

センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム

終了報告書

研究開発期間：平成 25 年度～令和 3 年度

拠 点 名： スマートライフケア社会への変革を先導する
ものづくりオープンイノベーション拠点

中核機関： 公益財団法人川崎市産業振興財団
ナノ医療イノベーションセンター

プロジェクトリーダー	氏名	木村 廣道
	所属機関	公益財団法人川崎市産業振興財団
	部署	ナノ医療イノベーションセンター
	役職	プロジェクト統括

公開版 令和 4 年 3 月 31 日

目次

エグゼクティブサマリー	i
A イノベーションの創出に向けた活動実績	1
1 目指すべき将来の姿の設定	1
2 目指すべき将来の姿からのバックキャスト	2
3 アンダーワンルーフ	3
3.1 拠点体制（R3 年度）	3
3.2 参画機関一覧	4
3.3 拠点のマネジメント体制と仕組み・実績	6
4 研究開発テーマの成果	9
4.1 難治がんを標的化し、駆逐できるナノマシンの開発	9
4.2 脳神経系疾患の革新的治療技術の開発	12
4.3 ナノ組織再建・ナノワクチンを指向したメッセンジャーRNA（mRNA）搭載ナノマシンの開発	17
4.4 採血不要の在宅がん診断システムの開発	20
4.5 超低侵襲治療を実現する医薬-機器融合デバイス	25
4.6 社会実装に向けた社会システム構築	28
4.7 研究開発全体の成果について（科学技術・学術上の新たな体系的知見等）	33
5 社会実装に向けた必要な対応	36
5.1 知的財産マネジメントの状況	36
5.2 社会実装に向けた課題	39
5.3 マーケティング・試験的な取組の状況	40
5.4 研究開発成果の多様な展開の状況	42
B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた成果	44
1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について	44
1.1 リソース提供等民間資金の受入状況、外部資金の獲得状況エラー！ブックマークが定義されていません。	
1.2 自立的なプラットフォームの構築に向けた拠点の強み・資産の形成状況	45
1.3 産学連携を効果的にするルール・運営方法の工夫	48
1.4 自立的なプラットフォームの構想・設計・稼働の状況	51
2 若手を中心とする多様な人材の活躍促進について	56
2.1 次代を担う若手等の多様な人材の育成・活躍促進の状況	56
2.2 人材の育成・人材循環整理表	68

別紙1 ロードマップ（FY2013～FY2021）

別紙2 活動実績一覧

別紙3 参画機関一覧

別紙4 参加者一覧

別紙5 研究開発テーマと個別研究開発課題の関係一覧

別紙6 用語集

参考資料1 9年間アウトリーチ活動・報道実績一覧

1 拠点の概要

少子高齢化社会において、現役世代に過重な社会保障負担をかけることなく、国民全体の健康と高いQOLを担保するには、予防、診断、治療等の健康・医療サービス全般にわたる異次元の新規ビジネスモデルが不可欠である。本拠点は、人々が手間やコストをかけず、無意識の内に病気から解放され、日常生活の中で自律的に健康を手にするスマートライフケア社会の実現を目標に掲げ、その達成の切り札として「体内病院」を実現しうる革新性と自律性を併せ持ったスマートナノマシンの開発を目指した。これは未病状態にある世界中の人々が、身体的、精神的、経済的にも抵抗なく受け入れられるソリューションとなり、高い事業性が見込まれる上、グローバルヘルスケアにも大きく貢献する。そのためにも、川崎殿町キングスカイフロント(KSF)の地域資源に加えて国内外の異分野のネットワーク連携や市民の参加を醸成・駆動し、オープンイノベーションの加速により製品・サービスが迅速に社会実装される、ヒト・モノ・カネ・チエが循環するイノベーション・エコシステムの構築を目指した。

2 研究開発期間終了時の実現目標と達成状況

本拠点では、以下のように終了時の実現目標を設定し、その達成を目指して活動を行ってきた。

- 目標1) スマートナノマシンの開発： 自律的に体内を巡回し、疾患の予兆を察知し処置を行なうという究極の先制医療を実現するスマートナノマシンのプロトタイプ開発を達成する。
- 目標2) 健康・医療ソリューションの開発： がんやアルツハイマー病といった難治性疾患に対する新たなソリューション開発やヘルスケアに関する新サービス開発を展開する。
- 目標3) オープンイノベーションによる円滑な社会実装を実現する社会基盤の構築： 創出されるイノベーションを円滑に社会に届けるための社会基盤を整備する。

目標1)に関して、フェーズ1では5つの機能目標(サブテーマ)を設定して基盤技術開発に注力し、フェーズ2以降は多様な要素技術が開発された。それらが順次社会実装のステージへと進み、サブテーマ間の融合や連携により機能統合の実現に向けたインフラが整った。目標2)については、充実したパイプラインが示すように、非臨床試験・臨床試験の実施テーマや製品化を予定する機器など企業が事業化を見据えて主導する社会実装事例が着実に増えた。目標3)においては、中核拠点iCONMへの参画機関の集約による共創の推進や、KSF立地機関の集積(2015年12機関から現在70機関)に貢献し、オープンイノベーション拠点としての地位を確立した。また、自治体系の研究所を拠点とする強みを活かして積極的な情報発信に努めることで、市民の科学リテラシー向上や新たなイノベーションに対するパブリックアクセプタンスの醸成が進んだ。

3 特筆すべき研究開発成果の概要

本拠点では基盤技術の研究開発成果の多くが社会実装の段階へと進み、同時にイノベーション・プラットフォームの構築に取り組んだ(図ES)。

① 3つのPで表す研究開発成果

COINSの成果は3つのP(Paper, Patent, Product)で評価することができる。投稿論文数“Paper”は9年間で計488報を数え、20%がIF値10以上の学術誌に掲載され、被引用回数トップ10%論文の割合は15%(SCOPUS調査)であり、第5期科学技術基本計画の目標値10%に対して非常に高く、世界最高レベルのナノバイオ研究拠点としての地位を確立した。特許申請“Patent”は225件(そのうち国際出願62件)で、成立した特許からライセンス収入が生み出され、以下のベンチャー企業9社の設立“Product”につながった。

- ・ 株式会社ブレイゾン・セラピューティクス： 血液-脳関門通過型ナノマシンの開発
- ・ アキュルナ株式会社： 核酸医薬搭載ナノマシンの開発(2020年にナノキャリアに吸収合併)
- ・ 株式会社イクストリーム： エクソソーム解析技術の開発
- ・ ソニア・セラピューティクス株式会社： 集束超音波照射(HIFU)装置開発
- ・ 株式会社イクスフロー： 迅速診断装置の開発(㈱イクストリームの事業を分割継承)
- ・ 株式会社PrimRNA： ナノキャリア(株)とアクセリード(株)がmRNA医薬開発を目的に設立
- ・ Red Arrow Therapeutics株式会社： 治療用タンパク質ミセルの事業化
- ・ B-MED株式会社： 「貼るだけ人工臓器」の事業化
- ・ Crafton Biotechnology株式会社： mRNA創薬の研究開発

これは4つ目のPである人材育成“People”によってアントレプレナーシップが醸成された結果であり、様々な資質を身に付けた人材がオープンイノベーションの力強い推進力となっている。

② 開発パイプライン

複数の「抗がん剤搭載ナノマシン」が頭頸部がん、血管肉腫等の各種がんを対象にした臨床試験に進み、「核酸医薬搭載ナノマシン」は難治性乳がんを対象にした臨床試験が進行中で、「音響力学的療法(SDT)」はすい臓がんを対象にした臨床試験が計画されている。また「mRNAを活用した再生医療、機能再生、ワクチン」や、「脳内送達用ナノマシン」、「ホウ素中性子捕捉治療(BNCT)」等のテーマが、AMED事業も活用しながら非臨床試験の実施または計画段階にある。さらに「迅速診断デバイス」や「貼るだけ人工臓器」は製品化および探索的臨床試験入りの目処が立ってきた。

③ イノベーション・プラットフォーム

中核機関のiCONMは自治体系の研究所であり、大学にはない高い自由度を活かして、自立的なイノベーション・プラットフォームの構築に取り組んできた。研究推進機構に進捗管理、知財戦略、広報・アウトリーチ、社会連携・産学連携機能を付与し、一気通貫でイノベーション創出のための支援体制を敷くことで研究成果の社会実装が促進された。資金循環に基づく産業エコシステムの構築においては、各種資金がバランス良く運営を支えており、持続可能な財政基盤が達成されつつある。さらに米国のグローバルトップインキュベーターと連携し、良質のスタートアップ企業を育成するためのインキュベーション事業をiCONMに設立し、新たな収益事業とする計画を進めている。女性や外国人比率の高さと学際的な人材の参加は本拠点の特長であり、英語の公用語化に向けた取組み等を通じてダイバーシティマネジメントとインクルージョンを達成した。

4 今後の課題と活動方針

COINSではナノマシンを中核として、がん、アルツハイマー病等の治療に資する革新的シックケア基盤技術を創製し、数多くの成果を創出した。それらの成果を確実に社会実装に繋げるために、中心研究者や拠点運営機構メンバーが引き続き伴走支援を行っていく。同時に拠点ビジョンに掲げた「自律的に健康になっていく社会(スマートライフケア社会)」を実現するために、ポストCOIでは理想の体内病院の構築に向かって研究開発を進化させる。そのために新たな人材や技術を積極的に導入し、地域や市民(健常者)の共感に基づく社会実験や新たな規制対応が必要と考えている。さらに、PL/RLを含めた中核人材のサクセッションプランの具体化や、イノベーション人材の育成、インキュベーション事業や川崎市の戦略的な支援によるiCONMの運営基盤の拡充・強化を図りKSFの発展を主導していく。



図 ES. 体内病院完成に向けたロードマップ

A イノベーション創出に向けた活動実績

1 目指すべき将来の姿の設定

我が国の少子高齢化社会の持続性確保において、現役世代に過重な社会保障負担をかけることなく、国民全体の健康と高い QOL を担保するには、予防、診断、治療等の健康・医療サービス全般にわたる異次元の新規ビジネスモデルが不可欠である。本拠点では、人々がいつでもどこでも誰でも、心理的・身体的・経済的負担なく、社会的負担の大きい疾患から解放され、日常の中で自律的に健康になっていくスマートライフケア社会をビジョンに掲げた。その実現のため、患者自身が病院に出向き診断・治療を受ける従来の概念を一新し、体内の「必要な場所で・必要な時に・必要な診断と治療」を行う究極の先制医療「体内病院」を実現しうるスマートナノマシンの開発を目標とした。

現在の医療機器開発のベクトルは、カプセル型内視鏡に見られるように、小型化・高機能化・低侵襲化により機器そのものを人体内に送り込むことに向かっているが、人体内部の隅々まで巡回するシステムの構築は、小型化に限界のある機械部品の組み立て方式に基づく従来型開発の延長では困難である。一方スマートナノマシンは、ナビ機能・センサー機能・オペレーション機能をあらかじめ作り込んだ機能分子（レゴ分子）の自動会合で構築され、医療機能を超密微細集積することができる。スマートナノマシンは、単なる創薬のための DDS (Drug Delivery System) ではなく、全ての医療機能を集約するための異分野先端テクノロジーのプラットフォームとして機能する。

本拠点は、我が国の従来型の大企業主導のイノベーションではなく、体内病院を実現する過程で得られる拠点成果の受け皿となるベンチャー企業を設立し、川崎市殿町キングスカイフロントを舞台に川崎市の支援の下、産学官の枠を越えたオープンイノベーションを創出することで、地域からグローバルに展開しうるイノベーション・エコシステムの構築を目指した。

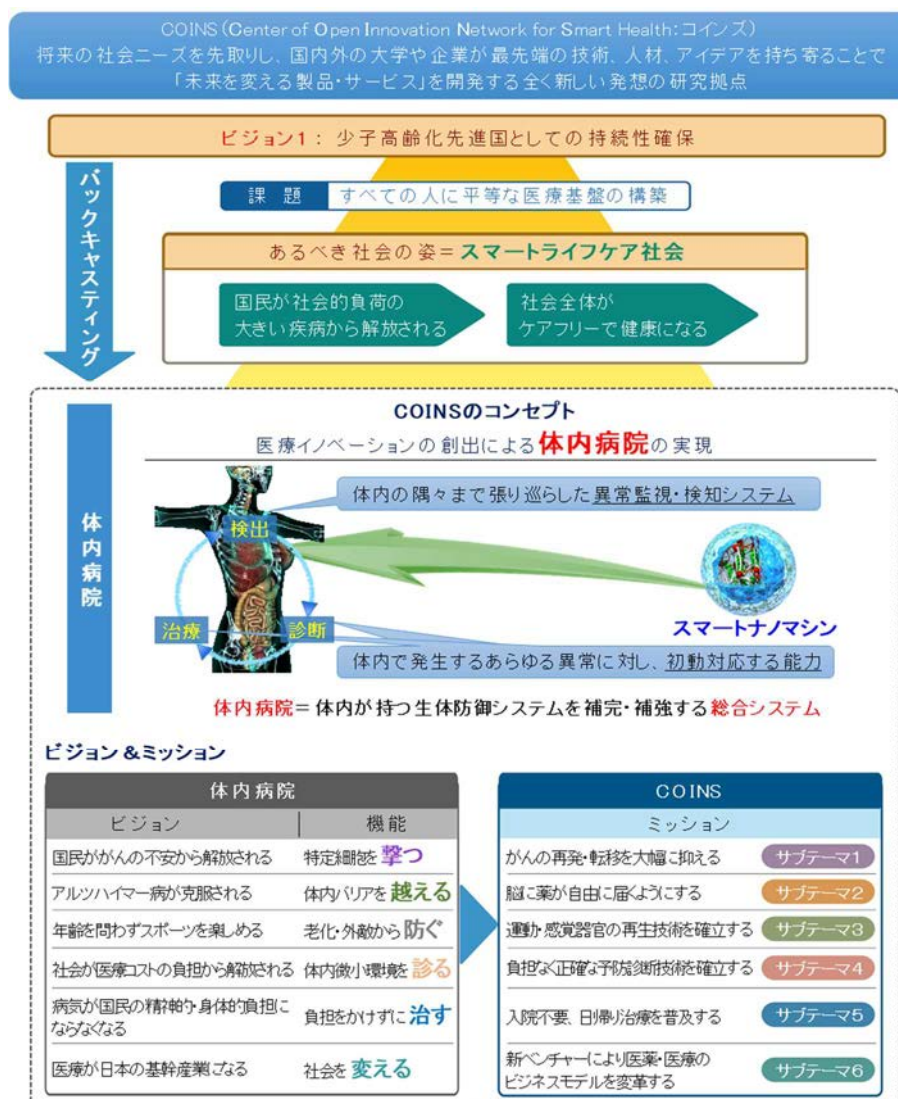


図 A. 1. COINS 全体概要

A イノベーション創出に向けた活動実績

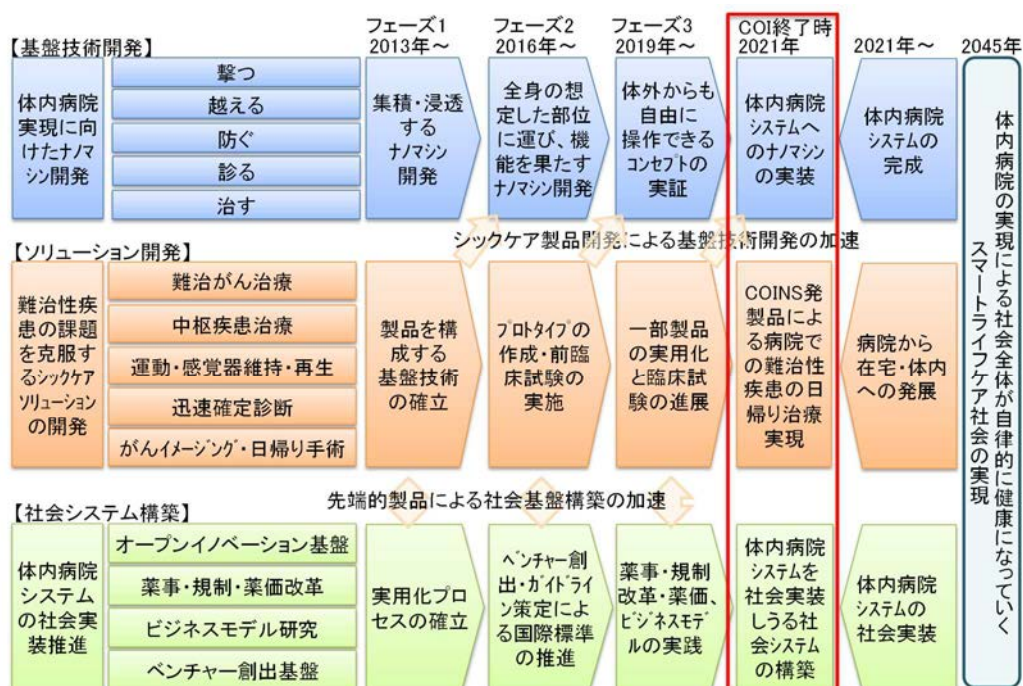
2 目指すべき将来の姿からのバックキャストिंग

体内病院はスマートナノマシンを介して全ての医療機能を人体内に集約化する。従来、医療機関での高度な設備、熟練した技術、高い医療費が必要であった全ての医療オペレーションが身体の中で能動的・自律的かつ高度に機能することで、あらゆる人が精神的・身体的かつ経済的負担の少ない究極の先制医療（ヘルスケア）を享受でき、スマートライフケア社会が実現する。本拠点は、以上を起点としたバックキャストिंगにより、体内病院を実現するために10年後に越えるべき壁を基盤技術開発、ソリューション開発、社会システム構築についてそれぞれ設定した（図A.2）。続いて、10年後の体内病院システムの根幹を成す機能として、人類にとって大きな脅威となる疾患に対し根本的な治療を実現する以下の5つの研究開発課題を特定した。

- ①**特定細胞を「撃つ」**：がんの高死亡率の主要因である転移がんを死滅させるナノマシンを開発することで難治がんの根本治療を実現する。
- ②**体内のバリアを「越える」**：血液脳関門（BBB）を突破し、脳内に薬を届けるナノマシンを開発することでアルツハイマー病等の難治性の脳神経系疾患治療を実現する。
- ③**老化・外敵から「防ぐ」**：mRNAを標的部位へ送達し、細胞を自由に操るナノマシンを開発することで変形性関節症など運動・神経機能疾患治療を実現する。
- ④**体内微小環境を「診る」**：微量な血液や尿等に含まれる各種マーカー遺伝子を高感度に測定するポータブルデバイスを開発することで低侵襲、正確かつ高速ながん診断を実現する。
- ⑤**負担をかけずに「治す」**：対象部位に到達・局在し、外部物理エネルギーにより局所治療ができるナノマシンを開発することで身体的負担の少ないがんの日帰り治療を実現する。

また、これら研究開発成果の社会実装を加速するためのテーマとして、体内病院に対する社会受容性の向上等の普及シナリオの策定やイノベーション・エコシステムの整備を目的とする⑥**社会を「変える」**を設定し、それぞれのビジョン・ミッションを策定した（図A.1参照）。

また前項の通り、スマートナノマシンは医療機能を集約するためのプラットフォームテクノロジーであり、これを広く提供して異種の組み合わせを促すことで、新しい価値を生み出し続けることができる。このような製品、サービスは、一企業では開発しきれず、組織の枠組みを超えて複数の企業や大学等が共同開発する必要がある。そこで本拠点では、時勢や成果の状況に応じたバックキャストिंगを継続しロードマップの見直しを行い、必要な企業や技術、人材、資金等を都度調達して循環させるオープンイノベーションを実践した。また、そこで得られた成果の受け皿となるベンチャー企業を設立し、このベンチャー企業が更に求心力となることで、異分野・異業種融合を促し、企業単独ではなし得ないイノベーションを実現する。



10年後の壁を突破することで、30年後のスマートライフケア社会の実現に『繋がる』

図A.2. スマートライフケア社会の実現に向けた拠点概要ロードマップ

A イノベーション創出に向けた活動実績

3 アンダーワンルーフ

3.1 拠点体制

COINS は、将来の社会ニーズを先取りし、国内外の大学・研究機関や企業が最先端の技術・人材・アイデアを持ち寄ることで「未来を変える製品・サービス」を開発する全く新しい発想のプロジェクトである。その受け皿となっているのは公益財団法人川崎市産業振興財団であるが、「A 3.3 拠点のマネジメント体制と仕組み・実績」に記載の通り、自治権を有した運営組織によりマネジメントされている。プロジェクトには産学官のべ39機関（10大学、19企業、8研究機関、2自治体）が参加し、川崎市のバックアップの下、複数企業と複数大学・研究機関による最大限のシナジーが得られるような運営形態を採用してきた。

2015年4月に本拠点の中核機関として川崎市殿町にナノ医療イノベーションセンター（以下、iCONM）が運用を開始した。本拠点はアンダーワンルーフをコンセプトにオープンイノベーションによる研究開発・社会実装の推進を指向しており、「B イノベーションが連続的に創出される自律的なプラットフォーム構築」に記載の通り、iCONMはそのコンセプトを具現化する「場」としての機能を持っている。図A.3.1のように、サテライトから次々にiCONMへの入居がなされるとともに、その研究設備の共通利用を促進することでサテライト間の物理的な距離を縮め、アンダーワンルーフによるイノベーションを連続的に生み出す環境構築が進むと考え、研究推進機構をiCONMに集約し、拠点マネジメント体制を整備した。本拠点がヒト・モノ・カネ・チエをiCONMに引き寄せることで新しい研究テーマや産学連携の創出、体内病院実現に向けた研究開発・社会実装が加速している。

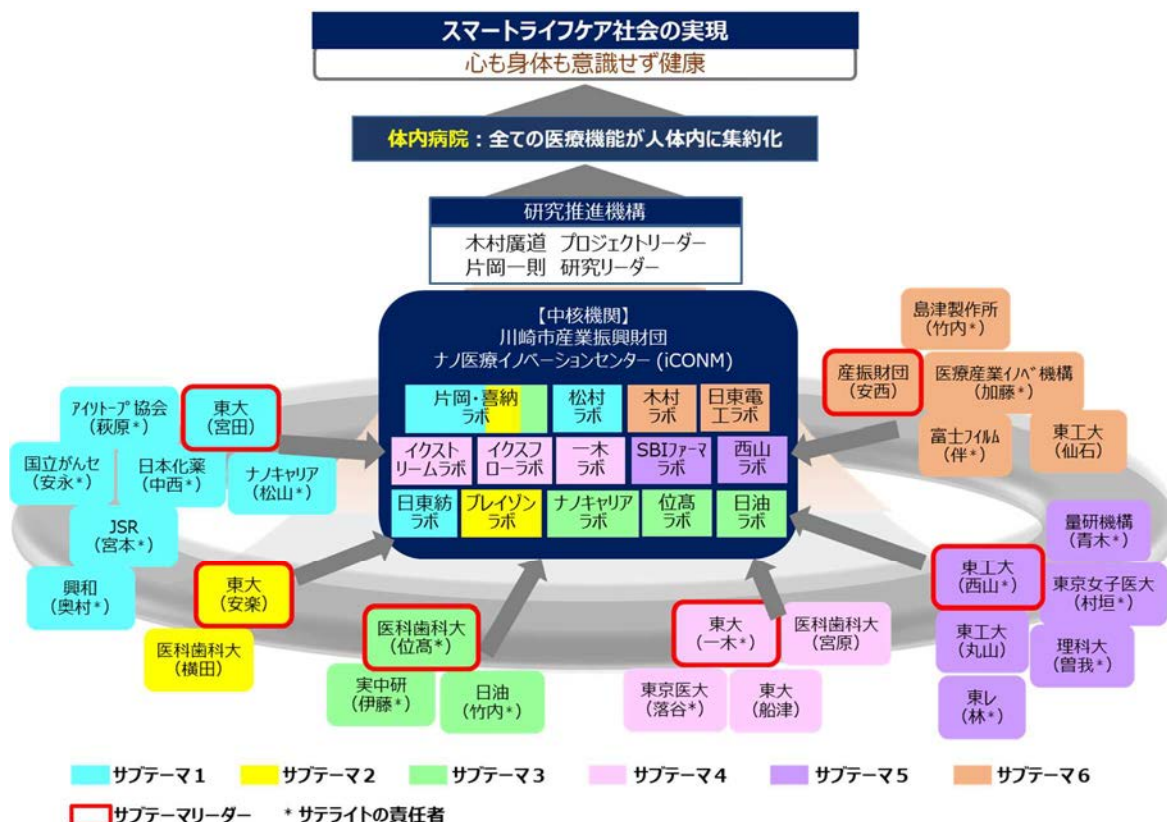


図 A. 3. 1. 2021 年度拠点体制

A イノベーション創出に向けた活動実績

3 アンダーワンルーフ

3.2 参画機関

※一覧は別紙3「参画機関一覧」参照

機 関 名*	H25 (2013) 年度	H26 (2014) 年度	H27 (2015) 年度	H28 (2016) 年度	H29 (2017) 年度	H30 (2018) 年度	R1 (2019) 年度	R2 (2020) 年度	R3 (2021) 年度
公益財団法人川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター	○	○	○	○	○	○	○	○	○
国立大学法人東京大学	○	○	○	○	○	○	○	○	○
国立大学法人東京工業大学	○	○	○	○	○	○	○	○	○
学校法人東京女子医科大学	○	○	○	○	○	○	○	○	○
学校法人慶應義塾	○	○	○						
国立大学法人東京医科歯科大学	○	○	○	○	○	○	○	○	○
学校法人東京理科大学					○	○	○	○	○
学校法人東京医科大学							○	○	○
国立研究開発法人国立がん研究センター	○	○	○	○	○	○	○	○	○
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所	○	○	○	○	○	○	○	○	○
国立研究開発法人理化学研究所	○	○	○	○	○	○	○		
公益財団法人実験動物中央研究所	○	○	○	○	○	○	○	○	○
公益社団法人日本アイソトープ協会	○	○	○	○	○	○	○	○	○
学校法人北里研究所 **								○	
国立大学法人筑波大学 **								○	○
国立大学法人横浜国立大学 **									○
国立研究開発法人国立国際医療研究センター									○

A イノベーション創出に向けた活動実績

3 アンダーワンルーフ

**									
アキュルナ株式会社					○	○	○	○	
味の素株式会社	○	○	○	○	○	○	○		
株式会社イクストリーム								○	○
株式会社イクスフロー									○
SBI ファーマ株式会社						○	○	○	○
興和株式会社			○	○	○	○	○	○	○
株式会社島津製作所	○	○	○	○	○	○	○	○	○
JSR 株式会社	○	○	○	○	○	○	○	○	○
帝人株式会社	○	○	○	○	○	○			
東レ株式会社				○	○	○	○	○	○
ナノキャリア株式会社	○	○	○	○	○	○	○	○	○
株式会社ニコン	○	○	○	○	○				
日東電工株式会社								○	○
日東紡績株式会社						○	○	○	○
日油株式会社	○	○	○	○	○	○	○	○	○
日本化薬株式会社	○	○	○	○	○	○	○	○	○
株式会社日立製作所	○	○							
富士フイルム株式会社	○	○	○	○	○	○	○	○	○
株式会社ブレイゾン・セラピューティクス					○	○	○	○	○
一般社団法人医療産業イノベーション機構	○	○	○	○	○	○	○	○	○
神奈川県	○	○	○	○	○	○	○	○	○
川崎市	○	○	○	○	○	○	○	○	○
機関数	24	24	24	24	27	28	28	30	31

* 機関名は令和3年10月現在の名称を記載

** 若手連携ファンド参画機関

A イノベーション創出に向けた活動実績

3 アンダーワンルーフ

3.3 拠点のマネジメント体制と仕組み・実績

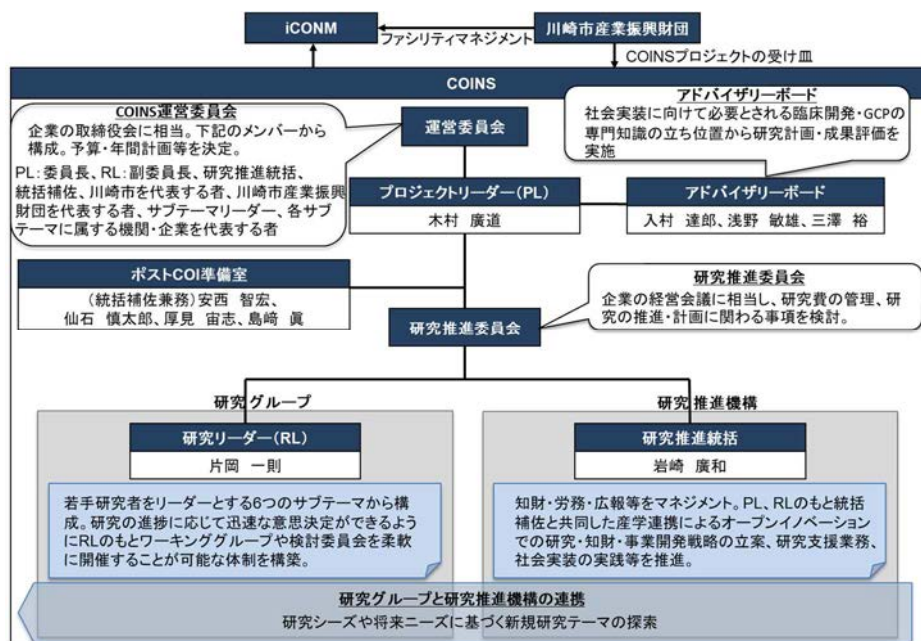
(1) 拠点マネジメント体制

本拠点は従来型の研究プロジェクトと異なり、大学ではない自治体系新設研究所を中核拠点としており、特定の機関や自治体の利害からも中立的な統制を実現するため、新たな役割やコーポレートガバナンスの考えを導入した独自の体制構築を行った(図A.3.3-01)。具体的には、企業の取締役会に相当する「COINS 運営委員会」と、研究開発に関する戦略会議として「COINS 研究推進委員会」を設け、6つのサブテーマからなる「研究グループ」と並列して、拠点マネジメントの実務遂行を担う「研究推進機構」を設置した。フェーズ3を迎えた2019年度からはPL直轄の組織として「ポストCOI準備室」を設置した。

「COINS 運営委員会」は、共同研究契約を締結した各機関の声が反映できるよう産学官から代表されるメンバーで構成され、オープンイノベーションを推進していく上で課題となるステークホルダーとの調整を図った。このような仕組みは既存の大学・研究機関では構築することが不可能な、本拠点独自の運営方法である。「COINS 研究推進委員会」では研究費の管理、研究の推進・計画に関わる事項を検討し、状況に応じてワーキンググループや検討委員会を適宜開催して、迅速な意思決定を行ってきた。「研究推進機構」においては、製薬企業で長年創薬研究・知財・広報・事業化に携わった経験者を続けて採用し、産学官連携による研究開発戦略の立案・研究シーズや将来ニーズに基づく新規研究テーマの提案・研究支援業務・社会実装の実践等の従来のアカデミアの産学連携組織では実施困難であった機能を新たに付与した。「ポストCOI準備室」では、COI終了後、2045年の体内病院構想の実現に向けて、COINS/iCONMの運営基盤を安定するために必要となる革新的技術や人材の流動性と資金調達などの課題に取り組んだ。このようにPLとRLのもと、産学官連携によるオープンイノベーションを強力に推進するための組織を構築できた。

また本拠点では、潜在的なニーズを捉えて社会実装に繋げるため、最新の事業、技術、市場等の動向調査やイノベーション創出のためのアイデア等を拠点ビジョン・ミッションに反映し、バックキャストिंगによって研究開発計画を継続的に検討することが重要と考えてた。そのために、本拠点の全参画機関が参加する「全体会議」を、研究開発・社会実装の進捗報告と意見交換にとどまらず、ポストCOIも意識した研究開発計画やロードマップを検討する場として活用した。またアントレプレナーシップ育成を目的に実施している「リトリート」も同様の場として機能しており、拠点の関係者が拠点全体についても議論することで合意形成が進み、一体となって研究開発・社会実装に向けて推進する環境が整った。

2020年度以降はコロナ禍の中でいち早くWeb会議システムを導入・運用を開始して、各委員会での意思決定やイノベーションの創出に対する影響を最小限にするだけでなく、そのメリットを



図A.3.3-01. 本拠点独自のマネジメント体制

A イノベーション創出に向けた活動実績

3 アンダーワンルーフ

大いに生かしてプロジェクト推進における New Normal を確立できた。また 2045 年のビジョン実現と世界から注目されるエコシステムの確立を見据えて、「研究推進機構」と「ポスト COI 準備室」が連携して、研究開発・社会実装における成果の最大化を支援するとともに、インキュベーション事業の基盤整備など将来の COINS/iCONM の運営基盤の安定化に向けた取組みを加速させた。

