

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）中間評価に係るヒアリング  
（1分子解析技術を基盤とした革新ナノバイオデバイスの開発研究 ―超高速単分子DNA  
シーケンシング、超低濃度ウイルス検知、極限生体分子モニタリングの実現―）

1. 日時 平成24年9月4日（火）14：00～14：50

2. 場所 中央合同庁舎4号館12階 共用1211会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

今榮東洋子 総合科学技術会議議員

橋本 和仁 東京大学大学院工学系研究科教授（外部有識者）

北川 宏 京都大学大学院理学研究科教授（外部有識者）

小柳 光正 東北大学未来科学技術共同研究センター教授（外部有識者）

田原 修一 日本電気株式会社中央研究所支配人（外部有識者）

吉野 彰 旭化成株式会社フェロー（外部有識者）

中野 節 内閣府官房審議官（科学技術政策担当）

中川 健朗 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（総括担当）

川本 憲一 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究  
開発支援プログラム担当）

4. 説明者

川合 知二 大阪大学産業科学研究所特任教授（中心研究者）

竹原 雅明 大阪大学研究推進部大型教育研究プロジェクト支援事務室室長補佐（研究支  
援統括者）

馬場 嘉信 名古屋大学大学院工学研究科教授

## 5. 議事

### 【事務局】

それでは、これより研究課題、1分子解析技術を基盤とした革新ナノバイオデバイスの開発研究の中間評価に係るヒアリングを始めさせていただきますと思います。

本日の出席者はお手元の座席表のとおりですが、中心研究者である川合先生初め、課題側の皆様にはお忙しいところをご出席いただきましてありがとうございます。

また、本日の配付資料はお手元の資料一覧ということでお配りさせていただいておりますので、ご確認いただければと思います。

このヒアリングにつきましては、非公開で行いますが、後日、今後の研究発表、あるいは知的財産権等に支障が生じないということを確認させていただいた上で、議事概要を公開させていただきますと思います。

時間配分につきましては、研究課題側からの説明を15分、質疑応答を35分ということで、時間厳守をお願いをしたいと思います。

なお、説明に当たりましては、あらかじめお願いしておりますが、課題全体の研究の進捗度合いと目標の達成見通しについて、国際的な優位性、あるいはサブテーマの役割、相互関係を含めて、簡潔かつ明瞭なご説明をお願いしたいと思います。

説明に当たりましては、終了5分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきますので、時間が来ましたら説明途中であっても、そこで中断をしていただきたいと思います。

質疑応答につきましては、終了3分前に予鈴を鳴らさせていただきます。

それでは、これより課題側からのご説明をお願いいたします。

### 【説明者】

中心研究者の川合です。

それでは、1分子解析技術を基盤とした革新ナノバイオデバイスの開発研究の進捗状況をお話しいたします。

このプロジェクトは、1分子技術の導入で従来はできなかった超高速・超高感度のバイオデバイス群を創出するというものです。

検体から抽出、生成されたDNA、タンパク質、これらをナノピラーなどを使って1分子分離し、そしてこのナノ空間に浮かべたナノポア、ゲーティングナノポアといいますが、それで1分子検出・識別するという技術、これによって例えば細胞中のDNAを抽出し、分離・伸長

し、配列解析するというので、この技術をベースにDNAのシーケンス、RNA診断、呼吸診断、ウイルス病原菌検査チップを作っているという、そういうことです。

これに即して研究推進体制としては、阪大の川合、名大の馬場を中心とし、5大学の基礎科学の研究者が協力していただいて、ここで生まれた技術をパナソニック、東レ、東芝がデバイスという形で応用開発し、バイオチップコンソーシアム（JMAC）が標準化を通して社会に早期還元しようということです。

この最先端に採用される前のコアについて、こういう状態になります。

阪大の我々のところでは、走査トンネル顕微鏡を使って、トンネル電流で長く伸ばしたDNA、単一塩基分子識別を確立しました。これはちょうど50年前にワトソンとクリックが三次元のDNAの構造解析をしたという、それから50年経ってこのようなことができるようになったということでございます。また、名大の馬場らは、ナノピラーを用いてDNAを分離するという実証研究に成功をしております。

したがって、この分離技術、識別技術を組み合わせて、非常に画期的なデバイスができるという状況にありましたが、問題点はこのようなSTMではとても装置小型化が困難ですから、小さなトンネル型のナノポアデバイスというものをきちんと開発しなければいけない。また、DNA分離の高速化や伸長など、これがまだ未達成、このような状況で最先端のプロジェクトに採用されて2年半経ちました。

そこで、1分子技術の導入によって、従来できなかったバイオデバイス群を創出しつつあるという状況にあります。それは先ほど言いましたナノポア、ナノスリット、ナノワイヤ、ナノピラーなどを用いて識別、分離、その応用に今着々と進んでいるところです。

例えば、塩基識別に関しましてはDNAの塩基識別をこのゲーティングナノポアで実証しました。また、1分子RNAの塩基識別にも成功し、この方向でメチル化シトシンや酸化グアニンのように通常難しい塩基に関しても成功し、アメリカのNIHのこういうシンポジウムがありますが、それで海外唯一の招待講演者として講演しております。

また、分離に関しては、課題であった長鎖のDNAの伸長にも、しかも非常に高速で成功することができて、ゴードンコンファレンスでアジアからの招待者として講演しています。

