の標的分子の分布を可視化する技術の開発にも取り組んでいる。さらに、得られたSPMデータから生命現象のメカニズムを理解するために、計算科学の専門知識も活用している。これらの研究活動を通じて、我々は新しい研究分野「ナノプローブ生命科学」を開拓している。

2) 研究内容

1. 新たなナノプローブ技術の開発

蛍光顕微鏡や電子顕微鏡などの主要なバイオイメージング技術と比較して、Bio-SPMには、分子スケールまたは10 nm以下の分解能でのイメージングや定量的なナノ力学計測ができるという特長がある。ただし、前者は固体基板上に再構築された*in-vitro*系でのみ可能であり、後者は細胞内構造の解析に適用できない問題がある。従って、生細胞の表面及び内部のナノ動態の大部分にはアクセスできない。このプロジェクトでは、生細胞の表面及び内部におけるナノ構造・動態、化学的・機械的物性分布を可視化するための新しいナノプローブ技術を開発し、この限界を克服する。主要なプロジェクトとして、(1) 細胞内イメージングのための2D/3Dナノ内視鏡AFM、(2) 分子スケール細胞表面観察のためのHS-SICM/AFM、(3) 生細胞の内外の物質／物性分布計測のためのSICM、(4) センシングとマニピュレーションのための分子センサーとナノデバイス、(5) Bio-SPMデータを解釈するためのモデリング、シミュレーション及びAI解析技術などの開発がある。これらの取り組みを通じて、Bio-SPM計測分野における*in-vitro*から*in-vivo*へのパラダイムシフトを目指している。一方、HS-AFM、3D-AFM、SICMなどのすでに世界トップクラスの性能を誇るBio-SPM技術をさらに発展させる技術開発にも継続的に取り組んでいる。たとえば、HS-AFMの観察速度を10 fpsから100 fpsに向上させ、より高速なタンパク質動態の可視化を実現する。このように、我々はこれまで誰も見たことのないナノスケールの生命現象を可視化するための新しいナノプローブ技術を創出し続ける。

2. 細胞の基本機能とそれらのがん特異的異常性の理解

これまで、Bio-SPMの応用は主に生物物理学の研究に限定されてきた。このプロジェクトでは、この応用範囲を分子細胞生物学及び医学に拡大し、「ナノプローブ生命科学」分野の拡大を目指す。この目的のため、我々は様々な生命科学分野において、大きなインパクトを与えるBio-SPM研究成果を目指す。過去5年間、本拠点の生命科学分野のPIは、新たに開発された生細胞観察技術の応用課題を幅広く探索し、今後重点的に取り組むべき課題を策定した。例えば、(1) 核膜孔複合体を介した細胞内輸送と感染メカニズムとの相関、(2) がん細胞特異的応答を誘導するエクソソームを介した細胞間コミュニケーションとそのナノスケールメカニズム、(3) 独自に設計したアプタマーを使用した抗がん剤による細胞動態の変化、(4) がんの進展によって変化する細胞表面構造と力学物性の動的変化、(5) 生細胞周囲の代謝物の分布とそれががん特異的代謝現象との相関、(6) 単一細胞レベルでのがん診断のための機械学習分類及び(7) 生細胞表面での成長因子受容体の動態とそれががん悪性化との相関などが挙げられる。

3. 「ナノプローブ生命科学」分野の確立

本拠点は、ナノプローブ生命科学に関する国際的共同研究を推進するために、世界を牽引する役割を果たす。これまでに、Bio-SPM夏の学校、Bio-SPM技術共同研究、NanoLSI Visiting Fellows Program、の3つのプログラムを設置した。これらのプログラムを通じ、海外から訪問する研究者と数多くの共同研究を行い、様々な生命現象のナノスケールメカニズムを明らかにする。このように、本拠点は「ナノプローブ生命科学」分野の確立において中心的な役割を果たしていく。

3) 融合研究

本拠点は、世界トップクラスのBio-SPMと超分子化学技術を融合させて、ナノ内視鏡をはじめとする革新的なナノプローブ技術を創出する。独自のナノプローブ技術と計算解析技術により、我々は細胞の基本機能のナノスケールのメカニズムとそのがん特異的異常性の理解を目指す。このように、新たな研究領域、「ナノプローブ生命科学」を確立するために、本拠点が有する専門知識、つまりナノ計測学、超分子化学、計算科学を生命科学と組み合わせしていく。そのため、T (Transdisciplinary) -ミーティング、ランチョンミーティング (ウェビナー)、コロキウムなど、さまざまな手段を講じていく。こうしたトップダウン及びボトムアップの施策により研究提案を促進し、融合研究推進グラントによって研究スタートアップを支援する。

4) 国際的研究環境

本拠点は5名以上の外国人PIと2つの海外拠点を維持し、国内PI及び本拠点の他の研究者との共同研究を強化することにより、海外PIの研究活動をより活発化させる。海外からのポストドク研究員の採用や海外研究者向けアウトリーチプログラムにも重点を置く。60台以上のBio-SPMと6台のEMの配置と、海外からの訪問研究者向けのオープンファシリティ体制を維持する。経験豊富で多言語使用可能な技術職員の配置も維持する。本拠点は、海外からの若手研究者に対し、スタートアップ経費、基盤研究費、融合研究推進グラントなど、重層的な経済支援を提供する。また、科学研究費補助金やその他の外部研究資金を獲得するためにURAが支援を行う。さらに、雇用契約条件と日本の税制の詳細な説明、住民登録時の随行、住居の探索、不動産業者との契約締結時の通訳等幅広い行政・生計支援を英語で行うほか、海外からの研究者の家族のための支援も行う。NanoLSIシンポジウム、NanoLSI-iCeMS合同シンポジウムなど国際研究集会を毎年数回開催する。

5) 拠点運営

本拠点は、金沢大学内の独立部局として、金沢大学学則に規定されている。この学則改正により、人員配置、予算執行及び本拠点の代表権に関し、拠点長の裁量権が裏付けされている。拠点長は、特に融合研究の発展・展開を主導する。事務部門長は、拠点長の拠点運営のビジョンを具現化するために協力・尽力する。国際的競争力ある給与水準を確保するため、業績評価連動型年俸制度を継続的に適用する。また、優秀な研究者が研究に専念できるよう設けられたリサーチプロフェッサー制度を、本拠点の専任研究者に継続して適用し、本拠点以外の管理業務を免除する。これにより、拠点研究者が自身の研究に最大限、集中できる環境を維持する。女性研究者の採用については、PIレベル、助教・准教授レベル共に、一層の努力を払う。また、次世代研究者の育成のため、本拠点の専任研究者27名全員が、大学院新学術創成研究科ナノ生命科学専攻において教育に従事する。さらにPI及びJr. PIは、可能な限りさまざまな部局の大学院または学士課程において講義を行い、同研究科ナノ生命科学専攻への進学を後押しする。加えて、金沢大学の自己資金によりナノ生命科学専攻の大学院生に奨学金を支給するほか、金沢大学が採択を受けた日本政府によるプログラムの奨学金には、ナノ生命科学専攻の大学院生を優先する。金沢大学は、コミットメントを遵守し、既存の組織を積極的に再評価し、システム改革を展開していく。また、コミットメントで公約した、テニュア・テニュアトラック研究者22名の配置は完了しており、今後も継続される。

拠点構想

拠点構想

拠点名：ナノ生命科学研究所 (NanoLSI)

ホスト機関：国立大学法人金沢大学

全体責任者 (ホスト機関の長)：山崎 光悦 金沢大学長

拠点長：福間 剛士 金沢大学 教授

事務部門長：福森 義宏 金沢大学 特任教授

1) 形成拠点の全体像

WPI 拠点としてのミッションステートメント及び拠点のアイデンティティを、明確かつ簡潔に記載。

1. ミッションステートメント

世界トップクラスのバイオ走査型プローブ顕微鏡 (SPM) と超分子化学技術を組み合わせ、「ナノ内視鏡技術」を開発し、これによって、細胞表面あるいは細胞内のタンパク質及び核酸のナノ動態を直接イメージング、解析、操作することを可能とする。さらに、これらの技術とマルチスケールシミュレーション技術を補完的に使用し、正常細胞とがん細胞を比較することにより、さまざまな分子及び細胞の動態を解明していく。開発された技術及びこのプロセスを通じて得られる知見に基づき、新たな学問分野「ナノプローブ生命科学」を確立し、発生・疾病・老化を含むさまざまな生命現象を根本から理解し、制御することを目的とする。

2. 拠点の独自性

ナノ生命科学研究所 (以下、本拠点) の最も顕著な特徴は、分子及び細胞の動態のナノスケールライブイメージングのための世界トップクラスのBio-SPM技術であり、他のバイオイメージング技術に比べて独特の利点を有する。例えば、電子顕微鏡は、真空中のタンパク質の静的な超微細構造をイメージングできるが、溶液中のタンパク質の動態を直接イメージングすることはできない。蛍光顕微鏡によるライブイメージングでは、蛍光標識分子の位置を可視化できるが、タンパク質構造の動的変化や非標識分子の位置を直接イメージングすることはできない。これらの制限を克服するため、安藤は高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) を開発し、溶液中の非標識タンパク質分子の動的構造変化を直接イメージングすることを可能にした (PNAS 2001、引用数785)。さらに、福間は液体環境周波数変調AFM (RSI 2005、引用数313) を開発し、溶液中でも真の原子分解能イメージングを実現した。この技術に基づき、福間は三次元AFM (3D-AFM) (PRL 2010、引用数302) も開発し、ナノメートル以下の解像度で水と分子鎖の三次元分布の可視化を可能にした。これらの成果をもとに、安藤、福間及びそのグループメンバーがBio-SPM研究分野の進歩を牽引してきた。これにより、我々は世界最高の研究者を集め、溶液中の分子や細胞のナノ動態を可視化するための新たなBio-SPM技術の創成を目的とした卓越した研究拠点を立ち上げたと確信している。

我々のミッションを達成するため、本拠点は、生命科学、超分子化学、数理計算科学の豊富な経験を持つ多くの国際的にトップクラスの研究者を惹きつけてきた。がん研究を専門とする日本で唯一の共同利用・共同研究拠点である金沢大学がん進展制御研究所は、がん幹細胞、腫瘍微小環境、分子標的療法の研究において優れた成果を上げてきており、例えば白血病幹細胞の調節に関する非常に重要な分子の同定などがある (平尾ほか、Nature 2010、引用数 454)。また、金沢大学は、新しいピラー[n]アレーンの開発など、超分子化学の進歩で世界的な注目を集めている (生越ほか、JACS 2008、引用数 1325)。加えて、液体中での AFM シミュレーションで多大な実績を持つ世界でも数少ない研究グループの1つである Aalto 大学の Adam Foster のグループ、細胞の運動性に関する複雑なシステムのシミュレーションで特に大きな実績のあるポツダム大学の Carsten Beta のグループなど、一流大学の優れた研究者と連携している。これらの研究者の貢献は、ナノスケールの実験結果に基づく、生命現象の深い理解の構築にきわめて意義深いものである。

我々の最大かつ明確な強みは、本拠点のミッションを遂行するために必要となる核心的な分野 (ナノ計測学、生命科学、超分子化学、数理計算科学) すべてにわたって、非常に優れた研究者を数多く抱えており、彼らが卓越した研究成果を上げていることである。また、もう1つの際立って有利な点は、主任研究者 (PI) に比較的若い研究者が含まれていることであり、これは我々が将来も「ナノプローブ生命科学」の研究分野を牽引し続けようことを意味する。

2) 研究内容

2) -1. 研究領域

研究領域の名称

研究対象として取り組む重要性（当該分野における国内外の動向、科学的及び社会的意義）について記載。

WPI 拠点として取り組むに値する理由について記載。（我が国の優位性、世界的な科学的・社会的課題としての魅力、当該学問分野の将来性）

類似の分野を対象とする国内外の既存拠点があれば列挙すること。（5 機関まで）

1. 研究領域名：ナノプローブ生命科学

生理学的環境での生体分子及び細胞の動的挙動をナノスケールの分解能で直接イメージング、解析、操作するためのナノプローブ技術を開発・活用する新たな融合研究分野「ナノプローブ生命科学」を確立する。この新しいアプローチにより、病気及び老化などの多様な生命現象の根底にあるメカニズムの基本的な理解を促進する。

2. 研究分野の重要性

【日本／世界のトレンドとこの分野のカギとなる課題】

上記のミッションを達成するため、ナノ計測学、超分子化学、生命科学のコア研究分野における以下の課題に取り組む。

(1) ナノ計測学における課題：細胞の周囲及び内部での分子動態のナノスケールイメージング、解析及び操作

超解像蛍光顕微鏡法の進展により、細胞内／細胞外空間での蛍光標識分子のナノスケールイメージング動態解析が可能になった（Betzig ほか、Science、346 (2014) 439）；しかし、この手法は、標的分子の構造変化あるいは多くの非標識分子の位置の直接イメージングを可能としてはいない。さらに、蛍光標識は生体分子の機能を妨げる可能性がある。低真空あるいはガス雰囲気中で動作する走査型電子顕微鏡及び高分子膜を用いる生細胞の顕微鏡イメージングが行われ始めている

（Takaku ほか、PNAS、110 (2013) 7633）が、このアプローチは、最高解像度が数十ナノメートルであるため、詳細な分子動態を明らかにするには不十分である。さらに、電子ビームは対象分子に損傷を与える可能性がある。本拠点で安藤が開発した HS-AFM は、比較的硬い表面を持つ生きたバクテリアのアクアポリンのナノ動態を可視化するために使用されている（Yamashita ほか、JMB 422

(2012) 300）が、はるかに柔らかい真核細胞の表面の分子動態を測定することにはまだ成功して

いない。走査型イオンコンダクタンス顕微鏡（SICM）は、エンドサイトーシスをイメージングし、真核細胞表面のイオンチャネルと受容体を特定するために使用されてきている（Korchev ほか、Science、327 (2010) 1653）が、この手法の解像度は AFM の解像度よりも低く、受容体やトランスドューサーのナノ動態をイメージングするには不十分である。SICM は、ナノピペットを用いて特定の細胞内ナノ領域に物質を注入する技術及びサンプルの採集と解析など、さまざまな技術に適用されてきた（Mirkin ほか、PNAS 104 (2007) 11895）。しかし、SICM は、タンパク質の構造や機能を操作するための高度な制御性を備えた分子マシンの注入にはまだ成功していない。WPI 補助金

支援期間の前半では、分子センサーを使用して、液体中の pH 及び酸素濃度などの物理的特性分布をマッピングすることができた（Zhang ほか、Nat. Commun. 10 (2019) 5610）。しかし、この手法は代謝物のマッピングには適用できていない。これらの進展と限界が示すように、細胞表面のナノ動態の可視化は進展しているが、細胞内分子動態の直接イメージングには画期的な技術が必要である。加えて、ナノ計測学と超分子化学の学際的融合を必要とする技術の開発は、細胞内または細胞

