

### 2.11 脳・バイオ ICT 基盤技術

#### 2.11.1 第1期中期計画期間

##### バイオコミュニケーション技術の研究

第1期中期計画では、進化・適応・柔軟性等の生物の巧みで優れた情報処理・伝達機能を実社会での情報処理に役立てることを目的として、生物の情報処理や伝達機能の解析を中心とした基礎技術開発を目標に研究開発を実施した。特に生物機能の計測技術開発に注力し、生体機能分子や細胞の本来の機能を保った状態でたったひとつの分子や細胞を生きた状態で直視・機能計測・操作する技術の開発や、非侵襲でヒトの脳活動を計測する装置の開発・整備を精力的に進めた。この技術開発によって中期計画後半には、生体機能分子・細胞の機能や動作機構の解明やヒトの高次脳機能の定量的評価が加速度的に進展した。加えて、生体機能分子や細胞の計測で解明されたアルゴリズムやその実体を利用したバイオナノ素子の構築のための基礎技術開発を始動するなど、第2期中期計画以降への展開につながる成果を挙げた。

##### (1) 生体機能分子の研究

100万分の1 mm サイズ(ナノメートル、nm)の生体機能分子には、柔軟で巧みな情報処理能力、自己修復・自己複製・自律性などの働きが備わっている。生体機能分子が生体特有の高性能な機能を作り出しているメカニズムを明らかにすることで、これらの生物特有の能力を備えた知的情報処理素子の開発を目指す基礎研究を進めた。生体機能分子の素過程を精細に計測して生命現象の基本的特質に迫るためには、溶液中の多数の分子の平均特性ではなく、たったひとつの生体機能分子をとらえて、その動的過程を直接計測することが求められる。この測定にはナノメートルレベルの変位量とピコニュートン(100億分の1 g 重)レベルの微小な力、及び入力としての化学物質 ATP の加水分解反応を計測することが求められる。超低背景光蛍光顕微鏡システムの開発や、良質な蛍光特性を示す蛍光標識 ATP 分子の合成・評価(Biophysical Journal 誌掲載、平成15年1月)に加えて、この ATP 分子が生体機能素子の上でどのような向きに結合しているかを5度の角度精度で明らかにする装置な

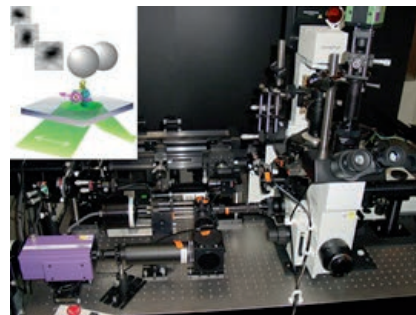


図2.11.1 蛍光分子1分子の向きを高精度で決定できる測定装置

どを開発した(図2.11.1)。この技術によって、大きさ10 nmの超小型タンパク質モータ、 $F_1$ -ATPaseにATPが結合・解離する瞬間とこれに伴う構造変化とを同時に計測することに世界で初めて成功し、 $F_1$ -ATPaseに結合したATP分子の向きを正確に測定することにも成功した(Nature Structural & Molecular Biology 誌掲載、平成16年2月)。並行して微小ガラス針法とレーザートラップ法による微小力測定装置を開発し、水溶液中での分子運動の精密位置計測を空間・時間分解能0.1 nm、0.02 msecにまで高めることに成功した。これらの技術開発によって、植物細胞が持つミオシン(The EMBO Journal 誌掲載、平成15年3月)や真核生物の鞭毛運動に関わるダイニンなどの生体機能素子の力発生や、一定の歩幅で連続的に運動する事などを明らかにした。これらの成果は、Nature(平成15年2月)をはじめとする著名な国際的科学誌に掲載され、現在も多くの研究論文に引用されている。

また、ダイニン分子の電子顕微鏡観察と単粒子解析法による詳細解析から、ATP加水分解に共役した約15 nmにも及ぶ大きな構造変化を明らかにした。この成果は、国際的科学誌 Nature(平成15年2月)に掲載され、その表紙を飾った。NICTは、構造の詳細解析からダイニンの力発生メカニズムを提唱し、後年、この作業仮説は世界中の研究者によって実験的に検証・支持され、大学の生物学の教科書に取り上げられるほどに、最も受け入れられたダイニン力発生モデルの1つとなった。

## (2) ナノ新素材としての生体機能分子

生体機能素子は非線型・非平衡系のアナログ素子であり、生体機能素子の工学的直接利用における情報処理は新たなアルゴリズムを生むものと期待される。この研究開発では、タンパク質や DNA を基板や微小粒子に固定化して、これによって生じる運動や力を外界に取り出すための基礎技術の開発を進めた。タンパク質の発生する力や運動を一方向に効率よく抽出し、タンパク質をアクチュエータとして利用した研究成果は先駆的研究となり (Biophysical Journal 誌掲載、平成13年9月)、後年トップクラスの科学誌の総説にも取り上げられた。この研究に関連した6報の発表論文は、現在までに600件を超える被引用件数を誇る。