これらのベースをもとに、この2年半、病原菌・ウイルス分離と菌DNAの1分子解析、こういう応用に成功しましたし、がん細胞由来のマイクロRNAの分子配列を決めるというふうな実証もされました。

それらについてももう少し詳しくお話いたします。

まず、一番基本となるゲーティングナノポアの技術ですが、ナノ空間に非常に狭い間隔でナノギャップがあります。そこに塩基を通すことによって、ちょうどこの塩基がこのナノスケールの穴に来たときにトンネル電流が流れる。このトンネル電流は塩基の種類、正確に言うと分子軌道のエネルギーレベルによって違いますので、RNA、DNAに関して、この識別ができるということを初めて実証しました。これは最先端に採用されて、すぐにまとめられました。

これは量子力学でDNAを読むというような評価がされていますし、この技術が一番最初の技術だということが昨年ナノポアのレビューアーティクルでも示されています。

また、この手法によって、通常ではすぐにシーケンスしにくいメチル化シトシンをする場合に、このゲーティングナノポア法によってできるようになりました。そして、それを1分子単位でなく、だんだんと数多く増やして、例えばDNA 3塩基ごとに対応して、それからさらに伸ばして、これはがん由来の1 e t - 7の型ですが、マイクロRNAのシーケンスに成功しました。

これはちょうど今年の5月のサイエンスに出たのですが、ゴーイングソリッドステイトということで、クアंटムシーケンスの方法が一つの大きな重要なやり方であるという評価がされています。

この比較ですが、このようなソリッドステイトでつくる方法は、検出速度、耐久性、集積化に優れて、なおかつ変異体も解析できるものであります。

また、この分離、伸長に関しては、以前使っていたナノピラーを改良することによって、第三世代と言っているんですが、1ミリ秒を切るような超高速のDNAとマイクロRNAの分離に成功しました。

また、課題であった長鎖、16万塩基、1本鎖、2本鎖の伸長に成功しているということで、このように今までの解析時間を飛躍的に早める形の進捗になっております。

このようにして、基礎的な部分がかっちりとしてきましたので、それともちろん並行してRNA診断、呼気診断、ウイルス・病原菌チップを開発してきました。このときのポイントは例えばがんの早期診断、また感染症、パンデミック防止を非常に早期にするときに重要なことは、例えばCTCを考えると、非常に少量のマイクロRNAしかない。また、呼気成分で判断をするというのは、非常に少量の成分しかない。また、ウイルス検査チップもなるべく早く早期診断をしようと思えば、ウイルスの数は1ミリリットル中10個とか100個とか非常に少ない。

こういったことをきちんと解析する手法として、ナノポア、ナノピラーのような1分子解析技術というのが重要だということです。

このような形でCTC、ウイルス・細菌、呼気成分、こういうターゲットに関して東レがRNA診断チップ、そしてパナソニックが呼気診断センサー、東芝がウイルス検査チップ、そしてこれらを総合的に標準物質標準プロトコルという形からJMACが推進しながら、ナノポア、ナノピラーの技術を適用しています。

これについて、もう少し詳しくお話しします。

まず、東レでは10ミリリットルの血液中に数個しかないがん細胞、これはCTCといいますが、それを分離し、回収するデバイス、これを作り上げました。これが本当の実際に仕上げたデバイスですね。これによって余分なタンパクを除去し、回収するということです。

そこから抽出したRNA、これを東レ開発のチップによって吸着、もしくはその捕捉の後抽出して、それを阪大のゲーティングナノポアで $10^{-7}$ の識別をしていくという意味で、非常にシンボリックな1分子技術が実際に進捗している。この技術は他の手法と比べて、個別化医療には必須の技術であるということです。

また、パナソニックは呼気を分析することによって、例えば肺がんのようなもののマーカーを検出するというデバイスを開発しており、パナソニックにおいてはマーカーを同定しました。そのマーカーをここにありますように、この装置を使って12万倍に濃縮することを達成し、なおかつ光及びナノポア技術によって、1分子で検出するところまでいっております。

ここにありますように、pptのレベルまでございます。今までの方法と比べて、飛躍的に事象の検出が高まっています。

また、東芝の極限ウイルス検査チップにおいては普通、サンプル、夾雑物、ウイルス、そういったものはいろいろありますが、ナノピラーによって夾雑物をここでトラップすることができる。そして、このトラップした、抜けてきたウイルス、これをナノワイヤによってこの中からDNAを引き出して、シーケンスをするところまで進めています。

また、実際のウイルス、これは本当の実ウイルス、これは普通のところでできないので、長崎大学でウイルスを一個一個カウントするというのも、つい最近始まってきております。

このようにして、単一ウイルス粒子の検出に成功したことやハイブリッドデバイスで、現在検査時間30分を切るような実証、このような進捗が非常に大きいため、DNAチップ事業部だけでなく、半導体事業部が今積極的な参画をしているという状況にあります。このベンチマークですが、ちょうどこれも終了時にはほぼ15分に達していると。

こういう中で、ナノ材料技術で非常に新しい進展もありました。これは大阪大学でつくったナノワイヤで、名古屋大学が測ったものですが、ここにウイルスのモデルの枯草菌などを入れ