(2) PL、RL による拠点マネジメントの仕組み・手法と実績等

本拠点においては、PL と RL のそれぞれの強みを活かしたリーダーシップが機能し、目指すビジョン「2045 年の体内病院の実現によるスマートライフケア社会への変革」の達成のために一丸となって取り組むことができた。リーダーシップが上手く機能する体制は本拠点が持つ最大の強みの一つであり、その影響範囲は、バーチャルな本 COI 拠点内だけでなく、実体を持つ機関、特に中核機関の iCONM やその運営母体の川崎市産業振興財団にまで及んだ。また PL、RL の強みは相互補完的であることから、多角的な視点に基づく意思決定ができる点も強みと言える。具体的に PL は、自身が経営する VC 等の経験による経営者視点と医療産業やイノベーション・エコシステムに関する豊富な知見、情報やネットワークに基づき、事業全体の俯瞰的かつ戦略的なデザインや戦術の提案・実践を担う。RL は、世界中の研究者・機関とのネットワーク、科学技術に加え産学官連携といった社会実装の経験と深い造詣に基づき、研究戦略の策定から人材のリクルーティングや知財等の体制構築に至る幅広いディレクションを担った。また、RL は本プロジェクトの中核機関である川崎市産業振興財団の iCONM センター長に加え副理事長にも就任して、財団全体として拠点のマネジメント体制を支援する枠組みを構築した。

以下に PL、RL によるマネジメントの仕組みや手法の実績、今後の計画についてまとめる。

① 計画や体制の見直し

体内病院実現に向けて本拠点の取組みを加速するため、常にビジョンへの方向性を意識しながら、時勢や進捗状況に応じた計画や体制の見直し、参画機関や人材の新陳代謝の促進、社会実装の推進といった戦略的に重要な事柄に対して迅速かつ適切な意思決定が可能となるマネジメント体制を構築してきた。これらを基に、独創的な研究テーマの創出やイノベーション・エコシステムの構築を目指した。例えば、前者においては社会実装の実現に向けた強力なパートナーが充実してきており、業種や分野を超えた機関の組み合わせによる新たな体内病院研究への展開が開けてきた。後者に関しては、体内病院構想の実現を見据えて補強すべき技術や人材を外部から招致し、人材育成と技術の深化に取り組んだ。これにより、ヒト・モノの循環が狙えるだけでなく、社会実装はもちろん、将来的には体内病院構想の実現の加速も十分に期待された。

② 参画機関や人材の新陳代謝や育成の促進

ビジョン実現に向けて研究開発成果の創出だけでなく、ある一定の成果が出た段階で迅速に社会実装へ繋げることが戦略上必須であるという認識から、プロジェクト開始当初は本拠点の技術に理解の深い製薬企業等が参画企業の主体であったが、フェーズ 2 以降ではナノマシンの可能性を広げることも念頭に、異業種・異分野の企業等の参画も積極的に承認してきた。加えて、iCONM 入居企業の COINS 参画や、その逆の現象も生じており、本拠点と iCONM の運営がこれまでに以上に融合することで更なる相乗効果を期待された。一方、本拠点からの退出に際しては、知財を企業内で死蔵させることがないように、PL、RL、担当研究者でタッグを組んで交渉・調整を行い、新規ベンチャー企業の設立につなげ社会実装に向けて動き出している。研究人材のリクルーティングに関しては、体内病院への加速を念頭に、RL 裁量で世界中から優秀な研究者を招聘し、育成してきた。また人材育成の一環として、若手・中堅研究者を企業との共同研究推進の中心に置くことで、アントレプレナーシップやコミュニケーション能力等の向上を図ると共に、それが縁となり参画企業へ就職する研究者もおり、本拠点のビジョン・ミッションを継承する人材の企業への拡がりも出てきている。さらに iCONM で刺激を受けた大学院生が東大系の民間ファンドを利用してベンチャー設立するなど、若手研究者の意識改革が進みアントレプレナーシップが浸透してきた。

本拠点の人材配置や育成は、PL、RL を含めたリーダーの交代による継続性の課題を克服するためのサクセッション・プラン（後継者育成計画）の立案と実行を意識し、若手・女性・外国人人材の登用や OJT による訓練評価を実施してきた。

④ 社会実装の推進

A イノベーション創出に向けた活動実績

3 アンダーワンルーフ

本拠点では、ベンチャー企業を研究成果の社会実装の主な担い手として想定しながら、研究成果に基づく知財の事業性に応じて、ベンチャー企業の設立や企業への技術移転を判断してきた。ベンチャー企業を設立する時は、知財やビジネスモデルが真にグローバルな社会実装を推進できるか否かを基準としており、ベンチャー企業の設立を目的化しないマネジメントを意識する一方で、真に社会実装を推進しうるベンチャーを量産する環境の構築も一つの目標として定めた。そのため、テーマ6に事業化推進の機能を持たせ、研究推進機構と連携させた結果、9社のベンチャー企業の設立を実現し、それぞれの事業において進展が認められている。一方、体内病院の実現に近づくための新たな研究テーマの設定において、マーケットニーズやアンメットメディカルニーズ等の情報をいち早く捉えて研究開発に反映することが重要であり、ベンチャー企業がその橋渡し機能を担うことを期待した。そこで、若手研究者のアントレプレナーシップ育成も兼ねて、コア知財の創出の原動力となった数人の研究者を上記ベンチャーの事業に関与させ、利益相反に留意しながら拠点活動の活性化に繋げた。

⑤ iCONM の運営基盤の安定化

COI 終了後における本拠点のビジョン達成への継続的進展には、iCONM が COINS のビジョン・ミッションを堅持しながら、世界中から資源が集まるエコシステムの核として運営基盤を確立していくことが必須である。図 A.3.3-02 の通り、PL、RL が iCONM の経営戦略の中核を兼務していることにより、自立化に向けて重要となる「産学官インキュベーション循環機能」の iCONM への実装に向けて本拠点が中心となり進んできた。例えば、RL (=iCONM センター長) の指揮の下で、プロジェクト企画、契約・知財、実験室管理等を所管する「イノベーション支援グループ」を設置し、企業での製薬・事業化経験を持つ人材を採用して運営基盤の確立に向けた準備を加速しており、最終年度では同チームの機能を最大限に発揮した支援活動と、リトリートやワークショップなどの本拠点のプログラムを土台とした人材育成の強化や事業化支援プログラムの策定等を継続実施した。これまでの活動を通じて多くの研究成果を創出してきたことが評価され、運営基盤の安定化のために必要な継続的な支援を川崎市から受けている。さらに、川崎市および川崎市産業振興財団に働きかけて iCONM でインキュベーション事業を行うための道筋を作ってきており、来年度から事業を開始できる準備が整った。このように体内病院構想がシームレスに継続するための体制整備や事業計画を主導している。

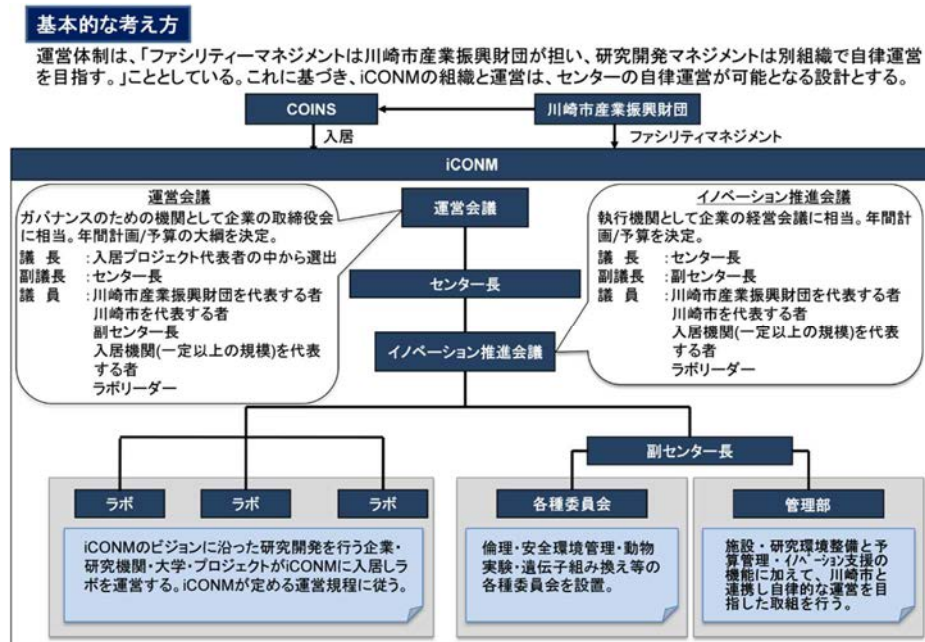


図 A.3.3-02. iCONM の自律的な運営のためのコーポレートガバナンスの導入

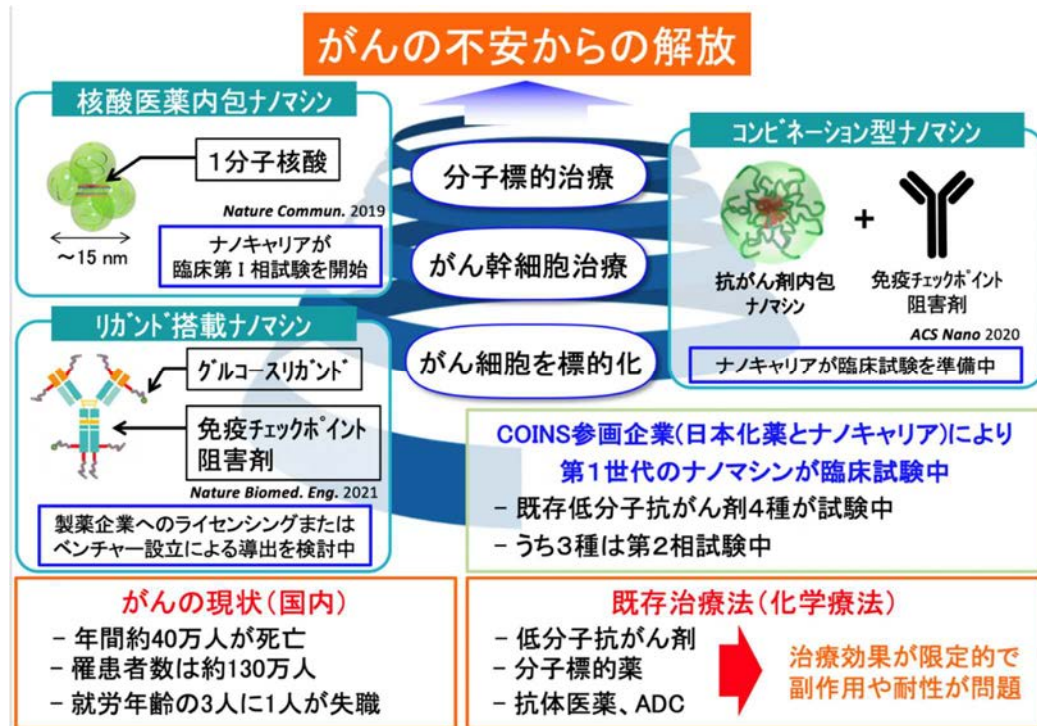
A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

4.1 難治がんを標的化し、駆逐できるナノマシンの開発

テーマリーダー（氏名、所属、役職）：	宮田完二郎（東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻、准教授）
サブテーマリーダー（氏名、所属、役職）：	（指定無し）
研究開発実施期間：	2013 年度～2021 年度
参画機関：	iCONM、東京大学、国立がん研究センター、アキュルナ（株）、興和（株）、JSR（株）、（株）島津製作所、ナノキャリア（株）、日東紡績（株）、日本化薬（株）、（公社）日本アイソトープ協会

（1）テーマの概要と目指すべき将来の姿（拠点ビジョン）との関係



上図に示すように、本テーマは「がんの不安からの解放」を実現するために、3つの段階を介して「難治がんを標的化し駆逐できるナノマシン」の開発を推進した。第1段階として、がん細胞をより効率良く標的化するために、リガンド分子をナノマシンへと搭載した。次いで、薬物抵抗性を有する悪性度の高いがん細胞への優れた薬効を得るために、抗がん剤内包ナノマシンと免疫チェックポイント阻害剤との併用化学免疫療法を検討した。さらに、転移・再発がんに対して副作用の低い安全・安心ながん標的治療を実現するために、核酸医薬内包ナノマシンへと展開した。これらの取り組みを通じて、第1世代の抗がん剤内包ナノマシンと比して、薬効の増強、副作用の低減、適用範囲(がん種)を拡大する新たなナノマシンを創出し、体内病院の実現へと貢献する。

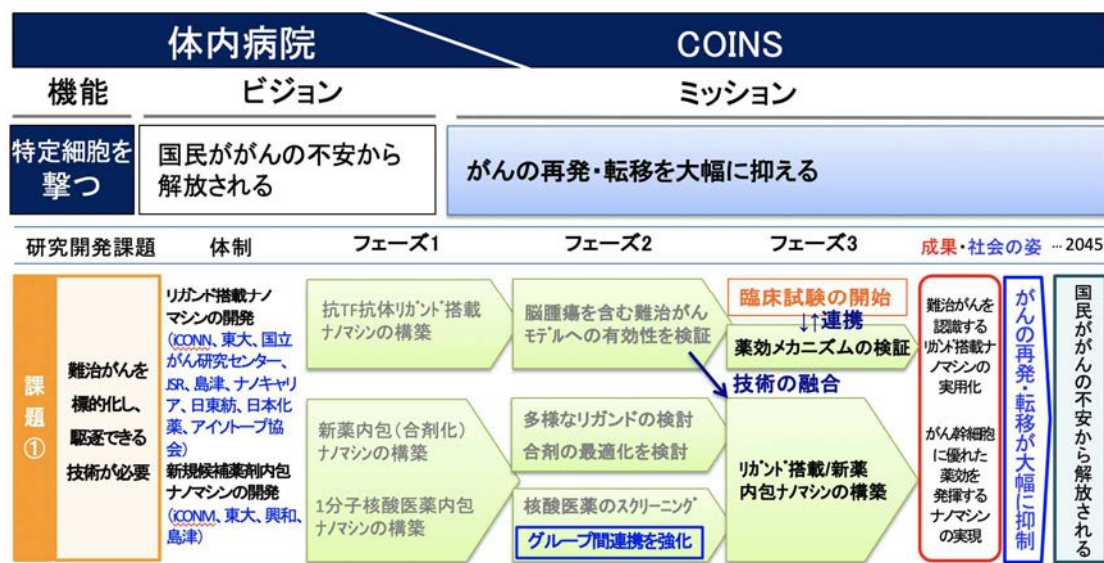
（2）想定する製品・サービスについて（担い手、社会的インパクト・経済的インパクト）

上述の取り組みを通じて、(i)リガンド搭載ナノマシン、(ii)コンビネーション型ナノマシン、および(iii)核酸医薬内包ナノマシン製剤などが創出される。実際に、核酸医薬内包ナノマシンに関しては、「PRDM14 遺伝子を標的とする siRNA 内包ナノマシン」を用いたトリプルネガティブ乳がんに対する臨床第Ⅰ相試験が始まっている。また、「TUG1 遺伝子を標的とするアンチセンス核酸(ASO)内包ナノマシン」による悪性脳腫瘍治療、および「低分子抗がん剤内包ナノマシン+免疫チェックポイント阻害剤」による併用化学免疫療法に関しては、ナノキャリア社による前臨床開発が進められている。一方、リガンド搭載ナノマシンに関しては、がんで亢進している糖代謝を標的化するグルコースリガンドを搭載したナノマシンの開発が進み、免疫チェックポイント阻害剤の承認薬(アベルマブ)内包ナノマシンの特許出願が済み、企業への導出またはベンチャー企業設立による実用化が進行中である。

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

(3) 研究開発期間終了時の達成目標



上記ロードマップに示されるように、本プロジェクト終了時の達成目標は、各種ナノマシンの最適化を一部完了して臨床試験を開始すること、それと並行して薬効メカニズムを検証すること、さらには必要とされる要素技術を統合した新たなナノマシン技術を創出することである。

(4) 主な成果と達成状況

(a) 治療抵抗性がんおよび転移がんを標的化するリガンド搭載ナノマシンの開発

リガンド搭載ナノマシンとしては、主にグルコースや環状 RGD ペプチドを搭載したナノマシンの開発を進め、様々な治療抵抗性がんおよび転移がんの標的化に成功した(J. Control. Release 220, 783-791 (2015); J. Control. Release 258, 56-66 (2017); J. Control. Release 261, 275-286 (2017); J. Control. Release 295, 268-277 (2019))。特に、グルコース搭載ナノマシンについては、グルコースの結合様式や修飾密度を最適化することで、多くの治療抵抗性がんに対

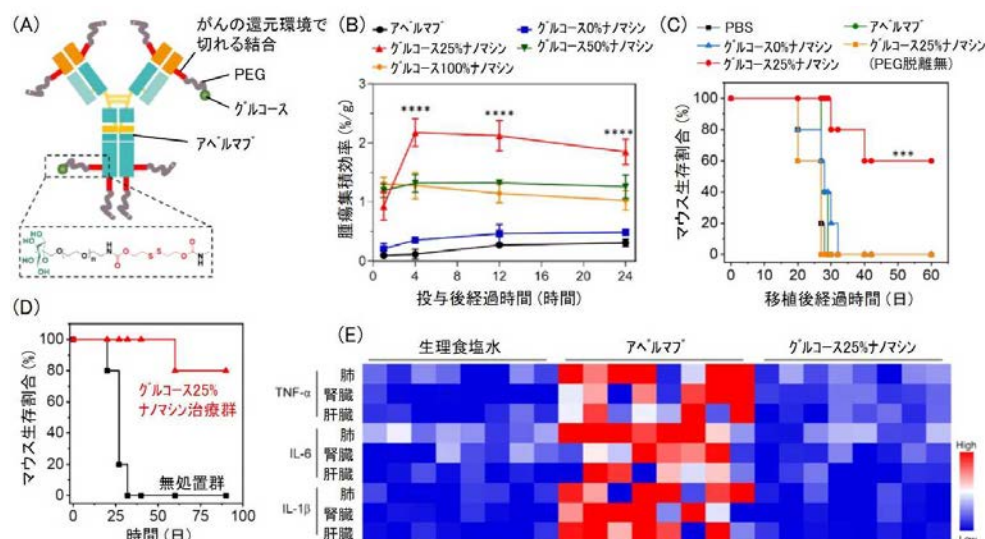


図 A.4.1-01. 悪性脳腫瘍同所移植モデルに対するグルコースリガンド搭載アベルマブ内包ナノマシンの治療効果. (A) ナノマシンの模式図. (B) 脳腫瘍に対する集積性. (C) 脳腫瘍モデルマウスの生存割合. (D) ナノマシンによって脳腫瘍が消失したマウスに対する脳腫瘍再移植後の生存割合. (E) 正常臓器における炎症誘発性サイトカインの量.

して優れた標的化能を示すことが実証されたため(J. Control. Release 301, 28-41 (2019))、集中的に開発を進めることにした。そのうち、免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-L1 抗体

4 研究開発テーマの成果

の承認薬アベルマブを搭載したナノマシンは、低用量であっても悪性脳腫瘍モデルや悪性黒色腫モデルに対して顕著な抗腫瘍効果を示しながら、免疫チェックポイント阻害剤の臨床的課題である免疫関連有害事象の発生が回避できるという画期的な結果を得た (Nat. Biomed. Eng. Published online)。この優れた抗腫瘍効果と毒性回避の両立は、がん組織で選択的に切断されるジスルフィド結合を介してグルコース修飾ポリマーをアベルマブに結合する設計により実現された (図 A. 4. 1-01A)。具体的には、グルコース修飾ポリマーの結合によりアベルマブの脳腫瘍集積量が 18 倍向上し (図 A. 4. 1-01B)、それが脳腫瘍内の還元環境で脱離することでアベルマブによる強力な抗腫瘍免疫が誘導され、60%の脳腫瘍が消失したうえ (図 A. 4. 1-01C)、治療後も長期間にわたって免疫記憶が持続し、そのうち 80%のマウスで脳腫瘍の再移植が拒絶された (図 A. 4. 1-01D)。一方で、正常組織ではアベルマブに対するポリマー結合が維持されるためアベルマブを不活性な状態に保て、免疫関連有害事象の原因となる炎症誘発性サイトカインの産生を抑えることに成功した (図 A. 4. 1-01E)。

(b) 新規候補薬剤を内包したナノマシンの開発

悪性度の高いがん (幹) 細胞を駆逐するために、これまでに 2 種類の新規候補薬剤を内包した合剤化ナノマシンの研究開発を進めてきた (ACS Nano 10, 5643-5655 (2016) など)。その一方で、より早期の実用化を目指す方法論として、承認薬であるエピルビシン内包ナノマシンと免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) との併用療法を検討した。その結果、悪性脳腫瘍モデルに対して非常に強力な抗腫瘍効果を得ることに成功した (図 A. 4. 1-02) (ACS Nano 14, 10127-10140 (2020))。

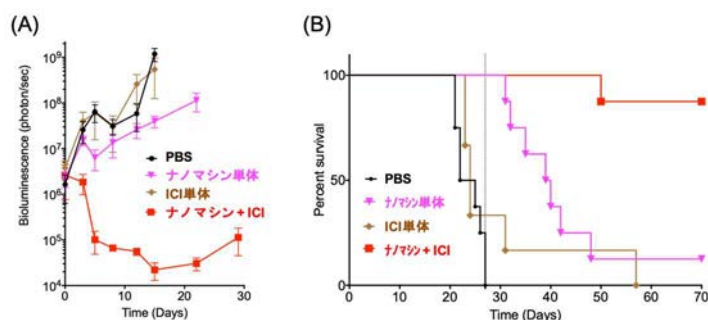


図 A. 4. 1-02. マウス脳腫瘍同所移植モデルに対する治療実験. (A) 腫瘍体積変化. (B) 生存曲線.

核酸医薬内包ナノマシンに関しては、「リガンド搭載ミセル型ナノマシン」および「1 分子核酸内包ユニット型ナノマシン (図 A. 4. 1-03A)」を有望なプラットフォームとして開発を進めた。多様な比較検討を行った結果、ミセル型ナノマシンに関しては、グルコースリガンドを適用して BBB 通過型ナノマシン (サブテーマ 2 との連携) へと展開し、ユニット型ナノマシンを難治がん治療に向けて展開することとした。ユニット型ナノマシンは、流体力学直径が約 18 nm と非常に小さいことから (IgG 抗体と同等)、そのサイズの特長を活かすべく、間質が多くナノ粒子の浸透性が低いことで知られる脾臓がんモデルや血液-脳腫瘍関門を備えた脳腫瘍モデルへと適用した。具体例として、蛍光標識した ASO をユニット型ナノマシンに内包し、尾静脈を介して脳腫瘍同所移植モデルマウスへと投与したところ、優れた脳腫瘍集積性を示すことが確認された (図 A. 4. 1-03B)。この結果を受け、治療用標的遺伝子として taurine upregulated gene 1 (TUG1) に注目し、ASO デリバリーを行ったところ、強力な遺伝子ノックダウン効果 (図 A. 4. 1-03C) および抗腫瘍効果 (図 A. 4. 1-03D) が得られ、担がんマウスの生存率を大幅に延長することに成功した (図 A. 4. 1-03E) (Nature Commun. 10, 1894 (2019))。さらに、多様な腫瘍モデルマウスに対して様々な核酸医薬 (siRNA や miRNA など) をデリバリーしたところ、それぞれに対して有意な抗腫瘍効果を得ることに成功した (Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 13, 290-302 (2019); Mol. Ther. 27, 1-11 (2019); Int. J. Cancer 149, 646-656 (2021))。特に、転写因子である PRDM14 を標的にした siRNA 内包ユニット型ナノマシンは、原発巣および転移性乳がんおよび脾臓がんに対して優れた抗腫瘍効果を発揮したことから、ナノキャリア社の開発を通じて、2020 年 9 月よりがん研有明病院にて乳がん患者に対する医師主導治験が始まっている。この臨床開発と並行して、ユニット型ナノマシンのデリバリー機能を多様な視点で解析した。結果として、分解酵素耐性に優れる化学修飾型核酸を用いることで血中滞留性が劇的に増加すること (図 A. 4. 1-03F) (J. Control. Release 330, 812-820 (2021))、構成成分である Y 字型ポリマーの重合度 (DP) 調節により血中滞留性を改善できること (図 A. 4. 1-03G) (論文投稿中)、さらに Y 字型ポリマーは胆汁排泄を介して比較的速やかに代謝されることを見出した (Science Adv. 6, eabb8133 (2020))。一方、ゲノム編集治療用ナノマシンの開発にも着手し、脳や筋肉への局所投与を介して有意なゲノム編集を

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

誘導できることを見出している (Nat. Biomed. Eng. 1, 889–901 (2017); ACS Cent. Sci. 5, 1866–1875 (2019))。

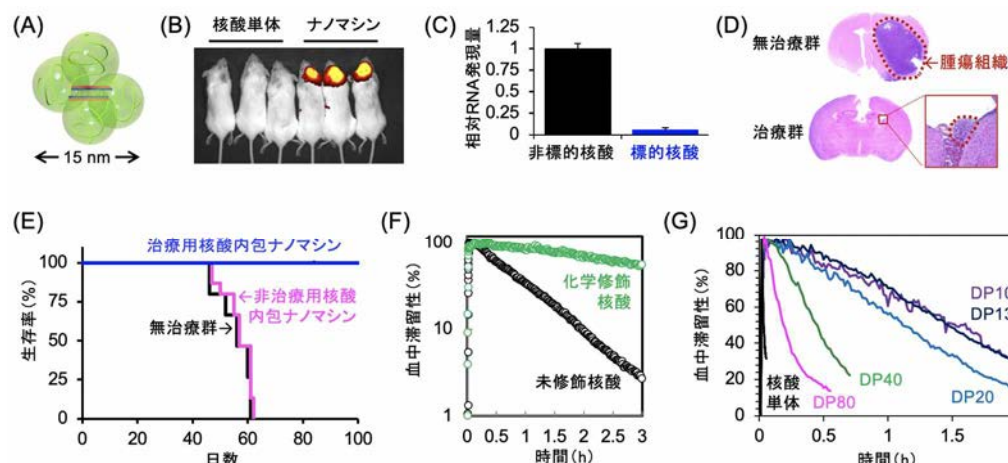


図 A. 4. 1-03. ユニット型ナノマシンによる核酸医薬デリバリー. (A) ユニット型ナノマシンの模式図. (B) 脳腫瘍同所移植モデルマウスに対する腫瘍集積性. (C) 脳腫瘍組織におけるノックダウン効率. (D) 脳腫瘍に対する治療効果. (E) 脳腫瘍モデルマウスの生存率. (F) ユニット型ナノマシンの血中滞留性に対する化学修飾核酸の寄与. (G) ユニット型ナノマシンの血中滞留性に対する重合度 (DP) の寄与.

(5) 今後の課題と対応方針

上述の様に、本テーマでの取り組みを通じて、有効な治療法のない難治がんとして知られる脳腫瘍を中心に新たな治療技術を提供できる可能性が示された。アカデミアでの実験結果においては明らかな有効性が認められたことから、今後の課題は COINS 参画企業や COINS 発ベンチャーを中心とする実用化への取り組みである。その中で、核酸医薬搭載ナノマシンについては既に臨床試験が開始しており、コンビネーション型ナノマシンについては臨床試験準備中である。一方、グルコース搭載抗体内包ナノマシンについては、多様な抗体医薬のがん集積性や安全性を向上させる目的でも利用できるほか、様々ながんに対して汎用的に適用できることが期待される。製薬企業への導出やベンチャー設立を進める中で、有望な抗体医薬シーズとの組み合わせを最適化し、開発を進める計画である。同様に、核酸医薬内包ナノマシンに関しても、「微小サイズ」の特長を活かせる治療標的の拡大に努める。具体例としては炎症性組織が挙げられ、筋ジストロフィー症の筋組織に対してはユニット型ナノマシンの集積量が大幅に増大する傾向が認められており、今後の展開に大きな期待が持たれる。

(6) その他特記事項

- ・ プロジェクト発ベンチャーであるアキュルナ (株) がコア技術 (ユニット型ナノマシン) を確立し、6.7 億円の資金調達を完了。さらにナノキャリア社と合併して本格的な臨床開発体制を整備。
- ・ プロジェクト発ベンチャーである Red Arrow Therapeutics (株) がコア技術 (タンパク質製剤内包ナノマシン) を確立し、1 億円の資金調達を完了。
- ・ 本テーマ発のナノマシン技術が他の受託研究へと展開

AMED 次世代がん研究医療創生研究事業

「H28-R3 DDS 技術を基盤とした革新的がん治療法の開発 (代表: 西山伸宏、分担: 片岡一則)」

「H28-R3 次世代がん医療創生研究における先進技術支援 (分担: 宮田完二郎)」

AMED 創薬基盤推進研究事業

「R2-4 筋組織への核酸医薬デリバリーに向けたポリマー型リガンドの開発 (代表: 宮田完二郎)」

「R3-7 高分子ミセルによる核酸・ペプチド・タンパク質医薬品の送達技術に関する研究 (代表: 西山伸宏、分担: 宮田完二郎、安楽泰孝、位高啓史)」

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

4.2 脳神経系疾患の革新的治療技術の開発

テーマリーダー（氏名、所属、役職）：	安楽泰孝（東京大学大学院工学系研究科、特任准教授）
サブテーマリーダー（氏名、所属、役職）：	（指定無し）
研究開発実施期間：	2013 年度～2021 年度
参画機関：	iCONM、東京大学、東京医科歯科大学、慶應義塾大学、 （株）ブレイゾン・セラピューティクス

（1）テーマの概要と目指すべき将来の姿（拠点ビジョン）との関係



本サブテーマでは「脳神経系難病克服による社会負担の大幅な軽減」を実現するために、「脳神経系疾患の革新的治療を実現するナノマシン（NM）技術の開発」を推進した。具体的には、血中から脳への薬剤送達を著しく制限する生体内バリア（血液脳関門：BBB）を効率的に通過するナノマシン（BBB 通過型 NM）の基盤技術の確立と高機能化、BBB 通過型 NM をプラットフォームとした種々のバイオ医薬品を脳内に送達するナノマシン開発、さらにこれらを用いてモデル動物を用いた治療効果について検証した。これらの取り組みを通じて、既存の薬剤や BBB 通過技術を用いたシステムと比べて、薬効の増強、適用範囲（脳神経系疾患の種類）の拡大を可能にするスマートナノマシンを創出し、「体内病院の実現」へと貢献する。

（2）想定する製品・サービスについて（担い手、社会的インパクト・経済的インパクト）

・グルコーストランスポーター1（GLUT1）を標的にした中枢神経系希少疾患治療用ナノマシン

脳への薬剤送達市場は非常に大きく、AD 治療薬の国内市場規模で 2010 年は約 1,090 億円だったものが、2020 年度は 3 倍近くの約 2,900 億円と推定されており、今後も世界中で高齢者人口の増加に伴う大幅な増大が予測されている。また各種疾患に対する医薬品モダリティは、低分子医薬から、核酸医薬のような中分子医薬、抗体医薬のような高分子医薬といったバイオ医薬へのシフトが世界的に進んでいる。本プログラムで開発した NM を用いた BBB 通過技術は、送達する医薬品モダリティを選ばない汎用性の高い技術であることから、1 社独占で研究開発を進めるよりも、基盤技術を有するベンチャー企業を設立し、そこをハブとして世界中の企業とライセンス契約を結んで研究開発を進めた方が、より波及効果の高い社会実装を実現できると考え、2017 年に株式会社ブレイゾン・セラピューティクス（ブレイゾン社）を設立し、COI で開発した送達技術の橋渡

4 研究開発テーマの成果

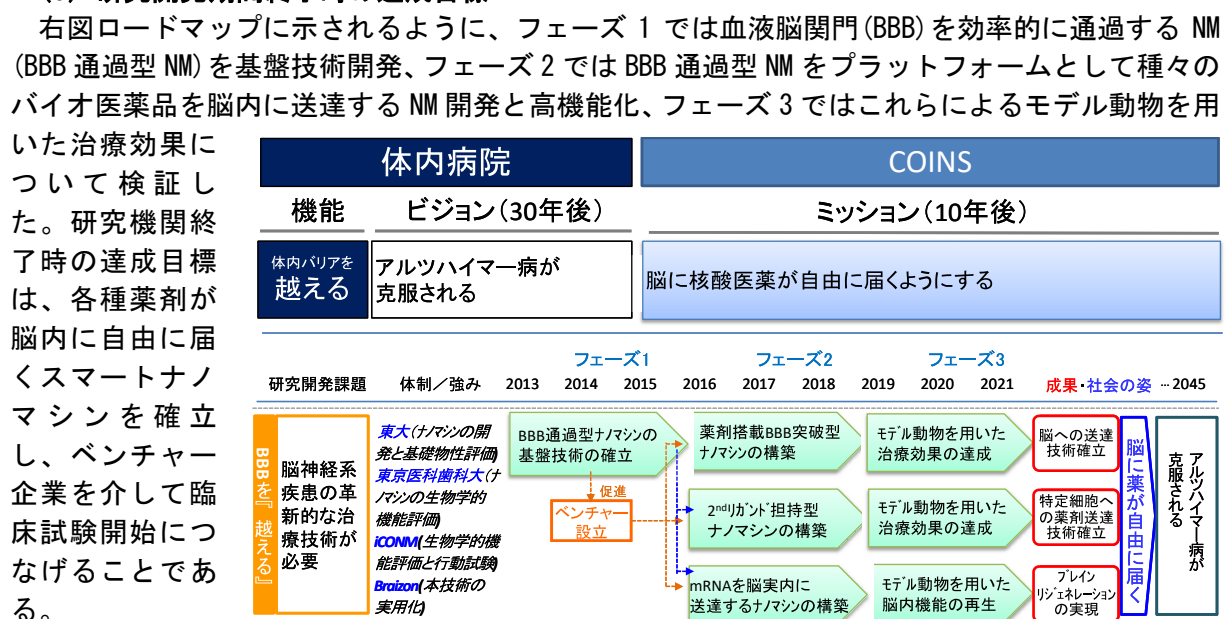
し研究を進めている。社会実装に向けたブレイゾン社のパイプライン事業においては、アンメットメディカルニーズの高い中枢神経系希少疾患を主な開発領域として、①原薬所有の製薬企業との共同開発、②原薬のライセンスイン・自社開発後に臨床試験（PI/PIIa）でのライセンスアウトを想定しており、2023 年から 2～3 製品の臨床試験開始を目指す。

