

ナノテクノロジー・材料分野
俯瞰ワークショップ報告書
バイオナノテクノロジー領域分科会

2014年8月28日（木）開催



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

エグゼクティブサマリー

本報告書は、(独) 科学技術振興機構 (JST) 研究開発戦略センター (CRDS) が平成 26 年 8 月 28 日に開催したナノテクノロジー・材料分野俯瞰ワークショップ「バイオナノテクノロジー領域分科会」に関してまとめたものである。CRDS ではナノテクノロジー・材料分野の俯瞰報告書を 2 年毎に発行しており、直近では平成 25 年度に「研究開発の俯瞰報告書 ナノテクノロジー・材料分野 (2013 年)」を発行している。これに続く 2015 年版を検討するにあたって、光、ナノ計測、バイオナノテクノロジー、物質・材料、製造・加工技術の 5 つの領域に焦点をあてた活動を行っている。「バイオナノテクノロジー領域分科会」はその一環として開催したもので、バイオナノテクノロジー領域の今後の展望や推進方策を巨視的に考えることを目的とした。

バイオナノテクノロジーは、生命現象の分子レベルでの理解に必要となる様々なツールの提供によりライフサイエンスの深化・進展に貢献するとともに、幹細胞をはじめとする各種細胞のマニピュレーション技術、疾病の迅速・高精度診断を可能にするプローブ・デバイスや精密に制御された薬物投与を実現する薬物送達システム (DDS) など、医療技術の革新にも不可欠な技術領域になっている。ワークショップでは、第一線の識者からの発表・質疑および総合討論によりバイオナノテクノロジー領域における技術動向の俯瞰と国として取り組むべき技術課題の同定、本領域を推進する上でのシステム・制度上の課題の抽出を試みた。以下、その結果の概略を示す。これらの結果は CRDS でさらに検討を加えたうえで、2014 年度末に発行予定の「ナノテクノロジー・材料分野の俯瞰報告書 (2015 年)」に反映させる。

●今後の研究開発の方向性と技術的課題

- ・細胞特性の分子レベル解析はバイオナノテクノロジーの主要ターゲットの一つであるが、多数の細胞の平均としてではなく、1 細胞を対象とした分子レベル解析を可能にする技術が求められている。このような解析において、マイクロ/ナノフルイディクスを基盤とするデバイスでは、試料の前処理から分子の検出までの機能を集積化した Sample-in、Answer-out 型のデバイスの実現が求められる。そこでは、ミリメートルからナノメートルのオーダーまで 10 の 6 乗にわたるスケールでいかに液体を駆動するかが大きな技術的課題となる。
- ・生体機能の多くはイオンやイオン性分子の動きと深く関連している。このような動きの検出・制御に光・電子デバイスが活用できる。活用には、生体と接するデバイス表面をどのような材料で構成するかが重要になる。しかし、デバイス機能の長期安定性を保証し、イオン種などとの選択的相互作用を可能にする機能材料の研究開発が不足している。
- ・呼吸診断などの非侵襲性の診断技術は、早期診断や市場性の観点から今後重要になる。検体の特徴に対応したセンシングデバイスの開発とともに非侵襲性診断に向けた総合的取り組みが必要である。
- ・細胞内での生体分子や薬物の振る舞いを理解し制御するには、温度、親疎水性、水の活量といった細胞内局所環境の情報が不可欠である。このような物理的パラメータを測

定・可視化するための解析手法の開発が必要である。

- ・細胞が発生する力（収縮力）の大きさは細胞の運命（分化・増殖・アポトーシス）を決定付ける大きな要因である。このような現象を扱うメカノバイオロジーは、細胞学など生命科学諸分野に基盤的な知識をもたらすと考えられる。しかし、収縮力の計測・可視化あるいは制御が難しいことから研究の裾野が広がっていない。生命科学の研究者が広く使えるようなツールを開発する必要がある。
- ・生体臓器では複数種の細胞が集合して相互作用することで高い機能を発現している。生体臓器に近い機能と構造を有する3次元多細胞体は、再生医療分野だけでなく、創薬分野でも求められている。細胞間の相互作用を制御する材料技術や3Dプリンティングなどの造形技術を活用し、1細胞レベルで構造が制御された3次元多細胞体を構築する技術を開発する必要がある。
- ・ナノ粒子を薬物のキャリアとした薬物送達システム（DDS）は、患部に選択的に薬物を送り届けるだけでなく、生体イメージングと一体化することにより、高精度診断や治療過程の可視化といったニーズにも応え得る。しかし、ナノ粒子の体内動態制御は試行錯誤に頼っているのが現状であり、ナノ粒子の物性・構造と体内動態との関係を明確にしてナノ粒子の分子設計にフィードバックする必要がある。一方、ナノ粒子の特性を活かすことで、病理学と生理学を統合した新しい医生物学領域の開拓にもつながる。

●システム・制度上の課題

- ・バイオナノテクノロジーは異分野融合の典型例であり、その発展には関連分野間の連携・融合をさらに推進しなければならない。そのためには、異分野間をつなぐ橋渡し人材の育成とそのような人材を活かす場や評価システムの構築が必要である。研究開発の初期から幅広い分野の研究者による連携プロジェクトを支援する制度も必要である。
- ・微細加工技術を活用したバイオデバイスの研究開発を実用化につなげるには、量産試作が可能なファウンダリーが必須である。
- ・社会のニーズは、企業だけでなく一般の消費者を含めたニーズに基づかなければならない。イノベーションを起こすには、消費者も加わる産学連携により、大学が社会のニーズを把握できるようなシステムが必要である。

目 次

エグゼクティブサマリー

ワークショップの趣旨説明 曾根 純一、川合 知二、中本 信也 (JST-CRDS)	1
---	---

第一部 細胞の解析・制御	3
--------------	---

1.1 細胞内局所環境場ダイナミクスの理解 岡部 弘基 (東京大学)	3
1.2 網羅的 1 細胞運命解析技術の創出 加地 範匡 (名古屋大学)	11
1.3 メカノバイオロジィおよびそれを支援する技術開発 出口 真次 (名古屋工業大学)	17
1.4 立体臓器開発 松崎 典弥 (大阪大学)	23

第二部 ナノバイオデバイス	30
---------------	----

2.1 ウェットな分子計測・操作の究極を目指して ―ナノフルイディクスの動向― 山本 貴富喜 (東京工業大学)	30
2.2 生体の輸送現象に学ぶ 1 分子流動ダイナミクス 谷口 正輝 (大阪大学)	39
2.3 光・電子素子による生体機能の制御・理解に向けた材料協調設計 坂田 利弥 (東京大学)	44
2.4 非侵襲性医療診断に向けた革新的分析技術の創出 吉川 元起 (NIMS)	50

第三部 DDS、医生物学応用	58
----------------	----

3.1 精細なナノ粒子で明らかにする生体のナノ空間 長田 健介 (東京大学)	58
3.2 ナノ DDS 治療と生体イメージングの一体化：ナノ・セラノスティクス 青木 伊知男 (放医研)	65
3.3 ナノテクノロジーが拓く新しい医生物学 狩野 光伸 (岡山大学)	74

総合討論	82
------	----

付録

付録 1. プログラム	86
付録 2. 参加者一覧	87

ワークショップの趣旨説明

曾根 純一、川合 知二、中本 信也（科学技術振興機構 研究開発戦略センター）

研究開発戦略センター（CRDS）は、国内外の科学技術動向を調査・分析し、国として重要な研究開発領域の特定や研究開発の推進方法等について、戦略プロポーザルというかたちで提言書をまとめ発信する、いわば公的シンクタンクとしての機能を担っている。提言にあたっては、科学技術全体の動向を構造的に俯瞰したうえで、戦略的な検討を行うことが重要であり、ナノテクノロジー・材料分野においても全体の研究開発動向をまとめた俯瞰報告書を2年ごとに発行している。2014年度末に発行予定の俯瞰報告書のとりまとめに向けた活動では、これまでの俯瞰活動において調査・検討が不十分であった光（フォトンクス・オプティクス）、物質・材料、ものづくり基盤技術、ナノ計測技術、バイオナノテクノロジーの5領域を取り上げ、集中的に調査・検討を行うことにしている。今回のワークショップ「バイオナノテクノロジー領域分科会」は、このような調査・検討の一環として開催するものである。

ナノテクノロジー・材料技術からバイオナノテクノロジー領域をみると、新奇な物性をもった物質、新しい加工技術や計測技術の重要な応用分野として発展してきている。そういった意味で、バイオナノテクノロジーは出口を見据えた研究領域であり、ナノテクノロジー・材料技術とバイオテクノロジー全般との融合領域であると捉えることができる（図0-1）。すでに、生命の分子レベルでの理解に必要となる様々なツールの提供により生命科学の深化・進展に貢献するとともに、幹細胞をはじめとする各種細胞のマニピュレーション技術、疾病の迅速・高精度診断を可能にするプローブ・デバイスや精密に制御された薬物投与を実現するドラッグデリバリーシステムなど、医療技術の革新にも不可欠な技術領域になっている。



図 0-1

バイオナノテクノロジーがカバーする技術は広範囲にわたるが、CRDS では「ナノ DDS・ナノ治療」、「3次元多細胞体構築」、「バイオイメーjing」、「バイオナノデバイス」の4つを主要ドメインと捉え、それぞれのドメインにおける技術要素を計測や制御の対象とする生体のレベルで整理している（図 0-2）。この図は5年前に開催したバイオナノテクノロジー関連のワークショップで示された考え方に基づいて作成したもので、本領域を俯瞰するうえでの枠組みとして提示するが、バイオナノテクノロジーは日進月歩で発展している領域であり、それに応じて俯瞰の枠組みも変えていく必要があると考えている。

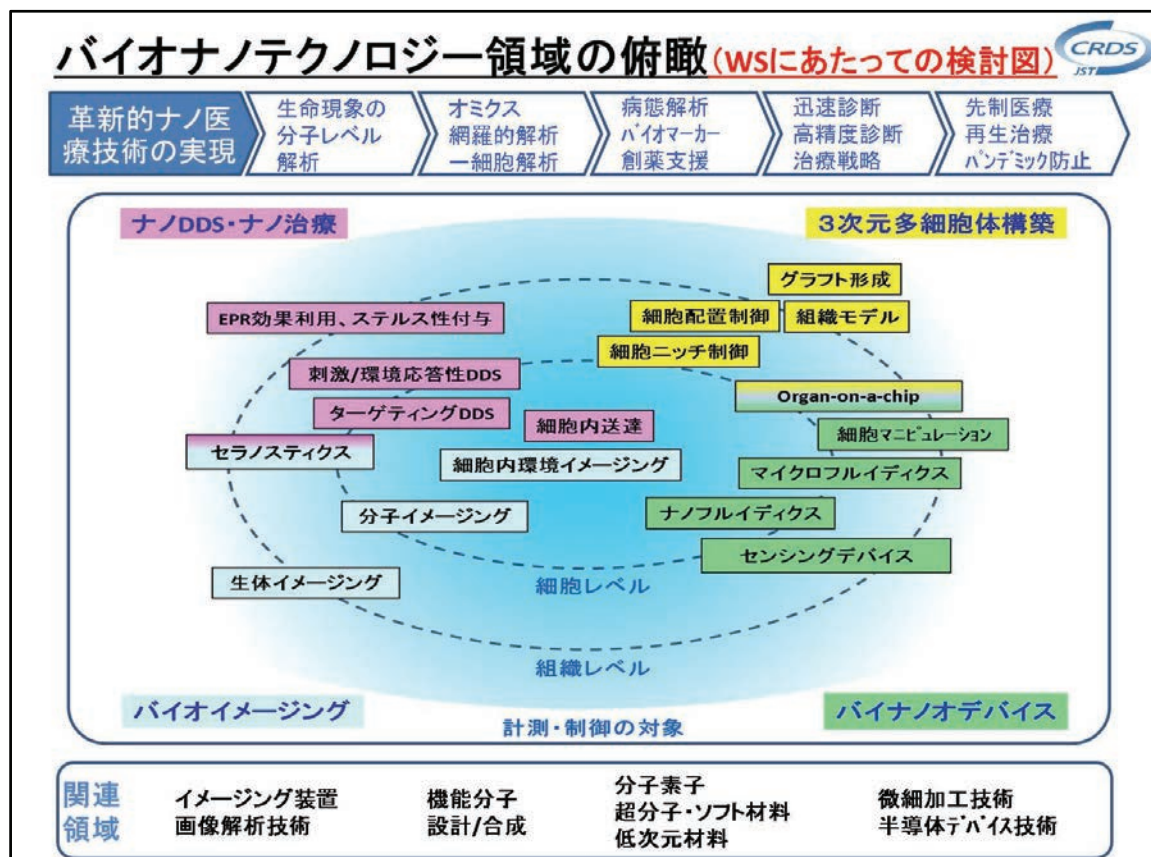


図 0-2

本ワークショップは、このようなバイオナノテクノロジーの特徴を踏まえつつ、研究開発の動向把握、今後求められる技術、注目される科学技術の潮流、研究開発の方向性などについて、議論を深めることを目的としている。ワークショップの第一部から第三部では、バイオナノテクノロジー領域の第一線で活躍する研究者の方々に、中長期的に公的投資が必要な研究開発領域について発表をお願いしている。各発表および質疑を通じて、産業・社会に及ぼす影響、イノベーションへの貢献にバイオナノテクノロジーの発展がどう位置づけられるかについて考えたい。総合討論では、図 0-2 に示したドメインにおける方向性と課題、ドメイン間の相互乗り入れによる新たな展開の可能性、本領域を推進するうえでのシステム・制度上の課題、さらには俯瞰の枠組み自体についても、活発な議論を期待している。

第一部 今後のナノ計測技術への期待

1.1 細胞内局所環境場ダイナミクスの理解

岡部 弘基（東京大学）

細胞イメージングを専門としており、特に細胞の生物物理的・化学的な因子に関する解析を行っている。細胞内局所環境場に注目した細胞の計測において、最新の定量的イメージング法を用いた細胞内の物理化学的パラメータ測定が、ナノテク領域における飛躍的な発展をもたらす可能性があることについて述べる（図 1-1-1）。

細胞内局所環境場ダイナミクスの理解	
背景・社会的意義 ・近年のナノテクノロジーに基づく医療福祉への実用化において、安全かつ効率的な最適化が必要 ・標的となる生化学反応に関しては細胞内における動態はほとんどが不明である	
想定される成果 ・ナノテクによる細胞機能の制御法を確立するだけでなく、生物学の範疇に新しい飛躍をもたらす ・種々疾患において誘起される病態細胞の維持に関与する特異的環境を特定することにより、革新的治療の新たな作用点を創出する	
研究課題 細胞内の微小空間において形成される局所的な環境場を解明することと、その場での生理活性分子の機能発現に与える影響を理解する パラメータ： 温度、張力（圧力）、水分子の活力、疎水場、粘性など 解析： 高感度検出、高解像度検出、統計的解析、数理モデル化、バリデーション	国内外の注目すべき技術・研究開発・政策トレンド ・酵素や生理活性分子の機能と物理化学的ゆらぎの関連 ・超解像イメージングによる細胞内局所の高精度観察技術 ・細胞内張力や温度といった物理量の計測技術の開発 ・ゲノム情報に基づいた細胞内反応のモデル化
推進方策 ①細胞内における物理量等をセンシング可能な新規ケミカルツールの開発 ②細胞内における詳細な記述を可能とする一分子検出定量的イメージング解析の開発と実践	

図 1-1-1

医療では、細胞そのものを作り、改変する再生医療という大きな柱があるが、分子を標的とした医療も重要で、その基礎を担うのは生物学研究である。従来の生物学研究では、細胞機能を担う因子の探索とその意義の解明を行うが、因子としては基本的には遺伝子のみであったと考える。つまり、遺伝子の同定に落とし込まない限り生物学としては認められないものの、遺伝子とそのネットワークの解明だけでは細胞の機能を全て説明することはできない。

一方、生物学の医療への応用を考えるとときには、病態の原因遺伝子発現に干渉する生理活性分子や、最近では小分子 RNA などが研究されている。その流れにおいて、最近、パラダイムシフトが起こりそうなものとして、網羅的解析が盛んになってきている。また、医療の上では革新的 DDS やゲノム診断が可能になったことで、従来と構図が変わりつつある。

実際の医薬品開発、特に製薬会社における開発状況を見ると、極めて効率の低い開発が行

われていると言わざるを得ない。最近の医薬品の候補の中でも臨床試験に至ったなかで多くの薬が承認に至らず、閉塞的な状況にある。その主な原因として副作用が挙げられており、いい候補が見つかったとしても、結局、治験の過程で副作用によってそれが駄目になってしまうケースが多い。また、いまだに治療法のない難病が多く存在している。特に神経性疾患や感染症において多くみられる。このような状況において今後重要になってくるのが、生物学研究で明らかになってきたゲノム情報をどうやって活用するかということであり、さらにナノテクをより効率的に活用していく必要がある。

この目的のために必要な研究領域として、細胞内局所環境場の理解がある。これまで生物学で進められてきた遺伝子の同定やその振る舞いは、基本的に生化学が中心で、多くのことがわかったとしても細胞応答を正確に予想することはなかなかできない。薬の細胞内での振る舞いが分からないことによって副作用が起こる。細胞内での振る舞いが分からなければ、ゲノム情報をモデル化することもできない。一方、細胞には非常に不均一な構造が詰まっており、均一な領域とはまったく異なる状況にある。ここで想定しているのは1～数百 nm 程度の空間で、その中での分子の振る舞いや、局所的な環境がどのように形成されているかがわかっていない。

したがって、このようなスケールの細胞内局所環境の温度・圧力・疎水場といった物理学的パラメータに着目し、その中で生体分子がどのような構造をとり、振舞っているかを定量的に捉える必要がある（図 1-1-2）。生体内化学反応は酵素の過渡的複合体により起こっているが、複合体形成がどのように起き、制御されているのか、あるいは、酵素や生理活性分子の構造的揺らぎや活性の揺らぎがどのように機能発現に利用されているかを明らかにする必要がある。

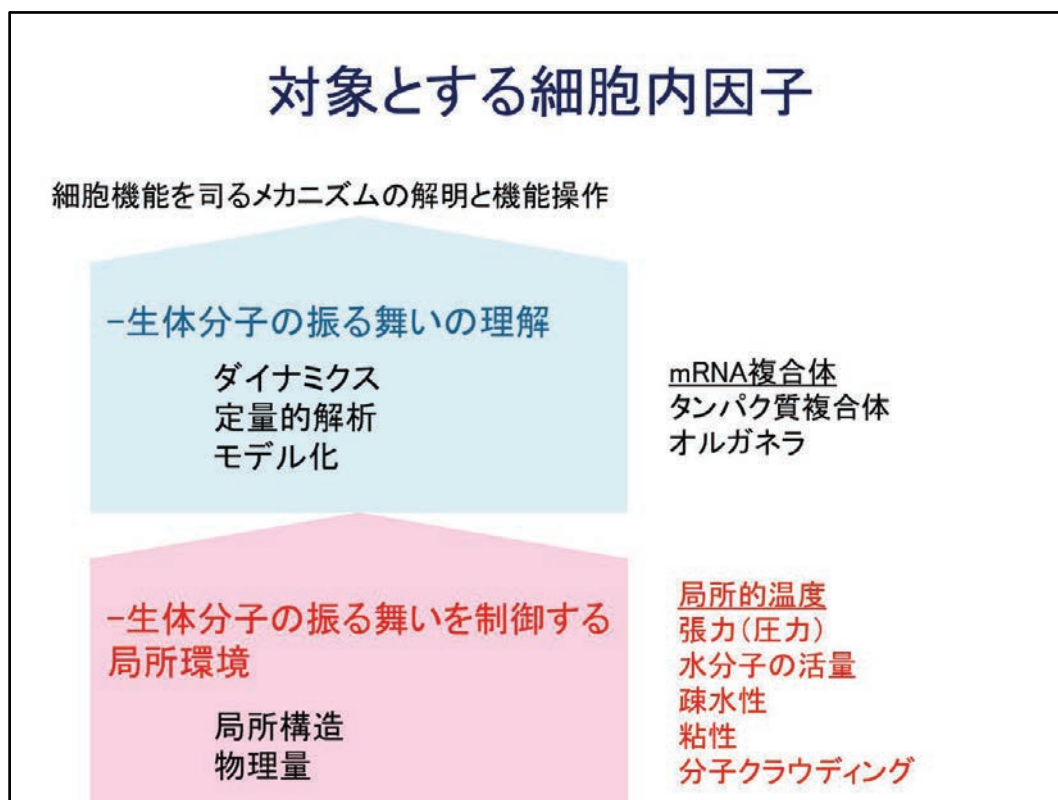


図 1-1-2

細胞内局所環境を定量的に把握することで、生物学において新規概念を確立することができる。例えば、私たちが進めている細胞内温度イメージングでは、温度という観点から細胞内のイベントをすべて再解釈することが可能になり、新しい領域ができる。ひいては、薬の副作用を予想し、どういった治療に応用できるのかがわかってくるのではないかと考えている。

例えば、mRNAに着目した私たちの研究結果だが、細胞にストレスをかけると、普段は自由に拡散し、分散している内在性 mRNA が、stress granule (SG) という小さな粒を形成して、その中で mRNA の翻訳を抑制しているということが明らかになった (図 1-1-3)。これにより 10 分で遺伝子発現を変化させることが可能である。SG の中では RNA は何らかの分子と結合・解離を繰り返しており、ダイナミクスを変化させることで細胞機能を調整している。この機構は遺伝子の種類に依存的であり、細胞機能を臨機応変に調節する重要なメカニズムの一つである。10 分という短いタイムコースの中でなぜこういった劇的変化が起こるのかを解明するために、細胞内の温度に着目している。細胞活動に応じて細胞内の温度は微小ながらも有意に変化し、細胞内において不均一な温度勾配が存在する。興味深いことに、SG は細胞内における局所温度勾配に依存的に形成されるとの結果を得ている。これは細胞内で発生した熱を生理活性分子が巧みに利用しているという新規性の高い可能性を示している。

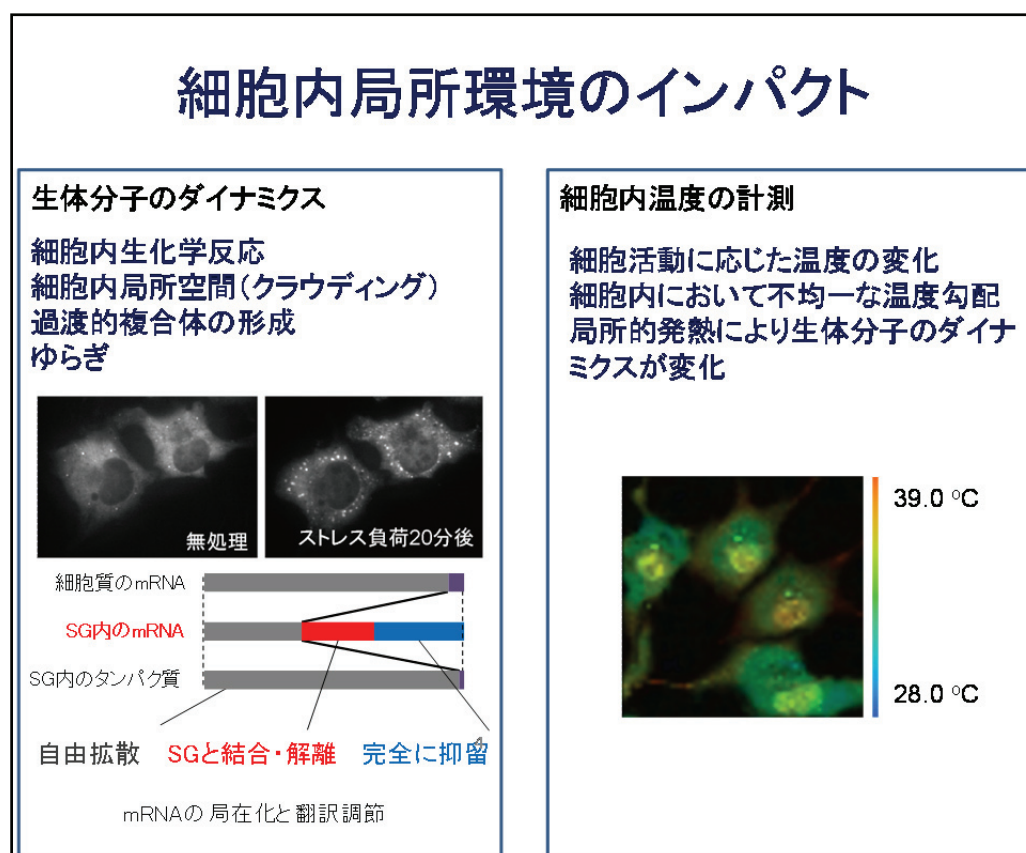


図 1-1-3

細胞内局所環境の定量的解析において今後重要になる技術は、一分子検出顕微鏡法である。例えば、1つの蛍光分子に関して、1,000～1万個の光子を測定し、ガウス分布に近似すると、蛍光分子の中心位置を非常に正確に決定することができ、空間分解能が1～20 nmに向上する。この方法では時間分解能もしくは空間分解能の調節が可能で、空間分解能を上げたい場合には光子の測定数を増やして時間分解能を犠牲にし、逆に時間分解能が欲しい場合には、空間分解能を犠牲にする“Photon-budget”という考え方で、目的に応じて使い分ける（図 1-1-4）。

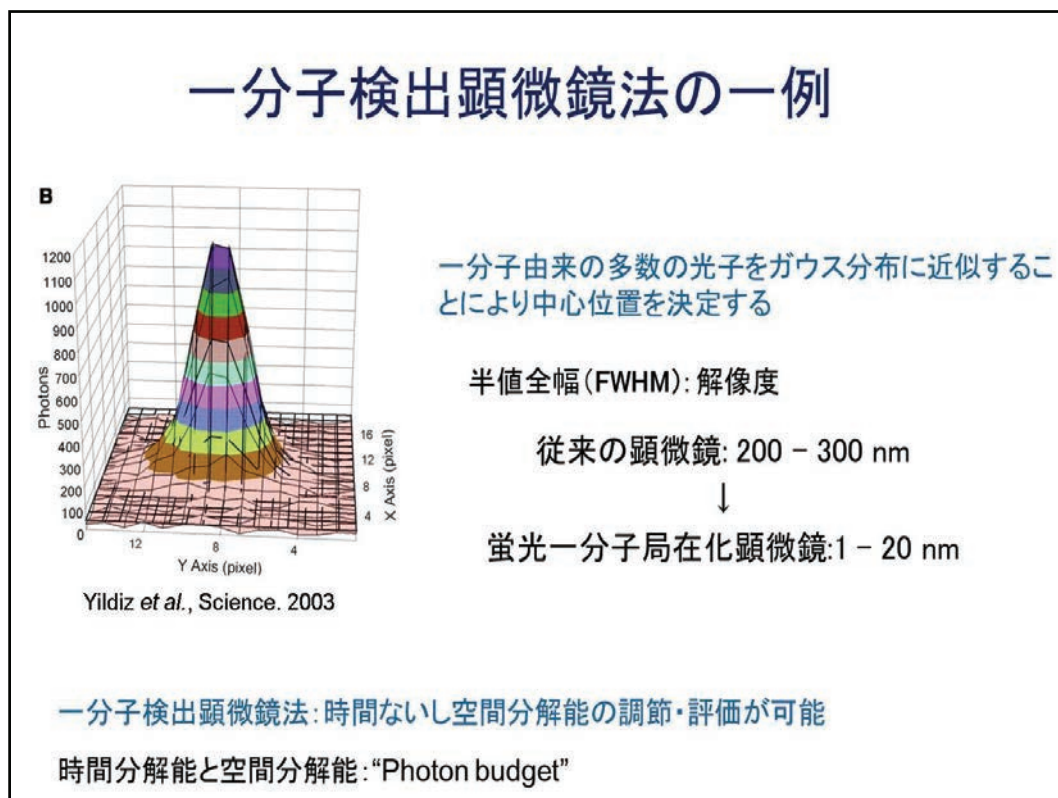


図 1-1-4

このような一分子検出顕微鏡法を細胞内の温度の計測に応用することで、わずか 0.2℃の温度差が区別可能となり、細胞内の場所によって温度が違うことを発見することにつながった。例えば、核と細胞質は温度が違い、さらにそれが細胞周期に依存的であることや(図 1-1-5)、ミトコンドリア周辺で発熱をしていることを見出している（図 1-1-6、矢印はミトコンドリア近傍を示す）。このように温度は細胞の活動状態を反映している。

細胞内のイベントの結果、温度が変化するのは当然であるが、逆に、温度が変化することでイベントもしくは機能がどのように制御されているかにも最近着目している。生体分子やRNAが温度によりどのように制御されているかは、医療でも重要な情報になってくるため、がん細胞や褐色脂肪細胞における発熱の定量的検討や温度操作により人工的に細胞機能を調節する方法の検討も行っている。

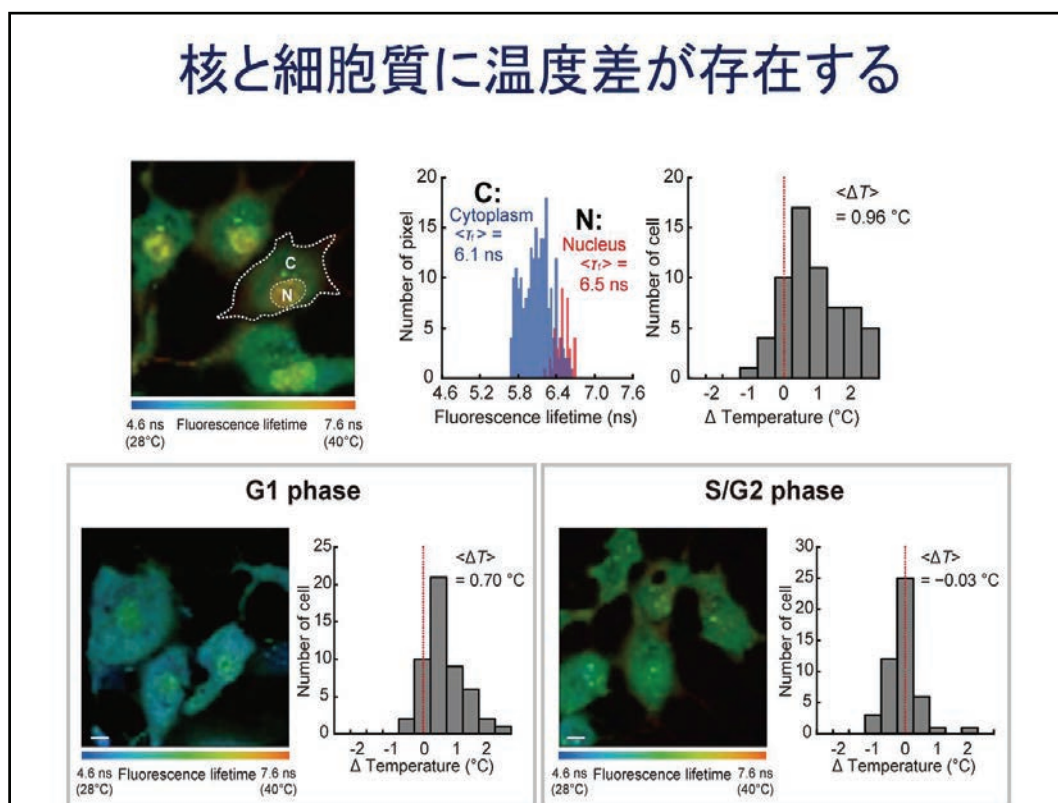


図 1-1-5

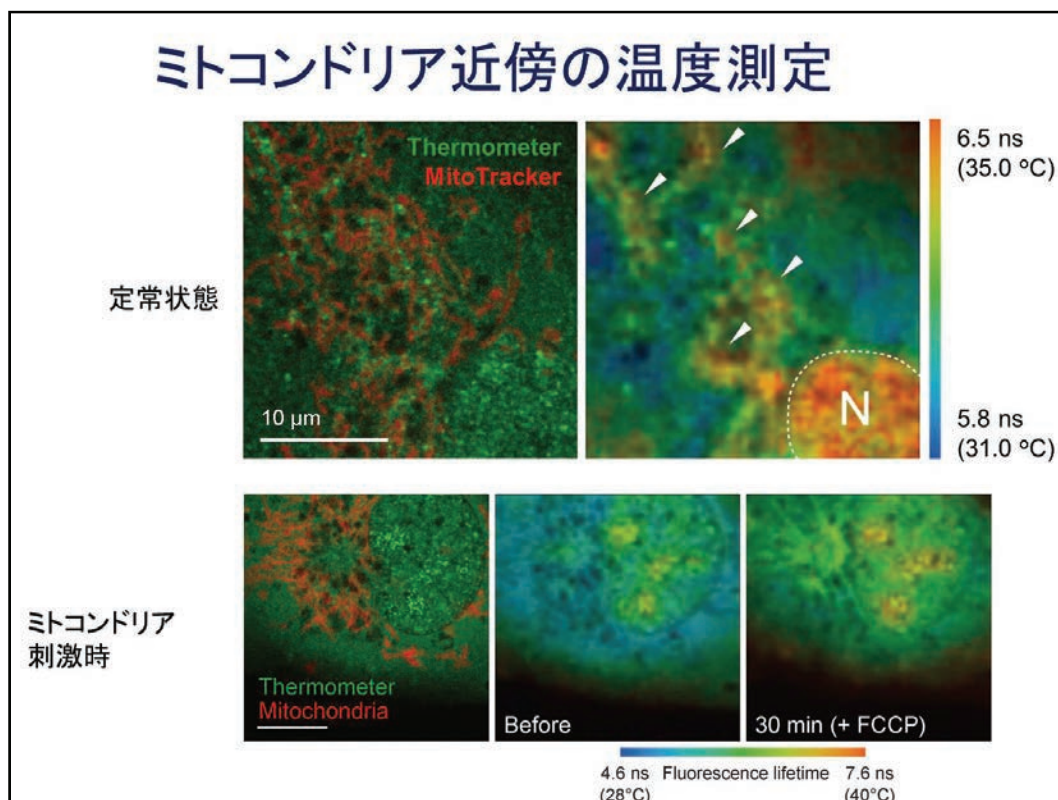


図 1-1-6

細胞内局所環境場ダイナミクスの解明では、合成低分子や蛍光タンパク質を用いた高性能センサの開発が不可欠であり、優れた研究も多くある（図 1-1-7）。しかし、これらの研究は純粋な化学研究によって行われており、その後の応用はあまり考慮されていない。重要なことは、細胞内での発光メカニズムの理解や予測であり、バリデーションをしながら最適化しなければ使えない。計測・解析は熟練した研究者によらなければ、きちんとした議論はできないので、プローブ開発とアプリケーション研究を密接に連携させる必要がある。

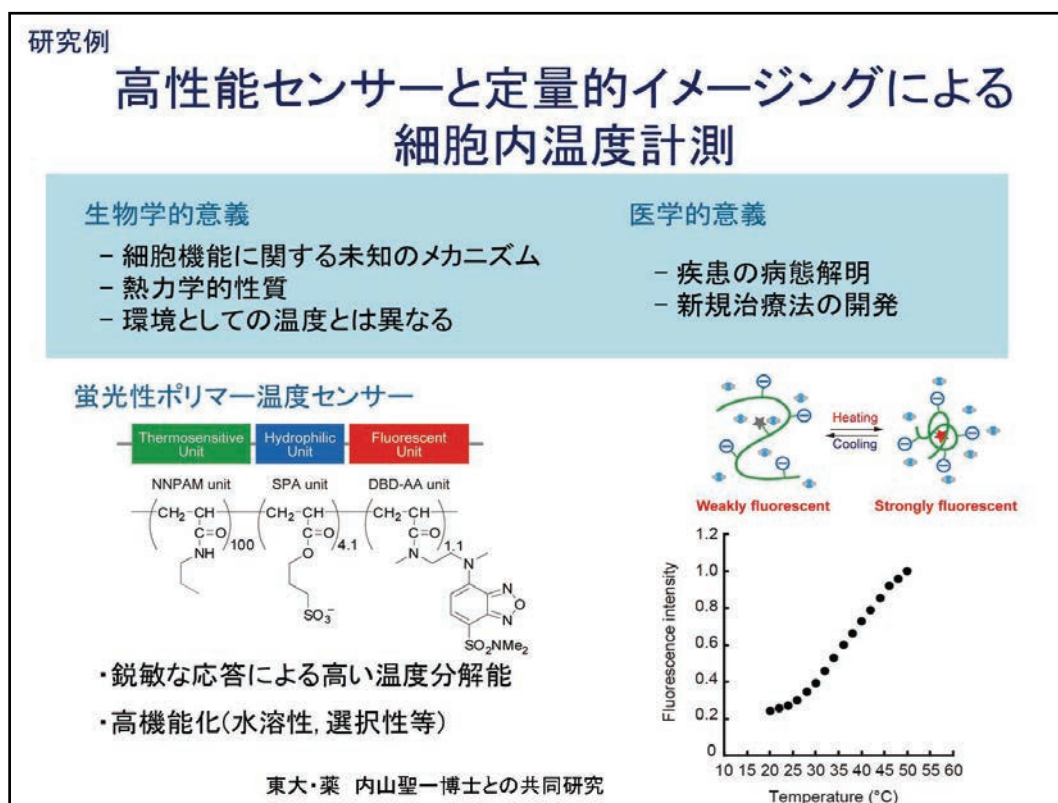


図 1-1-7

日本では一分子生物物理学が非常に進んでいるが、これらは現象の理論的捕捉に適した均一溶液中での物理寄りの研究が中心で、細胞という不均一系にナノテクを応用しようとする研究とは相性があまり良くなかった。細胞内における定量的イメージング法を活用した研究はヨーロッパが少し優位にある。ただし、日本には優れた顕微鏡メーカーや光学機器メーカーがあるため、これらとタイアップすることによって、優れた新技術の開発が可能となり、細胞内の定量的イメージング研究を加速することができる。また、研究体制としては、細胞内計測に取り組む生物物理学者を中心として分子・生物学者や理論系研究者と有機的な連合が必要である（図 1-1-8）。