まして、ここにトラップすると、そこについていたDNA、もしくは中のDNAがこのナノワイヤが菌にぐさっと刺さって、直接出てくるということで、これを直接ナノポアで解析するという形です。

以上のように、ナノスリット、ナノポア、ナノピラー、こういうものがRNA診断チップ、それからウイルス検査チップ、呼気診断チップの重要なところで使われて、検出することができます。

これらの技術をなるべく早く世の中に還元するという意味で、JMACが標準化という形で取り組んでいます。

具体的には配列を保障するような標準物質を作成し、それを配り、また配列が保障されたものが1個だけあるというふうなサンプルを送るというような形で、我が国の先端技術の優位性を標準化によって客観的に示しております。

こういうふうな状況ですので、我々はちょうどこの2年半、三菱化学テクノロジーを通して、1分子技術の市場調査をいたしました。非常に大きな市場が1分子技術によって開かれているという結果ですが、RNA診断チップ、それから次に極限ウイルス、それから呼気診断チップはこの中のかなり大きな部分をカバーするということを申し上げております。

そして、これが最後のスライドですが、昨年度始まってまだ1年ちょっとですので、奥村議員に特許が少ないのではないかと指摘を受けました。

実際、去年の段階では3件で、その後まさに研究が急速に進捗して、本年度で20件、そしてこれは6月の時点で20件ですので、ちょうどあと今月の末までにさらに13件増えて、30件を超す予定です。また、最終的なプロジェクトの終了時までには60件を超すというふうな形です。

以上のように、我々のこのプロジェクトとしては、かなり順調に進んでいるという位置付けで、中心研究者としては考えております。

以上です。

#### 【事務局】

どうもありがとうございました。

これより質疑応答に移りたいと思います。

奥村先生、お願いします。

#### 【有識者議員】

それでは、あと残り35分で質疑を行いたいと思いますが、初めに確認をさせていただきますと、このプロジェクトのキーワードで言いますと、高速、1分子、DNAシーケンスだということです。これがこのプロジェクトが終わるときに、どういう状況になっているのかということが残念ながら、報告書をいただいているんですが、なかなか明示的に記述がされていないという印象を持っています。

ですから、民間各社がされていらっしゃるのもある種のその部分の成果の要素技術を使っているわけです。部分成果を使っているわけで、それがどういう状況になるのかと、あと残り少ないのですけれども、そこを何かもう少し明示的に今日最初におっしゃっていただけるとありがたい。

**【説明者】**

そうすると、もう一回整理しますと、要するに残された課題なり、それから1年半後にどのような状況になっているか。

**【有識者議員】**

どういうことを克服されて、こういう成果を生み出しますと、そこがきちっと明示的に書かれてないと思いますので、そこをご紹介いただけると。

**【説明者】**

一応こちらとしては明示的に書いたつもりではありますが、繰り返します。

まず、この自己評価表にも書いておりましたとおり、1年半後のときに今日出席している3社がありますね。そこにナノポア、ナノピラーがちゃんと使われて、今までにない性能を出すということを示すというところがまずあります。

**【有識者議員】**

3社でこの技術の実用化が始まる。

**【説明者】**

実用化の意味は、製品が売れるという意味ではなくて、きちんとした試作品が、機能を持った試作品ができるということです。

**【有識者議員】**

機能を持った試作品ができる。

**【説明者】**

そうですね。それがまず非常に重要です。

それから、それを達成するためにこの1年半でやるべき基礎側の技術としては、今の形をさらにつなげるように伸ばしていく。具体的には、例えば今ランダムシーケンスという方法をやっているのですが、それにさらに速度制御を加えたり、それからナノポアとナノピラーをなるべく小さなシリコンのデバイスに集積してきちんと入れて、使いやすいような形にして完成に持っていくということです。

**【有識者議員】**

そうすると、たしか報告書に記載があったと思うのですが、民間資本を活用して大学発ベンチャーを、1分子DNAシーケンサーのベンチャー設立構想ですね。この構想というののはどこまで、このプロジェクトが終わる段階では進むと理解してよろしいのですか。

**【説明者】**

まず、1分子のシーケンサーというのとウイルス検査はちょっと見方が違うのですね。

それで、各3社は現在のウイルスやRNA、それから呼気というふうにターゲットが絞られていますから、いわゆる普通のシーケンサーとしては彼らに求めないで、我々は他にしようと思います。そこで、先ほど言ったベンチャーというのが一つあります。

なぜそうなっているかという、ここにも書きましたが今、海外のA社とか、それからB社やC社とか、いろいろな話があります。そういう中で、そのまま実態のないまま彼らに譲ってしまうのではなくて、きちんとしたシーケンサーに関しては何かベンチャー的な所在をはっきりさせて、例えば大阪大学や名古屋大学と密着させて、それを通してやっていけば、科学の財産が活きるんじゃないかなという、そういう考えです。

**【有識者議員】**

現在ベンチャーキャピタルなんかでご検討されていらっしゃる、そういう状況にある、そう



ということですね。

【説明者】

そうです。

【有識者議員】

ありがとうございます。

それを確認した上で、先生方からご質問をお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

相澤先生。

【有識者議員】

非常に体系的に推進してこられたので、去年指摘したことがかなりクリアになっています。そこで確認したいのですけれども、まず1分子のトンネル電流を検出しているところ、これが明確に1分子であるということが確証されたら、これが先ほどのジャーナルに採択されたものですね。

