

3.2 健康・医療

健康・医療分野では、病気を早期に発見・予測する技術や、感染症の流行を未然に防止する技術が必要であり、これらの技術は今後急増する医療費の適正化にも不可欠である。また、個別化医療、診断と治療の一体化など、医療介入の効果をより高めていくための技術開発も必要となる。今後発展が期待される再生医療では、材料としての細胞を治療目的に応じて培養・加工する技術の確立が求められている。

健康・医療へのナノテクノロジー・材料分野の貢献は、生命現象の分子レベル解析に必要なツールを提供するとともに、健康維持や病気の早期発見、診断、治療につながる材料、デバイスを提供することにある。

本項では重要な研究開発領域として、生体材料(バイオマテリアル)、再生医療用材料、ナノ薬物送達システム(ナノDDS)、バイオ診断・計測デバイス、バイオイメージング、生体イメージングを取り上げている。

生体材料は生きた生体組織と接して使用される材料であり、とくに生体に埋植される材料は、目的に応じた機能性、安全性、耐久性の向上に向けた研究開発が必要となる領域である。

再生医療用材料は、疾病や負傷により失われた生体組織・臓器の再生促進に使用される生体材料であり、移植可能な組織・臓器の体外での構築や、組織・臓器の再生を体内で誘導・促進するのに適した材料の研究開発を指す。

ナノ薬物送達システムは診断用プローブや生理活性物質を患部等に選択的に送達することを目的としたシステムで、高分子、脂質等の材料で構成されるナノ粒子をキャリアとして利用する。生体との相互作用を考慮したキャリアの設計を通じ、患部に特異的な診断・治療技術の確立を目指した研究開発領域である。

バイオ診断・計測デバイスでは、ナノ・マイクロ構造を活用したデバイスにより、微量サンプルから特定の物質や細胞を迅速かつ簡便に抽出・分離する技術、センシングデバイスの高速化・高感度化技術、デバイス・システムの高集積化・アレイ化技術の確立などの研究開発を指す。

バイオイメージングは、細胞内の物質分布や細胞活動を光学技術やプローブを駆使して可視化する技術の研究開発であり、生体イメージングは、生体の生物学的プロセスを生きたまま非侵襲的に可視化し、生命科学、前臨床研究および医療において必要となる情報を提供することを目的とした研究開発領域である。

3.2.1 生体材料（バイオマテリアル）

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

医療用材料、中でも生きた生体組織と接して使用される材料の研究開発である。手術器具や診断用材料のように短時間だけ生体組織や体液と接する材料と、埋植材料のように長期にわたり生体組織と接した状態で使用される材料がある。前者は材料に求められる機能性の向上が鍵を握るが、後者では材料の機能性に加え、安全性・耐久性の向上が求められる。近年は再生医療研究での利用が進み、また生体内分解性材料の適用が大きな割合を占める。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

[背景と意義]

わが国では急速に高齢化が進み、医療分野においても健康寿命の延伸、診断・治療の低侵襲化、医療コストの適正化などさまざまな課題がある。生体材料には、金属、無機、高分子材料のほか、タンパク質や多糖類といった天然由来の材料、さらにはこれらを組み合わせた複合材料が用いられている。これらの材料は、骨折固定材、人工関節、人工透析器、ステント、眼内レンズ、人工血管などの体内埋植デバイスの他に、カテーテル、ガイドワイヤや手術用具、注射器等の処置用器具、交流磁場下での発熱を利用した磁性セラミックスによるがんの低侵襲温熱治療など、臨床現場の様々な分野で用いられている。

生体材料を薬剤担持材として活用し、薬物送達システム（DDS）の実用化を目指す研究に加え、近年では再生医療においても生体材料の重要性が増している。それに伴い、生体材料の関わる研究分野も他分野との境界を越えて広がりを見せている。再生医療の実現のためには生体内における細胞の機能とその制御因子の解明が不可欠であり、基礎医学・細胞生物学・発生生物学等における研究ツールとしての生体材料の有用性が指摘されている。

[これまでの取組み]

近年の再生医療分野における細胞培養基材としての生体材料の利用の広まりにともない、関連研究分野として、材料上での種々の細胞（幹細胞、骨細胞、神経細胞等）の挙動や機能、分化状態をタンパク質・遺伝子発現を含めて評価する研究が、日米欧だけでなく世界各国で行われるようになった。同時に、材料開発においても、生体材料そのものの物性や形状効果の検証ではなく、鍵となる生体分子の修飾や徐放による細胞機能制御を中心とした研究が広まっている。

組織再生後に足場となった材料が生体内で分解・消失するよう、生体内分解性材料の適用を中心に研究開発が進められている。生体の軟組織は、繊維状の細胞外マトリックス多孔体の中に細胞が埋まっている状態であると見なせることから、エレクトロスピンニングにより作製した生体内分解性高分子不織布やハイドロゲル中での細胞培養・機能評価が多く行われている。細胞親和性の高い水酸アパタイトなどのある種のセラミックスは、骨欠損部に埋入されると周囲の生体骨と一体化するので、骨疾患治療に用いられる人工骨などとして有用である。リン酸カルシウム被覆の検討や繊維状アパタイトの組織

再生への適用研究も見られる。

特定の薬剤・生体分子を徐放する、あるいは体内の特定の細胞・組織に薬剤を送達するための担持材として生体材料を利用する研究も依然として盛んである。分子構造制御によるナノ粒子・ナノミセルの創製、薬剤徐放をターゲットとしたハイドロゲル、高分子不織布の開発等があげられる。薬剤ごとに担持材の微調整が必要であるにしても開発した技術の適用範囲が広く、大きな市場が見込めることが要因であろう。

ドイツではアミノシランで表面修飾した磁性ナノ粒子を用いた温熱治療の研究が進められ、その一部は欧州において薬事承認を得ている。

硬組織関係については、脊椎固定器具等への適用を考慮した純 Ti および Ti 合金製多孔体化、細胞機能性向上のための表面処理研究が相変わらず多いが、動的再結晶を利用したナノ組織化による高強度化と耐食性・生体適合性の向上を検討する研究が散見される。特筆すべき点は、生体内分解性金属材料の開発競争であり、生体必須元素を添加元素とした Mg 合金、Fe 合金の開発が中国、ドイツ、スイス、米国で進められている。

我が国では、独自の生体材料が数多く開発されており、基礎研究ではトップレベルにあるが、その成果は必ずしも産業化されていない。例えば、骨結合性セラミック系材料では、欧米と並ぶ研究成果を挙げてきたが、それが実用化に結びついた例は少ない。米国、欧州の基礎研究レベルは日本と同等であるが、基礎研究と応用研究がバランスよく進められており、産業への展開力は日本より優れている。新たな医療機器のアイデアは米国で発表され、臨床試験は欧州で実施、という流れも多い。

中国、韓国では独創的な研究はまだ少なく、日米欧でなされた研究の延長や焼き直しが多い。ただし、論文数は急速に増えており、さらに国を挙げて産業化を支援する仕組みを整えつつある。特に Mg 合金の医療応用については、地金のほとんどを生産するだけあって大変盛んであり、中小企業は積極的に医療業界への参入を行っている。また、再生医療用足場材料、DDS 用生体材料、あるいは生体材料の表面改質に関する研究が精力的に推進されている。

再生医療に関しては、韓国・シンガポールでは政府が国策として力を入れている。特に後者では海外から多くの研究者を招き研究開発を進めている。それゆえ研究水準も高く、海外企業と連携した製品化も行われている。

インド、イラン、ブラジル、アルゼンチン等の新興国の研究発表も増えており、国内需要の高まりと共に、今後これらの国でも研究開発が盛んになるものと予想される。

[今後必要となる研究課題]