表面への応用であるか否かにかかわらず、いまだ解決されていない課題である。

(2) 超分子化学における課題：分子センサー／マシンの配置や配向を制御し、特定のナノ構造に作用させる

超分子化学は、選択的な分子内相互作用の設計を通じて新しい分子機能を生み出すための化学分野として発展してきた。最近注目される研究として、2016 年のノーベル化学賞の対象となった分子機械に焦点が当てられている。これらのナノスケールデバイスは、外部刺激に応じて回転、相互移動、またはその他のアクションを行うことができる。例として、pH に応答して上下に動く分子エレベータ（Stoddart ほか、Science 303 (2004) 1845）及び光に応答して開閉する分子ピンセット

（Aida ほか、Nature 440 (2006) 512）がある。しかし、これらの高機能分子センサー及びマシンは、まだ実用化には至っていない。障壁の 1 つは、これらの機能性分子の位置と配向を効果的に制御して、目的のナノ構造で作動できるようにするための技術が不足していることである。SPM 技術により、ナノピペットを使用した特定のナノスケール領域への分子の輸送及びプローブチップに固定された分子のサブナノメートルスケールの位置制御などが可能になる。SPM と超分子化学の組み合わせにより、目的とする細胞内及び細胞表面のナノ構造上で、機能的な超分子を効果的に制御及び

作動するための道を開くこと期待される。

(3) 生命科学における課題：細胞機能とそれらのがん特異的異常のナノスケールレベルでの解明

がん細胞の全ゲノム配列決定における最近の進歩は、多くの種類のがんにおけるドライバーがん遺伝子の同定につながっている。ドライバー遺伝子プロダクトの機能を選択的に阻害する薬剤の発見により、がんの分子標的療法の実践と概念が確立されている。最近の医学及び薬学の進歩にもかかわらず、薬剤耐性及び転移などがんの悪性化のメカニズムはまだ十分に理解されていない。これは、ひとつには、がんの進展に關与する標識されていない細胞や分子のナノ動態を、リアルタイムにイメージングするための技術がないためである。例えば、細胞内部とその環境（pH、酸素濃度、浸透圧、アミノ酸と糖の分布など）で発生する変化を直接イメージングすることなく、薬剤耐性に至るプロセスを理解することはほぼ不可能である。がん細胞と、成長因子、炎症性サイトカイン及びエクソソームによって媒介される微小環境との間の相互作用の重要性がますます認識されているが、分子や細胞の動態を直接イメージングできなければ、その内部や表面で起こる変化を解析してがん細胞に特有の接着・移動・浸潤のメカニズムを解明することは非常に困難である。このように、ナノスケールの解像度で分子レベルの細胞動態を直接イメージング及び解析する技術は、細胞機能のメカニズムとそれらのがん特異的異常性を解明するため必須だと言える。

【科学的／社会的意義】

本拠点は、ナノ計測学、超分子化学及び生命科学における前述の課題に、これらの各分野の知識と技術を拡張し、さらにそれらを組み合わせた研究を通じて取り組むことを目指している。単にこれらの分野を進化させるだけでなく、科学の未来に大きく貢献する「ナノプローブ生命科学」という全く新しい分野の開拓に努めていく。我々の研究から生まれる知識と技術により、それらの正確な制御を可能にするさまざまな生命現象の根本的な理解への道が開かれるであろう。このような進歩は、がんをはじめとする難病の克服や平均寿命の延伸など、人類全体の健康増進につながる大きな社会的意義がある。

3. WPI拠点として取り組むに値する理由

【日本の競争力】

この研究分野における日本の競争力は、世界で最も優れたBio-SPM技術とそれらを生み出した人材を擁していることである。前述のとおり、Bio-SPMはナノ内視鏡技術を実現するための最も確実な道である。Bio-SPMの最も基本的かつ重要な性能は解像度と速度であり、本拠点の2名の日本人研究者、福岡と安藤はこれらの基本性能の継続的改良において世界をリードしてきている。システムをゼロから設計・構築した両研究者は、優れた解像度と速度のSPM技術を開発する独自の専門知識を有している。一つの研究所にそのような能力を有する研究者のチームを持つことは、非常に強い優位性と言える。

【グローバルな科学的／社会的課題としての魅力】

(1) 科学的課題としての魅力

この世界に存在するあらゆる材料の物性や現象の起源は、原子及び分子の集合体から形成されるナノスケール構造とそれらの動的挙動の観点から説明できる。したがって、ナノスケールの構造を理解して制御することにより、あらゆる種類の物理的特性及び現象を意のままに操作できるようになるであろう。これは、物理学、化学、生物学、薬学、医学などの確立された分野の境界を超え、科学の究極の目的を表すものであり、ナノテクノロジーのコアコンセプトを形成している。2000年にクリントン大統領によってナノテクノロジー研究の遂行が米国戦略のカギとなる柱であると宣言されて以来、世界中でナノテクノロジー研究開発に莫大な財政的投資と研究が行われてきた。これらの努力は、ナノスケールでの自然現象の人類による理解と制御に向けた新しい道を切り開いてきた。2000年代はじめは、主な焦点は材料とデバイスであったが、2010年代には、生物学がより大きな研究対象となった。その後、ナノサイエンスは医学や薬学などの生命科学を包含し、科学技術の境界を拡大するという人類全体の目指す最も重要な科学技術課題の1つと言える。

(2) 社会的課題としての魅力

まず、革新的なナノプローブ技術を用い、正常細胞とがん細胞の間のナノ動態の詳細な比較を行う。このことは、基本的な細胞機能のメカニズムとそれらのがん特異的異常性の基盤的な理解につながる。この目標の達成により、がんに関わるさまざまな現象を正確に制御できるようになり、この難病を克服することが可能となろう。本拠点の研究目標は、がんによる死者がおよそ3人に1人である日本にとってだけでなく、世界的にも非常に重要な社会的課題であることは明らかである。

【当該学問分野の将来性】

我々は、ナノスケールでの生命現象のイメージング、解析、操作技術を構築し、専門知識を蓄積することで、ナノプローブ生命科学の基盤の確立に努める。さらに将来的には、これらの技術と専門知識が、がんだけでなく他の生命現象についての理解と制御を深めるに違いない。したがって、我々の研究分野は、長寿命化、がん、心臓病、神経変性疾患及び肝臓病などの難病の克服など、人類の健康への多大な貢献への道を開くことができると期待される。

4. 同様の分野を対象とする国内外の研究機関

(1) 理化学研究所生命機能科学研究センター（BDR）は、ライフサイクルのすべての段階で体内にお

いて発生するイベントを研究し、生命システムを制御する生物学的機能を包括的に理解し、得られる知見を医薬と診断の開発と進歩に適用する。研究目標は本拠点と似ているが、主に光学顕微鏡を用いる点が本拠点とは大きく異なる。

(2) 名古屋大学トランスフォーメティブ生命分子研究所 (ITbM) は、新規機能性分子の創出による生命システムの可視化や制御を目標とする研究機関である。化学と生物学の融合により生命科学の課題に挑戦する点は本拠点と類似しているが、主に対象とする生命システムが動植物である点や、用いるイメージング技術が光学顕微鏡である点が本拠点とは大きく異なる。

(3) Janelia Research Campus, Howard Hughes Medical Institute (HHMI) は、バイオイメージング技術の開発と脳科学研究を中核とした基礎医学に関する研究機関である。主なイメージング技術として光学顕微鏡を用いる点が本拠点とは大きく異なる。

(4) Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences は、自然科学と医学の基礎研究を組み合わせている。我々とは対照的に、彼らは主なイメージング技術として NMR と光学顕微鏡を使用している。

(5) The Center for Nanophase Materials Sciences (CNMS) は米国のナノテクノロジー全般に関する研究機関であり、特に SPM 研究では世界的に有名である。ただし、主に材料・エネルギー分野への応用が中心であり、生命科学分野への応用にフォーカスしてはいない。

前述のとおり、生命システムの原理を解明することを目的とする研究機関は数多くあるが、いずれも主なイメージングツールは光学顕微鏡である。世界には多くのナノテクノロジー研究機関があるが、それらのうちに生命現象の理解だけに焦点を合わせている研究機関はない。我々は、世界で初めて、高度なナノプローブ技術を用いて生命システムを理解し、新しい学問分野「ナノプローブ生命科学」を創造するための研究所を設立した。

2) -2. 研究達成目標

実施期間終了時 (5 年後) の研究達成目標を一般国民にも分かり易い形で明確に記載。さらに、どのような科学技術上の世界的な課題の解決に挑戦するのか、またその実現により、将来、どのような社会的インパクトが期待できるのか、をできるだけ分かり易く記載。

上記目標を達成するための研究活動面の具体的計画、及び、関連するこれまでの実績を記載。

1. 終了目標 (今から 5 年後)

【研究目標】

我々の研究所は、5 年後の研究期間終了までに次の目標を達成する：細胞内部及び細胞表面上の分子の動的挙動の直接イメージング、解析及び操作を可能とするナノ内視鏡技術を開発する。開発するナノ内視鏡及び数理計算科学の技術を駆使し、細胞の基礎機能のメカニズムとそれらのがん特有の異常性を正しく理解する。我々は新たな研究分野、「ナノプローブ生命科学」を開拓する。

【世界的な科学/技術的課題とその社会的インパクト】

長年にわたり、分子及び細胞の動態を直接可視化することによって、病気や老化を含む多数の生命現象の根底にあるメカニズムの根本的な理解を得ることを目的として、さまざまな技術が開発されてきた：しかし、課題は残っている。これらの課題の解決により、これらの現象のメカニズムの基盤的な理解と操作/制御が可能となる。この取り組みは、難病を克服し、平均寿命を延伸することで人類の健康に貢献するため、社会にとって重大な意義を持つ。

2. 研究活動の具体的な計画及び関連するこれまでの成果

【細胞表面および内部のナノ動態の測定技術の開発】

(ナノイメージング技術の開発)

・ **HS-AFM 技術のさらなる改善**：HS-AFM の威力は、生体分子に関するイメージング研究の数の増加によって実証されている (Curr. Opin. Chem. Biol. 51 (2019) 105)。注目すべき例として、膜タンパク質の構造形態 (Nature 574 (2019) 132; Nature 575 (2019) 395)、オートファジー開始のための液状凝縮物 (Nature 578 (2020) 301) 及び天然変性タンパク質の構造動態 (Nat. Nanotechnol. 16 (2021) 181) が直接可視化されている。しかし、生物学的プロセスの大多数は、HS-AFM によってまだ可視化されていない。したがって、HS-AFM 技術をより広い範囲の生命現象に適用するためには、HS-AFM 技術のさらなる改善が必要である。本拠点設立後、HS-AFM のスキャン性能の改善のため、HS-AFM のデバイス (カンチレバー (図 1a)、光ビーム偏向システム、振幅検出器 (Appl. Phys. Lett. 119 (2021) 181602 ; 特許出願番号 (PAN) : 2021-121704) 及び Z スキャナー (Rev. Sci. Instrum. 93 (2022) 013701; PAN: 2019-120245)) を改良した。特に、X 軸の後方スキャンを省く only-trace-imaging mode が発明され (図 1b, Rev. Sci. Instrum. 92 (2021) 033705; PAN: 2020-199938)、HS-AFM の速度性能が約 2.5 倍向上した。開発したデバイスの組み合わせにより、HS-AFM イメージングを以前の約 10 倍の速さで実行できる。HS-AFM のスキャン性能を継続的に改善したため、これまでアクセスできなかった移動性の高い生体分子 (すなわち、アクチン、微小管結合タンパク質、膜タンパク質、DNA 及び RNA 結合タンパク質、単離され

たオルガネラ、生細胞上のタンパク質)を捕まえるために、このより高速な HS-AFM を応用する予定である。さらに、HS-AFM の機能を拡張するために、以下のデバイスを開発してきている：(1) 生体膜の湾曲を模倣し、その上に配置されたタンパク質に機械的ストレスを誘発する、制御された凹／凸形状の AFM 基板 (図 1c, Front. Immunol. 11 (2020) 520; 発行済み特許: JP677310)、(2) HS-AFM イメージング中に標的物体を操作できるナノマニピュレーターを備えた HS-AFM (PAN: 2019-149584)、(3) 膜チャネルタンパク質のコンフォメーション変化と電気生理学的特性を同時に記録可能とするパッチクランプ法を用いる HS-AFM (PAN: 2019-153689)。これらの技術の改良を継続し、それらを膜結合タンパク質、細胞骨格タンパク質及び膜チャネルタンパク質に適用し、これらの分子の機能メカニズムへのさらなる洞察を深める所存である。

・細胞表面のナノ動態の測定：細胞膜には、受容体及びチャネルタンパク質などのさまざまなタンパク質が存在し、細胞内／外シグナリングと物質輸送を可能とし、がんの発生と進行に密接に関連していることが多い。しかし、従来の手法では、ナノレベルにおいて、生細胞表面のタンパク質動態の満足のいく可視化を行うことは不可能である。この制限を克服するために、生細胞表面の分子スケールのナノ動態を可視化するための AFM 及び SICM 技術を開発している。

SICM は、電解液中にある試料の表面形状、表面電荷密度、粘弾性といった物理的特性を計測する技術である。探針と試料とが直接接触せずに計測できるため、壊れやすい細胞の測定には有利であるものの、SICM の時空間分解能は、生命科学研究で望まれるレベルに未だに達していない。この問題の解決のため、我々は SICM の時空間分解能を継続的に改善し、世界中で開発されている SICM 装置の中で最高性能を達成した (Rev. Sci. Instrum. 2019)。また我々は、1 nm 以下の分解能で SICM 探針の先端形状を測定する方法を確立 (図 2a, Anal. Chem. 2020) するとともに、SICM による生細胞の弾性率マッ

ピング計測手法を開発した。これらにより、生きているがん細胞の表面形状と機械的特性の動的変化を同時に可視化することが可能となり (図 2b)、ドライバー遺伝子に依存的ながん細胞の機械的特性の変化を明らかにした (図 2c, Biomaterials 2022)。今後の5年間で、SICM の時空間分解能をさらに向上させ、SICM の適応範囲をサブシングルセルから多細胞レベルまで拡張し、細胞間相互作用と調べ、その評価を行っていく。そのために、SICM 探針先端をさらに先鋭化する手法や、超低ノイズ広帯域電流増幅器を開発している。加えて、SICM 探針からの過渡的な信号応答に対して、機械学習を利用したノイズ除去技術を用いて、従来手法の限界を超える信号雑音比を得る計画である。これらの開発を組み合わせることにより、様々な細胞プロセスに関係した細胞表面の機械的及び電気的特性などの物理的特性の変化をナノ解像度で捉える研究を展開していく。