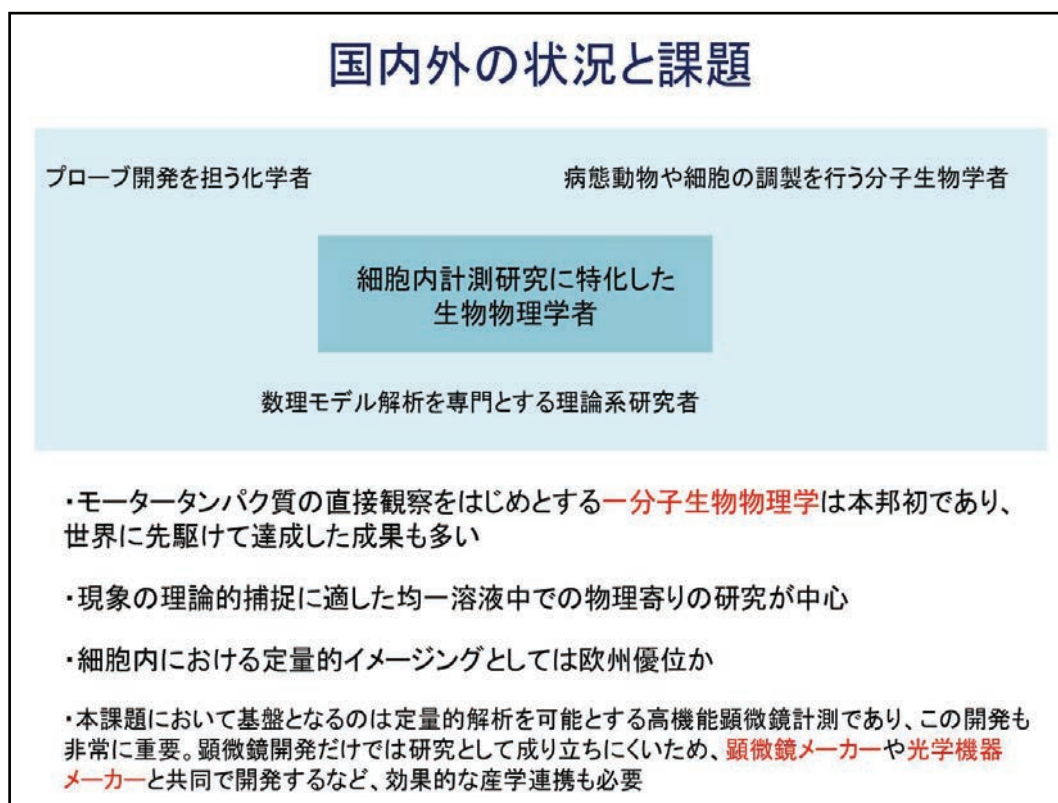


図 1-1-8

質疑・コメント：

- ・単一細胞計測との関連をどう捉えているか。また、構造解析の流れの中で、例えば、タンパク質では一分子内の局所空間におけるプロトンの挙動などをダイナミックに捉えようという流れがあるが、こういった流れとの関連はどう捉えているか。
 - 細胞内の局所的な環境、例えば、タンパク質が 10 個ぐらいしか入らないような局所的な空間で、細胞骨格や膜などが近傍にあるという込み入った中で分子がどのように機能しているかを、一分子レベルで定量的に計測することで、単一細胞計測や局所構造解析といった階層の異なる研究を有機的につなぐことが可能となる。一細胞解析や詳細な構造揺らぎの研究を細胞の中での状態に落とし込むには、細胞中が実際どうなっているかを理解する必要がある。実際の細胞空間の中では、水分子が自由に相互作用できる状態にはないと考えており、通常の溶液中では考えられない構造や生化学反応が細胞の一部の中で起きているかもしれない。
- ・細胞内の化学反応はミリ秒のオーダーであるが、温度計測の時間分解能はどの程度か。
 - 現状では 100 ミリ秒ぐらいである。ただし、空間分解能とのバランスを変えることによって時間分解能を向上できるのではないかと検討はしている。
- ・細胞内には温度以外にも蛍光変動を与える因子がたくさんあるので、本当に温度を計測していると言えるのか。
 - その点は、影響を及ぼし得る因子をすべて調べるというアプローチ、温度以外で説

明がつかないような生物学的イベントを観察するというアプローチ、温度差を消去するような阻害剤を用いることで見ている現象が止まることで温度が関与していることを示すアプローチ、など多角的に確認している。

1.2 網羅的1細胞運命解析技術の創出

加地 範匡（名古屋大学）

ここ数年、ナノポアシーケンサーのために必要な前処理技術の開発をやってきた。血液などのサンプルからいかに必要な細胞を捕捉してゲノムを分離し、それをいかにナノポアに流し込むかという技術の開発である。このような研究をバックグラウンドに、網羅的に1細胞を解析するデバイスの研究・開発・実用化といった段階を俯瞰し、今後の方向性を示す。

例えば、細胞を培養すると、分裂周期などで違いはあるものの同じ遺伝子を有する細胞集団であるため、すべての細胞が形態学的に非常に似ている。しかし、タンパク質、その元をたどって mRNA、さらには DNA といったものの数が同じかという決してそうではなく、細胞間で heterogeneity がある。これを測定するために研究者は努力している。1細胞のゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクスといったもので分子の数を正確に把握できれば、heterogeneity を説明できるのではないかと考えられている。ただし、それだけをみればいいわけではない。例えば、タンパク質はいろいろな機能を持っているので、並行して1細胞ごとにその機能を見ていかなければならない。分子を“もの”として見ていくということはもちろん必要だが、時間的かつ空間的にそれらの分子がどういう形態でどう動いているのかを計測する技術が今後重要になる（図 1-2-1）。

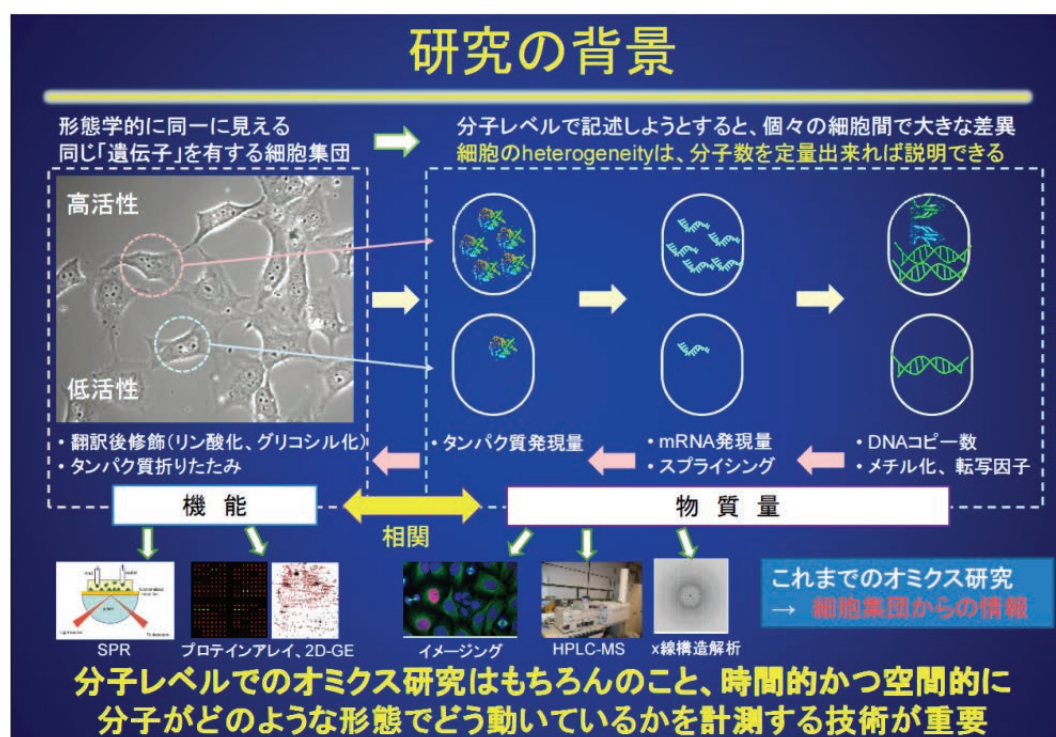


図 1-2-1

例えば、がん細胞の集団は、同じがん細胞が分裂・増殖を繰り返しているわけではなく、その中に1種類だけ特殊ながんの幹細胞があって、それがほかのがん細胞にはない自己複製能や多分化能を持っていて、がんの転移・増殖などを支配していると言われている。幹細胞、iPS細胞の分化誘導でも、例えば、脂肪細胞由来の幹細胞を骨細胞に分化させようとする

100 個が 100 個の同じ骨細胞に分化するわけではなく、せいぜい 6~7 割しか骨細胞に分化しない。この原因を探るためには、細胞を 1 個ずつみて、その分子の組成と機能を知る技術が必要である。このような技術は医療に直結する。

このような技術を開発する上でポイントは、網羅的、1 細胞、非破壊計測の 3 点である (図 1-2-2)。網羅的解析では、並列化により非常に多くの細胞を処理する必要がある。1 細胞を対象とするので、感度を上げる必要がある。非破壊で計測するためには、分光法をはじめとした計測法の開発が必要であり、抗体などのプローブをつける場合には、対象とする分子への選択性が重要になる。これらを実現する上で、マイクロ・ナノ流体デバイスは必要不可欠だが、これだけでは限界があり、その界面をいかに利用するかが重要で、デバイスとナノ材料というものを組み合わせる技術確立する必要がある。

今後の課題を研究・開発・実用化に分けて考えると、研究においては 1 分子の精度を有する定量法の開発が必須である。小さな空間にものを閉じ込めると比表面積が大きくなり、表面との相互作用が大きくなる。生体高分子の場合は表面に非常に付着しやすいため、相互作用を制御する必要があるが、確立された方法がほとんどない。開発の段階においては、従来法との比較・検証に加え、再現性の確保とデバイス間での誤差を低減することが必須である。チップ、デバイスを実用化するためには試薬や操作法を標準化する必要がある。さらに、市販して広めていくためには、デバイスを共通化して低コスト化すると同時にモジュール化した上で、プラットフォーム化しなければならない。

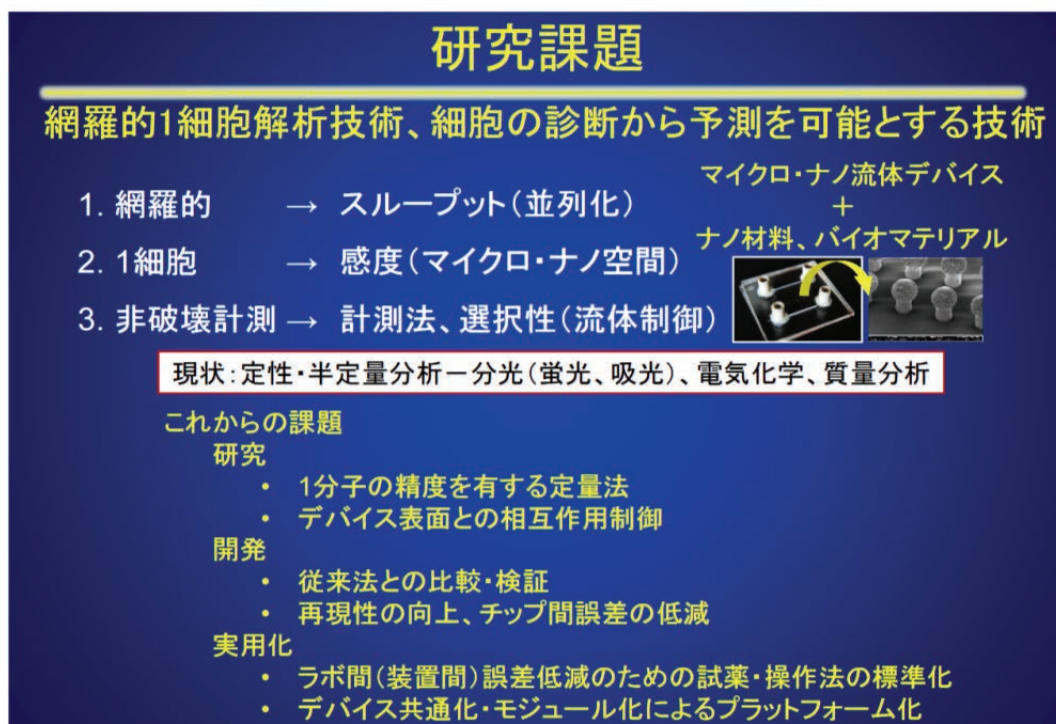


図 1-2-2

単一細胞解析のデバイスには、パチンコ台の針のような形や小さなチャンバーの中への閉じ込め、バルブ構造をもつ流路の組み合わせ、などで細胞を捕捉し、捕捉した細胞の酵素の活性などを計測する手法が提案されている (図 1-2-3)。2002 年に『Science』に出た有名な

論文では、マイクロ流路とバルブをうまく組み合わせて細胞を捕捉して、細胞の中から DNA を取り出して調べるといったものが提案されており、2012 年には、核酸を調整する前処理だけではあるが市販されるに至っている（図 1-2-4）。過去の事例をみると、研究現場での実証試験が終わってからだいたい 10 年で上市されるという状況にある。

1 細胞の単離・前処理から DNA・RNA・タンパク質といったターゲット分子の解析までをインテグレートしたデバイスはまだ開発・実用化されていない。ユーザー側の観点からは、自分が測りたいものをデバイスに入れたらすぐに答えが出てくるような Sample-in、Answer-out 型のデバイス開発が重要である。例えば、A という装置に入れて次に B、次に C というようなことでは普及の範囲は限られる（図 1-2-4）。

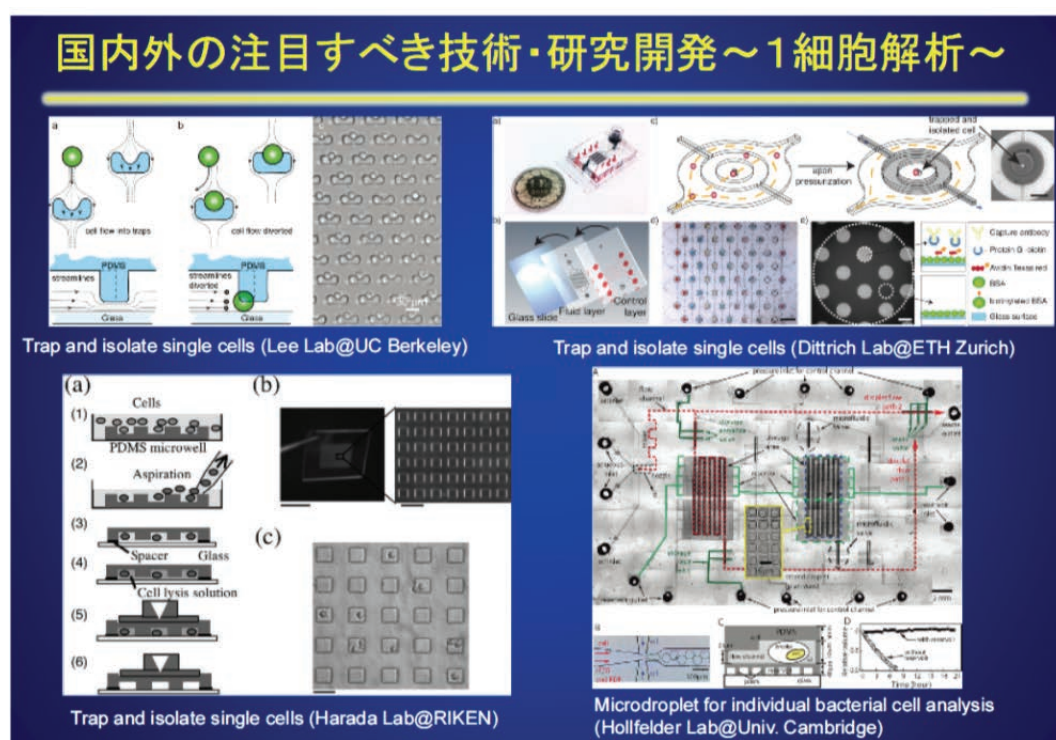


図 1-2-3



図 1-2-4

デバイス研究のもう一つのトレンドとして、組織や臓器もチップ・デバイスの中に作り込み、デバイスを組み合わせて“Human-on-a-chip”のような、人間の体の中を再現するという研究が進んでいる（図 1-2-5）。人の体の中を再現できれば、診断、コンパニオン診断薬・治療薬の開発、再生医療に応用できる。考えられる応用の中で市場規模を大きくできるようなキラーアプリケーションを探す必要がある。

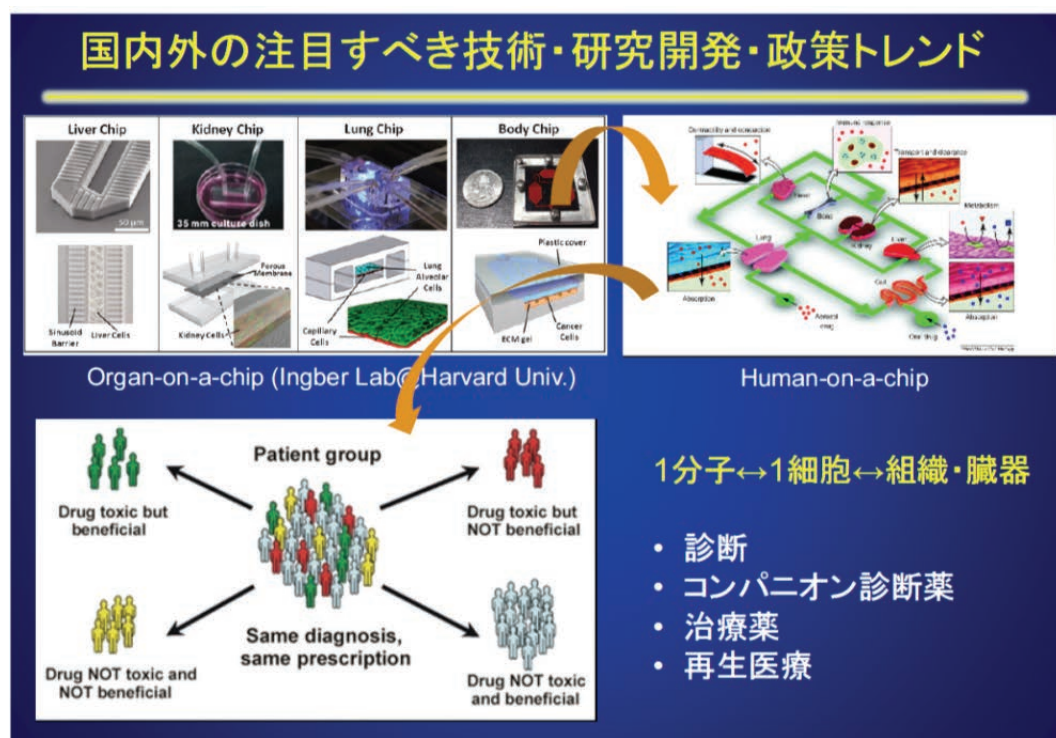


図 1-2-5

アメリカでは、1細胞解析に対し2013年から5年にわたって100億円程度を投入する。そこでは、プロトタイプから実用化までトランスレーショナル・リサーチをすること、バイオメディカルのニーズを満たすこと、など応募できる内容がかなり細かく決まっており、使えるものを作るという施策になっている。ヨーロッパでは1細胞解析に特化した政策にあまり大きなものはないが、ドイツのフライブルグ大学が中心になって、日本のナノテクノロジープラットフォームのように1細胞解析のプラットフォームを作るプロジェクトが進行しているようである。国内では理研のQBiCやセルフイノベーションというプロジェクトがあり、2014年にはJSTのCREST、さががけでも1細胞解析に関する領域が開始されている。

以上、1細胞解析の分野を推進するには、前処理工程を含めた1細胞解析工程をインテグレーションする必要がある、ここに力を入れるべきである。測定サンプルとして唾液や血液といった臨床検体に近いものをそのまま入れられるSample-in、Answer-out型のデバイスを作らなければいけない。網羅的に解析する上では標準化が非常に大事で、解析デバイスを標準化してプラットフォーム化する必要がある(図1-2-6)。

政策上は、研究から実用化まで一貫したサポート体制が必要である。最初は文科省の科研費で研究し、実用化できそうになったら次は経産省のプロジェクトに出すというのではなく、省庁間で協働した長いスパンのプロジェクトがあれば、この分野は非常に研究しやすくなる。

まとめ

網羅的1細胞解析デバイスの研究・開発・実用化

現状の到達点

- 1細胞単離、前処理、単一分子解析といった各工程を実行できるデバイスは実用化・上市済み

今後の課題

研究

- 1分子の精度を有する定量法

開発

- 再現性の向上、チップ間誤差の低減

実用化

- ラボ間(装置間)誤差低減のための試薬・操作法の標準化
- デバイス共通化・モジュール化によるプラットフォーム化

全体として

- Sample-in, Answer-out型のインテグレーションされた低コストデバイス開発
- キラーアプリケーションの開拓

図 1-2-6

質疑・コメント：

- ・ 網羅的というのは、1 細胞の中の多種類の分子を網羅的に解析できることを狙っているのか。
 - それを狙っている。チップを使ったデバイスは、何十本、何百本と流路を作ったり、それを積層することで、網羅的解析という並列作業は比較的こなしやすい。
- ・ 細胞の中の多様な分子を全部網羅的に解析することは困難ではないか。
 - 細胞の中の分子種を網羅的に解析するという観点では、10 細胞といったレベルにならないを得ない。DNA や特定のタンパク質にターゲットを絞るのであれば、1 細胞に展開は可能である。

1.3 メカノバイオロジーおよびそれを支援する技術開発

出口 真次（名古屋工業大学）

メカノバイオロジーにおける代表的な研究成果と、その分野のポテンシャル、また、生物学においてどう位置づけられているかについて示す。

メカノバイオロジーという言葉において、「メカノ」は「力の」を意味する形容詞であり、メカノバイオロジーは生物学の1分野となる。メカノバイオロジーは生命現象において「力」が果たす役割を調べる生物学の研究領域である。よく「メカノ」の「ノ」は平仮名の「の」と聞かれるが、結果的には同じ意味になる。

一口に「力」といってもさまざまな力があるが、主にメカノバイオロジーが対象とするもっとも重要な力は細胞の収縮力である（図 1-3-1）。一見、細胞がじっとしているように見えても、実は常に収縮力を発生している。これを、細胞自身が発生している力という意味で内因性の力と呼ぶ。一方、外因性の力、つまり外力が体内では常にあり、例えば、心臓が拍動すると1秒間に1回、血管にある細胞は伸展刺激を受ける。血液の流れに代表されるように、体の中には体液の流れがあり、その体液の流れによる摩擦の力も細胞が受け、それによって細胞が行動して、なんらかの機能変化を果たす。以下の話では外因性の力は割愛し、もっとも基本的で重要だと考えられる内因性の収縮力について説明する。

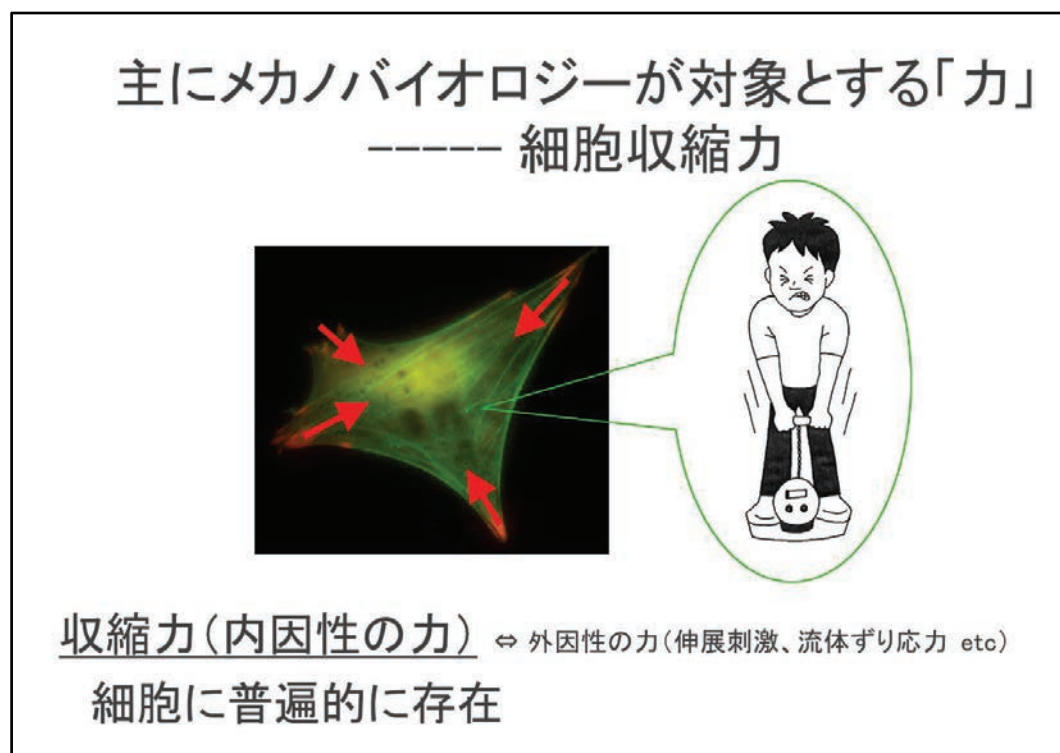


図 1-3-1

ここで強調したいのは、この細胞の収縮力というのは特殊な細胞、例えば筋肉の細胞などに限った特殊な話というわけではなく、広く細胞に普遍的に存在し、さまざまな細胞において発生しているということである。人の場合は、外胚葉・中胚葉・内胚葉という3つの胚葉から細胞ができるが、これらの細胞は多かれ少なかれ収縮力を常に発生させている。間葉系

幹細胞、胚性幹細胞というものも収縮力を発生していて、その変化に応じて細胞が機能変化するということがわかっている。

では、なぜ収縮力が重要かということ、細胞の運命を決定する一要素であるということがわかってきたからである。細胞の運命というのは、分化・増殖・自死、つまり、生きるか死ぬか、生まれ変わるかであり、これを左右するのが細胞の収縮力である。図 1-3-2 の左に示した Englar と Discher の研究結果では、間葉系の幹細胞を、硬さを変えたゲルの上で培養すると、柔らかいゲルの上に培養したときには 96 時間たつと神経細胞に分化し、中くらいの硬さのゲルの上で培養すると筋肉系の細胞に分化し、硬いゲルの上では骨の細胞に分化した。つまり、同じ培養液、同じ生化学的な環境でありながら、ゲルの硬さという力学的な因子を変えるだけで異なる細胞に分化誘導することができるということになる。

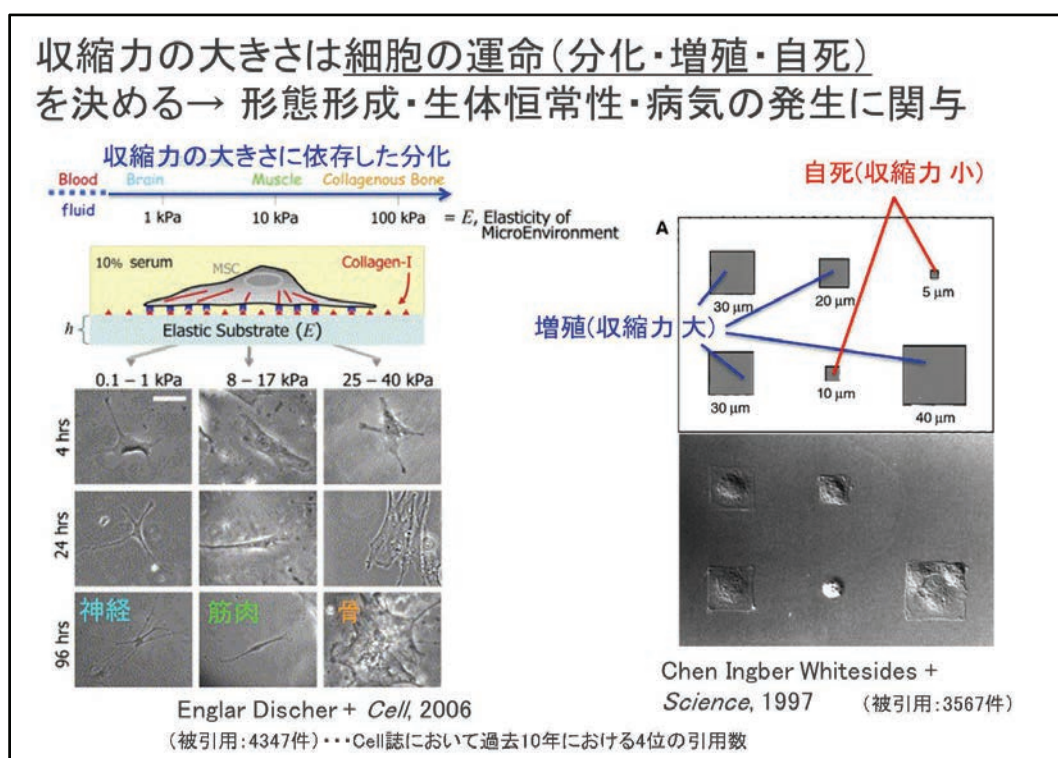


図 1-3-2

ここで、ゲルの硬さを変えることは、収縮力をコントロールしていることと力学的に等価である。収縮力を含めた力は力学の作用・反作用の法則にしたがって発生するが、硬いゲルの上では細胞がしっかり踏ん張って力を発生できるので、大きい収縮力を発生する。それに対して、柔らかいゲルの上では、いわば「のれんに腕押し」のような状態になって、大きな収縮力を発生できない。このように、収縮力の大きさに応じて、幹細胞の分化を誘導することができる。ちなみに、『*Cell*』という雑誌は生命科学系のトップジャーナルだが、Englar と Discher の論文が発表されてから 10 年たっていないにも関わらず、論文の引用件数は既に 4,000 件を超えている。一般的に、生物学というのは、遺伝子など責任分子を同定しなければ生物学として認められないといわれているが、この論文は現象の発見だけでこれだけのインパクトを与えており、パラダイムシフトをもたらすような内容であった。

もちろんこの研究はいきなり出てきたわけではなく、伏線となる研究がいくつかあった。

その一つが図 1-3-2 の右に示した Chen らの研究で、Whitesides らが開発したマイクロパターンニング技術を使って、細胞の接着面積を変えるというものである。接着面積の大きさと収縮力の大きさはほぼ等価で、接着面積が大きいときには細胞が増殖できるのに対して、小さい面積上に細胞を培養したときには、自死（アポトーシス）を引き起こす。図右上の模式図と図右下の写真は対応しているが、 $5\ \mu\text{m}$ のパターンに細胞が接着していないわけではなく、接着することはできるが、細胞の自死が起きるとしている。

生命のセントラルドグマでは、まず遺伝子の発現があって、シグナル伝達、つまりタンパク質の働きというものがあり、その後に収縮力という現象が起こるということになるが、図 1-3-2 に示したような結果から、収縮力がタンパク質のシグナル伝達をコントロールして、ひいては遺伝子の発現をコントロールすることがわかってきたということになる。遺伝子を読み取ることも大事だが、どの遺伝子が発現しているのか、なぜその遺伝子が発現しているのかということを知ることと同じく重要になってくる。そのときに、メカノバイオロジーの分野で明らかにされてきた知識が非常に重要になってくる。

以上はテクノロジーというよりもサイエンスかもしれないが、Whitesides らが開発してきたマイクロパターンニング技術という材料分野の技術が生物学の分野と出会い、メカノバイオロジーという新しいサイエンスを生み出したということは、非常に重要ではないか。メカノバイオロジーは、特別な最先端技術があるというよりも、こういった知識が徐々に明らかになってきて、そういう知識を踏まえた上でバイオマテリアルなどを設計していくことで革新的なアウトプットが得られるという分野ではないか。

収縮力が遺伝子発現をコントロールできるということは、人為的に力学的制御を行うことによって細胞の機能を調整できるということになる。先に述べた研究例の他にも、細胞接着の形状、あるいは細胞が接着する表面のトポロジーなどいろいろなことが試されている。最近の研究では、ある材料の上に幹細胞を培養するときに材料の表面の粗さなどを変えると、同じ培養液で培養していながら幹細胞の分化誘導をコントロールすることができるという、にわかに信じがたいような結果も出ている。

細胞の接着形状について例を挙げる（図 1-3-3）。マイクロパターンニング技術を使って、接着分子が U、V、Y、T という形を取るようにマイクロパターン化し、その上に細胞を培養して、細胞の中の Vinculin というタンパク質を染色したものが図中の上の写真である。その下の写真はそれに対応する収縮力の大きさの分布を表している。収縮力も細胞の中で偏りがあり、上と下を比較すると両者に相関があることがわかる。下の写真で色調の暗い部分が、細胞が引っかかる場所がなくあまり力が出せないところで、U の字の先端など色調の明るい部分は特に力がかかる場所であり、上の写真を見ると、力が強い場所に Vinculin が集まっている。つまり、Vinculin というタンパク質は細胞の中で均一に存在するわけではなく、収縮力の大きいところに局在化する。

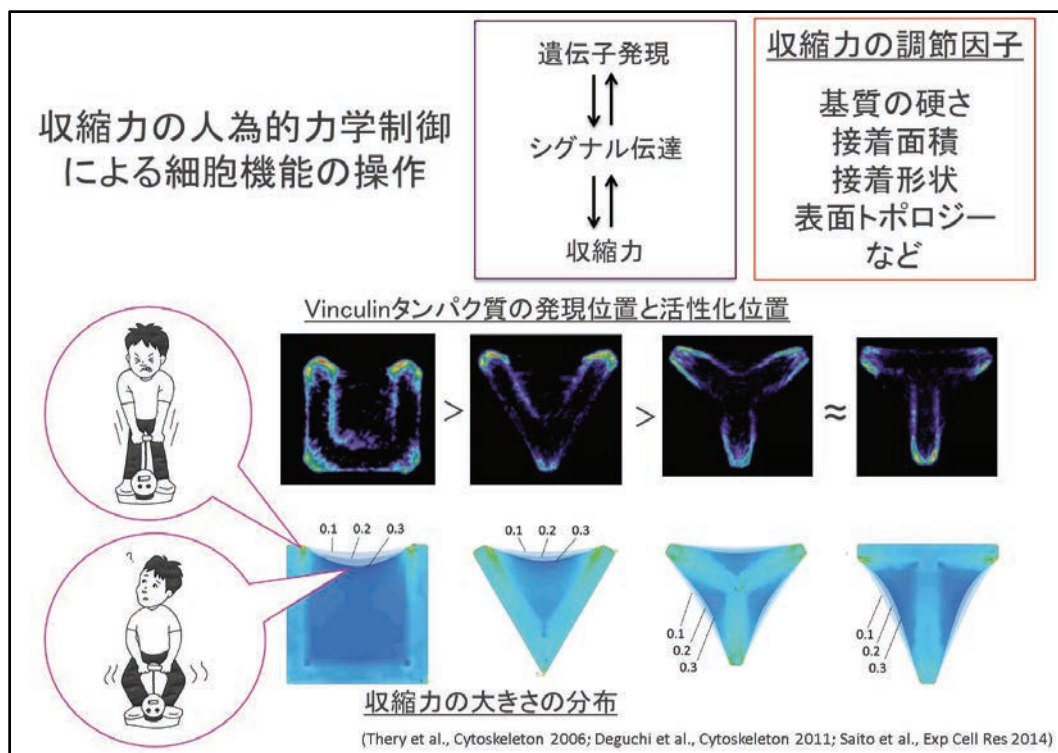


図 1-3-3

メカノバイオロジは特に発生生物学や再生医療に密接に関わるもので、最近のメカノバイオロジに関する国内の研究会は、理研 CDB で 2014 年の 3 月に行われている。目立つプロジェクトはアメリカ NIH の国際プロジェクトで、複数の国が関わっている。日本のプレゼンスは低く、このプロジェクトには関わっていない。このプロジェクトではラスカー賞をとった Michael Sheetz が主導して研究を進めている。また、シンガポール国立大学 (National University of Singapore) では、20 人の PI からなる Mechanobiology Institute を設立している。PI もほとんど外国から集めた研究者で、ビジョンとして異分野融合を掲げている。

メカノバイオロジは何か特殊な現象というわけではなく、広く普遍的に存在しており、いろいろな細胞で実際に起こっている。したがって、メカノバイオロジという一つの柱が立つというよりは、生命科学、神経科学などさまざまな分野においてその土台となるような知識となるだろう。おそらく、10 年後、20 年後にはこれが当然であるということが認識され、なんらかの実験結果が出たときに、それは硬いゲルの上と柔らかいゲルの上ではまった

く性質が変わるだろうということを認識した研究になるというように進んでいくと考えている。

日本分子生物学会やアメリカの生物学会でも、必ずメカノバイオロジーに関するセッションが設けられてはいるが、これだけ普遍的な現象でありながら、まだ一部の人しか研究していない。その理由の一つに、メカノバイオロジーの研究が難しいということがある。力はものではなく現象なので、可視化やコントロールが難しいため、裾野があまり広がっていない。生命系の研究者はたくさんいるわけだから、純粋な生物研究者が使えるようなツールを開発することが、技術開発の観点からの提言になる（図 1-3-4）。