本来の生体材料研究は、目的とする具体的な医療応用の形・イメージがあり、その実現に必要な材料物性を備えた材料を創製し、最終的には臨床試験においてその有効性を実証するものである。臨床試験において対象となる患者の安全性確保のため、有効性や安全性の確認を *in vitro/in vivo* 環境により実施する必要があり、そのために生体内環境を模擬した評価系、例えば疑似体液中の電気化学試験や疲労試験などが開発されてきた。*In vitro* における細胞培養試験や動物体内への埋植試験も、材料の生物学的安全性や有効性を簡便に推測するための試験法の一つである。

しかし、適切な物性を備えた材料の設計・開発は、求められる材料特性が判明してこ

そ可能であり、そのためには埋入部位である生体組織の力学特性や環境を明らかにする研究が必要である。また、生体材料と細胞などの生体組織との相互作用を分子レベルで解明する基礎研究にも積極的に取り組む必要がある。例えば、セラミックス系生体材料分野においては、水酸アパタイトが骨と結合することは周知の事実であるが、その詳細な機構は未だに明らかでない。生体材料と生体組織との分子レベルでの相互作用が明らかになれば、それが革新的な生体材料創出のブレークスルーに繋がる可能性がある。生体組織と生体材料の相互作用に関する研究は、今後も積極的に進めていく必要がある。

臨床応用の観点からは、人工関節や人工歯根などの体内埋入型生体材料表面での抗菌性発現やバイオフィーム制御も今後取り組むべき研究課題である。人工関節に術後感染症が生じると、最悪の場合は人工関節の抜去に至り、その患者および術者に対する負担はきわめて大きいためである。

最終的に材料が実用化されるためには、品質の確認や安全性確保のためのガイドラインが必要不可欠である。生体内分解性材料のような新規材料や新規デバイスには、従来のガイドラインや評価法が適用できず、その不備のために実用化が妨げられる。それゆえ、事業化に先行して合理的なガイドラインを制定する必要があり、そのための基礎的なデータを取得する研究の実施が早急に必要である。

(3) 科学技術的・政策的課題

今後の生体材料研究は、ますます分野横断的に展開することが予想され、携わる研究者・企業側開発者においても、これら異分野の知識が必要とされる。米国スタンフォード大では医療機器イノベーションに従事する人材育成を目的として、臨床現場における隠れたニーズの発掘、市場調査からプロトタイプ作製、さらにはビジネスプランの作成、資金調達まで、一連の医療機器ベンチャーにおける開発プロセス・スキルを実践的に学ぶプログラムが設置されている。産業化における我が国の弱点を克服するためには、従来の医工連携教育では不十分であり、事業化についての実践的教育が必要である。

科学技術的課題に関しては、我が国は生体材料各分野においてバランス良く基礎研究の知見が蓄積されており、重点技術領域、あるいは対応疾患を適切に選択・設定することにより、医療技術・医療機器業界において日本が世界のイニシアチブを取れる可能性はまだ残されている。しかし、その実現には発想の転換が必要であり、従来のような漠然とした基礎指向や研究のための研究ではなく、日本のアドバンテージを活かした、かつ具体的な治療法イメージを持った研究開発を行わなければならない。高い基礎研究のポテンシャルを臨床現場と結びつけることにより新たな技術シーズを創出、医療イノベーションにつなぐ必要がある。

現在の日本の医学・生物学関係の研究予算の一部は、再生医療分野に集中している。しかし、再生治療の限界を正しく理解し、薬剤・人工材料を用いた治療と細胞を用いた再生治療の役割分担を明確にする必要がある。現在の再生医療に関する研究では、生体組織の再生に主眼が置かれ過ぎており、臨床現場の問題を解決するためのアプローチという位置づけは軽視されている。現実の治療では元の組織と同様の機能が得られればよい。今ある技術・知見を組み合わせて現在の患者を救う重要性、工学的発想を忘れてはならない。そのためには、治療達成度の目安として用いられている指標と、デバイス・材

料の物性との相関を明らかにする必要がある。

(4) 注目動向 (新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など)

[新たな技術動向]

生体組織は有機物質や無機物質などがナノメートルレベルから高度に組織化されながら組み上げられたボトムアップ型の高次構造をもっており、それゆえに様々な生理学的機能や優れた機械的特性を実現している。生体材料開発においても、この精緻な構造に学びナノ構造、高次構造の面でも精密に制御された新素材開発が重要である。分子レベルで精密に制御された合成プロセスを用い、機能を発現する物質をナノメートルサイズで設計し、それをビルディングユニットとして高度に組織化することにより、種々の機能が融合した新素材を材料構築する技術が進展すると予測される。

工業材の中で強度に優れた PEEK (ポリエーテルエーテルケトン) 材の医療応用が検討されている。主として整形外科分野、中でも強度が要求される脊椎分野での適用検討が進んでいるが、他の領域への検討も広がりつつある。現在の生体材料研究の多くは表面修飾や生体活性分子の固定化、細胞との相互作用評価に主力を割かれているが、物性に優れた材料開発の重要性を示す一例である。

金属材料については、生体内分解性材料として Mg 合金、純 Fe および Fe 合金、さらに Zn の適用が注目を集めている。既に Mg 合金製生体内分解性ステント・スクリューについては欧州で臨床試験が実施されており、ISO、ASTM における規格化の動きも活発化している。

整形外科インプラントや歯科インプラントにおいて術後感染症が生じると、最悪の場合はインプラントの抜去に至り、その患者および術者に対する負担は大きいことから、チタンやリン酸カルシウム等の生体材料に抗菌性や抗バイオフィルム形成能を付与する研究が盛んになりつつある。

外部刺激あるいは周辺環境に応答して薬剤を放出するナノ材料や経皮薬剤投与用材料に関する研究も欧米において積極的に進められている。

[注目すべきプロジェクト]

- ・ JST の戦略的イノベーション創出推進プログラムにおいて、平成 24 年度に「革新的医療を実現するためのバイオ機能材料の創製」が開始された。将来の革新的医療を実現するために必要なバイオ機能材料を開発し、さらに、医療デバイスのプロトタイプの作製と動物実験の評価までを目的として実施される¹⁾。
- ・ 平成 25 年度に開始された文部科学省/JST の革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM) では、「若者と共存共栄する持続可能な健康長寿社会を目指す～Sustainable Life Care, Ageless Society COI 拠点～」において生体材料関連の課題が取上げられている²⁾。
- ・ 米国 NSF の大学拠点創出事業である Engineering Research Center (ERC) プログラムで、ERC for Revolutionizing Metallic Biomaterials が採択され、2008 年から 10 年間の予定で活動を行っている。North Carolina A&T State University ほか 3 校で構成され、Mg 合金など金属材料を対象に、硬組織代替、ステントなどへの適用を目指

