

国立研究開発法人情報通信研究機構

NICT NEWS

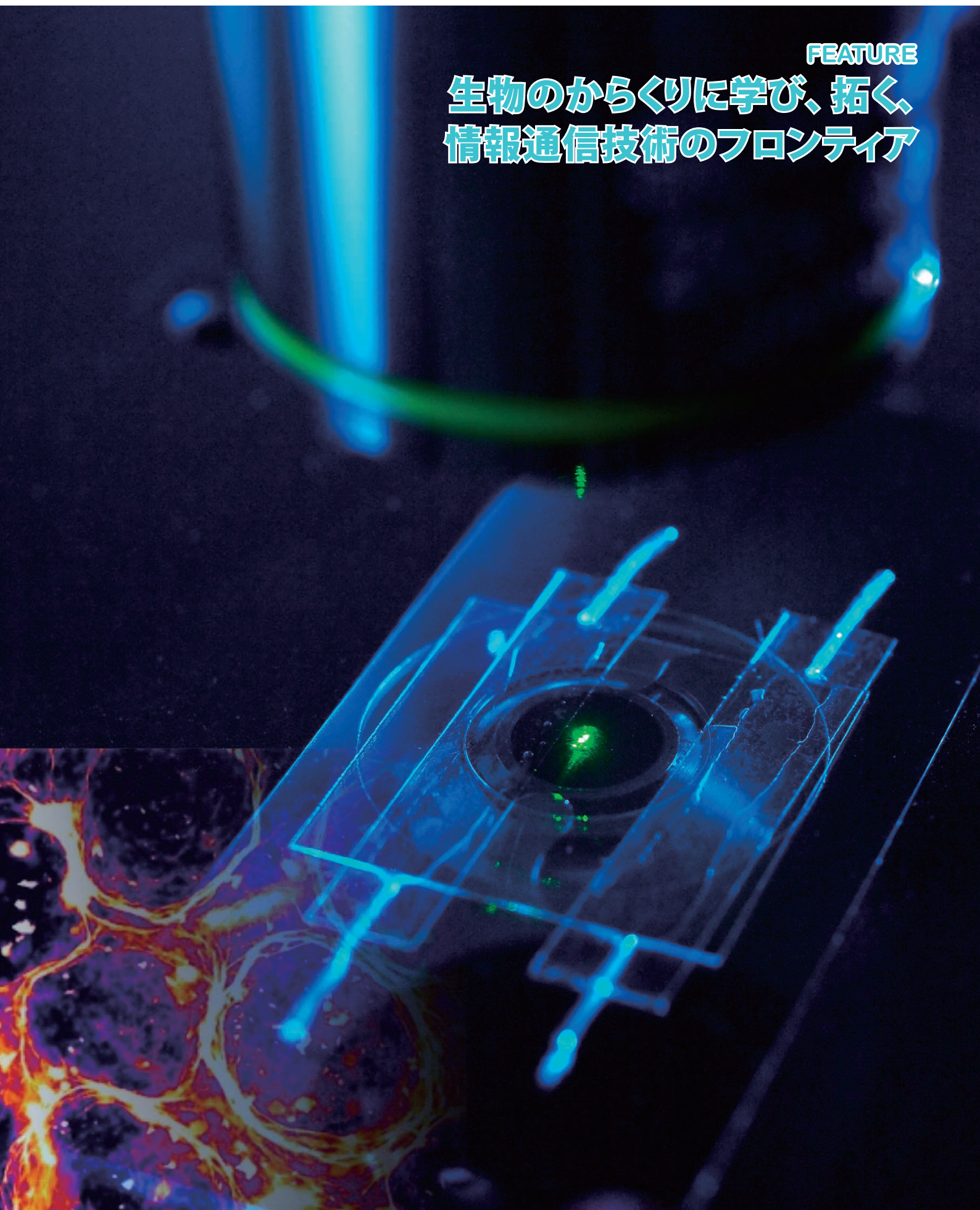
2018

No. 4

通巻 470

FEATURE

生物のからくりに学び、拓く、
情報通信技術のフロンティア



CONTENTS

FEATURE

生物のからくり学び、拓く、情報通信技術のフロンティア

1 INTERVIEW

情報通信の未来を切り拓く「バイオICT」とは何か？

大岩 和弘

4 ショウジョウバエの記憶をまねて真の人工知能(AI)をつくる

吉原 基二郎

6 微生物を用いた化学物質識別デバイスの開発

バイオデバイスを構築・利用しながら、生き物にとっての化学物質の“意味”を理解する

田中 裕人

8 生きた細胞が持つ外来異物認識機構の解析

生きた細胞が行う情報通信の理解・模倣・制御を目指して

小林 昇平

10 自然知を可視化する超解像顕微鏡技術

生物のナノ構造を明らかにする

松田 厚志

TOPICS

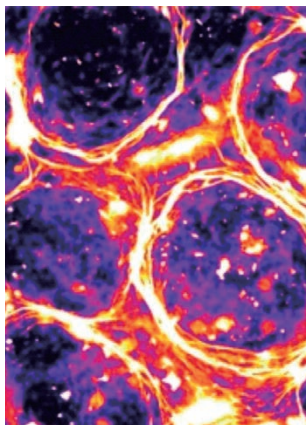
12 5G 実現に向けた NICT の最近の取組
～NICTプレスリリースより～

13 Awards

INFORMATION

14 各地のNICTオープンハウス2018開催のお知らせ

①未来ICT研究所 ②鹿島宇宙技術センター ③耐災害ICT研究センター



表紙写真「全反射蛍光励起システムを用いた微小管運動の観察」

全反射蛍光励起システムの写真に、微小管運動の観察像を重ね合わせたもの。タンパク質モータを吸着させたガラス基板表面上で微小管が滑り運動を行います。全反射で生じる光のにじみ出し（エバネセント光）を使って、微小管を標識している蛍光物質を励起すると、微小管一本一本の動きを見ることができます。

左上写真「微小管集団の運動の観察像」

微小管が高密度で集団運動することでミリメートルサイズの渦が創出することが分かりました。

INTERVIEW

情報通信の未来を切り拓く「バイオICT」とは何か？



大岩 和弘 (おおいわ かずひろ)

未来ICT研究所
主管研究員

大学院博士課程修了後、帝京大学医学部講師を経て1993年、郵政省通信総合研究所（現NICT）に入所。以来、タンパク質モータの単一分子計測や構造解析と分子通信技術の研究開発に従事。未来ICT研究所長を経て2013年にNICTフェロー、同年、主管研究員となり現在に至る。兵庫県立大学連携大学院教授。博士（理学）。第23回大阪科学賞。平成21年科学研究費補助金優秀審査員表彰。

技術の進歩には波がある。急速に伸びるときがあれば停滞するときもある。現在、情報通信技術はやや伸び悩んでいるとも言えるだろう。18か月で集積度が2倍になるというムーアの法則もくずれつつある。膨大に増え続ける情報量を十分に処理するためのリソースが足りなくなっているのだ。

ここに大きなブレイクスルーの楔を打ち込む可能性を持つのが、生き物のメカニズムである。研究の現状と将来の展望を、未来ICT研究所主管研究員でNICTフェローの大岩和弘に聞いた。

——情報通信技術を表すICTという言葉はよく聞きますが、バイオICTとはどのようなものを指すのでしょうか。

大岩 バイオICTというのは、生き物を知り、生き物に学び、生き物の特徴を利用し、これをICT（情報通信技術）に応用しているという考え方です。

生き物は40億年近い進化の歴史の中にあって、試行錯誤を繰り返しながら、環境に適応して生き残ってきました。そのため、生き物は優れた特徴を獲得しました。

このような生き物の特徴を工学的に応用する分野は、バイオミメティクス（biomimetics）と呼ばれています。様々な分野で工学的な行き詰まりがあったときに、新たな打開策としてよく使われるアイデアで、「困ったときには生き物に学べ」というわけですね。

例えば、500系新幹線“のぞみ号”の先端部分であるノーズコーンは、カワセミのくちばしの形を参考にして作られています。これはトンネルに入るときの空気抵抗を最適化するためです。また、競泳水着の表面をサメの肌と同じようにすることで水中での抵抗を減らすことも行われています。

昔は、サメの肌の構造の詳細はわかって

いませんでした。しかし、生物学が発展することでサメの肌の構造（小さな突起が規則正しく並んでいる）がわかってきました。しかし、それだけでは、ブレイクスルーは起きません。なぜなら、細かな突起をつくる技術が必要だからです。ナノテクノロジーが発達すると、一気に開発は進みます。サメの肌の構造を工学的に模倣できるようになったのです。

——情報通信技術におけるバイオミメティクスのイメージはどういうものでしょうか。

大岩 例えば、繊維状ガラスを網目にした骨格を持つカイロウドウケツという海綿が深海に住んでいます。このガラス繊維の構造は人間が作る光ファイバーと同じ構造をしています。

生き物がどのようにしてこのように見事な光ファイバーをつくり出すことができたのでしょうか。私たちが石英の光ファイバーをつくる際には、熱を加えて石英を溶かして、そこから光ファイバーを引き出します。しかし、この生き物はそのようなことはしていないのです。私たちが生きている常温常圧の下で、光ファイバーを合成しているのです。