・ BBB 通過技術を活用したビジネス

プラットフォーム事業では、製薬会社が所有する様々なモダリティの原薬を内包した新薬を共同研究する。原薬への最低限の化学修飾によって内包出来る事は原薬開発過程で得られた毒性・忍容性試験データに基づく効率的な開発を可能とし、これらの点においては、当該事業に興味を持つ多くの製薬企業のニーズとも合致している。このライセンス事業では、上市までの約 10 年の開発期間に複数のマイルストーンを設定、市場規模ごとに一製品当たり 2000 万円～8 億円の売上げを想定する。また、上市後のロイヤリティを 2～5%を想定して開発を進めており、現在、国内外大手製薬企業との共同研究開発及び FS を実施している。

また、核酸医薬 (ASO) と抗体医薬の脳内送達技術に関しては、大手製薬企業との連携が進展しており、既にフィージビリティスタディが完了して共同研究を実施中の企業もある。その際には、先方からの技術評価のフィードバックを受けると共に、要求される技術水準についてもすり合わせながら協議を行っている。とりわけ抗体医薬の脳内送達技術は、世界中の企業から注目を集めており、研究開発が進んでいる。抗体医薬の脳内送達については、多くのメガファーマが臨床試験を実施しているが、脳移行性が低く (0.04%) いずれも失敗に終わっている [Trends in Biotech 2018]。また集束超音波など物理エネルギーを用いた BBB 破壊による抗体送達についてはアメリカ国立衛生研究所 (NIH) が重篤な副作用を指摘するなど研究開発が滞っている [PNAS 2016]。また世界中で様々な BBB 通過技術を用いて抗体医薬の臨床試験が実施されている。例えば Genentech 社 (トランスフェリン受容体を標的とした bi-specific 抗体技術) や Angiochem 社 (リポタンパク質受容体を標的としたペプチド結合技術) などが脳内送達型抗体医薬品の開発を進めている。そうした中で本技術は現状で、①脳集積量が高い (本技術 3%, 他社技術 1%未満)、②効率が高い (本技術は NM1 つで約 23 分子の抗体を送達可能、他社技術は 1 分子ずつ送達)、③送達可能な医薬品の汎用性が高いといった優位性を有している。さらに他社技術は抗体が細胞内取り込み能を有していないことから脳内の細胞外物質のみ (例えばアミロイドベータ (A β)) が標的となるが、本技術は NM にさらなる機能を付与することで、④細胞内の異常タンパク質 (例えばアルツハイマー病: タウ、パーキンソン病: α シヌクレイン、筋萎縮性側索硬化症: TDP-43 など) を標的化することが可能となるといった技術的優位性を多数有している。

(3) 研究開発期間終了時の達成目標



(4) 主な成果と達成状況

4 研究開発テーマの成果

BBB 通過型ナノマシンの開発と高機能化

脳血管内皮細胞 (BCEC) に他のトランスポーターおよび受容体と比べ高発現するグルコーストランスポーター1 (GLUT1) を標的とし、グルコース分子を最適な形で表層に導入した NM (グルコース搭載ナノマシン、直径 30 nm) を血糖値の低い状態 (約 90 mg/dL) でマウスに尾静脈投与し、血糖値を精密制御することで血液脳関門 (BBB) を効率よく通過し、最大で投与量の 6% を脳へ集積させることを実現した。また BBB 通過後に脳の深部に至るまで到達すること、特にニューロンへ取込まれることなど BBB 通過型 NM のプラットフォーム技術について確立した (図 A. 4. 2-01)。ベンチマークとしているアリセプトや抗体医薬、既存の DDS と比べ約 100 倍高く、さらに NM1 つにつき薬剤を複数個搭載であることから、既存技術と比較して桁違いに効率的に薬剤を脳内へ送達されることが期待される (*Nat. Commun.* 2017 (IF: 14.919, 引用数: 101))。また 2016 年度にはこの BBB 通過技術に関する基盤特許が成立し (特許第 6086566 号, 東京大学、東京医科歯科大学)、本基盤特許を有するベンチャー企業 (株式会社ブレイゾン・セラピューティクス (2017 年より COINS に参画)) を設立した。

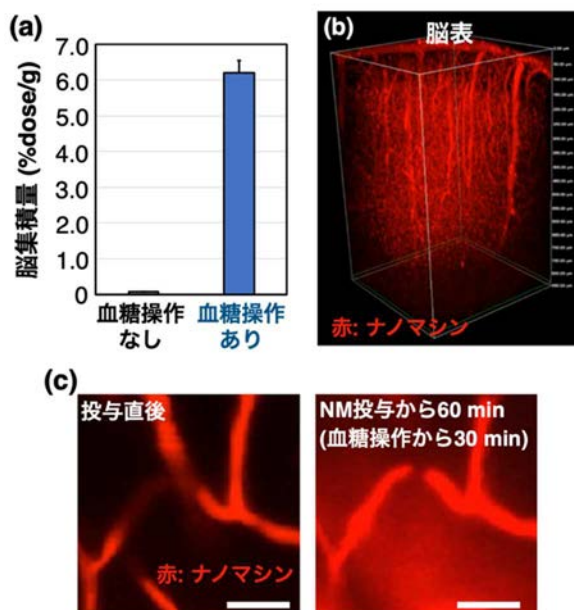


図 A. 4. 2-01. (a) グルコース搭載 NM の脳集積量. (b) 2光子 in vivo 共焦点顕微鏡による脳内に集積した NM 観察. (c) in vivo 共焦点顕微鏡による BBB を通過する NM 観察.

核酸医薬搭載 BBB 通過型ナノマシンの開発

BBB 通過型 NM をプラットフォームとして、アンチセンスオリゴ核酸 (ASO) を搭載した単分散性の高い直径約 40 nm ほどの BBB 通過型 NM (ASO@Gluc/NM) を開発した。蛍光標識した ASO を用いて、iCONM に設置された生体内共焦点顕微鏡 (IVRTCLSM) を用いて血中循環性を評価したところ、NM 化することで naked ASO と比べて、半減期が 100 倍以上に高くなった。脳集積量を算出したところ、naked ASO が約 0.03% だったのに対し、ASO@Gluc/NM は 6.3% と 200 倍近く多くの ASO を送達することに成功した。ここで脳内にユビキタスに局在する Marat1 発現抑制に関する ASO を用いて、脳内における ASO 活性を評価したところ、標的とする ASO の mRNA レベルでの発現抑制効果についてリアルタイム PCR を用いて検討したところ、naked の ASO や無治療群と比べると、本 NM を単回投与することで優位にノックダウンすることに成功した。さらに大脳皮質、海馬、中脳、視床下部、小脳といった脳の各部位における抑制効果について検討したところ、一様にノックダウンされることが明らかになった (図 A. 4. 2-02)。本技術は特許出願し (特願 2018-112664, iCONM・東京大学共願)、ブレイゾン社に技術移転した。また学術論文が世界的に権威のある *Angew. Chem. Int. Ed.* 誌 (IF: 15.336, 引用数: 33) に掲載された。

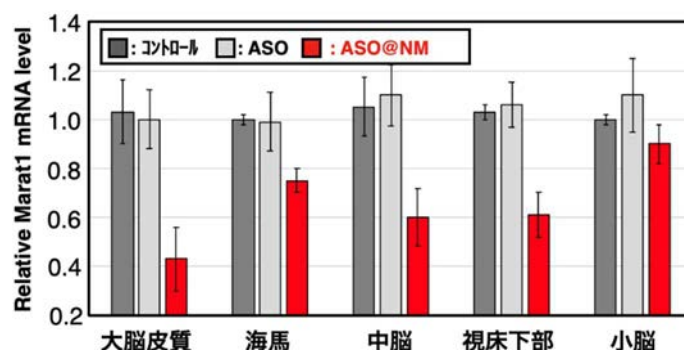


図 A. 4. 2-02. 脳内に各部位における ASO 活性評価.

4 研究開発テーマの成果

抗体医薬搭載 BBB 通過型ナノマシンの開発

上記のタンパク質の産生過程を抑制する核酸医薬に加えて、タンパク質の翻訳後過程の制御が可能な抗体医薬を搭載した NM を iCONM が中心となって開発した。ここでは臨床試験で BBB 通過性が低いために効果が現れなかった抗体 (solanetsumab, Eli Lilly 社製) の断片化抗体 (Fab) を搭載した NM を開発した (Fab@NM)。NM コアには、脳内の還元環境を検出して抗体を放出する機能を組み込んだ。基礎物性評価により、直径 50 nm ほどの単分散性が高く、蛍光標識した Fab を内包する Fab@NM を調製して、NM 1 個あたり約 23 個の Fab を封入していることを確認した。また血中循環性を *in vivo* 共焦点顕微鏡を用いて評価し血中半減期 ($t_{1/2}$) を算出したところ、naked Fab が $t_{1/2}=8$ 分だったのに対し NM 化することで $t_{1/2}=60$ 分と約 5 倍向上させることに成功した。本 NM をこれまでに確立した BBB を通過させる方法論に則り、東京医科歯科大学が中心となりアルツハイマー病モデルマウス (APP/PS1 マウス) に尾静脈投与し脳内 A β 量を算出したところ、NM 投与群は未治療群さらには治療前群と比較して優位に A β 量が減少させることに成功した。本技術は特許出願し (特願 2019-85661, iCONM)、また学術論文が世界的に権威のある *ACS Nano* 誌 (IF: 14.588, 引用数: 18) に掲載された。また Fab@NM を用いて、1) 未治療群 (PBS 投与群)、2) WT 群、3) Fab@NM 投与群、4) Fab 単体投与群の認知機能について iCONM、東京大学、東京医科歯科大学において共同で確認した。行動試験としては、空間参照・長期記憶を評価する水迷路試験を実施した。長期記憶を評価する水迷路試験に関しては、投与 10 週目の段階で Fab@NM 投与群は PBS 投与群と比較してゴール泳着が早くなった (図 A. 4. 2-03)。既存の報告例 (Neuron 2012) と比べて、BBB 通過型ナノマシンの使用により 1/10 の投与量で同等の治療効果を得ることに成功した。

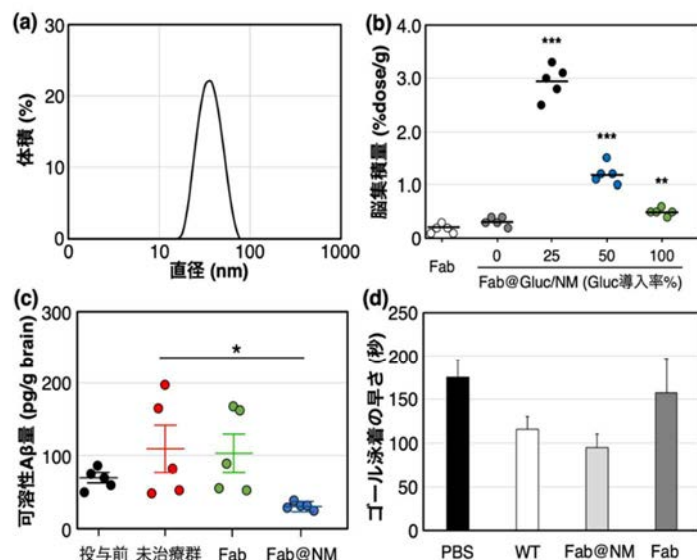


図 A. 4. 2-03. (a) 抗体封入ナノマシン (Fab@NM) の粒径分布. (b) 脳集積量. (c) 脳内の A β 量の定量 (可溶性 A β). (d) 水迷路試験. ゴール泳着の早さ (投与 10 週目). ♀37 週齢、n=7、投与量: 1.8 mg Fab/kg.

(5) 今後の課題と対応方針

上述の様に、本テーマでの取り組みを通じて、アルツハイマー病モデルマウスに対してナノマシンを用いた核酸医薬や抗体医薬による新たな治療技術を提供できる可能性が示された。研究室における実験結果では有効性が確認されたことから、今後の課題はブレイゾンを中心とした実用化に向けた取り組みである。また抗体医薬の脳内デリバリーについて、これまでに細胞外に多く局在するアミロイド β オリゴマー (A β O) を除去するシステムを構築することに成功している一方で、細胞内には、Tau、 α -シヌクレインなど多くの病因物質が局在するが、脳内の細胞内に抗体を送達するシステムは確立されていない。脳内細胞内外に抗体医薬を送達する方法論を確立することで、上記の技術の応用範囲拡大を目指す。

(6) その他特記事項

- ・本テーマに関連するベンチャー企業が設立され、10.5 億円の資金調達を完了。C0I で得られた成果の社会実装に向けての本格的な研究開発を開始。
- ・本テーマで得られた研究成果を基盤にして、「脳科学研究戦略推進プログラム」臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服 (融合脳) (代表: 横田隆徳) に採択され、研究の裾野をさらに広げることができた。これらのプロジェクトで得られた成果は、本 C0I にフィードバックされており、今後の新たなナノマシンシーズ創出に大きく貢献するものと期待される。
- ・サブテーマ 2 リーダー安楽泰孝氏が平成 29 年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞を受賞した。

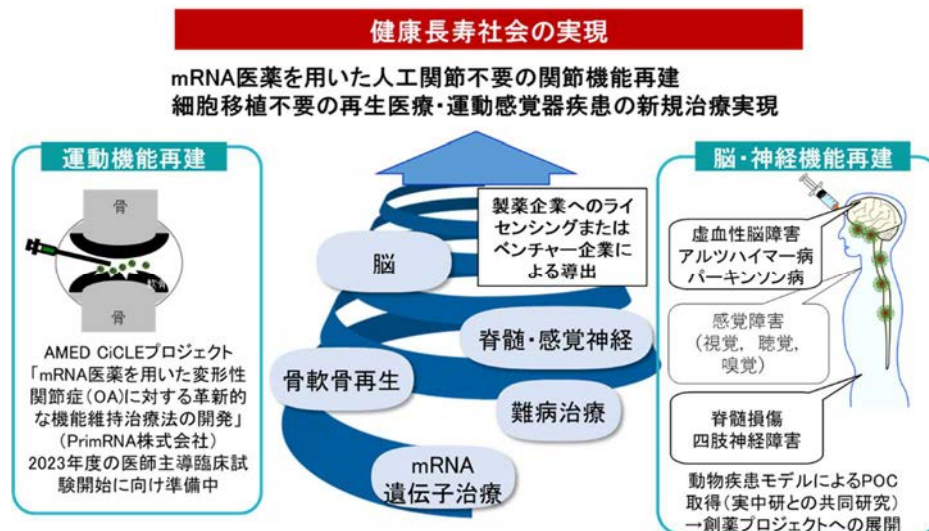
A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

4.3 ナノ組織再建・ナノワクチンを指向したメッセンジャーRNA (mRNA) 搭載ナノマシンの開発

テーマリーダー（氏名、所属、役職）：	位高啓史（東京医科歯科大学学生体材料工学研究所生体材料機能医学分野、教授）
サブテーマリーダー（氏名、所属、役職）：	（指定無し）
研究開発実施期間：	2013 年度～2021 年度
参画機関：	iCONM、東京大学、東京医科歯科大学、アキュルナ（株）、帝人（株）、東レ（株）、ナノキャリア（株）、日油（株）、（公財）実験動物中央研究所

(1) テーマの概要と目指すべき将来の姿（拠点ビジョン）との関係



上図に示すように、本テーマは「健康長寿社会」を実現するための新しい創薬モダリティとして、mRNA 医薬品の実用化を目指した取り組みを推進した。対象となる疾患・病態として、高齢や基礎疾患による運動・感覚器機能障害を主要目標とする。高齢者の運動感覚機能障害は、自律的な回復能に乏しいため、一度障害が進むと改善が難しく、QOL 低下をもたらす原因となりやすい。骨関節疾患、神経系疾患、代謝・免疫系など多くの分野を横断する医学的問題で、超高齢化が進む我が国の喫緊の課題と言える。mRNA は細胞内に適切に導入されることにより、細胞の機能をシグナルレベルで制御することが可能で、これらの問題に対する根拠的なアプローチとなり得る。また塩基配列を変えるだけで原理的にあらゆる生理活性分子へ適応可能であり、対象となる組織・臓器を選ばない。本テーマは特に運動感覚器に焦点を置いた新しい創薬技術開発を進め、高齢となってもスポーツを楽しめるなど健康長寿実現を展望する。

(2) 想定する製品・サービスについて（担い手、社会的インパクト・経済的インパクト）

mRNA 医薬は新型コロナウイルス (COVID-19) パンデミックに即応したワクチンとして高い注目を集めている。その高い有効性、安全性は広く実証されつつあり、今後の創薬モダリティとして有望視される。本テーマの取り組みは、この mRNA の医薬品、ワクチンとしての幅広い展開を目指すもので、従来有効な薬剤が存在しないアンメットメディカルニーズへの対応、これまで臨床的に対応されていなかった病態に適応する新規薬剤創出のみならず、新しい創薬マーケットの創出、個別化医療の実現など、広く社会的・経済的にもインパクトをもたらすことが期待される。

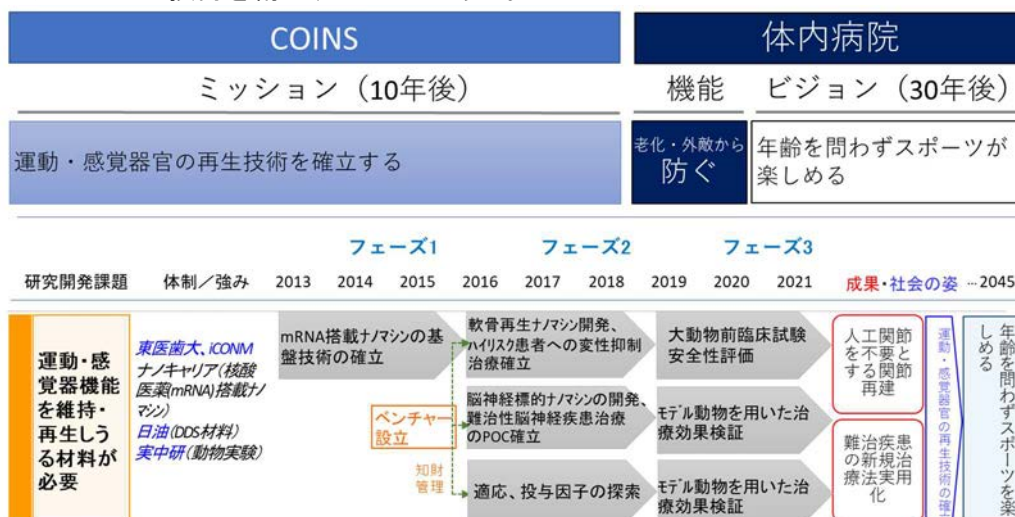
(3) 研究開発期間終了時の達成目標

次項ロードマップに示されるように、本プロジェクト終了時の達成目標は、mRNA 搭載ナノマシンの最適化を一部完了して、関節軟骨臨床試験に向けたプロジェクトへ進めること、これと並行して脳神経疾患を始めとする他疾患への POC 取得、治療因子探索を進め、mRNA 医薬の幅広い展開

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

に向けたナノマシン技術を創出することである。



(4) 主な成果と達成状況

(a) 軟骨変性抑制・再生を実現する mRNA 医薬開発

運動器の重要な構成要素である関節軟骨の疾患に対して、mRNA 搭載ナノマシンによる治療を行った。ブロック共重合体として、生体適合性に優れた PEG-PAspDET のほか、持続的タンパク発現が期待される PEG-PAspTET を用い、それぞれを用いて調製したナノマシンを用いてレポータータンパク (ルシフェラーゼ, GFP) mRNA をマウス正常膝関節へ注射すると、関節内軟骨細胞で広範にタンパク発現が観察された。さらに PEG-PAspDET では投与後翌日に発現がピークアウト

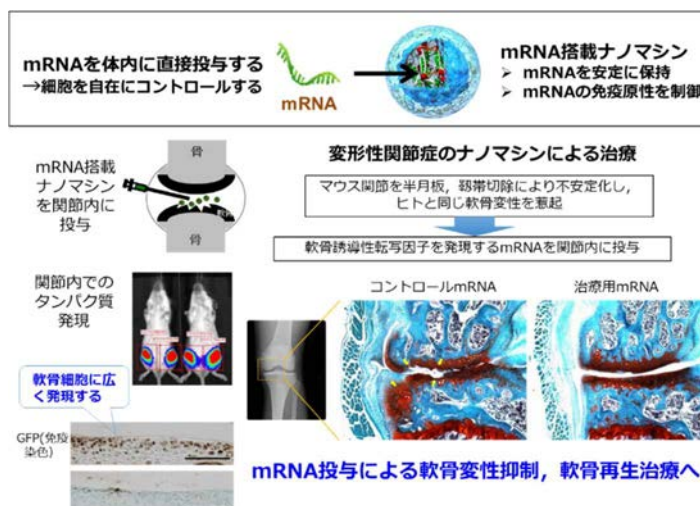


図 A. 4. 3-01. mRNA 搭載ナノマシンによる変形性関節症治療

したのに対し、PEG-PAspTET では投与後最大 4 日以上発現は持続した。次いで、外科的に誘導した変形性膝関節症モデル動物に対して、軟骨形成性転写因子 Runx1 を発現する mRNA 搭載ナノマシンを、3 日おきに 1 ヶ月にわたり関節内へ注射すると、組織学的に軟骨変性、骨棘形成などの変性所見は有意に抑制され、軟骨組織中の II 型コラーゲン発現など軟骨の性状はほぼ正常関節と同様に保たれた (図 A. 4. 3-01)。このように、mRNA は軟骨基質内に静止した状態で存在する軟骨細胞へ効果的にアプローチ可能であり、軟骨再生機能を亢進させることができるため、変形性関節症を始めとする関節疾患に対する有力な治療戦略となりうることが実証された。

本システムの臨床応用を目的として、アクセリード (株) およびナノキャリア (株) 合併による新会社を設立し、2020 年度 AMED CiCLE プロジェクト申請し、採択された (課題名: mRNA 医薬を用いた変形性関節症 (OA) に対する革新的な機能維持治療法の開発)。東京医科歯科大学および東京大学整形外科の協力のもと、3 年後の臨床試験開始を目標として、2021 年度より前臨床試験を開始している。

同システムはさらに軟骨と類似の組成を持つ椎間板の治療へも応用可能で、ラット椎間板障害モデルに対しても、変性抑制の治療効果が確認されている。

(b) 脊髄損傷に対する mRNA 医薬品の応用

mRNA 医薬品は、一般的な薬物ではアプローチが困難な脳神経組織に対しても有効に機能する。本

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

プロジェクトでは脊髄損傷に対する mRNA 搭載ナノマシンによる治療実験を行った。脊髄損傷モデルマウスは胸髄 (Th9) の圧挫損傷モデルを用い、脊髄損傷発症後に神経保護効果を持つ脳由来神経栄養因子 (BDNF) 発現 mRNA をナノマシンに搭載して損傷部位に投与した。マウス歩行解析装置を用いてマウスの下肢神経麻痺を評価すると、無治療対照群と比べて、ナノマシン投与群では投与後早期からの神経症状

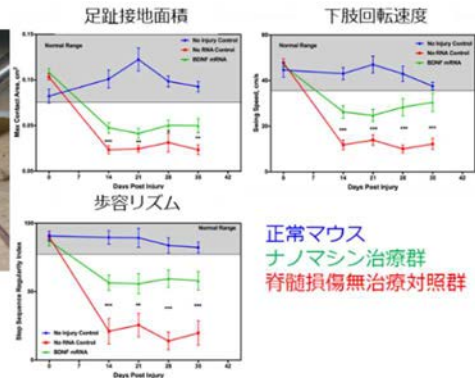
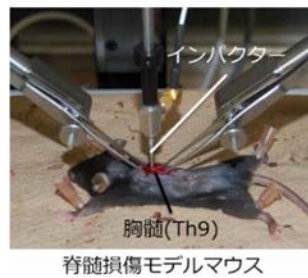


図 A. 4. 3-02. mRNA 搭載ナノマシンによる脊髄損傷治療

の改善が得られた (図 A. 4. 3-02)。組織学的な解析にても、ナノマシン投与によって髄鞘の損傷範囲が縮小し、脊髄損傷に対する神経保護効果が得られたことが分かった。脊髄損傷は自然回復が困難な重篤な外傷で、受傷後数日の間に二次的に進行する神経障害プロセスが予後不良をもたらす重要なファクターだが、これまで有効な治療法が無かった。mRNA 搭載ナノマシンは損傷局所で直接神経組織に働きかけることができる有効な治療戦略となり得ることが実証された。

(c) 脳虚血性疾患に対する mRNA 医薬の投与

脳梗塞、脳出血などにより脳が虚血に陥り、神経細胞壊死を生ずる脳虚血性疾患は、種々の脳機能障害を引き起こす重篤な疾患である。従来の治療は、脳の早期血流再開、および神経細胞壊死を防ぐ神経保護療法であるが、前者は有効な治療効果の得られるタイミングが脳虚血発症後わずかの時間に限られ、一方十分な神経保護効果の得られる薬剤は未だほとんど存在しなかった。

本研究では、全脳虚血モデルラットを用いて、脳虚血誘導後に神経保護効果を持つ脳由来神経栄養因子 (BDNF) 発現 mRNA をナノマシンに搭載して脳室内に投与した。同モデルは、ラット脳への 6 分間の血流遮断を行うことにより、特に虚血に対して脆弱であることが知られる海馬神経細胞が、その後 1 週間ほどの時間をかけて緩徐な細胞死プロセスを経て、最終的に海馬に存在するほぼ全ての神経細胞が細胞死に陥るものである。

この全脳虚血モデルラットの脳室内に BDNF mRNA を投与し、脳組織学的解析により神経細胞の状態を調べると、驚くべきことに、虚血直後の mRNA 投与より、虚血発症後 2 日経過してからの投与でむしろ高い神経細胞の生存率が得られた (図 A. 4. 3-03)。さらに虚血後 5 日目にも mRNA 投与を加えて、計二度の投与とすることによって、それ以降の神経細胞死の進行を完全に抑制することが可能であった。この結果、海馬神経細胞の主要な機能である短期記憶、空間学習能力が、mRNA を投与していないラットと比べ、有意に改善を示すことが、ラット行動試験により確認された。

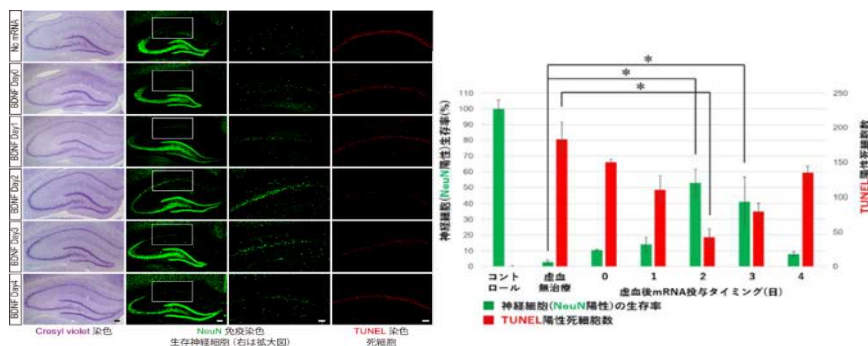


図 A. 4. 3-03. 全脳虚血 2 日後投与 BDNF mRNA (4 段目) による高い海馬神経細胞死抑制効果

さらに、脳組織内での BDNF mRNA の標的細胞を免疫組織学的解析で調べたところ、mRNA は神経細胞の周囲に存在するアストロサイトに広範に取り込まれていた。すなわち、mRNA から翻訳された BDNF タンパク質がアストロサイトから分泌され、神経細胞への保護効果を発揮したものと推察された。mRNA 医薬を取り込んだアストロサイトが中枢神経組織における“治療用タンパク質分泌

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

拠点”の役割を担い、神経細胞が生存しうる“環境”を創り出すという、従来の医薬品では実現できないユニークなメカニズムによる脳疾患治療への可能性が示された。

上記成果は国際学術誌への論文発表を行った(*Biomaterials* 270, 120681 (2021))。東京医科歯科大学よりプレスリリースを行い、新聞各紙より報道された。

(d) ナノワクチンを指向したメッセンジャーRNA (mRNA) 搭載ナノマシンの開発

ワクチンは mRNA の最も有力な適応のひとつであり、がんおよび感染症がその適応となる。一方、免疫の誘導については、タンパク発現による抗原提示に加えて、免疫反応の惹起が重要な要素となる。mRNA は潜在的に免疫原性があり、単独で抗原提示、免疫誘導の両者を担うポテンシャルを持つが、現実にはドイツを中心として臨床治験が始まっている mRNA のがんワクチンにおいても、免疫誘導のためにアジュバントが併用されており、まだこの両者を共に達成する mRNA は実現していない。

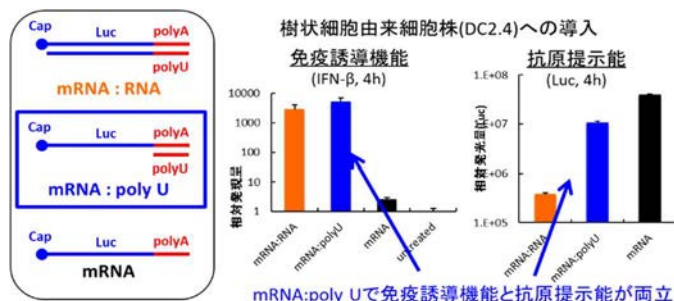


図 A. 4. 3-04. mRNA ワクチン

この抗原提示能・免疫誘導能を併せ持つ mRNA 開発に関わる基礎検討として、mRNA を部分的に二本鎖構造とする独自技術を開発した(スマートナノワクチン®)。培養免疫細胞を用いて、mRNA からの免疫誘導能、抗原提示能(タンパク発現能)を同時に評価するシステムを用いた機能評価を行ったところ、通常的一本鎖 mRNA ではタンパク発現は良好に得られる一方、免疫誘導能はごく低度止まる。一方、mRNA を相補的な mRNA を結合させて二本鎖にすると、高い免疫誘導が得られるが、タンパク発現はほとんど得られない。そこで、タンパク(抗原)をコードする部分を一本鎖に残し、3' 末端の polyA 鎖部分にのみ相補的な mRNA を結合させた部分的二本鎖 mRNA を作成し評価したところ、一本鎖 mRNA をわずかに下回る低度のタンパク発現能を維持したまま、完全二本鎖 mRNA を上回る免疫誘導能が得られた。アジュバントを必要としない一体型 mRNA ワクチンの実現に向け有望な技術となることが示された(図 A. 4. 3-04)。

(5) 今後の課題と対応方針

mRNA 医薬は新しい創薬モダリティとして注目を集める一方、特に治療用医薬品としての承認例はなく、長期的な安全性も未知数であるなど、その実用化に向けた道のりはまだ長い。欧米ではベンチャー企業が主体の開発が急ピッチで進められており、それに対して本邦でのアカデミズム主体の研究開発では資金・人的資源が大きく見劣りすることも事実である。一方、法規制面では、本邦の再生医療等製品の枠組みは mRNA 医薬に適したものとなっており、難治疾患、稀少疾患などのアンメットメディカルニーズに対して、新規治療技術の早急な応用を後押しする環境は整備されつつある。本プロジェクトから生まれたベンチャー企業である株式会社 PrimRNA を軸に、大手企業とも連携しつつ、関節疾患治療用 mRNA 医薬の早期の臨床治験実施、さらに他の適応疾患・投与遺伝子・投与方法の早急な選定、評価を進める予定である(ワクチンについては 4.7 に記載)。

(6) その他特記事項

- ・本テーマ発のナノマシン技術が他の受託研究へと展開

AMED 医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)

「R3-6 mRNA 医薬を用いた変形性関節症 (OA) に対する革新的な機能維持治療法の開発 (代表: 藤澤朋行 (株式会社 PrimRNA)、分担: 位高啓史)

AMED 創薬基盤推進研究事業

「R3-7 高分子ミセルによる核酸・ペプチド・タンパク質医薬品の送達技術に関する研究 (代表: 西山伸宏、分担: 宮田完二郎、安楽泰孝、位高啓史)

- ・ COVID-19 ワクチン開発・実用化を受けた、mRNA 医薬・ワクチンに関する情報発信として、2020 年以来 49 件 (2021 年 10 月現在) の新聞・雑誌・TV 等での報道への対応 (位高啓史)

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

4.4 採血不要の在宅がん診断システムの開発

テーマリーダー（氏名、所属、役職）：	一木隆範（東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻、教授）
サブテーマリーダー（氏名、所属、役職）：	（指定無し）
研究開発実施期間：	2013 年度～2021 年度
参画機関：	iCONM、東京大学、東京医科歯科大学、東京医科大学、国立がん研究センター、理化学研究所、(株)イクストリーム、(株)イクスフロー、(株)ニコン、(株)日立製作所