AFM は、nm 以下の解像度でインタクトなサンプルの観察を可能とするが、100 nm 以下の解像度で生きている動物細胞の表面を観察したという報告はない。これは、細胞表面が非常に柔らかく、AFM 観察時に揺動しやすいためである。この問題を克服するため、厚さ 100-200 nm、直径 1-5 μm の穴を持つマイクロ多孔窒化ケイ素薄膜 (MPM) を用いた細胞表面 AFM イメージングの新たな方法を開発した。この方法では、MPM 上で細胞を培養し、穴を通して細胞下部の表面をイメージングする。穴の周辺の細胞膜は MPM によって支えられているため、細胞膜の揺動が抑制される。その結果、生きている結腸がん細胞表面での直径 10 nm 未満の構造体のイメージングに成功した。さらに、AFM イメージ内の特定の分子を認識するために、誘導放出抑制 (STED) 顕微鏡法を用いて得られたイメージに AFM イメージを重ね合わせ、STED イメージで観察された E-カドヘリン分子の局在が、AFM イメージで観察された細胞表面の突起構造に対応していることを確認した。今後5年間、さまざまな力検出スキーム

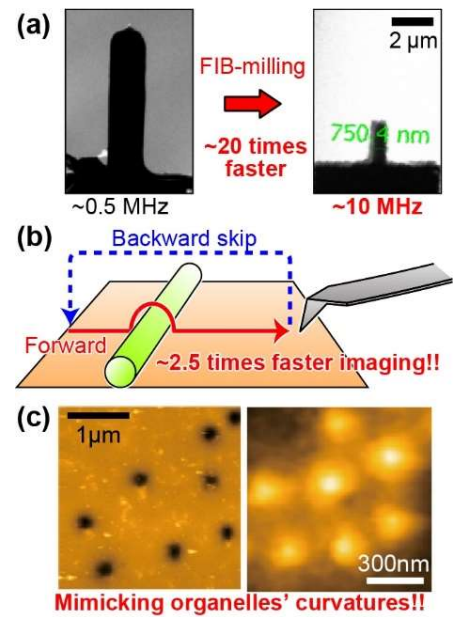


図 1 : (a) FIBによって作成された超小型カンチレバー。(b) Only-trace-imaging モード。(c) 凹面／凸面基板。

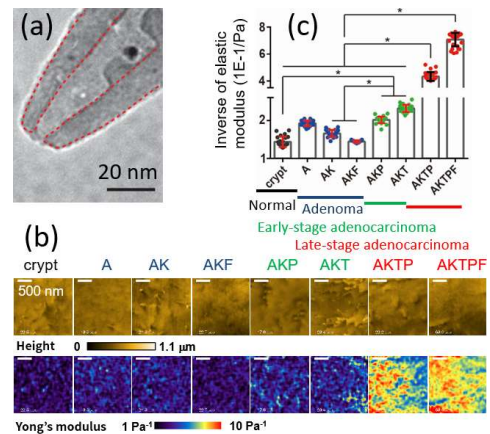


図 2 : (a) 高解像度SICMプローブ。(b) さまざまながんドライバー遺伝子を持つがん細胞の表面形状と弾性率のマッ。(c) 測定された細胞の局所弾性率の平均。

を開拓し、さまざまな AFM の応答速度を向上させることにより、時空間分解能を向上させていく。また、AFM によって特定の分子を認識する方法を開拓することを目指す。可能な候補として、AFM で認識できる構造でのラベリング及び分子センサーでチップを機能化することなどがある。このように開発される手法を応用し、抗がん剤耐性ととの相関を理解するため、生細胞表面での MET 受容体のクラスター化挙動を可視化する予定である。

・細胞内ナノ動態の可視化 (ナノ内視鏡観察) : 核・ミトコンドリアなどのオルガネラの表面や内部におけるタンパク質・核酸の挙動は、シグナル伝達・輸送や様々な生理学的プロセスにおいて重要な役割を果たす。これらの現象をナノレベルで直接可視化することは、従来の手法では達成することができない。この未知の領域を開拓するため、我々は福間の 3D-AFM 技術に基づいたナノ内視鏡イメージング技術を開発している。3D-AFM による水和構造測定においては、プローブが水和構造に侵入するようにしてプローブを三次元空間でスキャンし、プローブ頂点に加わる垂直方向の力を記録することにより、三次元の水の分布が可視化できる。同様に、非常に細長いプローブを用い、細胞活動に対する影響を許容可能な範囲に抑えて膜に侵入することができれば、細胞内を含む三次元空間でプローブを走査し、そこで生じるナノ動態を可視化できるはずである (図 3a)。

これまでに、長いナノプローブを作成する方法を確立し (図 3b, Sci. Rep. 2021)、細胞の全体構造 (図 3c)、アクチン繊維の三次元構成 (図 3d) 及び細胞基底面内側の編み目構造の二次元ナノ動態 (Sci. Adv. 2021) のイメージングに成功した。重要なこと

としては、長いナノプローブを用いた生細胞内イメージングが、細胞に検出可能な変化をもたらさないことを明らかにしている点である。超音波あるいは弾性応答を使用するこれまでの AFM 技術とは異なり、この方法では AFM プローブが標的的細胞内構造に直接アクセスできるため、高解像度イメージング、ナノメカニカルマッピング、分子認識など、広範囲の AFM 機能が活用できる。

今後 5 年間、長いナノプローブの設計とその作成方法を最適化し、ナノ内視鏡とさまざまな光学顕微鏡技術を組み合わせ、2D/3D 細胞内画像の解析技術を開発していく。また、我々はイメージング速度と空間分解能を向上させて分子スケールの動態を可視化し、イメージングから機械的特性測定までその機能を拡大することを目指している。同時に、がんの進行およびウイルス感染によって引き起こされる核の硬さの変化、接着斑の形成と分解、E-カドヘリンの変化によって引き起こされる細胞収縮など、種々の細胞内現象のメカニズムを研究するためにこの方法を適用することを目指している。

(ナノ内視鏡解析及び操作技術の開発)

ナノ内視鏡イメージング技術に基づき、ナノ内視鏡解析及び操作技術を開発していく。

・ナノピペットを用いた化学物質の注入とサンプリング : 化学物質を表面近傍あるいは細胞内の特定の領域に注入できれば、化学的な刺激により誘発される細胞の変化をナノイメージング技術により直接測定できる。今日まで、ナノピペットを使用して細胞内/細胞外ナノ領域に化学物質を注入し、蛍光顕微鏡で反応を調べた研究グループは非常に限られている。Korchev グループは、そのグループの 1 つである。この技術により、蛍光顕微鏡ではイメージングできないナノ動態を直接可視化できる。さらに、細胞内の特定の領域から分子及びイオンの高精度な解析を可能とするサンプリングを確立した。高橋グループは、mRNA 解析のための細胞質の局所サンプリングにすでに成功している。これらの先進的ナノピペット技術とナノイメージング技術の組み合わせにより、ナノ内視鏡解析が可能となる。

過去 5 年間で、我々はナノピペットによる化学物質注入システムを確立した。このナノピペットを基盤とする化学物質の送達または刺激についてのこれまでの応用対象は、細胞表面に限定されていた。今後 5 年間は、オルガネラ (ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体) レベルの局所刺激技術を開発し、オルガネラ間の相互作用を調べることに焦点を当てる。また、AI による細胞認識とナノピペット位置制御を利用して、細胞への長期的な化学物質の継続的な投与による細胞遊走の制御などを検討していく。また、ナノピペットによる局所的サンプリング技術を用いて、オルガネラ内の mRNA を解析するためのオルガネラ採取にも焦点を当てていく。我々は、SICM-蛍光顕微鏡ハイブリッドシステムを用いた単一オルガネラ採取法をすでに確立しており、採取したオルガネラを解析する技術を開発していく。サンプルを定量化するためのツールも、ケミカルバイオロジー的アプローチと組み合わせ活用していく。

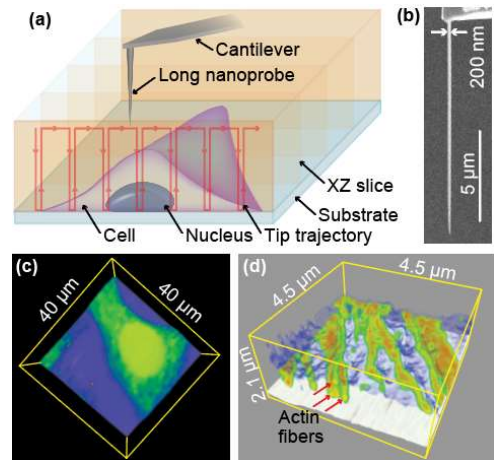


図 3 : (a) ナノ内視鏡の原理。(b) 長いナノプローブ。(c) 生きたっているHeLa細胞。(d) 生きた繊維芽しているフィibroblast細胞内部のアクチン繊維。

・**分子センサーを使用した物理的特性のナノ分布の解析**：細胞内外の pH のセンシング技術は、がん細胞の評価だけでなく、薬物の機能及び薬物送達システムにも有効である。蛍光イメージングを含む従来の技術は、これらの化学的特性を解析するために必ずしも十分とはいえない。我々は、Bio-SPM と超分子化学技術を組み合わせることによってこの問題を解決することを目指している。超分子化学の専門知識を用い、溶液中の pH に応答して構造が変化する分子センサーを開発していく。SICM 用ナノピペットの先端に分子センサーを取り付けることにより、ピペットを通過するイオン電流の変化に基づいて化学物質の濃度を検出することができる。このナノピペット技術を SICM と組み合わせることにより、プローブの先端を特定の細胞表面あるいは内部のナノ領域に正確に配置できる。

これまで、酸素、ROS、ATP 及び pH 用の新規ナノプローブバイオセンサーを SICM に組み込み、細胞内外の化学種をより高い空間・時間分解能でマッピングしてきた。例えば、ダブルバレルナノピペットの先端に、グルコースオキシダーゼとポリ-L-リシンを修飾し、pH センシングが可能なナノプローブを構築した (図 4a-b)。この SICM の距離制御及び形状イメージングが可能な pH ナノプローブにより、MCF7 細胞の形状と三次元の細胞外 pH (pHe) マッピングが可能となった。この pH ナノプローブの pH 感度は 0.01 単位を超え、応答時間は約 2 ms、空間分解能は約 50 nm であった (図 4c)。さらに、細胞内の ROS 濃度を計測するため、2 nm の半径のカーボン電極を Pt で機能化し、メラノーマ及びメラノサイトの ROS 濃度を高感度で検出することに成功した (図 4d-g) (Nat. Commun. 2019)。また、がんに関連したニコチンアミド N-メチルトランスフェラーゼ (NNMT) によって生成される 1-メチルニコチンアミド (1-MNA) を定量的に検出するための新しいバイオセンサーを開発した (Commun. Chem. 2020)。バイオセンサーの感度は、ポリマーへの導入によって改善された。さらに、ナノプローブ技術によりがん細胞の環境を調べるために、温度を測定したり、乳酸、オリゴ糖、異なる電荷を持つイオン (Fe^{2+} および Fe^{3+}) に結合できる新しいセンサー分子の開発に着手した。

今後 5 年間で、化学構造を最適化することにより、開発したセンサー分子の感度と選択性を向上させていくとともに、L-及び D-アミノ酸などのキラル分子用の選択的センサーを新たに設計し、これらをナノプローブに取り付ける。また、ナノピペットの先端にメッシュサイズを制御した高分子フィルムを固定化し、そこに多数のセンサー分子を導入することにより、感度と選択性をさらに向上させることを目指している。さらに、超分子化学的アプローチに基づき、テーラーメイドな酵素修飾ナノピペット及び化学センサー修飾ナノ電極を開発していく。例えば、Layer-by-Layer 技術を用いて、電荷を有する酵素でナノピペットを修飾する。加えて、金属-有機構造体 (MOF) を使用し、SICM ナノピペットの先端に分子レベルの膜を形成し、酵素をトラップして感度と時間分解能を向上させていく。

・**分子機械を用いたナノ操作**：SPM イメージング技術の開発が進展する一方、標的試料に対してナノスケールの局所に刺激を与えるためのツール、いわゆる「ナノ操作法」も不可欠であり、需要が高い。この目的のため、我々は、温度・電位・光照射などのさまざまな外部刺激によって操作できる分子機械を使用したシステムを採用している。具体的には、次の二通りのアプローチを用いて、これらの分子機械が細胞内または細胞外の標的となる部位に作用できるようにする。

第一は、標的タンパク質、オルガネラ、細胞と直接かつ物理的に相互作用できる分子機械を利用することである。例えば、超分子化学グループは、光照射によって構造が変化する光操作型分子機械を合成した。これらの分子機械は、細胞膜、DNA、オルガネラなどの精巧な構造を持つ細胞内要素に対して物理的摂動をもたらす。本拠点の SPM 技術と組み合わせることで、摂動に応じたこれらの要素の時空間ダイナミクスがリアルタイムで捉えられ、生物学における未開拓のメカニズムの研究が可能となる。超分子化学の研究者は、すでに光トリガー脂質 (AzoTAB) を合成しており、これは細胞膜に適用できるだけでなく、HS-AFM を用いて他の研究標的にさらに広く応用できる。加えて、SPM プローブ (SICM または AFM) の先端に分子機械を取り付けることを目指している。この場合、標的となる細胞内/細胞外部位における分子機械の配向を制御して、特定の部位にナノレベルの精度で作用させることができる。例えば、エクソソームは細胞機能を調節するために重要な役割を果たしている。華山グループは、エクソソームによる抗原提示が他の免疫細胞のそれとどのように異なる

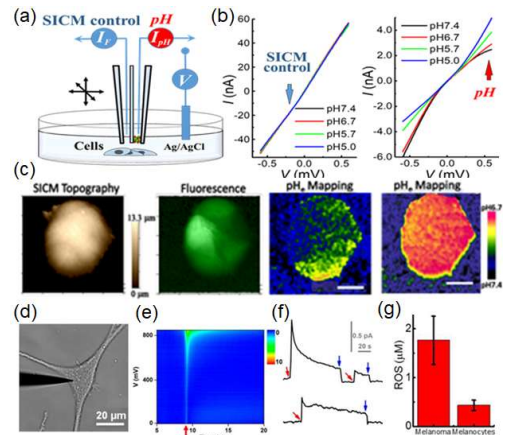


図 4：(a) SICMと細胞外pH(pHe)の同時イメージングの概略図。(b) pHナノプローブは、pHセンシングとサンプルとの距離制御が可能なる2つのバレルを有する。(c) CD44^{GFP} MCF7細胞のSICMおよび蛍光イメージングとpHeマッピング。(d) 細胞内に挿入したナノプローブの光学画像。(e) ROS計測のためのナノプローブによるメラノーマ細胞内のサイクリックボルタンメトリー。(f) ナノプローブによるメラノーマ内部(赤矢印)と外部(青矢印)のROS由来の電流計測。(g) メラノーマおよびメラノサイト内のROS濃度の違い。

かについて研究している。華山グループは、免疫細胞に由来するエクソソームあるいは免疫分子を発現するようにデザインされたエクソソームをナノピペットに固定化して、それらを細胞に局所的に作用させた際の応答を調べることにより、ナノスケールでエクソソームを介した免疫応答のメカニズムを理解しようとしている。このように、化学的に合成された分子機械に加え、生体システムに存在する「天然の」分子機械もこの概念のために使用される。