この知見を活かすと、これまで難しいとされていたことが実現します。例えば、光ファイバーの特性を改善するために、ナトリウムなどの金属イオンを添加しようとしています。金属イオンを高温条件で添加することは難しいのですが、この海綿が持つ仕組みを利用するとそれが可能になります。また、タンパク質などの有機材料を含んでいるので、しなやかで折れにくい光ファイバーをつくることができると言われています。（Ref. Aizenberg et al. (2004), PNAS 101, 3358-3363.）

INTERVIEW

情報通信の未来を切り拓く「バイオICT」とは何か？



■自然知に学ぶ

——バイオICT研究がやろうとしていることは何でしょうか。

大岩 NICTは国立の研究開発機関ですから、情報通信の最先端分野の研究は言うまでもなく、企業が躊躇するようなリスクの大きい研究もやらなければいけないと考えています。そのひとつがバイオです。前述したように、生き物からヒントを得た事例はたくさんあります。ただ、情報通信技術にどのように応用していくかというのはこれからの課題です。

まず、生物の機能に接して「新しいアイデアとして使えそうだ」ということに気づくことが大切です。このような、生物由来の技術的コンセプトを「自然知」という言葉でとりまとめようと考えています。

今、人工知能が急速に発展していますが、自然界にも高い知能があるかのごとく振る舞う現象が数多く見いだされます。自然が持つ知能の背景にあるものは何か。それは、

自然が持つ情報であり、自然知の情報処理であると言えます。計算機の情報処理におけるアルゴリズム（計算手順）と同様、自然知の中にも、何らかのアルゴリズムが働いているのです。

——自然知とは具体的にどのようなものですか。

大岩 例えば魚や鳥の群れの集団運動。群れ全体であたかもひとつの知能を持ったように動きまわります。ムクドリは、中央制御されているわけでもないのに美しい編隊飛行を行います。鳥たちは全体を見ているわけではありません。隣（の鳥）が何をしているかを観察しているだけなのです。隣の鳥との位置、距離と速度を維持することで、あのような集団行動が生まれるというモデルが提唱されています。これと同じような集団の動きは、タンパク質繊維などの単純で小さな生体分子にも見いださ

れます。ここで得られる知見は、車の自動運転において、他の車や物件とぶつからないように制御する技術に応用できると考えられます。

——生き物の情報系は、シンプルなのですね。

大岩 生き物は生存のために、独自の情報システムとセンサーなどの情報素子を使っています。一般のコンピュータシステムで用いるICチップやセンサーに対応するものです。

私たちが使っているデジタル素子は、大きなエネルギーを使ってノイズを抑える発想で発展してきました。それに対して生き物の情報システムはノイズの中にあります。それでもきちんと動いている。生き物は、ノイズを抑えることにあまりエネルギーを使っていないようなのです。この手法に倣えば、ノイズだらけの情報の中から有意な情報を効率的に引き出せるかもしれません

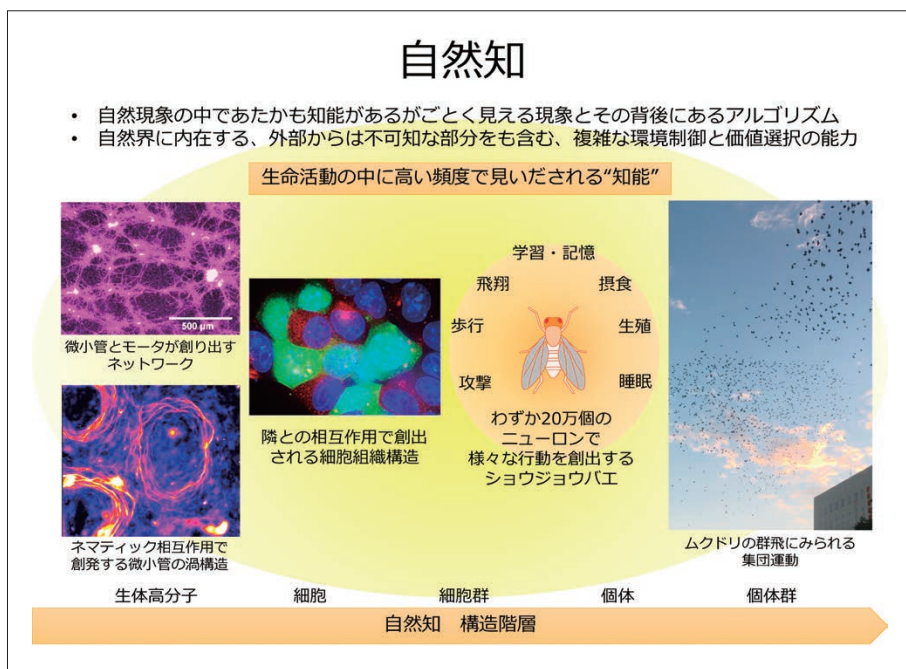


図1 生物のあらゆる構造階層に見いだされる“知能” 自然知

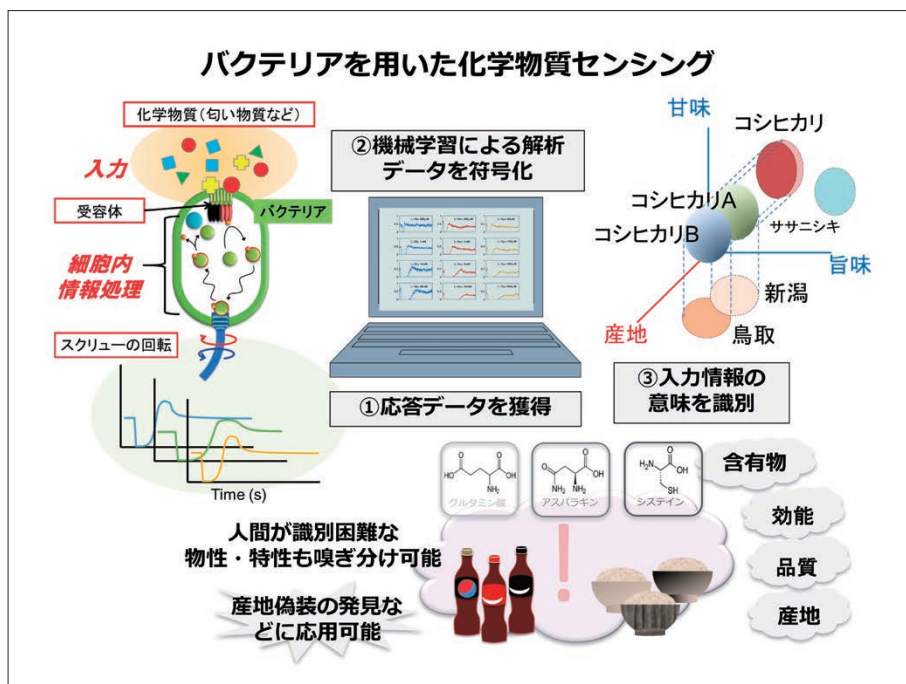


図2 バクテリアの走化性の仕組みとベイズ推定に基づいた機械学習とを融合させたバクテリア化学物質センシングの概略

んし、ノイズを抑えるための大きな電力が不要になるかもしれません。

生き物のシステムの優位性は、まだあります。特定の物質に対する感度、つまり特異性が非常に高いということです。また、一つひとつの素子は小さくバラバラに動いていても、集団として働くことで安定に働くロバスト性（外乱に対する安定性）を持っているとも言えます。

——生き物のシステムはどのような分野に
応用できますか？

大岩 ひとつは、化学物質センサーとしての応用です。私たち人間は、以前から化学物質のセンシングに生き物の特徴を利用してきました。例えば、その昔、炭鉱ではカナリアをつれて坑道へ入ったそうです。人間よりも先にカナリアが有毒ガスを察知し

て確実に反応するので、カナリアが鳴かなくなったら危ない状況だとわかる。このような生き物の化学物質のセンシングにヒントを得て開発を進めたのが、大腸菌を利用した化学物質センサーです。現代のカナリアを大腸菌でつくったと言えるでしょう。この技術は食品の品質管理などに使えるもので、企業との連携も進んでいます。

■ バイオICTの役割

——未来ICT研究所では、人材育成や外部との連携はどのように進められていますか。

大岩 当研究所は大学との連携大学院協定により大学院教育も兼ねていますので、学生も大勢来ています。学生にとっていいところは、この研究所の研究分野が多岐にわたっているため、分野横断的な視点を持つ

ことができることです。ナノテクノロジー、デバイス工学、生物学があり、さらに生物学の中には、ショウジョウバエのような個体を使った生物学から細胞やタンパク質分子を対象にした研究もあります。情報系も脳科学を専門にする研究者もいます。

企業と連携した技術開発も積極的に進めていますし、展示会などにも出展しています。大事なことは、外部との連携を深めることで、世の中にどんなニーズがあるのかを知ることだと思います。真理を追及する基礎研究も大切ですが、国立の研究開発機関として、社会のニーズに応えた研究を行うことも大切であろうと考えています。