した研究開発が進められている³⁾。

(5) キーワード

生体適合性、生体内分解性、Mg 合金、再生医療

(6) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	高分子材料に関する研究は世界をリードしているが、特定の疾患やデバイスを意識した研究は少なく、生物学レベルでの基礎的検討が多い。医用セラミックスや複合材料などの基盤技術研究は高い水準にあるが、原理原則を追究するような基礎研究はあまり多くない。金属材料については、合金開発に取り組む研究者が多いが、米国の開発潮流の後追いの面も否めない。医療機器デバイスメーカーが少ないため、デバイス開発に直結した材料研究が少ない。
	応用研究・開発	○	↘	高分子関係の特定技術以外では、応用を意識した研究は少ない。医療機器開発を担う企業がほとんどなく、そのため大学等で行われる研究は基礎研究の域を出ず、開発力が不足している。革新的な治療法に結びつく研究は少ない。
	産業化	△	→	高分子材料関係の大学発シーズ技術に関するベンチャー企業設立の努力が実り、幾つかの技術が実用化されつつある。しかし、循環器系生体材料や人工関節など、市場規模が大きく、超高齢社会に向けて需要の増加が見込まれる分野の国内生産率が低い。セラミック系生体材料分野で、2013年6月に水酸アパタイト/コラーゲン複合体が製造承認されたが、多大な費用を要する生体材料の実用化を担うことのできる企業は少なく、産業化は活発とはいえない。全体として革新的医療技術の実現を担う医療機器メーカーがなく、大学等で生まれた新しい技術が医療機器開発に結びつくケースは限られている。
米国	基礎研究	○	→	治療手法やデバイスに直結するアイデアを検討する動きが強い。再生医療、ドラッグデリバリー、皮膚などの軟組織修復再生を指向した研究が多く見られる。応用展開を視野に入れながらも、材料レベルから開発・改良を行う動きがあり、研究水準は高い。バイオマテリアル研究者単独での取り組みより、バイオメディカルエンジニアリングという枠組みで、材料研究者、工学研究者、医学者、生物学者の連係で取り組む研究が多い。
	応用研究・開発	◎	→	治療現場に直結するようなアイデアを提案・研究する動きが活発。デバイス・治療法開発の観点では、オリジナルな発想・組み合わせが生まれており、研究者層が厚い。無機材料系としては、ホウケイ酸塩ガラス系ナノファイバーを用いた新規創傷被覆材の開発が特筆される。放射性金被覆塞栓放射線治療用微小球やホウ珪酸塩系ガラス繊維からなる創傷被覆材といった新規材料や、経皮DDSといった新規治療法に用いられる生体材料に関する応用研究も盛んである。
	産業化	◎	→	企業数や売り上げ規模は日本を大きく上回り、培養皮膚、軟骨などの再生医療材料については世界トップの位置を維持している。整形外科関連材料分野で大きな世界シェアを持つ企業が多く、企業による産業化のスピードは早い。十数年来強力で推進されてきたバイオベンチャーについては、スクラップ・アンド・ビルドが最近進行しており、製品の質の維持や保証が今後課題として浮上する可能性がある。
欧州	基礎研究	◎	→	現行デバイスの問題点解析や、材料と生体組織間の反応を系統的に捉え直し、in vitroレベルでのスクリーニング手法に帰結させる、というような、学問的な研究に取り組む流れがある。また、材料の基礎物性に関する研究に強みを持つ。

	応用研究・開発	○	→	感染防止材や骨組織再生関連の研究が多く行われている。ポリエーテルエーテルケトン (PEEK) などの高強度高分子系材料やカーボンナノチューブなどのナノ材料に関する応用研究も多く行われている。また生体内分解性Mg合金製ステント材の臨床試験などが進められており、シーズ技術の製品展開は早い。
	産業化	◎	→	CEマークを取れば、医療者の判断で使用できるため、産業化のスピードは早い。EU全体を市場となるため、中小・ベンチャー企業による開発が盛んである。日本の企業も市場投入の最初の舞台に欧州を選ぶことが多く、臨床試験の実施が新たな医療機器開発の活性化を促す側面もある。歯科用金属材料や高分子材料、材料加工を扱う企業の国際競争力が高い傾向にある。ドイツでは培養皮膚、軟骨の商品化が活発に進められているほか、表面修飾した磁性ナノ粒子を用いた温熱治療の実用化が進められ、その一部は欧州での事業承認を得ている。
中国	基礎研究	○	↑	独創的なコンセプトには乏しく、欧米の先行研究と酷似した研究が散見するが、研究レベルは年々上昇している。生体材料全体にわたって論文や国際会議などにおける研究報告が増加傾向にある。特に高分子、無機材料、ドラッグデリバリーに関して顕著である。
	応用研究・開発	○	↑	特定デバイス・領域を想定した研究が行われており、国の方針として特定の大学や研究機関に予算が集中的に投下されるため、当該大学や研究機関における応用研究の進捗は早い。一方で、現行デバイスの問題点解析等の分野は弱い。
	産業化	○	↑	自国内に大きな市場を有するため、医療機器メーカーは海外展開の必要がなく、他国メーカー・研究者との連携により開発ペースが早い。単一組成の生体材料開発や供給を取り扱う企業が多いのが特徴である。中国国内で実用化された生体材料の安全性や世界展開力は未知数であるが、高度医療機器や複合化素材については今後の進展の動向を注視する必要がある。
韓国	基礎研究	○	→	研究の担い手が少ないため、行われている研究は限られている。しかし、分野によっては水準の高い研究も見られる。3次元組織工学用材料や金属材料、DDS担体としてのナノ層状複水酸化物に関する基礎研究が盛んである。生体適合性向上のために表面修飾の手法を利用した研究に関する論文が多く見られる。医療機器メーカーが限られているため、基礎的な検討が多い。
	応用研究・開発	○	→	全領域をカバーするには至っていないが、特定のデバイス・疾患領域で、技術水準も高く、実用化を意識した研究も行われている。人工関節や再生医療に関する特許の比率が高い。特に皮膚再生技術に関しては出願数が5地域の中でもトップレベルにある。
	産業化	○	↑	特定のデバイスについて、製品化は進んでいる。特に再生医療分野での産業化に国をあげて力を入れている。国内市場だけでは採算がとれないため、海外市場展開が必須であり、ニッチ市場を目指した戦略的な開発が進められている。歯科用インプラントは国内企業が市場占有率1位を占めており、世界10位以内のメーカーも存在する。マイクロアーク酸化チタンや高分子製の脊椎修復材料の市場化も活発に推進している。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ : 大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ : 研究・技術開発 (プロトタイプの開発含む) のレベル

産業化フェーズ : 量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○ : ある程度の活動・成果が見えている、

△ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、× : 特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑ : 上昇傾向、→ : 現状維持、↓ : 下降傾向

(7) 引用資料・参考資料

引用資料

- 1) “研究開発テーマ「革新的医療を実現するためのバイオ機能材料の創製」”
<http://www.jst.go.jp/s-innova/research/h24theme07.html>
- 2) “若者と共存共栄する持続可能な健康長寿社会を目指す Sustainable Life Care, Ageless Society COI 拠点”
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/slscas-coi/index.html>
- 3) “NSF Engineering Research Center for Revolutionizing Metallic Biomaterials”
<http://erc.ncat.edu/>

参考資料

- 1) 厚生労働省. 医療機器産業ビジョン 2013 ～次元の違う取組で、優れた医療機器を迅速に世界の人々に届ける～. 2013.
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/shinkou/dl/vision_2013a.pdf
- 2) 日本政策投資銀行. シリコンバレーにみる医療機器開発エコシステムと日本への示唆. 2013, 今月のトピックス No.195-1.
http://www.dbj.jp/pdf/investigate/mo_report/0000013662_file2.pdf
- 3) みずほコーポレート銀行. 医療機器メーカーの成長戦略～日本のものづくり力を生かした海外展開による競争力強化～. 2012, Mizuho Industry Focus Vol.111.
http://www.mizuhobank.co.jp/corporate/bizinfo/industry/sangyou/pdf/mif_111.pdf
- 4) 経済産業省 商務情報政策局ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室. 医工連携による医療機器事業化ガイドブック (2014年4月版). 2014.
<http://www.med-device.jp/pdf/guidebook.pdf>
- 5) 高江慎一. 医療機器開発推進のために考慮すべき事項とは? .
http://www.npo-cens.org/yakuji/data/yakuji_vol3_takae.pdf
- 6) 25th European Conference on Biomaterials. Madrid, 2013-09-9/12.
- 7) Composite at Lake Louise-2013. Lake Louise, 2013-11-3/7.
- 8) 第35回日本バイオマテリアル学会大会. 東京, 2013-11-25/26.
- 9) Innovations in Biomedical Materials: Focus on Ceramics. Columbus, 2014-07-30/08-01..