(1) テーマの概要と目指すべき将来の姿（拠点ビジョン）との関係

少子高齢化により増大し続ける医療コストは、喫緊に解決すべき社会的課題である。この課題を根本的に解決し、経済的にも肉体的にも負担が少ない健康長寿社会（目指すべき将来の姿）を実現するためには、現在の治療中心の医療から予防中心の医療へのパラダイムシフトが必須と考えられる。そこで本テーマでは、早期診断・早期介入を実現するための鍵となる、新規バイオマーカーを用いた正確な体内計測技術を開発し、その社会実装を目指した。具体的には、微量の血液や尿を採取し、検体内に含まれるマイクロ RNA やエクソソームをマーカーとする迅速がん診断法ならびに診断機器の開発を進めた。さらに、体内病院コンセプトに沿って究極の診断プラットフォームと位置付ける「体内診断デバイス」のコンセプトを提案し、「貼るだけ人工臓器」や「スマートブラッド」などの革新的装着型医療機器の基盤技術構築を目指した。



(2) 想定する製品・サービスについて（担い手、社会的インパクト・経済的インパクト）

センサー、マイクロ流体デバイス技術、ならびに新規バイオマーカー開発の進展により、様々な疾患領域における Point-of-care testing (POCT) を可能にする微量分析装置の実現が近づきつつある。さらに、医療向け体内情報モニタリングデバイス技術は、スマートフォンやウェアラブル端末等の IoT 機器を通じて、医師の診察・診断といった医療を病院から自宅、さらには個人（24 時間いつでもどこでも）へと拡大し、患者は診療時間・場所の制約から解放されるとともに、医療者はモニタリング情報に基づく効果的な医療対応が可能となるなど、従来の医療の在り方を変えうる社会インパクトが期待できる。以下に、プロジェクト終了後に製品化が想定される主要な

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

成果を列挙する。

マイクロ流体デバイスを用いる診断機器

マイクロ流体デバイスを用いる診断機器の研究成果の社会実装は、2020年に設立された㈱イクスフローが担う予定である。小型診断装置等を製品化し、POCT、その場感染症診断や迅速がん診断等の新たな診断サービスの実現を目指す。体内情報モニタリングシステムは、省人化・効率化による「医療費の削減」と、精確なデータに基づく高い治療効果という「医療の質の向上」を、同時にもたらす新たな医療技術である。医療費削減効果は、およそ2000億USドルに上ると試算されており(みずほ銀行産業調査部レポートVol.57)、医療向けモニタリングIoTシステムのグローバル市場規模は、2021年の265億USドルから、2026年には942億USドル(CAGR: 28.9%)への成長が見込まれる等(Markets and Markets, 2021)、今後10年間で市場規模のさらなる拡大が予想されている。

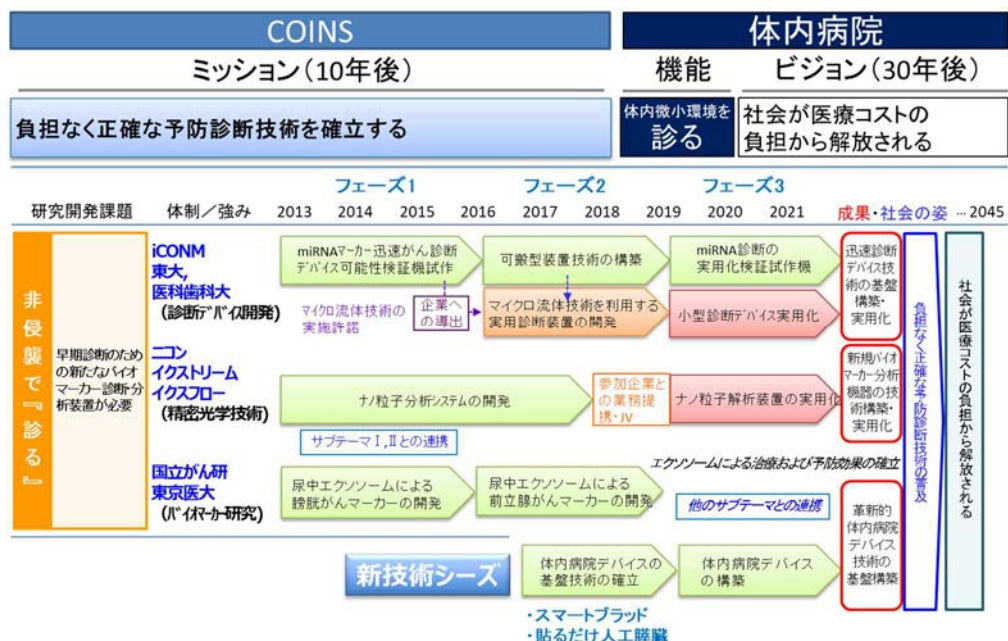
ナノ粒子解析システム

エクソソームやナノマシンの1粒子解析や分取を可能にする非破壊型ナノ粒子プロファイリング技術の研究成果の社会実装については2018年に設立された㈱イクストリームが担う予定であり、当初出願人であったニコンから当該社への関連知財権の委譲が2021年10月に完了している。システムを製品化し、DDS創薬やエクソソーム医療の開発を加速する基盤ツールとして上市することを想定している。

特に、エクソソーム関連技術は、ここ数年で急速に発展しており、リキッドバイオプシー、精密医療、再生医療などの分野に組み込まれることで市場の大幅な成長が期待されている。エクソソーム研究製品市場は、2022年に139百万米ドルの市場価値から、2030年までに619百万米ドルに達すると推定され、2022-2030年の予測期間中に23.8%のCAGRで成長が見込まれている。

貼るだけ人工臓腑

「貼るだけ人工臓腑」の研究成果の社会実装に向けて新たにベンチャーを設立するとともに、プロジェクト終了後、国内医療機器メーカーとの協業による社会実装を図る。当該技術は、糖尿病治療におけるアンメットメディカルニーズ(長期的な血糖管理、低血糖の回避、患者負担の軽減)を解決し、患者および介護者の負担を軽減する。今日、糖尿病は「エイズと同様に地球規模での健康に対する大きな脅威」と認識され、今後は先進国のみならず、中、印、アフリカ地域における爆発的増加が確実視されている。2型糖尿病まで含めた世界市場(糖尿病および合併症の予防と治療)としては、2010年時点で3760億ドル、2030年には4900億ドルに肉薄すると見られている(BCC・リサーチ、2010年)。より安価で使い易い技術が普及すれば、2型や境界型(国内だけで2,000万人超)を含めたさらなる巨大市場の獲得も見込まれる。



A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

(3) 研究開発期間終了時の達成目標

フェーズ3では、プロジェクト終了後2～3年以内での製品上市を見据えて、miRNA 診断装置とナノ粒子プロファイリング装置の実用化検証用試作機の開発（性能実証や量産化技術、マーケティング等も含む）を達成目標に掲げた。また、革新的装着型医療機器、「スマートブラッド」、「貼るだけ人工臓腑」についてはPOC取得、基盤構築により社会実装の目途を得ることを目指した。これらは、本プロジェクトが掲げる未来の社会像である負担なく正確な予防診断技術の普及に繋がる成果と位置付けられる。

(4) 主な成果と達成状況

A. miRNA マーカー迅速がん診断装置の開発

体液中 miRNA をバイオマーカーとする迅速がん診断デバイスの基盤要素技術の開発を進め、技術検証用卓上診断システムならびに可搬型 POCT 検査システムの試作機を開発した(図 A. 4. 4-01)。miRNA マーカーに関しては、本テーマの研究分担メンバーの1人である落谷が代表を務める AMED 研究開発プロジェクト「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発」(2015～2018 年)において、がん13種の診断を血液1滴で可能とするバイオマーカーの同定が進んでおり、臨床的な有用性が認められつつある乳がんマーカー候補の miRNA をはじめとするこれらの成果を診断デバイスに搭載することが可能になっている。従来の miRNA 診断では、大型の装置を用いるため大病院の中央検査室や検査会社に限定され、熟練の技能を有するオペレーターが必要であった。一方、マイクロ流体デバイス技術を用いる診断装置を用いると、装置の小型化や機能集積化が可能になり、従来の診断機器に比較して、操作の簡便化、分析所要時間の短縮などが期待される。医療機関や検査機器関連企業へのヒアリング等を実施し、日帰り人間ドックでの迅速な結果提示などのユーザーのニーズが明らかになっており、株式会社イクストリームが中心となって成果の社会実装を進めてゆく。

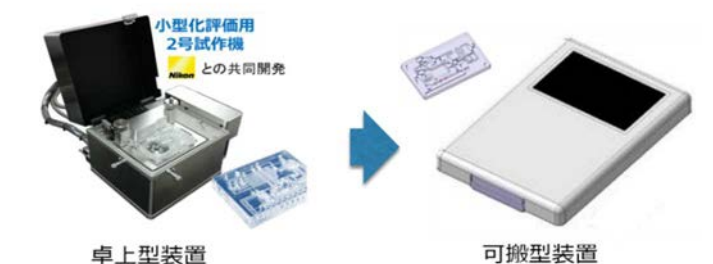


図 A. 4. 4-01 小型・迅速核酸 (miRNA) マーカー診断装置

B. ナノ粒子精密プロファイリングシステムの開発

マイクロ流路デバイスを用いる免疫粒子電気泳動法の原理によるナノ粒子評価装置を考案した。さらに、本技術シーズの実用化に向けた研究開発の提案が A-STEP (シーズ顕在化) および JST-START プログラムに採択され、ナノ粒子検出に最適化したマイクロチップ、高感度暗視野顕微像取得機構、液面調整機構等に関する基盤技術を開発。諸要素技術を統合した1粒子エクソソーム解析システム試作機を製作し、30 nm 級の微小ナノ粒子の検出を実現、「粒子径」と「表面抗原の発現」の指標を用いてエクソソーム集団のサブセット分類を可能とする世界初のシステムを達成した (図 A. 4. 4-02)。近年、エクソソームの治療応用が既に一部で進む中、治療用製剤として安全性を担保する製法開発と品質特性の評価が喫緊の課題になっている。本技術はエクソソームの分類、品質評価の標準技術となりうるプラットフォーム技術であり、株式会社イクストリームが中心となり製品化を進めてゆく。

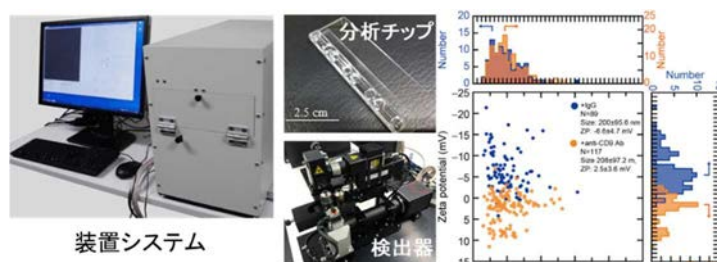


図 A. 4. 4-02 ナノ粒子プロファイリング装置

C. 装着型診断機器の開発

C-1. 貼るだけ人工臓腑

貼るだけ人工臓腑は、血糖値応答性の高分子ゲルとマイクロニードルを組み合わせた無電源で完全分子認識機構により動くシート状のデバイスであり、究極の体内病院の実現において求められる、貼るだけでナノマシンの自動投与を可能にするプラットフォーム技術に通じる重要な研究開発課題である。糖尿病に対するインスリン療法は、投与量の調整、投与の煩雑さなど、多くの課題を抱えているが、本技術は特殊ゲル「グルコース応答性ゲル」を用いることにより、糖尿病

4 研究開発テーマの成果

患者の血糖値変動に即時感応して適量のインスリンの自動投与を可能にすることを目指している。放出特性、皮膚刺入性、量産性の全てを高次に満足する基本的な製造プロトコルを確立し、共同研究先である国内医療機器メーカーと共有済である。そのうえで、先方での量産開発へ向けた課題抽出作業を開始しており、技術的に大きな問題はないとの見解を得ている。2021年11月にベンチャー企業（B-MED株式会社）を立ち上げ、知財管理と活用、新技術開発、また、国内医療機器メーカーと共同で探索的臨床試験を実施する予定である。

C-2. スマートブラッド

既存の分子診断技術（体外診断 in vitro diagnostics）では、血液等の検体からスタートして、分離・洗浄・反応といった複数ステップから成る前処理工程を経て、夾雑物から診断基準となるバイオマーカー分子を分離し、計測する分離分析法や免疫学的手法等が用いられてきた。これに対し、体内での分子検出（体内診断 in-body diagnostics）の技術的な障壁は、夾雑物だらけの生体環境において、高濃度の血中タンパク質（～70 mg/mL）に起因する偽シグナルの排除と、分離・洗浄・反応工程を伴わないリアルタイム計測が不可欠な点にある。したがって、グルコースのように比較的高濃度で生体内に存在する例外的な分子を除き、生体由来のバイオマーカー分子を体内で直接検出することは困難であるとされてきた。そこで、分子認識によるセンシング機能を持たせた機能性ナノ粒子（スマートナノマシン）を体内循環する診断プローブとして利用し、体内刺入・埋込型小型計測デバイスと併用することにより、この課題を克服し、体内情報を連続的にモニタリング可能な診断システムを提案し、研究を実施した。本プロジェクトにより、スマートブラッド（体内診断デバイス）技術に関する基幹要素技術の構築を達成した。具体的には、(1)完全非晶材料によるマイクロ光学フォトニードル成形プロセスの構築（H. Takehara, et al., Micromachines 2020, Y. Kuwahata, et al. AIP Advances 2020）、(2)ブタ皮膚組織を用いた刺入性試験及びニードル形状の最適化（知財出願後に論文化予定）、(3)血管-皮膚生体組織ファントムモデルを用いた光計測（知財出願後に論文化予定）の3項目を達成した。さらに、2021年にAMED社会実装目的型の医療機器創出支援プロジェクト（官民による若手研究者発掘支援事業）に採択され、医療機器としてのコンセプト立案・規制対応策の検討・事業性の検討等について具体的な検討を進めている。

(5) 今後の課題と対応方針

プログラム開始当初は、本テーマにおける主要な開発成果の社会実装の担い手としては、(株)ニコンが有力な候補であったが、当該社が診断ビジネスに参入しない経営的判断を下したことを受け、多数の知財や研究成果を死蔵させることなく、社会実装に繋げるための戦略を模索した。その結果、大学発ならびに企業カーブアウト型のベンチャーとして(株)イクストリームを立ち上げた。それぞれ、知財アセットの集約やシードの調達等を進めており、今後、ターゲットとなる市場の変化も逐次検証しながら事業化計画を磨き上げ、資金調達を達成し、事業化を進めていく。

「貼るだけ人工膵臓」に関する研究は、現在、KISTEC 有望シーズ展開事業並びに文科省地域エコシステム形成事業として実施中である。プロジェクト終了後の2023年度以降、共同研究先である国内医療機器メーカーをプロジェクトリーダーとして、AMED 医工連携イノベーション推進事業へ申請し、当該メーカー自身も資金を投入しながら探索的臨床試験を実施する。POC 取得のタイミングで、当該メーカーまたは国外インスリンメーカーへのライセンスアウトを目指す。

(6) その他特記事項

社会実装に向け想定される課題（技術的課題、規制、倫理、情報管理等）に対する本サブテーマの対応状況について記す。次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業（2015～2016年）において、微量診断装置審査WGにサブテーマ4の複数のメンバー（委員長 前田瑞夫、副委員長 落谷孝広、TF1 主査 一木隆範）が参画し、微量診断デバイスの開発、評価の迅速化に向けた評価指標（案）等を作成し、報告書を作成。2019年5月に「マイクロ流体チップを利用した診断装置に関する評価指標」（薬生機審発0523第2号）が発出された。エクソソームの治療応用の実用化を見据えて、PMDA 科学委員会専門部会「エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療用製剤に関する専門部会」（2021～2022年）が設置され、一木隆範、吉岡祐亮が委員として参画している。

小型・迅速診断機器は、新型コロナウイルス対策にも有効性が期待される技術であり、2020年度「ウイルス等感染症対策技術開発事業」の支援を受けて試作機開発を実施した。

A イノベーション創出に向けた活動実績

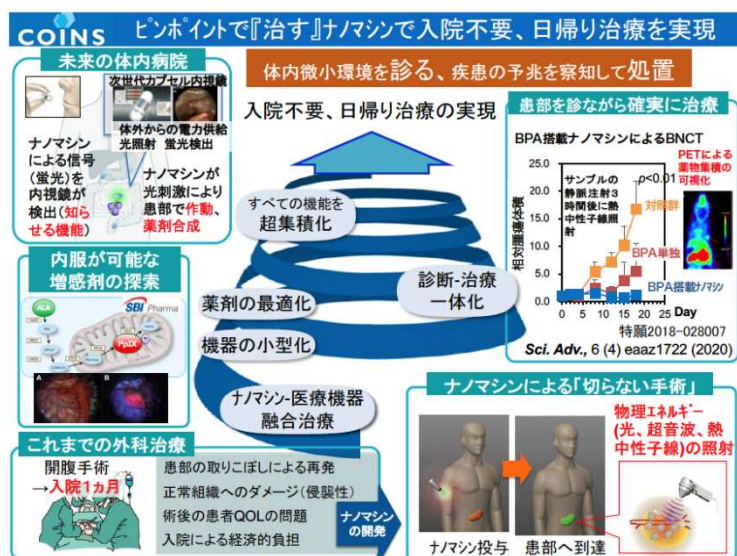
4 研究開発テーマの成果

4.5 超低侵襲治療を実現する医薬-機器融合デバイス

テーマリーダー（氏名、所属、役職）：	西山伸宏（東京工業大学科学技術創成研究院、教授）
サブテーマリーダー（氏名、所属、役職）：	（指定無し）
研究開発実施期間：	2013 年度～2021 年度
参画機関：	iCONM、東京大学、東京工業大学、東京女子医科大学、東京理科大学、量子科学技術研究開発機構、味の素（株）、SBI ファーマ（株）、興和（株）、東レ（株）

（1）テーマの概要と目指すべき将来の姿（拠点ビジョン）との関係

右図に示すように、本テーマでは、拠点ビジョンである「病気が精神的、身体的負担にならなくなる社会の実現」に向けて、入院不要の日帰り治療を可能にする超低侵襲治療システムを確立する。このための具体的な研究開発として、ナノマシンと医療機器の融合によって、(i) 治療効果の予測や迅速判定により確実な治療を可能にする革新的イメージング技術と(ii) 光・超音波・熱中性子線等の生体に安全な物理エネルギーの照射により患部をピンポイントで治療できるケミカルサージェリーシステム（治療システム）の開発を行っている。



（2）想定する製品・サービスについて（担い手、社会的インパクト・経済的インパクト）

①ナノマシンと高密度焦点式超音波(High Intensity Focused Ultrasound: HIFU)の融合によるがんの音響力学的療法(SDT)システム・・・既存の HIFU 治療と比較してナノマシンとピンポイント照射のダブルターゲティング効果により、適応疾患の拡大と治療効果の増強、正常組織へのダメージの回避が可能に。入院不要、日帰り治療の実現により、患者の経済的負担の軽減、ひいては我が国における医療費の圧縮に貢献する。SDT の実現に向けて、まず HIFU 治療装置単独での医療機器承認を取得する方針とする。

【実現時期：2021 年企業治験開始】【担い手：ソニア・セラピューティクス株式会社】

②ホウ素中性子捕捉治療(BNCT)のための p-ボロノフェニルアラニン(BPA)送達用ナノマシン・・・ナノマシンによる BPA の腫瘍集積性・選択性の向上に基づき BNCT の治療効果の増強、副作用の低減が可能に。BPA の点滴をしながらの熱中性子線の照射が不要となるため BNCT の幅広い普及が期待でき、我が国が世界をリードしている小型加速器と組み合わせることによって、医薬-機器をセットで海外に輸出できる。【実現時期：2022 年治験開始】【担い手：ステラファーマ（株）】

③近赤光イメージング(PDD)、光線力学治療 (PDT)のためのナノマシン・・・生体の深部にまで到達できる近赤外光により患部を見ながら精密に治療するケミカルサージェリーが可能に。手術侵襲を最小限に留めながら病変部位を確実に除去できるため、患者 QOL の大幅な改善が期待できる。また、大型機器を必要としないために幅広い普及が見込まれる。

【実現時期：2019～2022 年開発・前臨床、2023 年治験開始】【担い手：SBI ファーマ（株）】

④ナノマシン造影剤による病理学的 MRI・・・腫瘍の内部構造や微小環境を 3 次元的に可視化することで、MRI による非侵襲的な病理診断が可能に。さらにコンパニオン造影剤によりナノマシンの集積性の予測や治療効果の迅速判定が可能となり、より確実性の高いがん治療の実現によって国民の死亡率の低下がもたらされる。

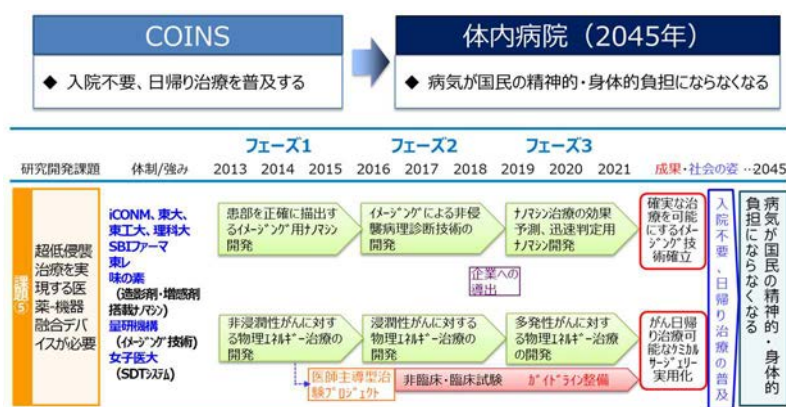
【実現時期：2019～2021 年開発・前臨床、2023 年治験開始】【担い手：造影剤：興和（株）、機器：キヤノンメディカルシステムズ（株）】

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

(3) 研究開発期間終了時の達成目標

①ナノマシンと HIFU の融合によるがんの SDT システムでは、疾患動物(イヌ)に対する適用と治療効果の確認を行い、その結果に基づいて実際のがん患者に対する臨床研究を実施した。また、SDT の作用メカニズムの解明を進めてきた。これらの成果に基づきソニア・セラピューティクス(株)を設立し、社会実装に向けて異なるがん種に対する SDT 効果の検討を行う一方で、



臨床用 HIFU 装置の開発、薬剤投与量や HIFU 強度の最適化、臨床・非臨床のデータの検証を進めることによって、医師主導治験へと移行させることを目指している。

②BNCT のための BPA 送達用ナノマシンについては、がん集積性、がん/血液濃度比の観点から最適化を進める一方で、安全性評価(生理学的パラメーターの測定、病理学的評価)を進めている。2022 年の治験開始に向けて非臨床試験を進めている。

③PDD および PDT のためのナノマシンについては、アップコンバージョンナノ蛍光体(UCNP)の体内投与における安全性を担保することを目的として 80nm 程度の大きさから診断・治療後に 10nm の粒子に分解する自己分解型ナノ蛍光体を開発する。また、SBI ファーマ(株)が開発を進めている 5-アブレノレブリン酸(5-ALA)によるがん細胞での Protoporphyrin IX(PpIX)の生合成を利用した PDT の有効性向上のためのナノマシンを開発する。具体的には、がん細胞での PpIX の産生は鉄イオンに依存するために、鉄キレート剤搭載ナノマシンの除鉄により PpIX の産生効率を高める。

④ナノマシン造影剤については、腫瘍内低酸素領域(Hypoxia)のイメージングが可能なマンガニオン搭載ナノマシンと高感度マイクロ MRI との組み合わせによって、患者腫瘍組織移植モデル(PDX)モデルの微小環境の可視化を進め、「病理学的 MRI」のコンセプトを確立する。また、ナノマシンの送達性や効果を事前に予測するコンパニオン造影剤の開発を進める。

(4) 主な成果と達成状況

① ナノマシンと HIFU の融合によるがんの SDT システム

ソニア・セラピューティクス社と共同で開発した HIFU 装置(図 A. 4. 5-01)は、キャビテーション気泡(減圧によって常温で沸騰が起こるキャビテーションという物理現象によって発生する泡)を積極的に活用する世界初のトリガーパルス照射法を用いていることに大きな特徴がある。本手法により超音波造影剤(マイクロバブル)なしで焦点に気泡を発生させることができ、気泡を観察しやすい B モード画像による焦点位置の可視化が実現できた。また、世界初の HIFU ノイズ低減法を用いることで、HIFU による



図 A. 4. 5-01. HIFU 治療治験装置の構想図

によるノイズをキャンセルし、照射中もクリアな画像が保たれ、臓器全体の呼吸動もモニタリングすることに成功した。この 2 つの技術的なブレイクスルーにより、US ガイド HIFU の照準性能と安全性が飛躍的に向上させることができる。また、気泡は超音波エネルギー吸収を増強するため、従来 HIFU と比較して極めて高い加熱凝固効率を得ることに成功した。6 点を同時照射する多点照射方式と組み合わせることにより、従来 HIFU(例: 中国製 HIFU)と比較して約 18 倍の加熱凝固効率を達成している。また気泡生成により、従来 HIFU の熱的作用だけではなく、衝撃波や微小ジェット流が細胞を直接破壊する機械的作用、気泡が圧壊する際に生じるフリーラジカルによる化学的作用も発生するため、殺細胞効果の向上が期待される。また、本装置はロボットアームで保持

4 研究開発テーマの成果

されていることを特徴としており、従来の診断プローブを使用している感覚で患部と焦点の位置合わせが行えるマニュアル操作モードと、位置決め後に精密に患部領域を走査する精密駆動モードを有しており、患者入室・治療実施・退室まで45分間で完了させることを目標としている。

2022年度末に膀胱がんに対するHIFUの治療実施を計画しており、2020年中の治療機完成を目指してソニア・セラピューティクス株式会社と共同で開発を進めている。これまでのHIFUでは活用されてこなかったキャビテーション気泡に着目し、積極的にキャビテーションを発生させることによる治療箇所の可視化、治療効果の増大を図る革新的な次世代型HIFU装置の製品化を目指す。HIFU治療を一般化するためには、HIFU装置だけでなく、治療計画・治療ガイド・治療評価機能を開発し、医師の技能に左右されない普遍的な治療システムを構築することが重要であり、これら機能を統合した治療支援システムの開発を実施し、2025年の承認申請を目指している。

② BNCTのためのBPA搭載ナノマシン

2020年に世界初のBNCT用医薬品として承認されたボロノフェニルアラニン(BPA)(ステボロニン)は、アミノ酸トランスポーターLAT1によって効率的に細胞に取り込まれ、 $[^{18}\text{F}]$ FBPAを用いたPETによるコンパニオン診断が可能であることから、臨床において広く利用されているが、LAT1の交換輸送によって腫瘍内BPA濃度が維持できないことが課題である。これに対して、分子量を精密に制御したポリビニルアルコール(PVA)とボロン酸の複合体形成により構築されるBPA搭載ナノマシン(PVA-BPA)は、LAT1との多価結合を介してがん細胞内に効率的に取り込まれ、エンドソーム内への隔離により交換輸送による細胞外排出を受けないのが特徴である(図A.4.5-02左)。in vivo評価の結果、PVA-BPAは、BPAと比較して高い腫瘍内BPA濃度を長時間維持でき(図A.4.5-02右)、熱中性子線の照射により優れた腫瘍増殖抑制効果を示すことが確認された(図A.4.5-02真ん中)。この成果は、2020年にScience Advances誌に掲載され(IF=13.117)、新聞やTVのニュースでの大きく取り上げられた。さらなる検討では、従来のL-BPAの代わりにエナンチオマーのD-BPAを用いたところ、D-BPAは細胞取り込み量はL-BPAに劣るものの交換輸送による細胞外排出を受けにくいことが明らかとなり、がん集積性においてD-BPAはL-BPAに劣るが、PVAと複合体を形成させることによりPVA-D-BPAは最も優れた固形がん集積性を示すことが明らかになった(図A.4.5-02右)。以上のように、PVA-BPAは、BPAの課題を克服するだけでなく、速やかに調製可能であることからPETプローブの $[^{18}\text{F}]$ FBPAによるコンパニオン診断が可能であり、第2世代のBPAとして、ステボロニンを開発したステラファーマ(株)に導出した。現在、AMED産学連携医療イノベーション創出プログラム基本スキーム(ACT-M)事業に採択され、非臨床試験が進んでいる。

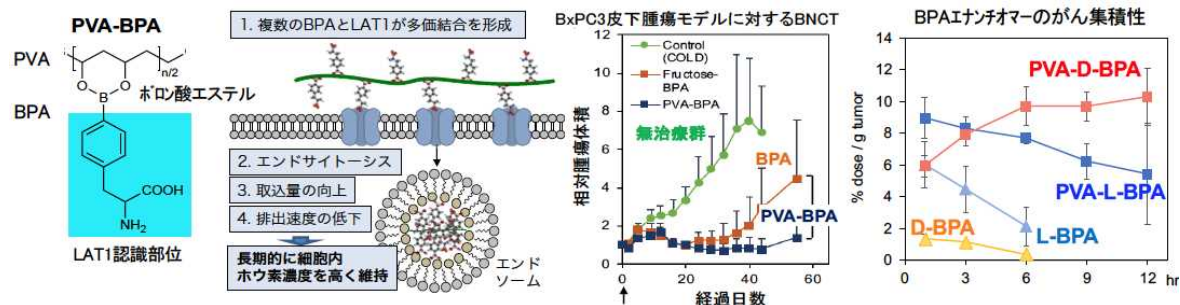


図 A. 4. 5-02. ホウ素薬剤 BPA の腫瘍集積性・滞留性向上のための PVA-BPA の開発と BNCT 治療効果

③ PDD、PDT のためのナノマシン

希土類含有セラミックナノ粒子からなる UCNP に対して PEG ブロック共重合体による表面被覆を行い、光増感剤として Chlorine e6 (Ce6) を搭載することにより、PDD、PDT 用ナノマシンを構築した。この UCNP は部位に投与した後に、980nm の近赤外光(NIR 光)励起によって 1550nm の OTN-NIR による PDD とアップコンバージョン(UC)による 660nm の赤色光による Ce6 の励起に基づく PDT 効果を示すことが確認された(図 A. 4. 5-03)。さらに UCNP を確実に体外へと排泄させるために、10 nm の UCNP と固定化を目的として疎水基を導入したロー

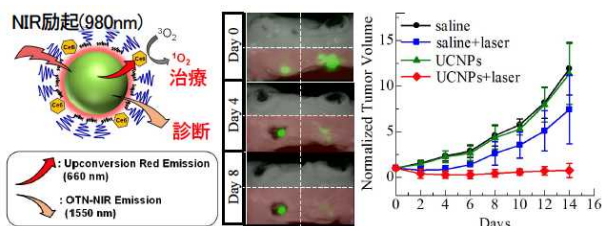


図 A. 4. 5-03. 機能化 UCNP によるがんの PDD と PDT

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

ズベンガルからなるコアが生分解性ブロック共重合体で覆われた新規ナノマシンを設計し、その有用性を示すことができた。一方、鉄キレート剤 (DF0) 搭載ナノマシンに関しては、フリーの DF0 と比べて 40 倍の血中濃度、30 倍のがん集積性を達成し、5-ALA 投与後の腫瘍内 PpIX 産生量の向上とそれに伴う PDT 効果の増強に成功した。DF0 搭載ナノマシンに関しては、東工大、SBI ファーマ(株)による特許の共同出願を行い、研究成果は 2020 年に Cancer Sci. 誌 (IF=6.716) に掲載されている。

④ ナノマシン造影剤による病理学的 MRI

腫瘍内低酸素領域と微小転移がん検出に有用性な Mn イオン搭載ナノマシンを開発し (Nat Nanotech. 2016 (IF=31.538、引用数 268))、高感度マイクロ MRI との組み合わせによって、ヒト腫瘍の微小環境の構造を持つ患者腫瘍組織移植モデル (PDX) の微小構造と低 pH の分布の三次元的可視化に世界で初めて成功した。さらに、抗がん剤の治療経過の可視化に成功し (Nanomedicine. 2018)、「病理学的 MRI」の概念を実証することができた。さらに、フェーズ 3 よりテーマ横断的にナノマシンの送達性や効果を事前に予測するコンパニオン造影剤の開発を重点的に進め、テーマ 1 宮田と 5 の長田らによる分子量可変型の「分子ものさし造影剤」(図 A.4.5-04) (テーマ 1,5 連携)、超高感度 Gd-PIC ナノマシン (特許出願済 2021 年) (テーマ 2,5 連携)、ユニミセル造影剤 (テーマ 5 内連携)を開発し、いずれも極めて高い造影剤の性能 (緩和能)を確認することができた。これらの技術は興和(株)およびキヤノンメディカルシステムズ(株)との共同研究契約が成立している。薬剤や標的に応じて最適な構造を選択することによって、ナノマシン開発や治験の迅速化、そして臨床での治療成果の最大化に大きな貢献が予想される。