第二のアプローチでは、分子機械（特にカプセルタイプ）を使用して、ナノスケールで SPM 観察領域に近接した生物活性分子の濃度勾配を変化させる。標的タンパク質及び細胞内の標的場所に結合する小分子のナノスケール濃度勾配を創出するためのツールは、SPM イメージング研究を加速し、生物学的イベントのリアルタイム動態をナノスケールで捉えることに役立つ。これを達成するために、超分子化学研究者は、外部刺激によって内包された生物活性分子のオンデマンド放出が可能なさまざまなタイプのカプセルを合成する。今後5年間、これまでに開発したもの（JACS 130 (2008) 5022; Nature Chem. 6 (2014) 429; JACS 139 (2017) 4631）を含め、分子機械を用いたこれらの実用的で有用なツールを、生命科学における課題の解明に取り組んでいる SPM ユーザーに提供していく。

（新開発のナノプローブ技術の測定原理と生命現象の数理／計算科学的手法による理解）

・ **Bio-SPM 実験のモデリングとシミュレーション**：一般に、新開発の計測方法の精度と信頼性は、実際の応用の前に検証する必要がある。このような検証は、通常、既存の方法で得られた結果との比較及び既知の特性を持つモデルサンプルの測定によって行われる。しかし、これらのアプローチはどちらも、原子スケールまたは分子スケールの計測技術においては難しいことが多い。別の解決法として、急速に進歩している数理／計算科学に基づくシミュレーション技術がますます重要になっている。しかし、計算機で原子／分子レベルにおいて SPM 測定を再現し、その原理を検証した経験のある研究グループはほとんどない。本拠点では、さまざまな Bio-SPM 実験の原理を理解するため、モデリング、シミュレーション、AI に基づく解析といった方法を開発している。

過去5年間には、AI による自動機器操作に向けた最初のステップとして、マルチチャンネル実験データを入力データとする拡張した機械学習により、静電ポテンシャルと水和構造を予測した。加えて、分子モデリングツールを複雑な二次元材料にまで拡張した（Nature 2020）。また、チップの特性による電子構造の特徴量の依存性と、有機分子に適用する方法を調べた（Adv. Funct. Mater. 2021）。我々は、解像度の限られた AFM 画像から定量的な結果を得るため、BioAFMViewer ソフトウェアを開発した。このソフトウェアでは、タンパクの原子構造から AFM 画像をシミュレートできるだけでなく、それを実験で得られる AFM 画像に最適にフィッティングすることができる。（PLoS Comput. Biol. 2020）加えて、染色体等の生体高分子集合体の表面のダイナミックモードの AFM イメージングをシミュレートする方法を開発した（J. Phys. Chem. C 2020）。

今後5年間で、ナノ内視鏡実験の非侵襲的な最適条件を理解するため、さまざまな長いナノプローブを使用する際の細胞膜侵入のシミュレーションを実行する（Hall, Foster）。また、画像化の原理を理解するため、カーボンナノチューブからなる単純な三次元モデル構造及び染色体の 3D-AFM イメージングのシミュレーションを実行する（炭竈、福岡、Foster）。さらに、ナノプローブで細胞内繊維を直接押し込んで得た力の距離依存性曲線から、それにかかる張力を推定する接触力学モデルを開発する（奥田）。

・ **生命現象を理解する**：計測技術にかかわらず、我々はプローブと試料との相互作用から試料の構造と特性の情報を取得する。従って、プローブの性質と相互作用を十分に理解しなければ、原子レベルの解像度の明瞭な AFM 画像であっても、試料の構造を完全には理解できない可能性がある。シミュレーションと AI に基づく解析技術は、測定データと実空間モデルの間のギャップを埋めるのに役立つ。本拠点では、Bio-SPM データから生命現象のナノスケールメカニズムを理解するための解析方法を開発している。

過去5年間、ミオシン V 分子モーターの ATP 非存在下でのウォーキングについての先駆的でインパクト的な HS-AFM 実験について、構造ダイナミクスとエネルギー論の観点から説明するため、数理モデリングとシミュレーションを行った。その結果、ATP によるケモメカニカル運動を重視する古典的モデルの再検討が必要であることを明らかにした。また、統計力学に基づいた HS-AFM 動画の解析方法を開発し、サソリ毒素の K⁺チャンネルへの結合と解離の繰り返しを捉えた HS-AFM 動画に適用した（図 5）（Sci. Adv. 2019）。その結果を離散状態 Markov モデルを用いて解析することにより、チャンネルへの毒素の結合は誘導適合経路を介してのみ起きることがわかり、さらに HS-AFM 動画の各瞬間のチャンネルの状態は、毒素に対する高親和性または低親和性状態に分類できることを明らかにした。

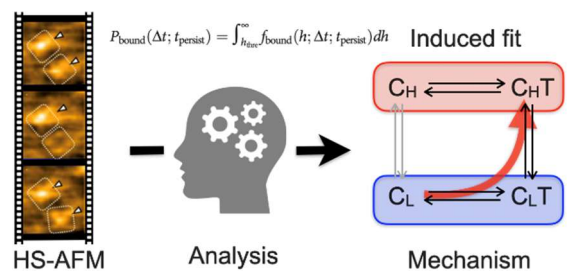


図 5：HS-AFM動画と統計力学に基づく動画の解析から推定されるメカニズム。

今後5年間には、単一細胞レベルのがん診断のための機械学習アプローチを用い、さまざまな薬剤耐性がん細胞の AFM 画像を分類する方法を開発する (Foster)。また、データ同化技術を使用し、実測された HS-AFM 画像からタンパク質動態の三次元及び四次元モデルを作成する方法を開発する (Flechsigs)。これにより、Bio-SPM 実験から直接理解できるよりも、深い生物学的プロセスの分子論的理解が可能となる。加えて、染色体の内部構造を理解するために、3D-AFM 画像からヒト X 染色体のモデルを作成する方法を開発する (炭竈)。さらに、HS-AFM によって観察されたタンパク質動態のメカニズムを理解するためのシミュレーションに取り組む。AFM と組み合わせた分子シミュレーションを、膜能動輸送体 (ABC トランスポーター)、タンパク質二次元結晶 (Annexin V) 及び基底膜の要素 (ラミニンネットワーク) に適用する (Flechsigs)。進行中の例として、1) 分子動力学シミュレーションを用いてホスホリパーゼ A₂ と細胞膜の会合動態をさらに拡大して観察する (炭竈)、2) CaMKII 及び Na⁺チャネルの生体分子動態への統計力学の適用 (炭竈)、がある。

【がん研究の専門知識を用いた基本的な細胞機能のメカニズムのナノレベルでの理解】

(がん研究と革新的なナノプローブ技術の専門知識を用いた基本的な細胞機能のナノレベルでの理解) 本拠点では、ナノ内視鏡技術を用い、正常細胞とがん細胞の非標識核酸、代謝物、タンパク質、オルガネラのナノ動態をイメージング、解析、操作していく。これにより、基本的な細胞機能のメカニズムとそのがん特有の異常を理解することができる。

細胞内輸送の制御は、細胞の成長と分化に不可欠である。核膜孔複合体 (NPC) は、核と細胞質間の輸送を調節する多タンパク質の回転ドアである。Wong グループは、NPC タンパク質 TPR が脳腫瘍におけるオートファジー誘導を調節することを発見した (Autophagy 2021)。最近、NPC のさらなる可視化を行い、HS-AFM による核膜孔の内輪内部の単一フィラメントの観察 (Biomaterials 2020) 及び DNA のクロマチン化 (J Phys Chem Lett 2021) の観察に成功した。さらに、さまざまなウイルスがどのように細胞に侵入し、NPC 機能をハイジャックして自分自身を複製するのかという問題に取り組んだ。これに答えるため、HS-AFM により、インフルエンザタンパク質ヘマグルチニン (HA) (Nano Lett 2020) および SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 (J Extracell Vesicles 2021) のコンフォメーションダイナミクスを明らかにし始めている。我々は、さまざまなオルガノイド、エクソソームモデル、ナノ内視鏡および HS-AFM 解析のサポートを受け、本拠点内のいくつかのグループと積極的に協力している。このように、(細胞膜から核への) 細胞内輸送のメカニズムをナノスケールで解明しようとしているが、これは、ウイルスのパンデミックに対する診断及び治療戦略の将来における開発に貢献する。

エクソソームは、脂質、タンパク質、RNA などを含有する小さな細胞外小胞であり、さまざまな細胞機能や現象に寄与する細胞間コミュニケーションに関与している。華山グループは、がん細胞由来のエクソソームがどのようにがんの転移、血管新生、免疫回避を促進し、それによってがんの進行を促進する微小環境の形成に関与するかを発見した (Carcinogenesis 2020; Int J Cancer 2021; Cell Death Dis 2021; Front Oncol 2021)。がん細胞由来のエクソソームの特徴をより詳細に知るため、福間グループと共同で 3D-AFM フォースマッピングを行い、それまで予想されていなかった、弾性繊維タンパク質量の変化による悪性腫瘍依存性のエクソソーム剛性の上昇を明らかにした (Nanoscale 2021)。この発見は、悪性がん細胞がエクソソームによるこれらのタンパク質の放出を通じてより柔軟になり、転移しやすくなる可能性があるという新たな仮説の提案につながった。今後5年間に、がん細胞から分泌される前と微小環境中の細胞に取り込まれた後のエクソソームを解析する。これは、ナノピペットを用いて単一粒子レベルで局所的に実行され、特徴的な分子変化を追跡し、がん細胞特異的なエクソソーム機能がドナー細胞でどのようにロードされ、レシピエント細胞に放出されるかを解明するものである。

エピトランスクリプトーム調節は RNA プロセッシングを調節し、タンパク質の発現と機能に影響する。異常な A-to-I RNA 編集は、がんの発生と進行に関連している。中島グループは、RNA 編集を触媒する酵素である ADAR の阻害ががん細胞の増殖を抑制し、抗がん剤の効果を高めることを発見した (Pharmacol Ther 2018)。中島はまた、抗がん剤の体内動態と毒性を制御する薬物代謝酵素の新たな役割を発見した (Annu Rev Pharmacol Toxicol 2022)。ADAR を阻害する小分子化合物がないため、中島グループは、ADAR を強力かつ特異的に阻害する新しいモダリティであるアプタマー分子の開発に取り組んでいる。最近、HS-AFM によって ADAR へのアプタマーの結合の分子動態

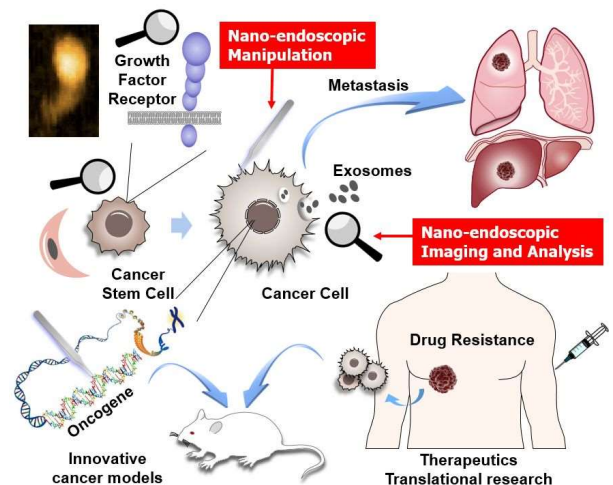


図6：ナノ内視鏡技術を用いたがんの悪性化に関する包括的研究。

を可視化することに成功した。SICM を用いて、アプタマーががん細胞の生存率と浸潤能力及び細胞形態に及ぼす影響を評価していく。

がん研究分野では、腫瘍由来のオルガノイド培養に関する最近の技術的進歩により、マウスにおけるヒトのがんの生物学的プロセスを再現する高度な前臨床がんモデルを作製することが可能となった。大島グループは、マウスとヒトのがん由来のオルガノイドを用い、胃がんおよび大腸がんのモデルを確立することに成功した (Cancer Res 2018; PNAS 2019; Nat Commun 2020)。これらのモデルシステムを用い、ポリクローナル転移の新たなメカニズム (Nat Commun 2021) を見出し、走査型イオンコンダクタンス顕微鏡 (SICM) を使用して遺伝子変異の明らかなオルガノイド細胞表面のナノスケールの物理的特性を示した (Biomaterials 2022)。これらのオルガノイドモデルと SICM 解析を用いて、がん細胞の悪性化進展のナノスケールメカニズムの解明を目指す、これにより、がんに対するユニークな診断及び治療戦略の開発が加速されるであろう。

幹細胞は、自己複製によって未分化状態を永續させ、分化によって成熟細胞に成長する能力を持つ細胞として定義される。平尾グループは、幹細胞の本質を解明することを目的とし、細胞周期の進行の阻害、活性酸素種の除去及び栄養飢餓シグナルの活性化が、造血幹細胞と白血病幹細胞の幹細胞性と自己複製の調節に重要であることを確認したことから (Nat Med 2006; Cell Stem Cell 2007; Nature 2010)、細胞内の酸化還元状態及びブドウ糖・アミノ酸などの栄養素の分布を正確に測定することで、幹細胞の本質的な特性を解明することができると考えられた。この WPI プロジェクトでは、正常及び悪性の造血に対するいくつかの重要な細胞運命決定因子を明らかにした (Cell Stem Cell 2018; Nat Immunol 2019)。その中で、我々は悪性細胞の薬剤耐性に重要な代謝物を発見した。これらの発見に基づいて、SPM 技術を用いた小分子化合物の可視化システムの開発 (Commun Chem 2020) のための融合研究プロジェクトを推進し、代謝物の病態生理学的役割の深い理解につながった。本拠点で開発されたセンサーを備えた代謝物の新たなイメージングシステムを開発することで、代謝物の細胞外あるいは細胞内分布をナノスケールでマッピングし、それががん特異的代謝物の病理学的役割の深い理解に結びつく。さらに、正常幹細胞とがん幹細胞の比較解析は、がん幹細胞特有の代謝異常の特定につながる。

分子標的がん治療は、がん治療の概念と実践を変えた。しかし、分子標的療法が良好な反応をもたらしたとしても、薬剤耐性によるがんの再発は大きな問題である。矢野グループは、AXL 及び IGF-1R などの受容体型チロシンキナーゼの活性化が、耐性の根底にある薬剤耐性細胞の出現につながる (Nat Commun 2019; Nat Commun 2020)、上皮間葉転換は薬剤耐性の別個のメカニズムである (Cancer Res 2019) ことを発見した。さらに、AFM による表面プロファイル、弾性モジュール及び生きている腫瘍細胞の吸着の測定により、薬剤耐性を伴う上皮間葉転換性腫瘍細胞は、薬剤感受性腫瘍細胞と比較してより滑らかな表面を有することを明らかにした。今後は、AFM により薬剤耐性腫瘍細胞を単細胞レベルで診断する機械学習を用いた細胞分類方法を確立していく。