まとめ およびテクノロジー創出の観点からの提言

- ・メカノバイオロジーは、生命現象全般を下支えする基礎知識

- 将来の細胞生物学研究では当然の前提となる

- ・現状では、一部の研究者だけがメカノバイオロジー研究を行っている

- ・研究の裾野拡大につながる技術の開発が望まれる

図 1-3-4

質疑・コメント：

- ・メカノバイオロジーがどの程度市場に貢献できると考えているか。

- メカノバイオロジーで得られた知識が細胞を扱うときの当然の知識になっていく。その意味では、テクノロジーという観点では弱いかもしれない。ただ、例えば培養液や抗体培養器具を日本で買おうとすると、米国の 2.5 倍ぐらいの価格になる。なぜ日本だとそれほど高価なのかはわからないが、そのときにメカノバイオロジーで得られた知識が当然になってくるのであれば、10 年後、20 年後もゲルの硬さを変えたり力を可視化する技術が必要になってくる。そういった普段の研究を可能にするように、力の可視化を消耗品レベルで簡単にできるものを日本で先に作っておけば、将来、アメリカで買うときに日本の 2.5 倍で買わなければいけないといった状況がつかれるのではないか。そういうところで貢献できる余地がある。

- ・【コメント】メカノバイオロジーの本質的な重要性をもっとアピールする必要があるのではないか。Englar や Ingber の研究は細胞外マトリクスの研究に大きく貢献し、細胞構築の基礎を大きく展開した。こういうところを直接観測ができるということが重要ではないか。また、血管内皮細胞は圧力を極めて敏感にセンシングしていて、それが生理的に非常に重要な意味がある。これは医薬品開発における機能解析で非常に大事である。

メカノバイオロジーはこのような非常に幅広い広がりがある領域であることを意識して俯瞰する必要がある。

- ・ 生命の中は平面だけではないという印象を持っている。上皮細胞や内皮細胞ならいいが、ほかの細胞にはどのように使えるのか。

→3次元培養などもあり、体内におけるメカノ現象も研究されているが、現状では、2次元培養における研究が大部分を占めている。マウスの研究をするにせよ、iPS細胞を対象にするにせよ、最初はやはり各分子の機能解析がベースになっている。ノックアウトマウスを作るには金と手間がかかるので、その前に培養細胞レベルで各分子の機能解析をするという研究はおそらく数十年は消えてなくなることはないであろうと思われるので、2次元培養はそういうときに使える、という位置づけである。

- ・ 【コメント】3次元の環境における細胞の動きを解析するツールが開発されると、さらに応用展開がある。

1.4 立体臓器開発

松崎 典弥（大阪大学）

山中先生がノーベル賞を受賞された直近の新聞報道で、文科省が 10 年以内に臓器を作製するというロードマップ案を明らかにしたことが報道され、2014 年 8 月には NEDO により「立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発」に係る公募が始まった。このように立体臓器開発の重要性はすでに認識されているが、なぜ、3 次元体が重要かということ、単細胞と比較しながら説明する（図 1-4-1）。

再生医療において、細胞を単細胞として使う場合、まず細胞移植がターゲットになる。細胞移植は古くから研究されているが、大きな課題は生着率が非常に低いことである。細胞移植から 3~4 日経つと 10 パーセント以下しか残らないといわれている。3 次元体にして移植すれば、流出を防ぐことができるので、これまでもスフェロイドなどを用いた移植の報告もされている。

機能的な面では、肝臓の一番小さな構造体である肝小葉は、毛細血管の管に肝臓の細胞が挟まれた非常に複雑な構造体で、細胞はほかの細胞と接触することで生理機能が上がる。肝細胞を単層（Monolayer）で培養しているときのアルブミンの産生量と、3 次元で 10 層ぐらいの構造体（Tissue model）にしたときのアルブミンの産生量を比較すると、後者で 10 倍ぐらいになるが、体の中の臓の組織と比べるとまだまだ機能が劣っている。

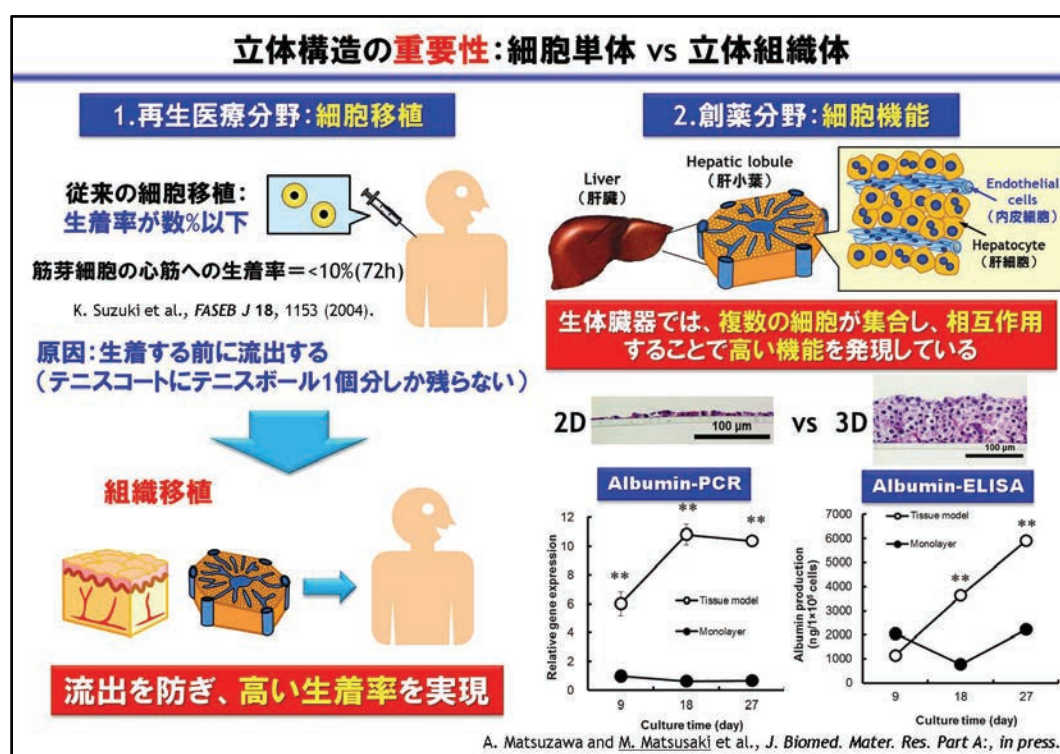


図 1-4-1

動物実験では、人と違うということが大きな課題である。例えば、トログリタゾンという薬剤は糖尿病の治療薬として三共株式会社から 1997 年に発売されたが、その後、肝毒性が発現して、2000 年に販売が中止となった。人には存在するが動物に存在しない代謝酵素

CYP3A4 がトログリタゾン分解して、分解物が酸素ラジカルを産生して肝毒性を出すことがわかっている。

また、疾患モデル動物を作ることも難しく、動物実験を削減していこうという流れもある。EU では化粧品の評価系で動物実験を禁止する法律が施行されている。製薬企業においても動物実験を削減していこうとしており、代替として iPS 細胞を使おうというのが現状の流れである。

iPS 細胞を使えば、疾患特異的な細胞を手に入れることができるので、まず細胞レベルで評価・スクリーニングし、なるべく絞り込んでから動物実験を行うことが主流になりつつある。例えば、心臓の疾患である QT 延長症候群の患者から細胞を採取し、iPS 細胞から心筋に誘導することで疾患特有の心筋細胞が手に入る。それを利用して細胞レベルで評価・スクリーニングし、動物実験をなるべく絞り込んで行う。しかし、心筋細胞と心筋の組織としての機能はやはり違いため、そこを測るためにはどうしても 3 次元の構造体を作製することが重要になってくる (図 1-4-2)。

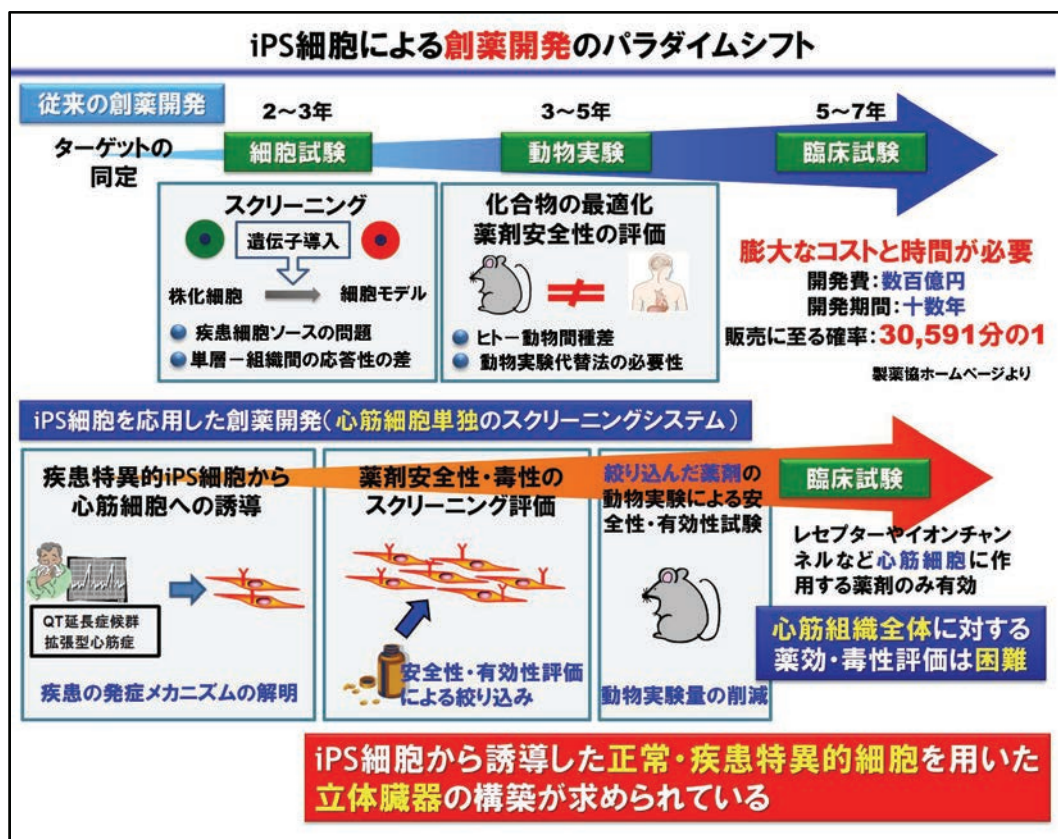


図 1-4-2

iPS 細胞からさまざまな細胞を作ることとは現状可能とはなっているが、それを培養すれば 3 次元体ができるわけではない。iPS 細胞から誘導した細胞を組み上げてボトムアップ的に組織体を作るという手法が重要になってくる。

市場性について少しお話する。再生医療はいろいろなものを含んで 2050 年で 30 兆円ぐらいという予測が経産省から報告されており、ある程度の市場は期待できるが、日本は遅れている。経産省の報告書では、再生医療分野、特に細胞を使ったものに限定してのデータある

が、韓国の 14 品目や欧州の 20 品目に比べて、日本で現在認可が下りているのは 2 品目というのが現状である。また、世界的にも、細胞製品、特に 3 次元のもので現在認められているものほとんどは、血管がない構造の皮膚・軟骨・骨の一部である。肝臓、腎臓という複雑な構造体を作るというレベルには世界的にもまだ至っていない。

皮膚は多彩な機能をもつが、認可されている皮膚組織は機能性に乏しく、血管、リンパ管、免疫細胞といったものが入ったものは販売されていない。カネボウの白斑の問題があったが、これを評価する皮膚モデルは現在ないというのが現状である。OECD で国際的に認められている人工皮膚組織を使った評価試験は、腐食性、刺激性の 2 項目で、どちらも細胞の生死でしか評価できない。アレルギー反応などを評価ができるような機能性の立体構造の皮膚というものを作る必要がある。

研究のレベルでは、毛細血管の構造を含む 3 次元体をどう作るのが国内外で注目を集めている。毛細血管状の構造体が入ったものが、現在できつつある状況にある。臓器としての機能を示すまでには至っていないが、競争は激化している（図 1-4-3）。

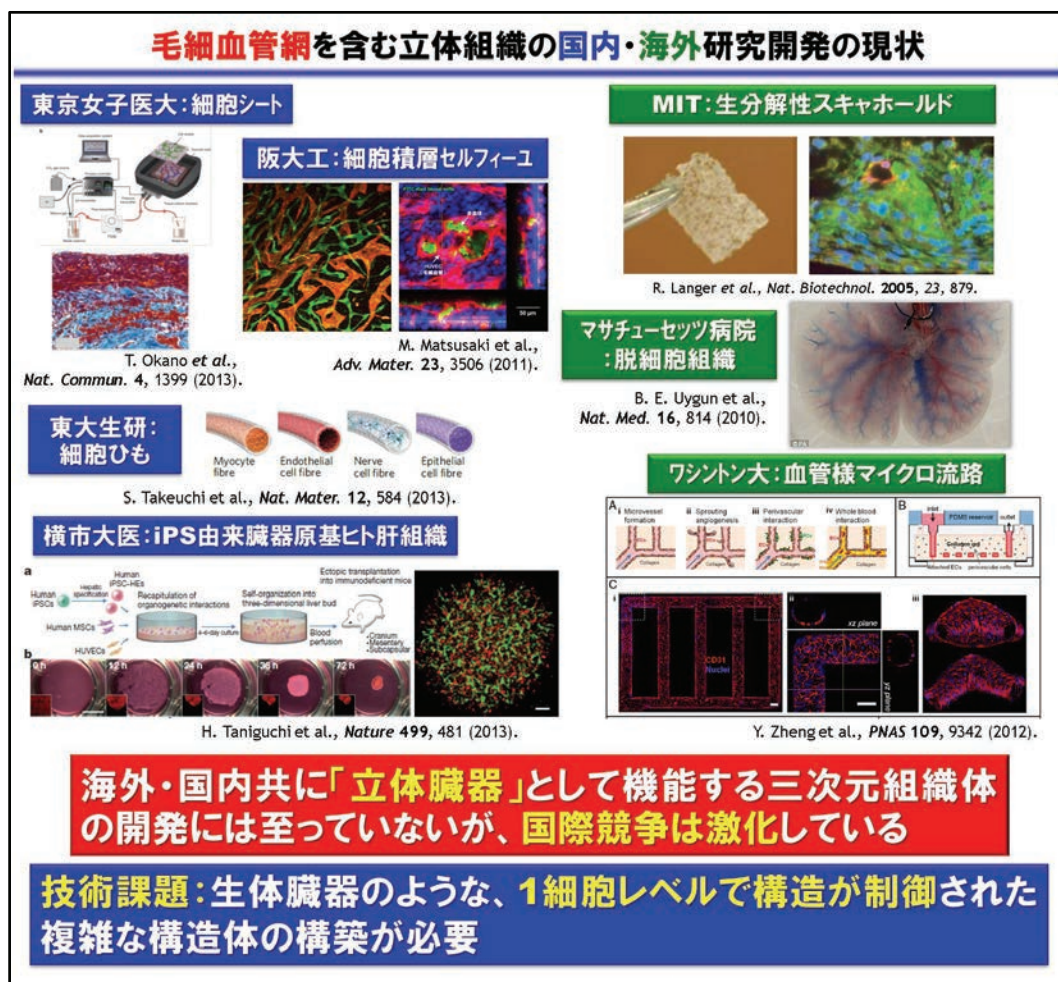


図 1-4-3

生体の臓器のような複雑な構造を再現するためには1細胞のレベルで配置を制御して組織化させることが重要ではないかと考えられる。3D プリンターが現在注目を集めており、例えばカルシウムイオンで固まるアルギン酸に細胞を混ぜて、耳や弁のような構造を作ったという報告はあるが、型でやれるレベルであるのが現状であり、組織や臓器として機能するレベルには至っていない。

肝臓の肝小葉にみられるような複雑な構造まで作り込む必要があるかどうか、現状ではよくわからないが、少なくとも、細胞一つ一つをきちんと並べて立体化させるということが重要であり、それを実現するためには、細胞に毒性を与えず、細胞と細胞が接着できるようにナノのレベルで細胞の接着を誘起するという手法が必要である。そういうものをめざした私たちの研究を紹介する。細胞表面に厚さ 6~7 nm というオーダーで細胞外マトリクスタンパク質を成分とする薄膜を形成して、細胞と細胞を接着させるという技術を開発してきた（図 1-4-4）。この技術により毛細血管の構造を作ることができた。最近では、入口と出口のある毛細血管ネットワークを有する組織体をマイクロプレートの中に作ることができるので、組織体の上から薬剤や細胞を滴下して、そこから周辺の組織にどのように吸収・到達するかということが評価できるようになってきている（図 1-4-5）。

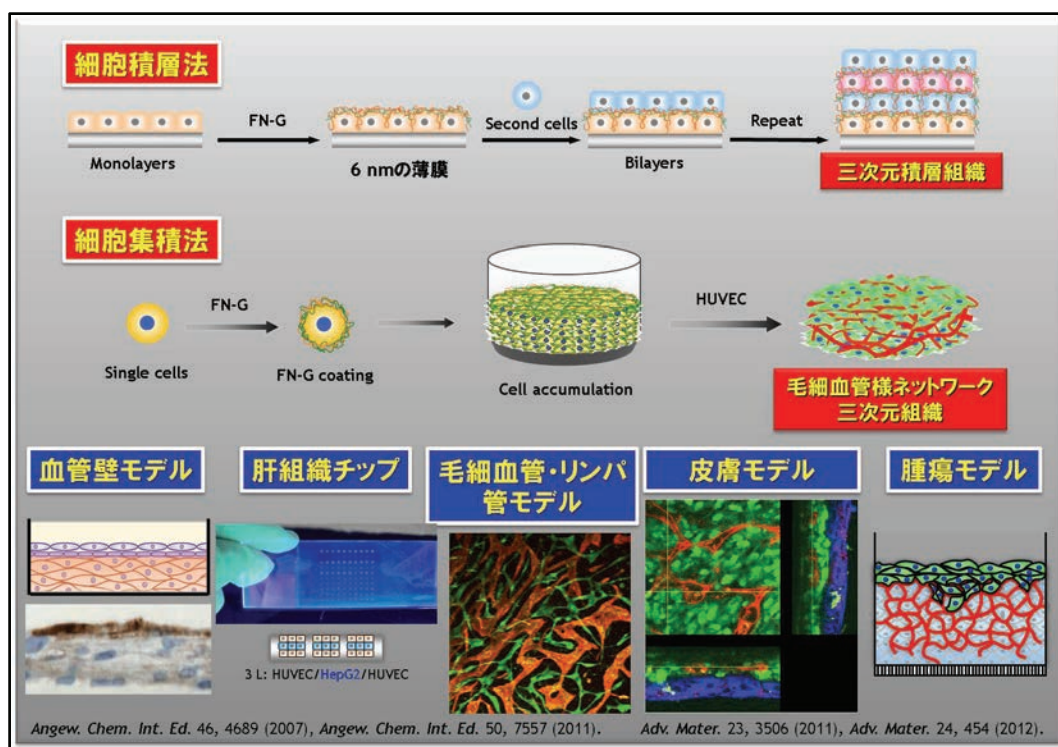


図 1-4-4

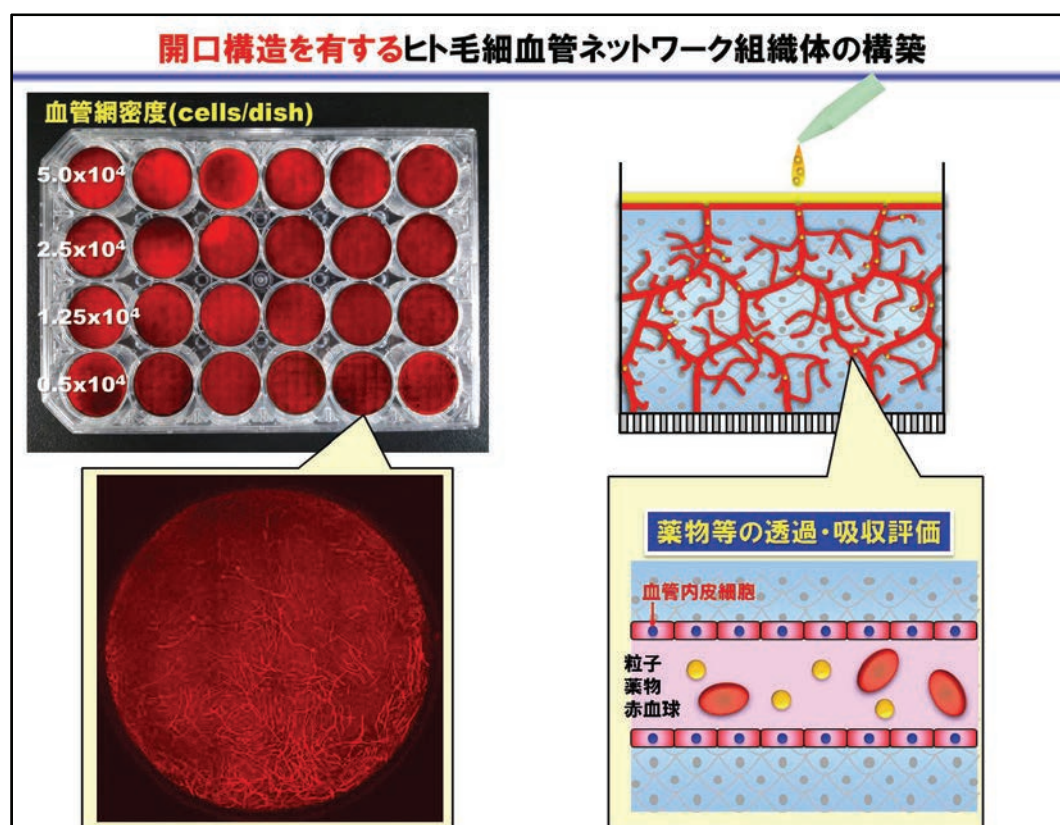


図 1-4-5

3D プリンターに関しても、2007 年頃から取り組んでいる。図 1-4-6 に示したのは、毛細血管の構造を格子状に作り、20 日間培養を続けたものである。精度はまだ悪いが管腔をもつ構造ができるようになってきている。複雑なものを作るには至っていないが、立体臓器として機能するものをナノのテクノロジーを利用して構築していく必要がある。

以上まとめると、立体臓器開発は再生医療や創薬の分野への応用が期待される分野で、技術的な課題としては、1 細胞分解能を実現、脈管系の作製などが挙げられる。推進の方策としては、再生医療、組織工学、バイオマテリアル、幹細胞操作の研究者をピックアップして、最初から連携する研究開発領域を作り、プロジェクト化していくということが重要なのではないか（図 1-4-7）。

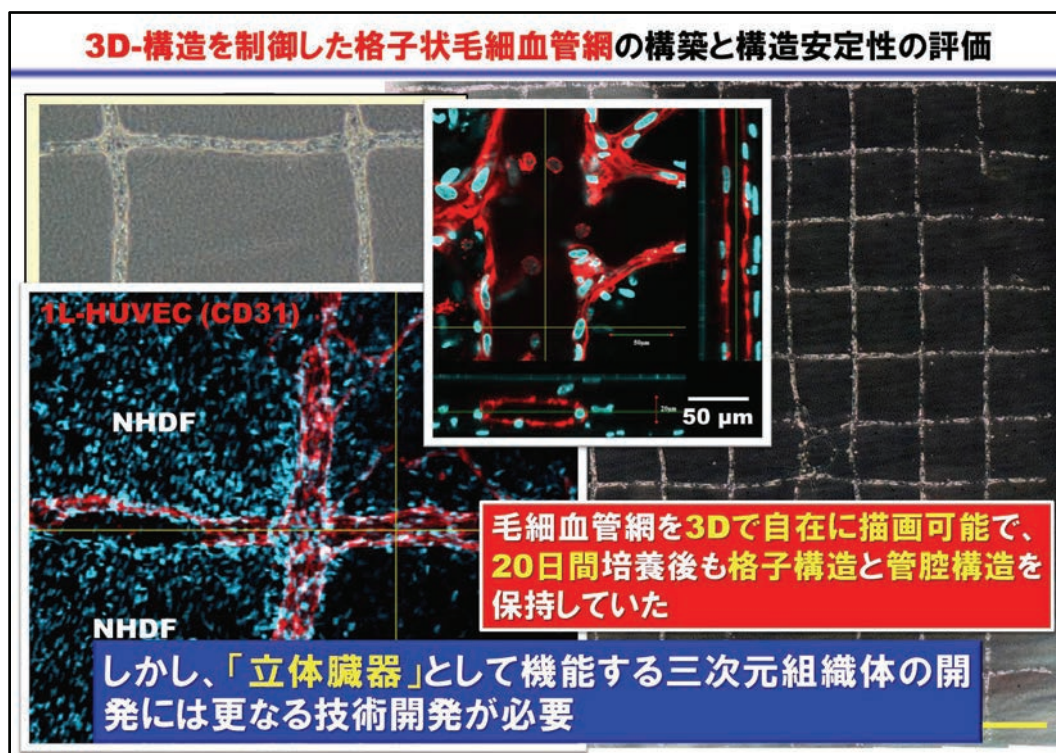


図 1-4-6

立体臓器開発

<背景・社会的意義>
再生医療分野の移植片や創薬分野の薬効・毒性評価への応用を目的として、iPS細胞由来の正常および疾患特異細胞を用い、**生体臓器に近い機能と構造を有する立体(三次元)臓器の開発**が期待されている。動物実験代替法への適用としても大変意義深い。

<想定される成果> 再生医療分野では、細胞移植に代わる高い移植効率・生着率の移植医療の実現や、iPS細胞を用いたテーラーメイド**立体臓器**の開発が期待される。創薬分野では、動物実験に代わる薬効・毒性評価法の開発を目的として、iPS細胞由来の正常および疾患特異細胞を用いた、**ヒト正常臓器および疾患臓器による薬効・毒性評価の実現**が期待される。産業面では、**数十兆円規模の医療・創薬・化粧品市場への貢献**が期待される。

<研究課題>

- ・**1細胞分解能での3Dプリント**
- ・**組織次元組織構築法の開発**
- ・**血管・リンパ管網を有する立体臓器の開発**
- ・**臓器・組織として機能する立体臓器の開発**

<国内外の注目すべき技術・研究開発・政策トレンド>

- ・**米国「Organ-on-a-chip」プロジェクト**
DARPAが2011年より5年間で75百万ドル、NIHが2012年より5年間で70百万ドル投じている。
- ・**EU「The Body-on-a-chip」プロジェクト**
欧州連合(EU)が第7次フレームワークプログラム(FP7)にて2012年より3年間で1.2百万ユーロ投じている。
- ・**日本 新学術領域「超高速バイオアッセンブラ」**
文部科学省 新学術領域研究において2011年より5年間で実行されている。

<推進方策>

- ・**連携課題解決型の研究開発領域の設立**
立体臓器開発は、医・工・薬・理・情報などの多彩な学際領域である。欧米に比べ、日本はまだまだ異分野連携がスムーズではない。そのため、従来の例えばCRESTのような、あるチームによる個別の研究開発では達成が困難であり、欧米に遅れを取ることは必須である。
そこで、立体臓器開発に必要な各テーマ毎(例えば、①組織工学、②スキャホールド、③iPS細胞操作、④発生学、⑤バイオMEMS、⑥3Dプリントなど)に最適な研究者を公募し、研究開始前にテーマ間で連携体制を構築し、共同で研究開発に取り組む、新しい「**連携課題解決型**」の研究開発領域の設立が重要であろう。

図 1-4-7

質疑・コメント：

- ・ いろいろな種類の細胞を使おうとしたときに、どれも同様の方法で展開できるのか。カスタマイズが必要なのか。
 - 組織・臓器によって使うタンパクを変えているので、カスタマイズはそれぞれのターゲットの臓器によって必要である。機能面では、人の中の細胞についてどれぐらい活性があるかなどの情報が少ないため、比較が難しく、どうしても比較対象が動物実験中心になってしまうというのが現状である。
- ・ 細胞を一つ一つ並べるとき、周りに動いた後にセルフアセンブリーが起きて結局混ざってしまうことがあるが、その点はどうか。
 - 図 1-4-5 で示した毛細血管ネットワークはセルフアセンブルで作らせているので、血管の配置は完全にランダムであった。患者の血管の構造をある程度情報化して、それをプリンターに落とし込んで再構築する如果能够できれば、テーラーメイド的に評価することができるだろうということで、現在、細胞にダメージを与えず、かつ、きちんと構造を作るという技術開発を進めている。図 1-4-6 で示したように 20 日間培養しても格子状を保持できている。
- ・ 細胞には個性があるが、その個性をうまく利用して分けてから培養するといったように、細胞の個性を考慮に入れた研究はどのぐらい進んでいるのか。
 - 共同研究者と協力して、iPS 細胞から心筋細胞の分化誘導をし、それを 3 次元にして評価をするという一連の流れで研究をしているが、分化誘導効率は高くなく、そこからさらにピュアリフィケーションして九十何パーセントまで高めて使うということが現状である。iPS 細胞から誘導した心筋は、どうしても体の中のマチュアな心筋と比べるとかなり幼若だといわれているので、それで作ったものと実際の成人の方や疾患の高齢者との心筋と同じように評価していいかということも、まだわかっていない。こういったことを一つ一つ注意しながら評価していく必要がある。
- ・ 3 次元構造を動物実験の代わり、あるいは創薬のスクリーニングまで持っていこうとするとき、今後どういう技術が必要になってくるのか。共同研究やるためにどの技術が不足しているのか。
 - 例えば、薬剤にしても腸から吸収され、そこから血液を回って肝臓から全身を回るという一連のプロセスを評価する必要がある。肝臓もどきの小さいものを作って、そこで薬剤どれぐらいが代謝されたかがわかっても、血流に乗ってどれぐらいが患部に到達するかは予測できないので、バイオ MEMS という分野との共同が今後重要になるのではないかと。また、細胞ソースがないと立体構造はできないので、幹細胞の研究者、特に iPS 関係の研究者との連携が重要になる。

第二部 ナノバイオデバイス

2.1 ウェットな分子計測・操作の究極を目指して ―ナノフルイディクスの動向―

山本 貴富喜（東京工業大学）

マイクロ/ナノフルイディクスと呼ばれる領域があるが、両者の区分けは扱うデバイスの流路サイズで分ける場合が多い。100 nm 以下をナノフルイディクスと定義するグループもあるが、私はもう少し広く、ミクロン以下のサイズスケールで流体を扱うのがナノフルイディクスと定義している。

マイクロフルイディクスの領域では、ビジネスオリエンテッドな出口指向の研究が多い。マイクロフルイディクスならではの物理的特徴や付加価値を使って、いろいろなデバイスが試行錯誤的にシーズとして研究され、いくつかのものは出口に向かっている。微細化は、物理的な効果を活用できるだけでなく、情報産業で大成功したメモリや CPU など同様に、微細化すればするほど集積化と並列化処理によるハイスループット化の恩恵を享受できるところも重要なポイントとなる。

そういった流れからすると、マイクロフルイディクスからより微細なナノフルイディクスに展開するという流れは自然なものである。ナノフルイディクスというのはマイクロの延長、ただ単に微細化の延長にあるのか、それとも、ナノでフルイディクスをやらなければいけない理由があるのかというところについては、IC や LSI などのエレクトロニクスと違って、フルイディクスの技術は小さければ小さいほど良いというわけではなく、扱うサンプルに応じて最適なサイズがあるだろうというのがこの分野の基本認識である。例えば、細胞や組織を培養したり、それを分析したりするには細胞より大きな容器が必要で、最適なサイズがどこかにある。では、ナノである必要はどこにあるのか。メリットはどこにあるのかというのが、ナノフルイディクスをやる上で研究者が常々考えている重要なポイントである。

ナノフルイディクスにはいろいろなメリットがあるが、1 つ目は 1 分子観察の場として適しているということ、2 つ目は 1 分子計測や操作との相性が良いということである。したがって、ナノスケールの対象、分子やナノ粒子を扱うためのプラットフォームとして非常に重要な役割を果たす（図 2-1-1）。

通常、バイオの世界で分子を見ようとする、蛍光色素のタグをつけてターゲット分子を光らせる。大抵の場合、周りに浮遊しているほかの分子の蛍光が背景光としてバックグラウンドになるので、見たい分子の蛍光と背景光の強度比が S/N 比になり、S/N 比が高い方がコントラストの良い観察が可能となる。S/N 比を上げるため、これまで共焦点顕微鏡や表面プラズモンを活用した近接場、あるいは超解像顕微鏡観察法（例えば STED）などが考案された。これらの手法は、視野全域を全部光らせるのではなく、見たいエリアの周囲のみに励起光や蛍光を制限することで、余分なノイズとなる背景光を極力減らそうという工夫の結果である。

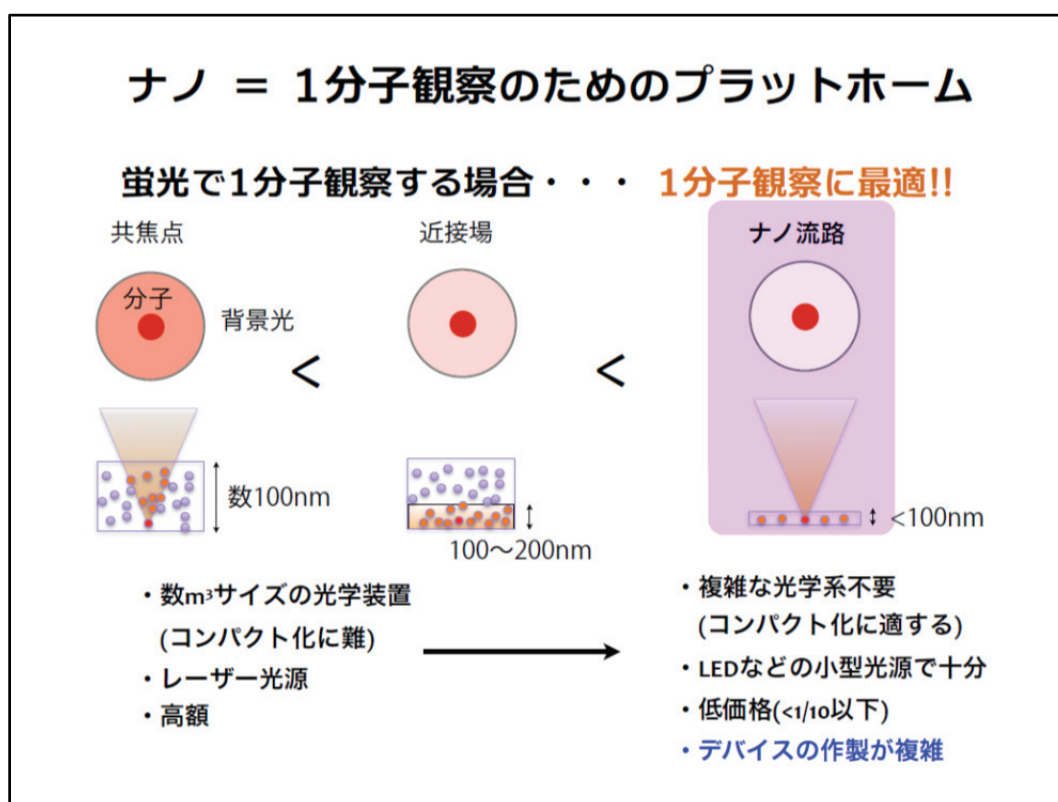


図 2-1-1

そういった視点からすると、ナノチャネル、ナノチャンバーといったものは、そもそも周りに余分なサンプルや蛍光分子が無いから、1分子分析のプラットフォームに非常に適している。「コンファインメント」は後で述べるキーワードの1つだが、見たい分子だけを閉じ込めることで、1分子分析や操作の可能性が大きく広がるところが、ナノフルイディクスの大きな利点である。

一方、設備コストの面でも大きなアドバンテージがある。従来法の場合、レーザーや光学系は数千万円オーダーの高額になるのに対し、ナノチャンバーやナノチャネルに分子を閉じ込めると、LEDを1個持ってきて、あとはカメラの感度があれば1分子が測定できるので、コンパクト化と低コスト化を両立できるため、モバイル化や使い捨て（医療・ライフサイエンス応用では極めて重要な視点）にも適したプラットフォームとなる。

このような1分子分析・操作は、従来とは全く異なるサイエンスを開拓する可能性を秘めている。例えば、従来の分析や反応系のように、試験管の中に特定の分子がたくさん入っているような多数系で測定すると、どのタイミングで各々の分子がどこにいるのか、どの向きを向いているのかが分からない。分子がたくさんあるのでシグナルは強いが、個々の分子のランダムな動きの平均しか得られないため、時間的にも空間的にも分解能が失われてしまう。これに対し1分子系では、ターゲットになっている分子の向きや位置、そしてダイナミクスが明らかであるため、高い時空間分解能での分析が可能となる。そもそも分子数が少ないため信号強度自体は弱いというデメリットはあるがS/N比は高いので、高感度な計測系を用意できれば、ノイズの少ない高いS/N比の分析系を実現できる。このような1分子分析・操作に対して電気は相性が良い。例えば、チップ上でバイオ分子の観察や操作をするとき、電気

泳動や誘電泳動などを使うと、特に誘電泳動では数 MV/m 以上の高電界が必要になる。例えば 1 MV/m の電界強度を得る場合、電極間隔が 1 mm なら 1 kV もの高電圧が必要になる。これは装置的にも実験的にもかなり厳しい条件だが、電極間隔が 100 nm であれば、0.1 V で良いことになり、USB の出力でも実現できる。さらに、1 V を切ると多くの電極反応が抑制されるので、ファラデー電流を抑制しつつ高電界を使った電界操作ができる。こういった電界操作や電気測定との相性の良さがナノフルイディクスのもう 1 つの特徴になる(図 2-1-2)。こうした見る技術・測定する技術との相性の良さをうまく活用して、現在いろいろなアプリケーションが開拓されている。