## (3) 細胞機能の研究開発

細胞は一種の情報処理システムである。直径10 $\mu\text{m}$ ほどの微小な細胞空間内で起こる現象を生きたままの状態で見えることは、スーパーコンピュータの中で行われている情報処理を明らかにすることに相当する。NICTでは、最先端光学顕微鏡技術とコンピューター解析の手法を用いて、細胞機能の非破壊解析・非接触操作技術を開発し、細胞機能の解明のための技術基盤を日本にとどまらず世界的に提供してきた (図2.11.2)。また、この技術を用いて当研究グループが明らかにしてきた、染色体と細胞核の構造とそのダイナミクスは、当該分野の進展に大きく貢献するものとなっている。

タイムラプス装置を装着した  
3次元マルチカラー蛍光顕微鏡

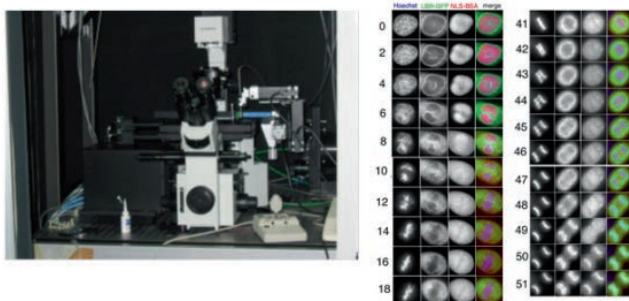


図2.11.2 生細胞内での複数の情報担体の動態観察を可能にする光学顕微鏡技術

特に、世界的な注目を集めている研究成果は、分裂酵母における減数分裂の細胞生物学とヒト細胞の増殖過程の細胞生物学である。前者では、体細胞分裂から減数分

裂に移行する際、核内で劇的に変化する染色体の配置の制御メカニズムに迫った。体細胞分裂期にセントロメアを特定部位に留める分子や、減数分裂前期にテロメアを特定部位に留める分子の網羅的検索を行い、分裂酵母とヒトで共通に存在するセントロメアタンパク質 (The EMBO Journal 誌掲載、平成13年8月) 及びテロメアタンパク質 (Current Biology 誌掲載、平成13年10月) を同定した。ヒト細胞の増殖過程の細胞生物学では、独自に開発した生細胞イメージング技術を用いて細胞の分裂に際して再編成される細胞核の仕組みを研究し、セントロメアや核膜分子の新たな機能について明らかにした。これらの成果は、Developmental Cell 誌 (平成14年4月) や Journal of Cell Science 誌 (平成13年12月) などに論文として多数発表した。その論文被引用件数は現在2,000件を超えるものとなっており、当該研究分野への大きな学術的貢献を果たしている。

また、研究開発の中で構築してきた分裂酵母 GFP 融合タンパク質ライブラリーは、後に第3世代として開発・発展して、世界中の研究者に利用されている。さらに、NICTが培ってきた生細胞蛍光イメージング技術の実技講習会「細胞生物学ワークショップ」を開始し、現在まで毎年継続して開講している。国内の多くの若手研究者が参加して、彼らの、ひいては日本の細胞生物学分野の技術向上と研究進展に貢献する事業へと成長している。

## (4) 脳情報の研究活動

平成10年に神戸に竣工した脳機能研究棟には、計測特性の異なる MRI と MEG の2種類の大型脳機能計測装置が整備されている。1つの研究グループが基礎研究に特化して、この2つの大型計測装置を利用できる研究環境は、平成10年当時では国内唯一のものであった。この計測装置を補完的に活用することで、ヒトの高次脳機能に関する基礎的な研究、視覚、運動、言語、情動といった脳機能の様々な課題の解明に取り組んできた。同時に、計測法自体の高度化にも熱心に取り組み、MRI と MEG の計測法の統合、MRI の革新的計測法の開発、更には、NIRS の導入や高時間分解型脳機能計測装置の新規開発などにも取り組んだ。平成16年には、3T (テスラ) の MRI 装置が新たに導入されたことで、先駆的な研究成果の発信が加速し、後の脳情報通信融合研究センター (CiNet) の研究へ続くものとなった。このグループの特

色ある研究の一例を以下に挙げる。

ヒトの視覚的意識と脳内確率過程：ヒトの脳は認識すべき対象について推定と補完を行うことで外界の様子を脳内に構築している。視覚情報の不足のために推定される対象の解が複数ある場合(多義図形知覚)や対象認識が難しい場合(隠し絵認識)にはヒトの脳は興味深い反応を示す。この反応について、知覚や認識の成立する時間的性質を詳細に調べたところ、脳内ではある種の確率過程が働いており、その結果として視覚的意識(意識される見え)が創発的に成立することを発見した。ひらめきやわかりといった情報通信技術の発展にとって極めて重要なヒトの脳機能の一端に解析の手がかりを得た研究成果として広く注目された(図2.11.3)。この研究も CiNet において発展的に研究が継続されている。