3.2.2 再生医療用材料

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

疾病や負傷により失われ生体組織・臓器の再生を促進するために必要な材料の創出を目的とした研究開発領域である。すなわち、細胞が接着して増殖し、機能を発現するために必要となる足場材料の性状や構造を検討することによって、移植可能な組織・臓器を体外で構築する技術や、組織・臓器の再生を体内で誘導・促進する技術の研究開発を行う。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

[背景と意義]

再生医療には、細胞、足場材料、および細胞成長因子という3つの要素が含まれる。これら3つの要素を単独、あるいは組み合わせて利用することによって、生体内、および体外で組織・臓器を修復、再生させる。再生医療のための足場材料は、細胞の接着、増殖、分化、細胞外マトリックス産生などの機能を制御し、組織・臓器の再生を促進させる場（畑のような役割）を提供する。生体内の組織・臓器は細胞と細胞外マトリックスで構築されている。細胞外マトリックスは、細胞を取り囲むようにして存在し、コラーゲン、プロテオグリカン、グリコサミノグリカン、ヒアルロン酸など、多種類の分子を主な成分とする。細胞は、この細胞外マトリックスを介して周囲の細胞と情報伝達しながら生体恒常性を維持している。

ところが、生体組織が損傷を受けると、細胞とともに細胞外マトリックスが失われてしまう。そこで、この失われた細胞外マトリックスのかわりに足場材料を細胞に供給すると、足場材料は組織再生の空間を確保するとともに、再生組織の形状を維持しながら、欠損組織の再生を助ける役割を果たす。材料の組成や構造を制御し、機能を高め、細胞外マトリックスを模倣した足場材料の開発は再生医療の実用化に向けて非常に重要な技術であり、基礎研究と応用・実用化研究の比重は国によって異なるが国内外で盛んに研究開発が行われている。

[これまでの取組み]

再生医療用の足場材料にはいくつかの性質が要求される。細胞の接着、増殖、マトリックス産生を促進して細胞の分化を制御できること、生体に悪影響を及ぼさない性質としての生体適合性、高い強度や多孔性などが要求される。さらに、組織の形成とともに分解・吸収される生体吸収性が要求される。その理由は、増殖した細胞と産生された細胞外マトリックスが組織化し、新しい生体組織が形成されると、人工物である足場材料は障害物となるためである。

足場材料の原料には、リン酸カルシウムや炭酸カルシウムなどの無機化合物とポリ乳酸やポリカプロラクトン、コラーゲン、ゼラチン、キトサン、ヒアルロン酸などの生体吸収性高分子、および脱細胞マトリックスなどが用いられる。さらに、これらの原材料を複合化し、それぞれの材料がもつ特長を相乗的に引き出すことも重要である。有機・高分子化合物と無機化合物との複合化、生体吸収性をもつ合成高分子と天然高分子の複合化、細胞成長因子やサイトカインなどの生理活性物質および遺伝子プラスミドを導入

した足場材料の開発も進められている。さらに、温度変化、力学的刺激、電気的刺激、化学的刺激などに応答する刺激応答性高分子足場材料も開発されている。

足場材料の作製技術として、ポローゲンリーチング法や相分離法、凍結乾燥法、エマルジョン凍結乾燥法、ファイバー融着法、ニードルパンチング法、エレクトロスピンニング法、積層造形法が開発されている。

・ポローゲンリーチング法

ポローゲンとよばれる微粒子を高分子溶液または溶融液に分散させたコンポジットを作製した後、ポローゲンを溶出させることによって多孔質足場材料を作製する。多孔質足場材料の気孔率はポローゲンと高分子原材料の仕込み比、空孔のサイズ・形状はポローゲンのサイズ・形状を変えることによってそれぞれ制御することが可能であり、特殊な装置を用いなくても空孔構造を容易に制御できることから、生体吸収性合成高分子からなる多孔質足場材料の作製によく利用されている。また、ポローゲンリーチング法を別の多孔質足場材料作製方法と組み合わせ、細胞をより播種しやすく、足場材料全体に分布させるための工夫もなされている。

ポローゲンには、塩化ナトリウム、ショ糖、パラフィンなどの微粒子が使用される。高分子 \square ポローゲンコンポジットを適当な溶媒に浸漬することにより、ポローゲンを溶出除去することができる。さらに最近では、ポローゲンとしてあらかじめ作製した氷の微粒子を用いる方法が開発された。氷微粒子を用いた多孔質材料作製法の特長として、ポローゲンである氷微粒子は生体に対する毒性を示さないこと、氷微粒子は凍結乾燥で容易に除去されること、および高分子水溶液の凍結を誘発できることが挙げられる。作製した足場材料は高い連通性を持ち、球状の空孔が得られる。この方法をさらに発展させ、現在では表面構造を制御した多孔質足場材料、さらにマイクロパターン状の多孔質構造を有する足場材料を作製できるようになっている。

・積層造形法

足場材料の外形、および多孔質構造を精密に制御できることから注目されている。積層造形法には、微細粉末をレーザーで焼結して固化するプロセスを繰り返して積層することにより三次元多孔質体を作製する選択的レーザー焼結法、レーザーを光硬化性のポリマー溶液に照射して断面形状を作製するプロセスを繰り返して立体像を形成させるステレオリソグラフィ、熱可塑性樹脂を高温で溶融して断面形状を描画し、それらを積層する熱溶解積層法、インクジェットに似たノズルで接着剤を原料粉末に吹き付けて固化させる3Dプリンティング法などがよく用いられている。

積層造形法では、CADデータを基に材料を積層して目的物を作り上げるもので、足場材料のマクロ形状と内部ミクロ構造を精密に制御することが可能である。また、積層造形法では、生きた細胞と細胞成長因子を直接ヒドロゲルの三次元構造体に導入し、生体内での細胞と細胞外マトリックスの構造を模した構造体を構築することが可能である。

・生体組織の脱細胞化処理

生体組織から細胞成分のみを取り除き細胞外マトリックスを残した脱細胞化組織も足場材料として用いられている。脱細胞化組織は生体組織の構造とよく似ていることと、細胞成長因子などの生理活性物質が豊富に存在するため、組織再生に高い促進効果が期待できる。

脱細胞化処理の方法として、物理的方法、化学的方法と酵素処理法が挙げられる。また、最近では、脱細胞化剤を臓器に灌流する方法により臓器ごと脱細胞化し、その脱細胞化臓器を足場材料として用いる手法が開発された。この手法を用いて、ラットの心臓、肺、肝臓、腎臓を脱細胞化した細胞外マトリックスを各臓器再生の足場材料に用いる研究が報告された。

臓器を脱細胞化して得られた細胞外マトリックス足場材料には、臓器に固有のマトリックスや生理活性物質が含まれ、また、臓器固有の構造が保たれるため、複合構造を有する臓器の再生に有効であると考えられる。ただし、組織・臓器の脱細胞化マトリックス足場材料を作製するためには、ドナー組織・臓器が必要という点がボトルネックである。この問題点の解決を目的として、培養細胞や培養組織を脱細胞化したマトリックス足場材料の作製技術が開発された。この方法では、患者自身の細胞に由来する自家脱細胞化マトリックス足場材料の調製も可能である。自家細胞を利用して得られる自家細胞外マトリックス足場材料は患者自身の細胞に由来するため、移植時に免疫反応も炎症反応も引き起こさず、きわめて高い生体適合性と安全性をもつ。

[今後必要となる取組み]