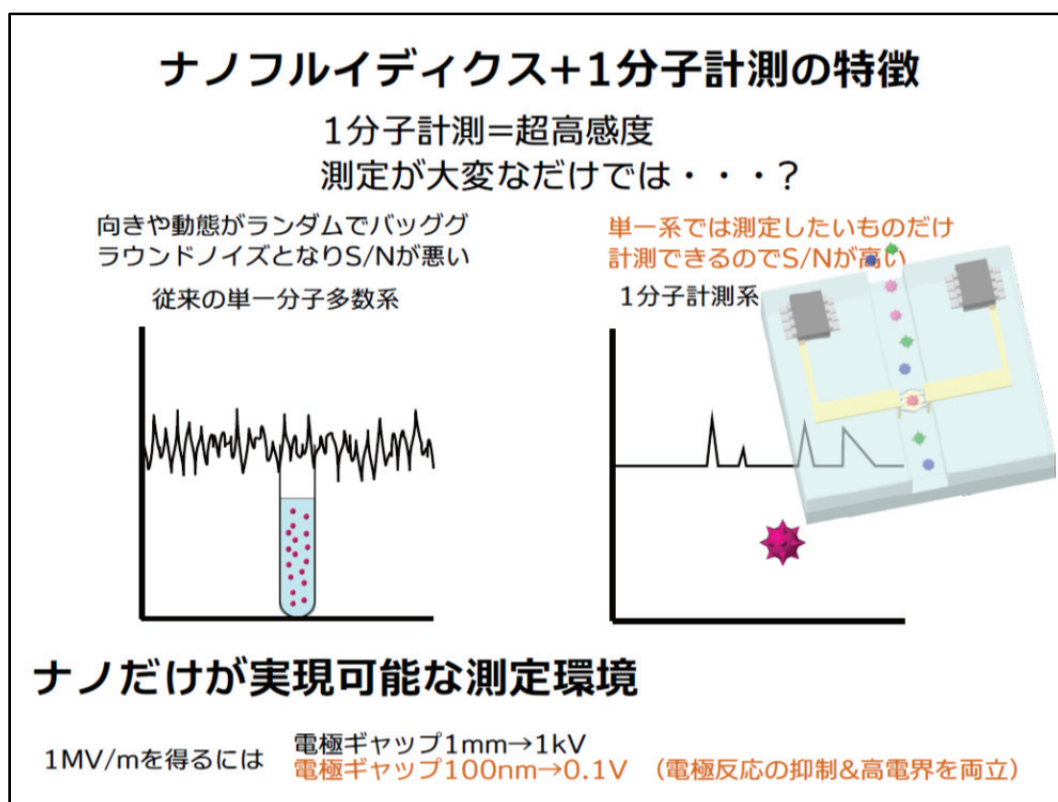


図 2-1-2

ナノ/マイクロフルイディクスの主要な国際会議としては、「 μ TAS」という、この分野で最も大きな学会がある。その他、「MEMS」、「Transducers」といった MEMS 系の学会がある。前回の μ TASでは42か国から1,200件ぐらいの発表があり、採択率は50～60パーセントぐらいとかなり厳しい学会である。最近では、医学系・生物系の研究者の参加が増えてきており、異分野にデバイス技術が広く浸透してきている結果、アプリケーションも増加している。マイクロ/ナノフルイディクスとして国別で見ると、日本からの発表件数が一番多く、この分野で日本が精力的に頑張っているということがわかるが、アジア、特に中国の発表が急増しており、韓国、台湾、シンガポールなど、他のアジア各国も猛追している状況にある。ただし、ナノフルイディクスの領域に限ると、過去5年ぐらいのトレンドでは、論文数が一番多いのはアメリカで、2009年頃から、中国が2番手になっている。WEB of Scienceで論文数を見ると、アメリカから平均70～80報出ているのに対して、中国が30～40報、日本が10報弱ぐらいとなっている。研究領域全体としては、論文数は微増状態にある。

ナノフルイディクスの注目すべき技術を 4 つのキーワードでカテゴライズしてみた (図 2-1-3)。1 つはナノポアで、2 つ目がナノチャネルである。3 つ目のコンファインメントは先ほど述べた対象分子を閉じ込める効果である。そして、4 つ目が ion concentration polarization (ICP) である。ICP は、イオン透過膜のような極性輸送の効果を別な観点から活用しているもので、昔から水精製の分野で活用されているものではあるが、界面に生じる ICP 現象を活用した研究が近年急増している。4 つのキーワードでくくった要素技術から何ができるか、何の役に立つか、ナノだからできることは何か、そして、アプリケーションがどうなっているのかということを以下説明する。

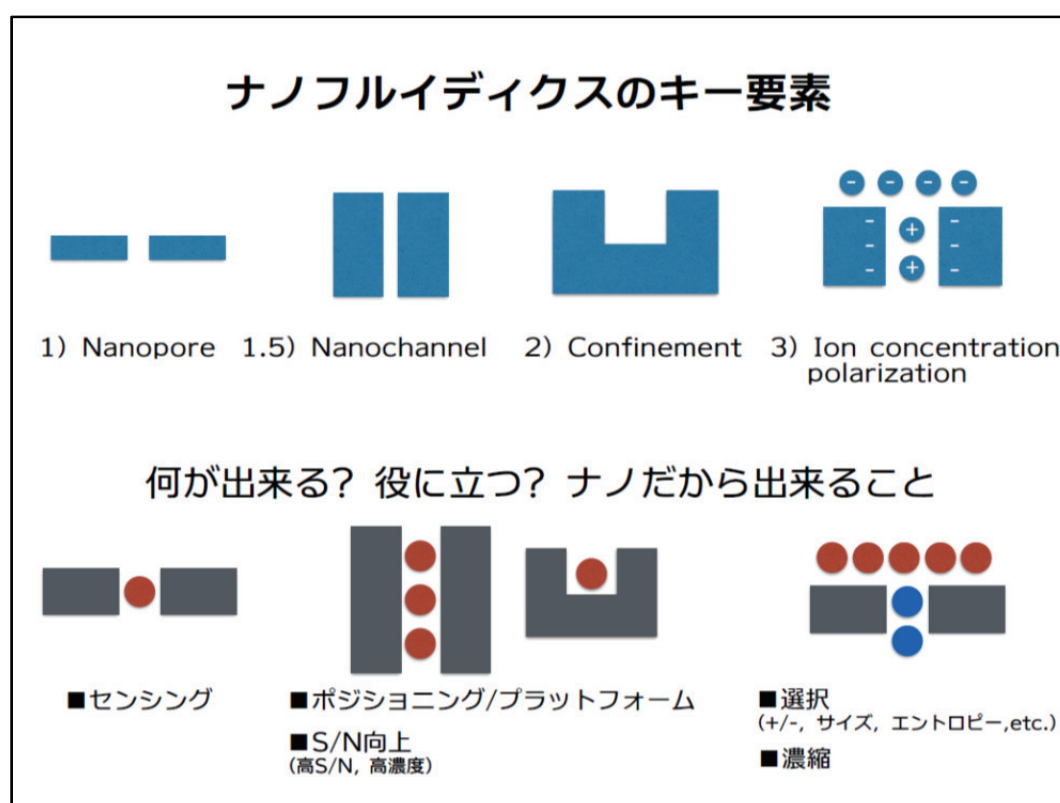


図 2-1-3

ナノポアは専らセンシングに活用されている。ナノチャネルやコンファインメントといったものは、センシングにも活用されるとともに、閉じ込め効果をうまく利用して、対象の位置を特定した上での何らかのオペレーションや、対象を流路に流しながら何かの加工をするといった用途に活用されている。また、ICP に関しては、目詰まりが生じる機械的なフィルターの原理的欠点の解決策として、分離や濃縮に活用するという研究テーマが徐々に増えてきている。

ナノポアの主要なアプリケーションは DNA シーケンシングで、俗にナノポアシーケンサーと呼ばれており、世界的に開発が活発に進められている。日本には1社しかないものの、世界的にはベンチャー企業が20社以上も乱立しており（既に撤退した会社も多い）、精力的にこの業界に投資されていることが伺える（図2-1-4）。ナノポアシーケンサーは、基本的にはナノポアをDNAが通過したときの電流変化を計測する。ただし、トンネル電流を検出するタイプや蛍光で検出するタイプもあり、どれも一長一短である。最近では、ナノポア技術とCMOS技術を融合して、DNAの塩基配列に酵素を反応させた際の反応で生じるプロトン（ H^+ ）に読み替えて検出する次世代シーケンシング技術との融合も進んでいる。ナノポア部分に着目すると、ナノポアにタンパク質を使うか、完全にソリッドステートでナノポアを形成するかに大別されるが、いずれもナノによるメリットを最大限に利用している。

アプリ1: DNAシーケンシング

DNAシーケンシング(第4世代) (ナノポアシーケンサー)

- 電流型(タンパク質ナノポア)
 - Oxford Nanopore Technologies (Illuminaグループ)
(Early Accessを開始) **販売開始目前?**
 - Genia (Life Technologies)
他>20社以上
- トンネル電流型
 - Quantum Biosystems
Nat. Nanotechnol. Vol 5, 286(2010)
Scientific Reports 2, Article number: 501 2012
飯大:川合, 谷口グループ
 - Edelグループ@Imperial College
Nano lett. Vol. 11 279 (2010)
 - Lindsayグループ@Arizona State Univ.)
Nat. Nanotechnol. Vol 4, 297 (2009)

原理的に感度・精度はこちらが上。これからの技術

- 電流型(ソリッドナノポア)
NABsys など
Brown大の技術移転
- 蛍光型(タンパク質ナノポア)
NobleGen Biosciences など
- その他
地球外生命探索
DNAライクなひも状分子構造など、
地球外生命の痕跡を探索するセンシング手法として有望視する見方もある。
Rezzonico, Astrobiology 14, 344-351 (2014).
- 環境微生物
Φ29を使った全ゲノム増幅で、<nLにするとゲノムの被覆率が增大

図 2-1-4

その他、ナノポアやナノチャネルの応用例にはナノ粒子の分析や分離操作などがある（図 2-1-5）。ポアのサイズは比較的大きいが、いろいろな粒子の特徴・物性を測るためのツールとして qNano という製品が既に市販されている（図 2-1-5 左）。われわれの研究室では、1 分子や 1 ウイルス粒子を検出・同定した上で、大きさや種類ごとに分ける 1 分子ソーターや 1 ウイルスセンサーなどの研究を行っている（図 2-1-5 右）。ナノチャネルに分子やウイルスなどのナノ粒子を流しつつ測定することで、単一分子/粒子の精度での分析と分離という究極性能を目指している。また、単一分子測定の特長を活かして、分子の立体構造（コンフォメーション）の情報も取得できることから、新しい分子構造の解析ツールとしての展開も期待される場所である。

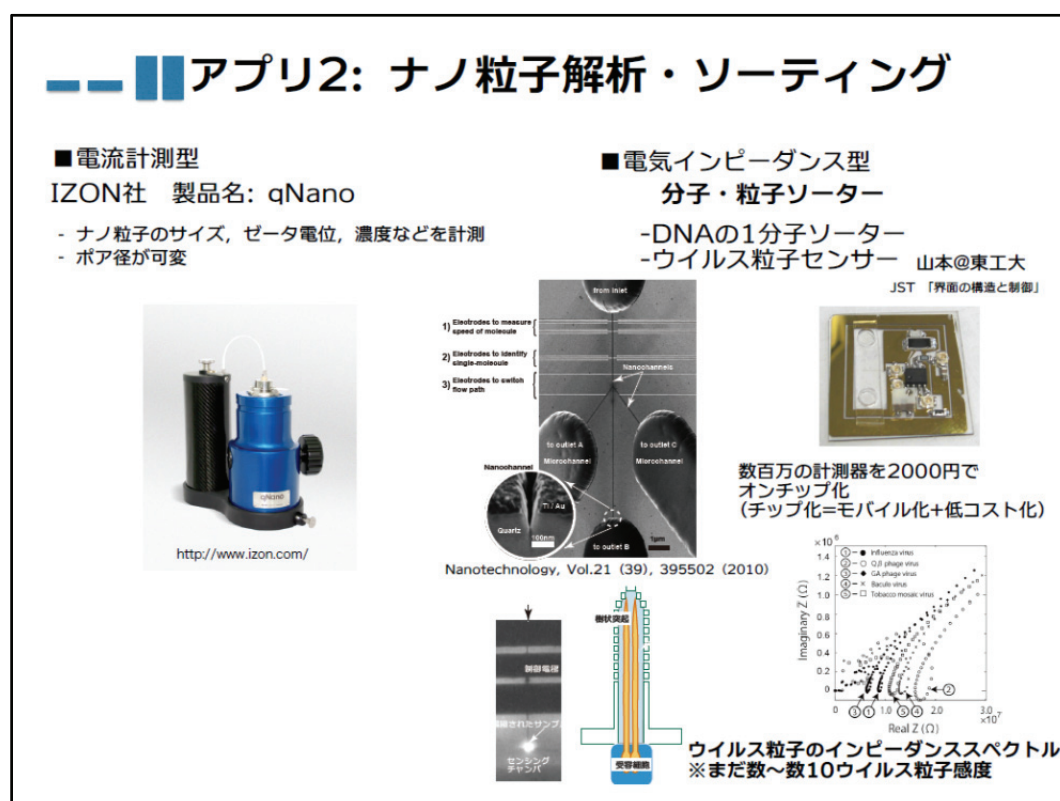


図 2-1-5

ICP を利用した分離・濃縮デバイスは、空間中に電荷が入れないゾーンを作って分子を濃縮、分離する用途で研究が進んでいる。例えば、ナノチャネルを介してプラスもしくはマイナスのイオンだけを通過させると、イオン欠乏層というイオンが入れないバリア層ができる。機械的なフィルター構造は一切なく、詰まりの問題がないという特徴がある (図 2-1-6)。

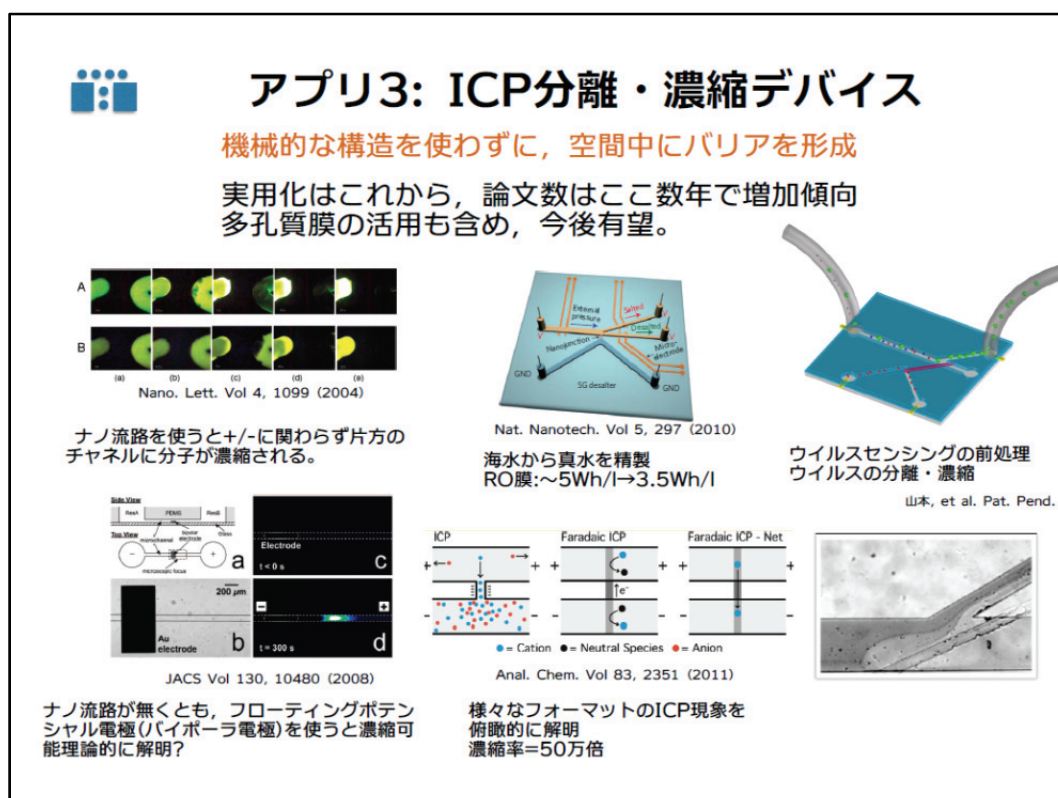


图 2-1-6

以上まとめると、ナノフルイディクスの分野では、DNA シーケンシングがニーズプルで研究されているほかは、ほとんどがシーズ研究レベルにある。今後注目すべき分野としては、液体だけではなくエアロゾルやガス分子などの計測技術、ターゲットとしては医療そのものではなく、健康管理や環境モニタリングツールが挙げられる。例えば、汚染物質のモニタリングやバクテリア（芽胞状態が院内感染等で重要）、ウイルスのモニタリングが注目すべき分野として挙げられる。この分野の最大のボトルネックは、マイクロフルイディクスと同じで、ポンプ・バルブといった流体制御技術が未開なことであり、この状況は 20 年間続いている（図 2-1-7）。

まとめ

- **究極(1分子)の分析・操作技術シーズとしては最も注目すべき今後伸びていく分野**
- **ほとんどがシーズ研究レベル(例外:ナノポアシーケンシング)**
 -デバイス製造や観察・分析にハイエンドの装置が必要
 → プレーヤーに限られる → 拠点整備と装置の利活用, 人材育成
 ただし、要素技術が色々出てきているので、分析や「前処理技術」としてニーズドリブン型のテーマ設定が可能となってきた。
- **作る技術を中心に現象論的研究が中心**
 実は1世紀も前の理論(e.g. ICPなど)が現在になってやっと実験的にエレガントな検証を実現できるようになってきた
 既に活用されている技術の原理の詳細説明から出口へ紐付け。
 e.g. ナノ流路研究≈イオン交換膜におけるプロトン伝導研究→燃料電池の高性能化, など
- **大気・気体(エアロゾル, ガス分子)に対する計測技術などが今後のトピックの1つか?(MEMSのオリジンはガスクロ)**
 気液界面のメカニズムや制御の論文も増えて来ている(Nature Nanotech. Vol. 9 317 (2014)など)。大気物質を溶媒抽出するなどへ展開か。
- **医療そのモノだけでなく、健康管理ツール, 環境モニタリングツールなどの新しいマーケットへ。環境(汚染物質, ウイルス, バクテリア(芽胞), 身体(呼吸, 汗, 尿, etc.)**
- **最大のボトルネックはポンプ・バルブといった流体制御技術**

図 2-1-7

質疑・コメント：

- ・マイクロやナノの流体デバイスにおいて流体制御技術がないことがネックである。個々の技術は飽和していないか。

→出尽くしている感はある。ただ、現象としてはわかっているが、なぜそうなるのかわからないところをシーズに戻って解明することが重要である。例えば、気液界面の研究で、蒸発や凝縮をナノチャネルの中の親疎水性を利用して制御するといった研究もあり、ガス分子をどうやって液体に抽出し、輸送していくのかにつながる。実際、このような機構は、例えば昆虫の感覚子では既に実現されており、大気中の分子、ナノ粒子センサの実現に重要な技術となる。分子を輸送するにしても、液体に完全に溶解するのではなく、ナノバブルにガス分子をトラップした状態で液体に入れば、気体と液体の誘電率がかなり違うため電界操作が非常にやりやすくなる。これらに共通するのは、様々な界面を構築・制御することによって、非連続なテク

テクノロジーが期待できるところにある。トップダウンなアプローチでは得られない、驚きをもたらしてくれるのも、ナノならではの。生体では、ナノポア、ナノチャネル構造での物質輸送が当たり前に行われている。このようなバイオ輸送プロセスに着目したバイオミメティックな輸送法も、今後のキーになるかも知れない。例えば、聴覚のメカニズムで働いている外有毛細胞などでは、リンパ液の流れに応じて、まさに「機械的な機構」で蓋を開け閉めすることでイオンチャネルの開閉をしている。このような流体制御機構を人工的に実現できれば、流体制御技術も大きく進むと思う。

- ・ ナノオーダーの構造は作製プロセスが大変であることから、特殊な部分では使えるとしても、汎用性の観点から見てどうか。

→現在の MEMS 技術は非常に進んでおり、複雑な 3 次元形状をナノオーダーで作ることができる。試作レベルでやろうとするとコストが高いが、大量生産レベルになれば現実的な金額で作ることができる。設計ツールによっていかにプロトタイピングを低コストに抑えるかも重要である。二次元的な構造に限れば、ナノインプリントのようにナノ構造を大面積で安く作る技術もある。3D プリンターの一種である多光子吸収を使った光造形では、既に 100 nm 程度の分解能で任意の 3D 形状を作る技術も市販化されている。ただし、その精度で大きな構造を作れるところまでは来ていない（現在おおよそ 100 μm 立方程度）。今後、STED 技術などと組み合わせれば、面内分解能が数 nm の 3D プリンターも出てくると予想されるので、高分解能でデバイスレベルの体積を作れる（数 cm 立方）な 3D プリンターの開発も、汎用的なデバイス作製のキーになるかも知れない。

- ・ 血液などを考えたときに、タンパク質などいろいろなものが入っていて、精製で苦労するが、ICP を使うと、例えば、望みの DNA の分離ができるようになるのか。

→帯電粒子がプラスかマイナスかで分けたり、帯電しないものと帯電しているものを分けることができる。また、流速とバリアの力によって大きなものは抜けていくけれども、小さなものは残すことができる。こういった技術の組み合わせで、タンパク質や DNA、細胞外小胞（例えばエクソソームなど）、ウイルス（感染患者から）を分離して診断技術に活用したり、あるいは、分離したものを濃縮して高濃度化することによって、従来検出できなかったものが検出できるようになるかも知れない。現在の医療では、様々な治療薬が開発される傍ら診断技術が追いついていないところがあり、こうした技術が液体生検（Liquid Biopsy）に対する強力なツールとなると期待しており、現在研究を進めている。

2.2 生体の輸送現象に学ぶ1分子流動ダイナミクス

谷口 正輝（大阪大学）

図 2-2-1 に示したようなデバイスを使おうとすると、サンプルの入口は 1 ミリ、最終の検出部は数ナノから数十ナノメートルで、これをほぼすべてワンチップに集積する必要がある。デバイス寸法が数ミリからナノオーダーに変わり、デバイスのタイプも前処理とセンシングに分かれてくる。メガのオーダーのスケールの違いの部分で物質の輸送をしなければ、ターゲットを検出することはできない。生体では口からものが入って、それが消化管を通過して血管に入り、細胞に到達して、最後は数ナノメートルの貫通タンパク質を通して、細胞内にもものが輸送されており、このような生体の輸送現象に学ぶ必要がある。

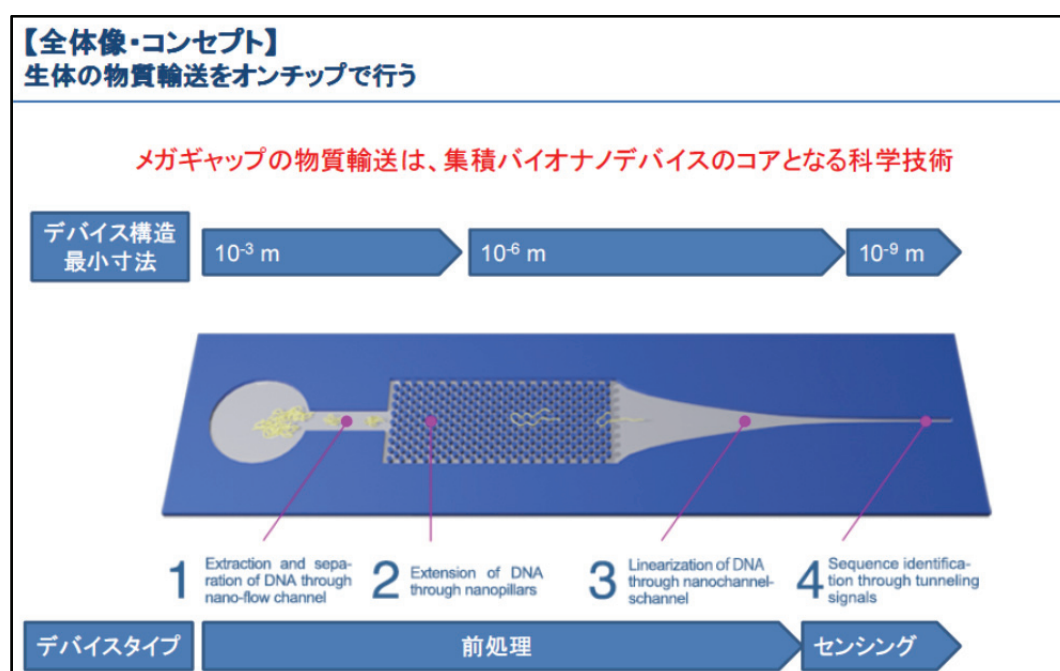


図 2-2-1

こういうデバイスを作ろうと、世界中で電機メーカーを含めて研究開発が進められているが、どれぐらいの市場インパクトがあるかという、シーケンサーでは、ローテクを使っていた 10 年間をみると、ムーアの法則と同じぐらいのスピードでコストが下がってきた。第 2 世代でナノテクノロジーが入ってくると、ムーアの法則を下回るような急激な速さでコストが変わってきている。シーケンサーの市場は、年率 17.5 パーセントで成長する非常に大きなマーケットになっている。これは、シーケンサーが使われる領域が急激に拡大していて、単純に研究・応用だけでなく、最近の“23andMe”のような占いに近い遺伝情報解析にまでゲノムに基づいた新市場が立ち上がっていることを示している。ある予測では、2025 年にヒトゲノムの解析に要する時間とコストが 1 時間で 100 ドルになったとき、70～160 兆円程度の市場になるとされている。このようなデバイスは、半導体や電機メーカーの新しい成長の軸になるようなデバイスと認識されているが、実際には開発されていない。その原因を探り、このようなデバイスを実現できれば、大きな市場を全部獲得することができる。

研究開発動向を見ると、ミリからナノ領域のメガギャップをカバーするような研究開発が

意識されつつある。NIH や JST では 1 細胞解析に関するプロジェクトが、また、DARPA でもデバイスを作る方法に特化しているが、メガのギャップを埋めるところにフォーカスされたプロジェクトが開始された。しかし、最初にのべた輸送に関しては、フォーカスからはずれている。

各スケールで駆動するデバイスは十分に研究され、要素技術はすでに揃っている(図 2-2-2)。この図では、ミリからミクロン、ナノに至るようなデバイスの例をいくつか挙げているが、マイクロスケールの輸送や精製、生体を模倣するようなデバイスも最近報告されていて、サブミクロンから数ナノメートルの分離や精製といったデバイスもシリコンやガラスの基板とで作られている。さらに、シーケンサーも集積デバイスで実現され、市販されている。

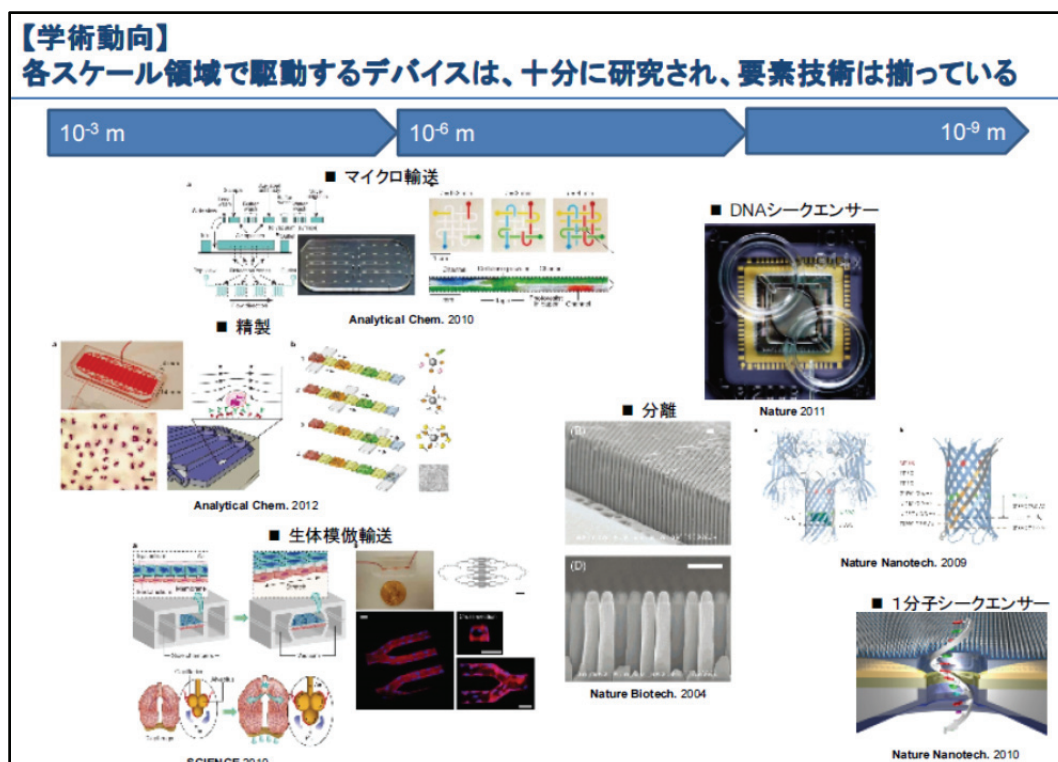


図 2-2-2

これを全部一つにまとめることができれば革新的なデバイスになり、世界中の電機メーカー、半導体メーカーの成長基軸になると予測されているが実現できていない。その理由は、数ミリから数ミクロンのオーダーであれば、物質の駆動力として電気泳動あるいは圧力が使えるが、数ミクロン以下の領域になると圧力で流体が動かせなくなり、電気的な力が必要になることにある。また、サイズが大きな領域ではナビエ-ストークス方程式により流体力学で記述できるが、数ミクロンになってくると、流体力学と電磁気学とイオン輸送の 3 つを考えるようなマルチフィジックスの領域になり、完全なマスター方程式というのが存在していないことも理由として挙げられる。もっと小さくなってきて、1 分子を考えなければいけない領域に入ってくると、流体力学と分子動力学を結ぶような研究が必要になってくるが、この部分は研究されていない(図 2-2-3)。特に赤丸で示した境界を結ぶような方程式、あるいは物質法則が解明されていない。

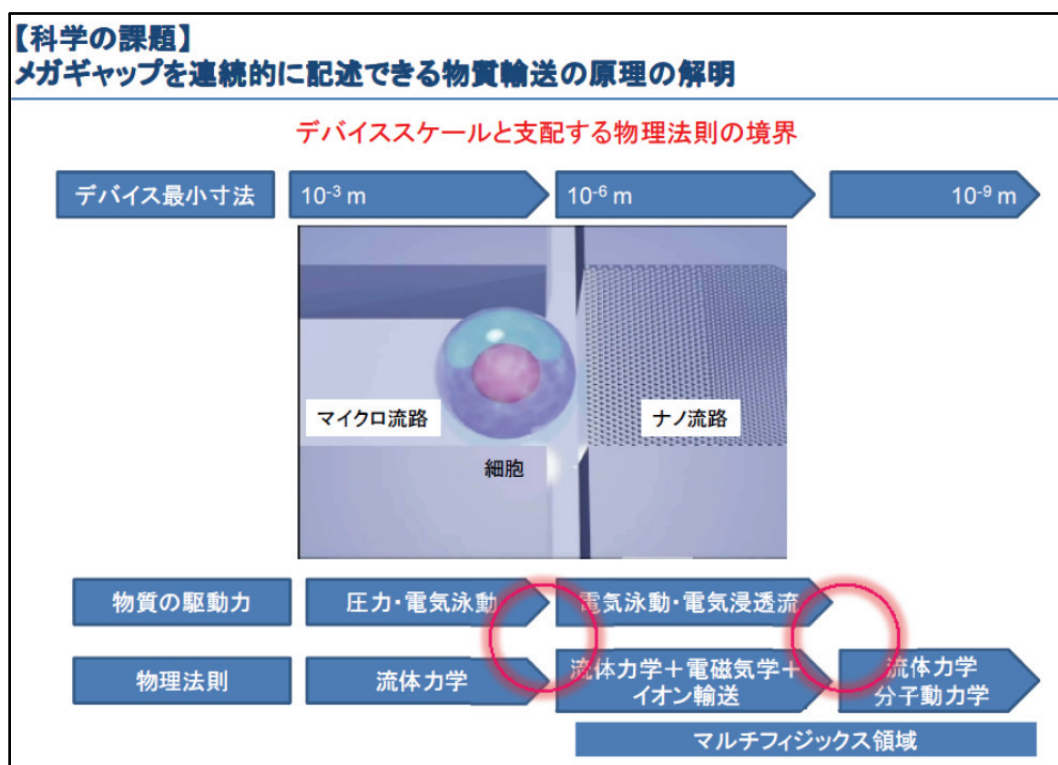


図 2-2-3

ミリ領域からナノの領域のメガギャップを超えるような輸送をしたデバイスの報告例はないが、図 2-2-4 の左に示したような集積デバイスとマイクロ流路を組み合わせ、ミリからミクロンぐらいまでのものを集積したデバイスは最近報告された。メガギャップを超えるデバイスを作ることができないのは、ミリからミクロン、ナノになっていくときに、材料とプロセスが整合しておらず、プロセス数が多く、集積が困難という課題があるためである。例えば、20 nm 領域であれば、大学で使うのは電子線リソグラフィーで、20 nm 以上になると光露光機になる。材料でも、前処理のデバイスではガラス基板が使われているのに対し、センサ部分ではシリコンを基板としたデバイスの開発が主になっている。つまり、プロセスの不整合と材料の不整合があるために、集積化が進んでいないというのが現状である(図 2-2-4)。

トータルのシステムを作ってその輸送現象を解明し、デバイスの構造を最適化して求める機能を得るためには、統計的に評価できる均一で多数のデバイスが必要になるが、これが技術的に実現できていない。先に述べたように物質輸送の基礎科学も足りていないが、これは均一なデバイスを作ることができていないことに大きな原因がある。

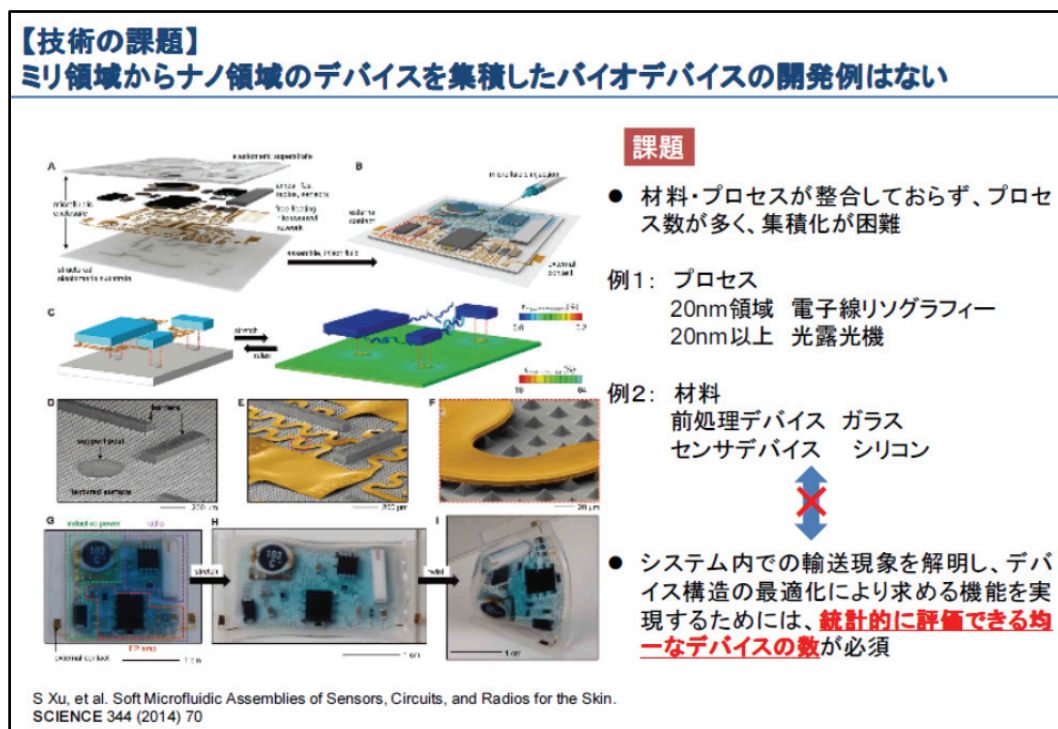


図 2-2-4

日本にはメガギャップを埋めるようなデバイスを一貫して生産・研究できる施設がない。ナノテクノロジープラットフォームは、個々の微細加工に注力しているので、数十ナノメートルからサブミクロンのデバイスを作る要素技術の開発には成功を収めているが、そこから大きなものを作る技術は足りていない。最先端研究では最先端の設備は必要だが、量産プロセスや量産装置も必要で、ここが今完全に抜けているので、集積デバイスを作ることができず、その結果、ミリからナノオーダーをつなぐ基礎物理の研究がストップしている。

これを解決するには、最終的には、半導体の生産ラインでデバイスをどんどん作っていくのがいい。小回りが利かないというデメリットはあるものの、量産技術が利用できコスト低減や生産性向上の面でメリットある。大学の研究は研究開発や原理実証を担当しているが、大学の研究室と半導体生産ラインの間を結び、小規模の生産が行える設備あるいは組織も必要である。そこでは、特殊な工程が小規模でできるようなラインがあり、試作量産も可能で、ノウハウが蓄積できるような規模でなければならない。もう一つ重要なことは、社会のニーズからフィードバックできるシステムを作ることであり、蓄積された技術は他国が追従できない技術になってくる。

数ナノ、ミクロン、ミリのオーダーのそれぞれの要素技術は十分開発されてきているが、それを実際に使うデバイスにするには、試作量産してはじめて原理実証ができ、ひいては新しい科学を切り拓くことになる。デバイスの試作量産ができはじめて出口を見ることが可能。ただし、試作量産が可能な施設を作るだけでは不十分で、キラーデバイスが必要になる。今までの産学連携は企業のニーズがあり、それに対し企業と大学が連携してきたが、企業のニーズと社会のニーズは必ずしも一致してない。イノベーションを起こすには、消費者プラス産学連携で、大学が社会のニーズを知るようなプロセスをどこかが橋渡しする必要がある。