——この研究所をどのように発展させていきたいとお考えでしょうか。

大岩 私がモデルにしている思い描いている研究所があります。それは、米マサチューセッツ州にあるウッズホール海洋生物学研究所です。2008年にノーベル化学賞を受賞した下村脩先生がいらっしゃるところです。この研究所は避暑地にあって、夏はサマースクールを開いており、各地から集まった研究者や学生がみんなで自由闊達に議論できる環境にあります。そこで違う分野の研究者とも情報交換を行うことで、一層学術交流が進み、新しい発見につながります。私たちも、ウッズホールに倣って、多くの研究者と未来を担う学生に来ていただき、議論や情報交換ができる場をつくっていかうと考えています。

生き物は知識の宝庫です。生き物に関する知識をもっと増やすと同時に、多くの人々に、当研究所の研究内容を知っていただき、知識を更に広げる場にしていきたい。そして、生物学の世界にとどまらず、幅広い分野の研究者の助けを借りて、生き物の豊かな世界を情報通信技術に活かしていきたいと考えています。

ショウジョウバエの記憶をまねて真の人工知能(AI)をつくる



吉原 基二郎 (よしはら もとじろう)

未来ICT研究所
フロンティア創造総合研究室
総括研究員

大学院修了後、1992年米国 City of Hope 研究所にてヒューマンフロンティアサイエンスプログラム長期フェロー、2000年米国 MIT 研究員の後、2006年マサチューセッツ大学医学校にて研究室を主宰。2013年 MIT 客員教授を経て、2014年、NICT に入所。一貫して遺伝学を用いた神経生理学に従事。博士（理学）。

参考文献

- *1 Yoshihara et al., (2005)
Science 310, 858-863.
- *2 Flood, Iguchi, Gorczyca, White, Ito, & Yoshihara (2013) *Nature*, 499:83-87.
- *3 Yoshihara (2012) *JoVE* 62: e3625.
- *4 吉原基二郎 (2013) ライフサイエンス新着論文レビュー (<http://first.lifesciencedb.jp/archives/7415#more-7415>)
- *5 Sakurai, Littleton, Kojima, Yoshihara, 発表準備中

現 在大流行のディープラーニングなどを使った“人工知能”が、脳が生み出す本来の“知能”と同じく働いているかのように誤解されているのを頻繁に目にしますが、実は、人間をはじめとする動物の脳内で“知能”がどのようにして働いているのかについて、人類はまだほとんど何も知らないのです。コンピュータの“メモリー”（最初にアクセントがないカタカナ語）が縦横無尽に利用されているにもかかわらず、本家本元である脳内の“記憶＝memory”の仕組みについては、まだ理解されてはいないからです。この“記憶”こそが知能の根幹であり、記憶がどのようにしてつくり保存されるかを知ることが、知能の本質について理解することなのです。しかし、脳の素子である神経細胞が記憶をどのようにしてつくり出すかを知る方法がなかったので、記憶の仕組みについて理解することは今までずっと不可能でした。世界の誰もアプローチできなかった謎に挑戦するには、全く新しい独自の方法を創出するほかありません。本稿では、私が NICT に入所するまでアメリカで長年かけて築き上げてきた記憶研究の方法論と未来 ICT 研究所での発展、さらに、NICT の技術と相まってこそ芽を出した“真の人工知能”の構想について、そのゼロから始まって果てしなく広がる可能性についてご紹介します。

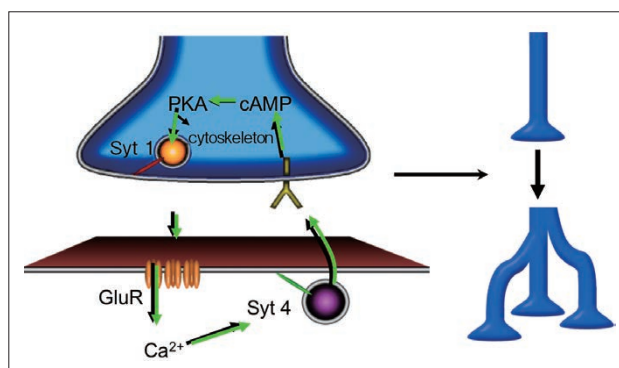
■新しい記憶の仮説

神経細胞（ニューロン）と神経細胞がつながるところ（シナプス）のつながりが変化することにより、記憶ができるのだと信じられています。そこで、まずは非常に単純な実験系を使ってそのシナプス可塑性の仕組みについて調べました。

その実験系というのは、ショウジョウバエの運動ニューロンと筋肉細胞がつながるシナプスの活動依存的な変化で、これについて詳細に調べ、全く新しい発想による記憶の仮説、“ローカルフィードバック仮説”を *Science* 誌で提唱しました（図1）^{*1}。脳内でつながる2つの細胞がお互いに伝達物質の放出によって強め合うことにより正のフィードバックがかかり、それが単一シナプスでの記憶を保持し、さらにシナプス形態の変化を引き起こして永続する記憶に変わると考えたのです。分子ではなく“生理学的状態”が短期記憶を保持する。このような考え方はそれまでにない新しいもので、それまでの多くの報告された実験結果をうまく説明したので、これこそが記憶をつくる“ミクロ”の一般的メカニズムであることを期待しました。しかし、それをマクロの記憶と結びつけてテストする実験系が存在せず、本仮説は机上の空論でしかありませんでした。もしこれが脳の中で本当に起こっていたら脳機能の基本原則になるので、何としてもこれを試す実験系をと思い、マサチューセッツ大学、MIT で主宰していた研究室の総力をあげてこの仮説を検証できる実験系をゼロからつくることを試みました。

■ミクロをマクロにつなげる独自の実験系—“食べる”コマンドニューロン

ローカルフィードバック仮説で仮定した細胞間のミクロの仕組みを記憶と結びつけ

図1 “ローカルフィードバック 仮説” (*Science*, 2005)

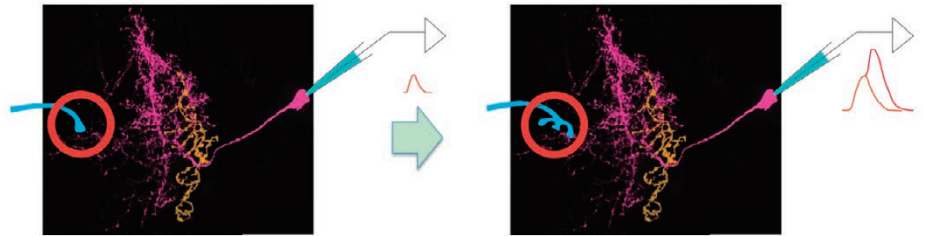


図2 ショウジョウバエの脳内のフィーディング・ニューロン（Nature, 2013）上で記憶のできる様子をリアルタイムで目撃する

るには、ミクロの細胞変化をマクロの行動として現れる記憶に対応させる必要があります。そのために考えた新しい戦略は、著者の恩師池田和夫博士が1960年代に行動を司令するニューロンとして確立した、“コマンドニューロン”というコンセプトを利用することでした。このニューロン上のミクロのシナプスの変化によって記憶が形成されたら、それがマクロの行動変化として現れるはずで、それによってミクロとマクロを対応づけることができます。そこで、まずはコマンドニューロンを見つける方法を開発するところから始め、記憶研究に最適な（次項参照）食べる行動を指令する“フィーディング・ニューロン”（図2）を発見し、Nature誌に報告しました^{*2}。また、脳内のミクロの細胞の営みを観察しながら同時にマクロの食べる行動を観察できる実験システムも独自に開発しました^{*3}。これらの技術開発により、ミクロの細胞現象をマクロの行動に対応させる準備が整いました。

■パブロフのハエ

フィーディング・ニューロン上に記憶をつくるため、記憶のモデルとしてよく知られるパブロフの条件反射と同様の実験を行うことを考えました。イヌの脳の中では、この“条件付け”によって、ベルの音がフィーディング・ニューロンに相当する神経回路を活動させるように変化したのだろうと予測されます。ですから、「パブロフの犬」の実験と同様な実験をハエで行えば、フィーディング・ニューロン上につくられた“単一細胞レベルの”記憶を追跡できることを期待し^{*4}（図3）、アメリカの筆者の研究室にポスドクとして留学して来ていた櫻井晃博士（現NICT主任研究員）と共に、パブロフの実験に倣ったハエの条件反射の実験法を開発。NICT未来ICT研

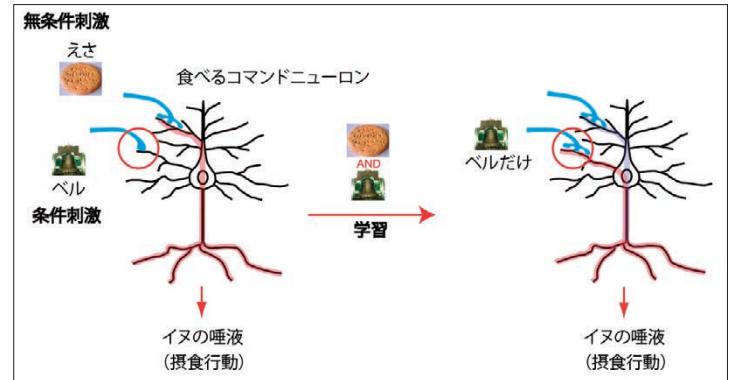


図3 パブロフの条件反射

究所フロンティア創造総合研究室の記憶神経生物学プロジェクトにおいて、条件付けによってフィーディング・ニューロンの反応性が変化すること、すなわち神経回路に新しいつながりができることを確認しました^{*5}。