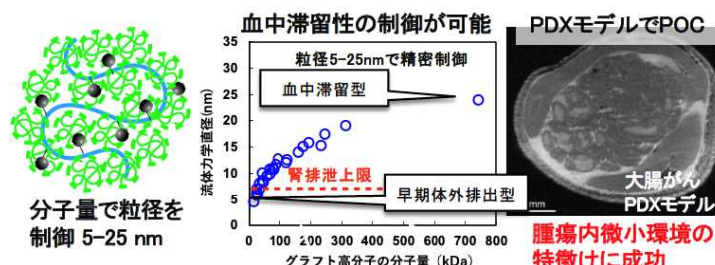


図 A.4.5-04. 多様ながん微小環境への送達性を評価できる分子ものさしナノ造影剤

(5) 今後の課題と対応方針

- ① HIFU を用いたがん治療は膀胱がんに関わらず国内未承認であり、薬事的なハードルが高い。現在 PMDA と相談を行いながら、治験デザインを検討中であるが、なるべく多くの患者へ適用させるため、非臨床試験データ取得を行っていく予定である。また、治験実施のための資金調達活動を引き続き行っていく。目標は現段階で 10 億円としているが、治験デザインによって変動する。また、治験終了後の普及のため、すでに販売網を持っている事業会社との連携を検討していく。
- ② BPA 搭載ナノマシンは、BPA の腫瘍滞留性を飛躍的に高めることができる PVA-BPA の研究が AMED ACT-M 事業に採択され、非臨床試験に向けた研究開発が進んでいる。今後もステラファーマ(株)と連携して、第 2 世代のステボロニンとして開発を進めていく。
- ③ PDD、PDT のためのナノマシンの開発において、UCNP に関しては、自己分解型ナノマシンの開発に成功したが、in vivo での機能実証が今後の課題である。また企業導出に向けた活動も鋭意進めていく。一方、DF0 搭載ナノマシンに関しては、SBI ファーマ(株)と共同し、非臨床試験に向けて AMED 予算の獲得を目指していく予定である。
- ④ フェーズ 3 において開発したコンパニオン造影剤に関して、遺伝毒性等の安全性評価を実施し、前臨床試験に向かう。病理学的 MRI の実現のための機器開発は、キヤノンメディカルシステムズ社との共同研究契約が成立し、実用化に向けた取り組みを開始することになった。

(6) その他特記事項

- ・ 東工大・西山研究室で開発した「細胞への蓄積とそれに伴う細胞空胞化を回避する分解性 PEG 誘導体」が H30 年 8 月 24 日に COI 参画企業の日油(株)より製品化された。
- ・ MRI 造影剤の実用化のために「QST-MRI アライアンス」を結成 (製薬企業等 3 社が加入)。
- ・ テーマリーダーの西山伸宏が 2019 年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞を受賞した。

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

4.6 社会実装に向けた社会システム構築

テーマリーダー（氏名、所属、役職）：	安西智宏（ナノ医療イノベーションセンター、主幹研究員）
サブテーマリーダー（氏名、所属、役職）：	（指定無し）
研究開発実施期間：	2013 年度～2021 年度
参画機関：	iCONM、東京大学、東京工業大学、（株）島津製作所、日東電工（株）、富士フイルム（株）、（一社）医療産業イノベーション機構

（1）テーマの概要と目指すべき将来の姿（拠点ビジョン）との関係

本テーマは、研究開発に取り組む他のサブテーマ横断的に実用化支援を展開すると共に、具体的なアクションを行うことで社会実装を加速化することを目的としている単独のサブテーマであり、サブテーマ6の存在はCOINSの社会実装に向けた強いコミットメントを示している点で特徴的である。本テーマでは、スマートナノマシンが牽引する体内病院の実現によるスマートライフケアを日本の基幹産業とすべく、ベンチャー企業を次々と創出し、医薬・医療分野における新ビジネスモデルの実例を提示すると共に、それらの企業が中心となって成果の社会実装を推進する。そのための社会システムの構築に向け、ベンチャー創出や成果の実装を可能とする社会基盤の整備を並行して行ってきた。

個別のサブテーマに関する事業化プランの立案や実践の支援に加え、具体的な研究開発として、(i) 連続的かつ持続的にイノベーションを創出するための「ポストCOINSを見据えたイノベーションマネジメント手法の開発」、(ii) 研究開発の迅速化と審査基準・規制の国際標準化に向けた「ナノ医療のレギュラトリーサイエンスに関する調査研究と事業化検討」、(iii) ベンチャーエコシステムの確立と共に、予防領域におけるビジネス創出に向けた「ベンチャーエコシステムを介した予防ビジネス等の事業化検討」を実施した。また、これらの社会システム構築の活動と並行し、研究推進機構と連携したiCONMにおける産学連携体制の整備や拠点発のベンチャー企業立ち上げを実践し、淀みない事業化を実現できるイノベーション・エコシステムの構築に貢献する。

（2）想定する製品・サービスについて（担い手、社会的インパクト・経済的インパクト）

本テーマでは、各テーマにおける製品・サービス創出に向けた産学連携やレギュラトリーサイエンスの推進、事業化プランの策定に対する横断的支援を行なうと共に、製品・サービスを次々と創出するようなイノベーション・エコシステムの整備（特にベンチャーエコシステムの創出）や企業主導でのビジネスプランの実践を進めている。これらの社会基盤は本研究開発終了時には複数製品の臨床開発が進行しており、複数のCOINS発ベンチャーが資本市場からの資金調達を進め、グローバル企業との共同研究や事業化を推進することとで、世界的にも注目を集める事例を発信することを目指してきた。またCOINS終了後10年以内には、複数の製品・サービスが上市し、国内外で幅広く利用されることを目指す。

【各テーマ横断的な支援】

各テーマでの医薬品・診断薬・医療機器・診断機器等の製品開発や製品と付随するサービスの実践のため、テーマ横断的な支援を行ってきた。具体的には、知財支援、事業プラン策定支援、産学連携に関するアドバイス、薬事支援、資金調達支援、人材斡旋・紹介、ベンチャーキャピタル・金融機関等の投資家の紹介、グラント取得に向けた支援等が挙げられる。COINSでの研究開発では、幅広い顧客による利用が想定される基盤技術（プラットフォーム技術）であることが多く、単一企業へのライセンスよりも主体性を持って幅広い顧客に技術をライセンスできるベンチャー企業を設立した方がいち早い社会実装に繋がるものと考え、各サブテーマ発の技術シーズを活用したベンチャー設立の支援を行ってきた。

【体内病院の社会実装を推進するエコシステムの整備】

本サブテーマでは、製品・サービスを力強く創出するベンチャーをCOINS成果の社会実装に向けた主体として想定する。本拠点発ベンチャーは、知財や人材の獲得、顧客基盤の獲得に向けて長くインキュベーションをした上で設立されてきた。そのため、設立当初より大手企業との共同研究等の実績を有する場合が多い。当該ベンチャー企業が優れた実例となり、結果的に優れた人材や技術を呼び込み、ベンチャー企業が量産され、更にはリスクマネーが潤みなく供給されるこ

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

とで、再投資を生むヒト・モノ・カネが流入・循環するベンチャーエコシステムの立ち上げに繋がり、社会的インパクトが大きい。結果的には研究開発の推進や雇用創出などの経済効果の創出という形に成果が結実していく。

(3) 研究開発期間終了時の達成目標



1) オープンイノベーション体制：フェーズ3では、オープンイノベーション拠点のマネジメント手法を確立するとともに、COINS/iCONMを中心とした国際的なオープンイノベーションによる産官学連携の展開を行なうことを目指す。大学を基盤とする他拠点とは異なり、新たに設計・構築される社会実験的な拠点であり、Post COINSを見据えてエコシステムとして継続的に発展していくための体制作りや施策を展開していく。

2) 規制・審査／薬価システム：本拠点はナノ医薬関連のガイドライン策定については世界をリードしており、RS研究及び国際標準化活動の更なる推進を目標とすることは意義が深い。フェーズ3ではガイドラインの国際標準化に向けた活動を継続すると共に、規格化された製造プロセスをもとにした受託製造に関する事業モデル（CMO/CDMO）を検討し、社会実装を推進する。

3) ビジネスモデル：フェーズ2までに検討していた動物医療・再生医療分野での予防ビジネスモデルは技術研究組合へのスピンオフという形で社会実装への流れを作ることができた。フェーズ3では、今までに構築された予防・診断領域のビジネスモデルのフレームワークを他の大企業にも展開し、更なる社会実装を推進していく。

4) ベンチャーの創出基盤：フェーズ3では本格派の拠点発ベンチャーの事業化を推進し、更なる新規のCOINS発ベンチャーの立ち上げや経営支援を行うことにより、グローバルに発信するベンチャーの実例を創出することを目指す。また優れた実例の創出を起点にし、ヒト・モノ・カネが循環・流入するベンチャーエコシステムの構築を目指していく。関連ベンチャーの設立数を成果指標としても、社会的・経済的インパクトへの繋がり是不明瞭であることから、当該ベンチャーが本拠点と深く連携すると共に、民間資金を獲得することで事業運営や臨床開発を本格化していくことを目標としてきた。そのような流れができることで、ポストCOIにおいても自律的に拡大していくベンチャーエコシステムの創出に貢献でき、体内病院の社会実装を継続的に推進していく。

(4) 主な成果と達成状況

・ポストCOINSを見据えたイノベーションマネジメント手法の開発

本拠点の拠点マネジメントに関する方法論を確立するため、拠点成果の計測とモニタリングの実践を開始した。オープンイノベーションの中核となる研究拠点iCONMの運用が2016年度から本格化し、大学・企業の入居と並行して、研究推進機構を中心に産学連携やオープンイノベーションに向けた運用ルール整備が進められる一方、サブテーマでは本拠点を対象としたイノベーションマネジメント研究を実践した。具体的には、論文・特許等の書誌情報に基づき、定量的な経営管理指標を設定し実測・可視化する。並行して、サーベイやインタビュー調査に基づく半定量的或いは定性的な情報で補完し、研究拠点内及び異なる研究拠点間で比較・分析（マルチデータソース分析）を実施してきた。（図A.4.6-01）。最先端研究開発支援（FIRST）プログラム採択拠点を対象とした事例研究、及びCOINSに所属する研究者を対象とした調査研究を実施した。FIRSTプログラムに関する事例研究では、全30拠点について横断的な解析を行なった。その結果、実用化に向けた成果となる特許の出願件数や登録件数に影響を及ぼす因子に関する示唆を得て、知識流通システムが構築されたことが示唆された。（Miyashita, et al. Sustainability 2020）

COINSでは、フェーズ2終了時までの6年間に創出された学術論文の書誌情報から、共著者関

4 研究開発テーマの成果

係等の連携ネットワークの可視化や時系列での変化に関して詳細な分析を実施した。これらの分析から、連携構造・知識構造のサブテーマ間の類似性及び相違性、連携構造の変化によって知識構造の変化が誘導されること、プロジェクト初期と中期で異なる複雑性のマネジメント方針が採用されていることが示唆された。また、学際融合型研究拠点の経営管理様式の開発を目指して、COINS外の一般的な理工系研究者およそ300名を対象としたスタディを実施した。結果、学際研究や産学公連携活動の促進には、①研究者の内的なモチベーション（難しい問題を解くのが楽しいといった感情や好奇心など）、②研究者の外的なモチベーション（金銭的な報酬や昇進に対する意欲など）、及び③研究者の性格特性（パーソナリティ）が有意に関係していることを明らかにした。また、これらの事例研究や調査研究の結果は論文等で発表すると共に、拠点の全体会議での結果発表や、拠点のマネジメント方針に対してフィードバックする取組みを実践してきている。

また、COINS終了後も自立的に運営するための体制構築を進めるため、ポストCOI準備室を新設し、多様な事業アプローチ（インキュベーション事業、ナノメディシンに特化した研究支援事業、知財ライセンス事業等）を検討し、その事業モデルの検証を行ってきている。またインキュベーション事業においては、米国トップインキュベーターであるBioLabs（米国ボストン）との連携協定を行い、MOCを締結、その実現性に関して相互に検証を行ってきた。またiCONMが立地するキングスカイフロントの各機関との連携を強化するため、参画機関である島津製作所といった立地企業との協業スキームに関して検討を行ってきている。

・ナノ医療のレギュラトリーサイエンスに関する調査研究と事業化検討

ナノテクノロジーの健康・医療分野への応用における規制科学（レギュラトリーサイエンス）として、ナノ医薬品の有効性・安全性評価のためのガイドライン策定に向けた研究開発を継続した。既に本拠点のグループがその作成に大きく関与したナノ医薬に関する欧州医薬品庁（EMA）のリフレクションペーパー、「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン」、「核酸（siRNA）搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー」が厚生労働省医薬・生活衛生局の審査管理課から発出されてきている。これらは本拠点でも研究開発が進められている核酸搭載型ナノマシンの技術標準化に貢献するガイドラインと位置付けられる。2017年に殿町地区に移転した国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）との連携を深め、ガイドライン策定や標準化に向けてのアクションプランの協議を継続して行った。また直近では新型コロナウイルス感染症の関連で、mRNAワクチンに関する関心が大きく高まったことから、世界の研究開発動向やCOINS内の研究成果を踏まえたメディア等への情報発信を行ってきている。

また、製造技術を基にした事業化検討として、参画機関である富士フイルム株式会社が中心となって、2020年度より、新規に社会実装課題として、リポソーム製剤（LNP製剤を含む）をGMP準拠で早期に開発できる体制構築を課題として設定している。同社グループ会社が竣工したリポソーム製剤のGMP製造施設を活用し、製剤のCDMOとしての受託システムの構築とインフラの整備、および各種規制の対応を進めつつ、CDMO事業を開始させている。

・ベンチャーエコシステムを介した予防ビジネス等の事業化検討

予防分野で産学官が連携する新たなビジネスモデルの構築と実証的研究を行なうため、主に企業主導で試行・実践されている事業等による社会システム構築の取り組みをスタディし、特に各ステークホルダーのインセンティブに着目した分析を行ってきた。再生医療における予防ビジネ



図 A.4.6-01. 学際・融合研究開発プロジェクトの構造的理解：マルチデータソース分析

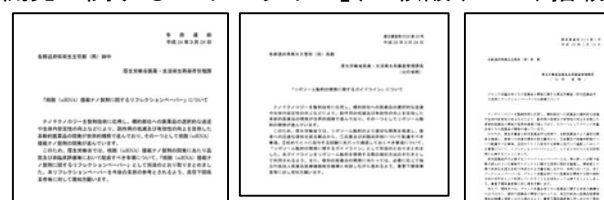


図 A.4.6-02. ナノ医療関連のリフレクションペーパー（ミセル医薬品の開発に関するリフレクションペーパー（厚労省・EMA）、リポソーム製剤の開発に関するガイドライン（厚労省）、核酸（siRNA）搭載ナノ製剤のリフレクションペーパー（厚労省））

4 研究開発テーマの成果

スモデル構築の事例として、社会実装モデルの構築とその実行支援を行い、結果として参画機関である富士フイルムが主導して動物再生医療センター病院が設立され、2019年度までに動物医療領域での社会実装の手法を構築した。具体的には、動物再生医療技術研究組合が設立され産産連携の枠組みが整い、COINSのスピノフ成果が創出されたことから、本内容は2019年度で検討を終了した。また、構築されたビジネスモデルのフレームワークを展開するため、2020年からは、新たに日東電工の参画を得て、予防ビジネスの事業化検討を進めてきた。同社は新規事業としてヘルスケア分野、特に診断技術の予防領域での活用とそのビジネス化を社内検討している。具体的には海外を中心とした企業ベンチマーク調査を実施し、そこから得られた示唆を基に、腸内からのシグナル検出によるヘルスケアの事業プランを構築し、企業主導での実践な取り組みを推進してきている。

・拠点発ベンチャーの創出と事業化による社会実装の加速

本拠点では各サブテーマの事業化に向け、Side-by-sideで研究開発プランの精緻化、特許・薬事面に関する相談、事業化推進に向けたアドバイス、専門家人材の紹介、助成金の紹介、ベンチャー化に向けた協議や投資家（VC、金融機関、エンジェル投資家等）の紹介など、多面的な支援を行ってきた。また本拠点では「拠点発ベンチャー企業」を成果の社会実装の主な担い手として位置付け、実用化そのものを唯一無二の企業ミッションとするベンチャー企業を次々と創出することによって、研究成果と社会実装の間の「死の谷」を越えた拠点発の製品やサービスの社会実装に繋がり、その結果、体内病院の実現に向けた社会実装や社会変革が加速すると考える。そのため、かねてより参画企業からの協力を得て、本拠点発の新規ベンチャーを創出するための取り組みを進めてきた。

設立当初は、COINS発ベンチャー企業である2社（ブレイゾン・セラピューティクス、アキュルナ）を中心に本拠点との間で研究連携について緊密な協議を行い、利益相反マネジメントのための拠点規約や運用ルールの整備等を並行して整備してきた。これら企業は主に製薬・バイオ企業出身者の採用に成功し、5億円以上の民間資金をベンチャーキャピタルや事業会社から調達することに成功した。そのうちの1社であるアキュルナは、2020年9月1日に同じくCOINS参画機関であるナノキャリア株式会社に吸収合併され、臨床開発の更なる推進が期待されると共に、ベンチャーエコシステムの中での新たな橋渡しのモデルを提示するものとなった。また、その後も現在、COINS発ベンチャーとして総計7社が創出され、ベンチャー創出基盤としても着実に成果を挙げつつある。今後は、COINS発ベンチャーが成長軌道に乗り、優れた事例の存在によってヒト・モノ・カネが流入・循環していくベンチャーエコシステムの構築を目指していく。

(5) 今後の課題と対応方針

各目標達成や終了後に向けた課題点を下記に3点にまとめて示す。

1) 各テーマの研究成果の実用化と社会実装の継続的な推進

各テーマ成果は終了後もアカデミアやベンチャー・大企業が主導する形での臨床実績の創出や実用化推進が期待される。当局との折衝、薬事戦略支援や事業計画策定、資金調達支援などの側方支援は終了後も継続させつつ、体内病院の実現に向けた継続的な研究開発マネジメントを行なっていく必要がある。

2) 拠点のサステナビリティを見据えた拠点の事業プランの実践

COI終了後も体内病院の実現に向けて自律的に運営していくため、インキュベーション事業等の事業プランの策定と実践を行ってきた。更なる発展には、事業モデルや資金源を多様化させる必要がある。

3) 拠点発ベンチャーの成長とベンチャーエコシステムの更なる発展

COINS発ベンチャーが大きな波及効果やネットワーク効果を生み出すため、グローバル市場での実績作りや更なる資金調達への支援など、ベンチャー創出・支援の機能を更に強化する。また海外のエコシステムとの交流や連携を加速させる。

(6) その他特記事項

特に無し。

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

4.7 研究開発全体の成果について（科学技術・学術上の新たな体系的知見等）

・将来ニーズを満たす未実現の革新的技術

人類史上最も古い補装具は、紀元前の松葉杖の発明と言われている。それから数千年後の20世紀後半、体外に装着する補装具からより積極的に人体内部の機能を代替・補完・計測する医療機器の開発が爆発的に進展した。その開発のベクトルは、明らかに小型化・高機能化・低侵襲化の達成によって、機器そのものを人体内に送り込むことに向いており、21世紀を迎えた2001年には、体内情報を非接触の通信手段で体外に送信する機能を有するカプセル内視鏡も発明された。一方、SFの世界においては、1953年に我が国の手塚治虫が医師を小さくして体内に送り込むアイデアに基づくアニメ（「38度線上の怪物」）を制作しており、それにヒントを得て、米国において「ミクロの決死圏（Fantastic Voyage）」という映画が1966年に公開され、一世を風靡した。このSFに込められた未来へのメッセージは、「体内の微小環境を自律巡回し、診断・治療を行うシステム」の実現であり、COIビジョン1のソリューション例に掲げられている「Smart Life Care」、すなわち、いつでもどこでも誰でも心理的・身体的・経済的負担なく最先端医療の恩恵を享受できるという社会像、そしてバックキャストिंगにより得られた、人々が手間やコスト、アクセスを意識することなく、社会的負荷の大きい疾患から解放されていくことで、自律的に健康になっていく社会像（「スマートライフケア社会」）にまさに合致するものである。しかしながら、人体内部の隅々まで巡回するシステムの構築は、小型化に限界のある機械部品の組み上げ方式に基づく従来型の医療機器開発の延長では難しく、新たな科学技術イノベーションが必至である。

COINSでは、ナビ機能・センサー機能・オペレーション機能をあらかじめ作り込んだ機能分子（レゴ分子）の自動会合によって、高度な医療機能を超密微細集積したウイルスサイズ（～50nm）のスマートナノマシンを創製するという革新的なアイデアに基づいて、人体内の「必要な場所で・必要な時に・必要な診断と治療」を行う「体内病院」を構築するという従来の概念を一新する画期的なイノベーションを達成するための研究開発を推進してきた。つまり、今までは医療機関での高度な設備、熟練した技術、高い医療費が必要であった医療のオペレーションを全て内包し、身体の中で自律的に高度な機能を実現して高いQOLを達成しようとするものである。このスマートナノマシンは能動的・自律性であるために、本人にも精神的・身体的負荷を掛けない。そのために医療資源にも負荷を与えずに、自ずと社会全体をより健康にしていく効果を発揮する。また、体内の生体情報を能動的に検知し、疾患の予兆的、初期的な状況を把握することができる。更にその診断結果を踏まえて適切に処置することで究極の先制医療が達成され、疾患になった場合も、今までの医薬品や医療機器でもできなかった革新的な治療効果を実現しうる。

・技術の機能的な革新性：

レゴ分子の自動会合によって構築されるナノマシンには医療のあらゆる革新的機能を集積できる可能性が、以下に示すCOINSの研究開発を通じて実証されてきた。

① 撃つ：がん幹細胞、転移がんを叩く

薬物抵抗性を有する悪性度の高いがん細胞への優れた薬効を得るために、抗がん剤内包ナノマシンと免疫チェックポイント阻害剤との併用化学免疫療法を、さらに転移・再発がんに対して副作用の低い安全・安心ながん標的治療を実現するために、核酸医薬内包ナノマシンを開発。がん治癒率の向上、さらには、体内に潜むがん幹細胞をも叩くことによって難治がんの抜本治療を実現。

② 越える：血液脳関門（BBB）を突破

GLUT1を標的としたナノマシン、核酸医薬搭載ナノマシン、抗体医薬搭載ナノマシンを設計することによって、既存のアルツハイマー薬をはるかに越える脳内到達効率を達成。これらの研究の推進によって、開発が頓挫している抗体医薬のナノマシン搭載など治療法の革新が実現。

③ 防ぐ：ナノマシンによる遺伝子治療

効果と安全性から次世代遺伝子治療の切り札と期待されているメッセンジャーRNA（mRNA）を自在に操り、脳脊髄を含め目的部位で働かせることに世界で初めて成功。本提案の推進によって脳神経系難病治療のみならず、変形性関節症（OA）治療への応用や、新型コロナウイルスを含

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

む新規感染症やがんに対するワクチン開発を実現。

④ 診る：採血不要のポータブル予防診断

各種マーカーを高感度・高選択的・高速に検出する微小チップの作製。検査対象を尿・唾液に広げることによって、在宅健康状態モニタリングを実現するとともに、埋め込み型への革新を図り、体内巡回型ナノマシンからの情報を分析・発信する「究極の先制医療」システムを構築。

⑤ 治す：ナノマシンによる「切らない手術」

患部に到達したナノマシンが、外部からの光・超音波・熱中性子線などの物理エネルギーを吸収して局所治療を行うことによって、従来の外科手術に比べて身体的負担の少ない疾患部位のピンポイント切除に基づく日帰り治療を実現。また、同時に微小転移がんの検出のみならず、その悪性度に関する機能情報をも信号として取り出すことも可能。

上記①～⑤を確実に遂行し、さらには体内を常時自律巡回することによって、疾患の原因を自動検出し、処置するという「究極の先制医療」を実現するために、COINSにおいては、サブテーマ間の機動的連携によって次の3つの能動的な革新機能を搭載するスマートナノマシンの創製も目指してきた。

- (1) 体内で自律的に「作動する」機能
- (2) 体内で薬を「作る」機能
- (3) 体内情報を「知らせる」機能

自律的に「作動する」ナノマシンとは、「標的細胞を検出し侵入→信号物質を検知して動的構造変化を惹起→細胞内の目的箇所での診断・治療」という一連の動作を自律的に行うものである。これまでに、pH や光などの物理・化学情報、グルコースやATPなどの分子情報へ自律的に応答する分子集積型ナノマシンの設計概念を世界に先駆けて確立してきており(Nature Nanotechnologyなどに掲載)、レゴ分子の構造の作り込みと自動会合プロセスの精密化によって、細胞内シグナル物質の僅かな違いを敏感に検知し、増幅的な構造変化を誘起して目的機能を備えるナノマシンの創出が現実のものになってきた。さらに、本提案では、究極の先制医療実現へのチャレンジとして、小惑星探査機「はやぶさ」のように体内の目的部位に行き、化学情報を採取して戻ってくるといったサンプリング機能を持ったスマートナノマシンの創製を2045年までに実現するというbeyond COIの課題をも設定している。この場合、サンプリングした化学情報を外部に発信するインターフェイスとして、「診る」の項目で紹介した体内埋め込み型診断チップの活用を考えており、ICTとの融合による先制医療システムの構築へと発展していく事が期待される。

以上は、単に薬物を「届ける」ためだけの従来型のドラッグデリバリー研究とは明らかに一線を画すものであり、化学・薬学・材料工学・機械工学・電気工学・医学などの異分野の英知を結集し、体内で自律的に「作動し」、薬を「作り」、情報を「知らせ」、バリアを「越え」、疾患部位を「見て」、ウイルスや異常細胞を「撃ち」、難治疾患を「治し」、かつ未然に「防ぎ」、さらには本人も知らないうちに常時、体内から「診る」機能を搭載したスマートナノマシンを「レゴ分子の自動会合」という従来の医療機器開発とは全く異なる方法論で実現し、「究極の先制医療」を達成するという真の革新性を有するものである。

・スマートナノワクチンの開発：

免疫細胞に人為的に抗原提示し、免疫反応を誘導するワクチンは、現在新型コロナウイルス(COVID-19)のパンデミックにおいて注目されている。特に、抗原提示にmRNAからのタンパク質発現を利用するmRNAワクチンは、開発スピード、安全性、効果に優れており、既に実用化されている。一方で、実用化されたmRNAワクチンや現在開発中のmRNAワクチンは、ほぼ全て脂質性ナノ粒子(LNP)を用いるものであるが、LNP自体や、それを構成する脂質が投与後すぐに全身へ分布することが分かっており、副作用の原因となりうる。このような既存のmRNAワクチンの課題を克服した新しいワクチンを構築することで、次なるパンデミックにおいて、ワクチン開発を

A イノベーション創出に向けた活動実績

4 研究開発テーマの成果

リードすることができる。さらに、パンデミックにおいては世界的にワクチンの供給不足が想定されるが、国産であれば国内への迅速な供給が可能となる。また、mRNA ワクチンは、感染症のみならずがんの治療に対しても有効性が知られ、特に近年免疫チェックポイント阻害剤の実用化により、がん免疫療法は医学上のホットトピックの1つとなっている。この抗原提示に mRNA からのタンパク質発現を利用する mRNA ワクチンは、世界で 6,600 億円、日本で 600 億円と言われる従来型ワクチン市場の相当程度を代替する可能性がある。欧米ベンチャー企業を中心に開発が進む mRNA ワクチンは、ほとんどが免疫賦活化のためのアジュバントを別途必要としており、一方本拠点においてこれまでに知財化を行った部分的二本鎖 mRNA は、タンパク質発現能、免疫賦活化能を両立させた新しい構造の mRNA として、安全かつ効率的な mRNA ワクチンとして応用が期待される（スマートナノワクチン®）。さらに、ナノマシンは従来用いられている LNP のような全身への分布が少なく、安全面で優位性を持つ。感染症ワクチンについては、次なるパンデミックにおける社会実装を、がんワクチンは 5 年以内の臨床試験開始を目指す。

A イノベーション創出に向けた活動実績

5 社会実装に向けた必要な対応

5.1 知的財産マネジメントの状況

体内病院の実現には、研究開発と社会実装が両輪として相乗効果をもたらしながら加速的に進展することが重要であり、知的財産はそのサイクルを稼働させる燃料に当たる。そこで本拠点では、知財の効率的・効果的創出や利用の重要性を理解した上で、以下の知財マネジメント体制を構築してきた。

① 知的財産に関する基本方針

本拠点ではスマートライフケア社会を実現するために、多様な大学・研究機関、企業が競争力のある技術・製品シーズ、及び研究者の叡智を結集する真のオープンイノベーションを推進している。そのため、多くの参加機関・企業が知的財産を最大限に活用でき、更に拠点参加のインセンティブにもなる全く新たな枠組みを設定する必要があり、それを「共同研究等実施規約」に規定し、拠点参画時に締結する「共同研究開発の実施に係る協定書」にその適用を定めた。

② 知的財産の窓口の一元化と活用体制の整備

本拠点に参加する多くの大学・研究機関の知的財産に関する企業との窓口は、企業側から見た交渉の煩雑さを回避し、企業のスムーズな参加を促すため、本拠点の研究推進機構に集約した（図 A. 5. 1-01）。研究推進機構には、大企業で知財室長の経歴を持つ人材に加え、フェーズ3では新たに製薬企業の知財に卓越した人材を新規採用して体制を強化した。更にその機能を COI 終了後の自立化を見据えて iCONM の知財体制と連動させてきた。同時に、川崎市産業振興財団における知財ポリシーの制定や知財委員会といったマネジメント体制の確立と運用がなされている。

またフェーズ2では、本拠点の研究成果に基づく社会実装の更なる加速を目的に、IP ランドスケープ(*)の考え方を取入れた戦略的な知財の取得と活用について全体会議とリトリート合宿のグループ討議で教育した。そして、化学企業で知財・契約の経験豊富な人材と顧問契約し、定期的に特許相談会を開催するとともに、ヘルスケアに知悉した外部の弁理士と研究者が自身の成果（発明）の知財化を相談できる環境を構築した。また研究者は弁理士だけでなく、上記研究推進機構の人材や場合により RL に対して忌憚なく相談できる環境を整えた。

(*) 自社を取り巻く知的財産の内外の状況を調査・分析し、そうした情報に基づいて自社の知財戦略・経営戦略の策定や適切な知財業務を行う

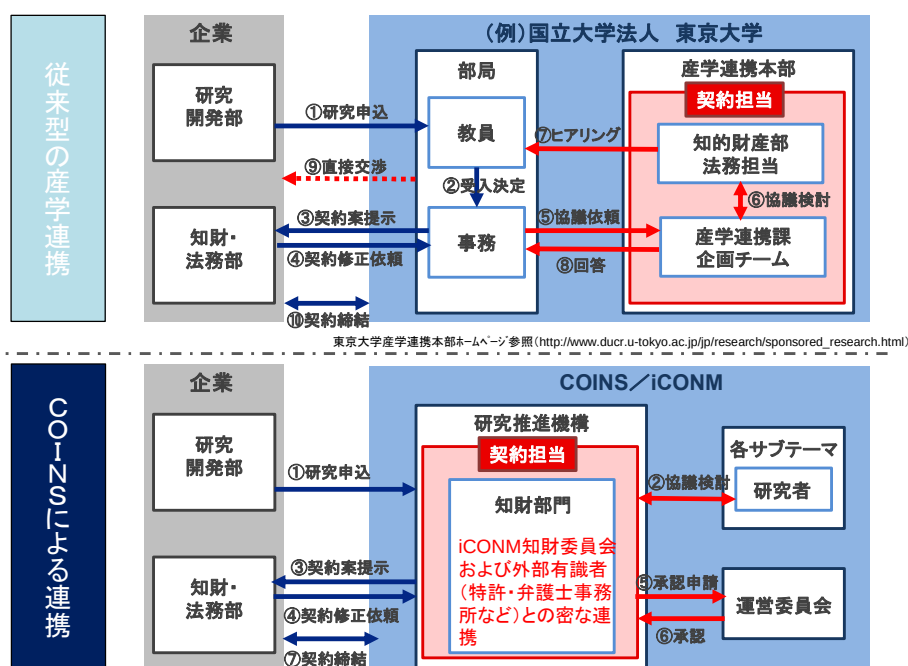


図 A. 5. 1-01. COINS の知財体制の特徴（窓口の一元化）

③ COI 終了後の自立化を見据えた iCONM の知財体制の構築

A イノベーション創出に向けた活動実績

5 社会実装に向けた必要な対応

研究成果のライセンス収入による iCONM の自立化を推進するために「発明発掘～知財戦略～ライセンス活動」をオールインワンで実行する知財体制を構築した。すなわち、毎月 2 回の定期的な特許相談会に加えて、研究の進捗状況を把握して出願計画を策定するために、知財担当者が主要ラボの研究報告会に参加して「知財発掘」活動を実行している。出願した特許に関しては、遅滞なくライセンス活動を実行できるように、発明者及び知財担当者のアクションプランを工程管理する「出願時工程表」を作成して「知財戦略」の策定とマネジメントを進めてきた（図 A. 5. 1-02）。さらに記者説明会、プレスリリースなどの広報活動と連携することによって、当該発明が広く周知されライセンス機会が増加するようにも努めた。

本拠点では、成果の社会実装の推進とともに継続的に事業を運営するための外部資金獲得を目指して、創出された知的財産の大手企業へのライセンス活動を積極的に行ってきた。「AMED ぷらっと」に iCONM 発のシーズを登録、AMED 知的財産部による企業への技術紹介の場を活用して製薬企業 44 社に紹介、日本製薬工業協会（製薬協）の創薬研究部会で製薬メーカー数十社に技術紹介、「DSANJ Bio Conference」のマッチング会で製薬企業 14 社と面談などを実施した。その結果、大手製薬会社数社と協業実施につながる成果が得られている。昨年度には製薬大手 A 社と制がん剤ミセルに関するフィージビリティ試験（FS）を実施した。また製薬大手 B 社と ASO ミセルに関する FS も実施した。さらに製薬大手 C 社には肝毒性を回避する uPIC 技術に関して、iCONM の当該知財権をライセンスした COINS 参画ベンチャー企業を介して、これも FS を実施した。iCONM では今後も継続的に新たな知財も生み出し、培ってきたネットワークを生かしてライセンス活動を推進していく。

iCONM ではこれまで 74 件の特許出願を行い、それらを製薬企業にライセンスすることにより収入が生み出されてきた（図 A. 5. 1-03, 04）。さらに、このようなライセンス活動の堅実な展開は企業との信頼関係の構築につながり、製薬企業とのイベント開催などキングスカイフロント全体の産官学連携活動を先導することができている。（図 A. 5. 1-05）