【説明者】

1分子で、区別がなおかつつくということです。

【有識者議員】

この区別なのですが、そこは区別がつくのですか。

【説明者】

はい、つきます。

【有識者議員】

それはどういう原理で。

【説明者】

原理は、トンネル電流の場合、2つの電極があって、そこに分子がちょうど通過したときに

トンネル電流が流れ、そこにあるエネルギーレベルが電極のフェルミレベルに近ければ近いほど、コンダクタンスは上がります。

4つの塩基はそれぞれ構造が違うので、電子状態が異なっています。それで、G、A、T、Cの順にトンネル電流が流れるので、その高さを読んでいくことによって4種類がわかります。

**【有識者議員】**

そのときに、1分子で、特定の分子で、例えばGならGで、この分子配向はこれに関係がないのですか。

**【説明者】**

あります。

**【有識者議員】**

ですから、そのところが同一分子によるトンネル電流の分子配向による変動と分子間、微小分子の間のそういうものが明確に区別がつくということですか。

**【説明者】**

つきます。

それは論文にも出しましたが、今言ったコンフォメーションのチェンジによってブロードになります。ブロードになって重なる部分がありますので、一発パルス電流をとるだけでなく例えば10パルスとると、こういうことによって分布がわかりますね。

だから、1塩基を1ミリ秒で流すのですが、1ミリ秒の間に10発パルスをとると、これがその分布であるということの判断で、その中に今のコンフォメーションチェンジが含まれます。

**【有識者議員】**

そういうことによって、本当に1分子を識別できると。

もしそこに異種分子が共存した系である場合に、それがまた区別できる。

**【説明者】**

共存した場合に、おそらく全く2つがぴたっと寄ってくることはなくて、DNA、RNAの

場合は一応チェーンですので、時間、時系列で出てきます。ですから、実際にパルスがその高さ、Aの高さ、Gの高さというふうに変わります。

**【有識者議員】**

そういうようないろいろな角度から、疑問とか問題点があるところは全てクリアしたということですか。

**【説明者】**

本当に全てクリアしました。

というのは、成果はネイチャー系の雑誌に6個も出していますが、何度も何度もレフリーとやりとりして、ありとあらゆる疑問に対して僕らはちゃんとサポーティングマテリアルを出して、ほとんど、ものすごく多くのことをやりました。

**【有識者議員】**

そういう原理に基づいて、あと実際にデバイスに展開していくところなのですが、いろいろなデバイスを開発されているわけですが、そのところで少しわかりにくいのが、前処理がいろいろと複雑なものがあるのではないかということです。

最終的にこれらのデバイスの検出は単分子でやっているのかもしれないけれども、それまでの前処理というか、そこまで本当に達してないと、最終の測定値そのものに信頼性が無いということになりかねないのですが、その辺はどうですか。

**【説明者】**

全くおっしゃるとおりです。全くそのとおりです。

それで、今のナノポアの部分というのはDNAになった形のときにシーケンスできる。

それから、ナノピラーはそれなりにちゃんとDNAというのが混ざっているときに分離できる。

そこで、この2年間やったのはそれだけじゃいけないんじゃないかということで、まずナノワイヤ、それからナノウォールのような形で大きさも変えて、大きなものは通さないようにする。小さなウイルスだけが通るというので、実は東芝が成功したのです。

さらに、先生がおっしゃるように、実はもっと前にいわば口の中からとってもらった唾液や

血液をどうやって分離するかというのは、今日も東レのCTCのところでも説明しましたが、そういった濃縮や検体をとるような、そういった前処理に延々と時間を使っています。

馬場先生も、一言それに加えていただきます。

**【説明者】**

相澤先生のご指摘の点は、我々も一番課題だというふうに思っていて、この2年半の間にナノポアのところで実際に1分子を測るというのが実現できてきて、そのときにどれほど夾雑物が許されるかというのもわかってまいりました。

かなり高純度なDNAとかRNAであれば大丈夫なのですが、例えば血液とか、そういう中に入っているさまざまな夾雑物は取り除かないといけないということは、わかってまいりました。

そこで、東レさん、東芝さん、あるいはパナソニックさんと共同して、特に東レさんが中空糸を持っておられるというのが非常に大きかったと思うのですが、東レさんがもともと持っている中空糸の技術で、ちょうど目的に合ったものを我々のグループに提供していただいて、そこで血液中のタンパク質を取り除いて、細胞成分だけはちゃんと分取できるというものはできてまいりました。

今、そこからがん細胞だけを取り出すということもできてまいりましたので、そういう意味ではナノポア、ナノピラーに入る前のところでは、ほぼバッファの中に細胞だけが入っているという状態で、今その中からマイクロRNAだけを取り出すところを開発しておりますので、それがうまくいきますと、一番最初の患者さんのサンプルから、実際に最後のナノポアのところまでうまくつながれるというふうに我々は考えております。

**【有識者議員】**

そういうことから考えれば、前処理こそ非常に大きな革新技術になるのではないかと思います。先ほどの特許という点ではいかがですか。

**【説明者】**

特許は例えば各社それなりに取っています。

**【有識者議員】**

そうですね。そこが今までの大きな問題でもある。非常に大きな問題であり、そこをクリアしてきたということで理解いたします。先ほど来、出された国際ベンチマークの処理時間とか、いろいろな数値はその前処理を含めてですか。