あり、それがないと、新しい社会ニーズを反映したような革新的な技術は生まれてこない。

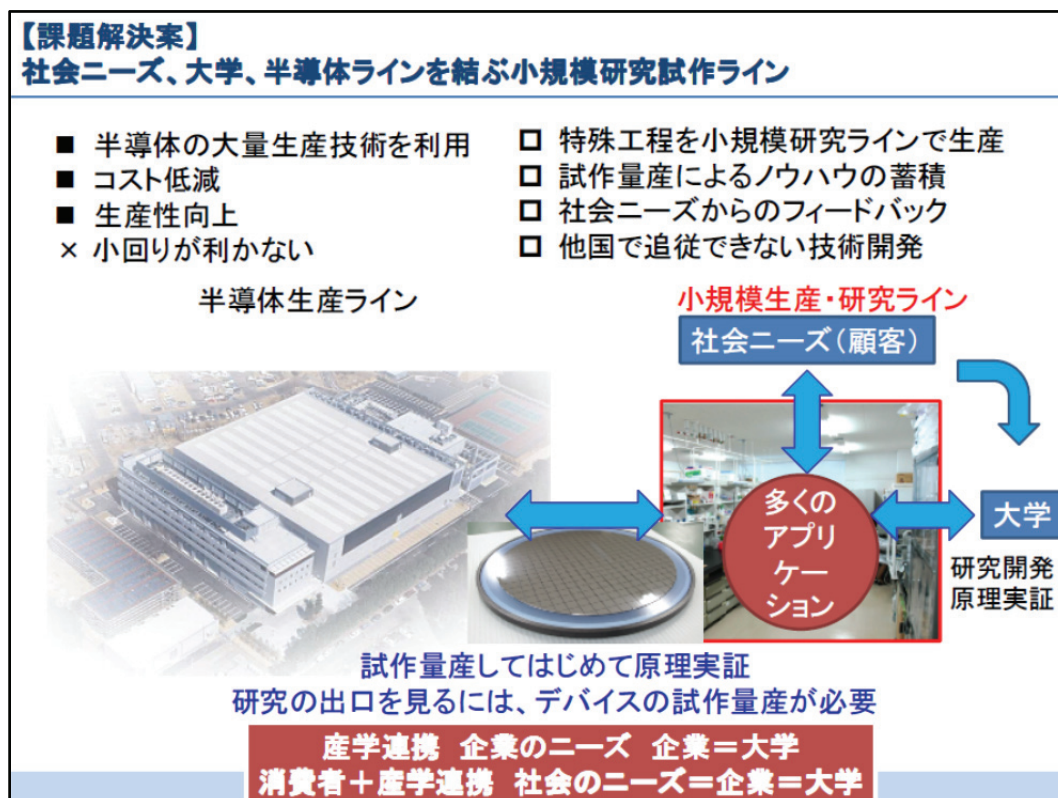


図 2-2-5

質疑・コメント：

- ・ 1 分子シーケンサーの準備として今回の提案あるのか。
 - 1 分子シーケンサーも含むが、提案は輸送現象をもっと理解することである。要素技術を結ぶときにもっとも大きなギャップが輸送である。メガギャップを埋める必要性の有無は目指す市場による。例えば、携帯レベルにニーズがあればやる必要がある。研究者が社会ニーズをくみ取れるような施策がないといけない。
- ・ 1 分子シーケンシングなどの場合、ピペット操作が入るので、メガギャップを埋めるようなアーキテクチャがベストとは限らず、他の方法もあり得るのではないかと。
 - どんなデバイスでも最初はピペットを使い、ミリメートル、あるいは、1センチぐらいのデバイスの穴の中に溶液を入れるという操作になる。したがって、メガギャップを埋めるようなデバイスを作る必要はある。前処理はロボティクスでかなり小さいスケールのもので扱えるようになってきているので、前処理はロボティクスで解決して、その後サンプルをデバイスに搬送するといった流れがあるが、将来的には、メガギャップを埋めて1つのデバイスに集積する方が市場性は高い。

2.3 光・電子素子による生体機能の制御・理解に向けた材料協調設計

坂田 利弥（東京大学）

材料の機能性、特に半導体の機能をうまく使い、医療や生命科学に必要とされるセンシング技術を創ることを目指した研究を行っている。生体の機能はイオンの動きと深い関わりがある。DNA にはリン酸基があつて、マイナス電荷をもっている。細胞膜を通してイオンが出入りするし、血中にもいろいろなイオンが流れている。電荷をうまく捉えられるツールがあれば、生体の機能をダイレクトに見ることができ、それを可能にするのが半導体の技術ではないかと考え、半導体を使っている。

半導体バイオセンサの原理を紹介する（図 2-3-1）。基本的にはシリコンの半導体で、その上にウェットなバイオ系があり、溶液と半導体が薄い絶縁膜でセパレートされている構造になる。生体分子イオン、細胞から出てきたイオンなどの電荷が絶縁膜表面につくと、電荷とシリコンの中の電子が相互作用する。結果的にソース電極とドレイン電極間の電子密度が変化し、ソース-ドレイン間に流れる電流の値が変わる。その変化で、絶縁膜上の電荷を計測できる。このように直接計測できるので、標識を必要としない。細胞などをセンサ上で培養すれば、細胞と外液とのイオンのやり取りを瞬時に計測できる。また、集積化すると多検体同時計測ができる。

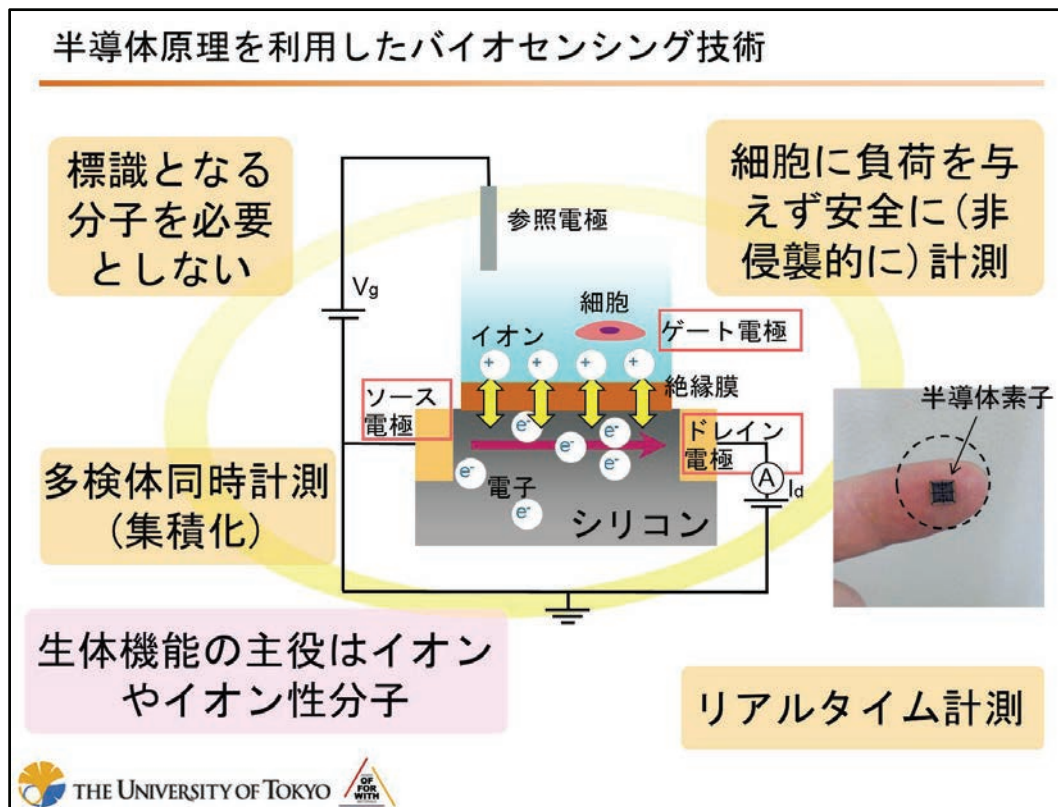


図 2-3-1

バイオ関連については、シリコン半導体は、世界的に活動が多くなってきているが、実用レベルでは少なく、数十年前に実用化された pH センサ、最近実用化された DNA シーケンサー以外、実用化されたものはないのではないかと。酸化物系半導体は、最近、国内でも研究が急増しているが、実用化はまだである。実用化については、米国が主導しており、国内でもバイオ計測で実用化の体制、エレクトロニクス技術のバイオ関連への応用を指向した枠組が必要である。

エレクトロニクス技術の利点はいろいろあるが、生体の機能はイオンの流れに深い関わりがあるので、入力・出力情報を数值的、定量的に評価しやすく、対象にできるものに広がりがあり、プラットフォーム性がある。早期診断や再生医療、創薬関連でいろいろなツールが必要とされるとき、いろいろなエレクトロニクス技術があるので、そういったところに向けた応用が広がっていく。エレクトロニクスが電子回路で、生体系もイオンの流れという意味でサーキットを構成していると考え、これら 2 つをつなげ、界面を介して電気的な流れを作るという概念を、統合化バイオサーキットと称している（図 2-3-2）。

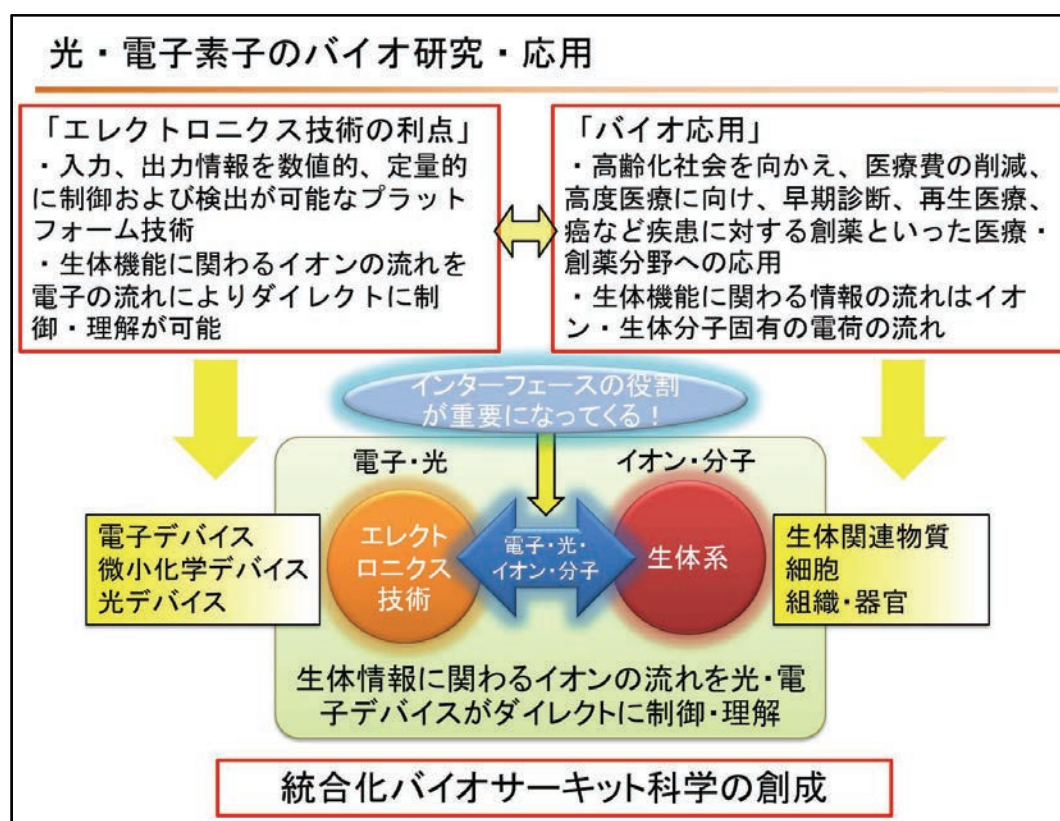


図 2-3-2

生体の機能にはいろいろあるが、対象となる生体分子や疾患モデルなどを定め、イオンのやり取りを電子デバイスで認識、あるいは刺激して、総合的理解を目指すという研究領域があってもいい。そこでは、界面の役割が重要で、生体との親和性がいいというだけでなく、電子デバイスの場合は信号を変換することも重要になってくるので、信号をきちんとやり取りできるような界面である必要がある。また、界面現象は複雑なため、シミュレーションなどの方法で理解を深めるということも必要である（図 2-3-3）。

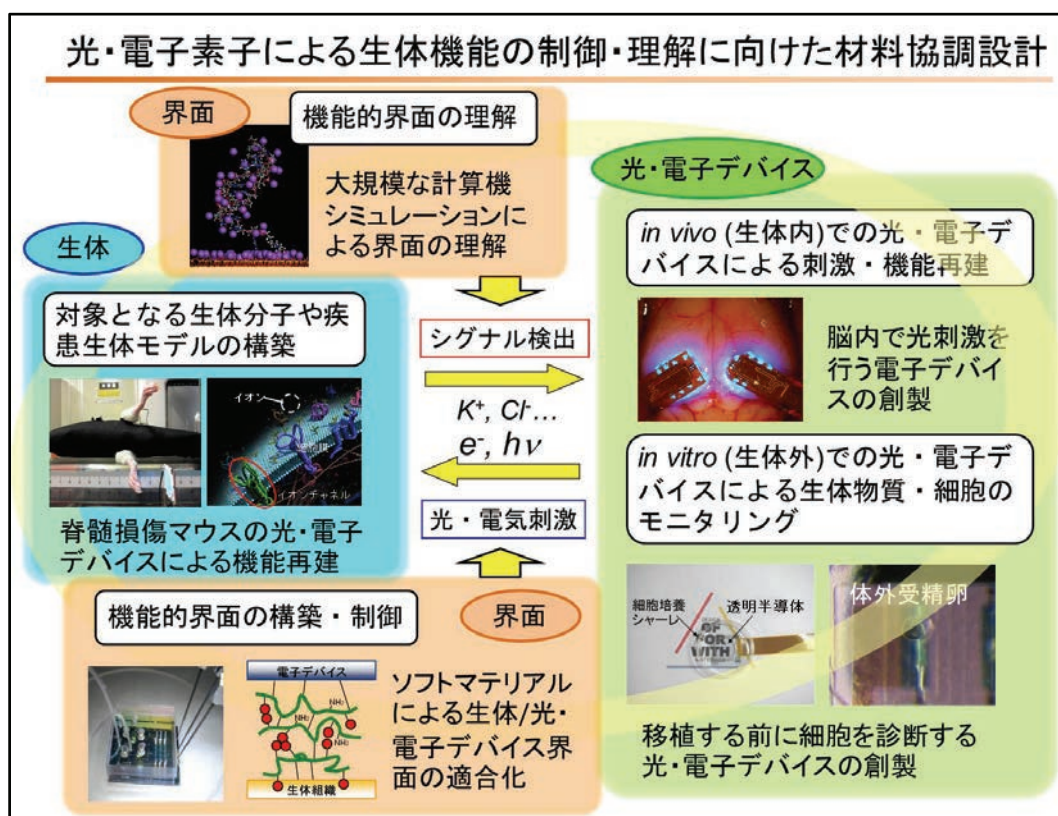


図 2-3-3

界面の重要性を示すものとして、脳に電極チップを入れた例を紹介する（図 2-3-4）。この例では、電極と脳の界面でいろいろなタンパク質が吸着して、電極そのものが劣化していくという問題があることを示している。

半導体バイオセンサの応用例を私たちの研究から紹介する（図 2-3-5）。半導体の上でマウスの体外受精卵を 1 週間から 10 日ほど培養し、その間を半導体でモニターした。正常に卵割を起こしているものと、途中で卵割を停止するという異常なものでは、信号に差が出る。細胞の呼吸で出てくる CO_2 が溶けて水素イオンの濃度が変わるが、細胞とセンサの界面の近傍は閉じた空間になっており、その部分でイオン濃度が濃縮されるため計測できる。

また、東大病院の内科および眼科の先生と一緒に涙糖値で糖尿病患者の血糖値を予測するという試みを行っている。使い捨てができるセンサを目にあてて涙糖値を測定する。涙糖値と血糖値が相関しているということが最近分かってきている。涙糖値は血糖値のだいたい 100 分の 1 で、感度が求められるが、半導体が使えるということも分かってきた。

以上のべてきた研究領域に合致するプロジェクトはあまりない。脳科学のプロジェクトでは、電子デバイスを使っているが、先に例として取上げた界面の問題には踏み込んでいないのが現状である。

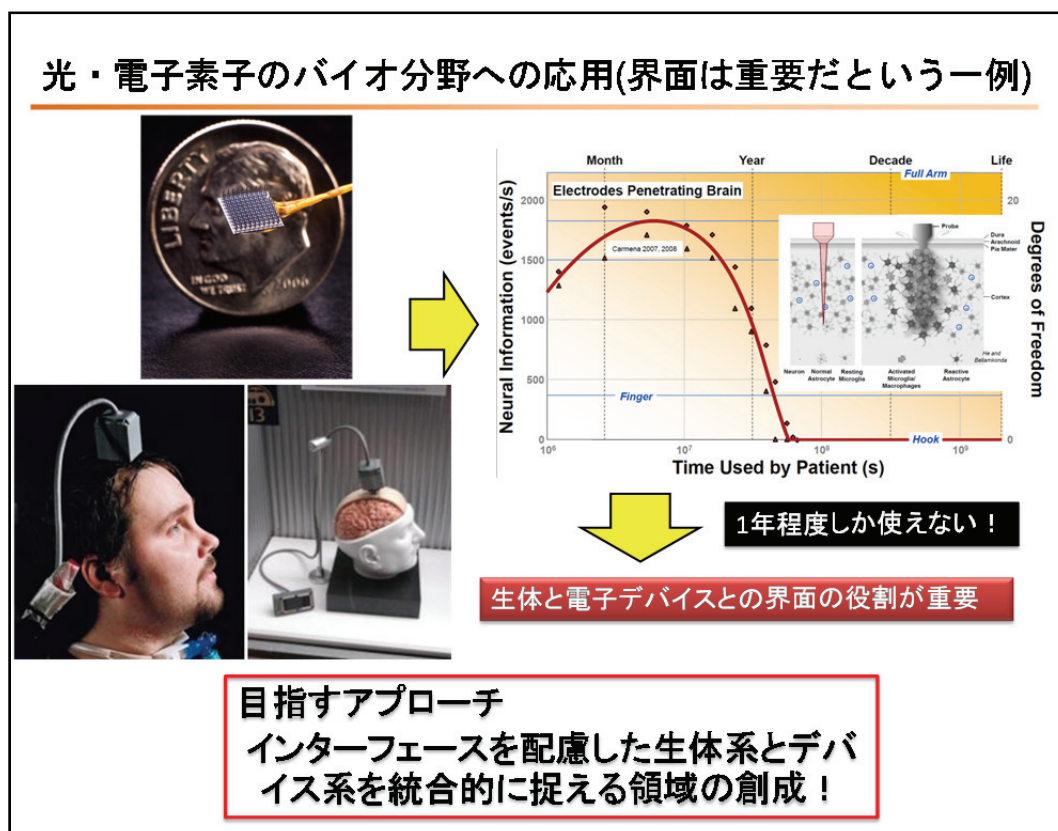


図 2-3-4

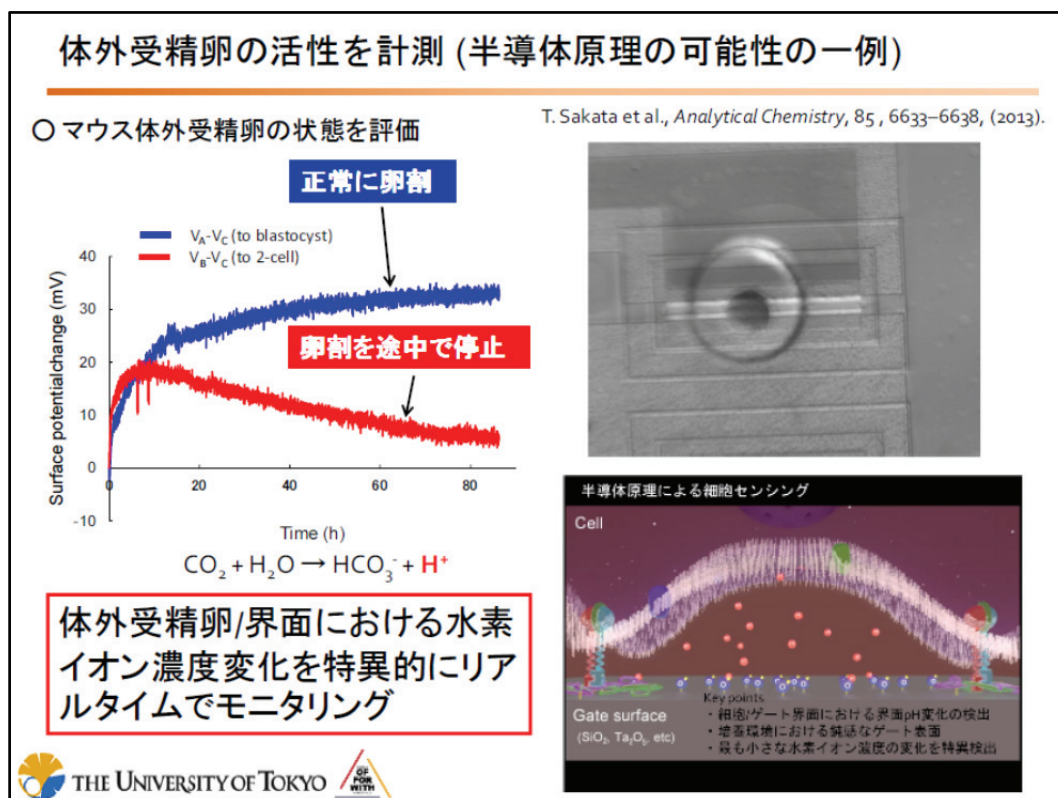
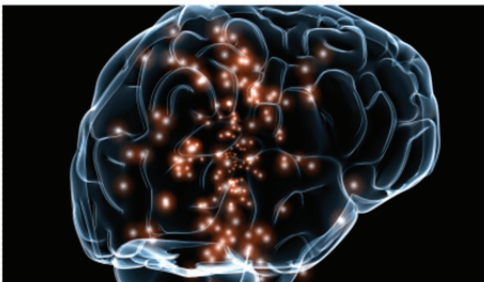


図 2-3-5

海外では、*in vivo* でチップを埋め込む脳刺激デバイスが DARPA のプロジェクトで進められており、ストレス障害の患者にチップを埋め込んで刺激を与えて治療をしようという試みが始まっている（図 2-3-6 左）。図 2-3-6 右は半導体を使った DNA シーケンサーで、アメリカがかなり先に実用的なところに結びつけている印象が強い。

光・電子素子のバイオ分野への応用（海外の動向）

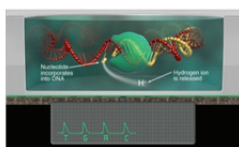
in vivo: 生体内で、動物を用い、生体内や細胞内での反応を検出する試験のこと



脳刺激デバイス

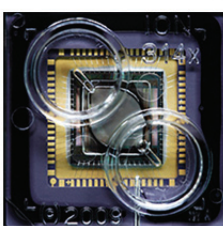
国防高等研究計画局(DARPA)は、脳に埋め込んだ極小のチップによる脳深部刺激療法でPTSD(心的外傷後ストレス障害)などの精神疾患を治療するプロジェクトの開始

in vitro: 試験管の中で、試験管や培養器などの中でヒトや動物の組織を用いて、反応を検出する試験のこと




DNAシーケンサー

半導体デバイスにより、これまで10年かかったDNAの配列解析をたった数日で実現！



**Ion Torrent
(米国)**

図 2-3-6

最後に、未来に向けた科学技術的課題について述べる（図 2-3-7）。研究体制では、光・電子デバイスの材料のことを医学領域の人があまり認知していないことが課題として挙げられる。個々には連携しているが、枠組みという観点では連携がない。医学領域と特定の材料との共同研究の枠組みはあるが、電子デバイスとインタラクションを持たせるような枠組みがない。

バイオマテリアルの界面の研究は進んでいるが、光・電子デバイスのバイオ応用という観点での機能性界面材料の研究は不足している。半導体の材料としてシリコン以外にも新しい半導体が出てきており、半導体の原理でどういった生体機能を計測できるかには、開拓の余地がある。こういった新規材料も含めて、新しいものを作るという枠組みが必要である。また、先に述べたように、界面は複雑であり、実験的にはわからない部分があるため、シミュレーションなど別の角度から理解を深める必要がある。光・電子デバイスで 1 分子計測や 1 細胞計測がどこまでできるのか、見極める必要もある。無線機能を備えた生体適合性光・電子デバイスは、イオン透過性をもつカプセルに半導体素子を入れ、体内でイオンの電荷を計測して無線で飛ばすというもので、例えば、がん組織に近いところは pH が非常に酸性になっているので、こういったデバイスでモニターできたらと考えている。

未来に向けた科学技術的課題

○ 本領域で不足している科学的知識、未解明の問題

「研究体制」

- ・ 光・電子デバイス研究者と界面材料・医学領域の研究者との連携
- ・ 光・電子デバイスの利用価値が医学・診断・創薬領域において知られていない、今後相補の意見交換は重要

「研究内容」

- ・ 生体機能の代替材料としてのバイオマテリアル領域では界面の研究は進んでいるが、光・電子デバイスのバイオ応用という観点での機能性界面材料の研究は不足(長期安定性や特異シグナルの検出)
- ・ 半導体原理がどのような生体機能を計測することができるか、生体機能計測に合わせたデバイス構造、電気特性
- ・ 新規半導体材料のバイオ応用の可能性(CNT、グラフェン、透明アモルファス酸化物半導体、有機半導体、a-Siなど)
- ・ 半導体/バイオ界面構造の理解は実験的には説明困難であるためシミュレーションなどの手法を用いることが必要
- ・ 光・電子デバイスによる1分子計測や1細胞計測の可能性
- ・ 無線機能を備えた生体適合性光・電子デバイスの可能性など

図 2-3-7

質疑・コメント：

- ・ ヨーロッパやアメリカが実用化で先行という例が多いが、何が原因か。
→測定条件や界面材料との組み合わせなどの工夫不足が原因ではないか。Ion TorrentのDNAシーケンサーの場合でもそういった工夫の上でISFETの原理をうまく使って成功している。

2.4 非侵襲性医療診断に向けた革新的分析技術の創出

吉川 元起（物質・材料研究機構）

現在センサの開発を行っているが、センサの最終的な出口として、市場規模、メリットなどを考えると、一つの大きな可能性が非侵襲性の医療診断だと考えている。いろいろな非侵襲性の医療診断があるが、特に呼気診断について、世界的な情勢と今後の可能性について説明する。

図 2-4-1 は、今後、世界で使われるセンサの個数を見積もったものだが、特にモバイルデバイスの発展に伴って、いろいろなタイプのセンサが今後増えていくだろうと予想されている。このトレンドに日本の産業が乗り遅れると、数十年単位の甚大な経済的ダメージにつながると考えられている。

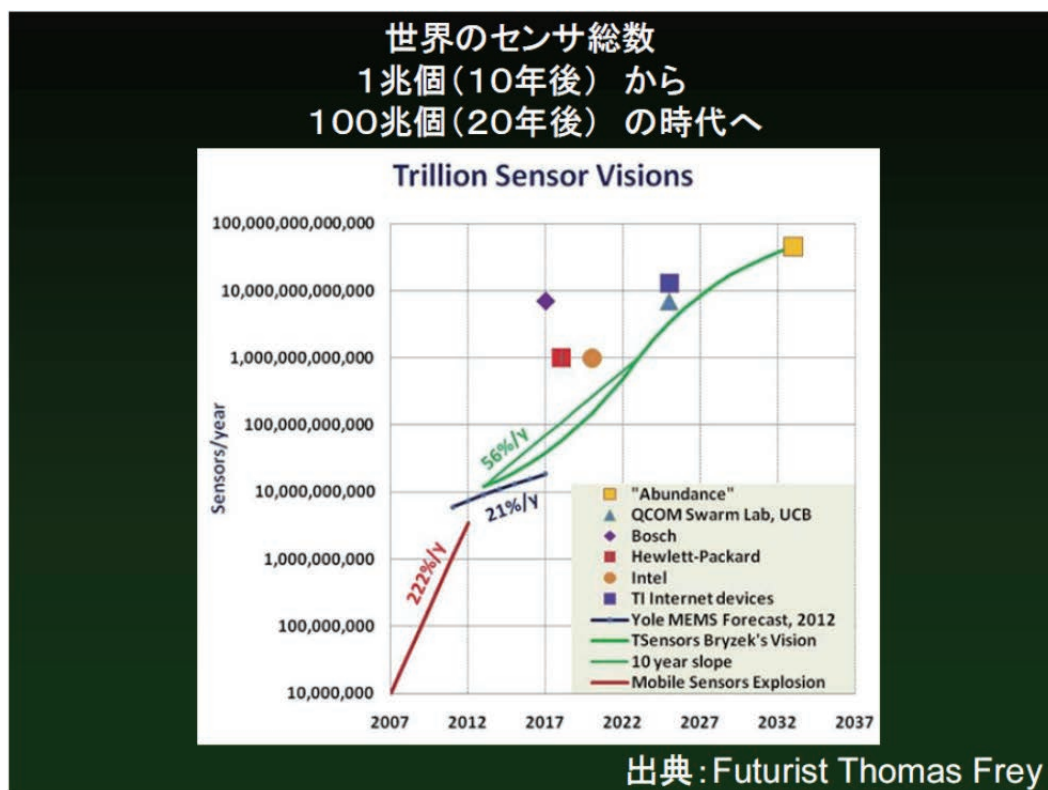


図 2-4-1

図 2-4-2 は、人間の五感に対応するセンサの分類であるが、視覚、聴覚、触覚に相当するセンサは、少数の物理パラメータを対象とするため、比較的開発しやすく、高性能なものがすでにできている。一方で、味覚、嗅覚に相当するセンサは、多種多様な化学物質を測定する必要がある。例えば嗅覚の場合、ニオイ成分となる分子は数十万種類におよぶため、センサ部分に多様性が求められるだけでなく、得られるデータも多変量解析が必要となる。そのため、物理系センサとは異なる開発が必要であり、一般レベルでの実用化には至っていない。これが実現すれば、医療診断だけでなく、環境・安全・食品など今後重要になる様々な分野への応用が可能になる。このうち、爆薬や危険物を対象とするセンサは軍、警察、企業などが使う類いのものになり、血液、唾液・尿などは主に医療系になる。これらに対し、呼気や

生体ガスはコンシューマー応用が中心になると考えられるため、市場規模は非常に大きいと予想される。

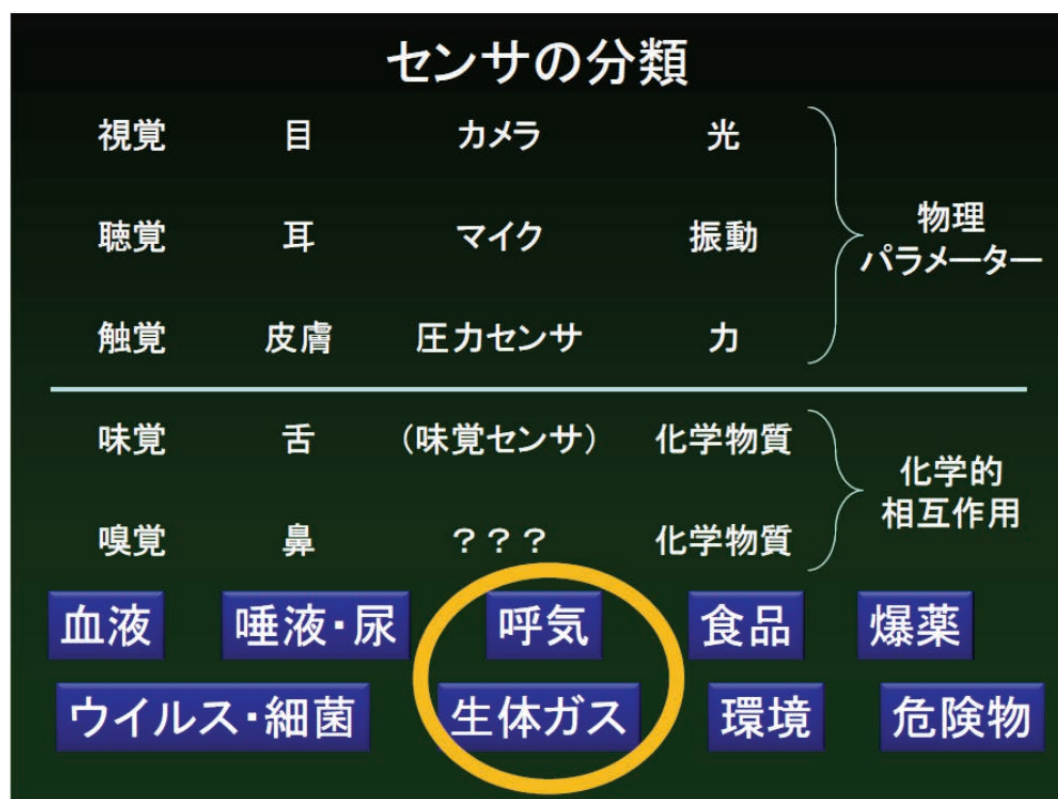


図 2-4-2

呼気診断は、例えば、携帯電話に呼気を吹きかけると、がんか健康かが分かるというものである。こういった呼気診断の可能性については、紀元前のヒポクラテスの時代から示唆されてきた。1784年にラボアジエが呼気診断の文献を残していることから分かるように、昔から人間はその可能性に気付いてはいたが、それを定量的に実現する術がなかった。ここ数年、呼気診断が活発になってきているが、その火付け役となったのががん探知犬である。犬が病気を見分ける可能性があるということは、1989年に初めて文献として登場し、その後、いろいろな報告が相次ぎ、最近では多くの文献が発表されている。それに応じて、ガスクロやガスセンサを研究・開発していたグループが呼気診断に参入し、特にここ数年、世界的に非常に活発になってきている。

呼気は変動の大きい検体であるため、継続的に測定することが重要である。また、確定診断に使うよりは、前段階での簡易スクリーニング的な使い方のほうが現実的であると考えられる。こういった医療用途のほか、日々のヘルスケア用途を含めた最終的な出口を考えると、モバイル端末での測定など、手軽に利用可能なプラットフォームの実現が重要である。

図 2-4-3 は、がんの 5 年生存率を示したものだが、初期段階でがんを発見することができれば、多くの人が生産者側に復帰できる。そのためには、自覚症状が出る前にがんを発見することが必要であるが、これを実現するには、やはりモバイル端末などで無意識のうちに健康状態が把握できるシステムが重要である。このような社会インフラは、検診受診率が 20～30%にとどまっている日本国内では特に有効であると考えられる。

呼気診断デバイスの市場は、今のところは存在しない市場なので、全く新しい産業を創出できる可能性がある。その市場規模がどれぐらいになるかは試算が難しいが、全体で見れば、少なくとも数十兆円ぐらいはいくのではないかと予測されている。

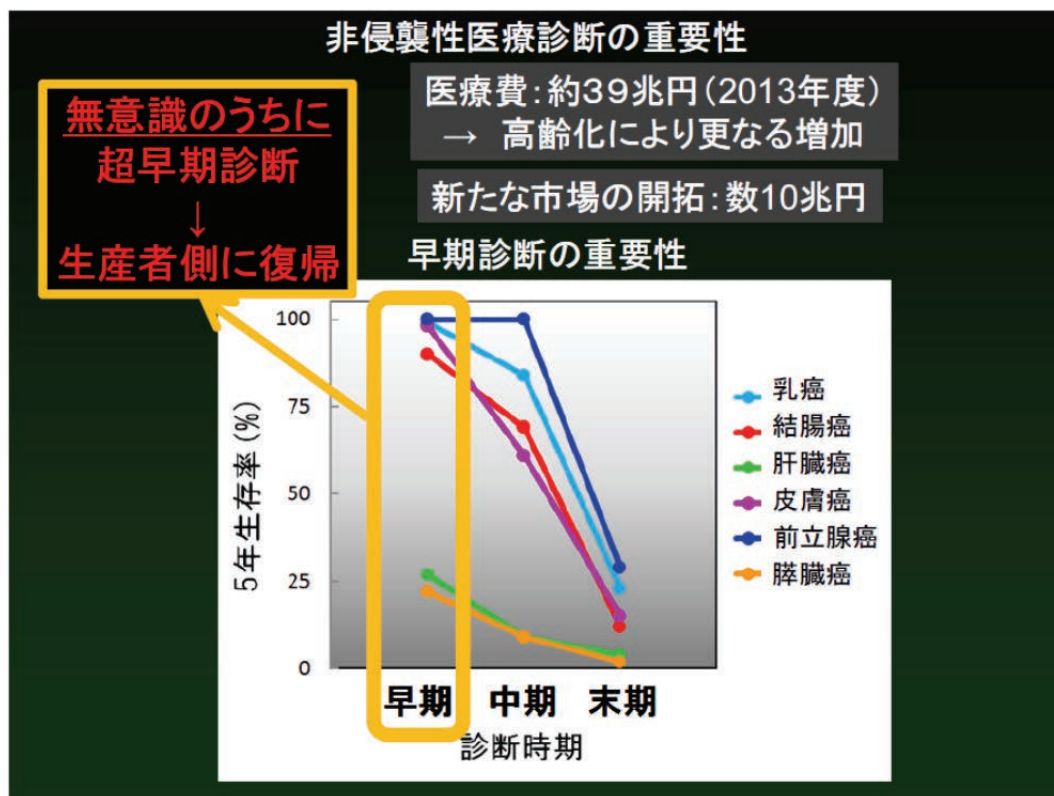


図 2-4-3

呼気は生体内の代謝経路の最終産物なので、健康状態を如実に反映する。また、無意識のうちに常時生成・排出されているため、完全に非侵襲であり、サンプル量も多く取れる理想的な検体である。ただし、日内変動があるだけでなく、息の吐き始めと吐き終わりでも成分が変わってくること、あるいは最終産物であるため生成機構に不明な部分が多いことなど、多くの課題が残されている。また、呼気の中に含まれる成分は数百～数千種類といわれており、それに対応可能なモバイルセンサや解析方法が、現段階では確立できていないことも課題である。