現在、条件反射でハエが記憶したときのフィーディング・ニューロン上のつながりの変化を、深部を見ることのできる二光子顕微鏡でとらえようとしています。私たちが独自に積み重ねてきた方法論によって、まだ人類が見たことのない景色、“記憶ができるその瞬間”をリアルタイムで観察できます。長い回り道をしましたが、“百聞は一見に如かず”のとおり、この一連の技術開発の果てによりやうく独自の仮説（図1）を検証することが可能になり、記憶の原理にいよいよ到達できると胸躍らせているところです。

■今後の展望—記憶時の単一細胞の変化をデバイスに実装して、真の人工知能をつくる

この研究は記憶の原理に関する基礎研究にとどまらず、記憶時の単一細胞レベルの解析によって、脳の素子一つひとつが記

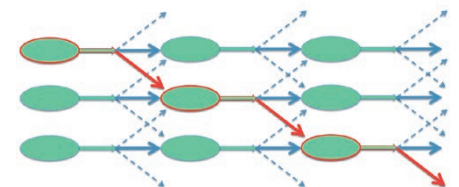


図4 フィーディング・ニューロンの入出力変化様式をまねたデバイスを多数つなぎ、記憶を保持する神経回路を人工的に再現。青矢印:それぞれのデバイス（楕円）の入出力; 赤:記憶を保持する回路。

憶を蓄える仕組み、すなわち、脳内“メモリー”の働きが歴史上初めてわかります。この獲得知見は、そのまま直接神経細胞の機能を模倣したデバイス開発を可能にするので、当プロジェクトでは、高性能な半導体デバイス開発を行っている未来ICT研究所の實迫所長らのグループと共同でこれを行うことを既に計画しています。それを多数つなげてネットワークをつくることによって（図4）、本当に脳の機能を模倣した“真の人工知能”が初めてつくられるのです。これは、脳のようにエネルギー効率が桁外れに高いコンピュータの開発につながる可能性があるだけでなく、神経回路を模したシリコン回路をつくるのが逆に、脳の情報処理様式や、さらには意識などの脳の未解決問題に洞察を与える新しい方法論となることまで期待できます。ここからまた更に、新しい情報通信技術／新しい脳の生物学へと夢は広がります。

微生物を用いた化学物質識別デバイスの開発

バイオデバイスを構築・利用しながら、生き物にとっての化学物質の“意味”を理解する



田中 裕人 (たなか ひろと)

未来ICT研究所
フロンティア創造総合研究室
主任研究員

大学院修了後、科学技術振興機構・研究員を経て、2009年、NICTに入所。生体細胞を利用した、化学物質検出・識別技術の研究開発に従事。博士（理学）。

化 学物質には、味、香り、薬効、毒性など、様々な働きがあります。そうした働きは“生き物の存在”により“意味”を持ちます。微生物の1種、バクテリア大腸菌は、生きるために化学物質を検出し、化学物質の特性によりその行動（泳ぎ）を変化させます。我々は、大腸菌の行動変化により化学物質特性を“可視化”し、統計手法により可視化された特性から“化学物質を識別する”基盤技術を構築しました。本稿では、技術開発の経緯、取組の内容及び今後の展望を紹介します。

■開発研究の背景

技術進歩とともに、我々の周りの環境には様々な化学物質が存在するようになりました。こうした環境に存在する化学物質は、生き物に様々な形で影響を与えます。化学物質の生き物へ及ぼす影響は多岐にわたるため、化学物質評価や、またその生物活性を識別（カテゴライズ）することが、近年ますます重要になってきています。我々は、「生き物が化学物質から影響を受けるのであれば、その生き物の機能を化学物質センシングに利用できないのか？」と考え、化学物質のセンシングに微生物を使える可能性を検討してきました。微生物の1種であるバクテリア大腸菌は、環境に在る化学物質を検出し、好きな物（誘因物質）の濃度が高い方向に向かって泳いでいきます（走化性応答、図1a）。大腸菌はサイズが数ミクロン程度の単細胞生物であり、“化学物質信号入力から応答出力までパッケージ化”している化学物質検出デバイスであるとも言えます。我々は、この大腸菌の走化性応答を応用することで、化学物質識別デバイスの開発に取り組んできました。

■微生物を使って化学物質の特性を可視化する「微生物応答の定量測定」

生き物を化学物質検出器として利用することは、生き物と相互作用（生物活性）のある化学物質が検出されることになります。大腸菌は多様な化学物質の種類と濃度により泳ぎの様子を変化させるため、多くの化学物質が検出対象となります。この走化性応答から検出した化学物質が何であるかを当てるためには、応答の微妙な違いを正確に定量する必要があります。走化性応答では、“まっすぐな泳ぎ”と“方向転換”とが確率的にスイッチしています。この泳ぎのスイッチは、べん毛モーター（べん毛の根元にある分子モーター）の回転方向スイッチを反映しています。ここで我々が注目したのは、走化性応答の時間変化（適応過程）でした。ここでは、テザードアッセイ（図1b、c、大腸菌走化性応答の研究の1つの代表的手法）を使い、細胞体の回転運動（べん毛モーターの回転を反映）を100 Hzのフレームレートで、10分間撮影することでデータ取得を行いました。このデータ取得では、化学物質を含む溶液を与える際の流速の影響を減らすためマイクロ流路を改良し（図2a、b）、細胞の個体差の影響を減らすため撮影画面上に存在する数百の細胞体の運動を定量し集合平均を算出する画像解析プログラムを開発しました（図2c）。この計測システムの開発により、化学物質入力と応答出力の関係データを大量に取得することを実現し、バクテリア大腸菌の挙動を検出器として利用することを可能にしました。

■統計処理による化学物質情報の抽出「化学物質の検出から識別へ」

大腸菌の泳ぎの様子が変われば、そこに何らかの化学物質が存在していることはわ

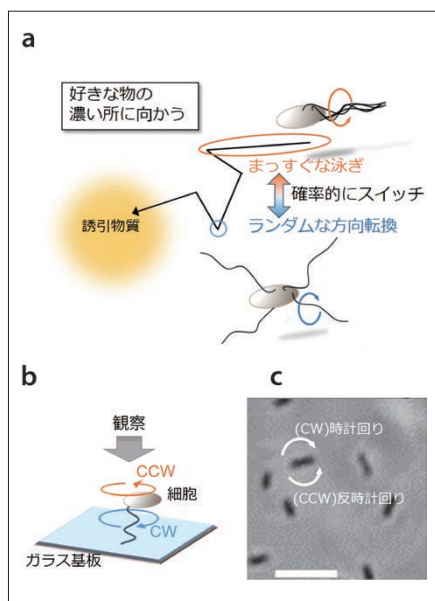


図1 大腸菌の走化性応答と観察の様子
a. 走化性応答 b. テザードアッセイ c. 顕微鏡観察像（位相差像、スケールバー：5 μm）

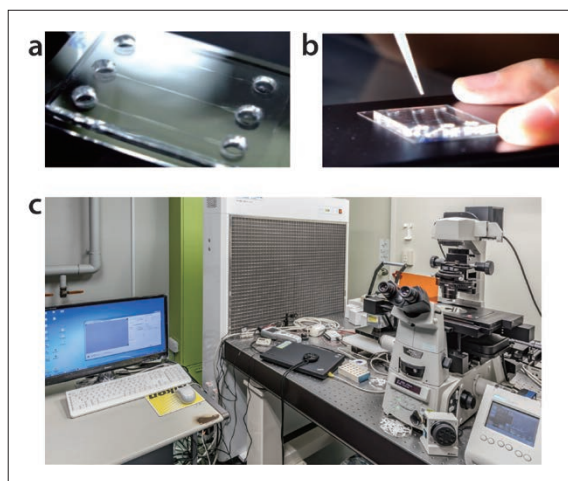


図2 微生物応答の定量測定
a. 計測用チャンバ b. 試験溶液の注入 c. 計測システム（主に顕微鏡、高速カメラ、コンピュータより構成される）

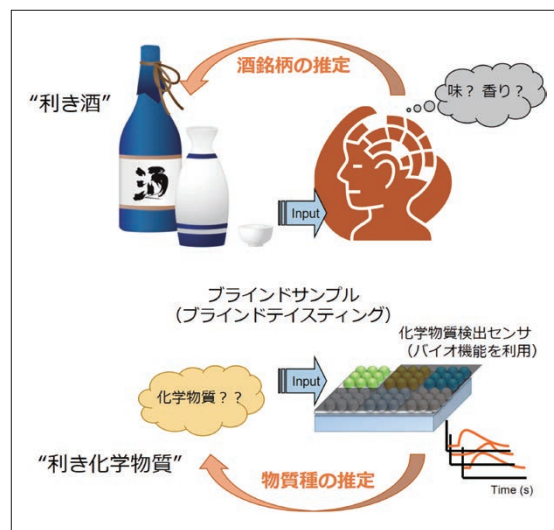


図3 バクテリア大腸菌を利用した“利き化学物質”