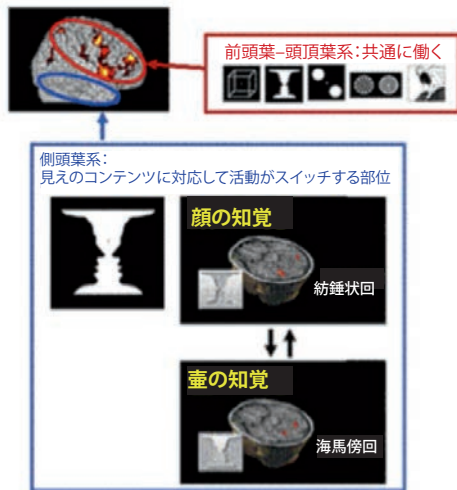


図2.11.3 視覚情報の意識化プロセスの研究

## 2.11.2 第2期中期計画期間

### (1) 脳情報通信技術の研究開発

第1期に導入・整備した各種の非侵襲脳機能計測システム(MRI、MEG、EEG、NIRS)を活用することによって、第2期には視覚や言語をはじめとする人間の脳機能の様々な問題に取り組み、ユニークな成果をあげた(トピックス a)、b)。また、計測法や解析法自体の高度化に熱心に取り組んだことも特色であり、MRIの革新的計測法の開発や理論モデルとの統合的研究も進めた(トピックス c)、d)。第1期から引き続きテーマ公募型共同研究のオープンラボ(平成17~19年)にも取り組んだ。このような活動を通じて、情報通信分野における脳研究

の意義が社会的に認知されることにも貢献し、第3期の脳情報通信融合研究センター(CiNet)における研究活動へと発展的に引き継がれた。

### a) 視覚意識の創発性の発見

人間の脳研究において最も興味深く重要なテーマの1つが意識の性質の理解である。認識すべき対象に関する感覚情報が不足するとき、意識にのぼる認識内容は独自の特性を示す。第1期の多義図形認識の研究を発展させて、第2期には初見では無意味に見える程度に情報劣化した画像の認識(劣化画像認識)の時間的特性を定量的に研究し、見えがはっとひらめいて意識にのぼる現象(創発的認識)が一定の数学的定式に従うことを発見した。その数学的関係は、認識対象の視覚情報を構成する部分的特徴を確率的に補完するモデルから導出できることを示し、全体の情報が部分の情報の確率的相互作用から創発するしくみを示した(初発表米国神経科学会(口頭)、平成17年11月:その後の進展を含め PLoS ONE 誌掲載、平成26年12月)(図2.11.4)。このような脳の創発性の神経機構をより実体的に解明する課題は、第3期における脳活動計測による研究に引き継がれている。



図2.11.4 創発的認識の時間法則とそれを説明する神経活動の確率過程モデル

### b) 言語文脈情報の利用と意味理解に関わる脳内処理

ことばの意味理解に関わる脳活動をとらえるため、多義語を呈示して、文脈情報によってその意味が確定する過程の脳活動を MEG で調べた(例: こうえん → 公園、講演、後援など)。意味処理に関連する左半球側頭葉前部(上記)と並んで、左半球下前頭部(単語呈示の約200ミリ秒後から活動開始)が意味を確定する働き(意味理解)において重要な役割を果たしていることを明らかにした(NeuroImage 誌掲載、平成19年11月)(図2.11.5)。この例をはじめとして、人間のコミュニケーションの基