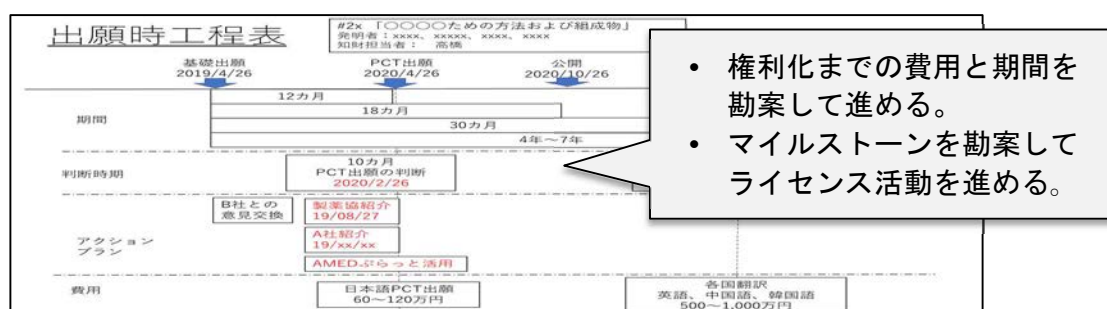


図 A. 5. 1-02. 知財戦略「出願時工程表」

出願件数	74件 (内、共願7件)
登録特許件数	5件 (内、海外2件)
ライセンス件数	12件 (内、優先交渉権11件、独占実施権1件)
共同研究件数	17件 (内、COINS発スタートアップと5件) (内、大手企業と4件)
治験件数*	2件

図 A. 5. 1-03. iCONM の知財/ライセンス実績(累積)



図 A. 5. 1-04. iCONM の出願件数

A イノベーション創出に向けた活動実績

5 社会実装に向けた必要な対応

KING SKYFRONT with アステラス製薬
～ 創薬の新技术・シーズの
パートナリングピッチ ～

※キングスカイフロント立地機関およびCOINSプロジェクトの参加者限定イベントです。
それ以外の方はご参加いただけませんのでご了承ください。

開催概要
開催日時：2021年5月20日（木）16:00～17:30（予定）
参加費：無料（Zoomにてオンライン開催） 定員：30名（先着順）

プレゼン・聴講ご希望の方は、QRコード又は下記URLよりお申込み下さい。
<https://konamachi-kaf.kawasaki-net.ne.jp/category/info/event/>
※プレゼン登壇者は公募制です。選考結果は開催の1週間前までに通知いたします。
募集する研究領域につきましては、下記URLをご参照ください。
<https://www.astellas.com/jp/ja/partnering>

プログラム
【Session 1】アステラス製薬 Wish List の紹介
アステラス製薬 中森 文洋 氏
【Session 2】ピッチセッション
【Session 3】グループ別セッション
※申込みの際、ご希望のグループをご指定ください。グループは「標的探索」「遺伝子治療」と「サシユロジー領域」の3つございます。
※各グループには人数制限を設けております。先着順ですのでお早めにお申し込みください。

申込はコチラ

注意事項
・未公開の研究技術を開示する場合は、所属組織・機関の知財担当者に事前にご相談ください。
・イベント後はアステラス製薬側にコンタクトをする場合は、所属組織・機関のTLO、ライセンス等の担当者に事前にご相談ください。

KIP 主催：川崎市産業振興財団、アステラス製薬株式会社 協力：川崎市
連絡先：南河川スカイフロントクラスター事業部 クラスターマネジメント課
担当：香川・鈴木
TEL: 044-589-4780 E-MAIL: event-kafcl@kawasaki-net.ne.jp
HP: <https://konamachi-kaf.kawasaki-net.ne.jp/>

図 A. 5. 1-05. 製薬企業との共同イベント

A イノベーション創出に向けた活動実績

5 社会実装に向けた必要な対応

5.2 社会実装に向けた課題（規格標準化、規制対応、社会規範・倫理等）の抽出と対応

本拠点では体内病院の社会実装に向けて研究推進機構、サブテーマ6、各プロジェクトの参画企業、新たに創出されるベンチャー企業が主導して円滑な導入に向けた社会システム改革を進めている。社会実装基盤の整備に向けた諸課題としては図 A. 5. 2-01 にあるような5つの論点とその他のための整備すべき基盤を挙げているが、特に以下の2点についての対応状況を示す。

規格標準化・規制対応について

ナノテクノロジーの健康・医療分野への応用における規制科学（レギュラトリーサイエンス）として、ナノ医薬品の有効性・安全性評価のためのガイドライン策定に向けた研究開発を継続した。既に本拠点のグループがその作成に大きく関与したナノ医薬に関する欧州医薬品庁（EMA）のリフレクションペーパー、「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン」、「核酸（siRNA）搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー」が厚生労働省医薬・生活衛生局の審査管理課から発出されてきている。これらは本拠点でも研究開発が進められている核酸搭載型ナノマシンの技術標準化に貢献するガイドラインと位置付けられる。2017年に殿町地区に移転した国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）との連携を深め、ガイドライン策定や標準化に向けてのアクションプランの協議を継続して行った。また新型コロナ

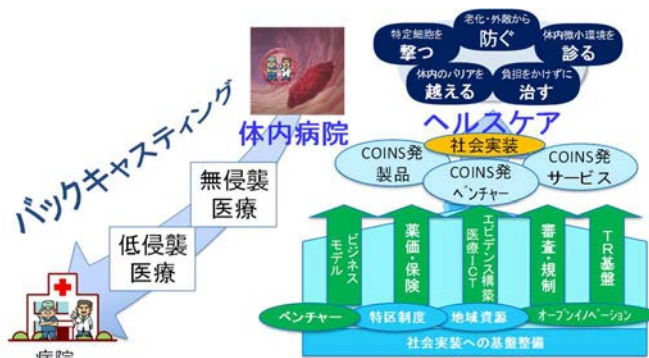


図 A. 5. 2-01. 社会実装基盤の整備に向けた諸課題

ウイルス感染症の関連で、mRNA ワクチンに関する関心が大きく高まったことから、世界の研究開発動向や COINS 内の研究成果を踏まえたメディア等への情報発信を行ってきている。それらの動きと並行して、国立医薬品食品衛生研究所他の関係者と「mRNA 医薬品の品質・安全性評価の考え方」を総説にまとめて発表している。COINS 参画メンバーで iCONM 主任研究員の Sabina Quader が AMED の国際プロジェクトで国立医薬品食品衛生研究所の研究員と共同研究を行うなどの連携が進められ、その成果は 2021 年に Biomaterials Science 誌に掲載された。

また、微量診断機器の開発の迅速化及び薬事審査の円滑化に資する評価指標等の導出を目指し、これまでに厚労省の次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 微量診断装置審査ワーキンググループにて検討し、報告書を作成した。その結果、「マイクロ流体チップを利用した診断装置に関する評価指標」（薬生機審発 0523 第2号、令和元年5月23日）の発出に繋がった。また一木らは、PMDA 科学委員会専門部会「エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療用製剤に関する専門部会」にも参加し、内容に深く関与することで、規格化に向けたリーダーシップを発揮してきている。これらの活動を通じて、拠点発シーズの開発を迅速化させるだけでなく、国内外にも開発・製造プロセスの標準化を促していく。

社会規範・倫理等について

本拠点は、ステークホルダーに対して積極的にコミュニケーションを図ることで、体内病院が社会実装された場合の多様な課題点を先行的に抽出する努力を図ってきた。それは国内外メディアへの情報発信と共にフィードバックを捕捉したり、日本科学未来館との連携により多様なバックグラウンドを持つ市民が自由に回答できるオピニオン・バンクを設置して体内病院に対するニーズや感じる脅威を把握したりするなど、将来の社会規範を議論しつつ、パブリックアクセプタンスを醸成するための取り組みを行ってきた。また倫理面においても、各所属機関においては医療倫理に配慮した研究開発を行っているが、特に iCONM では動物倫理の観点からも犠牲の最小化や苦痛の軽減にも十分配慮した運営を行ってきた。

A イノベーション創出に向けた活動実績

5 社会実装に向けた必要な対応

5.3 マーケティング・試験的な取組の状況

本拠点では、各サブテーマの社会実装においては短期的に各サブテーマの実用化推進に必要なとなる企業のニーズを深く理解すると共に、中長期的な視点からも、体内病院のエンドユーザーであり、スマートライフケア社会の担い手となる市民のニーズを踏まえた各種の取り組みを行っている。以下にそれぞれの取組について記載する。

1) 製薬・バイオ企業等との協業

本拠点発のシーズは最終的には患者や医療機関、消費者に利用されることになるが、その過程で製品の開発や製造・販売を担う事業会社が一次顧客となる。特に拠点発ベンチャーにとっては、製品化までの全てのバリューチェーンを自社単独でカバーすることは困難が伴うことから、製造・販売を担う製薬企業やバイオ企業が一旦の対象顧客となりうる。

一方、コンタクト対象となるグローバルな製薬・バイオ企業は世界中から基盤技術やパイプラインについて提案を受けており、拠点発ベンチャーも他社が提供する技術基盤との間での比較において優位性を発揮できてはじめて、共同研究契約や知財のライセンス契約等の連携が実現しうる。拠点発ベンチャーのうち数社は大手製薬企業との連携が進展しており、先方の Feasibility Study (FS) が完了し、共同研究のステージにある企業も出てきた。その際には、先方からの技術評価のフィードバックを受けると共に、要求される技術水準についてもすり合わせしながら協議を行った。さらにブレイゾン・セラピューティクス社が iCONM の研究ラボに加え、大手のバイオテック企業が多数立地するボストンにも研究所を設立したことなど、顧客企業とより密接な連携が可能になっている。顧客企業からのニーズ情報は、ベンチャー企業を経由して COINS 研究者にもフィードバックされてきた。

アンダーワンルーフの観点では、本拠点発ベンチャーのアキュルナ（現ナノキャリア）、ブレイゾン・セラピューティクス、イクストリーム、イクスフローは iCONM にラボを構え、本拠点に参画した企業が iCONM への入居（ニコン、興和、日油）、研究所の iCONM への集約（ナノキャリア）、キングスカイフロントへの進出（JSR、島津製作所）を経営判断した。その逆に iCONM に入居した企業が COINS への参画（SBI ファーマ、日東紡績、日東電工）を決定したケースもあり、産学官連携による社会実装推進体制が整った。

また COINS セミナーや COINS シンポジウムには多くの企業関係者が来場し、COINS 関連の研究開発内容に関して、企業視点からのフィードバックや連携提案を受け、研究開発の方向性を議論する際にも活用されてきた。

2) 市民との連携

将来的に体内病院が実現した際にはエンドユーザーとなり、スマートライフケア社会を担う市民の視点は COINS の研究開発や社会実装に向けた活動においても決して欠くことのできない重要なステークホルダーである。その課題意識のもと、本拠点では多様なチャネルを介した市民との関係強化と共に、フィードバックを研究開発テーマの設定や研究内容にも反映させる取り組みを行ってきた。

具体的には、まず地域住民との連携が挙げられる。キングスカイフロントネットワーク協議会や殿町三丁目協議会等の会合への継続的な出席や iCONM への見学の招待、RL をはじめ研究者による講演や交流等の地道な活動を行っており、良好な関係を構築した。さらには親子向けサイエンス体験イベント「キングスカイフロント夏の科学イベント」への参画や協力により地域との交流を図った。また、特に日本科学未来館との連携により、体内病院に関するオピニオン・バンクの設置やトークイベントといった企画を介して市民との交流を図ることができた。本活動については結果をまとめ、2020 年 12 月に開催された科学技術社会論（STS）学会の第 19 回年次研究大会で共同発表を行った。2020 年 8 月からは COVID-19 による意識の変化をとらえるために、医療機関へのかかり方や体内病院に対する考え方を Web アンケート形式で集約した。さらに一般市民、特に中高生を含む学生に対して iCONM/COINS の研究活動を理解してもらうことを目的に、第 1 回 iCONM 市民公開講座「ナノ医療って何ナノ？」を 2021 年 3 月に開催した。2021 年度には第 2 回（2021 年 5 月）、第 3 回（2022 年 3 月）となる市民公開講座を開催した他、2021 年 10 月には川崎市立川崎総合科学高等学校での出前授業、12 月にはその授業を踏まえたワークショップを開催し、

A イノベーション創出に向けた活動実績

5 社会実装に向けた必要な対応

2022年1月開催の第8回COINSシンポジウムにて成果物を紹介するとともにその内容にフォーカスし、座談会で討論を行った。2021年12月の土日には、かわさき宙と緑の科学館(川崎市多摩区)にてCOINS/iCONM、キングスカイフロントを紹介する企画展示と、ワークショップを2日間計4回開催する等、地域との関係強化に努めた。他にもクラウドファンディングを行うことで、研究者が研究開発の成果に対する切実なニーズを把握すると共に、研究者のモチベーション向上にも繋げることができた。

これらの活動により、体内病院やスマートナノマシンについての社会受容性が高まり、体内病院への期待や懸念に関する意見が集約され、COINS/iCONMの社会的認知度およびレピュテーションの向上等のメリットが得られている。研究者に対しても、納税者への説明責任の自覚を促すことにつながった。

A イノベーション創出に向けた活動実績

5 社会実装に向けた必要な対応

5.4 研究開発成果の多様な展開の状況

COINS では研究開発成果について、開発ステージや技術特性に応じて社会実装に最も効果的、効率的なパスを選定している（図 A. 5. 4-01）。そのためのパスとして大きく3つの区分けで整理しており、それぞれについて事例を紹介し、研究開発や産学連携の状況を示す。

0 事業化前インキュベーションについて

まず、本拠点では事業化前からシーズのインキュベーションを行っている。具体的には知財相談、サブテーマ6による事業化や事業プランに関する個別相談を行い、企業パートナーの選定やベンチャー化には時間を要する場合については、AMED 等の他の競争的資金を獲得するための開発戦略に切り替えをするなどの取り組みを行ってきた。

またベンチャー化する前も、その設立前から十分な検討が必要となる知財戦略の立案、マネジメント人材採用、資本政策等の要素に関して、拠点研究者に対する支援活動を行ってきた。



図 A. 5. 4-01. COINS における社会実装の多様なパス

1-1 企業連携による開発について

本拠点では、企業主導での臨床開発を前提とした産学連携を行っているケースがある。具体的には iCONM 片岡・喜納ラボや東大・宮田研究室とナノキャリア社との連携、東工大・西山研究室とステラファーマや SBI ファーマとの連携が挙げられる。

iCONM 片岡・喜納ラボで開発した「低分子抗がん剤内包ナノマシン+免疫チェックポイント阻害剤（ICI）」による併用化学免疫療法に関しては、早期の実用化を目指す方法論として承認薬であるエピルビシン内包ナノマシンと ICI との併用療法を検討した結果、悪性脳腫瘍モデルに対して非常に強力な抗腫瘍効果を得ることに成功した。同ナノマシン単剤の開発を手掛けてきたナノキャリア社と連携し、前臨床試験が進むとともに、医師主導治験の開始が計画されている。

東大・宮田研究室とナノキャリア社との連携により構築された核酸医薬（SiRNA）内包ナノマシンを活用したパイプラインは、2020年9月2日にトリプルネガティブ乳がんに対する医師主導治験ががん研有明病院で開始され、実用化に向けた開発が進展している。また他にもアンチセンス核酸（ASO）内包ナノマシンによる悪性脳腫瘍の治験に向けた準備が進められている。

また、東工大・西山研究室はステラファーマ社や SBI ファーマ社と連携し、ホウ素中性子捕捉治療（BNCT）のための p-ポロノフェニルアラニン（BPA）送達用ナノマシンの非臨床試験を、近赤外光により患部を見ながら精密に治療するケミカルサージェリーを可能にする光線力学治療（PDT）のためのナノマシンの非臨床試験を進め、それぞれ1-2年後の治験入りを目指している。

サブテーマ6を中心に進められた社会実装プランの実現事例として、参画機関である富士フイルムの取り組みが挙げられる。同社はセルトラスト・アニマル・セラピューティクス（株）を設立し、神奈川県横浜市に動物再生医療センター病院を設立し、同社が培った再生・細胞医療技術に基づく診断・治療を実動物に対して実施してきた。これは社会実装に時間を要するヒトへの応用の前に、患者での実臨床により臨床成績を確認することができ、トランスレーションを加速させる取り組みである。その後には、各企業に向けてもオープンなプラットフォームとして技術研究組合を設立し、社会実装に一定の目的を立てた。また予防領域の社会実装プランについては日東電工（株）も、腸からのシグナルを中心にした検討を進めている。

また COINS は連携基盤やハブとして、拠点設立以来、COINS 参加のための協定やルールの整備を行い、運用してきた。具体的には、COINS の参加時に締結する「共同研究開発の実施に係る協定書」とそれに基づいた「共同研究等実施規約」を研究推進機構が中心となって整備した。また、

A イノベーション創出に向けた活動実績

5 社会実装に向けた必要な対応

COINS のビジョン・ミッションや各機関の取組み内容・状況といった情報の共有化、新しい連携構築を念頭に年に2回の「全体会議」を開催している。また拠点発ベンチャーの設立にあたっては利益相反マネジメントのための制度を重点的に整備してきた。

1-2 拠点発ベンチャー企業の設立と事業化

迅速な社会実装を実現するエコシステムの立ち上げを目指していくためには、スマートナノマシンを創出するための異分野シーズの融合基盤や、新たな事業領域を創造することで産業的な起爆剤となるベンチャー企業の創出基盤といった社会システムの更なる整備が必要である。ベンチャー企業による社会実装は、大胆な新ビジネスモデルに取り組める点、大企業と異なって退路を断った研究開発ができる点、拠点や地域への波及効果が大きい点など、メリットが大きい。本拠点では拠点発ベンチャー企業を量産するためのルール作りや基盤整備を実施してきた。具体的には拠点発ベンチャーを想定した産学連携や利益相反マネジメントの規定整備、外部投資家との連携促進などが挙げられる。

既に本拠点では COINS 発ベンチャーとして9社（株式会社ブレイゾン・セラピューティクス、アキュルナ株式会社、株式会社イクストリーム、ソニア・セラピューティクス株式会社、株式会社イクスフロー、株式会社 PrimRNA、Red Arrow Therapeutics 株式会社、B-MED 株式会社、Grafton Biotechnology 社）が設立されている。

先行したブレイゾン・アキュルナの2社は事業化活動を進め、アキュルナ社は5億円を超える資金調達に成功し（累計：6.7億円）、2020年9月に上場企業で、COINS 参画機関でもあるナノキャリア株式会社に統合された。これはリソースと臨床経験の豊富な上場企業へとバトンタッチしていく事例であり、COINS 発の社会の新たな形態を示すものとなった。さらにその研究開発要素の一部は PrimRNA にも継承されており、AMED の大型資金により研究開発を加速させている。またブレイゾン社も6億円超の資金調達を完了しており（累計：7.5億円）、更に同社はポストンへの研究所を設立し、J-STARTUP（国のベンチャー支援プログラムで世界に発信しうる、日本代表となるベンチャーが選定される）にも認定されている。これらのベンチャー企業は、拠点発シーズの研究開発や大企業との連携を加速させることが期待され、ベンチャーキャピタルを含む調達資金を活用した人材採用を加速化させている。ブレイゾンやアキュルナはいずれも国内外の大手製薬企業との Feasibility Study (FS) や共同研究を進めており、顧客企業による技術評価を経て契約に至ったものも含まれ、本拠点シーズの国際的な競争力の高さを示している。ソニア・セラピューティクスも複数のベンチャーキャピタルや事業会社から総計5.3億円の資金調達を実施し、COINS 発成果である集束超音波治療の開発に向けた取り組みを加速させている。

本拠点では COINS で研究開発を行っているシーズが、当初社会実装を担うことを予定していた企業が経営方針の変更等の理由で開発を行わなくなった場合を想定し、当該企業から COINS と共同で進めていた研究開発内容や研究リソースをカーブアウトする事例も創出された。2018年に設立された株式会社イクストリームは、大企業の成果とアカデミアでの研究基盤を統合して設立されており、新たな社会実装の一形態となっている。さらに、COINS 終了後も継続的なベンチャー企業創出が期待されており、新たなシーズによるベンチャー企業設立に向けた準備が順調に進められている。

上記のように COINS 発ベンチャー企業も多様な資金調達形態や事業化に向けた取り組みを主導しており、ベンチャー企業による多様な社会実装モデルを提示するものとなった。またこれらの事業化が進行するプロジェクトは、COINS 終了後も iCONM やキングスカイフロントでのエコシステムとも連携を深めていくことで、淀みない社会実装が継続できるようにする。

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

1.1 リソース提供等民間資金の受入状況、外部資金の獲得状況

(1) 受入・獲得状況についての説明

獲得した主な外部資金：

- ・日本医療研究開発機構 (AMED) 2016 年度次世代がん医療創生研究事業
課題名「DDS 技術を基盤とした革新的がん治療法の開発」
期間：2016 年 5 月～2022 年 3 月末
- ・日本医療研究開発機構 (AMED) 脳科学研究戦略推進プログラム「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服(融合脳)」
課題名「血液脳関門通過型抗アミロイドβオリゴマー抗体の創生によるアルツハイマー病の分子イメージング診断、治療法の開発および発症メカニズムの解明」
期間：2016 年 4 月～2022 年 3 月末
- ・日本医療研究開発機構 (AMED) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業戦略的国際共同研究プログラム
課題名「脳における CPT1 を標的とした薬物送達：肥満や癌と戦うための新しいナノ医薬品ベースのアプローチ」
期間：2019 年 1 月～2022 年 12 月
- ・日本医療研究開発機構 (AMED) ウイルス等感染症対策に資する医療機器・システム等の実証・改良研究支援事業
課題名「ウイルス感染症の可搬型迅速診断装置の開発」
期間：2020 年 10 月～2021 年 3 月
- ・日本医療研究開発機構 (AMED) 産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M)
課題名「ポリビニルアルコールを利用した中性子捕捉療法用 DDS の開発」
期間：2020 年 8 月～2023 年 3 月
- ・日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業
課題名「膠芽腫に対するアンチセンス核酸治療薬の実用化に向けた非臨床研究」
期間：2020 年 4 月～2023 年 3 月
- ・日本医療研究開発機構 (AMED) 医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)
課題名「mRNA 医薬を用いた変形性関節症 (OA) に対する革新的な機能維持治療法の開発」
- ・日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬基盤推進研究事業
課題名「高分子ミセルによる核酸・ペプチド・タンパク質医薬品の送達技術に関する研究」

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

1.2 自立的なプラットフォームの構築に向けた拠点の強み・資産の形成状況

本拠点では、イノベーション・プラットフォームの構築を目指して、拠点構想段階から戦略的な設計を行った。その結果、既存の大学にはないユニークな産学連携が可能な施設となった。COIが終了した後も持続的に進展するためには、そのプラットフォームであるiCONMが「スマートライフケア社会の実現」をミッションに据えた上で、自律的な活動を行えることが重要である。以下に、本拠点の強み・資産を述べる。

(a) 本拠点ならではのイノベーション・エコシステム構築への寄与が期待できる学術上の強み・オープンイノベーションと起業精神（アントレプレナーシップ）の橋渡し

iCONMでは自律的なイノベーション・プラットフォームの構築を進め、シーズ技術からベンチャー企業の創出と輩出を目指した。そのため、COINSが中心となり、iCONMをアカデミアでの基礎研究の優れた成果が次世代の革新的な産業技術の開発につながる「オープンイノベーション」が盛んなプラットフォームへと導き、同時にiCONMをベンチャーの起業を志す若者が集まり育つ場へと発展させた。意欲ある人材に対して、オープンイノベーションの実践とベンチャー起業等のアントレプレナーシップ育成の橋渡しをする実用的なトレーニングの場としてiCONMを活用することは、iCONMが人材・知識・資金が集まり循環する産学連携機関となるための強みの一つになる。またこの人材育成プログラムは既存の大学等での教育を補完する機能となり、多様な教育機関と連携するきっかけになったと考える。

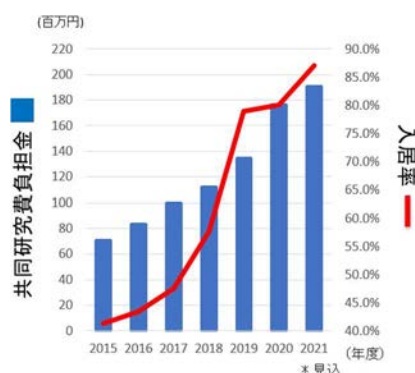
(b) 参画者・参画機関（総体としての意義・価値を説明）

・本拠点発9社のスタートアップ

本拠点では、自律的なイノベーション・プラットフォームの構築を拠点構想段階から設計してきた。その成果の一つが、本拠点の技術をベースにした(株)ブレイゾン・セラピューティクスとアキュルナ(株)の2社のスタートアップ企業設立である。今後、iCONMが産学インキュベーション機能を強化する際、既に成長しているスタートアップ企業が、今後誘致または創出される後続のスタートアップ企業の成功モデルケースとなる。強調すべきは、単にスタートアップ企業を創出することが目的ではなく、スタートアップの設立によって、その周辺にいる参画企業やメンバーがアントレプレナーシップに触発され、イノベーション創出の側に意識がシフトする場にiCONMがなることである。株式会社イクストリーム、株式会社イクスフロー、ソニア・セラピューティクス株式会社、株式会社PrimRNA、Red Arrow Therapeutics 株式会社等といったスタートアップを次々と創出・輩出し、エコシステム形成の環境を整えた。

・共同研究費負担金と入居率の増加（図B.1.2-01）

iCONMに入居するスタートアップ・大企業は年々増加傾向にあり、それに伴う共同研究費負担金（入居に関する収入に相当）の増加は、施設の経済的な自立に向けた強みになったCOINSに参画した組織がiCONMへ入居するケース（ニコン、ナノキャリア、興和、味の素）もあれば、iCONM入居をきっかけにCOINSへ参画するケース（SBIファーマ、日東紡績、日東電工）、COINS発スタートアップがiCONMを利用するケース（アキュルナ（現ナノキャリア）、ブレイゾン・セラピューティクス、イクストリーム、イクスフロー）もあり、iCONM/COINSのフレキシブルな運営体制が、様々な連携形態を生み出す際の効果的な仕組みとなっている。



図B.1.2-01 iCONMの共同研究費負担金と入居率

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

・川崎市との協力体制

iCONM は、キングスカイフロントにおいてライフイノベーションを牽引する中核施設として位置付けられ、「ナノ医療イノベーションセンターの運営等に関する基本協定書」に基づき、川崎市から立上げ期間（2015～2021 年度）の支援を受けた。さらに、アンケート（図 B.1.2-02）により川崎市民の関心が高い「難治がん」や「アルツハイマー病」等の革新的治療法をサブテーマに設定し、研究が着実に進められている他、毎夏、川崎市がキングスカイフロントで子供向けに開催する夏の科学イベントに参画し（2020、2021 年度はコロナ禍のため中止となり、Web によるクイズイベントを代替開催）、iCONM で行う革新的技術の紹介を通して、市民の iCONM への認知や受容性の向上につなげている。加えて、川崎市からは資金面で上記の施設運営支援だけでなく、今後新たにイノベーション創出の更なる促進に向けた、必要な研究資源の獲得や研究成果の製品化等を戦略的に支援する「研究支援事業（iCONM 研究促進事業）」が、川崎市産業振興財団との協業により 2019 年度から実施されている。このように iCONM と川崎市は相互に協力体制を築いている。

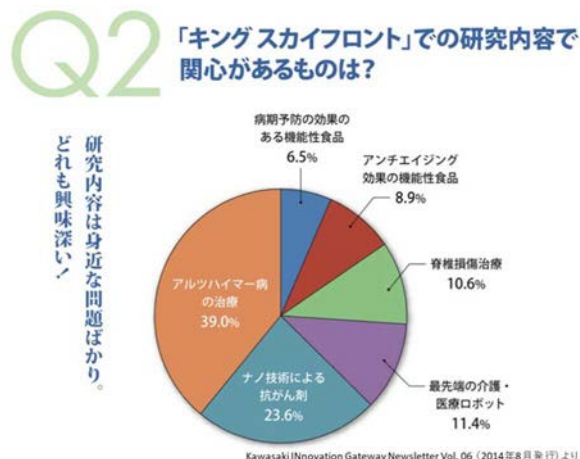


図 B.1.2-02 川崎市民アンケート

(c) 実験装置・機器等（それらを使用するためのノウハウや体制等を含む。総体としての意義・価値を説明）

・オープンイノベーションな環境

iCONM では、基礎研究から細胞・動物実験までを一気通貫で実施可能であり、そのための先端共通機器や共通機器利用システムが整備されている。統一された実験規制や安全規制は、本拠点が産学インキュベーションシステム機能を強化する際、誘致されたベンチャー企業が、iCONM に身一つで入居したその日から実験を始められるという大きな利点となっている。

(d) テストベッド・実証フィールド等（自治体等との連携によるフィールド等を含む）

・川崎市キングスカイフロントを拠点とした Network of Networks

川崎市キングスカイフロントには iCONM をはじめ、国立医薬品食品衛生研究所、ペプチドリーム、富士フイルム富山化学、実験動物中央研究所、メドトロニック、J&J、慶應義塾大学、東京工業大学等の多様な産学官連携ネットワークが存在し、この地域は世界からも注目される、異分野融合による最先端の研究開発や複合型のイノベーション推進機構へと成長してきた。最近では JSR 株式会社、サイバーダイン株式会社、株式会社島津製作所などもキングスカイフロントへ参入を果たした。キングスカイフロントの Network と他の Networks（東京日本橋、湘南 iPark、米国ボストン、ドイツ BioM 等）との連携を進めることにより、人材・資金・知識が循環できる環境が形成される。

(e) 特許・データの知財プール

・本拠点の新規特許出願数（図 A.5.1-04 参照）

iCONM が申請する新規特許出願件数は、フェーズ 2 では 2015 年度に 1 件、2016 年度に 6 件、2017 年度に 20 件、2018 年度に 6 件と年々増加傾向で、フェーズ 3 では 2019 年度に 15 件、2020 年度に 26 件であった。また、iCONM が申請する特許件数は、COINS 参画機関全体に対して多くの割合を占めている。

(f) その他

・ビジョンを共有できる運営構造と建物構造

本拠点ではスマートライフケア社会の実現というビジョンを掲げ、自律的なイノベーション・プラットフォームの構築を想定して iCONM を設立した。iCONM は、アカデミア・ベンチャー企業・大企業が同居しており、そのこと自体が産学連携を促進する場となっている。また、本拠点は大学とは異なり、ビジョンは他の機関から高い独立性を保持できる。対して、大学の中の一部

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

局であれば、大学の意向にビジョンが左右されうる。また、iCONM の建物構造もユニークな強みである。例えば、オフィスはオープンスペースで仕切りがなく、入居者間の所属や専門性に垣根はない。すべての人が互いにインターラクトできる環境である。もう一つの特徴は、各階にマグネットエリアと呼ばれる、コミュニケーションと連携を容易にする共有スペースである。ここでは、単にリラックス出来るだけでなく、全ての iCONM 入居者は自由に交流しディスカッションが出来る。これは、例えば、クラークセンターや QB3 といった米国の研究機関をベンチマークとして参考にしている。米国の機関でもこのような共有スペースは重宝されており、共同研究やイノベーションはこのような環境から始まると言われている。以上のユニークな特徴は、イノベーション・プラットフォームの構築に向けた強みとなっている。

・拠点内の英語公用化

本拠点内の外国人研究者の比率は、30%程度に達した（現在はコロナ禍で 20%台に減少）。羽田空港に近い強みを活かしてさらなる人材の流動化・国際化を進めるため、管理部門・研究推進機構を含む英語の公用語化を目指してきた。今後外国人比率の増加と英語教育に対する支援を継続・強化していくことで、グローバルな研究開発拠点としての地位を確立する。

・イノベーション・エコシステムの構築・強化

COI プロジェクトで培った研究開発支援（研究機器設備や実験室運営、施設管理などを含む）や社会実装支援（知財支援、広報支援、起業家支援）実績を基に、iCONM の一部施設をスタートアップインキュベーションへ利用していくことで、今まで構築してきたイノベーション・プラットフォームを次のステップへ発展させていく。京浜工業地帯に立地するキングスカイフロントというライフサイエンスクラスターは、バイオスタートアップが研究開発に集中し、また事業を展開するのに相応しい場である。そして、大学の枠にとらわれない参画が可能な iCONM は、多様なバイオテック関係者が集える場にもなり、今まで培ったダイバーシティが一層富んだ施設となる。また、空間的なエコシステムの拡張/充実のために必要なまちづくり等の川崎市との共創も本拠点の大きな強みであり、新たなエコシステム形成を切り開く。さらに、今後米国ボストンとの連携を強化し、iCONM と海外エコシステムを接続することで、iCONM が国内外を繋ぎ、ヒト・モノ・カネ・チエが循環するハブとして機能していく。