かります（検出）が、その化学物質を識別することには困難が伴います。この困難の克服に我々は統計的手法を用いました。概念的には、人間の行う“利き酒”ならぬ、大腸菌と統計手法を使った“利き化学物質”により、化学物質種を当てる（識別すること）（図3）、まさに計測システムと統計解析手法を基盤とした、『微生物を用いた化学物質の識別法（デバイス）』と言えます。基礎研究として、アミノ酸を標準サンプル（訓練データ）としてテストしました。標準サンプルのうち1種類の化学物質を含む溶液をマイクロ流路中の大腸菌に与え、その走化性応答時間変化を記録します。測定ごとの応答ゆらぎも含めて化学物質識別の可能性をテストするため、大腸菌とマイクロ流路は、1回の測定（10分間の応答測定）ごとに使い捨てとしました。この測定をアミノ酸の種類と濃度を変えて繰り返し行い、データを多数取得し、識別性能を評価しました（図4）。大腸菌の特性により、アミノ酸の識別は組合せにより識別率が変化しますが、L-グルタミン酸とL-アスパラギンの組合せでは、ブラインドサンプルの識別率は9割を超えていました。このテストの結果は、我々の手法がうまく機能し、生き物と統計手法を組み合わせることで、化学物質を含む溶液を識別できることを示しています。

■今後の展望

本稿で紹介した技術は、冒頭で紹介したように環境に存在する化学物質をモニター

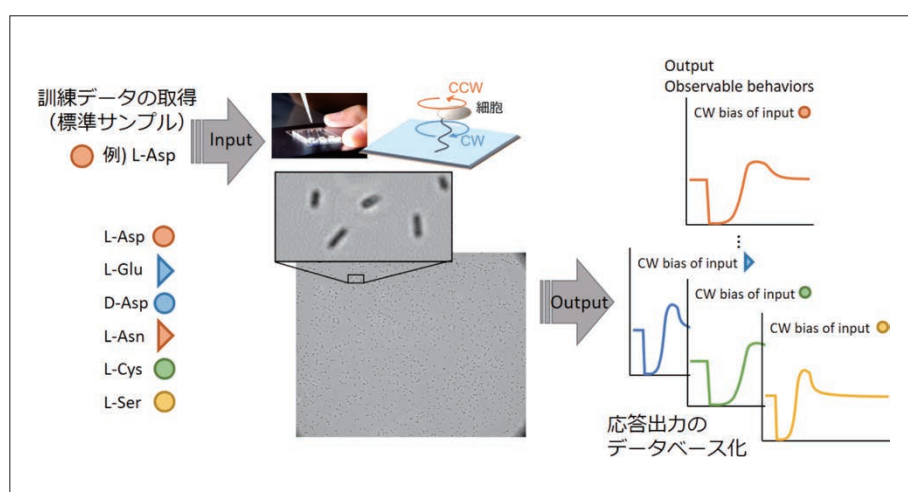


図4 大腸菌を使った標準サンプルのデータベース化

するためのセンサーとしての利用などが考えられます。また、“識別器”としての側面を応用することで、飲料や食品の評価器として使える可能性があります。バクテリア大腸菌の出力応答からの化学物質の識別（上記、“利き化学物質”）について、ここでの詳細な記述は省きましたが、訓練データの取得（データベース作成）に使用する“標準サンプル”の準備に際して重要なことは、「標準サンプルがラベル付け（アミノ酸名、飲料名、産地、由来など）されていること」です。“利き酒”を考えると分かりやすいのですが、識別する対象に大きな制限はありません。日本酒、ワイン、ビール、ジュースなど、生き物（ヒトや大腸菌）が違いを検出できる（生物活性がある）物であり、銘柄が明確であれば、識別対象となり得ます。例えば、お米のとぎ汁、野菜の絞り汁なども、識別対象として選択可能となります。将来、こうしたサンプルの含

有物推定や産地推定などが実現されると、食材の安全性やブランディングの数値化（可視化）への応用などが期待されます。

本稿では生き物を検出デバイスとして利用することにより、生物活性をフィルターとして化学物質の識別が可能であることを紹介しました。化学物質の持つ、味、香り、薬効、毒性など、“生き物にとっての意味”という情報を活用しており、化学物質の組成や構造ではなく、生き物との相互作用により生み出される化学物質の“意味や価値”を数値化し伝えるための基盤技術と言えます。将来、遠く離れた人と“香り”を共有したり、自分の思い出の“味”を記録する技術に発展すれば、バイオをICTに利用した一例になるかもしれません。

我々は生き物から化学物質情報処理の手法を学ぶ、情報処理のバイオミメティクスという分野を切り拓く起点として貢献できればと考えています。

生きた細胞が持つ外来異物認識機構の解析

生きた細胞が行う情報通信の理解・模倣・制御を目指して



小林 昇平 (こばやし しょうへい)

未来ICT研究所
フロンティア創造総合研究室
研究マネージャー

大学院博士課程修了後、2005年、NICTに入所。2018年から現職。生細胞内への物質導入とそれに伴う細胞応答の解析に関する研究開発に従事。博士（工学）。

我々の研究プロジェクトでは、生命の最小機能単位である「細胞」が持つ情報処理能力や通信能力を利用した新たなICTパラダイムの創出に向けて細胞機能を計測・制御する技術の研究開発を進めています。本稿では、細胞がどのようにして外界からの情報を検知し、それに対する柔軟な対応を行っているかについて、人工ビーズを用いた独自の計測技術を使うことで初めて明らかとなった知見をご紹介します。

■背景

生きた細胞（生細胞）は、分子を媒体とした情報通信（分子通信）によって様々な情報を外界とやりとりしながら生きています。この分子通信は、個々の細胞内での通信だけでなく、例えば、我々の体内で働く免疫系で見られるような細胞間での通信等、幅広い現象に適用可能な概念です（図1）。分子通信は、生体親和性を有し、

水分のある環境でも使用できる、といった優れた特性を持つため、これを人為的に模倣し、制御できるようになれば、光等による既存の通信技術を補完し、使用環境によってはそれらを凌駕する、新しい情報通信技術となる可能性を秘めています。

分子通信研究は、概念の提唱から約10年という若い分野であり、これまでの研究の多くは理論的なものが主流でした。しかし、近年、バイオイメージング技術やマイクロ流体デバイスを用いた計測技術等の高度化によって、生物学的実験による検証を伴った研究を行う基盤が整ってきたこともあり、分子通信研究の注目度は高まっています。

■生細胞への人工ビーズ導入とオートファジー誘導

生細胞が行う分子通信の理解と制御へ向けた第一歩として、我々は、「細胞はどのようにして外界からの情報を検知しているか」という問題に取り組みました。この問題は、主に受容体を介したシグナル伝達経路の解析として研究されてきましたが、薬剤等の外来物質が細胞内に侵入した直後に起こる現象については、観察対象が小さい等の理由から、よくわかっていませんでした。

そこで我々は、生きた培養細胞（HeLa細胞）の中に非分解性の生体分子結合ビーズを導入し、その周囲で起こる細胞応答を計測する技術を開発しました（図2a）。この方法では、非分解性ビーズを観察時の目印とすることで、ビーズ表面に結合させた生体分子に対する細胞応答を詳細に観察できます。また、観察には、我々のグループで長年培ってきた生細胞蛍光イメージング技術（図2b）や、蛍光で見ていたのと同じ場所を電子顕微鏡で見る手法であるライブクレム法（Live-CLEM）を用いました。

この方法を用いて、これまでに、生細胞

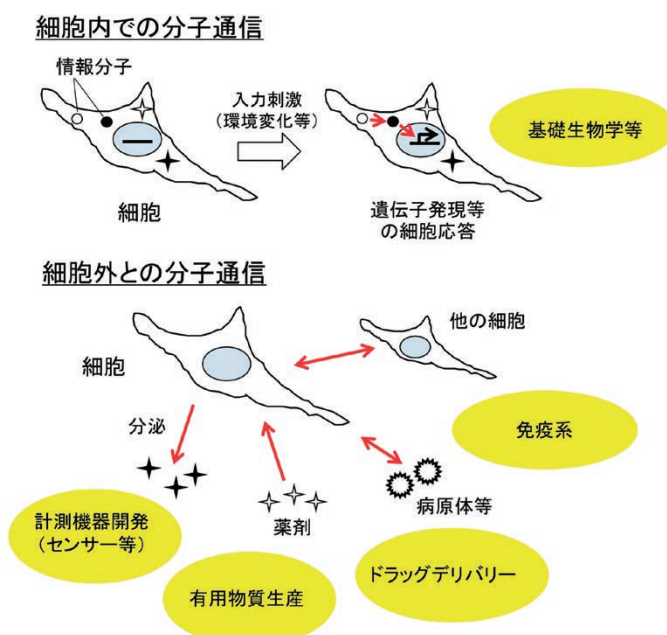


図1 生きた細胞が行う分子通信と幅広い関連分野

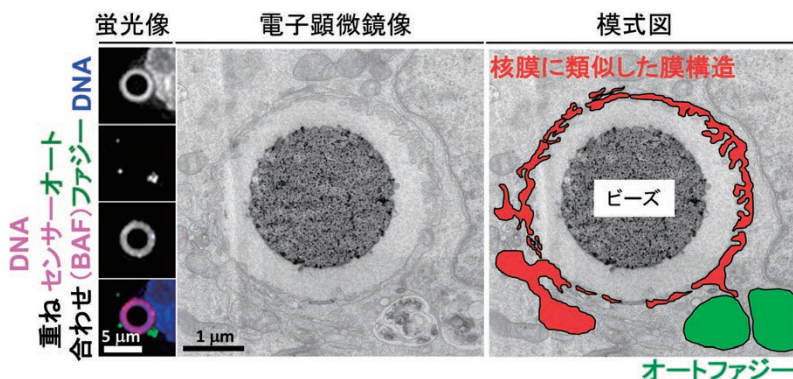
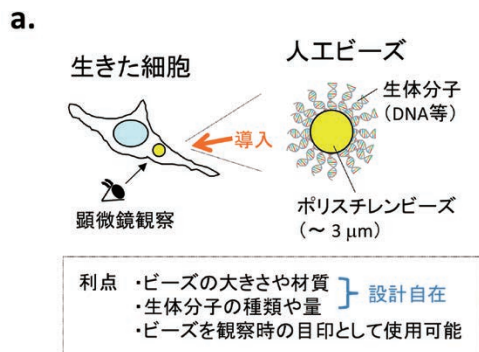