**【説明者】**

基本的には含めてとしたいと思います。

というのは、東芝の場合は明らかにそうですね。

それで、あとそれプラス例えばCTCの場合にまだCTCの前のところでどれくらい時間がかかるかというのはちょっと読めないところがあるので、それがあある途中からの時間ですね。そういうことではありますが、きちんと時間を決めているということです。

**【有識者議員】**

実際にこれからどういうところに応用されていくかということを考えると、そこまで単一分子になるような状態をつくり得たら、いろいろな方法が逆に言えばあり得ることにもなるので、トータルとしてこれをどういうところに、今までにない方法だということで強調していくのかどうか、その辺の展望はいかがでしょうか。

**【説明者】**

まず、前処理はやっぱり前処理で、今言いましたように東芝のほうでは、本当に小型で実際に30分を切るようなデバイスですよ。そういうのでやっています。

ただ、そこで最終的に得られるのはRNA、DNAのシーケンスやLet7のどんな型か、これがわからなければ価値がなくなっちゃうので、そこが僕は本命だと思っています。

思っていますが、その進捗状況、つまり前処理での進捗状況というのは、僕自身はやっていませんが、見ていると本当にすごいと思います。ですから、最終的に東芝のほうは15分ぐらいになると思います。それは全工程を含んでと、ちょっとそこを説明してください。

**【説明者】**

今でも血液を対象として、前処理も含めて28分でしています。これはこの時点で世界一だと思っていますけれども、さらにナノポアを使って短時間化して15分を切ると。

**【有識者議員】**

その前処理のシステムがどのくらいの規模のものかとか、いろいろなことを考えると、これがプラクティカルにどういうところに新たな応用分野を開いていくのかという観点でお答えいただくと、ありがたいのですけれども。

**【説明者】**

前処理として、ナノポア、ナノピラーを使わない前処理で、日本の技術でいい技術がありますから、それを含めた全自動システムをこのくらいのサイズで我々は実用化を目指して開発しています。

**【有識者議員】**

今の話と関係しますが、特許の構造と申しますか、26ページに出願特許の全容が書いてあるのですが、発明者はいいののですが、この出願者を見ていると、権利者と書いてあるのですが、民間で単独になっているのですね。

そうしますと、成果の出たところに帰属させるというお考えだと思うのですが、横への広がりというのはなかなか難しいですね。ここの成果のある部分が要するに特定の企業である意味では独占的に展開されると、そういう構造になっていますよね、この特許は。

**【説明者】**

一応工夫はしています。そういうふうにならないようにしています。

**【有識者議員】**

先生方がお作りになる基本特許にプラスして、各企業が出願している特許と、この2つが要するに重ならないと、例えばこれは東芝とか東レとか出ていますが、その技術の独占性は与えないと、そういう構造になっているのでしょうか。

**【説明者】**

それは質問表の3ページのところで、単願か共願かというご質問がありましたので、お答えしていると思いますが、2012年6月末までに単願が14に対して共願が6、7月以降では10に対して3というふうに、それなりに共願で出しているものも、まずあるということは強調し

たいと思います。

**【有識者議員】**

このプロジェクトの最後の価値を、実用価値をどうやって回収する、回収するという言葉は、どうやって実現するのかということを考えているわけです。

そうしますと、先ほど言いましたように、一番いいのはこの技術をフルに使ってシークエンサー化するビジネスが一番いいと思うのですが、それ以外にも前処理のところでは民間企業と協調してやっていける部分というのはあるわけですね。ですから、それで成果になると思いますが、それが特定企業だけで閉じてしまうというのは、果たしていかなものかと、こう思っているわけです。

ですから、できるだけ成果を幅広く展開して、何がしか国民に還元していただけるような構造になっているのかなと、それを特許の出願権利者という面から見たら、担保されているのかなというのが質問の趣旨です。

**【説明者】** それで、それに対してお答えしますと、我々のところでは最初からその問題があったので、一つのプロジェクトなので、1社だけしか使えないのはまずいよということで、2つに段階に分けています。つまりやはりこのプロジェクトが何らかの関係して作ったものだったら、単願であろうと共願であろうと、中のグループの人は使えるようにしようと。

**【有識者議員】**

この参加しているところはね。

**【説明者】**

そうです。それは一つ大きなところで、だから完全に単独にならない。外に対しては、もちろん相談しながらやっていくと。

それから、もう一つはそれで変な偏りとか変な競争にならないように、これも参考資料の28ページ、これそのものですが、パテントマップというものを市場調査と特許調査してどこが抜けているか、片方だけが抜け駆けしないようにちゃんと見ながら、こういうふうなマップを作成して、一応それに基づいて話し合いをしながら特許を出願しているという意味で、プロジェクト全体としては変に秘密主義にならないようにしています。

**【外部有識者】**

ちょっと技術的なことをお聞きします。ナノポア、ナノピラーなど、いろいろ構造をつくられておられますが、おそらく測りたいものに対して最適な大きさみたいなものを設計されて、つくられておられると思います。その場合、同じ大きさの夾雑物については選択ができないと考えていいのですか。