これまで厚みの少ない組織を再生した成功例はいくつかあるが、今後は、大きな組織、複雑な構造を有する臓器を再生するために、細胞に必要な空間、および必要なシグナルを提供できる材料の開発に取り組む必要がある。材料設計のファクターとして、足場材料の連通性、および血管ネットワーク再生のためのチャンネルが重要である。

足場材料の連通性を高めるために、いくつかの多孔質材料の作製法を組み合わせた方法や、選択的に除去可能な鋳型を用いる方法が開発されつつある。足場材料の連通性を高めることができれば、細胞を足場材料にまんべんなく播種でき、その結果、組織が均一に再生される。

ヒトに臨床応用可能な大きな組織や臓器を再生するための足場材料に血管ネットワークが必要となる。そのためには、血管ネットワークの再生を誘導する生理活性因子をマイクロパターン化して足場材料に導入したり、血管ネットワーク再生のためのチャンネルを設けたりすることが必要である。

積層造形法を用いれば、足場材料の外形と空孔構造を精密に制御することができる。ただし、現在のところ、積層造形法の原料として利用可能な生体材料の種類は非常に限られているので、新たな生体材料の開発が望まれる。また、積層造形法をヒドロゲルの足場材料の構築に応用することにより、生きた細胞と再生成長因子を直接ヒドロゲルの三次元構造体に導入する試みもある。生体内での細胞と細胞外マトリックスの構造を似た構造体を構築できるという特長がある一方、いかに細胞の活性を維持しながら三次元的な構造を保つよう力学強度を高めるかという課題が残されている。

天然組織の機能や構造、物性は多岐にわたっているため、足場材料に必要な機能や構造、物性も、再生しようとする組織の種類によって異なる。足場材料には種々の原材料や材料作製法があり、それぞれ長所と短所がある。多種類の組織や複雑な構造をもつ臓器を再生するためには、種々の材料の特長を生かして複合化することが重要で、複合材料の開発はさらに進めるべきである。また、積層造形法とその他の作製法と併用し、それぞれの方法で作製した多孔質材料の性質を相補する複合構造の創出も強化すべきである。特に、再生したい組織の機能と構造を十分に把握したうえで、足場材料を開発することが理想的な組織を再生するための鍵となる。

これまでに開発された足場材料は受動的に機能するが、今後は能動的な機能を持たせるべきである。すなわち、播種した細胞の生理活性をモニタリングしながら、それに応答する高機能性の足場材料の開発が必要となる。

脱細胞化処理により作製した細胞外マトリックス足場材料の大きな問題点は、力学強度が不十分なことである。組織や臓器は、脱細胞によって細胞外マトリックスの構造に影響を受け、細胞外マトリックス足場材料はもとの組織や臓器よりも柔らかくなってしまふ。細胞外マトリックスの力学的強度を維持できる脱細胞化処理法の開発が必要である。さらに、滅菌方法および臨床レベルのバイオリアクターについても検討が必要となる。また、脱細胞化組織を再生医療に用いるためには、免疫反応の惹起や機能・性能のロット差などの問題点をどのように克服するかが課題である。

(3) 科学技術的・政策的課題

生体組織・臓器では、細胞と細胞外マトリックスが緻密かつ規則正しい構造を形成し、再生機能を果たす。このとき細胞と細胞外マトリックスはダイナミックに変化している。そのようなダイナミックな細胞外マトリックスを模倣し、組織・臓器の再生に適した足場材料を開発するためには、細胞外マトリックスの構成成分、微小構造、物性を解明し、材料科学の技術によりその組成、微小構造と物性に近い足場材料の設計と作製が必要である。

これらの課題を解決するために、材料合成・分析を行う材料科学、細胞外マトリックスの解明と細胞の機能解析を行う分子細胞生物学、そして足場材料を利用する工学、医学、産業化する企業側の多種多様なバックグラウンドをもつ研究者間の密な連携が不可欠である。このような多分野の融合および横断的な研究を促進するための環境整備および人材の育成は再生医療用材料の開発および実用化を早期に達成する鍵となるため、積極的に推進する必要がある。

(4) 注目動向 (新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など)

[新たな技術動向]

足場材料の構造制御とともに、機能の高次化、たとえば、再生する組織・臓器の状況をモニタリングできる材料の開発が望まれるが、米国の研究グループは、再生の再生組織・臓器の細胞を多孔質足場材料にナノスケールの電気センシング機能を持たせるため、シリコンナノワイヤの電界効果トランジスタをカラーゲンやアルギン酸塩、PLGA の足場材料に導入した複合足場材料を開発した。これらの複合足場材料に神経細胞、心筋細

胞、平滑筋細胞を培養し、細胞の薬物に対する反応を直接モニタリングすることができている。

米国の研究グループは、血管ネットワークの形成を促進する足場材料を作製するために、糖ガラスを鋳型として利用する方法を開発した。具体的には、グルコースとスクロースとデキストランを混合し、糖ガラスを調製した。つづいて、3D プリンティング技術で糖ガラスの繊維ネットワークを作製し、細胞とマトリックスの混合液をこのガラス繊維ネットワークに流し込んで、架橋することにより、細胞とマトリックスの構造体を硬化させた。その後、培地中で培養しながら、ガラス繊維を溶解させることによって、培養組織に血管ネットワークを形成するためのチャンネルを設けた。このチャンネルに血管ネットワークが形成されると、機能性を持つ大きな組織の再生が可能となる。

三次元的で複雑な機能・構造を備えた組織・臓器の作製に向けて、日本では細胞外マトリックスを巧妙に利用した研究開発が進められている。細胞をコラーゲンなどの足場材料とともにひも状に加工して細胞から成るファイバーを作り、ファイバーを編むようにして立体的な構造を作製する方法、細胞表面に細胞外マトリックスの薄膜を形成し、これを細胞間の接着剤のように利用して細胞を積層・集積する方法などが挙げられるが、いずれも複数種の細胞の空間配置を制御できるものであり、再生医療のほか臓器チップなどへの今後の展開が期待される。

[注目すべきプロジェクト]

NEDO は、日本が強みを有する優れた立体造形技術を利用して、移植用途の機能的な立体組織や立体臓器の製造技術を開発し、移植組織・臓器不足の是正、および、医療機器産業等の国際競争力強化を実現するための新しいプロジェクト「立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発」を平成 26 年度より平成 30 年度まで実施予定である。本プロジェクトでは、足場材料、細胞、三次元造形技術を組み合わせて、移植に使用可能な立体組織（骨、軟骨、血管、0.5cm 程度の厚みのある心筋組織など）および立体臓器（肝臓、腎臓、心臓など）の作製技術、再生技術、および評価技術の確立を推進することが目的である。