本となる言語理解と脳活動の関係の解明に取り組んだ。

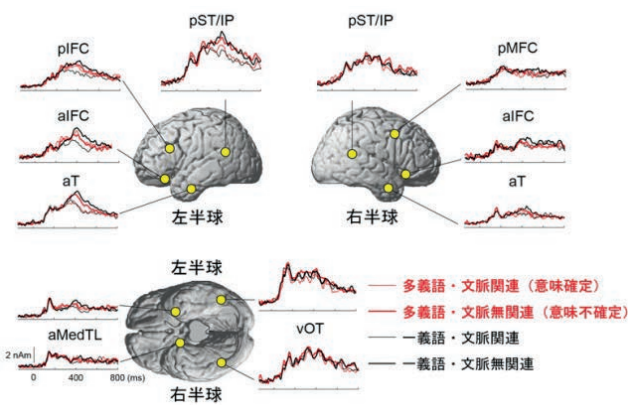


図2.11.5 ことばの多義性と文脈に依存した脳活動変化のMEG計測

c) 神経線維の活動をとらえる革新的MRI計測法の可能性

現在のfMRIは神経活動によって引き起こされる脳血流変化を信号源としているため、脳血流変化が起きる神経の細胞体(脳の灰白質)の活動は検出できるが、神経の線維(脳の白質)の活動は検出できない。そこで従来のMRIが計算する水素原子核スピンの「位相」情報ではなく、「位相勾配」情報を計算してみたところ、神経線維の活動(電位変化)を反映すると思われる信号の検出に成功した(Human Brain Mapping 第18回年会発表、平成24年6月)(PGC法)。左右手の各指を交互の順番でタッピングするとき、脳梁(左右大脳半球をむすぶ神経線維束)を通じた左右の情報交換が必要であるが、PGC法により、予想される脳梁の神経線維束の活動信号が検出された(図2.11.6:ダークグレイ部)。この研究は、神

経線維連絡の活動を可視化する手法として、また、脳内情報連絡の研究の革新的手法として、第3期中期においても更なる研究が進められている。

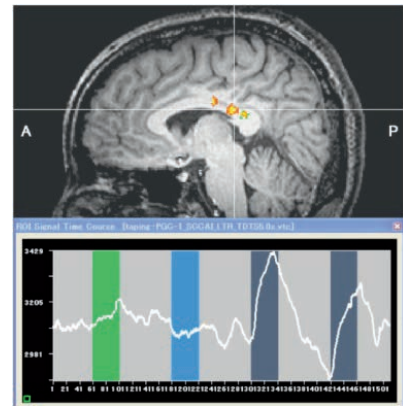


図2.11.6 脳梁の神経線維活動を反映すると思われるMRI信号

d) 神経集団の同期的活動と脳波発生の関係

脳機能発現を理解するためには、脳部位や活動時間帯の解明のみならず、神経活動ダイナミクスの「様式」の解明が必要であり、特に神経活動の振動や同期が重要なテーマである。そこで、多数の神経集団の同期的活動と脳波の発生との関係をモデル化により定量的に解析した(Physical Review E 誌掲載、平成22年7月)(図2.11.7)。このようなモデル研究は、神経集団の協力的振舞いとマクロな機能発現の関係を研究する基礎となるものである。

(2) 分子通信技術の研究開発

第2期中期計画においては、生物に見られる超低エネルギーでの高機能な情報処理・伝達の仕組みに学んだ柔

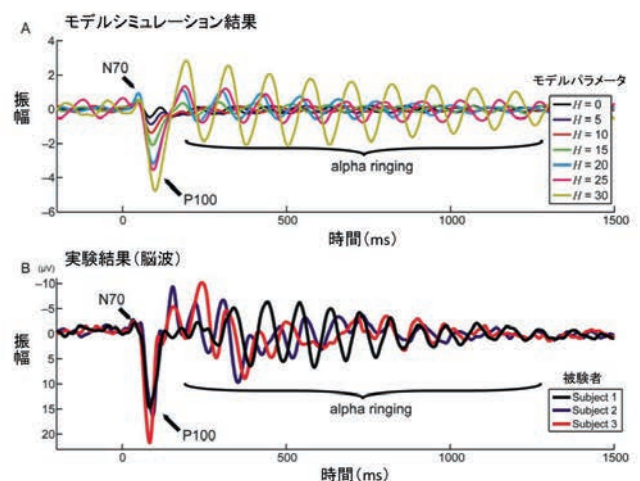
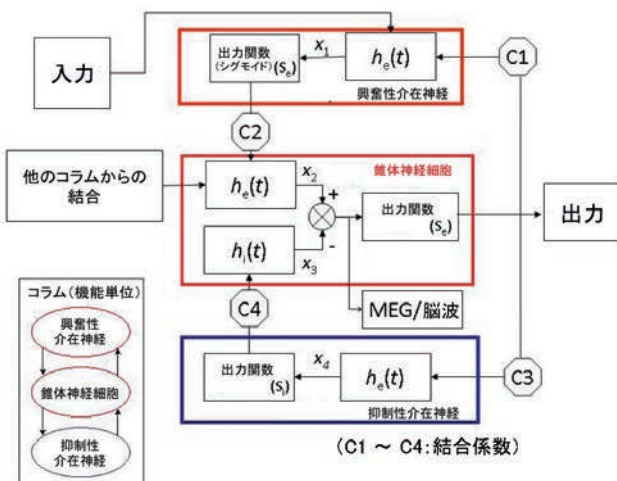


図2.11.7 神経集団の振動子モデル(左図)と脳波の実験値との比較(右図)