図3 細胞内に導入してから1時間後のDNA結合ビーズの様子。蛍光像で見えているのと同じビーズを電子顕微鏡で観察した。核膜に類似した膜構造がビーズ周囲に形成されており(模式図、赤色)、オートファジー(緑色)を回避している様子が分かる。

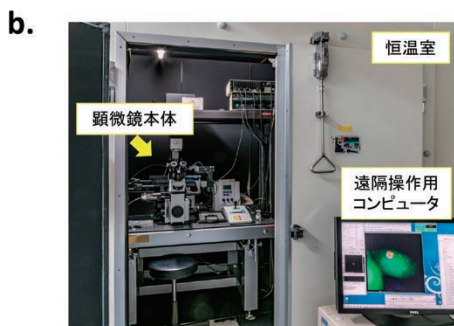


図2 生きた細胞への人工ビーズ導入による細胞応答計測技術
a. 生細胞へのビーズ導入実験の概要
b. 生細胞観察に用いる高解像度蛍光イメージングシステム。観察条件を安定に保つため、顕微鏡は恒温室内に設置

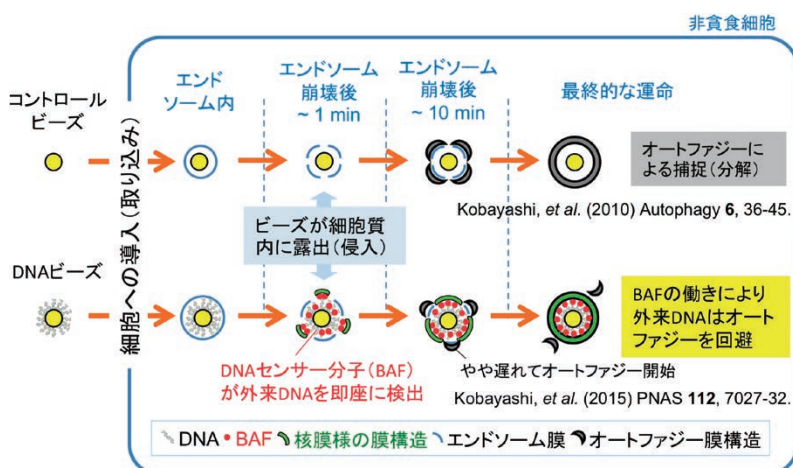


図4 外来DNAがオートファジーによる分解を回避するメカニズム

内に導入したビーズの周囲に限定してオートファジー(自食作用:細胞が持つタンパク質分解機構の一種。膜構造で対象物を取り囲み分解する。)を誘導し、その一部始終を追跡観察することに成功しています。これは、細胞は、外来異物の侵入に対する措置としてオートファジーの機構を使っているということを意味します。

■外来DNAをオートファジーから回避させる仕組みの発見

では、外来物質はすべてオートファジーによって捕捉・分解されるのでしょうか。最近の研究から、少なくともDNAは特別扱いを受けていることが分かってきました。

生細胞へのDNA導入は、生細胞蛍光イメージングや遺伝子治療をはじめとする様々な分野に欠かせない技術です。これまでに様々なDNA導入法が開発されていますが、実際に細胞質内に侵入したDNAを細胞がいつ、どのように検知しているかについてはブラックボックスとなっていました。そこで我々は、二本鎖DNAを結合させたビーズを細胞内に取り込ませて、外来DNAの侵入時に起こる細胞応答を解析し

ました。その結果、DNA結合タンパク質「BAF (barrier-to-autointegration factorの略)」が、侵入した外来DNAを即座に検知し、その後、約10分の間に、外来DNAの周囲に核膜に類似した膜構造が形成されることが分かりました。一方、オートファジーの膜はビーズを取り囲むことができず、最終的にビーズから離れた位置にのみ観察されました(図3)。

これまでの知見と考え併せると、オートファジーは外来異物そのものというよりは、異物の侵入(エンドソーム*の膜が崩壊したこと)の方を検知しているようです(図4上段)。これは、異物の種類によらず対応できるという点で、とても優れたやり方です。一方、DNAセンサー分子であるBAFは、侵入した外来DNAを直接検知し、オートファジーの膜よりも先に核膜様の膜構造をビーズ周囲に形成させることにより、ビーズをオートファジーによる分解から回避させていると考えられます(図4下段)。細胞が持つこのような柔軟な外来物質認識機構の理解が進めば、望みの物質を生細胞

に導入し、安定に機能させるための技術の開発につながると考えられます。

■今後の展望

人工ビーズを使った実験法により、従来、ブラックボックスとなっていた外来物質侵入時の細胞内の様子を、高い時空間分解能で解析できるようになりました。

今後は、人工ビーズが細胞内へ侵入するタイミングの制御や、複数種の生体分子を結合させたビーズの作製・利用など、人工ビーズを使った細胞機能の計測・制御技術の更なる高度化を進めることで、細胞が持つ優れた特性を活かして化学物質等に付随した情報を抽出・利用するための技術の開発につなげて行きたいと考えています。

*エンドソーム
細胞が細胞外から物質を取り込む過程(エンドサイトーシス)で見られる構造体であり、細胞膜が対象となる物質を取り囲み、細胞内に陥入させることで形成される。エンドソームの膜が崩壊すると、エンドソーム内にあった外来物質は細胞質内へ露出されることになる(=異物の侵入)。

自然知を可視化する超解像顕微鏡技術

生物のナノ構造を明らかにする



松田 厚志 (まつた あつし)

未来ICT研究所
フロンティア創造総合研究室
主任研究員

大学院修了後、米バドュー大学で生物学の研究に従事。その後、米カリフォルニア大学サンフランシスコ校で顕微鏡の研究を開始。2010年からNICTにて生物観察技術の研究に従事する。博士（理学）。

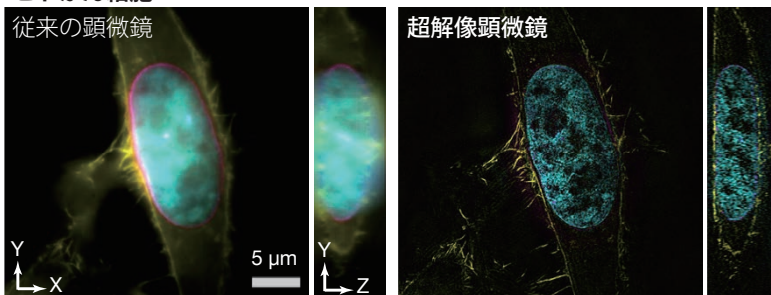
生物が実現している技術は人類の技術をはるかに凌駕しています。例えば、人間の血を吸う蚊はわずか2mgです。この小さな生体が現在のロボットよりもはるかに優れた機能を発揮できるのは、様々な機能を持つ分子複合体が、わずか10～150nm（nmは、mmの100万分の1）という極小の機能的な分子装置を形成しているからです。このような無数の分子装置が、高感度センサ、モーター、記憶装置などの機能を発揮し、複雑な機能を持つ細胞や生物個体を形成しています。生物には現在のロボットや計算機などを革命的に変化させる、未知の原理や材料が隠されています。この原理を理解し、利用するためには、生体を生きたまま観察できる高分解能の計測技術が不可欠です。そのために、光を用いた新しい顕微鏡技術の開発に取り組んでいます。

■光を用いた超解像顕微鏡の革命

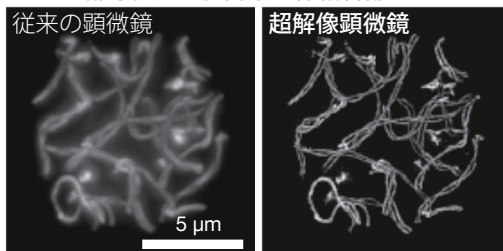
私たち生物を形作る細胞は目に見えない程小さいですが、その小さな細胞の中は、更に千倍や一万倍も小さな粒子や繊維が激しく変化しながら、全体として緻密な構造を形成していると考えられています。生物の作り出す構造の特徴は、静的ではなく動的、つまり常に変化しているところにあります。電子顕微鏡を用いれば、極めて高い分解能でこのような構造を見ることができですが、動的な側面を知ることができません。生物の作り出す構造を正確に計測するためには、光を用いて生物をそのまま観察できる高分解能のイメージング技術が必要です。