**【説明者】**

それは電子状態で分けます。

**【外部有識者】**

電子状態で分けるということは理解しました。次にナノ構造の作製に関しての質問です。大きさの均一性、および歩留まりに関しては、その難しさはもうクリアできているのですか。

**【説明者】**

その途中だと考えています。

というのは、この図で見たほうがいいと思いますが、例えば49ページにありますね。ここにありますように、集積デバイスを作るときに結構それぞれのプロセスがあって、ずっと来るわけです。

ただ、その後50、51と来て、52ページのところに実際のものがあります。1枚のウエハーに32デバイスつくれるようになっていきます。

**【外部有識者】**

そのウエハーサイズは。

**【説明者】**

これが4インチだった。

それで、最初は本当に1個から2個しかできなかったのですが、こういうふうになるようになった。

今、またそれがさらに2倍になりつつありますので、そういう意味ではそれなりに各プロセ



スでミスがなく進歩していくと、かなり均一で量産ができるというふうな状況になります。

**【外部有識者】**

これは1回測ると使い捨てですか。

**【説明者】**

それはそうでもないと思います。サンプル次第なのですが、僕らは結構使って、例えば穴が詰まっちゃったりすると、逆にして、また使ったりして、頑丈です。

**【外部有識者】**

何をお聞きしたかったかという、ビジネスを考えるときに、一体どういうビジネスモデルを想定しておられるのかをお聞きしたかったのです。

**【説明者】**

そういう意味だと、ディスプレイを考えています。

**【外部有識者】**

3年前のご提案のときに随分議論になっていたシークエンスの速度のことを随分して、それでできて、今これは9ページが多分そのデータなのだと思うのですけれども、先ほどのお話で10回平均をとるのだとかというようなことも含めて、現状においてシークエンスをやるのにどれぐらい時間がかかるようなところまで検討しているのですか。

**【説明者】**

まず、2つ分かれていて、マイクロRNAのような22塩基で全て情報を含んでいるという場合は非常に早い状態、非常に早いというのは本当に測るだけだったら10秒か20秒かなんですが、それでもいろいろなことをやりますから、ちゃんとしたデータとして出てくるのは分とか、そんな感じです。

もう一つは、最初の採用のときから議論がありましたが、非常に長いものがどれぐらいのスピードでいけるかというのは、一応1ミリ秒で1塩基というスピードで、1,000ナノポアでやると、一応1日で30億のヒトゲノムが解析できます。

【外部有識者】

そういうご説明だったので、現状が。

【説明者】

それで、現状どうかというと、スピードコントロールに関してはもう成功していて、1ミリ秒でなくて、その10分の1ぐらいのスピードでどンドン流すこともできますし、捕捉することもできます。

【外部有識者】

そのときの読み間違えというか、それはどんなものなのですか。

【説明者】

そのときは、先ほど言ったようにシグナル分布が必ずブロードになるので、何点とるとエラー率が幾つかという問題があります。そうすると、今最高のこの手の99%、エラー率1%以下のシーケンサーというのはほとんどないわけで、その99%を達成するには10点とればほぼよい。強いて言えば100点とればAかTかGかCか確実に読めます。そうすると、1ミリ秒で1塩基なので、 $10\mu\text{sec}/1$ パルスでやればよいことになります。そのためのプリアンプが必要だったんですが、僕らのところで一応最高性能のものをつくり上げたので、今それが一応可能にはなっています。

【外部有識者】

そうすると、そういう今あるそういうプリアンプ等々を使えば、当初言っておられたそういう速度がほぼ見通しの中に入っている。

【説明者】

見通しとしてはできます。

ただし、そのためには今言ったものをちゃんと集積して、それぞれの電圧をかけてやったときに、完全に保証されて動くという、そこのところはまだもう一山あります。

**【外部有識者】**

これは随分役割を証明なさったのには大変すばらしいと思うんですけども、読み間違えの部分がすごく今言われたように、アンプの調整とか、そういうようなところできいてきますよね。そういうことも含めて、トータルなシステムとしてなるような見通しがある。

**【説明者】**

アンプには直接効いていませんけれども、さっき言った分布の重なりを何点とれば絶対にこれだと言えるかという、そのエラー率は計算で出ますけれども、それが100パルスあったらほとんど、100パルスを1塩基に関して取るというのはそんなに難しくないのです、それを集積しなきゃいけないというのは、ちゃんと申し上げておきます。

**【外部有識者】**

もう1点、これのウイルスの検査に使うというのがトンネル電流をどうやってウイルスの検査に使うか、ちょっと原理がわからないのですけれども。

**【説明者】**

ウイルスはある程度チャージを持っていて、なおかつ大きさもあります。この場合はナノポアでなくて、サブマイクロポアなのです。そこを通すと、通ったときにぽんと電流が通ります。この高さとその幅は大きさとチャージによって決まります。