細胞膜シグナルの受容と細胞応答は、組織の構成とホメオスタシスの基本的なプロセスである。成長因子とその膜貫通型受容体は、発生・再生・がん進行において決定的な役割を果たす。松本グループは、HGF (肝細胞増殖因子) (Nat Chem Biol 2019) とその膜貫通型受容体 MET (Nat Commun 2015; Sci Rep 2018) に結合する高性能環状ペプチドを発見した。これらのペプチドを、1) HS-AFM による分子動態の解析 (Nat Chem Biol 2019)、2) HS-AFM のペプチド結合チップを用いる分子認識 (ACS Appl Mater Interfaces 2021) 及び 3) デザイナー治療用タンパク質 (Nat Commun 2021; iScience 2021) の作成に適用した。我々は、1) 高速/高解像度 AFM による脂質二重層・生細胞での HGF-MET 相互作用・MET 活性化の動的メカニズム、2) 診断及び治療のための Lasso-Graft テクノロジーによるデザイナータンパク質の作成と適用、3) がん転移性ニッチ形成の分子イメージング、の3点を検証していく。

このように、細胞生物学、がん生物学、ナノテクノロジーの専門家とのコラボレーションにより、我々は生命科学の将来の発展とがん生物学の新時代を開拓していく。

2) -3. 研究体制

研究組織、支援組織、事務組織等の研究体制を、構築の考え方及び人員構成を含め記載。

組織構築の最終目標を達成するための具体的計画 (時期・手順など) を併せて記載。

サテライト的な組織を設置して国内外の他の機関との連携を行う場合は、当該連携先機関の名称、サテライトの拠点構想における役割、サテライトの人員構成・体制、ホスト機関と当該連携先機関の間の協力の枠組み (協定等の締結、資金のやりとりの考え方等) 等について記載。

サテライト的な組織を設置しないものの、国内外の他の機関との連携を行う場合は、当該機関の名称、拠点構想における役割、連携の概要等について記載。

添付資料 主任研究者リストを添付。

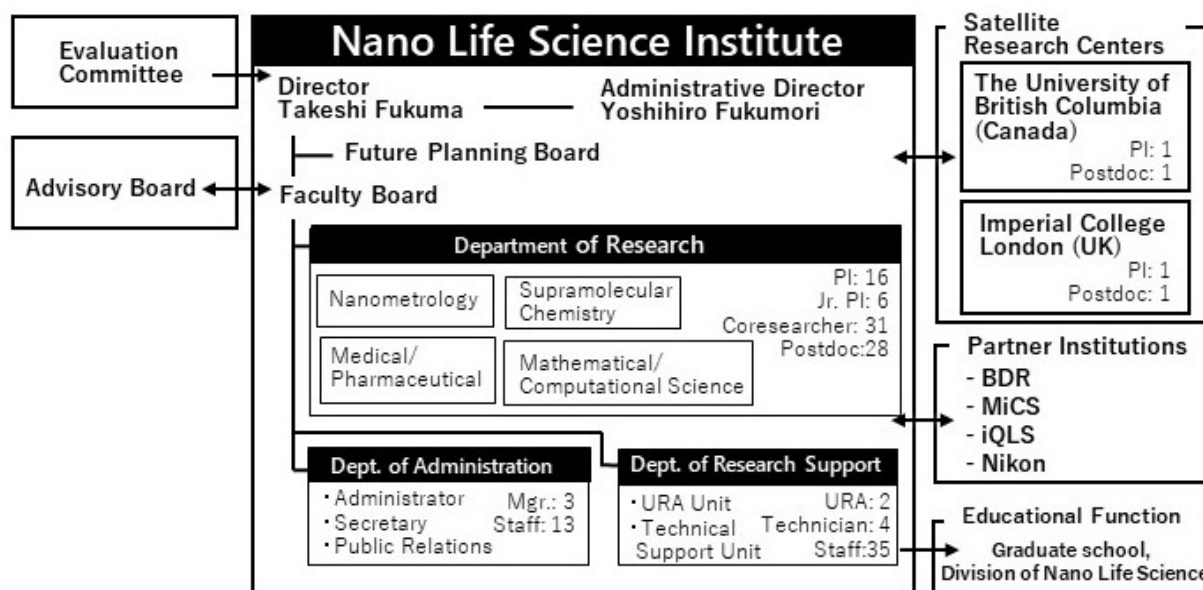


図7：NanoLSIの構成

拠点構成員

WPI補助金支援期間の後半の5年間、本拠点は約80名の研究部門と、17名の事務部門、そして約30名の研究支援部門で構成する。また、5名以上の外国人PIを含む16名以上のPIを配置する。PIは、本拠点の研究を推進するために、強固な研究基盤を構築する。

サテライト拠点

国際共同研究を加速し、若手研究者の交流を通じて人材を育成し、国際的な認知度を高めるため、現在の欧州（英国）と北米（カナダ）のサテライト拠点を維持する。

欧州拠点：インペリアルカレッジロンドン（英国、ロンドン）：PIはKorchev教授

北米拠点：プリティッシュコロンビア大学（カナダ、バンクーバー）：PIはMacLachlan教授

連携機関

共同研究、情報交換、人材育成の相互支援、施設・設備の共同利用に関する以下の機関との協定を維持する。

- i. 国立研究開発法人理化学研究所生命機能科学研究センター（BDR）
- ii. 国立大学法人筑波大学微生物サステナビリティ研究センター（MiCS）
- iii. 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所（iQLS）
- iv. 株式会社ニコンソリューションズ

教育機能

大学院新学術研究創成科ナノ生命科学専攻では、本拠点の最新の実験設備を用いて、優れた研究環境で自らの研究を自立的に遂行する優秀な大学院生を育成する。この専攻の指導教員は、全て本拠点に所属する世界トップクラスの研究者である。また、PIのほとんどは、各部局の学士課程学生に講義を行い、ナノ生命科学専攻への進学を後押しする。さらには、Jr.PI及びその他の若手研究者についても学士課程学生向けの講義を新たに開始する。

多様性を生かすアプローチ

1名の女性PIを雇用する予定であるほか、毎年少なくとも2名の女性助教または准教授を増員していく。任期付き助教に関しては、若手外国人研究者を採用することが基本方針であったが、これに日本人女性研究者を含めることとした。2023年度末には、女性研究者の割合は20%を超え、外国人研究者の割合は40%近くに維持される見込みである。

a) 主任研究者（教授、准教授相当）

	事業開始時点	令和3年度末時点	最終目標 (令和5年3月頃)
ホスト機関内からの研究者数	12	11	12
海外から招へいする研究者数	4	4	4
国内他機関から招へいする研究者数	0	1	1
主任研究者数合計	16	16	17

b) 全体構成

	事業開始時点		令和3年度末時点		最終目標 (令和5年3月頃)	
	人数	%	人数	%	人数	%
研究者	49	/	81	/	81	/
外国人	8	16	31	38	31	38
女性	6	12	15	19	17	21
主任研究者	16	/	16	/	17	/
外国人	5	31	5	31	5	29
女性	1	6	1	6	2	12
その他研究者	33	/	65	/	64	/
外国人	3	9	26	40	26	41
女性	5	15	14	22	15	23
研究支援員数	8	/	41	/	29	/
事務スタッフ	13	/	17	/	18	/
構成員の合計	70	/	139	/	128	/

2) -4. 研究資金等の確保

過去の実績

拠点構想に参加する主任研究者が過去に獲得した競争的資金等の研究費の年度別合計（平成29年度～令和3年度）。

年度	2017	2018	2019	2020	2021	
金額	702	644	686	626	596	(百万円)

拠点設立後の見通し

上記実績を踏まえつつ、本プログラムからの支援額と同等程度以上のリソースを、どのようにして確保するのか、具体的な見通しについて記載。

その際、競争的資金等の研究費については、「本拠点における研究活動の割合」を勘案して算入。また、研究費の獲得の見通しについては、上記実績を踏まえた現実的なものとする（令和4年度～令和8年度）。

2017年度から2020年度において、本拠点研究者（PI、PI以外の本拠点専任研究者及び本学の参画研究者）が獲得した外部研究資金を以下に示す。毎年、獲得した外部資金の額は、WPI補助金の額を上

回っている。

	研究者数	外部資金総額	ホスト機関からの措置額
2017年度	50	¥886,045,607	¥573,713,736
2018年度	72	¥866,977,892	¥629,295,011
2019年度	74	¥1,044,068,024	¥701,070,766
2020年度	83	¥1,047,075,206	¥711,349,232
2021年度	81	¥1,174,472,752	¥844,208,468

これまでのところ、本拠点の資金調達実績は非常に高く、今後も約10億円の研究資金の確保が期待できる。

3) 融合研究

1. 研究対象における異分野融合の必要性と重要性について、さらにこの異分野の融合等によりどのような領域の開拓が期待されるのかについても記載。また融合研究を推進する戦略についても具体的に記載。

1. 融合研究の必要性と意義

正常細胞とがん細胞の内部のナノ動態を比較することにより、原子またはサブ分子レベルで細胞基礎機能のメカニズムを根本から理解することを目指している。そのため、我々は最先端のバイオSPM技術と超分子化学技術を発展・融合させることで飛躍的に発展させ、ナノ内視鏡技術を創出する。それにより、細胞内及び細胞表面上のタンパク質、核酸などの分子のナノ動態の直接可視化、解析、操作や、pH、酸素濃度の分布のナノレベル計測を可能にする。当然ながら、この作業には、医学及び薬学分野の生命科学研究者との協力が必要になる。さらには、実験結果から原子及び分子動態を正確に理解するには、シミュレーションの専門家との連携が不可欠である。これからわかる通り、我々の目標に向けた道のりには、Bio-SPM、超分子化学、医学及び薬学、数理計算科学の技術と知識を活用するための全面的な努力が必要である。これにより、「ナノプローブ生命科学」という新たな融合研究分野を確立させる。

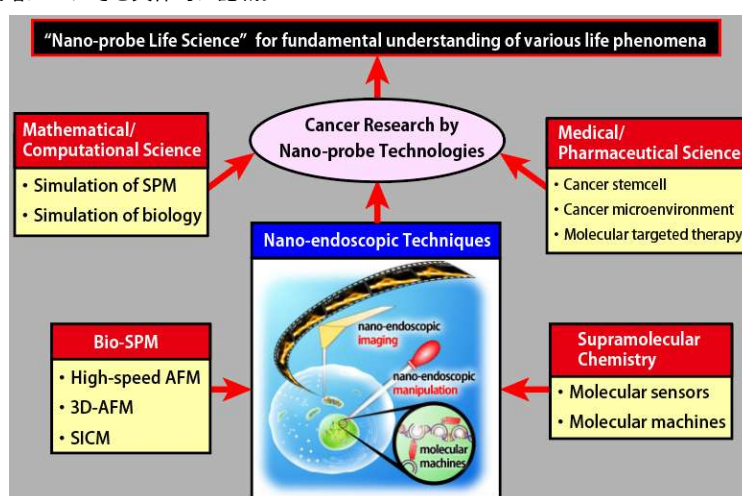


図8：NanoLSIにおける融合研究推進のための戦略。

2. 融合研究のための戦略

我々の研究では、複数の分野の専門知識を組み合わせることによって取り組む重要な課題が2つある。この目標を達成するための戦略の概要を以下に示す。

【Bio-SPMと超分子化学技術の組み合わせによるナノ内視鏡技術の開発】

環境応答性の高い分子センサーを備えたSPMプローブを用いて、我々は、pH、酸素濃度、そして分子及び細胞の動態に大きな影響を与えるその他の特性のナノ分布を可視化するためのナノ内視鏡解析技術を開発している。同時に、機能性分子を結合したプローブを用いてナノ動態を刺激するナノ内視鏡操作を実現し、機能性を高度に制御することを目指している。さらには、我々は、分子マシンがナノ領域に送達され、分子マシンからの刺激によって誘発される分子及び細胞の動態のライブイメージングにナノプローブが使用される複合測定モードを開発している。加えて、再現性のある非侵襲的ナノ内視鏡イメージングのため、防汚分子で機能化された長いナノプローブを開発している。このように、ナノ計測学と超分子化学という2つの分野の専門知識を組み合わせている。

【ナノ内視鏡及びシミュレーション技術を用いた基本的な細胞機能とそれらのがん特異的異常のメカニズムの理解】

ナノ計測学の成功は、機器の性能だけでなく、ユーザーの操作スキルとサンプル準備状況にも依存する。本拠点では、SPMの研究者が操作条件の最適化に取り組んでおり、医学／薬学の研究者はサンプルの準備手順の最適化に取り組んでいる。他方、測定結果の適切な解釈に必要なシミュレーションは、数学／計算科学の異なる専門知識を持つ次の2名の研究者によって実行される：Fosterは分子動

力学の原子シミュレーションおよび ab initio 計算を専門とし (Phys. Rev. Lett. 102 (2009) 126807; Phys. Rev. Lett. 93 (2004) 187202)、Betaは細胞運動などの複雑な生物学的動態のモデリングとシミュレーションに焦点を当てている (PNAS 117 (2020) 6330; Sci. Adv. 6 (2020) eaaz6153)。我々の実験/シミュレーション結果の比較検討と細胞機能及びそれらのがん特異的異常のナノスケールでの理解の発展には、SPM、医学/薬学及び数学/計算科学の研究者の知識の集積と、議論を幾重にも繰り返すことが必要である。

【「ナノプローブ生命科学」のための国際的アライアンスの結成】

我々は次の三つの目標を達成するために、新しい研究分野「ナノプローブ生命科学」のための国際的なアライアンスを確立する。

(さまざまなバイオイメージング技術の補完的使用)

ナノプローブ技術はユニークであり、強みでもあるが、バイオイメージングのための唯一のツールではない。非常に急速に発展している技術が他にも多くある。これらの異なる技術を補完的に用いることは、さまざまな生命現象の基本的な理解を達成するためのカギとなる。この目標を達成するため、我々は世界をリードするバイオイメージング技術を有する他の生命科学研究機関と国際的なアライアンスを形成している。このアライアンスネットワークを通じた緊密な協力により、他のバイオイメージング技術の進捗状況を絶えずモニターし、ナノプローブ技術の開発計画を調整することもできる。このようにして、我々の技術が常にバイオイメージングの最前線にあることを確実にしていく。

(分子細胞生物学における様々な専門知識の補完的使用)

本拠点には、重要ながん研究分野及び基礎医学・薬学の研究分野におけるさまざまな専門家が集まっている。しかし、基本的な細胞機能の根本的な理解には幅広い専門知識が必要であるため、我々の専門知識の範囲を拡大する必要があるかもしれない。この目的のため、我々は国際的なアライアンスネットワークを拡大する可能性を模索し続けている。特に重要な研究分野については、すでに優秀な研究者を採用しJr.PIとして本拠点に加わってもらっており、必要に応じて継続していく。国際的なアライアンスの形成は、チームに適した人材を見つけることに繋がり得る。

(生命科学研究のためのナノプローブ技術の広範な使用)