(5) キーワード

足場材料、多孔質材料、生体吸収性、細胞外マトリックス、脱細胞化処理、再生医療、組織工学

(6) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	高分子、セラミックス、金属の多孔質足場材料およびその複合足場材料に関する基礎研究は盛んに行われている。特に高分子とセラミックスおよび複合足場材料の研究開発は世界のトップクラスである。ただし、新規材料への挑戦は米国に比べ劣っている。
	応用研究・開発	○	↗	足場材料を利用した再生医療の実用化研究はある程度進んでいるが、まだ規模は小さい。基礎研究がよく進んでいるのに対し、応用研究はやや遅れている。足場材料の研究開発を実施している企業も少ない。再生医療を促進するためのいくつかの規制・法律の整備が進んでいるので、足場材料の応用研究も加速していくだろう。
	産業化	○	↗	再生医療の足場材料を製品化する企業、特に大企業は非常に少ない。最近、再生医療を促進するための規制と法律の整備の進歩に伴って、再生医療の足場材料の実用化に参画する企業は増えつつある。特に三次元造形の分野ですぐれた技術をもつ企業も多く、参画しやすいことも一因である。
米国	基礎研究	◎	→	足場材料の基礎研究で世界をリードしている。足場材料の研究者も多く、様々なアプローチおよび分野同士の融合を盛んに行い、各面から再生医療用足場材料の研究を進めている。常に新しい材料に挑戦、新しい概念を導入し、特にオリジナルなものが多い。
	応用研究・開発	◎	→	基礎研究と応用研究を密に行い、実用化を常に重視しつつ、研究を進めている。大学発ベンチャーは多くあり、応用研究しやすい環境はよく整備されている。
	産業化	◎	→	再生皮膚や再生軟骨などの再生医療の製品はほとんど米国発であった。製品開発の段階からFDAと相談しながら進めることから、FDAの審査も迅速で、実用化までの期間は比較的短い。再生医療および足場材料に参画している企業も多く、原材料の生産と加工品を提供している。
欧州	基礎研究	◎	→	欧州の各国において再生医療、および再生医療用足場材料の研究開発を行う大規模の研究センターが多く設立され、基礎から応用までの研究開発が進められている。材料の設計、合成および加工まで、種々の分野の研究者が集合して基礎研究を盛んに行っている。
	応用研究・開発	◎	→	再生医療の実用化を進めやすい規制と環境が備えられ、応用研究はよく進んでいる。特にEU加盟国は大型プロジェクトを立ち上げ、再生医療用足場材料の実用化を多国間の協力で推進されている。
	産業化	◎	→	多くの再生医療の製品を実用化している。バイオ関連の企業は多いので、再生医療用足場材料の産業化も良く進んでいる。
中国	基礎研究	○	↗	以前は科学技術先進国を追いかける立場であったが、現在は世界トップレベルの研究が進められている。実用研究を重視し、オリジナリティのある研究成果は少なかったが、現在は基礎研究が十分に推進され、オリジナリティの高い成果も多く出ている。再生医療用足場材料に従事する研究者は急激に増え、多方面から基礎研究を進めている。これからさらに注目されると思われる。
	応用研究・開発	○	↗	応用研究志向の研究開発が大部分であったため、応用研究は基礎研究の段階から取り込むように努力している。米国とよく似ていて、ベンチャー企業を持つ研究者は非常に多い。よって、応用研究の勢いは今後増していくだろう。
	産業化	△	↗	中国において製品化されているのは培養表皮のみである。バイオ関連の製品はほとんど輸入品であった。国産化するために、多くのベンチャー企業が立ち上げられた。しかしながら、大企業の参画は少ない。ただし、市場が大きく、国も非常に重視しているので、今後産業化が加速されると思われる。

韓国	基礎研究	○	↗	実用化志向の基礎研究は多い。高分子とセラミックの足場材料に関して多くの成果がある。
	応用研究・開発	○	↗	実用化のための応用研究はいろいろな形の連携でよく進んでいる。大学発ベンチャーも多くあり、応用研究はよく進んでいる。
	産業化	○	↗	再生医療の製品はいくつかある。産業化はよく進んでいる。ベンチャーのみならず、大企業の参画も参画しているが、製品はまた国内に市場に留まっている。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ : 大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ : 研究・技術開発 (プロトタイプの開発含む) のレベル

産業化フェーズ : 量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○ : ある程度の活動・成果が見えている、

△ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、× : 特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗ : 上昇傾向、→ : 現状維持、↘ : 下降傾向

(7) 参考資料

- 1) Miller JS et al. Rapid casting of patterned vascular networks for perfusable engineered three-dimensional tissues. Nat Mater. 2012, 11, p.768-774.
- 2) Tian B et al. Macroporous nanowire nanoelectronic scaffolds for synthetic tissues. Nat Mater. 2012, 11, 986-994.
- 3) Giannitelli SM et al. Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering. Acta Biomater. 2014, 10, p.580-594.
- 4) Balint R et al. Conductive polymers: towards a smart biomaterial for tissue engineering. Acta Biomater. 2014, 10, p.2341-2353.
- 5) Bajaj P et al. 3D biofabrication strategies for tissue engineering and regenerative medicine. Annu Rev Biomed Eng. 2014, 11, p.247-276.
- 6) Zhang Q et al. Pore size effect of collagen scaffolds on cartilage regeneration, Acta Biomater. 2014, 10, p.2005-2013.
- 7) Joddar B et al. Stem cell culture using cell-derived substrates, Biomater. Sci., 2014,2, p.1595-1603
- 8) He M et al. Comparison of Methods for Whole-Organ Decellularization in Tissue Engineering of Bioartificial Organs. 2013, Tissue Eng. Part B Rev. 2013, 19, 194-208.

3.2.3 ナノ薬物送達システム (ナノ DDS)

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

高分子、脂質等の材料で構成されるナノ粒子をキャリアとして利用し、診断用プローブや生理活性物質を患部等に選択的に送達することを目的とした研究開発領域である。生体との相互作用を考慮したキャリアの設計を通じ、生体中でのキャリアの空間的、時間的分布や患部における薬物の放出を制御し、患部に特異的な診断・治療技術の確立を目指した研究開発が進められている。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

[背景と意義]

ナノ DDS はナノ粒子の性状で体内動態を制御し、患部に選択的に薬物を送り届けることを目的としている。体内に薬物を投与すると全身に分布してしまい、その結果、副作用が生じたり、患部での薬物濃度が不十分で治療効果が十分に達成できないことがある。このような薬物をナノ DDS に搭載することで副作用を軽減し治療効果を向上させることができれば、新薬開発と比べてより低コストで優れた医薬品を開発することが可能となり、総医療費の抑制に大きく貢献できる。

1970年代に提唱された薬物送達システム (DDS) は、薬物治療の最適化のために、必要な時に、必要な時間、必要な量を、必要な場所で放出し、期待する薬理効果を発揮させることを目的とし、当初はカプセルから薬物の放出速度を制御や、難吸収性の薬物の吸収性を向上させる研究が行われてきた。1980年代後半からは、リポソームや高分子ミセルなど 100 nm オーダーの粒径をもつナノ粒子を薬物のキャリアとして用いるナノ DDS の開発が進められている。

さらに、バイオ医薬の実用化では、ナノ DDS の利用が不可欠である。21世紀に入り、医薬品開発の潮流は、低分子医薬から蛋白質 (抗体など)、核酸などのバイオ医薬へと移行しつつある。核酸医薬の作用部位は細胞内であるが、核酸自体は細胞内へ入ることができない。そのため、核酸医薬を実用化するためには、体内動態制御のみならず細胞内動態制御も可能なナノ DDS の開発が必須であり、研究の進展が期待されている。

また、核磁気共鳴画像法やポジトロン断層法などの画像診断で使用される造影剤を薬物とともにナノ DDS に搭載することで、ナノ DDS の患部への集積から治療効果までを画像診断で確認できるようになり、より精密で確実な診断・治療が可能になりつつある。また、生体に対して安全な光、超音波などの物理エネルギーとナノ DDS の組み合わせによる超低侵襲治療システムも大きな注目を集めている。ワクチンや再生医療においても、ナノ DDS 技術の応用が期待されている。

[これまでの取り組み]

薬物のキャリアとなるナノ粒子には、毒性がないことや薬物を効率よく搭載できることといった基本的な性質のほかに様々な性質・機能を付与する必要がある。ナノ粒子を血中に投与した場合、抗体や補体など免疫系による認識を受け、肝臓や脾臓のマクロファージにより血中から除去されてしまうが、ポリエチレングリコールなどでナノ粒子を修飾することで、免疫系による認識を回避することができるようになった。