可視光を用いた蛍光顕微鏡によるイメージングは、医学・生命科学系研究で様々なブレイクスルーをもたらしました。その基

ヒトがん細胞



マウス精母細胞の相同染色体結合部



分裂酵母の染色体

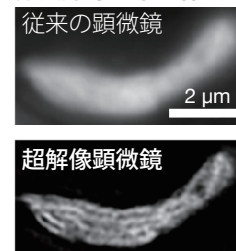


図1 従来の蛍光顕微鏡と超解像顕微鏡の比較。上のパネルでは、細胞内の異なる分子を三色で染め分け、平面像とともに立体的な画像を横から見た図を右側に示した。下のパネルでは、従来の顕微鏡では重なり合って区別できなかった繊維が、超解像顕微鏡で明確に見分けることができる。（左下：光アライアンス2014年3月号 pp31-35より改変、右下：Chromosoma 125:205-215（2015）より改変）

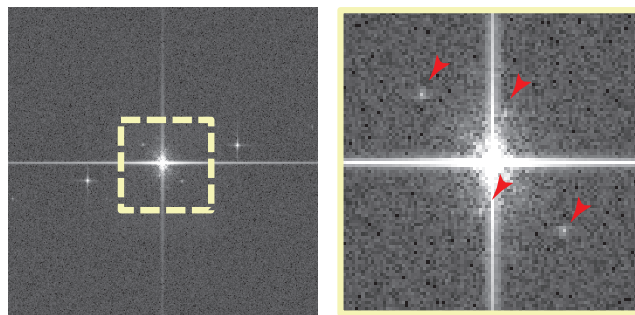


図2 超解像顕微鏡の画像を周波数空間で見たもの。左図の黄色い枠内を拡大したものが右図。迷光に由来する輝点を赤い矢印で示している。(Nat Protoc 12:1011–1028 (2017) より改変)

盤技術の1つは、2008年にノーベル化学賞を受賞した「緑色蛍光タンパク質の発見と応用（下村脩氏ら）」です。遺伝子組換えにより作られたタンパク質が蛍光を発するので、生きた生物に励起光を当てると、暗い背景に目的のタンパク質だけを光らせて観察できます。そして、2014年にノーベル化学賞を受賞した「超解像顕微鏡の開発（シュテファン・ヘル氏ら）」により、理論的な光の分解能の限界を超える手法が実現されました。蛍光顕微鏡の分解能は光の回折限界により制約されるため約250nmですが、超解像顕微鏡法を用いれば15～100nmという高分解能が得られ、これまで見えなかったものが見えるようになりました（図1）。これらの研究・開発により、生物の計測技術における時空が大きく拡張され、より小さな対象を連続観察できる可能性が生まれてきました。

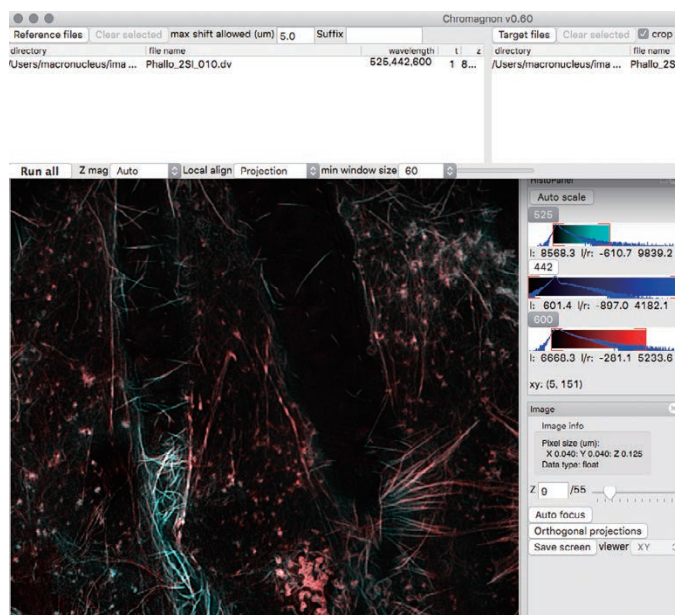


図3 開発した色収差補正ソフトウェアを世界中の顕微鏡ユーザに公開している。

■ 極限の分解能を得るための技術

超解像顕微鏡法は原理実証されましたが、生きた生物を用いて実際に計測を行うのは極めて困難です。通常の分解能を生きた生物で実現することですら困難ですから、その数倍という極限の分解能を得るには、はるかに細かい配慮が必要になります。そのため、私たちは超解像顕微鏡法を実際の生物に適用するうえで必要となる技術の開発に取り組んできました。例えば、立体的な細胞では非焦点面の蛍光ノイズが強くなり、そのために分解能が大きく低下します。私たちはこのような非焦点面の蛍光を除くデコンボリューションや蛍光ノイズを低減させるデノイジングなどの画像処理を超解像顕微鏡法に適用し、蛍光ノイズの存在下でも高分解能を得ることに成功しました。また、超解像顕微鏡法により得られた画像には、アーティファクト（信号や画像の処理過程で発生するデータの誤りや信

号のゆがみ）による模様を生じる問題がありますが、その原因の特定は困難でした。この問題に対し、私たちは、得られた画像を空間周波数で解析することにより、光軸のズレや迷光のような光学調整の問題を簡単に特定できる解決法を提案してきました（図2）。

もう1つ取り組んできたのが、高精度の色収差補正です。蛍光顕微鏡では、異なる標的分子を異なる蛍光色（青、緑、赤など）で染め分けることによって、複数の標的分子を同時に観察できます。ところが、光の屈折率は光の波長により異なるため、顕微鏡画像にはわずかな色ズレが起こります。超解像顕微鏡により向上した分解能では、わずかな色ズレでも結果の解釈が困難になります。特に生体の屈折率変化は予測できないので、生体観察における色ズレを正確に補正することは、これまで非常に困難でした。私たちは、生体における色ズレ量を計測する新しい画像取得法と計算方法を開

発し、3次元の試料で約15nmという極めて高い補正精度を実現しました（図3）。この精度であれば多色の超解像顕微鏡画像の結果を正しく判定できます。

私たちは、バイオの研究進展に役立てるため、開発した高精度色収差補正ソフトウェアを無償で公開しています。

<https://github.com/macronucleus/Chromagnon>

■ 今後の展望

生物の持つ優れた原理を明らかにできれば、人類の技術革新は新しい地平に到達するでしょう。超解像顕微鏡法は、生命科学分野に革命を引き起こす能力を秘めた技術ですが、長い画像取得時間や強い励起光による生体毒性など、まだ多くの問題が未解決です。私たちは、更なる分解能の向上とともに、生体毒性の低減など生体に適用するための新手法の研究を進めていきます。

5G実現に向けたNICTの最近の取組～NICTプレスリリースより～

超 高速、超低遅延、多数同時接続など、これまでの移動通信システムが提供できなかった特徴を持つ第5世代移動通信システム（5G）は、あらゆるものを無線でつなぎ、社会生活の「インフラ」となることが期待されています。NICTでは、5G実現に向けて実証実験の実施を進めています。

NICTワイヤレスネットワーク総合研究センターは、5Gの「超低遅延」を活用した知的交通インフラの構築に向けて、周辺道路の交通状態をリアルタイムに把握できるシステムを開発しました（図1）。本システムでは、電子カーブミラー（通常のカーブミラーにステレオカメラとLRF（Laser Range Finder）を取り付けたもの）のセンサが自動識別して、情報を圧縮・サーバに無線送信するとともに、複数の多様なセンサ情報が統合され、信頼性の高い高度地図データベース（ダイナミックマップ）を構築しています。

本システムを用いて、横須賀リサーチパーク（YRP）に交差点を模擬した試験環境を構築し、車や歩行者の位置を正確に把握できることを確認しました。

また、同総合研究センターでは、5Gに向けて導入が検討されているGrant Free方式と呼ばれる無線アクセス方式により、基地局一台につき、約2万台の端末の「多数同時接続」が可能であることを確認しました。この方式が実用化されれば、災害時等において通信の輻輳が発生するような状況であっても、限られた時間内に多数の端末から情報を発信することができます。本実証では、災害時の防災倉庫と将来のスマートオフィス（図2）の2つの利用シナリオにおいて、この性能を有効に活用できることを示しました*。

2018年5月23～25日に開催されたワイヤレス・テクノロジー・パーク2018（東京ビッグサイト）では、上記の成果を含め、5G/IoT関連のデモ展示・講演を行いました（図3）。来場者には、新しいコンセプトの無線システム活用に興味を持っていただき、様々な業界の方と技術的な課題などを議論することができました。5Gは利用シナリオに応じて様々な課題が考えられるため、引き続き様々な業界の方と議論を進めながら研究開発を進めていきます。