軟性に富むコミュニケーション・インタフェース技術として、新しい情報通信の概念「分子通信」に関する原理検証研究に取り組んだ。研究活動においては、分子通信の要素技術として、生体分子システムと細胞を対象とした構造と機能の相関解析を進めた。さらに、生体機能の実験を通して抽出した自己組織性、自律性、特異的認識能力などの要素技術を活用して、細胞や分子間相互作用による自律的な情報伝達を実現する分子通信ネットワーク検証モデルを構築した。

a) 分子通信の要素技術

最先端の細胞・分子イメージング技術を駆使して細胞内の DNA の構造とダイナミクスを高精度で解析し、その核内配置の決定過程を同定した。この解析結果は高く評価され、Science 誌等に掲載されている

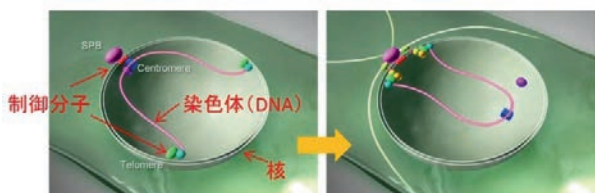


図2.11.8 細胞内 DNA のダイナミクス

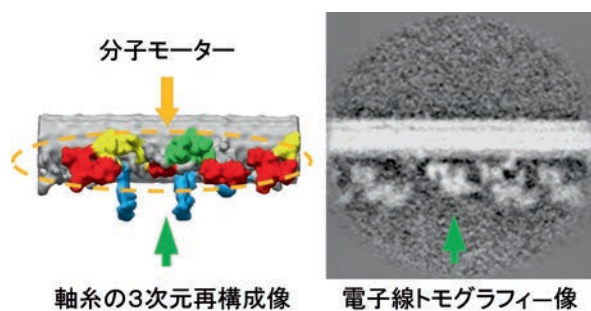


図2.11.9 生体分子機能構造体(軸系)の3次元構造

(図2.11.8)。また、分子間相互作用による自律的な情報伝達技術に関して、生体分子機能構造体の構造と機能の高精度解析に成功し、分子複合体の設計図に関する新知見を獲得するとともに、生体分子ネットワークの自律的動作の構造 - 機能相関を明らかにした。この成果は The Journal of Cell Biology 誌(平成21年11月)、Nature Structural & Molecular Biology 誌(平成22年10月)等に掲載されている(図2.11.9)。

b) 分子通信ネットワーク構築

細胞間コミュニケーションを可能とするチャンネルを発見した細胞を用いて、これをマイクロ・ナノファブリケーションで加工した基板上に自律的に配置させて、マイクロ・ミリメートルスケールの分子通信ネットワークの検証モデルを形成し、自律性のある情報伝送を可視化することに成功した。この成果は、これまで概念としてのみ提示されていた分子通信ネットワークの実現可能性を、実際に生物由来のパーツを利用することによって初めて示したという点で大きな意味を持っている。研究成果は FEBS letters 誌(平成21年11月)に掲載されている(図2.11.10)。

2.11.3 第3期中期計画期間

(1) 脳情報通信技術の研究開発

第3期中期計画に入り、脳科学と情報通信技術の融合を目指し、1) ヒトの情報理解メカニズムを明らかにすることによる個々人に適した情報提示技術の構築、2) 脳情報インタフェース技術の高度化・汎用化のための基盤技術の確立、3) 高次脳情報に関する脳活動計測技術及び解析技術の研究開発、を推進した。同時に、平