本拠点の究極の目標は、高度なナノプローブ技術を用いて、さまざまな生命現象に関するナノレベルの理解を深めることである。生命現象の多様さを考えるなら、この目標は本拠点だけでは達成できない。そのため、ナノプローブ技術を世界中のあらゆる生命科学研究者に対して提供することを目指している。しかし、新たに開発された方法や機器は、必ずしも専門外の研究者が使用できるとは限らず、使いやすさや適用性の改善が必要になることがしばしばである。因って、まずは、国際的なアライアンスの限られたメンバーに技術を公開し、彼らから詳細なレポートを入手することから着手する。次いで、彼らからのフィードバックに基づき技術を改善し、ナノプローブ生命科学研究の共通ツールとして確立していく。

4) 国際的研究環境

4) -1. 国際的研究推進体制(拠点を構成する研究者等)

拠点における外国人研究者の構成、海外サテライトの設置、研究者交流等、国際的研究拠点の構築に向けた具体的計画(時期的なものを含む)を記載。

研究者(ポスドク等)を国際公募により採用するためどのような措置をとるのか、手順も含め具体的に記載。

5名以上の外国人PIと2つの海外サテライト拠点の確保

本拠点は16名のPI中、5名の外国人PIを有する。5名中1名は本拠点の常勤研究者であり、他の4名は海外研究機関に勤務しつつ、本拠点に年間1か月以上滞在する。これら4名の海外PIとの共同研究を実施するため、本拠点内に彼らと協同する特任助教又は特任准教授をCo-PIとして各1名を配置する。また、海外サテライト拠点である英国のインペリアル・カレッジ・ロンドンとカナダのブリティッシュコロンビア大学の2つの研究室には、本拠点の資金により共同研究担当のリサーチ・アソシエイトをそれぞれ1名ずつ配置する。この5名の外国人PIと2つのサテライト拠点の体制は、WPI補助金支援期間の後半5年間も維持する。

外国人PIの活動をより活発化させるための方策

海外機関に在籍する4名の外国人PI全員が、NanoLSI棟に研究スペースと人員を確保し、本拠点の国内PIや他の研究者と共同研究を行う。共同研究によって得られた成果の一部は、本拠点WEBサイトで公開し、紹介する。COVID-19流行下においても活動を継続するために、本拠点では海外PIと国内PIによるグループ間ミーティング(T-meeting)をオンラインで定期的開催する。このように、本拠点では、研究成果の公開を進めるとともに、新たな共同研究プロジェクトの開拓を継続する。

外国人ポスドク研究者の優先的雇用

ホスト機関である金沢大学は、ポスドク研究者を国際公募する場合、3年任期で更新可能な特任助教として採用する方針を取っている。この方針に従い、本拠点ではポスドク研究者の公募は全て国際

公募で行い、外国人ポスドク研究者はほぼ全て特任助教のポジションにより雇用している。2021年度末のポスドク研究員の在籍者数は28名で、海外からの採用者数は24名、割合で示すと86%となっている。本拠点では、海外の若手研究者を優先的に採用する方針を堅持し、採用はすべて国際公募で行う。

外部研究者向けアウトリーチ・プログラム及び共同研究への展開

本拠点では、外部研究者に向けたアウトリーチ・プログラムを重視している。これは本拠点の走査型プローブ顕微鏡（Bio-SPM）技術を、外部の生命科学分野の研究者に紹介・普及させ、そこを起点とする共同研究につなげていくことを目的としたものである。本拠点のアウトリーチ・プログラムには、若手研究者を対象としたプログラム期間が1週間の「Bio-SPM夏の学校」、中堅研究者を対象とした2週間程度の「Bio-SPM技術共同研究」、主任研究者とその研究グループを対象とした1ヶ月間の「Visiting Fellows Program」がある。これらの参加者は公募により決定される。本拠点では、これらのアウトリーチ・プログラムを継続し、世界最高水準のBio-SPM技術を持つ本拠点に外部研究者や海外研究者を招へいするとともに、コロナ禍にあっても活動を継続するため、遠隔地との共同研究を試みる予定である。

4) -2. 国際標準の研究環境

国際的な研究環境および事務体制の整備、海外からの研究者支援の方策を具体的に記載。

世界トップレベルの研究者を集めた国際的な研究集会を定期的（少なくとも年1回）に開催するため、どのような措置をとるのか、時期・手順も含めて具体的に記載。

上記のほかに、世界から集まるトップレベルの研究者が、国際的かつ競争的な環境の下で快適に研究に専念できるようにするための取組があれば記載。

Bio-SPM装置の共有

本拠点の装置面での特徴として、60台以上のBio-SPMと6台のEMを配備していることが挙げられる。これらの装置は、本拠点に所属する外国人研究者だけでなく、様々なプログラムを通じて本拠点を訪れる多くの海外からの研究者にも利用されており、オープンファシリティの体制が構築されている。

高度な技術を有し、多言語対応可能な技術者の配置

このオープンファシリティ体制に対応してこれらの機器の維持管理や機器を使用する外国人研究者を支援するため、英語、中国語、日本語の3か国語を駆使するAFMを専門とする技術職員1名を、また、英語に堪能で電子顕微鏡（EM）を専門とする技術職員1名を本拠点専属で配備している。さらに、装置のメンテナンスや研究者の補助のために、博士号取得者である技術職員1名と修士号取得者である技術職員1名を継続的に雇用している。この4名の高度な技術職員の配置は今後も継続する。

業績評価と俸給（年俸制）

本拠点では、国際競争力のある給与水準を確保するために、業績評価連動型年俸制を継続的に採用する。評価は、研究業績、融合研究の推進、アウトリーチ活動、Bio-SPM技術の開発等への貢献度などを基準とし、拠点長が行う。

海外若手研究者への重層的な経費支援

本拠点は、若手研究者のスタートアップ、融合研究の実施、外部資金獲得に向けた重層的な経費支援を実施する。まず、若手研究者が着任した際、スタートアップ経費100万円を支給する。その後は、基盤研究費50万円を毎年度支給する。これらの経費支援に加えて、若手研究者による融合研究への取組みを支援するため、若手研究者による融合研究計画の提案とPIによる審査を経て、融合研究推進グラントとして、1件当たり50～200万円/年を支給する。

URAによる支援

本拠点に所属する外国人若手研究者の外部研究費獲得のため、URA1名を配置し、当該URAによる個別相談、申請書の確認など、綿密な対応による申請書類の作成支援を行う。その結果、2022年2月時点で14名が科学研究費補助金を獲得している。また、「Bio-AFM夏の学校」など研究者向けのアウトリーチ事業の企画・運営には、参加する海外研究者との事前コンタクトや訪問後のサポートを担当するURAを1名配置する。上記機能を担うURA2名の配置を維持する。

英語による事務手続きと生活支援

本拠点に所属する外国人研究者が最大限に研究に専念できるよう、事務部門に配置する事務職員が英語により、外国人研究者の生活面を支援する。支援内容は、人事規則や日本の税制を含めた雇用契約内容の説明、住民登録の付き添い、運転免許取得又は更新の付き添い、住居探しの付き添い及び不動産業者との契約時の通訳、自家用車購入時の通訳、駐車場契約時の通訳、銀行口座開設時及びクレジットカード申し込み時の通訳等と多岐に渡る。併せて外国人研究者の家族の生活支援を実施している。支援内容は、病院受診時の付き添いと通訳、保育園探しの付き添い、地域活動サークルの紹介などである。

国際研究集会の開催

毎年開催するNanoLSI シンポジウムをはじめとした国際研究集会は、主催又は他の研究機関との共催を含めて、2017年度から2021年度までに22回開催している。他のWPI拠点との連携については、iCeMSとは合同で年1回シンポジウムを開催することで合意している。コロナ禍にあっても、本拠点は主催の国際シンポジウムを年1回開催し、これ以外にもオンラインで年数回の国際研究集会を開催する。

5) 拠点運営

5) -1. 運営

拠点長の役割について記載。

事務部門長の役割について記載。

事務部門の構成の考え方等について具体的に記載。

拠点内の意思決定システムについて具体的に記載。

拠点長とホスト機関側の権限の分担について具体的に記載。

研究成果に関する厳格な評価システムと能力に応じた俸給システム(例えば年俸制等)を導入するため、どのような措置をとるのか、時期・手順も含め具体的に記載。

拠点長の役割：新たな学問領域の創出

本拠点は、ナノ計測学、生命科学、超分子化学、数理計算科学を融合し「ナノプローブ生命科学」という新たな融合学問領域を創出して、様々な生命現象の機構解明を目指す。拠点長はその目的の実現のため、自らが先頭に立って異分野の研究に踏み込み、融合研究のビジョンを描く役割を担う。また、ビジョン実現のために必要となる拠点の戦略ほか全ての決定権を持ち、拠点の方向性を定める役割を担う。

事務部門長の役割：拠点長のビジョンの具現化

拠点長の強力なイニシアチブの下、事務部門長は他の事務スタッフと協力して、施設・設備、競争的資金獲得、研究者及び一般市民へのアウトリーチ活動、海外サテライト及び他の研究機関との協力、Jr. PIの支援、若手研究者の雇用と育成、国際シンポジウム及びその他の研究集会の開催などにおいて、拠点長が示す拠点運営のビジョンを実現する。また、事務部門長はホスト機関(金沢大学)のコミットメントの実行及び事務のシステム改革など、本拠点と大学本部との間の調整にも取り組む。

事務部門の構成の考え方

金沢大学は、本拠点の成功を大学運営の最も重要な側面の一つとして位置付け、優秀な事務スタッフの本拠点への配置を優先している。現在、事務部門には事務部門長を含め17名の事務職員が配置されており、そのうち13名が英語で業務を遂行することができる。本拠点の事務職員は、国際シンポジウムの企画・開催、広報の推進、研究環境の改善、海外研究者の生活支援に積極的に関与する。拠点研究者が研究に最大限専念できるよう、事務職員は本拠点の強化に貢献する。

意思決定システム

本拠点は、2020年度4月に、金沢大学学則に独立部局として規定された。この学則改正により、人員配置、予算執行及び代表権に関する拠点長の裁量権が、学内規程上も明確になった。拠点長の強力なガバナンスの下、拠点長、事務部門長及び4名のPIで構成される将来計画ボードが拠点運営の主導的な役割を担う。この将来計画ボードは、本拠点の進捗状況を定期的に評価し、中長期的問題について討議する。また、事務部門長・URA・事務スタッフは毎週打ち合わせを行い、主要なプロジェクトと活動計画の進捗状況を共有する。さらに、拠点長の指示の下、目的別にワーキンググループを設置し、その活動を企画・実施する(WG:アライアンス形成、オープンファシリティ、融合研究推進、アウトリーチ、若手研究者育成、施設運営)。併せて、本拠点のすべての構成員に拠点の方針についての十分な情報提供を確実にするため、PI・教授で構成する教授会議を毎月開催し、英語の議事概要と会議資料をすべての構成員に共有する。

拠点長とホスト機関側の権限分担

ホスト機関(金沢大学)で定める金沢大学学則に基づき、拠点長は、拠点の研究戦略、予算、人員、スペース、その他の研究リソースの獲得と配分、その他の事項について、全ての決定権を持つ。そのため、ホスト機関はそのコミットメントを遵守し、既存ルールを積極的に見直し、制度改革を推進する。ホスト機関と本拠点は、毎月、学長、総務・財務・施設担当理事、拠点長、事務部門長による定例懇談会を開催している。ここでは、本拠点がその活動状況を報告し、ホスト機関と拠点運営における重要事項への対処方法について意図統一がなされ、ホスト機関と本拠点がこれらの課題に取り組む役割分担が決定される。

研究業績の評価と国際的競争力を持つ給与体系

本拠点は、国際的競争力を持つ給与水準を確保するため、業績評価連動型年俸制を継続的に適用する。拠点長は毎年、すべての拠点研究者から提出される研究等業績評価書を評価し、手当単価に評

価値スコアを乗じ、最大3倍までの範囲の特別拠点手当を加算し、拠点研究者の翌年の年俸を決定する。

5) -2. 環境整備

「世界トップレベル拠点」としてふさわしい研究室、居室等の施設・設備環境を整備するため、どのような措置をとるのか、時期・手順も含めて具体的に記載。

研究者から教育研究以外の職務を減免するとともに、研究者が快適に研究できるような環境を提供するため、どのような措置をとるのか（例：種々の手続き等管理事務をサポートするスタッフ機能を充実させる）、時期・手順も含めて具体的に記載。

研究者の大学院教育への参画について、どのような措置をとるのか具体的に記載。

ナノ生命科学研究所棟とBio-SPM装置

ホスト機関である金沢大学は、2020年11月に新たなナノ生命科学研究所棟を竣工させた。新棟の延床面積は6840 m²であり、地下1階・地上4階建てである。本拠点のナノ計測学、生命科学、超分子化学、数理計算科学の各研究分野の研究者は、一つ屋根の下で研究コアを形成する。新棟の構造的特徴として、地面に伝わる外部振動から建物全体を保護するドライエリア（空堀）の設置や建物の内部から伝わる振動を要所で防ぐ浮床の設置が挙げられる。これらの特徴により、既存施設では実現できなかった高精度の防振対策が可能となった。金沢大学は施設の維持管理のため、年間1,000万円の資金援助を行う。

設置設備の特徴として、60台の走査型プローブ顕微鏡（SPM）（48台の原子間力顕微鏡（AFM）及び12台の走査型イオン伝導顕微鏡（SICM））と6台の電子顕微鏡（1台の透過型電子顕微鏡（TEM）及び5台の走査型電子顕微鏡（SEM））が挙げられる。これらの顕微鏡のほとんどは、振動の少ない地下フロアに設置されており、本拠点の特徴的な研究フロアとなっている。電子顕微鏡はサンプルの観察に用いられるほか、SEMはAFMプローブの処理に、TEMはSICMのナノピペットの直径の測定に用いられる。SPMとEMに加えて、動物実験室及び処置室、さらに3室のP2レベルの実験室があり、研究環境は充実している。さらに、省エネ性能に優れた高速可変風量制御（Variable Air Volume）を備えた合計16台のドラフトチャンバーを有する共用化学実験室を設置している。

本拠点専任研究者のための研究専念制度

金沢大学には、優秀な研究者が研究に専念することが可能となる独自の人事制度がある。本拠点専任研究者には、この制度が適用されリサーチプロフェッサーの身分が与えられて、本拠点以外の管理業務が免除され、研究に最大限専念することができる。

本拠点研究者へのURAと事務スタッフの支援

Bio-SPM夏の学校などの研究者向けのアウトリーチプロジェクトの計画と運営のため、URAは、参加する海外の研究者との事前の連絡及び本拠点を訪問した後の支援を担当する。国際シンポジウム及びその他の研究集会では、事務スタッフが事前準備と運営の業務を担う。加えて、外国人研究者を含む本拠点研究者が研究に最大限専念できるよう、事務スタッフは、すべての事務書類の作成及びその他の事務的業務を担う。これにより本拠点研究者は、アウトリーチプログラム、国際的シンポジウム、その他の研究集会の設営や事務等、研究外の作業から解放される。