呼気診断研究の世界的な動向について述べる。2014年7月に呼気診断の国際学会がポーランドで開催された。この学会はすでに10年の歴史があり、最近は数百人が出席している。ヨーロッパを中心にいろいろな分野からの参入がある。2015年はオーストリアで開催されるが、オーガナイザーのAnton Amann教授は、欧州を中心とした様々な大型予算を得て、多くの専門メンバーを抱える呼気診断専門の研究所を設立し、網羅的にいろいろな可能性を探っている。Amann教授が中心となって『JOURNAL OF BREATH RESEARCH』という呼気診断専門の学術誌が2007年から出版されており、インパクトファクターがどんどん上がっている。

日本でも、1998年に「日本呼気病態生化学研究会」が世界に先駆けて発足し、その後「日本安定同位体・生体ガス医学応用学会」として発展するなど、早い段階から研究会が組織さ

れてきているが、日本での研究は個別研究が多い傾向にある。活発に研究されている先生もいるが、国家プロジェクト的に取り組んでいる網羅的な研究というよりは、個々の研究室がピンポイントのテーマについて独自の研究をしていることが多く、国際的なプレゼンスは必ずしも高くない。

呼吸診断の研究開発は、呼吸成分を分析してどういうことがいえるかという方向性と、デバイスを開発するという方向性に分けられる（図 2-4-4）。呼吸成分の分析はガスクロ／質量分析がメインで、ほかの手法はそれほど多くない。医学系の解析方法としては、安定同位体を含む薬剤を投与し、どのタイミングで安定同位体が呼吸に現れるかをモニターすることで、代謝経路を解析しようという試みが行われている。

デバイス開発では、いろいろなセンサ技術とさまざまなプラットフォームがあるが、基本的には既存のプラットフォームを使ってどこまでのことができるかを試行錯誤している段階にある。鼻のメカニズムを生物学的に解明して、そのメカニズムを参考にデバイスを設計していこうという動きもある。

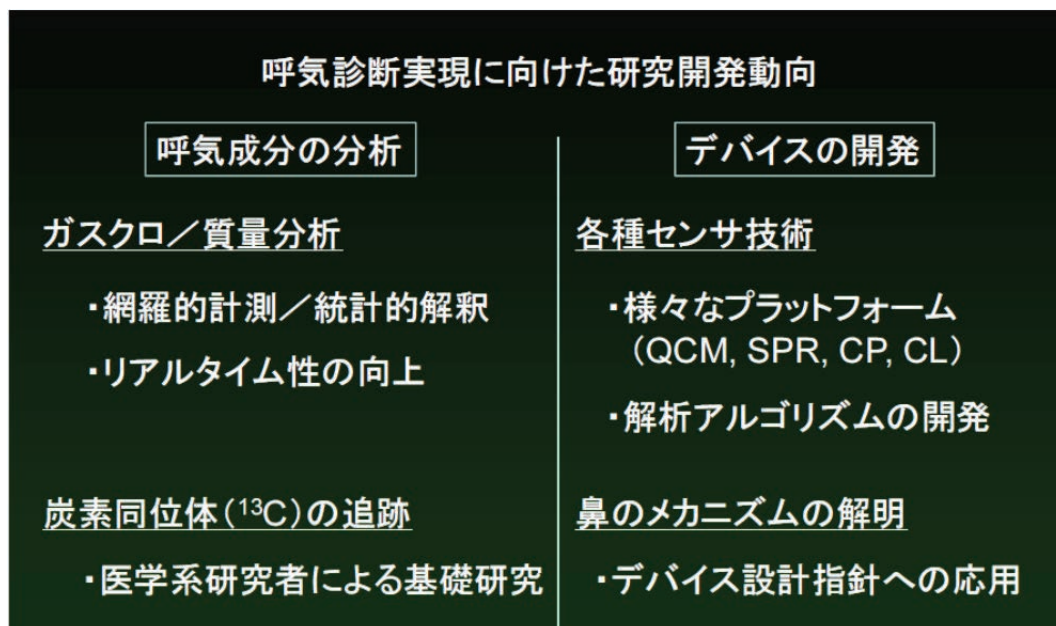


図 2-4-4

こういった研究から、呼吸や皮膚ガスといったものも含めた生体ガス成分について、特定の病気や症状との関連がある程度明らかになってきている（図 2-4-5）。また、がんマーカーの可能性が示唆される揮発性有機分子として、これまでに 100 種類以上のものが候補として挙げられている。ただし、どの化合物に関しても変動が大きかったり、測定装置の特異性があつたりするので、間違いなくこの成分がこのがんに 1 : 1 対応するという統一見解はまだ得られていない状況にある。

ガスセンサのプラットフォームに関しては、がん探知犬が優秀であることは、様々な報告で実証されているが、非常に特殊なトレーニングが必要であるため、莫大な費用がかかることもあり、世界的に見ても非常に頭数が限られている。デバイスとしては、いろいろなプラットフォームが開発され続けているが、実用化に必要とされる感度、再現性、測定数、操作性、時間、サイズ、コスト、多様性といった特性を見ると、どこかに問題がある（図 2-4-6）。

MSS（膜型表面応力センサ、Membrane-type Surface Stress sensor の略）はわれわれが開発したセンサだが、実用化に必要な特性を網羅しているため、高い可能性があるのではないかと考えている。

生体ガス成分とその測定意義

成分	部位	臨床的意義・用途	検出濃度
アンモニア	呼気	肝性脳症の簡易スクリーニング	数ppm
メルカプタン	口腔内	口臭指標（歯肉炎、歯周病）	数10ppb
アセトン	呼気	インスリン欠乏症診断（糖尿病） ダイエットの指標	~1ppm
イソブレン	呼気	コレステロールの生成指標 口腔内細菌の増殖度	~0.1ppm
一酸化炭素	口腔内	一酸化炭素中毒指標 再生不良性貧血の診断	
水素	呼気	消化活動指標 乳糖不耐症の診断	数ppm
	放屁	腸管活動指標（術後回復指標）	
メタン	呼気	腸内フローラ指標	~1ppm
アセトアルデヒド	呼気	アルコール中毒、代謝指標	
エタノール	呼気	酩酊指標（飲酒量チェック）	100~200ppm
二酸化炭素	呼気	ピロリ菌の胃感染の指標	

出典：日本安定同位体・生体ガス医学応用学会（日本呼吸病態生化学研究会）ほか

図 2-4-5

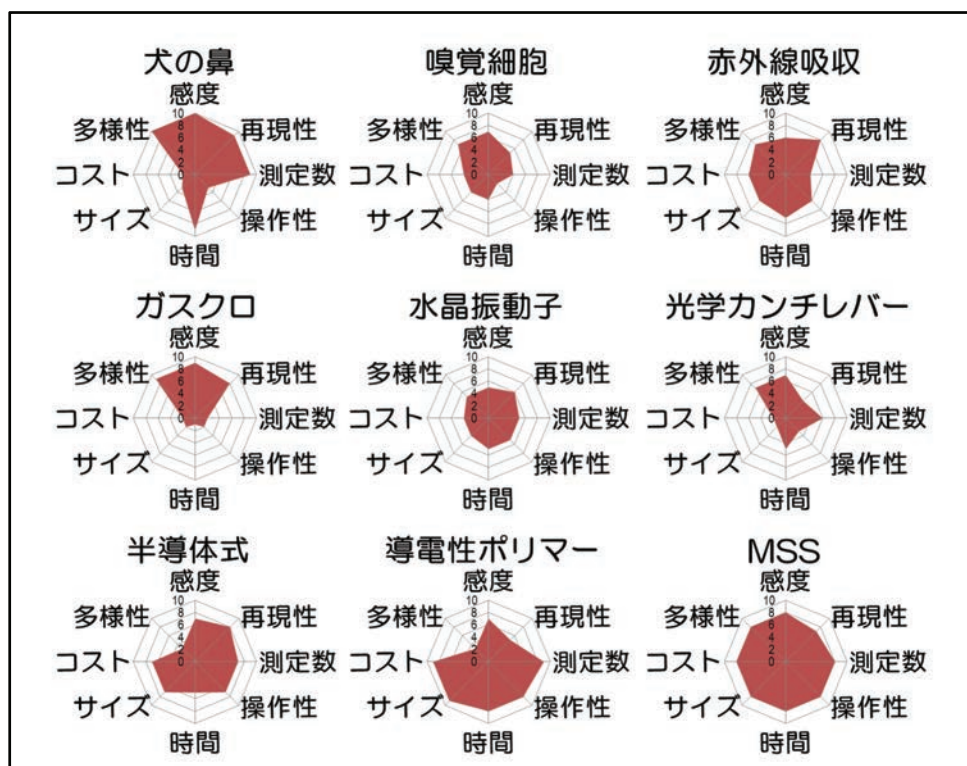


図 2-4-6

生体には嗅神経細胞というものがあるが、その種類も、ヒトの場合で 380 くらいまで明らかになっている。嗅神経細胞から来るシグナルは、嗅球と呼ばれる部位にマッピングされ、これを脳がパターン認識しているということがわかってきている。これと同様に、ガスセンサでも、多変量を測定してパターン認識を行うと、ニオイを識別しやすいことが分かっている。もちろん、特定の成分にターゲットを絞って狙い撃ちするという方法もあるが、呼吸などに関しては、代謝経路の違いなどによって多数の成分が複雑に関連しているため、ニオイはパターンとして識別したほうが有効である可能性がある。こういったパターン認識を行うためには、並列化・小型化して高密度で集積でき、かつ感度が高いセンサ素子が必要となる。

国内の技術について述べる。日本はガス分析に関して高い技術を誇っているが、呼吸診断というアプリケーションに対する総合的な取り組みが不足していた。すでに確立された要素技術もあるため、これまでに蓄積された技術シーズとノウハウを統合すれば、日本も呼吸診断の分野で世界に伍していける。

最後に我々の開発した膜型表面応力センサ (MSS) を紹介する (図 2-4-7)。これはナノメカニカルセンサの一種であるが、代表的なナノメカニカルセンサである光学式カンチレバーセンサでは、測定に大型、煩雑で高価なシステムが必要であった。これに対し MSS では、文字通り、いつでも・どこでも・誰でも測定できるようになった。センサシグナル読み取り用の電気回路は、基本的には電気抵抗値の変化を読み取るだけの単純なものであるため、全て集積可能である。そのため、携帯端末に埋め込むことも、原理的には既に可能である。これまでに、われわれのセンサを使って呼吸を測定し、ガン患者と健康な人で有意な差を確認している (図 2-4-8)。

呼吸に限らず、非侵襲性の診断センサの要素技術は国内に散在しているので、それを垂直統合する国家プロジェクトで一気に推進すれば、将来大きな市場につながることは間違いのない。

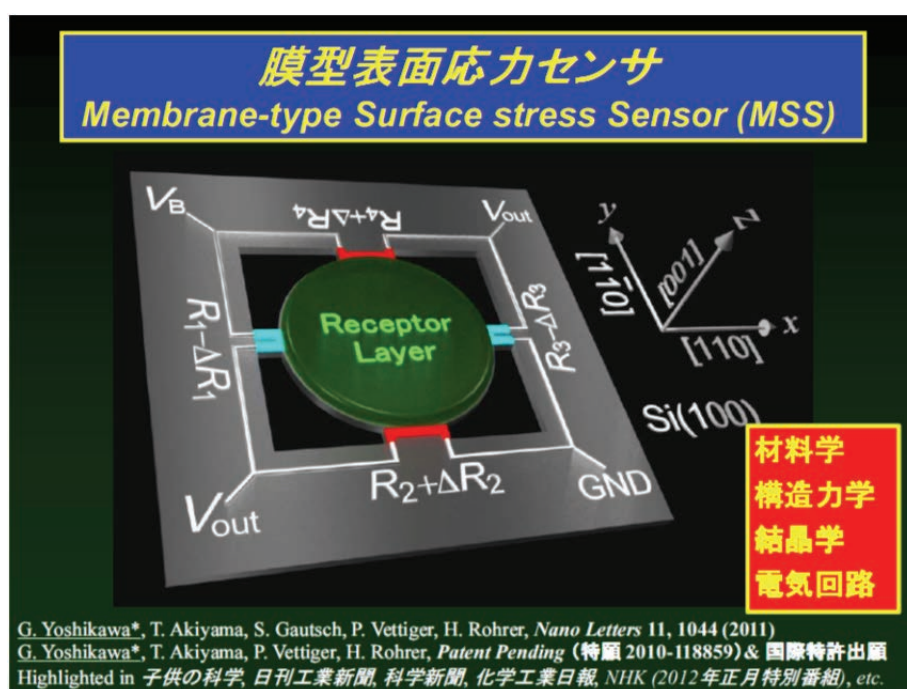


図 2-4-7

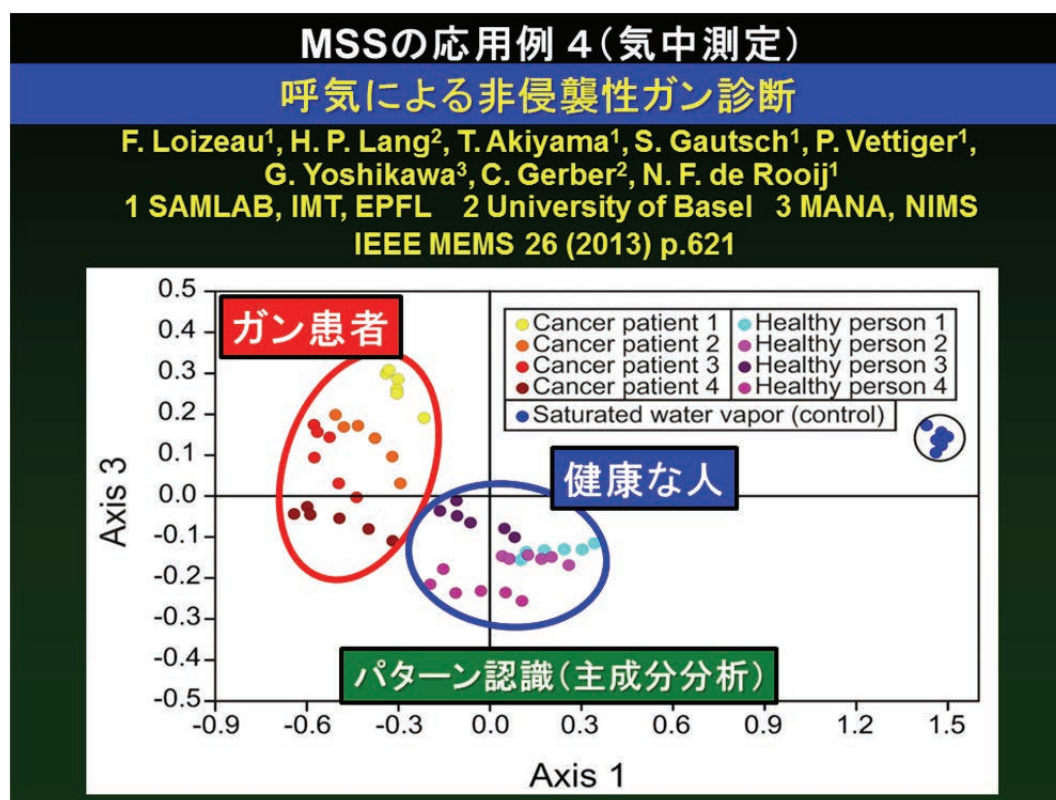


図 2-4-8

質疑・コメント：

- ・パターンで認識するという話があったが、特異性を持たせる必要はないのか。
 - 特異性はある程度あったほうがいいが、それほど特異性の高くないものを数種類組み合わせることにより、広い化合物種をカバーすることが可能になる。パターンはそれぞれの検体で微妙に異なるが、各アプリケーションで重要となる「違い」を最大化するセンサ、あるいはセンサ上に被覆する受容体を組み合わせる事が重要である。
- ・VOCには種類がたくさんあるが、パターンで認識できるのか。
 - 数百、数千種類のVOCをガスクロで測ると、「森」のようなピークが出てきて、これを見てもよくわからない。もちろん、この森のようなピークをパターン認識するというアプローチも考えられるが、いずれにしてもガスクロではモバイル化が難しい。それに対して、われわれのセンサは、例えば、4チャンネルや8チャンネルであるが、各チャンネルに、親水性や疎水性など、化学的特性の異なる複数種類の汎用受容体材料を被覆して、そこに検体ガスを流すと、数百種類の情報が、センサ素子というハードウェアレベルである程度集約されることになる。この場合、何がどう違うかは詳しくわからないが、違いはわかる。ピンポイントで測れるセンサとパターンで測れるセンサの組み合わせが、定量性もあって、かつ違いもわかり、最も有効なものになるのではないかと考えている。どうしても多くのチャンネルが必要と言うことになっても、我々のセンサは、1 mm 間隔で集積可能であるので、例えば1 cm²に100チャンネル集積することも可能である。

- ・センサにする場合は、受容体などの分子の機能に頼るか、質量分析や分子の電子状態や電荷測るかで、選択性をどこにもたせるかということがキーになってくると思うがどうか。
 - 呼気の場合は、1:1の対応でターゲットの物性など基礎パラメータを測るというアプローチではない。インタラクションによって出てくる物理的・化学的な変化を追っていくというアプローチになってくる。
- ・膜型表面応力センサは振動や QCM のような重さを測る系なのか。
 - 重さではなく、物質吸着によって生じる力の大きさを計測している。重さにもある程度関連するが、完全に重さに対応するわけではない。
- ・呼気診断は選択性という観点から可能性はあるのか。
 - パターン認識型の導電性高分子などを使ったセンサで、ガンか健康かを8割ぐらい見分けられるという報告もある。ガンの種類もある程度見分けている報告もある。
- ・呼気診断は、許認可が不要なところを狙うと理解してよいのか。
 - 初期段階としては、その理解でよい。こういうものは作って、標準化した者勝ちだと思う。センサを何百万人が使ったという統計データがあれば、それが基準になってきて、その後ひっくり返すことは非常に難しくなる。日本が先手を取らないといけない。おそらく、数年以内に標準化という話が出てくる。早急に手を打たなければ日本はまた遅れを取る可能性が高い。
- ・がん検知犬の嗅細胞でどのような遺伝子が発現しているかを調べた研究あるのか。そういう遺伝子がわかれば、その遺伝子はチャネル型の G タンパクに対応しているので、それに結合する分子を調べることで原因物質が同定できるのではないのか。
 - 詳しくはわかっていない。がん検知犬がどの分子を検知しているかということも分からない場合が多い。がん検知犬は反応するが、ガスクロには引っかかってこないものもある。
- ・嗅細胞の遺伝子の発現の仕方をトレーニングとともに時系列で調べていって、どの遺伝子の発現がトレーニングとともに有意に上がっているのかを調べるといいのではないのか。
 - いいアプローチかもしれない。ただ、G タンパクをセンサに固定して活性を保った状態でセンサ応用まで持っていけるかという問題がある。そういうタンパク質を発現させて、固定化してセンサとして使っている研究はあるが、長期安定性などに大きな問題がある。

第三部 DDS、医生物学応用

3.1 精細なナノ粒子で明らかにする生体のナノ空間

長田 健介（東京大学）

近年、ナノメートルサイズの粒子を使って疾患を治療しようとするナノ DDS に注目が集まっている。ナノ粒子の体内動態は、これまでよく解析されていた低分子薬剤と異なることから、低分子薬剤のそれをそのまま延長して適用する訳にはいかない。また、ナノサイズ特有の生体構造が障壁となる可能性がある。一方で、ナノ粒子の体内動態は依然として不明なことが多く、試行錯誤の過程の中でいいものを抽出するという手法に頼らざるを得ない部分がある。ナノ粒子における体内動態の障壁を知ることが出来れば、近年急速に発達してきたナノテクノロジーを駆使することによって、この問題を克服する可能性が広がる。本日は、ナノ粒子の体内動態を直接観察することで明らかとなったナノ粒子における PEG の効果、内包物による血中動態の大きな違い、そして生体の構造について紹介する。

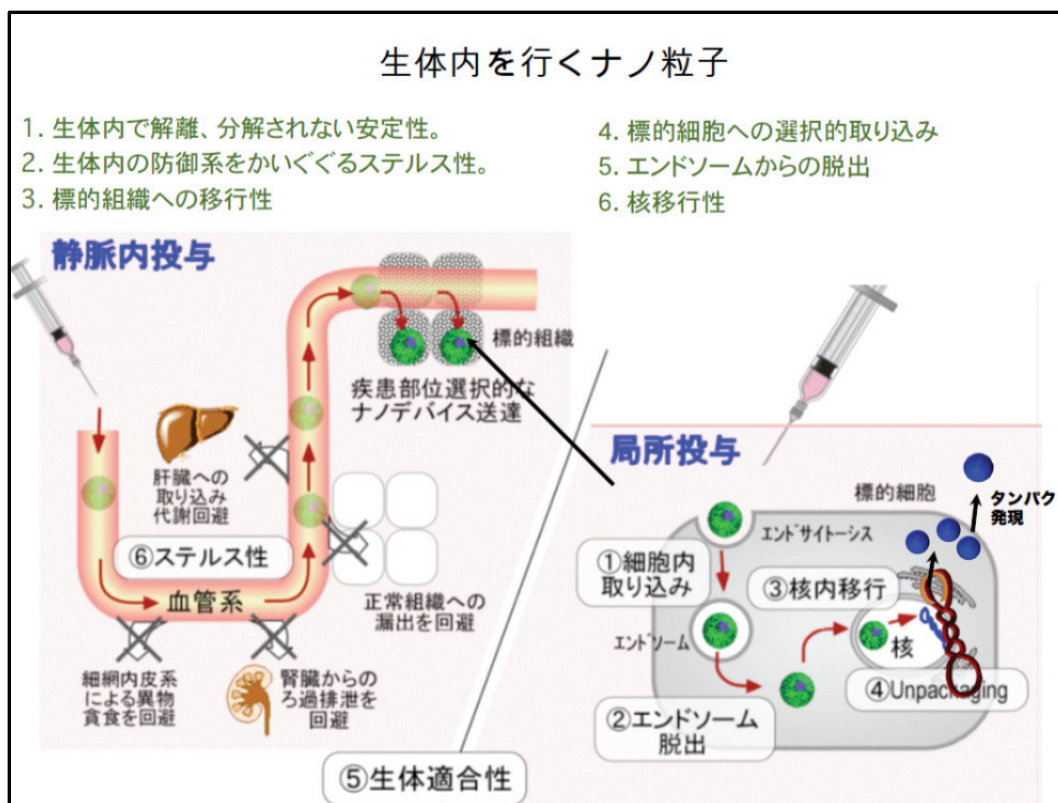


図 3-1-1

ナノ粒子を使ったがんへのピンポイントデリバリーを達成するには、体の中に存在する非常に多くのバリアをすべて効率よく突破していくことがはじめに求められる（図 3-1-1）。そのようなナノ粒子の基本構造は、粒子中に薬剤や核酸などの生理活性物質を内包し、表面をポリエチレングリコール（PEG）という生体適合性高分子で被覆（PEG 化）した構造となっている（図 3-1-2）。粒径はおおよそ 100 nm 程度とすることで、がん組織の血管とリンパ系は未成熟という性質（EPR 効果）に基づく腫瘍集積が可能となる。

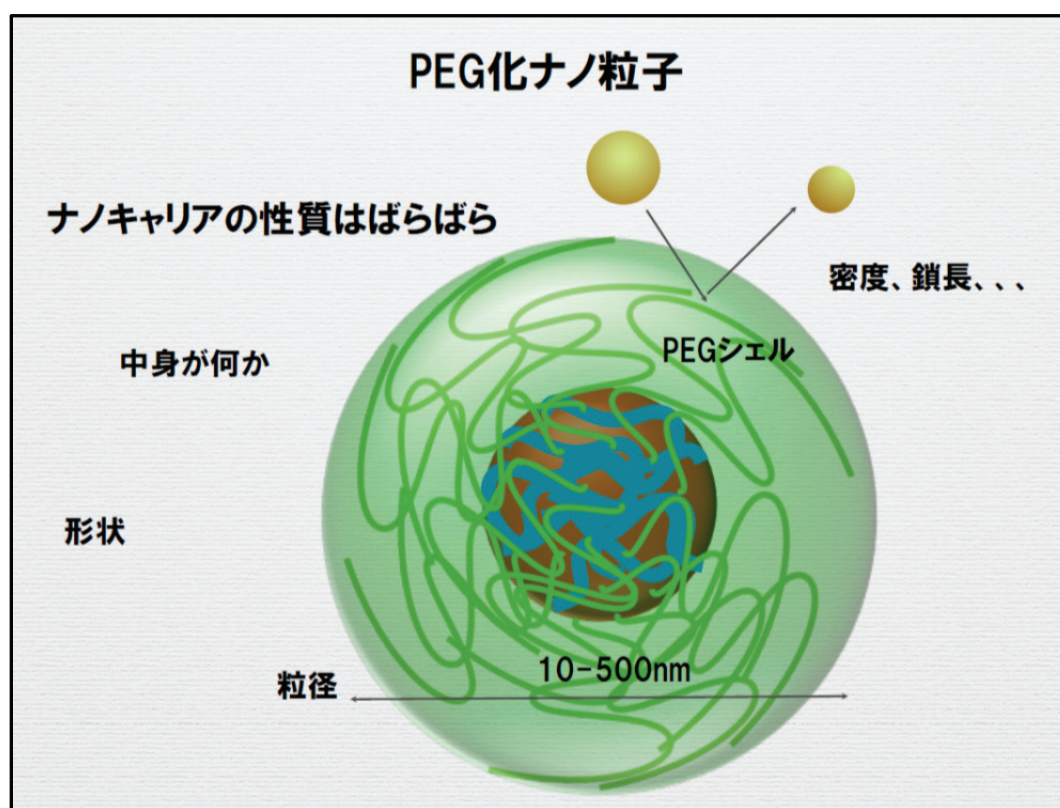


図 3-1-2

一般に、血中滞留性を確保するにはナノ粒子の表層を PEG で覆う「PEG 化」が有効であるとされている。しかしながら、実際には PEG 化しているのに治療効果が得られない、患部に届いていない、イメージングできないという結果は多々ある。さらに、血中滞留性が得られたとしても、直ちにがんを集積するわけではない。ナノ粒子の血流からがん組織への移行は、上述した EPR 効果を利用するのが一般的だが、実際はがんの種類、ステージによってその効果は異なる。また、組織浸透性もナノ粒子の粒径、表面性状、表面電位によって変わってくる。さらに、ナノ粒子の細胞取り込みについても、細胞によく取り込まれるということは細胞との親和性が高いことを意味し、標的とする細胞以外に非特異的に取り込まれてしまう問題がある。リガンドを付けると特異性は上がる一方、ナノ粒子自体のステルス性が低いと、非特異的相互作用によって標的としない細胞へ取り込まれてしまう問題もある（図 3-1-3）。

これらの結果は、ナノ粒子の性質は中身によって異なり、形状や粒径も全て違ってくことによる。ナノ粒子をピンポイントで標的組織へ送り届けるには、粒径、形状、表面の電位、表面を覆う PEG の密度といった多くのパラメータを的確に制御しなければならない。これまでにいくつか血中滞留性の優れたナノ粒子が開発されてきてはいるが、ナノ粒子がどこで排除されているのか、どこまで到達しているのか、さらにはがんの種類、進行度に対してどうか、という問題を理解するには依然として知識が不足している。一口にナノ粒子と言っても、一概に一般化することは不可能であり、個々のナノ粒子の構造、機能を十分に理解すること、その上で、体内動態を観察し、問題を明らかにしていくことが必要となる。問題点が明らかとなれば、ナノテクノロジーを集約した材料設計で解決する道筋がたてられる。その

例えば、PEG化しているのに治療効果が得られない、イメージングできない。。。

血中滞留性	なぜ血中から消失するのか？？ナノ粒子が解離？、PEG密度は？
血流→組織移行	がんにはEPR効果で行くはず→がん種、ステージによって違う。
組織浸透性	粒径、表面性状、表面電位によって異なる。
細胞取込	高い取込＝細胞との親和性大＝あちこちにべたべたくっつく。 リガンド装着→その前にあちこちにくっつく。
細胞内動態	エンドソーム脱出。それ以外は？？

**低分子薬剤とナノDDS製剤の体内分布は同じではない。
何が、どこが問題か分かっていない。だからどんなナノ粒子を創
ればよいか分からない。→試行錯誤
問題点が分かれば、材料設計(ナノテクノロジー)で解決できる。**

図 3-1-3

ためには、ナノ粒子の体内動態、ナノ粒子に特異的に影響する体内の障壁を明らかにしていく必要がある。

ここで体内動態を直接見る技術について一例を紹介したい。最近の顕微鏡技術の進歩によって、生体観察を可能とする高速の走査型共焦点顕微鏡「*in vivo* 共焦点顕微鏡」が作製され、呼吸や心拍の影響なく生きた状態のまま高解像度で撮ることができるようになった（図 3-1-4）。例えば、これで蛍光ラベル化したプラスミド DNA（pDNA）を内包した高分子ミセルの血中動態を観察すると、血流中でサラサラ流れているように見える。一方、PEG 化していない DNA 複合体は、血流中でマイクロメートルオーダーの大きさの凝集体が形成されていることがわかる。凝集体の形成は肺の毛細血管の塞栓となり、窒息を引き起こしてしまうことから、凝集体形成は避けなければならない。PEG 化することで、血中での非特異的相互作用を抑制できるとされているが、*in vivo* 共焦点顕微鏡を用いることで PEG 化の効果をはじめて直接観ることが可能になった。

一方、この PEG 化した pDNA 内包高分子ミセルは、5 分後に血中からほとんど消滅してしまう。ダハプラチンという制がん剤を内包した高分子ミセルの血中滞留性は数日にわたるという格段に高い血中滞留性を考えると、同等のサイズ、同様に PEG 化されていても、中に担持する物質が違えば血中滞留性は全く異なることを明確に示している。pDNA 内包高分子ミセルの血中滞留性を高めるには、なぜ血中滞留性が悪いのか、血中から消失する機構が何なのかを安定性、粒径、形状、PEG 密度、表面電位など多くのパラメーター一つ一つを変えて滞留性を評価するという網羅的な研究をしていくことが必要である。

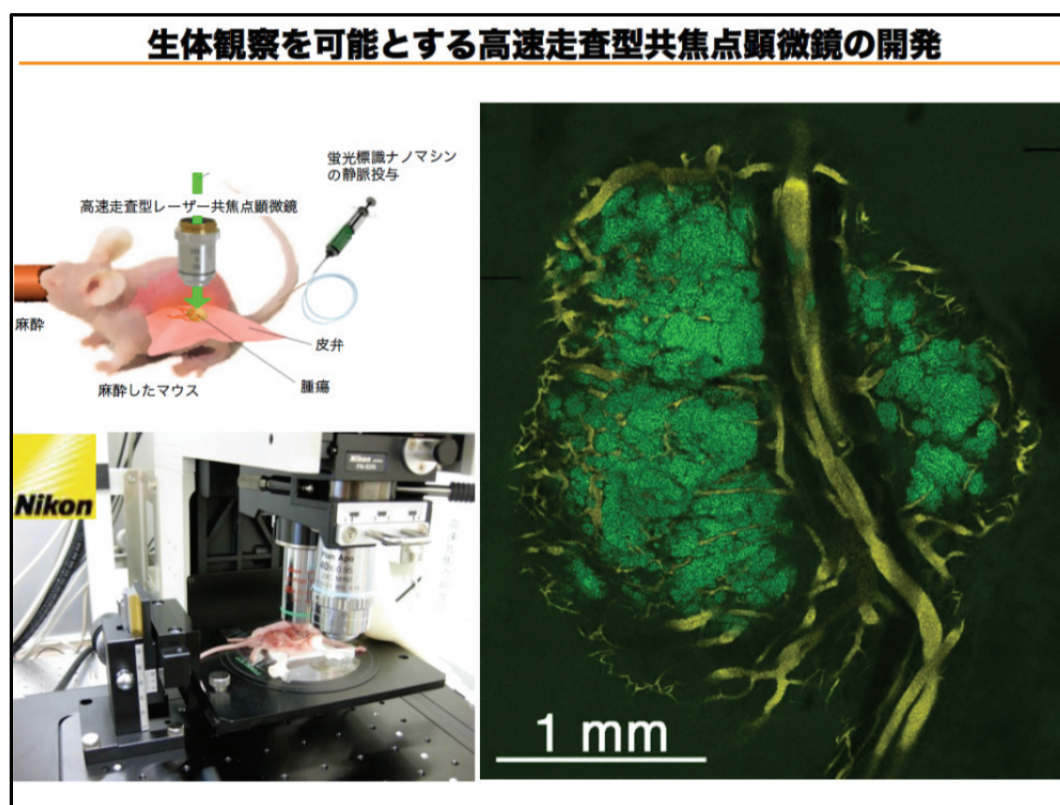


図 3-1-4

in vivo 共焦点顕微鏡を使うと、がん組織に到達した薬剤の動態を直接見ることも可能となる。例えば、高分子ミセルから漏れると赤い蛍光を発するように薬剤を標識すると、ミセルがどこまで行ったときに薬剤が漏れているのかをリアルタイムで観察することができる。これによって高分子ミセルの形態を維持したまま実際に血流からがん組織に移行し、がん細胞内の環境に応答して薬剤が放出されていることを実証することが可能となった。また、ナノ粒子のサイズの効果も新たにわかってきた。的確に材料設計することで、30 nm、50 nm、70 nm という異なる粒径の球状の制がん剤内包高分子ミセルをほぼ同じ性質で作ることができる。同様の血中滞留性を示すこれら三種の高分子ミセルを大腸がんのモデルマウスに投与すると、いずれも優れた制がん活性がみられる。ところが、膵臓がんのモデルでは、粒径 50 nm、70 nm のミセルは制がん活性をほとんど示さないのに対し、30 nm のミセルだけが活性を示した（図 3-1-5）。そこで、30 nm のミセルを緑色蛍光で、70 nm のミセルを赤色蛍光で標識し、モデルマウスに同時投与して *in vivo* 共焦点顕微鏡で観察したところ、赤い蛍光は血管の近傍にしか見られないのに対し、緑の蛍光はがん組織の中にまで観察された（図 3-1-6）。このことから、70 nm のミセルは血管から少し漏れたところで留まるのに対し、30 nm のミセルはがん組織の奥にまで行っていることがはっきりとわかった。この観察は、粒径で制がん活性が異なってくる理由を明確に示すとともに、膵臓がんには構造的に粒径に対する障壁があるという生体におけるナノサイズの生理学が明らかとなった。