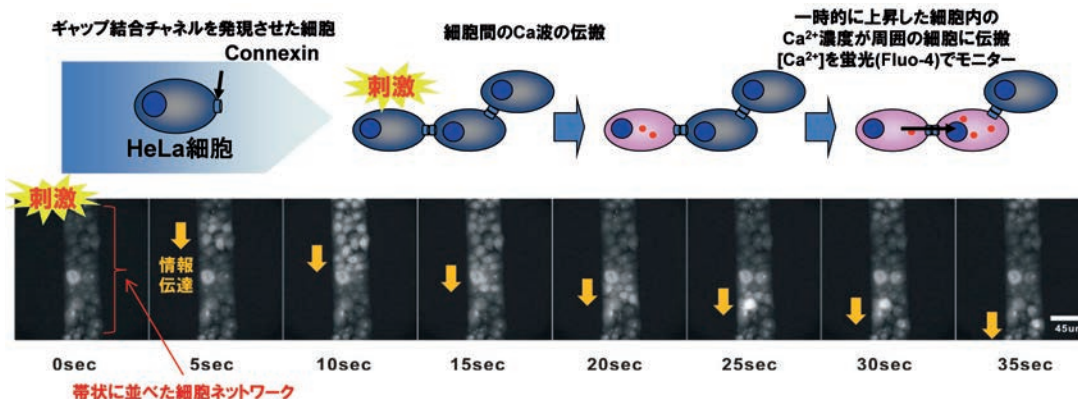


図2.11.10 細胞による分子通信ネットワークの構築

成21年1月に国立大学法人大阪大学と取り交わした「脳情報通信分野における融合研究に関する基本協定書」に基づき国立大学法人大阪大学吹田キャンパス内に、ヒト脳機能の非侵襲計測を行う実験棟の整備を進め、平成25年春に脳情報通信融合研究センター（CiNet）を開設した。CiNetは、NICTの神戸やけいはんな地区で研究を行っていたNICTの研究者と国立大学法人大阪大学の研究者を中心として構成され、加えて周辺の大学や企業の研究者が参加している。CiNetでは、主に以下の4つの研究領域：1)「こころ」が伝わる情報通信技術（HHS）、2)人の脳機能に学ぶ情報通信ネットワークの構築（BFI network）、3)高度なコミュニケーションを実現するインタフェース技術（BMI）、4)脳機能を情報通信へ展開するための基礎技術（計測基盤技術）、を設け、領域横断的に研究を推進している（図2.11.11）。

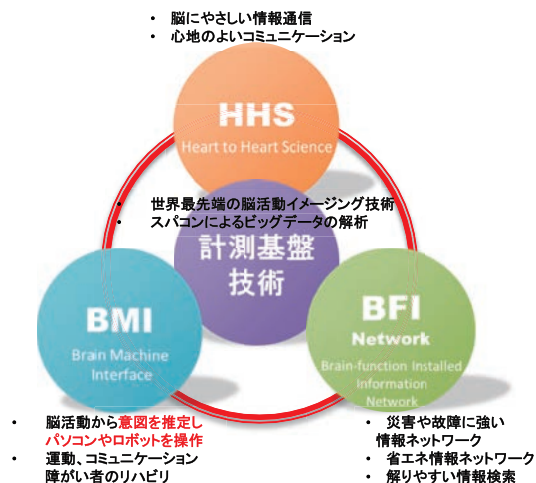


図2.11.11 CiNet：4つの研究領域

融合研究センターであるCiNetは、研究分野として脳科学と情報通信の融合研究を推し進め、組織として大学・企業との融合研究を進める場となっている。

CiNetに導入された最新の7T-MRI装置（図2.11.12）は、平成25年7月の設置後すぐに計測準備を開始し、3か月後には、脳活動変化に対応した極微小領域（1mm角以下）の血流量変化の計測に成功した。従来型である3T-MRI装置では3mm角程度の分解能であることを考えると、数十倍の空間分解能の向上が実現した。図2.11.13の赤及び黄色の個々の点が示すように、脳の皮質構造に沿った活動位置の特定に成功した。この結果は、細胞レベルで詳細に研究されてきた脳の局所構造と



図2.11.12 7T-MRI装置の外観

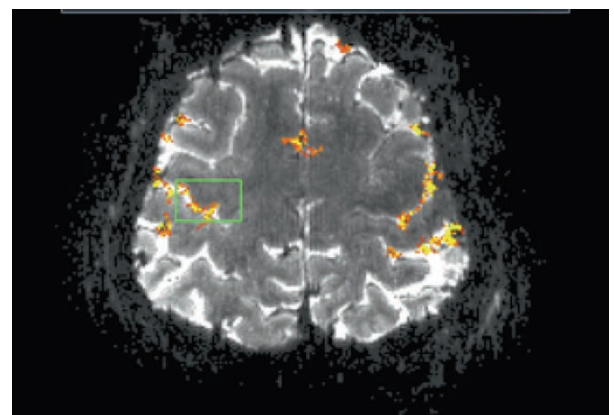


図2.11.13 7T-MRI装置を用いて撮影した微小領域の脳活動イメージ

機能の関係が、MRI装置で全脳領域にわたり一度で記録できる技術につながる。

また、日常生活において容易に計測を可能にするために、ドライ電極を利用した小型モバイルワイヤレス脳波計（図2.11.14）を開発し、平成25年2月に製品化している。

このような脳活動の計測技術を応用し、運動を準備している時の脳活動から、どのような運動をするかを推定することが可能となった。また、情動を司るといわれている「扁桃体」という脳部位の活動が、公平性に関わる意思決定に関与していることを発見した（Nature



電極：ドライ電極対応  
脳波チャンネル数：8  
重さ：67g（本体のみ）  
接続方式：無線（Bluetooth）

図2.11.14 ドライ電極を利用した小型モバイルワイヤレス脳波計

Neuroscience 誌、平成22年)。「側座核」といわれる部位の脳活動も公平性に関わる行動パターンと相関が高く、側座核の活動を分析することで、本人も意識しない間に、ある程度行動を予測できることが明らかになりつつある。

さらに、ヒトが脳内で構築している意味空間を構成、可視化するとともに、人が見ている世界の意味空間が、(対象を探索するなどの)注意によって歪むことがわかった(Nature Neuroscience 誌、平成25年4月)。