大学院「ナノ生命科学専攻」

本拠点の次世代研究者育成のため、2020年度に本拠点と連携した教育ユニットとして、大学院新学術創成研究科ナノ生命科学専攻を創設した。以来、一学年の定員6人名のところ、例年定員を超えて優秀な学生を国内外から集めている。ナノ生命科学専攻においては、融合研究を推進するため、本拠点の専任研究者27名全員が、ナノ生命科学専攻の教員として活動している。加えて、同専攻の大学院生は、Bio-SPM夏の学校及び融合研究推進 Grant など、本拠点が主催するプログラムに参加することができる。経済的支援策としては、博士前期課程の学生には月額13万円（内訳：奨学金5万円+RA給与8万円）を、博士後期課程の学生には月額18万円（内訳：奨学金10万円+RA給与8万円）を支給する。これらの奨学金は、金沢大学の自己資金で賄われる。加えて、卓越大学院プログラム及び融合サイエンス・トップ研究者育成フェローシップなど、金沢大学が採択を受けた日本政府によるプログラムの奨学金は、同専攻の大学院生が優先して採用される。

5) -3. 既存組織の再編と一体的な拠点構築

拠点構築において、拠点形成のうち既存組織の再編と一体的に行われる部分について、具体的に記載。

補助金支援期間終了後の当該拠点の自立と中長期的な既存組織の再編の進展を実現する方策について記載。

金沢大学の組織再編

ホスト機関である金沢大学は、第3期中期目標・中期計画（2016年度～2021年度）において、革新的な原子間力顕微鏡技術を用いたナノテクノロジー、超分子技術を用いた革新的な材料開発、がんの転移と薬剤耐性メカニズムの研究などの強みのある研究を、組織的・重点的に推進するとともに、融合研究のための研究所群を設立することを目指し、研究実施体制を強化する旨を述べている。

金沢大学は、この目的、考え方に基づき、既存の研究所であるがん進展制御研究所を再編し、その後、2017年度に本拠点、2018年度にナノマテリアル研究所、2019年度に設計製造技術研究所、2021年度に高度モビリティ研究所を設置し、大学の従来の部局から独立した学問分野融合型研究所群を設立した。金沢大学は、これら5つの研究所にそれぞれ独自の学問分野融合型の研究基盤を提供することを目指しているが、本拠点は、その先導的役割を担う研究所として位置付けられている。

拠点運営を維持するためにWPI補助金支援期間終了後にホスト機関が講じる措置

本拠点を長期にわたって国際的にトップレベルの研究機関として維持・発展させるためには、研究者のテニュアポストを確保することが不可欠である。2021年度のWPI中間評価サイトビジットにおいて、金沢大学長は、22名のテニュアもしくはテニュアトラック研究者をテニュアポストとともに本拠点に配置する意向を表明し、これらの配置は2021年度に完了した。本拠点と大学本部は、これらのテニュア研究者が関連する研究分野の大学院または学士課程教育に携わりつつ、本拠点の研究推進のために、これらのテニュアポストを維持することに同意した。これらの人事措置は、本拠点の永続的かつ強固な基盤となる。

金沢大学長と拠点長の合意に基づき、6名の現役若手研究者をJr. PIとして採用した。Jr. PIは、融合研究を推進する上で重要な役割を果たす人材であり、スタートアップ経費1,000万円及び配下の若手研究者1名の人件費が措置され、PIと同様に独立研究者として処遇される。6名のJr. PIの最終的な業績評価は、2023年度と2024年度に実施する予定である。学長の裁量により、Jr. PIの6つのテニュアポストは既に確保されている。

また、研究支援、日常生活支援、事務局からの各種連絡などに対して、本拠点の業務が全て英語で行われることから、金沢大学長は、当該業務を遂行することができる優秀な事務職員の配置と事務部門の人数の維持に同意した。2021年度中間評価の時点で、18名の事務職員が本拠点事務部門に配属されているが、そのうち14名が英語により業務が遂行できる。WPI補助金支援期間の後半の5年間及びそれ以降も、18名前後の事務職員の配置が継続される。

WPI補助金支援期間終了後及びそれ以降の拠点の自立性の確保

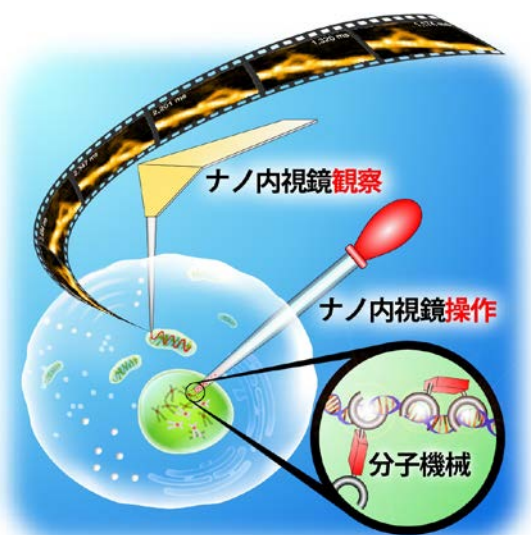
2020年4月、本拠点は金沢大学の独立した研究所として金沢大学学則に規定された。この規程改正により、拠点長の人事権、予算執行権、代表権が実質的にも制度的に確立された。

拠点長のビジョン

人類は長い歴史の中で、科学技術を発展させ、様々な未踏の地を開拓してきました。船、潜水艇、自動車、飛行機、宇宙船などを発明し、地球の表層とその近傍にある宇宙空間にまで足を踏み入れ、そこで生じる様々な出来事を知り、現在の人間社会の繁栄を築いてきました。しかし、深海や地球内部、そしてほとんどの宇宙空間は未踏の地として残されています。一方で、このような壮大なスケールとは対局に位置する微小領域にも未踏の地が多く残されています。人類はこれまで、光学顕微鏡、電子顕微鏡、走査型プローブ顕微鏡などの微小領域を探索するツールを発明し、微生物、細胞、分子、原子といった人の目には見えない世界を観ることを可能にし、そこで起きる現象から様々な物性や現象の起源を学んできました。そして今日では、物質を構成する最小単位である原子や分子の並びとその動きによって様々な物性や現象の起源が説明できることを知っています。しかし、現在の科学技術をもってしても、そのようなナノレベルの構造や動態を正確に知ることはできない「未踏ナノ領域」が多く残されていて、それが科学技術のさらなる発展を妨げる要因となっています。

生命科学の分野では、人体を構成する基本単位である細胞の表層や内部におけるタンパク質や核酸などの動態を正確に理解することが、生命の誕生や疾患、老化などの複雑な生命現象の仕組みを根本的に理解し、制御するためのカギになると考えられています。しかし、これらの動きを詳細に観ることはほとんどできていないのが現状です。たとえば、蛍光顕微鏡によって蛍光ラベルを取り付けた特定の分子の位置やその動きを観ることはできますが、ラベルの付いていない数多くの分子の位置や分子自体の構造の変化を観ることはできません。また、電子顕微鏡によって、細胞や分子の静止構造を真空中で観ることはできますが、生理溶液中でそれらの動きをナノレベルで観ることはできません。走査型プローブ顕微鏡は、液中でタンパク質分子の位置や構造の変化を直接観ることのできる現在唯一の方法であり、この点においては、上記の問題を解決できる最も有望な技術です。しかし現在の技術では、細胞の内部におけるタンパク質の動きを直接観ることはできません。このように、人体の基本構成単位である細胞の内外に未踏ナノ領域が残されており、それが疾患や老化などの様々な生命現象の根本的な理解を妨げる要因となっています。

本拠点では、細胞の内外に残された未踏ナノ領域を開拓し、生命現象の仕組みを原子・分子レベル（≒ナノレベル）で理解することを目標とします。そのために、細胞の表層や内部で生じるナノ動態を直接観察、分析、操作するための革新的技術を創出します。まず、内視鏡で胃の内部を動画で観るように、細胞の内部で生じるナノ動態を直接動画で観ることのできる「ナノ内視鏡観察」を実現します。ここでは、タンパク質や核酸などの分子動態だけでなく、高度な環境応答性を有する分子センサを駆使して、pH や酸素濃度などの化学情報の分布もナノスケールで可視化します。また、内視鏡治療においては、体内の異常な物質を採取・分析したり、薬剤を注入して治療しますが、これと同様のことを細胞レベルで実現します。つまり、細胞内の特定のナノ領域に在る物質を採取、分析したり、高度な制御機能を持つ分子機械を注入して受容体などの生体分子の機能を制御する「ナノ内視鏡操作」を実現します。



これらの夢のような技術の実現は、もちろん困難な課題ですが、決して荒唐無稽な話ではありません。既存技術の中で、ナノ内視鏡技術の実現に最も役立つと考えられるのが走査型プローブ顕微鏡 (SPM: Scanning Probe Microscopy) です。この技術では、鋭くとがった探針で測定対象の表面をなぞることで、その表面の凹凸や物性の分布をナノスケールで可視化します。また、探針で対象に刺激を与えることや、対象の構造を操作することもナノレベルの精度で行えます。金沢大学は、液中で動作するバイオ SPM に関する技術開発と応用研究において、世界をリードする成果を残してきました。私は、世界で初めて水分子の密度分布や表面電位分布をナノレベルで液中観察することを可能にしました。安藤は、世界で初めてタンパク質の動きをナノレベルで観ることを可能にしました。これらの技術はナノ内視鏡観察によって、タンパク質、核酸、水分子、イオンの動きを観るための基盤となる技術です。また、本拠点のメンバーである Korchev は、走査型イオン伝導顕微鏡 (SICM) と呼ばれる技術の基礎を確立しました。この技術では、ナノスケールのピペットを使って細胞の内外の特定のナノ領域に物質を注入することや、逆にそこから物質を採取することができます。これらの技術は、ナノ内視鏡操作を実現するための基盤となります。本拠点では、これらの世界最先端のバイオ SPM 技術を基盤として、それらを世界に先駆けて創造してきた優秀な研究者が協力して技術開発に挑みます。上に挙げた技術も、決して実現不可能な夢ではありません。

これらの革新的なナノ観察分析操作技術を基盤として、本研究拠点では、基本的な細胞機能とそれががん特有の異常性のメカニズムの根本的理解を目指します。そこで私たちは、まず「がん」という疾患を対象を絞り、そこで必要となる技術を開発し、知見を蓄積することで、ナノ生命科学の基盤を築きます。ここでがんを最初の研究対象とすることには、難病の克服という明白な社会的意義の他に、大きな科学的な意義があります。がんには幹細胞性（細胞が自己複製して増殖する能力や、様々な細胞に分化する能力）、細胞内外でのシグナル伝達、ゲノム動態などの数多くの分子動態が関与しており、それらのナノレベルでの理解を目指すことで幅広い生命現象の理解に普遍的に役立つ基礎的知見が得られます。また、がん研究では正常細胞と異常細胞というモデルが確立しており、その比較を行うことで細胞レベルの異常と、その起源となる分子動態の異常との関係を精密に理解できます。がんは長年にわたって多くの研究者が研究してきたため、その発病に関与する分子や素過程が比較的詳細に理解されています。それにも関わらず、現在でも日本人の3人に1人はがんで亡くなっており、未だ克服には至っていません。これは、現在の計測分析技術では捉えられていない分子あるいは分子動態の存在を示唆しており、それを本研究で開発するナノ内視鏡技術により解明することで、大きなブレークスルーをもたらすことができます。

この目標をナノ計測の研究者だけで達成することはできません。当然、がん研究を専門とする医学・薬学系の研究者が必要です。また、分子センサによるナノ分析や分子機械によるナノ操作には、高度な制御性を持つ分子複合体を設計・合成できる超分子化学の研究者が必要です。さらに、ナノ計測で得られた実験結果から原子・分子レベルの動態を知るためには、原子スケールから数百 nm 程度までのマルチスケールシミュレーションを可能とする数値計算科学の研究者が必要です。本拠点では、ここに挙げた各分野で世界トップレベルの業績を持つ研究者が協力して上記目標の達成を目指します。特に、金沢大学は「バイオ AFM 先端研究センター」と「がん進展制御研究所」を擁し、ナノバイオ研究とがん研究の世界的研究拠点として知られています。本拠点では、これらの研究基盤をさらに発展、融合させ、生命科学における未踏ナノ領域を開拓し、世界でも他に類を見ないオンリーワンの研究拠点を形成します。

ホスト機関からのコミットメント

令和3年2月21日

文部科学省 宛

ホスト機関名： 金沢大学
ホスト機関の長の役職・氏名：学長 山崎光悦

「世界トップレベル研究拠点プログラム」に採択された「ナノ生命科学研究所」に関し、以下に示す事項について責任をもって措置していくことを確認する。

＜中長期的な計画への位置づけ＞

※「当該拠点をホスト機関の中長期的な計画上に明確に位置づけ」ということに関し、どのような計画にどのような形で位置づけるかについて具体的に記載。

ホスト機関である金沢大学（以下、本学）は第3期中期目標・中期計画（2016年度-2021年度）において、革新的原子間力顕微鏡技術等を使ったナノテクノロジー、超分子による革新的マテリアル開発、がんの転移・薬剤耐性機構に関する研究など、本学に強み・特色のある研究を学内COE制度により、組織的・重点的に推し進めることを表明している。併せて、学問分野融合型研究において世界最高水準の研究拠点を目指し、研究実施体制を強化することを明記している。

第3期中期目標・中期計画に基づいて、本学は既存組織であったがん進展制御研究所を再編し、続いて2017年度にナノ生命科学研究所（以下、NanoLSI）を創設し、さらに2018年度にナノマテリアル研究所を、2019年度に設計製造技術研究所を、そして2021年度に高度モビリティ研究所を設立して、学問分野融合型研究組織群を整備した。さらに2020年度に、本学は文部科学省の予算措置に加えて自己資金6.5億円を拠出し、新たなNanoLSI研究棟を竣工した。本学はこれら5研究所群がそれぞれ独自の学問分野融合型研究において世界最高水準の研究拠点形成を目指す上で、特にNanoLSIを先駆的組織と位置付け、「同研究所（NanoLSI）の主体的な運営が十分に発揮される制度を構築し運用する」ことを中期計画において明記している。

第4期中期目標・中期計画（2022年度-2027年度）では、「戦略的に卓越分野の拡充・強化と分野融合研究の推進、国内外ネットワークの拡大・強化を図り、世界最高水準の学術拠点形成を推進すること」、そのため「国際的なプレゼンスを高める分野を定め、国内外の優秀な研究者や学生を獲得できる教育研究環境（特別な研究費、給与等）を整備すること」、さらに「卓越研究領域の育成・先鋭化とグッド・プラクティスの全学展開により、世界最高水準の学術拠点形成を推進する」ことを明記している。