**【外部有識者】**

大きさとチャージでウイルスを選別していると、そういうことですか。

**【説明者】**

そうです。

その前にもちろん夾雑物との間をナノピラーのようなもので、ちゃんと分けています。

**【外部有識者】**

だから、これもトンネル電流で見ていることになるのですか。

【説明者】

これは違います。

【外部有識者】

これは違うのですね。

【説明者】

マイクロまでいくとイオン電流になります。

【外部有識者】

今までの質問に関連するのですけれども、検出をトンネル電流でやられていて、それで1分子が識別できますよと。ただ実際にはこのトンネル電流というのは配向とか、それからナノポアのどこの位置に来ているかとか、それによってある程度ばらつきますよと。ただし、複数カウントすることによって分布をとって、その分布として区分しますよということだと思のですが、その場合の分布をとるためには、結局1分子じゃなくて、何分子か、何十分子ですか。

【説明者】

1分子です。

【外部有識者】

1分子で何回かやるのですか。

【説明者】

そうです。1分子が例えばポアを通るときに1ミリ秒、10ミリ秒、100ミリ秒かかりますね。その間にパルスをとるとのことです。

【外部有識者】

それで、その場合でも同じDNAでも、今測っているのと次回で測ったやつでいろいろばらつきがありますよね。そういうことがあっても、分布をとると分離できますよと、そういうことなのですか。

**【説明者】**

そうですね。それを実験的に、本当にそれはまさにネイチャーのレフリーから何度も言われてやりとりしましたもので、いろいろなケースでやって、きちんとその枠に入りますというのをサポーターデータで出して、それでペーパーが通っています。

**【外部有識者】**

それで、これは1分子で正確に測れるのが一つのメリットだと思うのですが、例えばDNAチップなんかは、どっちかというたくさんのDNAのあれを一度に並列で測りますよね。だから、そういうものに比べて、これは検体のアレイが少ないときには非常にいいと思うのですが、いろいろな種類をたくさん同時にローコストでやっていこうとした場合に、従来のそういう半導体チップを使って、定期的にやるような、そういうものと比べて、お互いにコンピートするものなのか、すみ分けするものなのか、あるいはずっとこっちのほうのやり方で全部置きかえることができるものか、その辺ちょっとお聞かせください。

**【説明者】**

まず、これは最初の申請のときから言いましたが、ポアは1個だけで使うのではなくて、並列に並べたものですから、それで並べ方に関して、横に並べるか、縦に並べるかというのは、幾つかやっていますが、DNAチップと基本的には同じです。あれも2次元のアレイをつくるのですが、こちらのほうもポアなアレイをつくる形で進んでいます。

**【外部有識者】**

ナノポア、ナノピラーというコア技術をベースにいろいろ展開されていると思います。

1つは、これがどういう出口で、どういうアプリケーションに実際有効かというところは一番のポイントかと思うのですね。

ちょっと先ほどスライドの25ページでしょうか、マーケット規模のところのご説明でちょっと混乱しちゃって、説明いただきたいのですが、今3つ要素技術、RNA診断チップ、呼気診断センサーですか、それからウイルス検査チップ、この3つの要素技術のマーケットが2兆円になるのですか。

**【説明者】**

2兆いくということではありません。

ここにまず示している、ちょっと右上見にくいので、この25ページが見やすいと思いますが、全体8,800億円が2兆円になるというのは、1分子解析技術を使ったときのそのシーケンスの関係するデバイスのものである。関係する市場で、何に使えるかという、この個別化医療であるとか、食品安全、こういうものに使えます。そういう中で、これも大変見にくいので申しわけないのですけれども、ちょうどRNA診断の部分はそここのところがカバーします。

それから、極限ウイルス検査チップというのはこの斜めのところがカバーします。

それから、呼気診断はちょうどこのところですね。こういう形でそれぞれカバーします。カバーしない部分も少しは出ます。

**【外部有識者】**

理解としては、いわゆる検査もしくは診断マーケットというのは大きいウエートがあって、この3つの要素技術で大体ほぼカバーできますよという、そういうことをおっしゃっているわけですか。

**【説明者】**

はい。

**【外部有識者】**

わかりました。

**【有識者議員】**

大阪で長年中心にやっておられて、あと企業もかなり関与されているのですが、あと5大学附置研究所がどういう形で関与されているのか、どれぐらいの寄与を持っておられるのか、ちょっとその説明をいただきましたのんですが。

**【説明者】**

最初からこのページに書いてあるのが55ページ、まずこういうふうな先端技術の場合に、本当にわかった技術だけでは、それも最大限取り入れて、それプラスいろいろな工夫が必要です

ので、まず大学研究所がそれぞれの持っている技術をいろいろ話し合っただけで交換したことは、非常にポテンシャルアップとして役に立ちました。

ただ、直接的なものとしては、ここにありますように、これはサイエンスに出していただいたのですが、北大の電子研の永井先生たちがカルシウムでものすごく光るセンサーを開発いたしましたので、これは1分子で、蛍光で見ていくときというのにすごく役に立っています。

それから、2番目の中谷先生のところは、DNAの折り紙というもので、実際にナノポアを作ってください、これをどちらが使われるか、まだわかりませんが、普通の半導体を作ったものと比べてみて、もしよかったらそっちに乗りかえようという形で寄与していただきました。

それから、3番目が非常にユニークなのですが、元気な細胞とそうでない細胞をチップで見分ける技術を木戸秋先生たちが出しています、我々としては単一細胞と単一分子をつなげたので、元気な細胞を単一分子でそこからDNAを出して検出するという道がこれで開けたんじゃないかなと思います。