このような知見を利用することで、ヒトが理解しやすい情報提示の手法、効率的な視覚的演出技術の確立が期待される。

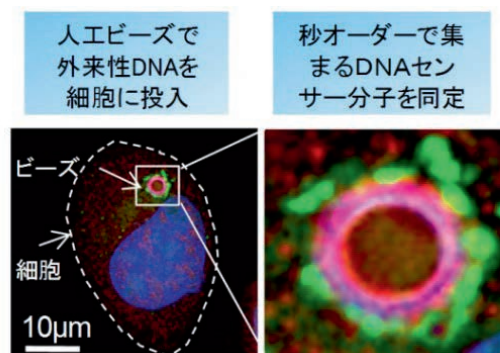
## (2) バイオ ICT の研究開発の概要

バイオ ICT の研究開発については、生体における情報処理機能の解明に取り組み、未来の情報通信の基礎となる新しい概念の創出と、それを活用した情報通信パラダイムの創出を目指している。第3期中期計画においては、細胞や生体分子の機能とつくりを理解し、それらを操作・調整する技術、高い精度で並びを制御する技術、構造や機能を評価する技術の構築、及び高いスループットで生体信号を処理する手法の構築に取り組んでいる。これらを基にして、細胞や生体分子によって構成されたセンサシステム(以下、細胞・分子センサシステム)を再構築し、人や生物の情報認識メカニズムについての理解を深め、生体が備えている化学物質や力学刺激などの非言語・非視覚情報を検出するための優れたセンシング機構を、情報通信技術に利活用するための基盤の構築を目指している。研究取組の柱として、a) 生体材料の調整・配置技術の構築、及びb) 生体信号抽出・評価法の構築を据えている。前者においては、化学物質や力学刺激などの情報を検出するための生体のセンサシステムのグランドデザインを検討し、それを基に検出対象である化学物質や力学的刺激に反応するように、細胞や生体機能分子を操作・調整・配置する技術を創ることを目指し、後者においては、細胞や生体機能分子の入力情報に対する構造変化や機能変化の計測・評価に必要な技術を検討し、細胞・分子センサシステムでの、検出信号の増幅及び処理、解析に関する基盤技術の開発を進めている。以下にこれまでの研究の取組と成果について述べる。

### a) 生体材料の調整・配置技術の構築

① 細胞機能を人為的に調整するための要素技術として、

生きた細胞内へ導入するマテリアルの検討を行った。具体的には外来性の DNA を生細胞に導入し、それによって誘起される細胞の応答現象についての解析に取り組んだ(図2.11.15)。その結果、DNA 結合処理を施したマイクロビーズを、生細胞内へ効率よく侵入させる条件を見出した。さらに、DNA の細胞内への侵入を検知し、それに結合することによって働くセンサ分子を同定することに成功した。これらの成果は第3期中期計画前半に得られており、細胞機能を外来物質によって調整するための基礎技術となる。



ビーズ導入細胞全体像 導入した DNA ビーズ像  
赤: DNA センサ分子、緑: 膜蛋白質、青: DNA

図2.11.15 細胞への DNA ビーズ導入と細胞応答

② 生体機能分子の配向を制御するための要素技術として、DNA を利用した分子支持体によりナノメータの分子配置精度を実現する手法の検討を行った。DNA オリガミや DNA タイルなど、分子自体の自己組織能によって多様な構造体を形成できる DNA 分子に着目し、タンパク質分子の末端に導入した標識分子をターゲットとして認識する部位を DNA 構造体の任意の位置に導入

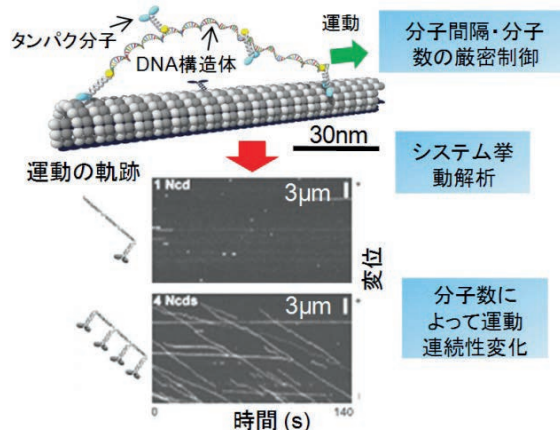


図2.11.16 DNA 構造体を足場とした生体分子配置制御

する技術を構築した。これにより、一定の順序で混ぜるだけで自己組織的に形成される、タンパク質分子を任意の間隔で配置する分子システムの作成に成功した(図2.11.16)。さらに、構成したタンパク質分子システムが正常に機能を発揮すること、分子の並べ方により機能発現の効率を制御できることを確認した。以上より、ナノメータ精度で構成分子の間隔を制御することを可能とする分子足場構造構築法の有効性を確認するに至った(Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America 誌掲載、平成24年12月)。