＜具体的措置＞

※ 以下のそれぞれの事項について、具体的措置を記載。

1) 平成29年度公募要領「6. ホスト機関からのコミットメント」に示された内容に基づき、当該拠点がその拠点運営及び研究活動のために必要な支援を行う。

第3期中期目標・中期計画の成果を引き継ぎ、第4期中期目標・中期計画に基づいて世界最高水準の研究拠点形成を目指す上で、本学はNanoLSIに対して以下に示す具体的措置により、本プログラム実施期間後半においても引き続き重層的・重点的支援を実施することを表明する。

予算支給

本学はホスト機関としてNanoLSIに対し、下記に示す実体ある財政支援を、2017年度時点のホスト機関のコミットメント水準を超えて行う。

- NanoLSIに所属する研究者の人件費として4億円／年を拠出する。
- 学内COE制度による研究プロジェクト費0.6億円／年を本プログラム実施期間前半に引き続き支援する。
- 新たなNanoLSI研究棟の維持管理費として0.1億円／年を支給する。
- NanoLSIの将来世代の研究者を育成する教育ユニットである大学院新学術創成研究科ナノ生命科学専攻に所属する学生に対して、本学独自基金から博士前期学生に対して5万円／月、博士後期学生に対して10万円／月の奨学金を支給する。さらに、本学が申請し文部科学省から採択を受けた「卓越大学院プログラム」の奨学金をナノ生命科学専攻学生に優先的に支給する。同様に、博士課程学生の処遇改善を目的とする文部科学省・科学技術イノベーション創出に向けた大学フェローシップ創設事業「融合サイエンス・トップ研究者育成フェローシップ」の奨学金をナノ生命科学専攻学生に優先的に支給する。
- NanoLSIの外部資金については、所属研究者数が70名を超え研究陣容がほぼ整った以降、2019年度には1,044,068,024円（NanoLSIへの配分額：701,070,766円）、2020年度では1,027,050,241円（配分額：700,988,457円）を獲得している。PI 16名に加え、次世代を担う若手研究者のJr.PI 6名の採用を終え、優秀な研究布陣を整備しており、今後も各年度10億円前後の外部資金を確保しつつ、本学は7億円前後のNanoLSIへの配分を見込む。

人事制度

以下の人事制度及び措置をNanoLSIに優先的に適用することにより、本学はNanoLSI研究者の研究専念、及び国際競争力ある給与水準を保持する。

- 本プログラム実施期間以降も、NanoLSIの研究を先導するテニユアポストを伴う優秀な常勤研究者（22ポスト分）を配置し、これを維持する。
- NanoLSIに所属する専任研究者に対して、本学独自のリサーチプロフェッサー制度を優先的に適用して、NanoLSI以外の管理業務を免じることにより、NanoLSI専任研究者の研究専念を確保する。
- 厳密な業績評価と俸給（年俸制）評価に応じた年俸制とNanoLSI独自の特別拠点手当を組み合わせ、能力に応じた俸給システムをNanoLSIに適用することにより、国際競争力のある給与水準を保持する。
- NanoLSIの教育ユニットである大学院ナノ生命科学専攻の入学定員について、本学全体の大学院入学定員数を調整することにより、博士前期課程と博士後期課程の双方で1学年当たりの入学定員を6名から10名前後に拡大する。
- 現在、WPI補助金で雇用している若手研究者の雇用ポストは、NanoLSIの豊富な外部資金収入を原資として相当数を確保する。

インフラ整備

研究インフラを以下のとおり維持・発展させることにより、本学はNanoLSIにおける世界水準の研究環境を確保する。

- NanoLSIは既に独立した一部局として正式に学則上に規定されている。併せて、NanoLSIの人事、予

算、代表権に関する拠点長の裁量権を確保することで、NanoLSIの独立性を担保する。また、NanoLSIを、本学の長期戦略に裏付けされた恒久的組織として位置付ける。

- 新たなNanoLSI研究棟の維持管理を本学の施設部門により優先的に支援する。併せて新棟に配備されたBio-SPM60台と電子顕微鏡6台の維持管理のため、英語による機器利用に対応可能なAFMを専門とする技術職員及び電子顕微鏡を専門とする技術職員を引き続きNanoLSIに配置する。これら2名の技術職員に加えて、博士号取得者である技術職員1名及び修士号取得者である技術職員1名の計4名の技術職員をNanoLSIに配置する。
- 若手研究者及び外国人研究者の支援体制として、外国人研究者の研究資金獲得を支援するURA、Bio-SPM夏の学校など研究者向けアウトリーチ事業を企画運営するURAを継続して配置する。
- 研究者の研究業務支援や生活支援、事務手続き、事務からの各種連絡などNanoLSIの全ての業務を英語環境で遂行事務体制を維持する。一方で、NanoLSIへ配置する事務職員を固定することなく、選抜された優秀な後任事務職員を人事異動により配置し、英語環境で職務を遂行するOJTの場としてNanoLSI事務部門を位置付ける。
- 研究者の研究エフォートを最大化するため、研究者に代わってWebサイトの研究情報の構築・改訂や国際シンポジウムなど研究集会の企画・設営を担う事務職員を配置する。

2) 当該拠点をホスト機関内の恒久的な組織として位置付けるために必要となる既存組織の再編を含むホスト機関の中長期的な組織運営の方向性に係る基本方針の表明、今後の具体的な組織再編に向けたスケジュールの策定を行う。

- <中長期的な計画への位置づけ>に記載したように、本学は分野融合研究による世界水準の研究拠点形成及び研究拠点形成に伴う組織再編を目指す基本方針を明確にしている。本学がその方針に基づく研究推進策を実施する上で、NanoLSIは確立したグッド・プラクティスの横断的展開を通じて本学における分野融合研究の進展と研究拠点形成に寄与する。
- 本学は2020年度に学則を改正して、NanoLSIを他の部局と並ぶ独立部局として位置付け、NanoLSIの恒久的存続を裏付けした。

3) 本プログラムの実施期間が終了した後も、当該拠点が「世界トップレベル拠点」であり続けるために必要な支援を行う。

- 世界トップレベルの研究所としてNanoLSIを長期間にわたり維持・発展させていく上で、テニュアポストを伴う優秀な常勤研究者の確保が重要となる。本学はWPI2021年度サイトビジット（中間評価）で表明した、テニュアポストを伴う常勤研究者22名の配置を既に完了した。今後はこの配置を維持していく。これらの常勤研究者は、NanoLSIにおいて研究に従事するとともに、次世代の研究人材育成に貢献するため、大学院教育及び学士課程教育に携わる。

4) 拠点運営に一定の独立性を確保するため、「拠点構想」実施にあたって必要な人事や予算執行等に関し、実質的に拠点長が判断できる体制を整える。

- NanoLSIの長期的存続及び拠点長のリーダーシップを裏付けるため、本学の学則を改正し、2020年度にNanoLSIを独立部局化した。この措置により、NanoLSIの自律性とNanoLSIにおける拠点長の人事権、予算執行権及び代表権が明確にされている。

5) 機関内研究者を集結させるに当たり、ホスト機関内の他の部局における教育研究活動にも配慮しつつホスト機関内での調整を積極的に行い、拠点長を支援する。

- 2017年度にNanoLSIを発足させる際において、本学は他部局と交渉し、他部局所属常勤研究者のNanoLSIへの移籍またはNanoLSIと他部局との併任により、ナノ計測学、超分子化学、分子生物学、がん研究、薬学分野の卓越研究者をNanoLSIに結集させた。NanoLSI研究者は、研究工フォートを確保しつつ、次世代のNanoLSI研究者育成の観点から、大学院新学術創成研究科ナノ生命科学専攻及び出身部局の大学院教育並びに学士課程教育に一定程度携わっている。本学は今後もこの方針と体制を維持していく。

6) 機関内の従来の運営方法にとらわれない手法（英語環境、能力に応じた俸給システム、トップダウン的な意思決定システム、大学院教育との連携 等）を導入できるように機関内の制度の柔軟な運用、改正、整備等に協力する。

- 本学は制度改革を進める上で、NanoLSIを先駆的な役割を担う機関として位置付けている。NanoLSIが世界水準の研究拠点形成に向けて研究環境を整える中で、本学は既存制度の柔軟な運用と新たな学長裁定を定めることにより、従来の大学運営方法に捉われず、新たな研究管理環境をNanoLSIにおいて実現してきた。具体的には、定期的な学長・拠点長懇談会によるトップダウンでの意思決定、選抜された研究者の研究専念体制、評価に応じた年俸制、優秀な若手研究者へのJr. PIプログラム、外国人研究者への英語による事務サポート、研究所の支援による大学院教育などである。本学はこの成果を基に、今後はNanoLSIが確立したグッド・プラクティスとノウハウを他の学内研究所や選抜研究グループに展開していく。

7) インフラ（施設（研究スペース等）、設備、土地等）の利用に関し便宜を図る。

- 研究施設について、本学は新たなNanoLSI研究棟を2020年11月に竣工した。新棟は総床面積6840㎡地下1階、地上4階から成り、ナノ計測学、超分子化学、数理計算科学、生命科学の各分野の研究者を集約してunder one roof型研究拠点を実現した。新棟の構造上の特徴として、地盤を伝搬する外部振動から建物全体を遮断するドライエリア（空堀）の設置や建物の中から伝わってくる振動を遮断する浮床を要所に設置することにより、既存施設では得ることが出来ない高い精度の防振対策を施している。

- 設備面では、新研究棟内に60台の走査型プローブ顕微鏡（SPM）、うち原子間力顕微鏡（AFM）48台及び走査型イオン伝導顕微鏡（SICM）12台並びに6台の電子顕微鏡（EM）、うち透過型電子顕微鏡（TEM）1台及び走査型電子顕微鏡（SEM）5台を擁している。これらの機器の大部分は振動がより少ない地下階に集約的に配置され、NanoLSIを象徴する研究フロアを形成している。また、SPMやEM以外の設備についても、動物飼育室及び処置室の整備、P2レベルの実験を可能とする実験室計4室の整備、並びに化学系共用実験室に省エネ性能に優れた高速可変風量制御（Variable Air Volume）付ドラフトチャンバー計16台を備えるなど研究環境を充実させている。このほか、上記4分野の融合研究を推進するため、全ての階で仕切りのない共用実験室を整備している。さらに、実験機器等の使用方法説明や予約システムは全てIT化、英語化している。

- 技術職員の配備については、英語、中国語、日本語の3か国語を駆使する原子間力顕微鏡（AFM）の専門家1名を、また英語が堪能で電子顕微鏡（EM）の専門家1名をNanoLSI専属で配備している。

加えて、博士号取得者である技術職員 1 名、修士号取得者である技術職員 1 名が NanoLSI の研究環境整備に携わっている。

8) その他、当該拠点が「拠点構想」を着実に実施し、名実ともに「世界トップレベル拠点」となるために最大限の支援をする。

- 本プログラム実施期間前半を通じて実施してきたトップダウンの意思決定システムである、法人側：学長、総務・財務・施設担当理事、NanoLSI側：拠点長、事務部門長による定期懇談会を本プログラム実施期間後半にも継続実施し、学長がバックアップする拠点長の強力で柔軟な意思決定方式と、大学本部と NanoLSI との緊密な連携体制を確保する。

9) ホスト機関自らが優れた取組として評価した拠点の成果について、ホスト機関全体への自主的な展開・波及を図る。

- 本学は、NanoLSI の人事、予算、研究インフラ管理体制面での研究拠点形成の取り組みとノウハウを生かし、2022年度に統合創成研究環（仮称）を設置する。この組織は世界水準の新たな分野融合研究拠点を形成するとともに、総合知による社会問題解決に貢献することを目的とし、分野融合型研究所群及び選抜された研究グループ群で構成される。NanoLSI は独立研究所としての地位を保ちつつ、この研究環と連携し NanoLSI のグッド・プラクティスの全学化に寄与する。

- 本学は NanoLSI が進める分野融合研究の取り組みに刺激を受け、2022 年度から大学院教育改革に着手する。この改革は、①修士課程におけるラボローテーションの必須化、②society 5.0 におけるデータサイエンス、イノベーション方法論、テクノロジーマネジメントなど研究科横断での必須科目の設置、③全ての研究科を実質上 5 年制大学院にするための、Qualifying Examination による博士後期課程進学原則化を段階的に実施し、基礎研究への貢献と共に総合知による社会問題解決に貢献する博士号取得研究人材を育成することを目的とする。

10) すでにWPIプログラムによって形成された拠点を持つホスト機関については、既存の拠点を世界トップレベル拠点として維持・発展させるための十分な支援を行い、また、新たな拠点への十分な支援を両立させる。

適用されない。

主任研究者リスト

※ 主任研究者が10名を超える場合は、その数に応じて作成。

※ 「世界トップレベル」と考えられる研究者については、その氏名の右側に「*」印を付す。

※ 2022年4月1日時点で、当該構想に所属できないものについては、備考の欄に、参加予定時期を明記する。

※ サテライトに主任研究者を配置する場合は、その主任研究者を記載（備考欄にサテライト名を明記）。

	氏名	現在の所属 (機関、部局、専攻等)	現在の専門 学 位	備 考
1	福間 剛士*	金沢大学 ナノ生命科学研究所	電気電子工学・ ナノ計測工学、 博士(工学)	
2	古寺 哲幸*	金沢大学 ナノ生命科学研究所	生物物理学、博 士(理学)	
3	秋根 茂久*	金沢大学 ナノ生命科学研究所	超分子化学・錯 体化学、博士 (理学)	
4	前田 勝浩*	金沢大学 ナノ生命科学研究所	高分子化学、博 士(工学)	
5	生越 友樹*	京都大学工学研究科/金 沢大学ナノ生命科学研 究所	高分子化学・超 分子化学、博士 (工学)	
6	華山 力成*	金沢大学 ナノ生命科学研究所	細胞生物学・免 疫学、博士(医 学)	
7	大島 正伸*	金沢大学 ナノ生命科学研究所	分子病理学・が ん生物学、博士 (獣医学)	
8	平尾 敦*	金沢大学 ナノ生命科学研究所	がん生物学 博士(医学)	
9	松本 邦夫*	金沢大学 がん進展制御研究所	生物化学・腫瘍 生物学 博士(理学)	
10	矢野 聖二*	金沢大学附属病院	腫瘍内科学、博 士(医学)	
11	中島 美紀*	金沢大学 ナノ生命科学研究所	薬物動態学・毒 性学、博士(薬 学)	
12	Richard W. Wong*	金沢大学 ナノ生命科学研究所	分子細胞生物 学、博士(医 学)	
13	Yuri E. Korchev*	Department of Medicine, Imperial College	生物物理、PhD	サテライト Imperial College London
14	Mark J. MacLachlan*	Department of Chemistry, Faculty of Science, The University of British Columbia	超分子化学・ナ ノ材料化学、 PhD	サテライト The University of British Columbia
15	Adam S. Foster*	Department of Applied Physics, School of Science, Aalto	計算科学、PhD	
16	Carsten Beta*	Institute of Physics and Astronomy, University of Potsdam, Germany	生物物理、PhD	