薬物を患部に送達するには、ナノ粒子は血管を通過し、患部組織に浸透する必要がある。腫瘍組織（固形がん）では正常組織の血管の物質透過性が高く、リンパ系が発達していないため、腫瘍組織に到達した物質は蓄積しやすい。これを EPR（Enhanced Permeability and Retention）効果という。EPR 効果を利用して 100 nm 程度の粒径のナノ粒子は血管を通過して腫瘍組織に到達することができる。抗がん剤のドキソルビシンを搭載したリポソーム製剤は 1995 年から臨床で用いられている。また、日本で開発された高分子ミセル型ナノ DDS は、抗がん剤を内包させた製剤のうち 2 品目が治験第 3 相試験へと進み、数年以内の実用化が期待されていることから、世界的に大きな注目を集めている。

米国、欧州の大学・公的機関におけるナノ DDS の研究水準は非常に高い。米国では国立がん研究所（National Cancer Institute）や大学に設置されたナノテク研究拠点を中心にレベルの高い研究開発が行われている。欧州では、ナノメディシンに関して、EU 支援の下で欧州テクノロジープラットフォーム（European Technology Platform on Nanomedicine、EPTN）を設立し、ナノ DDS の研究開発を加速している。米国、欧州とも、大学等の研究機関で得られた成果を産業化につなげる体制が整っている。

近年、この領域における中国、韓国の台頭が著しい。中国では 2003 年に設立された National Center for Nanoscience and Technology においてバイオナノテクノロジーの研究を推進しており、その結果、DDS に関する論文・特許数が指数的に増加している。DDS の国際学会である Controlled Release Society の年会や、米国遺伝子細胞治療学会など、ナノ DDS と密接にかかわる国際学会において、中国と韓国のプレゼンスが大きくなっている。

日本は、材料開発において高い優位性を有し、大学・公的機関における研究レベルは欧米に劣らず非常に高いが、研究成果が実用化へとなかなかつながらないことが大きな課題となっている。

[今後必要となる取組み]

アプタマー、ペプチド、抗体といった標的指向性分子（リガンド分子）を搭載したナノ DDS の開発は極めて重要である。リガンド分子搭載により、ナノ DDS が能動的に到達できる疾患部位を拡張することが、新しい治療法を生み出す鍵といえる。現在、腫瘍組織の血管、肺の血管、脂肪組織の血管などの能動的標的化が可能となりつつあり、ナノ DDS が標的化できる組織が拡大している。今後は、リガンド分子を搭載したナノ DDS により、がん、循環器疾患のみならず、感染症、中枢系疾患、代謝性疾患などの幅広い疾患の診断・治療へと適用範囲をさらに拡大していく必要がある。

近年、大きな注目を集めている核酸医薬に関しても、実用化に向けて技術面での鍵を握るのが、核酸分子を送達するナノ DDS の開発である。siRNA のように細胞質中で機能する場合には、エンドサイトーシスによる細胞への取り込みと、エンドソームから細胞質への脱出過程を制御する必要がある。このためには、ナノ DDS の標的細胞による取り込みを促進するためのリガンド分子に加え、細胞内の環境に応じて選択的に機能発現するための環境応答性材料の開発や、ナノ粒子構造の精緻化が必要になる。さらに、有効性・安全性に優れ、かつ長期備蓄が可能なワクチンの開発や細胞移植を必要としない

再生医療の実現に向けたナノ DDS の開発も必要である。

(3) 科学技術的・政策的課題

ナノ DDS の研究は、ボトムアップで行われ、各研究者が独自のシステムを開発し、優劣を競っている傾向がある。各研究者が開発したシステムの性能を客観的に比較評価できる標準化された評価システムを確立する必要がある。また、基礎研究の成果を円滑に実用化につなげるには、GMP 基準に基づく製造法を確立しなければならない。

また、研究成果をスムーズに企業へと移管するためには、企業とアカデミアが早い段階から共同研究・開発体制を取ることが重要である。アカデミア側には、企業のニーズに関する情報が不足していることや、課題設定自体に問題がある場合がある。一方、企業側には、設備、人材、技術の不足（製薬企業ではナノ DDS は製剤部門が担当するが、高分子の精密合成等の高度化したナノ DDS 技術に対応することは困難）や前例がないことによる開発リスクの存在といった問題がある。これらの問題を回避するには、研究開発の早い段階から産学連携が必要となる。ナノ DDS の開発リスクを低減させるためには、薬事法上の審査を効率的に行うためのガイドラインの策定が極めて重要である。

(4) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

[新たな技術動向]

新薬開発研究の行き詰まりを打開する方法として、既に承認された薬剤の新たな作用を見出し、これまでに適応のない疾患の治療へと応用するドラッグリポジショニング (DR) が注目されている。DR で見出された薬剤は、早期に臨床開発に進むことが可能であり、臨床試験が予期せぬ副作用で失敗する確率が低いことから、医薬品開発における時間とコストの大幅な削減が可能であるが、これらの薬剤を実用化するための技術として、ナノ DDS が注目されている。

メッセンジャーRNA (mRNA) を遺伝子治療へと応用する研究が注目を集めている。mRNA は、ホストゲノムへの挿入リスクが無いことから非常に安全であり、神経細胞などの非分裂細胞への導入が可能であることからウイルスベクターやプラスミド DNA と比べて大きな利点を有しているが、mRNA による遺伝子治療の実現には mRNA を細胞質に送達し、持続的なタンパク質発現を可能にするナノ DDS の開発が進められている。

さらに、このような mRNA や siRNA、miRNA 等の核酸医薬を送達するナノ DDS の新たな応用として、長期備蓄が可能なワクチンの開発や細胞移植を必要としない再生医療の実現が期待されている。

核酸分子の送達システムとしては、ポリマーや脂質ではなく、細胞から分泌された脂質二重膜で形成される直径 40 nm~100 nm 程度の小胞であるエキソソームの利用が試みられている。

ナノ DDS の製造技術として、Nano Packaging という革新的な製造技術の開発が進められている。微細流路の流れの中で脂質ナノ粒子を連続的に形成する技術で、実用化されつつある。

[注目すべきプロジェクト]

米国は、過去 10 年間で National Nanotechnology Initiative、NIH and the American Recovery & Reinvestment Act、国立がん研究所の Alliance for Nanotechnology in Cancer など様々な施策によりナノ DDS 研究に対する支援を行ってきた。国立がん研究所の Nanotechnology Characterization Laboratory では IND 申請 (米国における治験) に必要な物性解析をサポートしており、300 近いナノ DDS の解析実績と National Institute of Standards and Technology との共同開発による解析技術により、ナノ DDS の物性解析で世界をリードしている。

欧州では、前述の ETPN により、遺伝子治療や標的化技術等の特定の技術テーマについての研究開発が推進されている。ETPN は産業界主導で設立・運営され、15 社の中小企業 (主にベンチャー企業) が参画しており、産官学でネットワークを形成している。2014 年から 2020 年までの研究イノベーション計画である Horizon 2020 ではナノテクノロジーは重点領域の 1 つとされ、産業振興を目的にナノ DDS が推進されている。ナノ DDS などのナノメディシンについて、GMP 下での製造スケールアップ、Translation Hub ネットワークの確立、疾患別の重点化 (がん、糖尿病、アルハイマー病) に対し、予算化が決定されている。

日本では、新薬の開発におけるナノ DDS の重要性が再認識され、2014 年度より、文部科学省の「革新的バイオ医薬品創出基盤開発事業」、「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (2014 年より DDS 技術が追加)」、厚生労働省の「革新的がん医療実用化研究事業」など新技術の企業への導入による事業化を視野に入れた様々なプロジェクトが立ち上がっている。