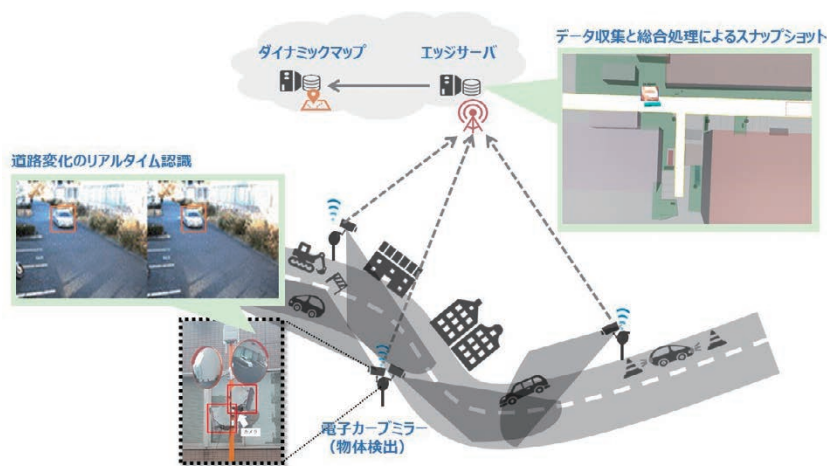


図1 構築した知的交通インフラの構成



図2 5Gの様々な性能を活用したスマートオフィス環境



図3 WTP2018での出展の様子

* 電子カーブミラーに関する研究開発の一部は、総務省からの「膨大な数の自律型モビリティシステムを支える多様な状況に応じた周波数有効利用技術の研究開発」の成果です。また、多数同時接続に関する実証は、総務省からの「屋内において2万台程度の多数同時接続通信を可能とする第5世代移動通信システムの技術的条件等に関する調査検討の請負」の成果であり、株式会社イトーキ、株式会社エイビット、シャープ株式会社、ソフトバンク株式会社との共同研究により実施したものです。

■関連プレスリリース

- ・「5G実証試験において端末約2万台の同時接続を確認」（2018年3月29日付け <http://www.nict.go.jp/press/2018/03/29-1.html>）
- ・「5Gの超低遅延を活用した知的交通インフラの構築に向けて」（2018年5月16日付け <http://www.nict.go.jp/press/2018/05/16-1.html>）

Awards

宇宙開発利用大賞は、宇宙開発利用の推進に多大な貢献をした優れた成功事例に関し、その功績をたたえ、我が国の宇宙開発利用の更なる進展や宇宙開発利用に対する国民の認識と理解の醸成に寄与することを目的とした表彰制度です。前島密賞は、通信事業の創始者「前島密」の功績を記念し、その精神を伝承発展せしめるために設けられたものです。情報通信事業（郵政事業を含む）及び放送事業の進歩発展に著しい功績のあった者に贈呈され、第63回にあたる本年度は、NICTからは2件の受賞がありました。

内閣府

第3回 宇宙開発利用大賞総務大臣賞

Minister for Internal Affairs and
Communications Award 3rd Space
Development and Utilization Grand Prize

国立研究開発法人情報通信研究機構*

*組織として受賞

概要

●受賞内容：【宇宙天気予報システムの開発と運用を通じた社会への貢献】1958年から電離圏の観測を行い、電波の伝わり方に関する予報・警報を発信してきたこと、また、1988年からは、電離圏擾乱の原因となる宇宙天気の実況把握と予報情報を365日提供するとともに、その予報精度の向上を目標とした研究開発活動を行っている点が受賞理由となりました。特に、大規模な太陽面爆発（太陽フレア）の発生時には、警報を発信し、衛星運用者・航空運用者等に対処を促すなど、宇宙の開発・利用に大きく貢献してきたことが評価されました。

●受賞日：2018年3月20日

受賞の言葉

宇宙天気研究及び情報発信に関わる諸先輩及び現役職員の不断の努力が認められ大変ありがたく思います。今後も研究及び情報発信に努めたいと思います。

コメント／石井 守（いし まもる）
電磁波研究所 宇宙環境研究室 室長公益財団法人 通信文化協会
第63回 前島密賞63rd Maejima Award

細川 瑞彦（ほそかわ みずひこ）

理事

概要

●受賞内容：【標準時および周波数標準に関する研究開発】日本における時間／周波数標準機関の研究リーダーとして、現代のICT社会を支える最先端基盤技術である、高精度な時間／周波数標準技術の研究開発を牽引してきたことが評価されました。Cs一次周波数標準器の開発では、世界の標準時の

もととなる国際原子時構築に参加資格を持つ機種を実現しました。次世代の原子時計の関連では、「秒の再定義」の最有力候補であるSr光格子時計において開発機の計測値が国際委員会にて採択されています。

●受賞日：2018年4月10日

受賞の言葉

NICTの時空標準分野の研究開発に関わった多くの方々の成果を踏まえ、それを代表して頂いた賞と感じています。

今後もこの分野で良い成果が挙がるよう



力になればと思っています。ありがとうございました。

井上 大介（いのうえ だいすけ）

サイバーセキュリティ研究所
サイバーセキュリティ研究室 室長

鈴木 宏栄（すずき こうえい）

サイバーセキュリティ研究所
サイバーセキュリティ研究室 主任研究技術員

津田 侑（つだ ゆう）

サイバーセキュリティ研究所
サイバーセキュリティ研究室 研究員

高木 彌一郎（たかぎ やいちろう）

サイバーセキュリティ研究所
サイバーセキュリティ研究室 有期研究技術員

概要

●受賞内容：【サイバー攻撃統合分析プラットフォームの研究開発と社会展開】「標的型サイバー攻撃」に対して、組織内ネットワークを流れるトラフィックをリアルタイムに観測・分析し、大量のアラート情報をほぼリアルタイムで集約・分析、3次元可視化表示することで迅速な対策の優先度付けと自動防御の実施を可能とする世界初のシステム「サイバー

攻撃統合分析プラットフォーム」（NIRVANA改）を開発したことが評価されました。

NIRVANA改の3次元可視化・分析技術は、SECCONをはじめとするサイバーセキュリティ競技会でも利用されています。

●受賞日：2018年4月10日

受賞の言葉

NIRVANA改は、サイバー攻撃への迅速な対応を実現するためのプラットフォームで

受賞祝賀会にて。左から鈴木宏栄、井上大介、細川瑞彦
理事、津田侑、高木彌一郎

す。これまでの研究開発成果は、大学や企業、官公庁等へと社会展開されており、これからも引き続き全方位的な成果展開を行っていく所存です。

これまでNIRVANA改の研究開発や社会展開に携わっていただいた関係各位に心より感謝いたします。

小さなお子様から科学に関心を寄せる学生、ビジネスマンまで、幅広い年代の方々に興味を持っていただけのイベント・展示をご用意しました。ご家族の思い出に、ビジネスシーンのヒントにご活用ください。

※以下のイベントはすべて入場無料です。

未来ICT研究所



3 耐災害ICT研究センター



2 鹿島宇宙技術センター



● NICT 拠点・施設

1 未来ICT研究所

https://www.nict.go.jp/advanced_ict/
神戸市西区岩岡町岩岡 588-2

内 容

- 超伝導の不思議な世界
～物質の発見から未来の量子通信へ～
- いきもののしなやかな情報処理の担い手
～生体分子ナノマシン～
- "パブロフのハエ"で、覚えるしくみを解明する
- ショウジョウバエの巧みなプロポーズ戦略
～脳はどのように行動を作り出すのか～
- テラヘルツ波の特徴と使い方
- 原子時計からつくられる日本標準時
- イオンによる量子 ICT 技術が拓く明日の情報通信

※ほか、多数展示



パラパラ漫画でみる雨の様子(平成29年度)

7月 28(土)
10:00～16:00
受付
15:30 まで



光変調の原理を使ったキラキラ万華鏡を工作(平成29年度)

2 鹿島宇宙技術センター

<http://ksrc.nict.go.jp/>
茨城県鹿嶋市平井 893-1

内 容

テーマ：電波の仕事を見てみよう

- 人工衛星をつかってみよう！
- 見えない光で情報を伝えよう
- 特設電波相談所
- アマチュアも活躍する電波技術
- パラボラ広場で科学体験（ペットボトルロケットを飛ばそう、宇宙の音を聞いてみよう、大気圧実験！空き缶つぶし）
- こども工作教室「FM ラジオを作ろう！」
・10歳以上対象（10歳未満：保護者の補助必須）
・当日整理券配布（10：00～、13：00～）

※ほかにもイベント多数



こども工作教室の様子(平成29年度)

7月 28(土)
10:00～16:00
受付
15:00 まで



ペットボトルロケット飛ばしの様子(平成29年度)

3 耐災害ICT研究センター

<http://www.nict.go.jp/resil/>

仙台市青葉区片平 2-1-3 東北大学片平南キャンパス内

内 容

- 災害時の光通信の紹介
災害時、光通信をすぐに復旧させるのに役立つ装置など
- 災害に強い無線通信
災害時に強く、迅速にインターネットが使えるようにするための技術など
- SNS を解析した災害時の情報を皆さんのスマホで見てください！
一般公開している DISAANA/D-SUMM で災害情報をキャッチ！



研究内容等の紹介の様子(平成29年度)

10月 6(土)
7(日)
10:00～16:00



研究センター入口及び車載地球局の展示の様子(平成29年度)