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

1.3 産学連携を効果的にするルール・運営方法の工夫

体内病院は、多くの基盤技術を融合させた先制医療システムであり、異業種・異分野との連携による多様性の確保が当然必要となる一方、体内病院のプロトタイプシステムの社会実装のような大きなプロジェクトの遂行においては、特定の企業等との戦略的パートナーシップの構築が重要になると考えられる。そのため iCONM は、その設立準備段階から「組織」対「組織」による本格的な産学連携を行うための体制や建物を設計してきた。これは、前項「1.2」に記載の通り、本拠点と iCONM のビジョン共有化が容易であると共に、iCONM の運営母体である川崎市産業振興財団のミッション（産業振興）と、iCONM での社会実装の推進とが同心円上にあり、相乗効果が期待できることが、運営母体が大学である他の COI 拠点と大きく異なる点である。また、川崎市産業振興財団は地方自治体系の組織であることから、大学よりも中立性を担保しやすいことも利点であり、iCONM や川崎市産業振興財団がハブとなって、川崎市や神奈川県企業、大学・研究機関、公的機関などとの広いネットワークを構築することが可能である。本拠点ではこれまでの産学連携に留まらず、最初から「産学官」連携によって更に迅速な社会実装の推進に貢献することが可能である（後述5）。iCONM は殿町国際戦略拠点 キングスカイフロントに立地しており、近隣には多くのライフサイエンス・環境分野における世界最高水準の研究機関が集結しており、オープンイノベーションによる「産学官」連携を実施し易い環境が整っている。

以上を最大限発揮して企業に産学連携のインセンティブを与えるため、本拠点では、以下に示すような様々な産学連携を効果的にするルール・運営方法の工夫をおこなっている。また以下は iCONM の自立化に向けた要素としても重要である。

1. 迅速な意思決定

PL、RL の強いリーダーシップの下で体内病院実現のビジョンの共有とガバナンスに基づく素早い意思決定が可能となっており、判断の遅延による機会損失を極力抑える体制になっている。

2. 産学連携を推進させる設備

前項の通り、iCONM を産学連携プラットフォームとするためのオープンイノベーション環境や実験装置・機器等を導入済みであり、設立時から高度なセキュリティシステムも導入している。大学等では競合企業が同一施設内で研究することはセキュリティの面からハードルが高いが、iCONM では競合会社が共存することも可能であり、実際に複数の企業などが同居している。これらの競合企業間で産学連携や情報交換することで当該技術が深耕することが期待できる。マグネットエリアを始め、施設内には入居研究者同士が「ぶつかり合える」しくみが産学連携の促進を期待できる。

3. 契約規程類の制定

本拠点の参画機関で包括的な秘密保持契約を締結した経験を踏まえ、いちいち個別な秘密保持契約を結ばなくてもデータの開示や交渉ができる仕組みを構築した。また「安全・衛生管理」、「動物実験」、「知的財産」、「コンプライアンス」などに関する各種規定類の整備を行ってきた。

4. 知財創出の加速

上記3の「知的財産」について。「組織」対「組織」の本格的な産学連携の構築のためには、iCONM が相応の知財の創出能力を持ち、その蓄積があることが必須である。そこで iCONM は、体内病院に向けた研究を進める Inter-University な「ラボ」を持っており、若手を中心に国内外から集まってきた研究者が切磋琢磨している。彼らの研究推進と知財創出を促進するための仕組みを、本拠点の研究推進機構が中心となり iCONM への実装が完了している。更に COI 終了後の iCONM 自立化へは、継続的イノベーション創出のための機能を充実させることが重要であるため、2018 年に iCONM 管理部の組織改定を行い、プロジェクト企画、契約・知財、実験室管理等を所管する「イノベーション支援グループ」を新設した。

5. キングスカイフロントの地の利を活用

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

キングスカイフロントには、レギュラトリーサイエンスの規制機関である国立医薬品食品衛生研究所があり、本拠点では早い段階から同所との関係構築を進めている。企業等は本拠点への参画や iCONM と連携することによって、iCONM も含めた「産学官」の連携を容易に構築することが可能である。既に本拠点のサブテーマ 6 が中心となり、日本製薬工業協会や PMDA を加えた枠組みで「ナノミセルを用いた核酸医薬の安全性評価の考え方」のガイドラインやリフレクションペーパー等を作成した実績がある。

6. 企業経営層や専門家の視点を活用

本拠点ではアドバイザリーボードとして医薬品や医療機器企業の経営層（旭化成株式会社 浅野 敏雄 常任相談役、日本医療機器テクノロジー協会 三澤 裕 専務理事）や医学・薬学分野の専門家（順天堂大学大学院医学研究科 入村達郎 特任教授）を迎えてきて、産学官連携を強力に進めていくため長期的視野に立った的確なアドバイスを得た。

7. 地域コミュニティとの関係強化

iCONM の運営母体は地方自治体系組織であるため、体内病院やナノマシン、iCONM 等に対する地域住民の理解（パブリック・アクセプタンス）形成は特に重要である。これまでキングスカイフロントネットワーク協議会や殿町三丁目協議会等の会合への継続的な出席や iCONM への見学の招待、RL をはじめ研究者による講演や交流等の地道な活動を行っており、良好な関係構築ができています。更により広域かつ幅広い層の住民へのアプローチとしては、毎年 8 月に開催する親子向けサイエンス体験イベント「キングスカイフロント夏の科学イベント」に参画して、iCONM の若手研究者が（日本人・外国人の区別なく）イベントを企画運営し、積極的な地域との交流を図っている（2020 年と 2021 年はコロナ禍で中止、代わりに Web クイズイベントを実施）。

8. ステークホルダーとの関係強化

論文掲載時の積極的なプレスリリースや記者説明会を通して国内外メディアとの関係強化に努めた。その結果、毎年 200 件以上の報道成果を得ることができ、それが産業界への情報発信として効果的に働いた。また、これらを補完する COINS セミナーやシンポジウムは、研究者やライセンシング担当者のみならず市民に対しても iCONM の研究実態を紹介する機会となり、一般紙や TV メディアによる報道を経てパブリックアクセプタンスの醸成にも繋がった。コロナ禍により主流となったオンラインコミュニケーションは、より多くの市民を集めることが可能となり、医療・科学リテラシーを高める目的で市民公開講座も開催した。

9. ダイバーシティマネジメント

異なる専門性と国内外から集結した企業・大学の研究者からなる COINS の組織はダイバーシティが非常に高く、中核機関 iCONM における外国人研究者の比率は約 30% である。その多様性をうまく融合してイノベーションに転換するためにリトリート合宿（現在コロナ禍により、オンラインワークショップで代用）や全体会議の他、外国人研究者によるトークイベントの開催や、イベント企画の際のインクルージョンの促進など、戦略的にインナーコミュニケーションの企画を策定・実践した。

10. 外部企業とのピッチイベント

若手研究者が期待する企業との接触と企業が期待する「予期せぬ出会いからのオープンイノベーション」を交差させるイベントなどを開催。コロナの時期にリアル／バーチャル併用で開催して相互の関係を構築しておくことで、リアルな対面が可能となった際に、殿町という「歩いて相談しに行けるクラスター」の価値は高くなり、産学連携を促進することが可能になる。

11. コミュニケーション戦略

インキュベーション事業を成功させるためには、多くの良質なスタートアップをリクルートし、ファンドレイジングできる企業に成長させる必要がある。iCONM の研究環境は、バイオテック、ヘルステックを営むスタートアップには大変魅力的であり、また現在進めている BioLabs との連携が更なる魅力を高める。川崎市は、ある程度成長したスタートアップの受け皿となるグラジュエーションスペースの開発も進めており、これらの強みを前面に押し出したコミュニケー

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

ション戦略を展開する。各種ステークホルダーとの連携は、前述の通りであるが、中でも大手企業との連携は様々なリソース支援を受けるためにも不可欠であり、時とともに変わる企業ニーズに敏感となるとともに、こちらからのタイムリーな情報発信を定期的に行う計画である。

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

1.4 自立的なプラットフォームの構想・設計・稼働の状況

[全体構想]

本拠点のビジョンである 2045 年の体内病院実現のためには、iCONM はリソースが循環する仕組みを盤石にすることが求められる。そのためにはイノベーションを継続的に創出する仕組み（イノベーション創出の好循環：イノベーション・エコシステム）が必要であり、その構築には革新的技術と人材を導入し社会へ輩出し続ける礎であるプラットフォームが必須となる（図 B. 1. 3-01. イノベーション・プラットフォームの構築に関する全体構想）。また、公的資金の獲得の多寡による研究活動や社会実装への影響を最小限にする財政基盤の確立に取り組み、公的資金のみに頼らない事業開発を検討している。イノベーション・エコシステムの構築は、iCONM のみならず、iCONM が立地するキングスカイフロントを巻き込み、自治体である川崎市や、2020 年 4 月に市の委託を受けた川崎市産業振興財団が発足させた殿町キングスカイフロントクラスター事業部と共に一体となって共創していくことが必要である。

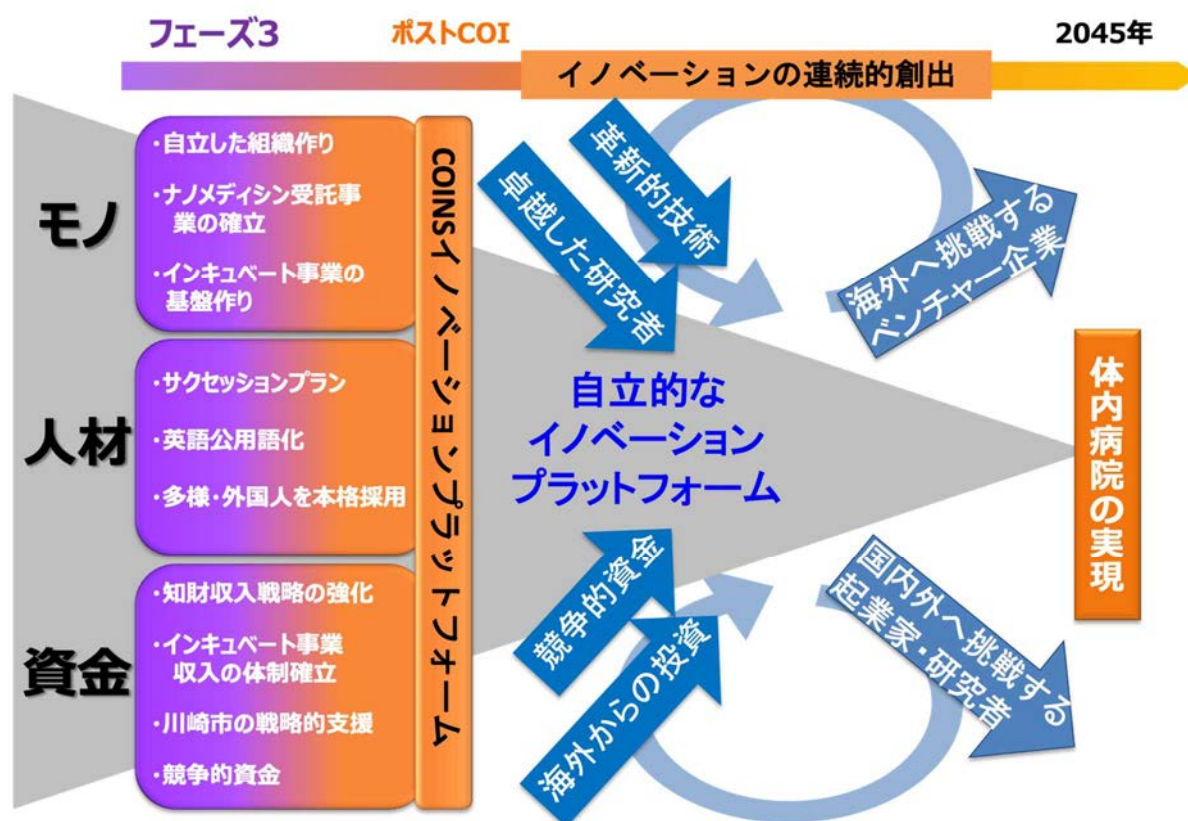


図 B. 1. 3-01. イノベーション・プラットフォームの構築に関する全体構想

[設計]

当初の計画通り、本拠点では 2045 年の体内病院構想の実現を目指し、将来に向けた諸課題へ取り組むために COI 終了後を見据えた「ポスト COI 準備室」を設置した。その主たる目的は、自律的なイノベーション・プラットフォームの構築であり、そのために①多様性に富んだ人材と技術を外部からも招致/育成し、社会実装に結びつく一連の流れを形成すること、②公的資金や民間資金を通じて、体内病院を実現するための研究基盤体制を構築することの 2 点からエコシステムの構築を目指す。具体的な取り組みとして、本拠点ではスタートアップを中心とした迅速な研究開発と市場ニーズによりマッチした社会実装を実現させていくために、スタートアップを集積させ・支援する事業（スタートアップインキュベーション事業）を軸とし、上記 2 点へアプローチしていく。本事業は、9 年間の COI プロジェクトで培ってきたノウハウである、COINS 研究推進機構による社会実装のための初期支援（知財戦略支援、広報戦略支援、事業化マッチング支援等）や社会実装グループ（サブテーマ 6）の支援により、アキュルナ株式会社（現ナノキャリア株式会社）、株式会社ブレイゾン・セラピューティクス、株式会社イクストリーム、株式会社イ

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

クスフロー、ソニア・セラピューティクス株式会社、株式会社 PrimRNA、Red Arrow

Therapeutics 株式会社、B-MED 株式会社、Crafton Biotechnology 株式会社といった 9 社の創業を成し遂げた。さらに、事業開始から世界水準まで飛躍的に加速させるために、海外で成功しているグローバルトップインキュベーターとの連携を進め、その戦略的連携の第一段階として 2020 年 7 月に協力覚書（MOC）を締結した。第二段階として、加速予算を活用して事業連携を視野に入れた研究環境調査を開始し、iCONM インキュベーションの客観的価値の評価、川崎市殿町におけるイノベーション・エコシステムの形成と、iCONM インキュベーションへの市場調査、現 iCONM/川崎市殿町のイノベーション・エコシステムがもつ課題に関する調査を行ってきた。今後、COI が満了する 2022 年春にインキュベーション事業を本格的にスタートさせる。この事業を礎とし、川崎市および産業振興財団と共に本格的なエコシステムの設立を目指し、自立的なイノベーション・プラットフォームを構築していく。イノベーション・エコシステムを構築するためにポスト COI 準備室が 2022 年春を目標にスタートアップインキュベーション事業の開始を準備している。その準備段階として、今年度の活動内容を図 B. 1. 3-02 に示す。特に今年度は、スタートアップインキュベーション事業を開始するための拠点内の組織体制作りに関して議論が進み、BioLabs との研究環境調査・市場調査が完了、iCONM 内での設備体制などが進展した。

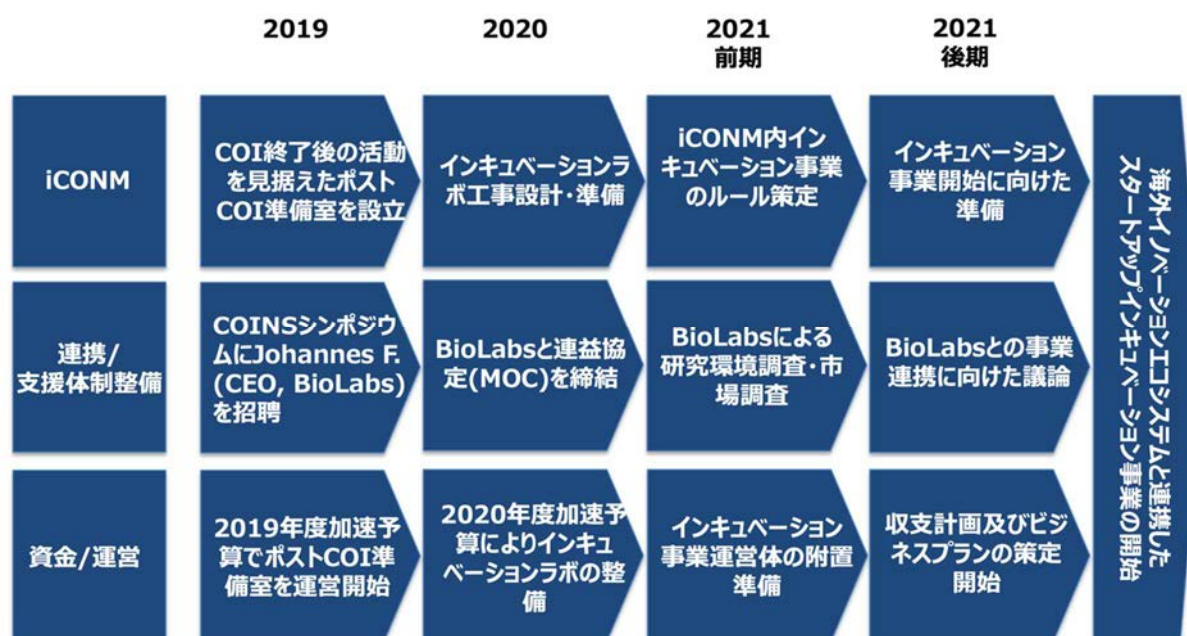


図 B. 1. 3-02. インキュベーション事業開始に向けた 2021 年度までの活動内容

また、国内に数あるインキュベーション施設にはない世界トップクラスのインキュベーションを iCONM で実現するために、COINS/iCONM の実績・経験を十分に活かす。例えば、(1) COINS 研究推進機構による社会実装のための初期支援（知財戦略支援、広報戦略支援、事業化マッチング支援等）（図 B. 1. 3-03. プラットフォーム）や、サブテーマ 6（社会実装グループ）の支援による創業支援実績は大きな評価を得ており、この組織と経験を基に参画スタートアップを支援する。さらに、iCONM の中で既に成長を遂げてきたブレイゾン・セラピューティクスやアキュルナ（現ナノキャリア）等の成功例によって、参画スタートアップは経営や事業展開のノウハウを吸収しながら自身の事業を展開できる。(1) iCONM/COINS での研究実績（論文数 488 報、うち Top10%被引用論文割合 15%、特許出願件数 225 件、うち国際出願件数 62 件など）は、世界レベルでの極めて高い研究開発力を示しており、スタートアップが自らの研究開発を支援・加速させるためにも大きな魅力となる。(2) また、iCONM のファシリティは、参画スタートアップが身一つで入居できる一方で、入居日から可能な限り早く研究開発を開始できるように制度の改善は必要となる。iCONM では機械加工・化学合成・生化学・動物実験を一気通貫で解決可能であり、その研究機器は大学と伍する一流クラスである。特にナノメディシン分野の研究はワンストップで解決できる設備・専門家を抱える。信頼性保証体制も整備し、実験機器・安全管理体制・実験室運営委員会も完備

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

されている。その他、実験の講習トレーニング等も iCONM のアンダーワンルーフで管理されており、COI プロジェクトを通して、研究遂行体制は盤石となってきた。さらに、(3) 海外エコシステムと連携することで、グローバルスタンダードなスタートアップを成長させ、日本発のスタートアップが国外へ挑戦できるように、また、国外から投資を招くことを可能にさせるチャネルの形成を準備している。本拠点では外国人研究者も多く活躍し、管理部門・研究推進機構を含む 2022 年度英語公用語化に向けた活動も最終フェーズとなり、国際的なインキュベーション拠点としての環境整備も醸成しつつある。(4) スタートアップ支援プログラムの充実: VC やアクセラレーションプログラムによる事業支援を計画しており、人材マッチング、ネットワーキングサービス、大学から独立した知財移転相談・支援も行う予定である。iCONM の中でビジネス（ピッチ）コンテストを開くことで、資金調達も一つ屋根の下で可能となる等、参画スタートアップが利益を得られるような設計を考案している。以上の内容を基に、2022 年春を目処にインキュベーション事業を開始し、体内病院研究開発を加速させるためのエコシステム環境基盤を構築する。



図 B.1.3-03. COINS 研究推進機構が整備してきた社会実装支援のためのプラットフォーム (<https://coins.kawasaki-net.ne.jp/about2021/>)

(1) ナノ医療イノベーションセンター

体制・組織の名称	ナノ医療イノベーションセンター
体制・組織の位置付け・種別	本部部門
体制・組織の長となる者の職位	理事相当
運営資金（財源）	総額規模（2018 年現在） 7.6 億円 （民間資金 20%、外部資金 60%、川崎市補助 20%） ↓ 総額規模（2025 年予定） 10 億円 （民間資金 60%、外部資金 30%、川崎市補助 10%）
概要	ナノ医療イノベーションセンター（iCONM）は、スマートライフケア社会の実現を目指した、既存の大学にはない産学連携研究機関である。フェーズ3では、iCONM の自立的なイノベーション・プラットフォーム構築のために、産学インキュベーション循環機能を作る。ここでは大学に伏在するシーズ技術の産業化支援やベンチャー企業の R&D 支援を行い、このベンチャービジネスの創出と輩出を継続的に循環させることで、iCONM の自立的な運営により、体内病院の実現を目指す。

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

(2) ポスト COI 準備室

体制・組織の名称	ポスト COI 準備室
体制・組織の位置付け・種別	産業振興財団内組織として位置づけ、COINS の活動の一環として COI 終了後を見据えた活動へ取り組む
体制・組織の長となる者の職位	室長
運営資金（財源）	総額規模 12,000 万円（民間資金 5%、外部競争的資金 95%）：2020 年度（9,000 万円：インキュベーション実験室工事費、調査費、労務費）、2021 年度（3,000 万円：インキュベーション事業設備費用、調査費、労務費）
概要	2019 年 4 月に COI プログラム終了後も活動を継続するための課題を検討する目的で設置した。その役割は、体内病院構想の実現のための社会実装を継続的に加速させることにある。研究推進機構とサブテーマ 6 が迅速な社会実装とイノベーション・エコシステムの構築を目的に設立した。COI プロジェクト終了時に、シームレスにインキュベーション事業を開始するための準備に現在取り組んでいる。

(3) インキュベーション事業推進室

体制・組織の名称	インキュベーション事業推進室
体制・組織の位置付け・種別	川崎市産業振興財団内組織として位置付け、インキュベーション事業の運営や海外エコシステムとの連携を行う。
体制・組織の長となる者の職位	室長（仮）
運営資金（財源）	総額規模 14,000 万円（2022 年度：川崎市産業振興財団からの資金 60%、川崎市からの支援金 40%）（2021 年 10 月時点での想定）、内訳：インキュベーション事業運営費、事業設備費用；2023 年度以降も計画中
概要	2022 年春にインキュベーション事業を運営する事業部として発足予定。その役割は、iCONM 内でのインキュベーション事業の立ち上げや運営、海外エコシステムとの連携とし、将来的には川崎市殿町クラスター全体での展開を視野に入れ、クラスターエリア全体のエコシステム構築へ貢献していく。COI プロジェクト終了時に、シームレスにインキュベーション事業を開始するための準備に現在取り組んでいる。

(4) 産学官連携推進のための取組み実績

①パートナーシップの設計

SNS の活用	HP, Twitter, Facebook によるタイムリーな情報発信
公開イベントの開催	COINS セミナー： 通算 62 回開催 COINS シンポジウム： 通算 8 回開催 iCONM 市民公開講座： 通算 3 回開催
iCONM/COINS 見学・視察	合計 14,214 名（1,045 件）： 2015 年度…1,800 名、2016 年度…2,800 名、2017 年度…2,100 名、2018 年度…2,289 名、2019 年度…1,410 名、2020 年度…1,731 名、2021 年度…2,084 名 *オンライン含む
報道実績（新聞、雑誌、TV、Web 他）	合計 1,346 件
COINS 内部イベントの開催（全体会議・	合計 2,016 名（24 件）

B イノベーションが連続的に創出される自立的なプラットフォーム構築に向けた活動実績

1 自立的なイノベーション・プラットフォームの構築について

ワークショップ)	
----------	--

②人的資源

人材の多様性	国内外からの幅広い研修生や留学生の積極的受入れ
アントレプレナー育成	リトリート： 通算 6 回（2019 年度まで） オンラインワークショップ： 通算 2 回（2020, 2021 年度）

④ その他

本報告書に記載した一連の拠点活動が高く評価され、第 3 回日本オープンイノベーション大賞「選考委員会特別賞」を受賞した（2021 年 2 月）。受賞のポイントとして、大学、企業、研究機関、自治体等の産学官連携により、スマートライフケア社会への変革の実現に向けた研究を実施、「世界で最もイノベティブな拠点」を目指し、自立的なイノベーション・プラットフォームの形成を図っている点が評価された。また、第 11 回地域産業支援プログラム表彰事業（イノベーションネットアワード 2022）の「経済産業大臣賞」の受賞が決定した（2022 年 6 月予定）。この賞は、地域の資源や特性を活かした新事業・新産業創出につながる先導的かつ具体的な成果を生み出している取組のうち、最も優秀な取組として表彰されるもので、9 つの拠点発ベンチャーを創設した実績等が高く評価された。

2.1 次代を担う若手等の多様な人材の育成・活躍促進の状況

1. コミュニケーションの強化

COINS の組織は、大学、企業の集合体であり、一律の人事制度を策定することは難しい。しかし、その反面、多様性の極めて高い組織であり、専門性やカルチャーの違いで生じるコンフリクトがイノベーションの源泉となる。若手人材にとって、企業研究者や企業のマネジメント経験者との意見交換や、知財戦略、広報戦略などを一緒に策定・実践することは大学ではできない経験であり、COINS 研究推進機構が企画するインナーコミュニケーションイベントでは、自分と異なるカルチャーをリスペクトし、それを自身のスキルに融合させる教育を実施してきた。また、日本科学未来館などの外部組織、ステークホルダーや市民との交流も積極的に行い、社会ニーズをしっかりと意識した研究活動に繋がるマインドセットに取り組んだ。クラウドファンディングにもチャレンジする機会を設けており、資金提供をしてくれる方々の声、特に患者さんの声に耳を傾けることで、研究に対するモチベーションの向上に繋がられた。

研究者（特に外国人研究者）にとって、福利厚生や庶務を行う事務スタッフとのコミュニケーションは重要で、言語やカルチャーの壁を取り除くことを目的とした交流イベントを実施した。管理部門、研究推進機構にとっても英語でのコミュニケーションや研究内容の理解に繋がる機会が人材育成に結びついたと考えられる。

2. iCONM の自立化に向けて

先述の通り、COINS では各種戦略に沿ってコミュニケーションの強化を推進してきた。一方、本拠点が目指す 2045 年の体内病院実現に向けて、中核拠点である iCONM の自立化は必要条件であり、拠点構想の時点でそれを見据えた育成を実施している。以下の項目に従い、その実績と今後の計画について記す。

(1) マネジメント人材及び今後の自立的なプラットフォームの担い手人材の育成・活躍の状況・方針

COINS 参画機関や iCONM 入居機関と iCONM のビジョン・ミッションを共有できていることが、本拠点の最大の強みであり、それについては iCONM の経営戦略の中心を PL/RL が兼務していることが大きい。一方、リーダーの交代による継続性の課題を克服するためのサクセッション・プラン（後継者育成計画）の立案と実行が必須であり、本拠点の人材配置や育成はそれに基づいて行われてきた。代表的な事例として、若手研究者の主体性を促し、将来的に自立した研究室を運営するための実践の場として有望な 30～40 代の若手研究者を積極的にサブテマリーダーへ起用したことが挙げられる。

サブテマリーダーは、参画する企業、研究機関との幅広い共同研究を通して、研究を円滑に推進していくための研究計画の立案、工程表の作成、各工程に必要なリソースの確保と割り振り、進捗管理及び達成した成果の分析など、リーダーとして必要なスキルを身につけられるよう努めた。また、このようなプロジェクトマネジメントの手法を身につけることができているかについてのモニタリングは、全体会議、研究推進委員会や適宜開催するワーキンググループを通して行った。サブテマリーダーは iCONM にもラボを持ち、本拠点のビジョン・ミッションに精通した研究開発・社会実装の推進の中心として PL/RL の後継者候補の筆頭である。

(2) 外国人・女性など、誰もが活躍できる組織

イノベーションの実践において人材の多様性は大きな要因である。図 B.2.1-01 に示す通り、iCONM は設立時より多様性の高い組織を維持している女性比率では全国平均である 25.8% (2020/8/17 帝国データバンク「女性登用に対する企業の意識調査 (2020 年)」) を上回り、研究従事者の男女比率においても全国平均である 16.6% (2020/7 内閣府「男女共同参画白書 令和 2 年版」) を上回る。外国人比率をみても、就業者全体に占める割合である 2.2% (2019/9 内閣府政策統括官「政策課題分析シリーズ 18 企業の外国人雇用に関する分析—取組と課題について—」) を優に超える。今後 iCONM の自立化に向けて人材の更なる採用と共に、イノベーション創出への寄与を判断基準とした人事評価制度の骨子を創り、最適な人員配置の考え方を整理する予定である。

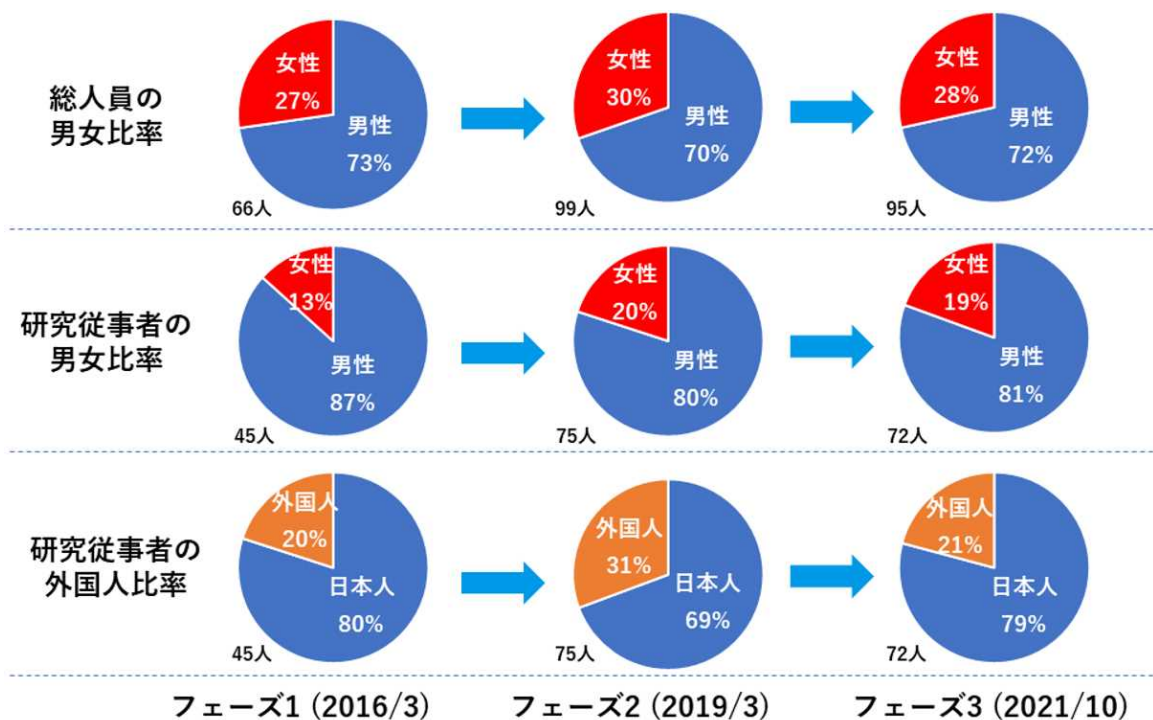


図 B.2.1-01. iCONM の多様性

(3) 若手研究者の活躍

(1) で述べた担い手人材の育成・活躍の状況・方針にも繋がるが、iCONM/COINS では若手研究者の活躍を積極的に推奨、サポートしてきた。具体的には、iCONM をハブとして、参画機関の若手研究者が連携することで拠点内共同研究が推進されてきたことや、外部講師を招いた COINS セミナーや合宿型研修会であるリトリートを通じて、COINS のビジョンを共有し、イノベーション推進のマインドを育成するとともに、若手研究者同士のネットワークを形成する機会を提供してきたことが挙げられる。2018 年 11 月 30 日～12 月 1 日にかけて当拠点が主催となって開催した「C0I リトリート in 川崎」(JST 共催) では、12 大学、9 企業、2 研究機関、4 行政機関から 35 名が参加し、研究発表や共同研究推進に向けたワークショップを行い、他拠点とのネットワークを形成する機会となり、若手連携ファンド獲得につながった。

また COINS では研究開発だけではなく、起業家精神、ビジョン主導型の研究開発から社会実装までを指向する社会経済的価値創造に貢献するためのマインドの醸成を図ってきた。研究開発・社会実装の更なる加速のため、社会経済的価値創造に貢献する人材やアントレプレナーシップ人材育成のための場づくりを行うとともに、研究推進機構としては若手研究者の自主性を全力でサポートできる体制を整えた。

若手研究者の資金獲得としては、クラウドファンディングの支援機会を提供した他、C0I 若手連携研究ファンドにも積極的に応募し、若手研究者が研究者として、またリーダーとしても必要なスキルを身につけられるよう努めた。以下に、これまでに採択された C0I 若手連携研究ファンドの一覧と概要を述べる。