ここに出されている論文は、ファーストの謝辞がちゃんと入っていますので、そういう意味では少し遠巻きにしながら、しかしある部分では着実に寄与していただいたというのが我々の位置づけです。

#### 【外部有識者】

特許のことについて事前質問したのは私なのですが、要するに共願を含めて特許について、それで東レからはゼロ件で、当然共願もありませんが、東レの担当者は今日来られているんですかね。ちょっとお答え願えますか、なぜゼロなのか。

#### 【説明者】

ゼロというわけではありません。

#### 【外部有識者】

33件中ゼロですから。

#### 【説明者】

26ページの23、24年度が一番上の特許は東レの特許です。

【説明者】

今、準備中の特許の案件等ございます。今後、デバイスが実用化の段階にいくに従って、この特許は増えていきます。

【外部有識者】

開発の中で出てきたものはないのですか。

【説明者】

はい。

【有識者議員】

ちょっと確認させてください。

さっきの最後なのですが、去年出した報告書には大阪大学発の1分子DNAシーケンサーに関する大学発ベンチャーが既にできていると、そう理解して。

【説明者】

できております。申請して、今大学のほうでベンチャーキャピタルやそういうのと交渉しています。

【有識者議員】

申請中と。

【説明者】

そうです。

【有識者議員】

申請中、設立を検討中と、そういうことですか。

【説明者】

JSTの制度も使ってやるという形で進んでいると意味です。



【有識者議員】

検討は進んでいる。

【説明者】

はい。

【有識者議員】

その中に資金としてベンチャーキャピタルにもご相談をされていらっしゃるかと。

【説明者】

そういうことです。

【有識者議員】

これはいつごろ答えが出るのですか。

【説明者】

僕は早くしてくれと言っているのですけれども、僕自身はまだ直接は聞いていません。

【有識者議員】

大学からのお答えがない。

【説明者】

そうです。

【有識者議員】

そういうことですか、わかりました。

【説明者】

彼らは頑張っているとは言っていましたけれども。

**【有識者議員】**

わかりました。大学側が今ボールを持っていると、ありがとうございました。

**【外部有識者】**

さっきの質問の関連で恐縮ですが、先ほどアレイ状にされるという話をされていましたが、アレイ状に配置するという話をされていましたがね。その場合に検出系も含めて全部アレイ系、アレイにして、それでワンチップで構成するのですか。

**【説明者】**

今3つ可能性があり、そこがはっきり決められない状況があって、一つは円盤を考えているのです。円盤のところは今の前処理+ポア、ポアが一つのところ1個じゃなくて5つぐらいついている、こういう形のもの、それが一番可能性があるということで、今やっています。

もう一つは、最近スタック型のポアをつくることができましたので、それは横に並べて、あと縦につけるといふものです。

**【外部有識者】**

このレンズはいろいろなアンプとか含めて、そういうのも全部そうするとあれですか、チップの中に入れて、そしてそれをコアプロジェクトの中で。

**【説明者】**

そうですね。正直言って、僕はこれはお願いでもあるのですが、金額的にもうちょっとたくさんお金をくれたらありがたいなと、加速できるのでありがたいなと思います。

というのは、さっき言った半導体プロセス、小柳先生もご存じだと思いますが、ものすごく手間の要る仕事で、今技術職員の5人がフルにやって、ほとんど寝ないでやっていて、ふうふうなんです。ですから、それをどうしても今のところまでやるには、もう少しお金を入れて加速しないと、終わるところまでそこまでいくかどうかわかりません。

**【外部有識者】**

ただ、将来のビジネスを考えますと、ローコスト化というので、汎用のプロセスに乗ってし

まうと、ほかのところでも多分そういうことを全部やってきちゃいますので、できればぜひそこまでターゲットに入れていただきたいなというふうに思うのですね。

**【説明者】**

そういう意味では、増額をぜひ言っていただけるとありがたいと思います。

**【外部有識者】**

それから、もう一つ基本的なあれなのですけれども、ナノピラーとかナノワイヤとか、ナノテクノロジーの方々はいろいろな研究をやっておられますけれども、ここで使われるナノピラーとかナノワイヤとか、そういうものに比べて何が特徴というか、どこが違うのでしょうか、ちょっと私は把握してないものですから。

**【説明者】**

一番大きいところは、DNAとかマイクロRNAとか、企業さんに入っていただいてターゲットの分子がきちり決まっていますので、その分子に対して一番高速かつ高感度に前処理できるような構造を作っているということで、ピラーとかワイヤとかという構造そのものには他のグループがたくさんやっていますけれども、我々はDNA、RNAに特化して、それに最適の構造をつくっていくということが一つあります。

それから、半導体デバイスと違いまして、水溶液を扱わないといけないというところで、そこで材質をどうするかというのが一番厳しいことと、もう一つは非常にプリミティブな話なのですが、ちゃんとふたをして密閉性を高めないと、実際にDNAを1分子で操作したりできませんので、そのピラーとかワイヤそのものよりも、ある意味でそっちのほうが重要で、それはノウハウなのですけれども、そういうところを組み合わせると、DNA、RNAに特化した構造をつくっているというふうにご理解いただければと思います。

**【有識者議員】**

ありがとうございました。時間のようですので、どうもご説明ありがとうございました。

**【事務局】**

それでは、これでヒアリングを終了させていただきます。どうもありがとうございました。