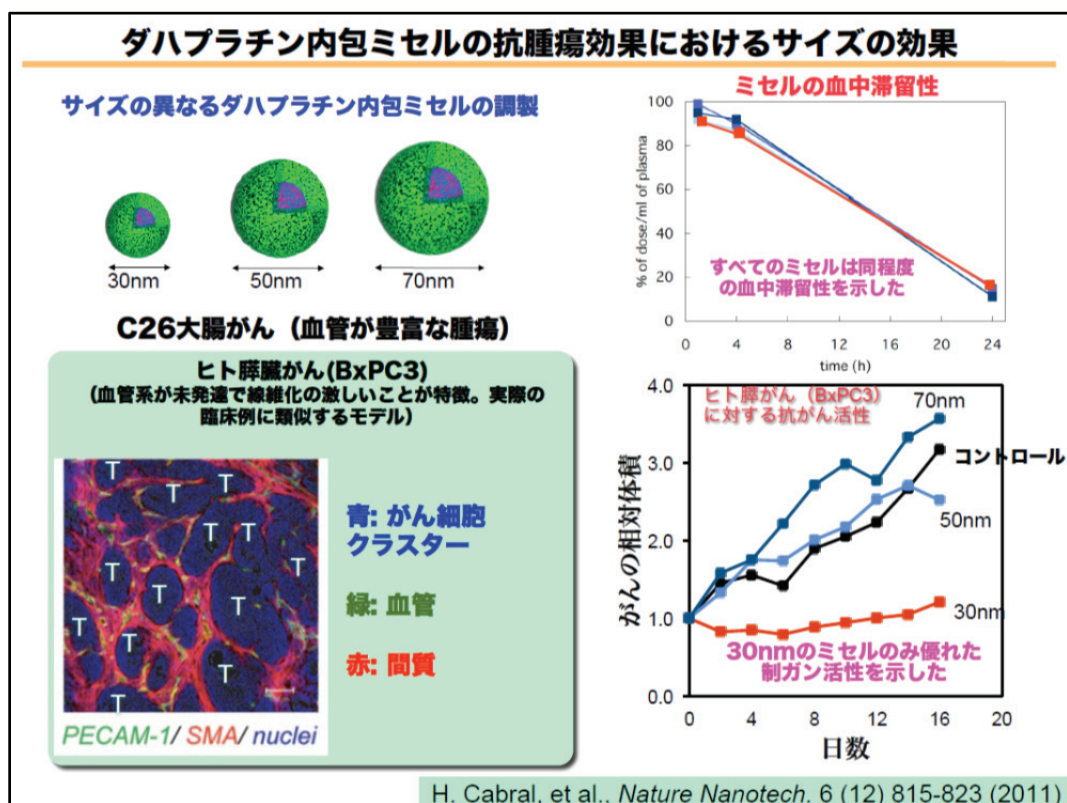


図 3-1-5

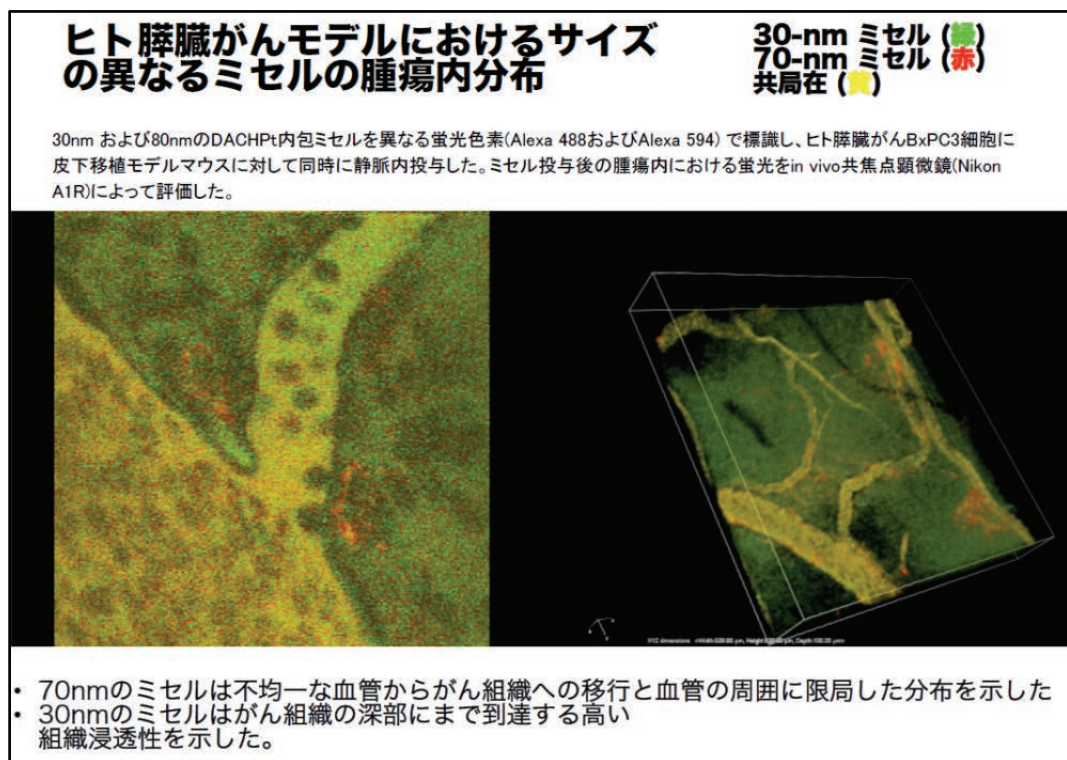


図 3-1-6

DDSの開発は、体内動態を探りながらそれを分子設計にフィードバックするということを繰り返して進んでいく。そのためには体内動態および体内におけるナノサイズの構造を知らなければ先に進めず、これらを知る手段の開発が求められる。一つの例として *in vivo* 共焦点顕微鏡を紹介したが、このような最新技術を取り込んだ観察技術の開発がこれから重要になってくると考えられる。このような装置を用いた動態解析は、観察手段だけでは不十分で、物性と構造が確実にわかったナノ粒子でないと評価できない。したがって、ナノ粒子の性状をよく理解している研究者と、生体を熟知した研究者、そして体内動態を見る手段が密接に組み合わさることが必要である。このような大型装置や最新装置は高額であることから、共用設備としていつでも誰でも最新設備が使える拠点を作り、各分野を専門とする研究者が常に顔を合わせ議論する環境を醸成し、総合力で勝負していくことが今後重要になろう（図3-1-7）。

精細なナノ粒子で明らかにする生体のナノ空間	
社会的意義 薬剤のピンポイント送達による疾患治療、遺伝子治療、患部のイメージングを実現しようとするナノDDS技術は、生活の質(QOL)を維持しつつ、効果的な疾患治療を可能とする革新的医療を供出するものであり、成熟した高齢化社会構築において重要な社会基盤となる。ナノDDSのさらなる進化、治療効果の強化、適用疾患の拡大が求められる。	
想定される成果 一方で、ナノ粒子の体内動態を制御することは極めて困難であり、試行錯誤の中で正解に近いものを探り当てるといった手法に頼っているのが現状である。ナノ粒子の物性・構造と、体内動態との相関を明確化する、この知見をもとにナノテクノロジーを駆使し、的確なナノ粒子を開発する。この2つをフィードバックしつつ、統合することによってナノDDSの開発は確実化し、かつ加速化される。	
研究課題 構造、物性の明確なナノ粒子を構築する。その体内動態を確かな方法論で評価する。特に、従来のような固定化生体試料ではなく、生きた状態での直接観察は多くの情報、新たな情報を与えてくれる。これをもとに体内動態を左右する因子とナノ粒子に与える効果を検証し、主たる課題を明らかにする。課題を克服する的確な分子設計を行い、確実なナノ粒子を創製する。	推進方策 本研究を推進するには、構造/物性を明確としたナノ粒子製作技術、生理学を熟知した観察者、最新の観測設備が重要となる。このようは研究は、多分野にまたがり、かつ複雑にからんでいる。研究者間の情報の単なる受け渡しではなく、統合している必要がある。また、巨大装置、最新装置は個人で確保するのは困難である。所有する研究者のみがそれを出来る環境は、個人研究は促進される。が、日本としては得策ではない。常に顔を連わせ議論する環境と、いつでも誰でも最新設備が使える拠点形成が重要である。生きたままの体内動態を観察する <i>in vivo</i> 共焦点顕微鏡は、これまで分からなかったナノ粒子の動態を直接与えてくれる。研究センターに共有すべき好例である。
国内外の注目すべき技術・研究開発・政策トレンド 関連する分野の研究者を一カ所に集めるとともに、大型装置を配備した研究センターが構築されている。	

図 3-1-7

質疑・コメント：

- ・ ナノ粒子の安定性を決めるのがタンパク質との相互作用など一般的なインタラクションだとすると *in vitro* で細胞抽出液や組織抽出液を使って安定性みるのも有効ではないか。
 - 例えば DNA 内包ミセルを *in vitro* で血清や血液と触れさせても内包した DNA は安定に保たれている。しかし、血流に入れると短時間で消失することから、体内と体外では環境が全く異なることがわかる。それがどこなのかを同定していくことが必要で、一番苦労しているところでもある。
- ・ ナノ粒子投与後の状態を体全体で観察する必要があるのではないか。
 - 今は腫瘍しか見ていないが、肝臓などそれぞれの組織を見ながら、ナノ粒子がどこまで到達しているのか、そこで壊れているかを見ていくことが必要である。
- ・ PEG 以外で可能性のある材料はあるのか。
 - 親水性高分子では、ポリビニルアルコール、ポリエチルオキサザリンなどが FDA で認可されており使われてはいる。PEG に対して優位なのかどうかは議論のあるところだが、そもそも母体となるナノ粒子自体の性質が違っているので、親水性高分子自体の優劣はまだわからない。
- ・ *in vivo* 共焦点顕微鏡を使う場合、蛍光ラベルする必要があるが、蛍光ラベルにより動態が変わってしまうことがある。インタクトな状態で解析する方法はないのか。
 - 疎水性の高い蛍光色素を siRNA のような 1 分子にラベルすると、siRNA は蛍光色素分子より小さいので影響が大きい。DNA の場合は、分子量数百万の分子に 3 つぐらいしか蛍光色素は付いていないので、その影響はほとんど出ていないが、ナノ粒子の血中安定性などへの影響は注意しなければならない。*in vivo* 共焦点顕微鏡は万能ではなく、弱点を知った上で正しい解析をしていく必要がある。

3.2 ナノDDSと生体イメージングの一体化：ナノ・セラノスティクス

青木 伊知男（放射線医学総合研究所）

私は主に高磁場・磁気共鳴画像装置（MRI）を使用した生体イメージングの研究を行っている。「セラノスティクス（Theranostics）」という言葉はあまり聞き慣れないかもしれないが、「治療学・治療法（セラピューティクス）」と「診断学・診断法（ダイアグノスティクス）」を合わせた新語で、治療と診断を一体化させ、新しい革新を得ようという概念を示し、近年、海外・国内で注目されている。

最初に生体イメージングについて、簡単に紹介する。生体イメージングは、放射線を利用するイメージングと、直接放射線を使わないイメージングの2通りに分類できる。バイオイメージングという言葉は、顕微鏡を使って細胞組織を観察する場合によく使われ、生体内（*in vivo*）で非侵襲的に計測をするものは、医療用イメージングも含めて生体イメージングと呼んでいる。

放射線を使うものとしては、放射線を体外から照射するレントゲン写真やX線CTといわれるものがある。医療機器の台数としては単純X線装置とCTが非常に多く、幅広く利用されている。CTは国際的にも群を抜いてトップの普及台数であり、高い空間分解能（解像度）や全身撮像の高速性などを誇るが、被ばく線量の問題や造影剤の副作用リスクがやや高いなどの潜在的問題もある。最近、震災後の国民ニーズの変化に応じ、低線量での撮像技術が改良されている。

PET、SPECTは、体内に放射性プローブを投与し、その分布を見る。一般に、臨床装置ではPETのほうが、空間分解能が高く定量性にも優れており、SPECTは動物実験では非常に高い空間分解能が得られるが、臨床装置では分解能が大きく劣る。PETは、X線CTを同時に撮影するマルチモダル機器が主流となっており、最近ではPETとMRIを合わせた製品も登場した。昨年度の統計ではPETは国内に466台あり利用者は1年に5万人、SPECTは1,360台で利用者は4万人であり、放射性プローブの製造や供給体制等の制約から、現時点では市場としては限定される。

PETは、非常に高い感度を持っておりnM～pM（Mol/L）という低濃度でのプローブ検出も可能であり、マイクロドージングというごく少量の薬剤を投与して体内分布をチェックするといった利用の方向性がある。空間分解能は臨床用で4-5mm程度とCTやMRIと比較して高くないが、今後1-2mm前後までの向上が期待できる。放射性プローブで保険収載はFDGのみであるが、多数の機能性を持った低分子プローブが開発され、受容体マップや疾患特異的なバイオマーカーへの標的化など今後の実用化が期待される。

電離放射線を使用しないMRIは、国内に6,000台、利用者は110万人で、装置の市場規模は、国内3,200億円、世界では3兆円とされ、生体イメージング機器として大きな市場規模を持っている。また、MRI用の造影剤は、世界で1.5兆円という市場規模と報告されている。前臨床用の高磁場装置は導入・維持がやや高価であるが、高い空間分解能と感度を提供できるため、研究機関や製薬企業などで徐々に導入が増えている。永久磁石を使った小型・低磁場の製品も登場し、解像度は低いですが、安価に購入・維持できるので、形態の撮像を中心に徐々に普及している。MRIは放射線照射が不要なため管理区域を設定する必要がなく、非侵襲的に繰り返し計測が可能である。最近、11.7テスラを超える高磁場MRIが市販され、高磁場化に伴ってマイクロイメージング（マイクロMRI）の技術が進展している。例えば、

ゼブラフィッシュの脳の3次元解析、数ミリしかないマウス脳腫瘍の内部構造の可視化、あるいは、太さ1mm程度のマウス脊髄や椎間板が精細にイメージングできる。海外では16.4テスラという非常に強力な磁石を使って20 μm の解像度も達成されており、低倍率の光学顕微鏡に近いレンジに入ってきている。また、機能イメージングとしては、刺激に応答する脳の賦活を解析するfMRI法、活動の同調性を解析することで脳の各領域の連携を解析する手法、白質線維など水分子の拡散異方性のイメージング等の研究が、ヒトおよび実験動物で盛んである。

光を使った*in vivo*イメージングは、蛍光イメージングを中心に非常に多種のプロープが開発され、前臨床研究の手法として極めて広い普及を見せた。反応性を持つ蛍光プロープも開発され、高い特異性で病巣部位を特定するために有用である。また、遺伝子の発現部位を特定する等の目的で発光イメージングも広く使われている。光が体内で散乱し解像度が低下するため、三次元断層イメージングを高精度に行う事は困難であるが、マウスにおいて実用的な計測が可能な装置も登場した。発光と蛍光では、光学系を測定対象に近づけることができると、感度・分解能ともに高くなるため臨床では消化管など内視鏡下や術中での応用を視野に研究が進められている。

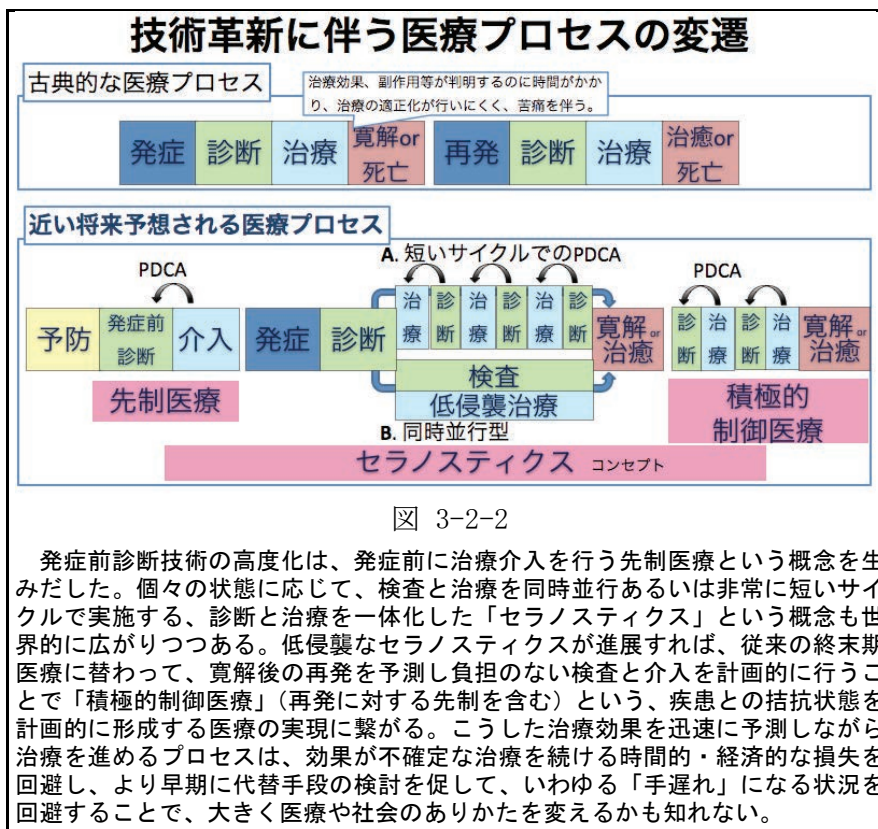
超音波エコー装置は、比較的安価で非常に広く普及し、胎児の検査にも使用されるなど安全で侵襲性が低い。また、解像度も高く、血流速度定量、三次元画像、造影剤など周辺技術の進歩も盛んである。問題点としては、プロープの当て方によって画像が大きく変化するため、術者による検査技術に依存して診断精度がばらつく点、定量性が低い点などである。最近、前臨床研究では、光技術と超音波技術を組み合わせて、深部組織において高い解像度を達成する光音響イメージング技術が前臨床分野において実用化され、進歩している。

ナノDDSと生体イメージングを融合するときに、特に医療からこういった期待があるかということを示したのが図3-2-1である。一つには、高精度の診断法という点にニーズがある。例えば、微小がんの検出、あるいは、がんの悪性度、微小環境、不均一性等を評価したいというニーズがある。また、DDSの送達の過程や治療過程の可視化というニーズがある。将来的には治療効果や副作用の予測、コンパニオン診断薬あるいはTDM（治療薬物モニタリング）のイメージングといった方向への発展も期待されている。最近、急速に進歩してきた体外・分子遺伝子診断ともリンクして、「診ながら治療をする」あるいは「治療をしながら診る」というセラノスティクス概念への展開が予想される。



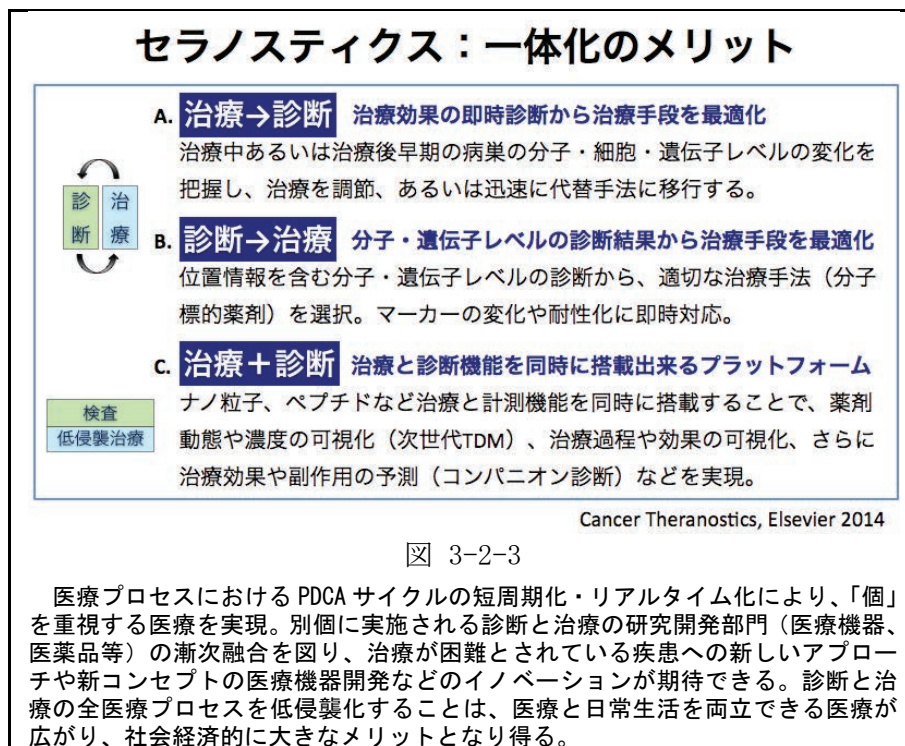
図 3-2-1

セラノティクスというコンセプトを医療プロセスの観点から説明を試みたのが図 3-2-2 である。診断学の教科書に一般的に書かれている内容では、病気が発症し、診断を行って治療を行う。寛解がおき再発し、診断して治療を行うという繰り返しが古典的なプロセスになる。このプロセスは大きな変化の時を迎えており、発症前に診断し介入を行うという先制医療という概念も提唱されている。



セラノスティクスは、診断から治療のサイクルを非常に短いPDCAサイクルとして回していくというタイプ、あるいは、検査と低侵襲治療を同時並行で行うタイプが想定できる。また先制医療の手段の一つとして、あるいは病気が治ったように見える寛解の後においても、再発を予測しながら診断・治療を細かくチェックしていくプロセスの確立が望まれる。さらに、再発後においては、がん転移や機能不全を即時的かつ詳細に把握し、先手を打って低侵襲治療のベストミックスを見出すことで、病気との拮抗状態を計画的に作り出す「積極的制御医療」（岡山大・狩野光伸教授）という概念に繋がっていくと考えられる。

セラノスティクスは、「治療に続く診断」、「診断に続く治療」、そして「診断と治療を同時にあわせもったプラットフォーム」の3つの形態が提唱されている(図3-2-3)。具体的には、治療中あるいは早期の病巣の状態をまず把握し、それに対して治療手法を探す。あるいは迅速に代替手法に移行していく。位置情報を含む分子・遺伝子レベルの診断から適切な治療手法を選択していくことが望ましい。



ナノ粒子は治療と診断を同時に搭載できるプラットフォームと捉えることができ、さまざまな治療手法・診断手法を搭載し得る。こういった考えを「ナノ・セラノスティクス」と呼ぶことにする(図3-2-4)。必要な要素技術を俯瞰すると、例えばMRIの場合、まず感度と安全性に優れた低分子MRI造影剤が必要になる。MRI造影剤を高分子ないしはナノ粒子に組み込むと、高分子やナノ粒子の動態を*in vivo*で追跡できるが、組み込みには高精度な分子設計技術が必要である。多くの種類のナノ粒子が報告されているが、それぞれに特性があって、内包に適した薬剤や安定性に悪影響を生じる薬剤、DDSやイメージングとしてのメリット・デメリットがあり、設計によって、生体内での挙動や安定性が変化することもある。今後、ナノ粒子研究が発展する方向性としては、ナノ粒子の集積性や標的特異性を高める方向、感度を上げる方向、pH変化や酵素の存在等の「トリガー」で信号がオンになるといった反応性を持たせる方向、複数の診断機器でチェックできるマルチモデル化という方向などが有望である。それから、前述の治療と可視化の一体化、すなわちナノ・セラノスティクスという方向性がある。また、臨床応用に向けての低毒性化、安定化、大量製造法の確立、前臨床から臨床への橋渡しなどが、ナノ粒子による生体イメージング開発において求められる。

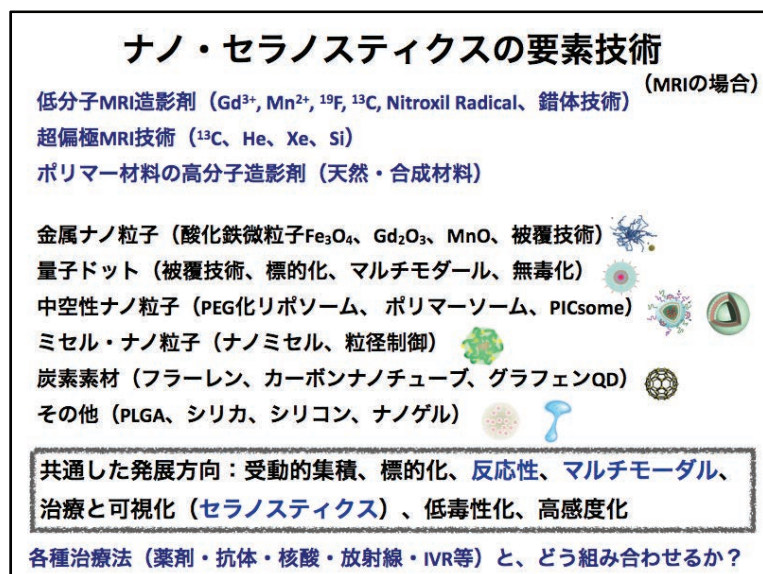


図 3-2-4

例えば、マイクロ MRI とナノ DDS を融合すると、がん内部の微小循環あるいは微小環境が可視化でき、がん血管の透過性評価や不均一性の解析が可能になる。造影剤を多数結合したデンドリマー (デンドロン脂質) でリポソームの表面を修飾し (図 3-2-5)、このリポソームを利用してヌードマウスに移植した直径約5ミリの大腸がんを高磁場・高解像度のMRIで撮像したもの (三次元血管造影 MRI) が図 3-2-6 である。この大腸がんの場合、がんの周囲を取り巻くように新しい血管が伸びていて、中心付近には血管が疎になっているため、分子量の大きな薬剤は届きにくいことが予想できる。血管構造や性状はがんの種類やステージによって異なり、とりわけナノ粒子薬剤は、その粒径や性質によって送達性が大きく変化する。病巣の微細構造や機能解析を非侵襲的に行いながらインタラクティブに診断・治療を行うことにより、「投薬したが効果が無かった」という例を減らし、薬物、手術、放射線など各種治療法のベストミックスを計画的に選択できる医療形態が、近い将来に実現できると考えられる。

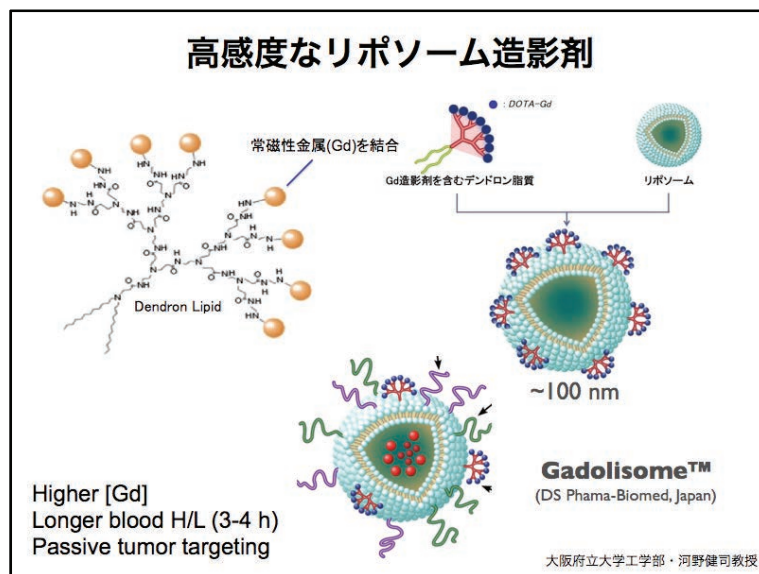
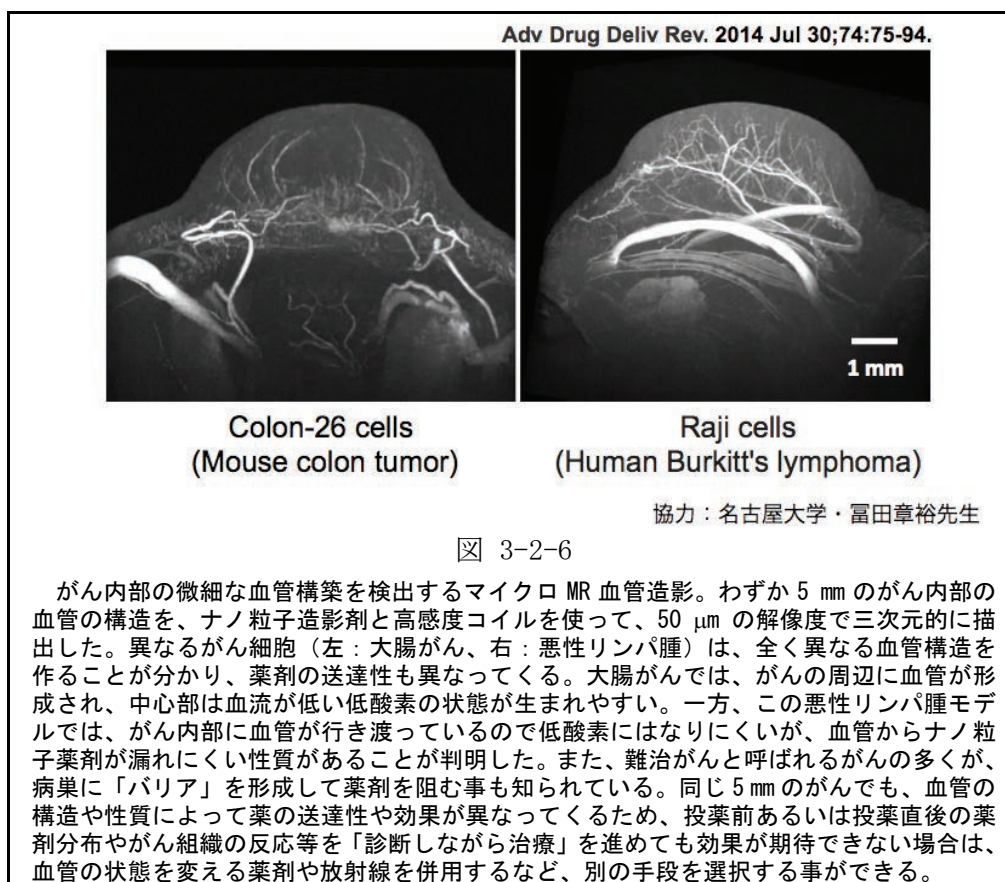


図 3-2-5



ナノミセルに造影剤と抗がん剤の両方を組み込んだ例では(図 3-2-7)、MRI の造影効果が約 20 倍に増強されるという副次的な効果が生じ、特に低磁場の MRI で高いコントラストを発揮、がんに対する薬剤集積を観察することで治療効果を予測できると考えられた(図 3-2-8)。

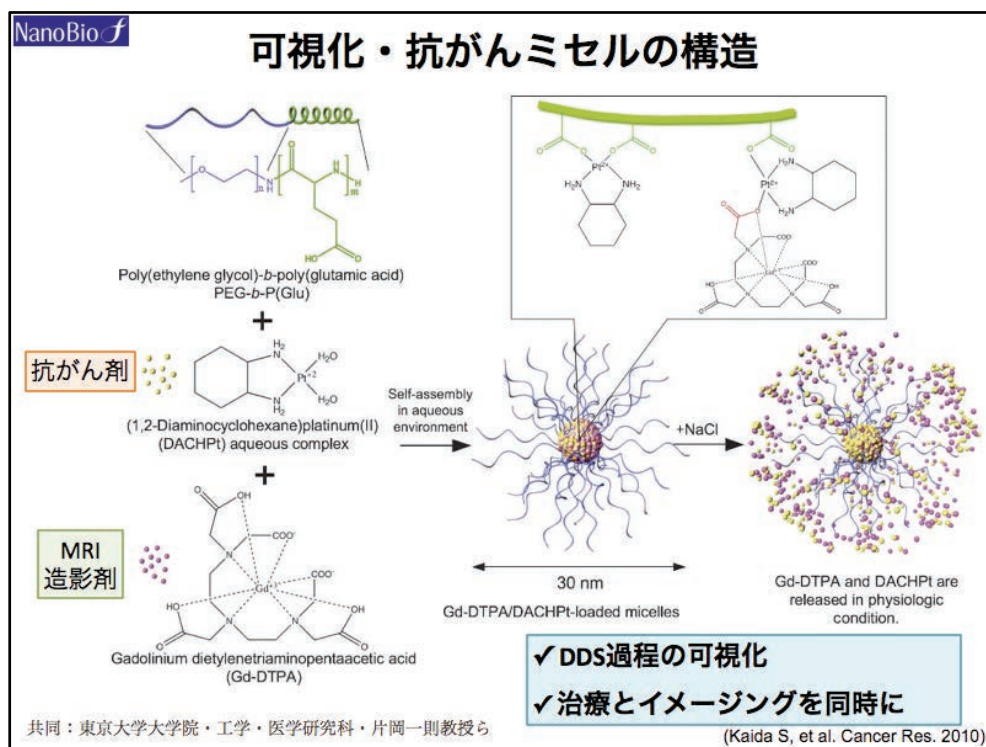


図 3-2-7

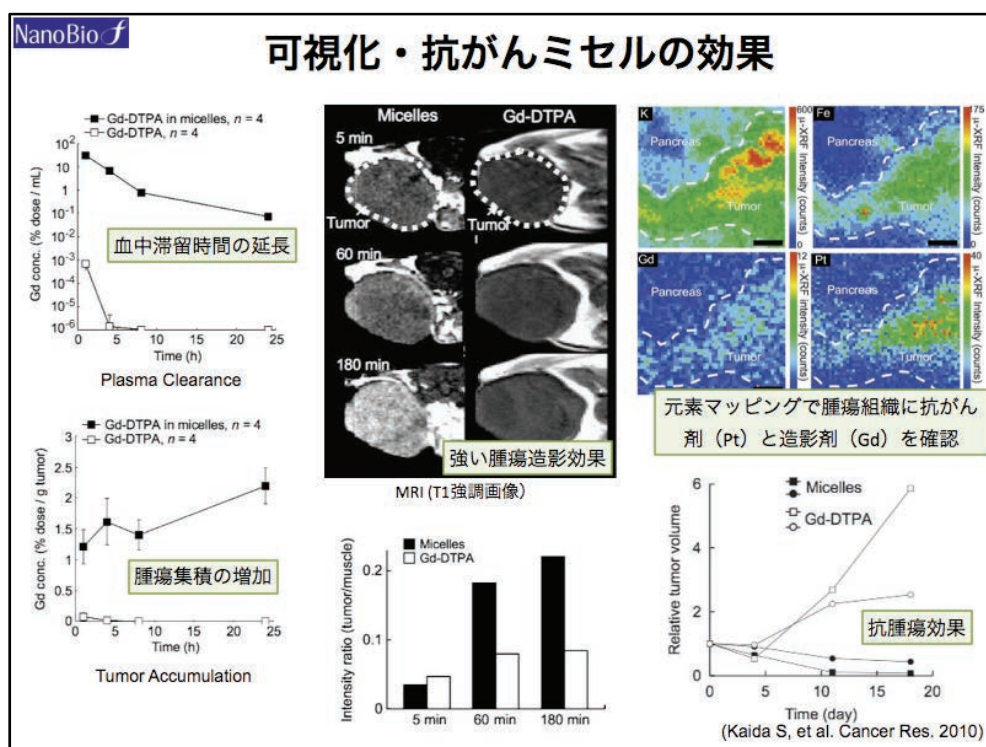


図 3-2-8

以上のように、MRI とナノ粒子をうまく使うと、非常に解像度が高く、侵襲無く *in vivo* で経過が追えることになる。ナノ粒子を利用した DDS では、副作用を大きく低下できる反面、患部の微細構造によっては、薬剤送達性が大きく左右される事が示唆されており、こうしたイメージング評価は重要である。また、組織の代謝マップや機能画像法と併用して、高い精度で重ね合わせることができ、薬剤放出や分布、治療による細胞変性、あるいは機能評価を行うことができる。課題としては、感度の改善、標的に対する特異性の向上等が挙げられる。これらの技術を成立させる基盤として、標的性や反応性を付与するためのバイオマーカー探索が重要であり、より疾患特異性の高い標的を見出し、複数の情報を複合的に解析・利用する技術等の発展が望まれる。臨床応用については、現在、MRI、CT、PET、SPECT、超音波は比較的普及し、複合機も登場しているので、これらの技術を土台にセラノスティクスとして DDS の技術を融合していくことが望ましい。こうした診断・治療技術をそれぞれ高め、放射線治療や IVR（インターベンショナル・ラジオロジー）、あるいは術中診断技術も含めながら、異分野が連携・融合しながら、セラノスティクスという新しいコンセプトから革新的な技術や医療が登場する事を期待する。

第4期科学技術基本計画にはセラノスティクスという言葉こそ登場しないが、診断と治療を融合させる薬剤や機器の開発という点が明記されている。セラノスティクスというコンセプトは一般化してきており、2011年には『Theranostics』という学術雑誌が創刊され、短期間で7.8のインパクトファクターを記録、引用される論文数が急上昇しているという状況がある。今までお話しした技術はとても単一分野・単一機関で抱えきれるものではなく、イメージングとナノテクノロジー、DDS、そして、医師を含めた分野連携、特に先端的な技術を持つ方々が集まることが重要である。また、低分子錯体や高精度分子設計など基礎の要素技術が出発点になることから、基礎、前臨床、そして臨床につなぐ枠組みが必須である。制度論としては、共同研究するたびに共同研究契約という話になるのが、複数施設の契約は極めて煩雑である。自由に共同研究ができるような「自由研究協定」のようなものができると、多施設での共同研究が進むのではないかと考えている。

質疑・コメント：

- ・（5年生存率などの）遠隔成績の評価と MRI などを利用したセラノスティクスをつなぐには、どういう研究体制が必要か。
 - ナノ DDS だけですべてのがんが治せるとは思っていない。DDS が到達しづらい部分、治りやすいものと治りにくいタイプがある。DDS で治りにくいものに関しては、放射線を併用する、あるいは手術や IVR を併用するといったトータルなケアプランが必要になる。そのとき、どのような性質のがんなのかをナノテクとイメージングを使って診断し、適用を明確にするといった流れが作ればいい。そのためには、基礎・前臨床・臨床までの異分野連携での研究体制が必要である。
- ・ 現状の治療法と、新しく開発されている診断法とのマッチングが必要ではないか。
 - 現状の臨床で認可されている造影剤やプローブでの診断法は、比較的プリミティブなものしかなく、PET の場合は FDG を使った糖代謝、MRI の場合だと非特異的な造影剤でコントラストをつける程度である。最終的に、現在の治療法との比較は重要であるが、現状は特異性が余りない状態なので、特異性の高い造影剤やプローブ

を開発することで、圧倒的な優位性を示すことができると考える。ただ、治療とのリンクになってくると、DDS のプラットフォームが治療と診断で、ほぼ同じ体内動態を示すということが前提になってくる。

3.3 ナノテクノロジーが拓く新しい医生物学

狩野 光伸（岡山大学）

「全体」は「要素」の集合であるが、「要素」を組み合わせただけでは「全体」にはならない。科学では、全体のなかで、新しく見出された部分を説明するための要素が明らかにできればよく、そこに新しい技術の価値があるし、関係する分野をつなげる意味があるのではないかと考えている（図 3-3-1）。医生物学分野に例をとってこういった考えを裏付ける話をしたい。

全体と要素 バイオナノテクノロジーは何を新しく創出するか

- 全体＝要素の集合 要素の集合≠全体
 - ・「全体」は、要素に分解しないと理解・説明できない
 - ・「要素」だけでは全体は再現できない
- 同じ全体でも、新しい「部分」を説明する
 - ・全体のなかで、既知の要素で説明できる「部分」がある
- 新しい技術→新「要素」発見→新「部分」が説明
 - ・新しい「要素」を科学的に、記述できるようになる
 - ・それを実証するための実験系も新たに必要になる
- 分野をつなぐ活動 → innovation
 - ・みつけうる「要素」を知る者＜ナノテクノロジー＞
 - ・見つけたい「要素」を知る者＜バイオロジー＞
 - ・つなぐ(翻訳する)ヒト・場 ＜橋渡し人材・制度設計・教育＞

Innovation = “neue Kombination”

図 3-3-1

多くの臨床症例を経験し、現存の方法では治らない患者をたくさん診た。この人々に対して何ができるかということを考えると、医療現場での診療的アプローチのほかに、研究によって新たな治療法を探ったり、新たな疾病概念を考えることがどうしても必要になる。例えば、今までの一般的な概念では、「がんはがん細胞が悪いのだから、がん細胞をたたけ」ということで、いろいろな薬が開発されてきたが、実際にはそうして開発された薬がすべて効くわけではない。全身投与剤であれば物体サイズなど、また、血管も内皮だけではなく、その向こうに存在する標的細胞までにどんな障壁が待っているか、といったことを考える必要がある。薬が効く部位の循環系は微小循環系であるが、病気の部位で微小循環系がどうなっているかは十分わかっていない（図 3-3-2）。がんの場合であれば、がんには血管がたくさんあり、高漏出性だと言われてきた。すべてのがんでそうであればすべて治るはずだが、実際は治っていないものが存在している。