③ ミクロな生体分子によって創発されるマクロな構造の自己組織化過程の実体モデルとして、運動性タンパク質により、基板平面上で駆動されるタンパク質フィラメント(マイクロメータスケールの自走粒子)間の微視的な相互作用によって、自己組織的なミリメータスケールの規則的構造形成が誘導されることを実験的に示した(図2.11.17)。その形成条件を評価し数理モデルを構築することで、生体分子システムの自己組織構造形成の制御につながる知見を得ることができた。この成果は、生体分子システムのみならず、自走粒子一般の集団運動を理解する上で重要な知見と実験手法を提供するものである(Nature 誌掲載、平成24年3月)。

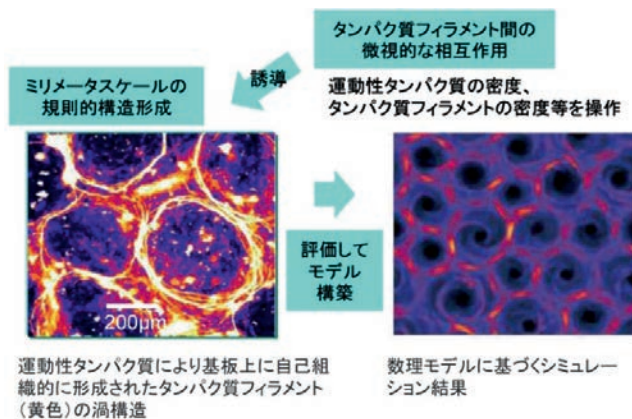


図2.11.17 ミクロな生体分子によるマクロな自己組織構造形成

## b) 生体信号抽出・評価法の構築

① 生体機能分子を用いた情報検出機能の構築の取組として、DNA 分子によって構成される DNA タイルと呼ばれる人工構造体を活用し、外部から与えた生体分子を検知して、その構造を崩すことで内部に閉じ込めておいた任意の機能を発現する仕掛けを人為的に付与する手法を考案した(図2.11.18)。実際にこの手法に基づき、外

来の RNA 分子を検出して蛍光物質を発生するようデザインした DNA 構造体を作成することに成功し、構造体がロボットのように設計通りの一連の動作を行うことを、原子間力顕微鏡によるタイル構造の崩壊過程の観察と、試料の蛍光強度の増加のモニタリングによって確認した。これらの成果は第3期中期計画前半に得られており、DNA 構造体へ人為的に情報検出機能を導入することが可能であることを示すことができた。

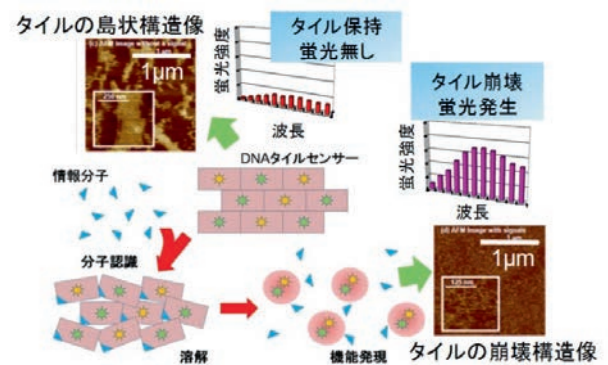


図2.11.18 DNA 構造体への情報検出機能の付与

② 生体システムを構成する素子のシステム内での挙動を解析する手法の検討に関し、生細胞内において、染色体の特定部位を認識する制御分子(非コード RNA)を可視化する顕微鏡測手法を構築し、制御分子と染色体によって構成されるシステムの挙動を、時間を追って解析することに成功した(図2.11.19)。この手法により、細胞の減数分裂時において、制御分子が染色体の特定部位に集積することが、染色体を正しく並べるために重要なステップであることを明らかにし、遺伝情報の確実な継承戦略の解明につながる重要な知見を得るに至った(Science 誌掲載、平成24年5月)。

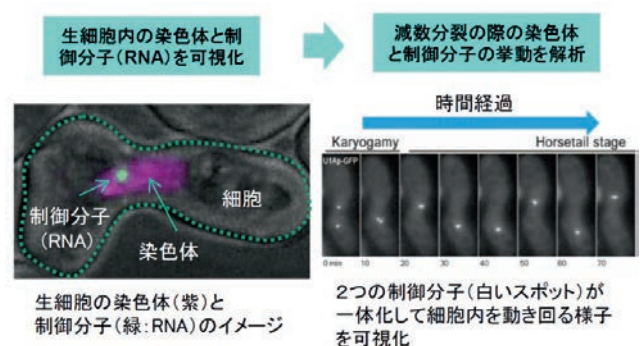


図2.11.19 生細胞内での染色体と制御分子の動態解析