■C0I 若手連携研究ファンド一覧

平成 30 年度 C0I 若手連携研究ファンド 2 件、若手デジタル FS 1 件	
H30W06	肌の保湿とハリを取り戻す美容液とその効果を実感できるセンサシステム
研究課題 1	細胞周囲の微小環境を再構築して細胞の活性を向上させる生体材料の開発
課題代表者	干場 隆志 (山形大学 有機材料システム研究推進本部 プロジェクト教員 (准教授))
研究課題 2	肌表面の微小環境を認識して健全な常在菌フローラを育成する機能性高分子の開発

課題代表者 武元 宏泰 (東京工業大学科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 助教)
 研究課題3 肌常在菌フローラの分布を見える化するバイオセンサの開発
 課題代表者 田畑 美幸 (東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 助教)
 連携拠点 V3「フロンティア有機システムイノベーション拠点」
 V1「スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点」

H30W17 膀胱がんのような多発性・びまん性の表層がんを超低侵襲的に治療する極微小光学的システムの創製
 研究課題1 生体物質で活性化されるマイクロ電池を利用した極微小多機能型光源の開発
 課題代表者 Stauss Sven (東北大学 多元物質科学研究所 准教授)
 研究課題2 多発性がんを標的とした光応答性ナノマシンの開発
 課題代表者 野本 貴大 (東京工業大学 科学技術創成研究院 助教)
 連携拠点 V1「さりげないセンシングと日常人間ドックで実現する理想自己と家族の絆が導くモチベーション向上社会創生拠点」
 V1「スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点」

H30WD51 Society 5.0時代の研究組織マネジメントに向けた調査研究
 研究課題1 Society 5.0時代の研究組織マネジメントに向けた調査研究
 課題代表者 加藤 尚吾 (東京工業大学 環境・社会理工学院 博士後期課程)
 連携拠点 V1「スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点」

平成31年度	COI 若手連携研究ファンド 3件
--------	-------------------

H31W01 細胞プリントによる組織構築を目指した細胞の固定結合法の開発
 研究課題1 細胞の固定結合のための細胞膜修飾法の開発
 課題代表者 樋口 ゆり子 (京都大学大学院 薬学研究科 准教授)
 研究課題2 細胞の固定結合のためのポリマーの開発
 課題代表者 武元 宏泰 (東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 助教)
 連携拠点 V1『活力ある生涯のためのLast 5X イノベーション拠点』
 V1『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』

H31W04 新たな大学発イノベーション創出プラットフォームの構築及び組織デザインの検証
 研究課題1 イノベーション創出を最大化する研究共創システムの設計
 課題代表者 川谷 健一 (弘前大学 COI 研究推進機構 URA)
 研究課題2 研究―事業化ギャップの解消のための知識・組織・人材を紡ぐ COI アクセラレータ
 課題代表者 董 芸 (名古屋大学 学術研究・産学官連携推進本部 URA)
 研究課題3 産学官連携による持続的なイノベーション創出プラットフォームの組織デザイン
 課題代表者 森下 裕介 (東京大学フotonサイエンス研究機構 特任研究員)
 連携拠点 V3『人がつながる“移動”イノベーション拠点』
 V3『コヒーレントフoton技術によるイノベーション拠点』
 V3『世界の豊かな生活環境と地球規模の持続可能性に貢献するアクア・イノ』

ベーション拠点』

V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』

V1 『真の社会イノベーションを実現する革新的「健やか力」創造拠点』

H31W16

肌の保湿とハリを取り戻す美容液とその効果を実感できるセンサシステム

研究課題 1 肌常在菌フローラを見える化するバイオセンサのシステム化

課題代表者 田畑 美幸 (東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 助教)

研究課題 2 表皮細胞の活性を向上させる細胞周囲の微小環境を再構築した生体材料の開発

課題代表者 干場 隆志 (東京都立産業技術研究センター 開発第 2 部 バイオ応用技術グループ 研究員)

研究課題 3 健全な常在菌フローラを育成するマイクロ環境応答性機能性高分子の開発

課題代表者 武元 宏泰 (東京工業大学科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 助教)

連携拠点 V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』

V3 『フロンティア有機システムイノベーション拠点』

令和 2 年度

COI 若手連携研究ファンド 4 件

R02W01

3D 組織構築を目指した細胞の結合固定による多層培養法の確立

研究課題 1 細胞の結合固定による細胞の多層化に向けた培養法の確立

課題代表者 樋口 ゆり子 (京都大学 大学院薬学研究科 准教授)

研究課題 2 細胞の結合固定および多層化のための機能性ポリマーの開発

課題代表者 武元 宏泰 (東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 助教)

連携拠点 V1 『活力ある生涯のための Last 5X イノベーション拠点』

V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』

R02W06

日帰りでの社会復帰が可能な網膜剥離治療を目指した親水性眼内充填材の開発と手術応用に向けた基盤研究

研究課題 1 粘弾性の制御を目指した動的結合点を有する高分子の設計および合成

課題代表者 内藤 瑞 (東京大学大学院医学系研究科 特任助教)

研究課題 2 動的ネットワークの物性評価と分子論的理解

課題代表者 片島 拓弥 (東京大学大学院 工学系研究科 特任助教)

研究課題 3 親水性タンポナーデの臨床応用に向けた ex vivo での物性評価系の確立

課題代表者 小田 悠加 (東京大学大学院 工学系研究科 特任助教)

研究課題 4 親水性眼内タンポナーデを用いた網膜剥離治療の有効性・安全性の検討および治療理論の構築

課題代表者 星 崇仁 (筑波大学 医学医療系 講師)

連携拠点 V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』

V1 『自分で守る健康社会拠点』

R02W07

免疫チェックポイント阻害療法の奏効率向上を目指した自然免疫収束機構の解明と治療実証に向けた基盤研究

研究課題 1 抗原提示細胞への STING 制御因子の送達手法の開発

課題代表者 内藤 瑞 (東京大学医学系研究科 特任助教)

研究課題 2 自然免疫応答分子 STING の活性化収束に関わる遺伝子の同定

課題代表者 向井 康治朗 (東北大学 大学院生命科学研究科 助教)
 連携拠点 V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』
 V1 『さりげないセンシングと日常人間ドックで実現する自助と共助の社会創生拠点』

R02W09 非接触型通信技術とバイオナノデバイスの融合を基盤とした革新的ワイヤレスサージェリー技術の開発

研究課題 1 ナノシート型非接触通信デバイスを駆使したワイヤレスサージェリー技術の実証と最適化

課題代表者 野本 貴大 (東京工業大学 科学技術創成研究院 助教)
 研究課題 2 独創的バイオ医薬品構築技術を駆使したバイオナノデバイスの創製
 課題代表者 門之園 哲哉 (東京工業大学 生命理工学院 テニユアトラック助教)
 研究課題 3 ワイヤレスサージェリーに対する細胞応答性を解析するシミュレーション技術の開発

課題代表者 小川 恵美悠 (北里大学 医療衛生学部 講師)
 連携拠点 V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』
 V1 『さりげないセンシングと日常人間ドックで実現する自助と共助の社会創生拠点』

令和3年度	C0I 若手連携研究ファンド 5 件
-------	--------------------

R03W04 自然免疫機構の制御による免疫チェックポイント阻害療法の奏効率向上を目指した基盤研究

研究課題 1 抗原提示細胞への STING 制御因子の送達手法の開発
 課題代表者 内藤 瑞 (東京大学 大学院医学系研究科 特任助教)
 研究課題 2 自然免疫応答分子 STING の活性化収束に関わる遺伝子の同定
 課題代表者 向井 康治朗 (東北大学 大学院生命科学研究科 助教)
 連携拠点 V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』
 V1 『さりげないセンシングと日常人間ドックで実現する自助と共助の社会創生拠点』

R03W05 新規親水性眼内充填材による日帰り網膜剥離手術への応用と病態理解に基づく予防に向けた学際的基盤研究

研究課題 1 粘弾性体の物性制御を目指した高分子の設計および大量合成法の確立
 課題代表者 内藤 瑞 (東京大学医学系研究科 特任助教)
 研究課題 2 動的ネットワークのダイナミクスの精密解析
 課題代表者 片島 拓弥 (東京大学大学院 工学系研究科 特任助教)
 研究課題 3 親水性タンポナーデの ex vivo での機能評価系の確立
 課題代表者 小田 悠加 (東京大学大学院 情報理工学系研究科 特任助教)
 研究課題 4 新規親水性眼内タンポナーデを用いた網膜剥離治療の有効性・安全性の検討および治療理論の構築
 課題代表者 星 崇仁 (筑波大学 医学医療系 講師)
 連携拠点 V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』
 V1 『自分で守る健康社会拠点』

R03W06	咳飛沫の効率的な捕集による簡易ウィルス核酸検出フィルムの開発
研究課題 1	微小液滴中ウィルス核酸検出技術の開発
課題代表者	田畑 美幸 (東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 助教)
研究課題 2	咳飛沫を効率的に捕集するフィルムの開発
課題代表者	甲斐 洋行 (東北大学 材料科学高等研究所 助教)
連携拠点	V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』 V1 『さりげないセンシングと日常人間ドックで実現する自助と共助の社会創生拠点』
R03W07	医療研究、医療現場での汎用的技術としての細胞及びウイルスの固相培養系の開発
研究課題 1	細胞培養効果向上を志向した培地ゲルの組成制御
課題代表者	大澤 重仁 (東京理科大学 理学部第一部 助教)
研究課題 2	培地ゲルの再生医療応用にむけたマテリアルズ・インフォマティクス解析
課題代表者	飯島 一智 (横浜国立大学 大学院工学研究院 准教授)
研究課題 3	培地ゲルを用いた B 型肝炎ウイルス (HBV) 固相培養系の確立
課題代表者	橋 香奈 (国立国際医療研究センター 肝炎免疫研究センター 肝疾患研究部 研究員、国立感染症研究所 免疫部 協力研究員)
連携拠点	V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』
R03W10	心不全による突然死リスクを減らす心筋再生サイトカインカクテル注射療法の開発
研究課題 1	心筋にサイトカインを送り込むドラッグデリバリーシステムの開発
課題代表者	持田 祐希 (川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター 主任研究員)
研究課題 2	骨格筋間質由来幹細胞から分泌されるサイトカイン同定と治療効果の検証
課題代表者	棗 寿喜 (東海大学 医学部 特任助教/順天堂大学 スポーツ健康科学部 非常勤助教)
連携拠点	V1 『スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点』 V1 『運動の生活カルチャー化により活力ある未来をつくるアクティブ・フォー・オール拠点』

■C0I 若手連携研究ファンド概要と成果

平成 30 年度	C0I 若手連携研究ファンド 2 件、若手デジタル FS 1 件

H30W06 肌の保湿とハリを取り戻す美容液とその効果を実感できるセンサシステム

●概要

加齢に伴い肌トラブルは増加し悩みが大きくなる。本研究課題では、『①皮膚細胞の活性上昇』、『②肌表面の常在菌バランスの調整』により肌トラブルでも特に保湿とハリを改善する研究を実施した。また、『③常在菌バランスを簡便に測定できるセンサの開発』行うことで結果の見える化を試みた。若手研究者が悩み出す問題について「自分ごと」として取り組める①～③の課題を通じ、肌の保湿とハリを取り戻し実感できる美容システムの開発し、女性が明るく、自信をもって元気に活躍できる社会の実現に貢献することを目指した。

●成果

H30年度は各課題ともに proof of concept を目標に開発を進めてきた。課題①では、脱細胞化マトリックスの作製を実施し、培養表皮細胞を用いた評価系を構築することに成功した。作製した脱細胞化マトリックスが細胞接着性、増殖性に悪影響を与えず、また若年者の表皮細胞の分化マーカー (IVL)、未分化マーカー (KRT) の発現に影響しないことを確認できた一方で、高齢者あるいは継代培養を繰り返した細胞についても同様の検討を行う必要がある。課題②は、機能性高分子の開発に重きを置き肌環境に応答する機能性高分子の開発を実施し、表皮常在菌を用いた評価系を構築することに成功した。実際の肌環境に即した条件にて機能性高分子の性能を評価し、得られた結果を高分子の分子設計へ適宜フィードバックすることで、化粧品素材に最適な化学構造を導出する。課題③では、細菌検出用バイオセンサの開発を中心に検討しその検出原理の検証を進めてきた。微細加工により細菌検出用バイオセンサを試作し、電気化学計測方式による検出を確認した。並列解析のための電極配置に改善の余地がある。

各課題において進捗に差がありまた proof of concept のための研究開発を一部残すが、開発の実施により効果的な方法の着想にも至った。以上より概ね予定通りに研究開発を実施できた。得られた研究成果は原著論文として1報発表し、1件の受賞があった。

H30W17 膀胱がんのような多発性・びまん性の表層がんを超低侵襲的に治療する極微小光学的システムの創製

●概要

本連携研究では、誰もが簡単に自分自身で早期がんを根治できる社会の実現を目指し、従来の外科手術、化学療法、放射線療法では治療することが困難な多発性・びまん性の表層がんを、光応答性ナノマシンと極微小光源により超低侵襲的に治療するシステムの創成を着想した。この目標を達成するために、生体内物質に反応して駆動するマイクロバッテリーを極微小光源の動力源として構築し、また、腫瘍に選択的に集積し取り込まれる高分子を基盤とした光応答性ナノマシンの開発を行った。

●成果

本研究期間内において、まず、生体内駆動バッテリーの組成最適化を行い、生体内環境（尿中）において従来よりも安定に高電圧を示すバッテリーの開発に成功した。一方、光応答性ナノマシンの開発においては、腫瘍細胞が過剰発現しているアミノ酸トランスポーターに選択的に結合することのできる高分子構造を見出した。マウス同所膀胱がんモデルにおいて、この高分子を膀胱内に局所投与すると、腫瘍に選択的に集積することが示唆された。また、この高分子に光増感剤を搭載し光応答性ナノマシンを構築して、従来の光源を用いてその光毒性を評価したところ、極めて優れた腫瘍細胞殺傷効果が得られた。以上のように、光応答性ナノマシンと極微小光源による超低侵襲的治療法の創出に資する研究成果が得られた。

H30WD51 Society 5.0 時代の研究組織マネジメントに向けた調査研究

●概要

内閣府は、これまでの情報社会（Society 4.0）では知識や情報が共有されず、分野横断的な連携が不十分であるという問題を指摘しており、異分野融合・異業種連携の必要性が強調されている。本研究では学術分野の融合・連携にフォーカスした、すなわち、Society 5.0 時代に適合した研究組織のマネジメント手法の開発を目的とする。若手研究者のキャリアパスにも焦点を当てつつ、経営学・心理学の理論に基づいた COI 拠点に対する参与観察と、近年発展が著しい計算社会科学の知見を援用することにより、マネジメントに利用可能なフレームワークを構築することを試みる。今回はその実現に向けたフィージビリティスタディを実行する。

●成果

本フィージビリティスタディにて文献調査やヒアリング調査の結果を実施し、具体的な分析プロセスを次の通り設定した。

① 所属研究者へのアンケート・ヒアリングにより拠点内のネットワークを作成する。

- ② 研究者のキャリアパスへの考え方やモチベーション等の心理的要因のデータをアンケートやヒアリングにより収集する
- ③ 計算社会科学の手法を援用しつつデータ分析を実施し、重要な要因やメカニズムを特定することにより、Society 5.0 時代の研究組織のマネジメントフレームワークを開発する
- この成果は本フィージビリティスタディ終了後、H31W04 の研究テーマおよび川崎 COI 拠点(サブテーマ 6)に概念的に引き継がれる形で研究が継続している。

平成 31 年度 COI 若手連携研究ファンド 3 件

H31W01 細胞プリントによる組織構築を目指した細胞の固定結合法の開発

●概要

官能基特異的に細胞を基盤に配置固定する方法の確立を目的とする。細胞膜に異なる 2 種類の官能基をコーティングし、それぞれの官能基と特異的に結合する官能基をカバーガラスにコーティングする。水溶液中でカバーガラスと細胞を反応させて固定する。

●成果

ディッシュ上に播種した細胞に対して、膜上に 2 種類それぞれ異なる官能基をコーティングできた。コーティングした細胞を acutase を用いて剥離した後も膜上に官能基が残っていることを確認した。カバーガラスに対して、異なる 2 種類の官能基をそれぞれ異なる密度でコーティングできた。異なる 2 種類の官能基をそれぞれコーティングしたカバーガラスを 1 つのウェルに入れて、それぞれに対応する官能基のいずれかをコーティングした細胞の混合液を添加したところ、それぞれの官能基の組合せに対して選択的に細胞が結合した。以上、反応性官能基特異的に細胞を配置固定できた。

H31W04 新たな大学発イノベーション創出プラットフォームの構築及び組織デザインの検証

●概要

本連携研究では、大学や研究開発機関の持つ研究シーズの社会実装（とりわけベンチャーによる事業化）を促進する取組を拡大・発展し、科学研究成果の社会実装を通じたイノベーション創出を行う「大学発イノベーション創出プラットフォーム」の実現を目指す。具体的には下記の 3 点の研究課題が存在し、川崎 COI 拠点からの参加者は研究課題 1 に取り組んだ。

- 研究課題 1 (H31W04-1)：イノベーション創出を最大化する研究共創システムの設計
- 研究課題 2 (H31W04-2)：研究-事業化ギャップの解消のための知識・組織・人材を絆ぐ COI アクセラレータ
- 研究課題 3 (H31W04-3)：産学官連携による持続的なイノベーション創出プラットフォームの組織デザイン

●成果

川崎 COI 拠点からの参加者が取り組んだ研究課題 1 の成果は下記の通りである。

- 2019 年 9 月 19 日（木）・20 日（金）に、東京の日本科学未来館で「第 2 回 COI 学会」を開催し、開催後のアンケートで参加者から高い満足度を得ることができた。
- 研究者が行う多様な連携の度合いとモチベーションの関係について、学術的な成果を著名な国際誌である Sustainability 誌に投稿中 (Shogo Katoh, Rick (H.L.) Aalbers, Shintaro Sengoku, “Effects and Interactions of Researcher’s Motivation and Personality in Promoting Interdisciplinary and Transdisciplinary Research,” Sustainability (査読中))

H31W16 肌の保湿とハリを取り戻す美容液とその効果を実感できるセンサシステム

●概要

女性にとって美容は人生を明るく過ごすための毎日の習慣であるとともに自己表現の一つの手段である。本研究課題では昨年度の成果を基に、各課題の『①皮膚細胞の活性上昇』、『②肌表面の常在菌バランスの調整』により肌トラブルでも特に保湿とハリを改善する研究を実施した。また、『③常在菌バランスを簡便に測定できるセンサの開発』をさらに発展させた。具体的には、生体外でのモデルを用いた評価を行った。

●成果

課題①では、プロトタイピングを実施し、センシング結果の見える化を実現した並列解析検 10 チャンネルの同時検出を実現し細菌の電気化学検出の原理検証実験には有用であったが、現行の 10 チャンネル計測では実際の利用には即さないため、更なる高集積化が求められる。課題②では、高齢者の表皮細胞の細胞老化マーカーの検出について、角化細胞周辺の環境を模倣した脱細胞化細胞外マトリックス (ECM) 上での角化細胞の細胞老化マーカーの検出を行った。課題③では、生体適合性に優れるポリアミノ酸の側鎖改変を行い、弱酸性 pH において経時的にグルコースが放出されることを確認した。また、表皮常在菌の活性評価を行い UV 吸収測定にて菌の数と高分子機能に相関がある傾向を見出した一方で、良好な結果とは言い難くさらに鋭敏に酸性 pH に応答するボロン酸エステル構造を新たに開発して改善を継続検討している。得られた研究成果は原著論文として 3 報発表した。

令和 2 年度	COI 若手連携研究ファンド 4 件
---------	--------------------

R02W01 3D 組織構築を目指した細胞の結合固定による多層培養法の確立

●概要

前年度に確立した細胞の配置固定法を利用して、細胞を多層培養することを目的とする。

●成果

前年度の手法で 1 層目の上に 2 層目の細胞を培養したところ、共有結合することは確認できたが、2 層目に固定できる細胞の密度が 5 割程度以上にあげることができなかった。細胞の代謝標識でコーティングした官能基が代謝により減少することが原因であると考え、2 層目の細胞に 1 層目細胞膜上の抗原に結合する抗体を修飾することにした。この手法により、2 層目に固定される細胞密度を 8～9 割にあげることができた。また、複数の細胞を 2 層目に思い通りに配置するために、1 層目の細胞に細胞が固定できないように PEG 鎖を結合させ、PEG 鎖のないエリアに 2 層目の細胞を固定した後、PEG 鎖を酵素で切り出して別の細胞を固定する方法を考えた。末端に細胞膜と共有結合する官能基をもち、PEG 鎖の根元に酵素切断配列を配したポリマーを設計、合成した。このポリマーを固定した後、酵素で PEG を切り出せることを確認した。以上、複数の異なる種類の細胞を 2 層目に配置するための方法論の確立および 2 層目への細胞の固定に成功した。

R02W06 日帰りでの社会復帰が可能な網膜剥離治療を目指した親水性眼内充填材の開発と手術応用に向けた基盤研究

●概要

網膜剥離の手術では術後数週間にわたり復位させた網膜を維持する必要がある。現在、網膜維持のためにオイルやガスなどが眼内充填剤として用いられているが、屈折率の変化による視機能低下や入院時の体位制限が避けられず、術後の QOL 低下が大きな課題である。本研究では、提案者らが近年開発に成功した、粘性および弾性を独立に制御可能な動的結合性高分子の水溶液を、親水性眼内充填剤として利用し、術後の速やかな社会復帰を可能とする治療法の開発に向けた研究を実施する。本連携研究は、研究シーズと医療ニーズを合成化学・物理学・機械工学・医学が協奏的につないで研究を推進し、将来的な社会実装を目指す。

●成果

初年度の最も重要な研究開発目標は、「注射器で眼内に注入可能な親水性眼内タンポナーデとして

の新規親水性眼内充填材の開発」であるが、SLYM 組成を制御した結果、ゼロせん断粘度 10 Pa·s 以上、せん断速度 100 s⁻¹ でのせん断粘度 5 Pa·s 以下、かつ流動硬化性を満たすことが眼内への注入に必要であることが確認された。さらに、後述の継続支援における新たな研究課題のコア技術となる 3D 人工眼球モデルの開発に成功している。よって、連携研究全体としては「眼内親水性タンポナーデとしての新規親水性眼内充填材の開発」が予定通り達成された。

R02W07 免疫チェックポイント阻害療法の奏効率向上を目指した自然免疫収束機構の解明と治療実証に向けた基盤研究

●概要

免疫チェックポイント阻害療法は、新たながん治療として高い注目を集めている。しかし、その奏効率は 30%以下と十分ではなく、治療対象患者の拡大が次なる課題とされている。近年、抗原提示細胞に発現する、外因性 DNA を認識する自然免疫経路を活性化することで奏効率が改善することが報告されており、持続的な活性化が奏効率改善や治療効果の延長に繋がると考えられる。本連携研究では、細胞生物学的アプローチおよび薬物送達学的アプローチの連携研究によって、免疫チェックポイント阻害療法の奏効率向上を目指す。

●成果

細胞生物学的アプローチにより、細胞内での活性化後の STING の分解経路の同定が進んでおり、STING のリソソーム分解に必要な遺伝子群のスクリーニングから候補遺伝子の絞り込みに成功している。また、研究内容の一部を研究論文として報告した。薬物送達学的アプローチにより、免疫細胞に対するリガンド分子の絞り込みを行い、核酸医薬送達システムの最適化を達成している。また、研究内容の一部を研究論文として報告した。

R02W09 非接触型通信技術とバイオナノデバイスの融合を基盤とした革新的ワイヤレスサージェリー技術の開発

●概要

本研究では、脳髄膜や血管等に深く浸潤してしまい光線力学療法や光免疫療法などでは治療することが困難ながんを、正常組織の機能を温存しながら治療する革新的方法として、非接触通信技術とバイオナノデバイスを基盤としたワイヤレスサージェリー技術を開発することを目的とした。ワイヤレスサージェリーは、バイオナノデバイスを腫瘍組織に集積させ、そこに埋め込まれたナノシート型ワイヤレス発光式 LED によりバイオナノデバイスを活性化し腫瘍を治療する方法である。従来の光線力学療法や光免疫療法とは異なり、ワイヤレスサージェリーは、非常に微弱なエネルギーにより、1ヶ月以上の長期にわたり腫瘍細胞を徐々に殺傷する。さらに、ワイヤレス給電デバイスの出力を調整することにより腫瘍の縮小速度も制御可能にするものである。そして、腫瘍部位に貼付するナノシートは物理的強度に極めて優れており腫瘍周辺部の強度を補填する役割も果たし、従来の治療法で課題となった急性的な外科的外傷のリスクを抑えることが期待される。

●成果

本研究期間において、独自の合成技術を駆使して光応答性バイオナノデバイスを構築した。そのマウス皮下腫瘍モデルにおける腫瘍集積性を評価したところ、バイオナノデバイスはナノシート型ワイヤレス発光式 LED による活性化に必要とされる長期腫瘍滞留性を実現することが明らかとなった。また、従来よりも薄く高性能なナノシート型ワイヤレス発光式 LED の作製にも成功した。この LED と同等の光源を用いて、培養細胞に対する光応答性バイオナノデバイスの細胞殺傷効果を検討したところ、光免疫療法と類似した極めてユニークな細胞死が誘導されることが示された。さらに、これらと並行して、光応答性バイオナノデバイスの光学物性を評価し、その物性値を治療効果の評価に用いるシミュレーションに反映した。このシミュレーションで導き出される値は、ワイヤレス発光装置による治療効果を説明しうるものであり、その妥当性が強く示唆された。以上の研究成果から、本研究の目標となるワイヤレスサージェリーのコンセプトの実現に着実に近づいた。

R03W04 自然免疫機構の制御による免疫チェックポイント阻害療法の奏効率向上を目指した基盤研究

●概要

免疫チェックポイント阻害療法は、がんに対する新たな治療戦略として注目を集めている。しかし、その奏効率は30%以下と十分ではなく、治療対象の拡大が課題とされている。近年、抗原提示細胞内の自然免疫経路を活性化し、免疫チェックポイント阻害剤を投与することで奏効率が改善することが報告されており、持続的な自然免疫経路の活性化の重要性が指摘されている。本連携研究では、分子細胞生物学および薬物送達学の連携研究によって、免疫チェックポイント阻害療法の奏効率向上を目指す。

●成果

前年度に引き続いて研究を実施している。細胞生物学的アプローチでは、超解像ライブイメージング・光-電子相関顕微鏡により STING の収束経路を明らかにし、その過程に必要な遺伝子をゲノムワイドスクリーニングで同定した。現在その内容の研究論文を投稿中である。薬物送達学的アプローチでは、核酸医薬送達技術のさらなる最適化を実施し、現在研究論文を投稿中である。また、昨年度探索したリガンド分子を搭載した薬物送達技術の開発を実施中である。

R03W05 新規親水性眼内充填材による日帰り網膜剥離手術への応用と病態理解に基づく予防に向けた学際的基盤研究

●概要

網膜剥離の手術では術後数週間にわたり復位させた網膜を維持する必要がある。現在、網膜維持のためにオイルやガスなどが眼内充填剤として用いられているが、屈折率の変化による視機能低下や入院時の体位制限が避けられず、術後の QOL 低下が大きな課題である。本研究では、提案者らが開発に成功した、粘性および弾性を独立に制御可能な動的結合性高分子の水溶液を、親水性眼内充填剤として利用し、術後の速やかな社会復帰を可能とする治療法の開発に向けた研究を実施し、網膜剥離予防に向けた展開を検討する。

●成果

昨年度に引き続いて研究を実施中であり、新規親水性眼内充填剤（SLYM）の組成と物性特性の解析、マイクロ流路を利用した注入時のシリジ内での SLYM の動態解析、3D 微細加工による ex vivo の 3D 眼球モデルの構築、摘出豚眼への SLYM の注入検討、家兎眼への SLYM の注入試験および安全性試験を実施中である。また、一部研究内容を研究論文として準備中である。

R03W06 咳飛沫の効率的な捕集による簡易ウィルス核酸検出フィルムの開発

●概要

COVID-19 検査法の確立に着目し、患者飛沫を微小液滴として回収し、回収した飛沫中のウィルス核酸の抽出・等温増幅・検出を実施する簡易ウィルス核酸検出フィルムの開発を目的とする。具体的に、課題①では微小液滴中ウィルス核酸検出技術の開発に取り組み、課題②では咳飛沫を効率的に捕集するフィルム開発を実施した。開発したフィルムを検体回収と核酸検査の目的で使い、陽性が陰性かを簡易スクリーニングする本デバイスは PCR より高速で簡便な検出法を実現するため、その後の医師の診療プロセスの迅速化をサポートする。

●成果

課題①では、合成核酸を用いたモデル系で実験を行い、等温核酸増幅法で増幅した核酸濃度の決定を行ったところ、100 pM の核酸濃度で増幅が検出できた。テンパックス基板に参照電極も一体化した電極パターンを形成し、電極形成条件を最適化することでバイオセンサの高感度化を検

討した結果、 -58.6 mV/pH（室温での理論値： -59.2 mV/pH）の検出感度を実現した。引き続き核酸検出実験へ適用する。課題②では、開発するフィルムに課題①のセンサを搭載することから、液滴回収のシミュレーションを行った。高速に少量の飛沫が吹き付ける条件であっても、流路が飛沫成分を回収できる可能性が示された。このことより、センサを搭載したフィルムの性能評価のための模擬咳装置の試作に取り掛かる。

R03W07 医療研究、医療現場での汎用的技術としての細胞及びウイルスの固相培養系の開発

●概要

培養細胞は医薬品、ワクチン開発から組織再生に至るまでの医療研究で必須な要素であり、細胞の新たな培養法の創出は現在の医療研究に革新を与えることが期待される。本研究ではハイドロゲルに培地成分をハイブリッドした足場材を設計し、これに細胞を内包した細胞培養液のいない固相培養系を創出し、再生医療やワクチン、抗ウイルス薬開発に有用な技術として展開することを目標とする。材料の合成、動的粘弾性といったゲルの物性制御、この固相培養系での細胞の機能発現の評価、またこの固相培養系の細胞がウイルスの感染や単離、病態マーカーの同定に資するかを検討する。

●成果

両末端をアルデヒド化したポリエチレングリコール(PEG) とカルボキシメチルキトサン、または牛骨ゼラチンを溶解させることで、様々な栄養素が溶け込んだ（特に細胞培養に欠かせない血清成分の有無にもかかわらず）細胞培養液をゲル化させることに成功した。また、このゲル中で間葉系幹細胞を培養したところ、3日後までは細胞生存率を維持することができたが、7日後には栄養素の枯渇、またおそらく pH の低下により細胞生存率が 10% 以下となってしまった。解決策として、細胞を内包したゲルの上に、細胞を内包せず栄養素のみで構築した培地ゲルを上乗せしたところ、細胞生存率を維持することに成功した。これまで培養細胞の密度や培養日数に制限があった培地ゲルにおいて、長期培養、また培養する細胞の密度の向上が見込める様態を見出したため、将来的に志向している細胞分化からの組織形成や新規ウイルス培養法確立に必要な基板構築が整ったと考えられる。

R03W10 心不全による突然死リスクを減らす心筋再生サイトカインカクテル注射療法の開発

●概要

心不全は、軽症であっても突然死を誘発し、重症化すると寝たきりの状態を強いることになるが、根治療法は極少数の重症例にのみ適用できる心臓移植しか存在しない。そのうえ、心不全は人類の死因の第一位を占め、患者数は 6400 万人に上るため、低コストで低侵襲な治療法の開発が喫緊の課題である。一方で、再生医療の進展により、幹細胞から分泌されるサイトカインが心筋の再生に重要な役割を果たすことがわかってきたが、サイトカインは心筋に集積しにくいという、副作用が大きく、臨床応用が難しい。そこで、本連携研究では、患者由来の骨格筋間質由来幹細胞から放出されるサイトカインのカクテルを、ドラッグデリバリーシステム(DDS)の技術を用いて心筋に集中的に送達する戦略により、低コストで低侵襲かつ安全な心筋再生療法の開発に取り組む。

●成果

(1) 骨格筋間質由来幹細胞から分泌されるサイトカインの同定および治療効果の検証と(2)心筋にサイトカインを送達する DDS の開発を進めている。(1)については、骨格筋間質由来幹細胞が分泌するサイトカインをアレイにより分析し、心臓の血管新生に関連する VEGF 等のサイトカインの分泌が確認された。また、分泌が確認されたサイトカインによる心筋再生効果の検証に向けた準備を進めている。(2)については、様々な分子量・物性を有するサイトカインを単一プラットフォームで DDS 化するために必要なポリマーの合成を進め、モデルサイトカインの DDS 化に成功している。同時に、サイトカインの高分子ミセルへの封入についての検討も進めている。

2.2 人材の育成・人材循環整理表

○人材の育成、人材循環整理表

※大学等：大学・研究機関 単位：人

(人材の育成等の状況)		合計 (H25-R3)
昇格	同一機関	25
	他機関	11
定年制の取得	同一機関	1
	他機関	1

(出向・クロスアポイントメント等の人事交流状況)		合計 (H25-R3)
大学等→大学等		15
大学等→企業		3
企業→大学等		0

※転籍出向や兼業は含みません。

(転籍等の人材流動の状況)		合計 (H25-R3)
大学等→大学等		68
大学等→企業		38
企業→大学等		14

(外国機関との滞在型研究交流の状況)		合計 (H25-R3)
短期	派遣	1
	受入	26
2ヶ月以上	派遣	0
	受入	6