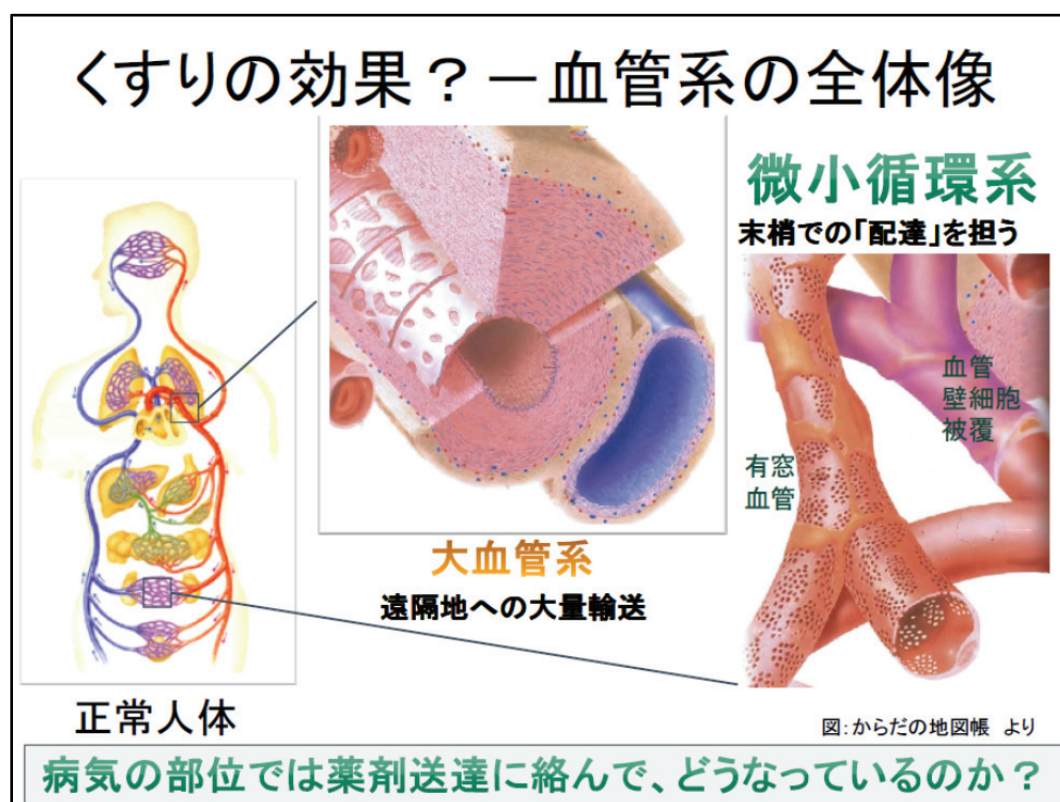


図 3-3-2

がんの血管の差を紹介する。5 年生存率が 7 割ほどに達する大腸がんでは、血管と関連して造影 CT で撮影すると造影されることが多い。一方、5 年生存率が 1 割程度と低い膵臓がん（とりわけ症例数の多い腺癌）の場合、造影剤で染まり方が悪い。肝臓に転移した膵臓がんも染まりが悪い。一般に放射線科的視点によれば、それはがんの内部が壊死しているからだと言われるが、病理標本の視点では、生きた腫瘍細胞が多数存在し、その周りでは少し離れたところに血管があって、その間を線維組織が覆っている。しかも壊死している場所はない。他方で、大腸がんの場合は、腫瘍細胞がまとまって存在している部位のすぐ隣に血管があるものが多い。

これまで薬は、血管という道さえ通っていればあとは「ほぼ自動的に」標的細胞に行くということで開発されてきた。しかし実際には、血管の壁だけではなくその向こうにも障壁が存在する場合がある（図 3-3-3）。比較的治りやすい大腸がんでは、薄い内皮細胞があるだけで、その外側には細胞はほとんどない。ところが、膵がんでは、内皮が分厚く見え、その外にも細胞がたくさん付いている。動物実験では、TGF- β 阻害により内皮細胞以外の細胞をはずして血管を変化させ、抗がん剤（ドキシソルビシン）を内包したナノ粒子（ポリマーミセルやリポソーム）を使ったときだけ非常に高い治療効果が得られた（図 3-3-4）。比較として、抗がん剤を単独で投与してもあまり効果はない。これは物体サイズにも問題があること示唆している。

なぜ、薬物治療に対して「難治化」するのか？ 到達経路に注目 ←視点の転換が必要！

全身投与薬剤(物体サイズ?) →
血管内腔 → 血管壁の構造 → 血管外組織 → 標的細胞

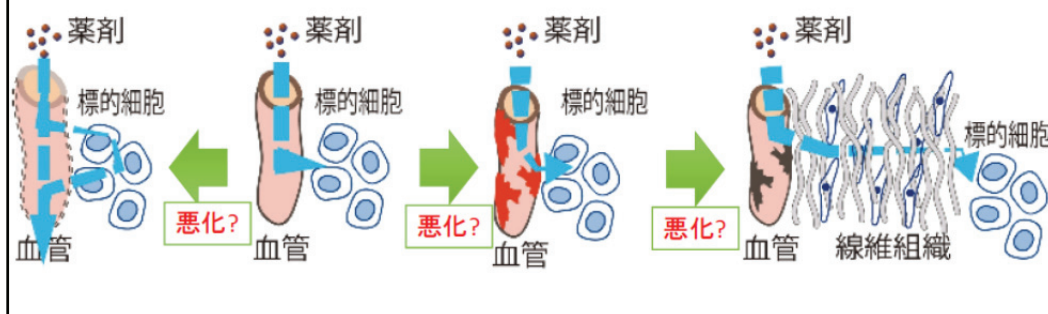


図 3-3-3

ナノDDS + TGF- β 阻害併用治療

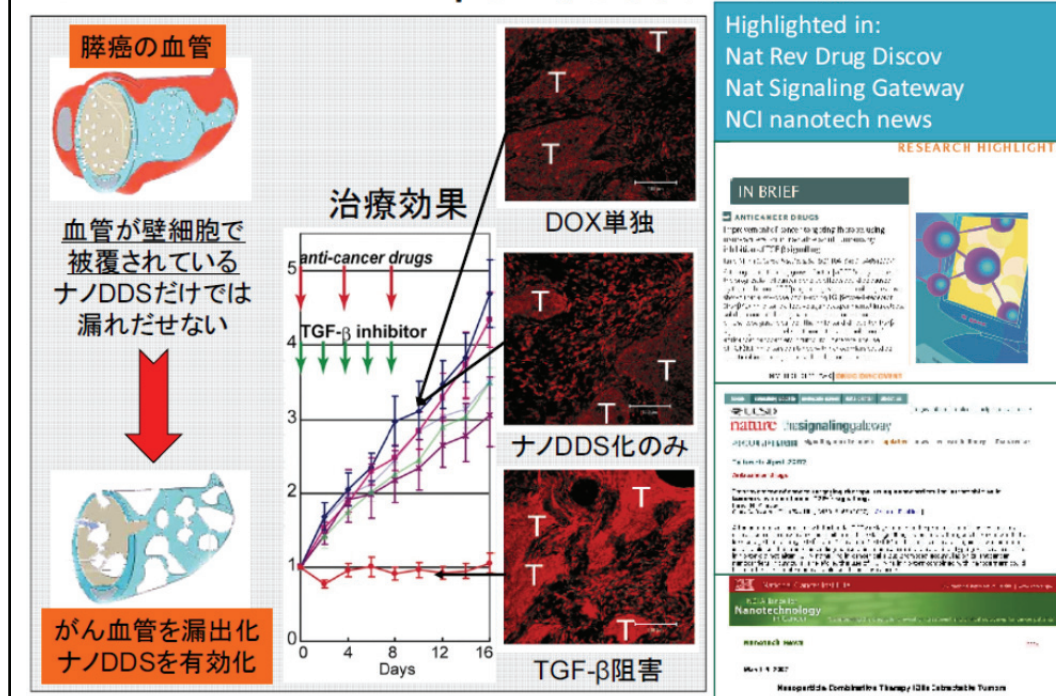


図 3-3-4

血管の中に流れている物体のサイズを考えてみる。一般的な薬物では分子量が 300~1,000 ぐらいである。他方で、赤血球のサイズは 7 μm ぐらいだといわれている。低分子量物質のサイズはナノメートル弱のオーダーであるが、赤血球と低分子量物質の間のサイズの物質(ナノサイズの物体)は血管外への移行という観点からはあまり注目されてこなかった(図 3-3-5)。重要な物質では、アルブミン、抗体医薬、ウイルスなどがナノサイズの物体に相当する。



図 3-3-5

ナノサイズ物体の体内動態という観点で体を見直してみると、ナノメートルのオーダーであっても、大きさによって体内での挙動が異なってくる。サイズだけが異なるナノ粒子を投与すると、大腸がんのモデルの場合はほとんど全体に行き渡るが、膵臓がんのモデルの場合は粒子サイズが 30 nm ものしか行かない(図 3-3-6)。腫瘍の血管であればみな同様といわれていたが、腫瘍の種類によって違うということ、それが治療効果にも関係することが、ナノ粒子を使うことによって初めてみえたことになる。それまでは、こういうことがあることを証明する手段はなかったが、病理的な形態の解析と、ナノ粒子を使うことによる機能の解析の結果が一致し、科学的に証明できてきたということになる。なお、粒径約 30 nm のポリマーミセルが膵臓がんに対して薬効を期待させる結果が得られ、現在、第三相治験に達しているが、そこまで進めた理由が、今回御紹介した内容と一致する可能性を期待している。

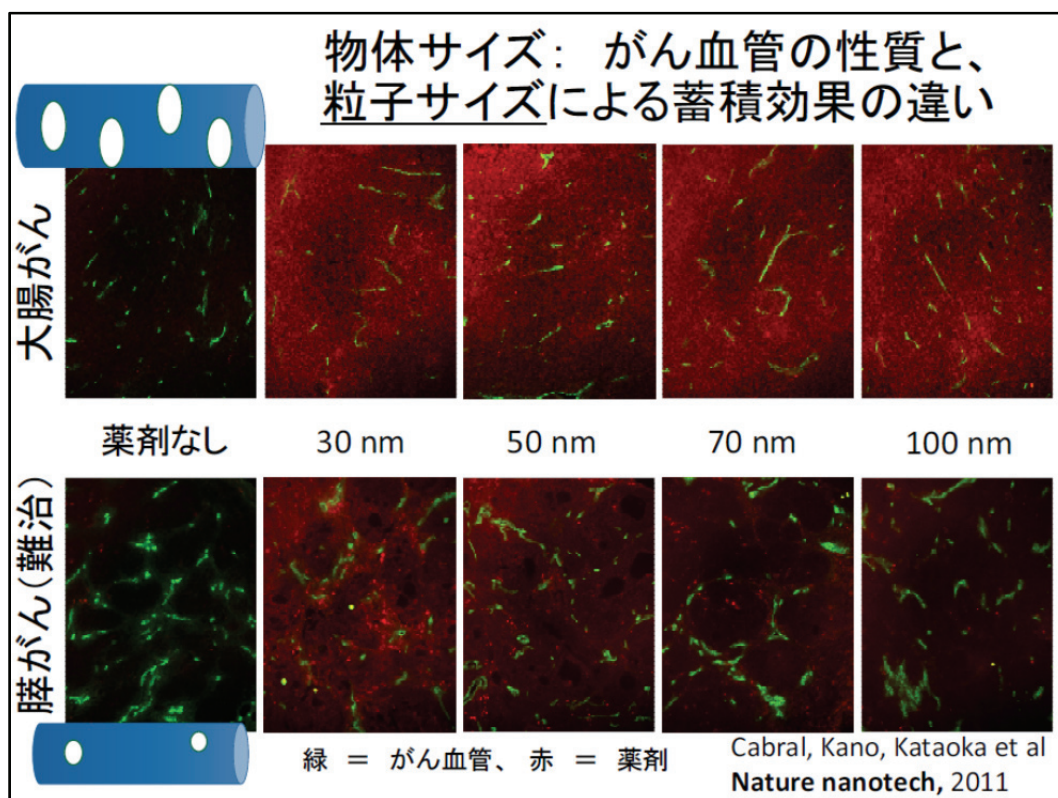


図 3-3-6

さて、新しい技術の応用がいかにかに生物の新しい側面を見せてきたかということ共有するために、正常を含めた微小循環がどうやって見出されたかという歴史を振り返ってみる（図 3-5-7）。動物解剖、人体解剖、顕微鏡と進んで初めて微小循環が同定され、さらにそれが細胞で構成されることは、染色技術まで来て見ることができた。では、ナノテクノロジーを生体に適用したら何が見えるだろうか。この意識で、Nano-pathophysiology (ナノ病態生理学) を主題とした総説集を編集した（図 3-5-8）。

Nano-pathophysiology はまだ他国ではそれほど概念化されていないが、それでも、例えば動脈硬化の病巣におけるナノ粒子の挙動をモデル化するために、マイクロチップを使ってモデル系が作れるか、モデル系で見られた現象が動物でも同じように見られるか、といったことを対象とした論文などがかなりスピーディに出始めている。

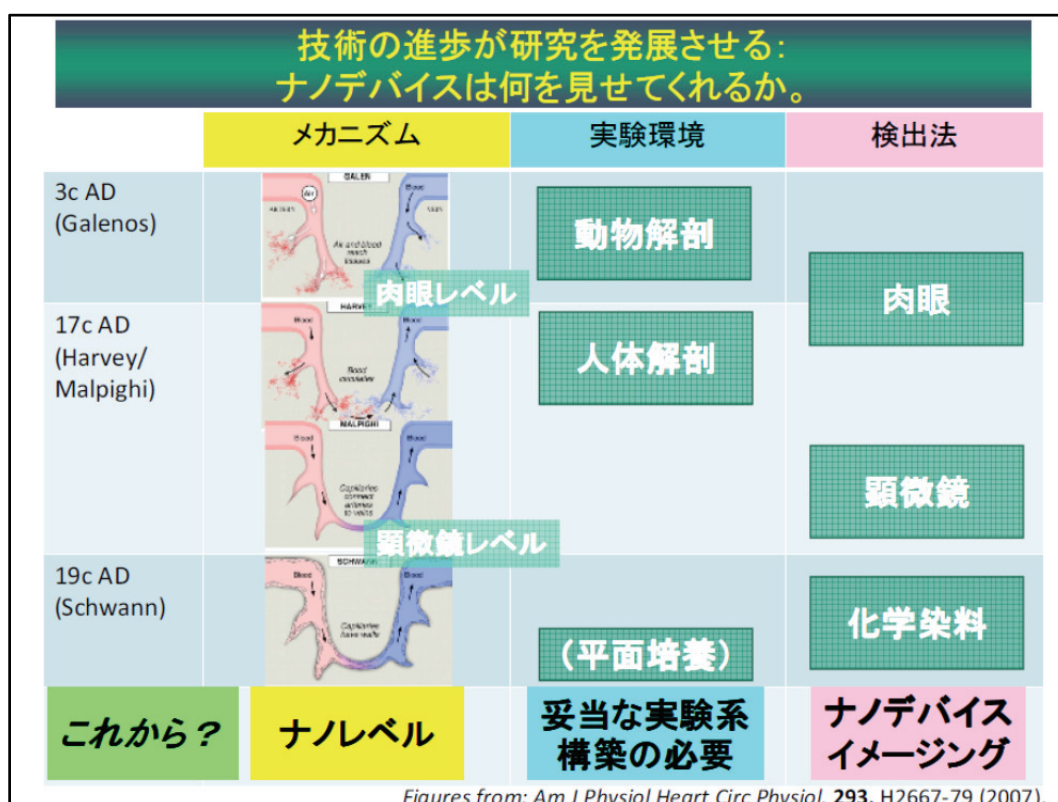


図 3-3-7

Nano-pathophysiology ナノ病態生理学

a novel integrated approach to disease through application of nanotechnology

Advanced Drug Delivery Reviews
 Editors: M. Kano, M. Matsusaki, M. Yamamoto, S. Rafii, K. Sato, H. Andersson-Svahn

Get new article first
 Get new Open Access article first
 In bioRxiv to view article ahead
 First to Publications
 Copyright © 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Advanced Drug Delivery Reviews
 Volume 74, 1-122 (2014)
 Nano-pathophysiology: a novel integrated approach to disease through application of nanotechnology
 Editor: M. Kano



Illustration by Sayaka Shibata, NIRS (Aoki Group)

- Section I: Biomedical aspect of nano-pathophysiology
 - (1) Microcirculation in tumors and nanotechnology By MR Kano
 - (2) Lymphatics and nanotechnology By S Hirakawa, M Detmar et al.
 - (3) Human Pathological Basis for Nanotechnology By H Nishihara
 - (4) Infectious diseases and nanotechnology By H Hasegawa et al.
- Section II: Engineering aspect of nano-pathophysiology
 - Section II-1: Nanodevices
 - (5) Use of nanodevices to develop nano-pathophysiology By A Kishimura et al.
 - Section II-2: Imaging techniques
 - (6) Advances in Light Microendoscopy and cancer biomarkers for nano-pathophysiology By W Piyawatnametha et al.
 - (7) MR Imaging techniques for nano-pathophysiology and theranostics By I Aoki et al.
 - Section II-3: in vitro experimental techniques
 - (8) Three-dimensional cell culture technique and pathophysiology By M Matsusaki et al.
 - (9) Scaffold biomaterials for nano-pathophysiology By M Yamamoto, S Rafii et al.
 - (10) Microfluidics for nano-pathophysiology By K Sato, H Andersson-Svahn et al.

Kano MR (Ed.), Advanced Drug Delivery Reviews 74, 1-122 (2014) (5yIF 15.271) • 日本DDS学会奨励賞2014

図 3-3-8

Nano-pathophysiology という概念を使って新しくできることをまとめたのが図 3-3-9 である。まず、体の中で重要な役割を果たしている炎症については、ナノ粒子を使うとどこに炎症があるかが早く見ることができるのではないかと期待している。これができることで、これまでの疾患はだいたい臓器別になっているが、発症メカニズムに基づく分類もできるのではないかと期待している。また、血管が運ぶ物質と組織の健康性は密接に関係するが、この関係性の解析が新しい視点でできるのではないかと期待している。さらに、今まで形態と機能はあまり統合されていなかったが、それが統合したかたちで見えてくるのではないかと期待している。

何が、新しく、できるか

- ・ 炎症状態の評価: 発病初期から認識できる可能性
 - ・ 組織修復
 - ・ 腫瘍、感染症、自己免疫性疾患、生活習慣病
 - ・ 既存の疾病分類とは異なる分類を提示する
- ・ 血管が運ぶ物質と、組織の健康性
 - ・ 酸素、糖、脂質、タンパク(栄養・免疫)
- ・ 病理学(形態)と生理学(機能)の統合
 - ・ ナノデバイスは体内炎症巣で「とどまる」
 - ・ 形態的特徴の知見が、機能、治療とつながる

図 3-3-9

実験系としては、これらを動物のみで解析するのは難しい。注目しているのは積層培養手法である。線維芽細胞と内皮細胞を積層培養すると、血管様の構造ができてくる(1.4 松崎氏の発表内容を参照)。これを使うと、ヒトの細胞を用いて体外で病巣循環を再現し、ナノ粒子の行き渡りはどうかなどが解析できると期待している。実験系がより本物に近ければいいが、どれくらい本物に近ければいいのかは目的次第である。例えば、電池の問題で飛行機の事故が起きたときに、電池の問題に対して飛行機全部のモックアップはいらない。病気の原因としてどこに注目しているかにより、原因解析に最適化されるような実験系があればいいと考える。

ナノテクノロジーのように新しい要素を見付けられる技術ができれば、対象の全体自体は変わらない、つまり同じヒトを対象としても、見えてくる部分が違ってくる。その結果として次の新しい技術も開発されるようになり、それがイノベーションの源泉になると考える。

質疑・コメント：

- ・ ナノの大きさに特異的な生体现象が今まであまりわかっていなかったのは、ナノという意識がなかったためか。
 - それもあるだろう。また血管漏出性という言葉の一つ取っても、どのサイズに対する漏出性なのかという疑問に答えることはこれまでできなかった。大きさだけが違うナノ粒子が作れるという技術進歩によって、科学的に扱えるようになったわけである。
- ・ 炎症が起きている部分を認識できると、病気のメカニズムまでわかるのではないかという話があったが、具体的にはどういうことか。
 - ヒトの体では感染や腫瘍などで細胞に変化が生じ「普段と異なる」と認識されると「炎症」が始まる。炎症は発赤、熱、腫れ、痛みを特徴とするが、なかでも「腫れ」は、血管の漏出性がアルブミンに対して上がり、結果浸透圧勾配が変化して水分が血管外に移動することが一番大きいとされる。体表なら腫れは見つけやすいが、体内深部の臓器ではそうはいかない。アルブミンと同様な挙動を示すナノ粒子を用いることでその現象が早く認識できると、炎症の開始つまり疾患の開始が可視化できるのではないかと期待する。そうすれば、より早く治療を開始し、影響を最小限にとどめられるような技術開発につながる。
- ・ すでに炎症が起きている状態での漏出の具合がわかるという意味か。
 - はじめに観測解析できるのはその点と考える。まったく発生する前からの予防・先制というわけには行かないが、もし炎症が開始してしまっても、開始直後で悪化する前に、「火消し」に行けるということを期待する。

総合討論

コーディネーター： 川合 知二（大阪大学/CRDS 特任フェロー）

これまでの各発表・質疑を踏まえ、(1) CRDS が提示したバイオテクノロジー領域俯瞰の考え方、(2) バイオナノテクノロジー領域の課題・今後の方向性、(3) バイオナノテクノロジー領域の発展に必要な施策・制度など、について議論を行った。

(1) CRDS が提示したバイオナノテクノロジー領域俯瞰の考え方

【構造・軸】

- ・ バイオナノテクノロジー領域で個別にどういうことが進んでいるかということを俯瞰するのはいいが、新たな動きを表現することがもっとも重要ではないか。現状を把握・解析するだけでなく、そこから新しく何が出てくるのかを指摘することが欠かせない。ただし、新たな動きを俯瞰的な全体図に押し込めようとする、矮小化されてしまう危険性がある。
- ・ バイオナノテクノロジー領域を 4 つのドメインで区分しているが、ややもすると区分間に壁ができてしまう。これはイノベーションにとって大きな問題で、十分な配慮が必要である。
- ・ 分野融合は当然であり、その中で世界の動向と日本の状況をみて、次はこう展開するという一直線の論理展開だと、インクリメンタルなイノベーションが生まれてくる可能性は高いが、破壊的なイノベーションというのは生まれにくいのではないか。
- ・ 4 つのドメインがその先にめざすものが何か、市場を作るのか、科学的探求か、といったもう一つ上の階層のイメージが理解できるようにした方がよい。
- ・ 俯瞰の軸のとして、計測・解析、ものづくり、利用技術を取り、これらをまとめるものとしてナノテクノロジーという軸を設定すれば、何が足りていないかが見えてくるのではないか。
- ・ この領域の頂点になるものが何かを明示するべきである。例えば 1 個の分子をナノテクノロジーで作る、操作するというのであればそれを入れたほうがよい。

【追加すべき観点】

- ・ バイオナノテクノロジーの最高の例は、進化したタンパク質であるから、進化したタンパク質に関してノーコメントはあり得ない。メタマテリアルのように、同じ素材でもナノレベルの構造が違えば、いろいろな物性が現れる。タンパク質はポリペプチドという一つの材料から、構造の違いでいろいろな物性を出している。そういう意味で、タンパク質はナノマテリアルの典型例である。ただ、天然のタンパク質では、バイオロジーあるいはバイオケミストリーになって決してナノとバイオの融合ではない。ナノとバイオの融合では、人工的なタンパク質のようなものを作るというのが一つのテーマではないか。このテーマに取り組む上で、一分子計測が非常に大事である。進化分子工学のアプローチでは、ポリペプチドの平均的な性質を調べるのではなく、一分子計測をしてトップテンを調べることが非常に大事である。
- ・ バイオミミクリー、バイオミメティクスといった視点があってもいいのではないか。例

例えば、蝶の鱗粉の構造はまさにナノ構造であるが、従来のライフサイエンスであり手をつけていないが、ナノテクノロジー・材料という観点から重要な領域である

- ・生物にみられるパターンや模様は散逸構造であり、基礎科学としても新しい概念を含んでいる。非平衡の開放系で、経時変化していくような構造についての科学は、理論的にまだまだ未開拓で、かなりチャレンジングだが、バイオナノテクノロジーがさらに高みをめざすという意味では、創発、散逸構造、非平衡という項目があってもいいかもしれない。
- ・バイオミメティクスは、ものづくりのコンセプトとして、省資源・省エネルギーのものづくりに一つの解を出す可能性がある。健康・医療だけではなく、農業、環境・エネルギー、エレクトロニクスなど広範な分野にインパクトを及ぼす。おそらく、俯瞰で示されたようなバイオナノテクノロジーの枠を超えたところにバイオミメティクスというコンセプトが出てくるのではないか。
- ・ニューロサイエンスは、アメリカでもヨーロッパでも大きいプロジェクトが立ち上がりとしている。センシングテクノロジーが発展してきているので、ニューロサイエンスに入り込める段階に入りつつあるのではないか。ニューロサイエンスはバイオナノテクノロジーにおいても今後重要なドメインになる。
- ・健康・医療以外の分野としては、例えば農業や植物の遺伝子工学でナノテクノロジーとの融合を考える必要がある。遺伝子組み換え植物で細胞壁構造を改変し、それを加工して繊維材、強化材に使う、といったもう少し遺伝子工学寄りの視点があってもよい。

(2) バイオナノテクノロジー領域の課題、今後の方向性

- ・界面の現象の把握は依然として重要である。DDS、ナノデバイス、センサのいずれでも、界面の制御が一つ重要なポイントになる。
- ・アプリケーションの実現が早いに越したことはないが、急ぎ過ぎて、本当にきちんと固めないといけないものが固められていないのであれば、そのところはいったんスピードダウンしてしっかりと基盤を固めていくこともないがしろにしてはならない。
- ・今まで見ることができなかったものを見ることができれば、新たな発見につながる。そこを大事にしていく必要がある。特に、見る対象がどういうものの集まりで、性質にどういったばらつきがあり、結果として平均はこうだということがわかってくれば、今まで技術とは全然違うものができるかも知れない。
- ・ナノテクノロジーは非常に重要な技術だという意識の下に一つの科学技術領域として成立し、それが生命科学に大きなインパクトを与え、また、生命科学からエンジニアリングに戻るところでも、バイオナノテクノロジーは重要だという意識がある。さらに高みをめざすという意味では、世界的には大きな動きがあつて、ナノ、バイオ、IT をうまく取り入れて生命現象に取り組むといったコンバージングテクノロジー（統合科学技術）が非常に重要である。
- ・ナノミセルのデザインに関して膨大な試行錯誤が必要だという発表があつたが、ミセルと生体との挙動がモデル化できて、それがスーパーコンピュータでシミュレーションできれば、試行錯誤の量を格段に減らせるという方向があるのではないか。
- ・生体イメージングで得られたデータはビッグデータ化が非常にやりやすい分野で、たと

例えば 2015 年の MRI の国際学会の基調講演を行う予定の Google が、MRI のすべてのデータをビッグデータ化するのではないかという期待がある。

- ・ナノテクノロジーを使って得られた前臨床から臨床におけるいろいろなデータを標準化して蓄積できれば、新しい世界を作り出すだろう。ただ、こういった取り組みは、個々の研究者でアプローチできるものは少なく連携が必要である。
- ・環境のセンシング技術にも目を向ける必要がる。バクテリアやウイルス、あるいは PM など環境汚染物質を多地点でセンシングし、ネットワークを介してマップ上に表示できれば、アラームを出したり、都市設計にフィードバックして、汚染物質の滞留がないようにすることができるかもしれない。センシング技術と IT 技術で社会工学的な他の領域とブリッジするという領域が将来的にはあってもいいのではないか。

(3) バイオナノテクノロジー領域の発展に必要な施策・制度など

【プラットフォームの必要性】

- ・バイオデバイスを作る上で、量産試作ラインが必須である。ナノテクノロジープラットフォームで作ることはできるが、一品一品で終わっているのが、新しい科学技術として発展していかない。これは日本に限ったことではなく、世界中共通の問題で、集積化されたバイオデバイスが開発された例は世界でもほとんどない。半導体製造ラインは使える材料も限られることから、大学の研究から企業の半導体製造ラインへすぐに移行することが不可能である。そのため、その間をつなぐある程度の量産ができるファウンダリーとして機能するプラットフォームが必要になる。
- ・ナノとバイオの大きな決定的な違いは n 数の違いで、バイオで常に必要とされるのは統計である。例えばセンサを作って論文を書くには、チャンピオンデータ 1 個だけで書けるが、新しいものを実用化させるには統計的なデータが必要になってくる。企業と連携しようとする、「 n 数 100 で評価してください」と言ってくる。これに対応しなければならない。論文レベルで終わらずに実用レベルにもっていくには、2 桁ぐらい n 数を増やした評価をしなければいけない。そのためにも、ある程度の量産ができるようなプラットフォームが必要である。
- ・研究開発において高額な評価装置が必要になることも多い。いいアイディアやいいものを持っている人が、評価ができないからそれ以上進めないということは避けるべきで、評価装置とそれをオペレーションして解析できる能力を持った人材を揃えたプラットフォームが必要である。これを実現するには、目的達成における必要性、目的が達成されたときの社会に対するメリットについて、研究開発関係者だけでなく、将来メリットを享受する立場にある人たちと認識を共有する必要がある。

【分野間の連携・融合】

- ・異分野間をつなぐ研究開発において、ディシプリンから外れた研究や、異分野間のすり合わせ・研究開発計画の立案といった活動の評価するシステムが必要である。また、異分野間のすり合わせを志す研究者が集まる場の形成、科研費の新学術領域研究以外にも異分野間の連携による共同研究を支援するシステムも必要である。

【実用化・ビジネス化の段階で海外に先行されることが多いという現状の打破に向けて】

- ・イノベーションの考え方が、海外と日本では違っているのではないか。われわれが考え

ているイノベーションは技術イノベーションで、ぎりぎりまで性能を追い込むというイメージだと思う。海外では、技術のできるイノベーションは当然あるが、世の中にそれが普及することがイノベーションだと考えている。このようなイノベーションを起こすためには、エンドユーザーの意見を吸い上げる施策とそれを研究者にフィードバックできるような仕組みがなければならない。

- 例えば、研究者が開発し、企業と一緒にプロトタイプにまでもっていったときに、これを海外に持って行って市場を作るところや、企業への売り込みを、研究者にやらせてほしい。市場を作るところが一番難しく、今までそこが勝てていなかったところだと思う。欧米を見ていると、技術がわかっていて、将来これが何に使えるかという市場のイメージもある PhD をもっているような人たちがどうして連携して、市場を作っていくというのが上手だという気がする。そういう活動に取り組めるような施策があってもいいのではないかな。

付録

付録1. プログラム

開催日時：2014年8月28日（木）10:00～17:00

開催会場：科学技術振興機構 東京本部別館2階セミナー室

	コーディネータ：	川合 知二（JST-CRDS）
	司会：	中本 信也（JST-CRDS）
10:00～10:10	開会挨拶	曾根 純一（JST-CRDS）
10:10～10:25	ワークショップの趣旨説明	川合 知二（JST-CRDS） 中本 信也（JST-CRDS）
<u>10:25～12:05</u>	第一部 細胞の解析・制御	
10:25～10:50	細胞内局所環境場ダイナミクスを理解	岡部 弘基（東京大学）
10:50～11:15	網羅的1細胞運命解析技術の創出	加地 範匡（名古屋大学）
11:15～11:40	メカノバイオロジーおよびそれを支援する技術開発	出口 真次（名古屋工業大学）
11:40～12:05	立体臓器開発	松崎 典弥（大阪大学）
<u>12:45～14:25</u>	第二部 ナノバイオデバイス	
12:45～13:10	ウェットな分子計測・操作の究極を目指して	ナノフルイディクスの動向ー 山本 貴富喜（東京工業大学）
13:10～13:35	生体の輸送現象に学ぶ1分子流動ダイナミクス	谷口 正輝（大阪大学）
13:35～14:00	光・電子素子による生体機能の制御・理解に向けた材料協調設計	坂田 利弥（東京大学）
14:00～14:25	非侵襲性医療診断に向けた革新的分析技術の創出	吉川 元起（NIMS）
<u>14:35～15:50</u>	第三部 DDS、医生物学応用	
14:35～15:00	精細なナノ粒子で明らかにする生体のナノ空間	長田 健介（東京大学）
15:00～15:25	ナノ DDS 治療と生体イメージングの一体化：ナノ・セラノスティクス	青木 伊知男（放医研）
15:25～15:50	ナノテクノロジーが拓く新しい医生物学	狩野 光伸（岡山大学）
15:50～17:00	総合討論 （コーディネータ 川合 知二）	
	論点 1.今後のバイオナノテクノロジーの研究開発の方向性と重要な柱・課題	
	2.政策・制度上の課題、人材育成など	
17:00 閉会	曾根 純一（JST-CRDS）	

付録2. 参加者一覧（敬称略）

招聘識者

（発表者）

青木 伊知男	放射線医学総合研究所分子イメージングセンター チームリーダー
岡部 弘基	東京大学大学院薬学系研究科 助教
長田 健介	東京大学大学院工学系研究科 准教授
加地 範匡	名古屋大学大学院工学研究科 准教授
狩野 光伸	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
坂田 利弥	東京大学大学院工学研究科 准教授
谷口 正輝	大阪大学産業科学研究所 教授
出口 真次	名古屋工業大学大学院工学研究科 准教授
松崎 典弥	大阪大学大学院工学研究科 助教
山本 貴富喜	東京工業大学大学院理工学研究科 准教授
吉川 元起	物質・材料研究機構 独立研究者

（コメンテータ）

相澤 益男	（独）科学技術振興機構 顧問
加藤 泰己	ナノキャリア株式会社 取締役 CSO
内藤 健一郎	ナノキャリア株式会社 部長
伏見 譲	総合研究大学院大学 学長付教授

JST-CRDS ナノテクノロジー・材料ユニット

曾根 純一	上席フェロー・ユニットリーダー、（独）物質・材料研究機構 理事
川合 知二	特任フェロー（WS コーディネータ）、大阪大学 特任教授
佐藤 勝昭	フェロー・JST 研究広報主監
河村 誠一郎	フェロー・エキスパート・CREST/さきがけナノエレクトロニクス領域マネージャー
島津 博基	フェロー
永野 智己	フェロー
中本 信也	フェロー
馬場 寿夫	フェロー

関係府省・機関

守屋 直文	内閣府 総合科学技術・イノベーション会議事務局 共通基盤技術グループ ナノテクノロジー・材料担当 政策企画調査官
石川 稔	内閣府 総合科学技術・イノベーション会議事務局 共通基盤技術グループ ナノテクノロジー・材料担当
倉敷 哲生	経済産業省 製造産業局 ファインセラミックス・ナノテクノロジー・材料戦略室 戦略調整官
新階 央	経済産業省 製造産業局 生物化学産業課 産業分析研究官
森本 将史	経済産業省 産業技術環境局 研究開発課 課長補佐（企画・調整担当）
重田 雄基	経済産業省 産業技術環境局 研究開発課
栃折 早敏	一般社団法人ナノテクノロジービジネス推進協議会（NBCI） 事務局長
江島 大輔	味の素株式会社 イノベーション研究所 先端融合研究グループ 主席研究員

JST

外村 正一郎	理事
古市 喜義	経営企画部 重点分野推進チームライフイノベーション分野 研究監
川口 哲	経営企画部 重点分野推進チームライフイノベーション分野 副調査役
梅原 千慶	戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ 主査
田中 康裕	戦略研究推進部 グリーンイノベーショングループ 主任調査員
実近 健一	戦略研究推進部 研究評価グループ 主任調査員
石田 秋生	研究プロジェクト推進部 上席主任調査員
酒井 明	研究プロジェクト推進部 ICT/ライフイノベーショングループ 主任調査員
高麗 紀子	研究プロジェクト推進部 グリーン/ライフイノベーショングループ 調査員
菅原 理絵	産学連携展開部 先端計測室 副調査役
米原 祥友	産学連携展開部 S-イノベ・共創グループ 主任調査員
十津川 剛	国際科学技術部 事業実施グループ 調査員
辻 真博	研究開発戦略センター ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
児山 圭	研究開発戦略センター ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
峯畑 昌道	研究開発戦略センター ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー
岩城 拓	研究開発戦略センター 企画運営室 主査

■ワークショップ企画・報告書編集メンバー■

曽根 純一	上席フェロー
河村 誠一郎	フェロー／エキスパート
佐藤 勝昭	フェロー／研究広報主監
島津 博基	フェロー
永野 智己	フェロー
中本 信也	フェロー
中山 智弘	フェロー／エキスパート
馬場 寿夫	フェロー
魚崎 浩平	特任フェロー
川合 知二	特任フェロー
河田 聡	特任フェロー
北澤 宏一	特任フェロー
田中 一宜	特任フェロー
田中 秀治	特任フェロー
松下 伸広	特任フェロー
村井 眞二	特任フェロー

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2014-WR-10

ナノテクノロジー・材料分野

俯瞰ワークショップ報告書 バイオナノテクノロジー領域分科会

平成 26 年 12 月 December 2014

独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター
ナノテクノロジー・材料ユニット
Nanotechnology/Materials Unit,
Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 番地
電 話 03-5214-7481
ファックス 03-5214-7385
<http://www.jst.go.jp/crds>
©2014 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.
Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