また、企業だけでは実現できない革新的なイノベーションを産学連携で実現することを目的とした文部科学省/JST の「革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)」では、ナノ DDS に関する課題として「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 (COINS)」が採択されている。さらに、文部科学省の「地域資源等を活用した産学連携による国際科学イノベーション拠点整備事業」の支援を受けて、川崎市にナノ DDS のオールジャパン型のオープンイノベーションを推進する「ナノ医療イノベーションセンター」が建設された。本センターは、アカデミアと企業がイノベーションに向けた共同研究を行う場を提供し、新たなベンチャーの起業、制度改革や規制緩和に関する提言などを通じて、ナノ DDS を日本の新産業・輸出産業として成長させることを目的としている。

ナノ DDS などのナノメディシンの評価手法、ガイドラインの整備に向け、厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業において「ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価方法」が 2012 年度に開始されている。

(5) キーワード

DDS、ナノ粒子、高分子ミセル、リポソーム、Nano Packaging、がん、EPR 効果、細胞内動態制御、能動的標的化、バイオ医薬、核酸医薬、再生医療、ワクチン

(6) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・高分子ミセル、リポソーム、乳酸・グリコール酸共重合体等を用いた独創性の高いナノ粒子に関する研究が発展している。ナノDDSの開発において材料は極めて重要であり、この点において日本は高い優位性を有している。核酸医薬やイメージングのためのDDS、物理エネルギーを利用したDDSなどの研究開発も進行している。 ・EPR (Enhanced permeation and retention) 効果は、日本の研究者によって発見され、受動的標的化の基本原則となっている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・新薬の開発におけるDDSの重要性が再認識され、2014年度より新技術の企業への導入による事業化を視野に入れた様々なプロジェクトが施行されており、その成果が期待される。 ・高分子ミセル型のナノDDSの規制方針に関して、2013年に厚生労働省/欧州医薬品庁(EMA)による共同リフレクションペーパーが日本主導で作成・公表されており、当該製剤の国際的優位性を表している。
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・抗がん剤のパクリタキセルやシスプラチンを内包した高分子ミセルの治験第3相試験が進んでおり、数年以内の実用化が期待される。 ・ベンチャー企業の育成が大きな課題である。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・大学・公的機関における研究レベルは非常に高く、世界をリードしている。 ・National Cancer Institute (NCI) によるナノテクアライアンスでは、標的発見研究の手法開発、分子イメージング・早期発見、予防とコントロール、in vivoイメージング、多機能治療薬、効果判定指標の6分野を分野横断的に発展させることを目標としている。この他にも、多くのナノテク融合研究拠点が設立され、ナノDDS研究が行われている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・抗体-薬剤コンジュゲート (ADC) が主流となりつつあり、約30品目が臨床試験中である。多くのナノDDS医薬品が上市、臨床開発へと進んでいる。 ・日本と比較して、核酸やタンパク質に関する特許が多く、日本では研究機関が出願人であるのに対して、米国では出願人が大手製薬企業である。対象としている疾患も、がん、循環器疾患のみならず、感染症、中枢系疾患、代謝性疾患など幅広い。 ・NCIの中に、物性解析を無償で行う Nanotechnology Characterization Laboratory を設置し、治験を促進すると同時に、NISTと共同してナノDDSに特化した解析技術・ノウハウを蓄積している。 ・ナノDDSの治験は米国が最も多く、FDAが世界の規制当局の中で最も情報を蓄積している。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・多様なナノDDS製剤が実用化に向けて開発が進められている。核酸医薬やタンパク質等のバイオ医薬品に関してもベンチャー企業が多く設立され、有望な企業に対してはメガファーマが支援を行い、実用化を加速する仕組みが出来ている。
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・欧州は、高分子-薬剤コンジュゲート、リポソーム、ナノ粒子など、第一世代のDDSの多くを世界に先駆けて開発してきた。近年も、核酸医薬のデリバリーシステムの研究開発などにおいて、世界をリードしている。 ・6大学連携によるナノメディシンに特化した博士課程教育プログラム NanoFarにより若手研究者の育成を図っている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・欧州科学財団 (ESF) や欧州医薬品庁 (EMA) でナノメディシンは主要課題として取り上げられており、尾一貫したアプローチによってナノDDSの研究開発を進め、競争力を強化している。 ・スイスのThe Swiss Nanoscience Institute等のナノテク融合研究拠点やドイツのNanosystems Initiative Munich等のリサーチクラスターが設立され、活発なDDS研究が行われている。 ・EMAにより2010年以降、毎年ナノ医療の規制方針に関する文書が策定されている。

	産業化	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・欧州の製薬企業は、メガファーマの資金力を背景に、高い技術力を有しており、また、新薬の治験体制も整っていることから、今後も高い水準を維持するものと考えられる。 ・ポリエチレングリコール化インターフェロン (Pegasys) がロッシュ社より開発されている。 ・EMAはナノDDSについて11品目の承認審査、50以上の開発相談を実施している。
中国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・中国では、中国科学院と中国教育省との共同出資で、National Center for Nanoscience and Technology (NCNST) を北京大学と清華大学の構内に2003年に設立し、ナノテクノロジーおよびナノバイオテクノロジー研究を推進している。特に、NCNSTでは、ナノマテリアル、ナノデバイス、ナノバイオロジーに重点を置き、中でもナノDDSは高い関心を集めている。 ・ナノDDS領域の主要雑誌であるJournal of Controlled Releaseにおいて、引用回数でも米国とトップを争うレベルに到達している。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・科学技術人材の呼び戻し政策の継続的实施により、優秀な留学生在が多数帰国しているが、このような人材を中心に、国際共同研究を進め応用研究と技術開発の水準が急速に上昇している。
	産業化	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品開発においては、臨床研究などの法的拘束が少なく、今後DDSの臨床治験が進む可能性が高い。また、中国ではバイオベンチャーが数多く設立されており、DDS関連においても今後ベンチャー企業が増えていくものと予想される。
韓国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・日本のCOEプロジェクトにあたるNew University for Regional Innovation(NURI)に採択されている延世大学、亜州大学、漢陽大学等が、超高感度ナノバイオセンサーによる癌と梗塞の早期診断、多機能型ナノハイブリッド材料によるナノ治療、生体内外での診断とバイオイメージング等の研究を精力的に行っている。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ナノバイオに関しては、国家レベルでのインフラ整備が進められており、Seoul National UniversityやYonsei Universityなどの重点的な投資により、臨床まで見据えたナノDDSの研究プロジェクトが進められており、技術開発水準も上昇している。
	産業化	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・サムヤン ジェネックス社は、高分子ナノ粒子を利用した抗がん剤やsiRNAのナノDDS製剤の研究および臨床治験を進めており、産業技術力は着実に上昇している。サムヤン ジェネックス社のパクリタキセルを内包した高分子ミセル製剤 (Genexol-PM) を国内で上市している。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ : 大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ : 研究・技術開発 (プロトタイプの開発含む) のレベル

産業化フェーズ : 量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○ : ある程度の活動・成果が見えている、

△ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、× : 特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗ : 上昇傾向、→ : 現状維持、↘ : 下降傾向

(7) 参考資料

- 1) 菊地寛. DDS 医薬品の開発状況と将来展望 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス.2013, 44 (8), p.602-611.
- 2) 特許庁. 平成 22 年度特許出願技術動向調査報告書 : ドラッグデリバリーシステム (DDS).2011.
- 3) 松村保広. 高分子ミセル医薬の臨床開発. Medical Science Digest. 2014, 40(2), p.61-64.
- 4) 加藤くみ子ほか. ブロック共重合体ミセル医薬品の評価. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2013, 44 (12), p.968-975.

- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパーの公表等について. 2014, 薬食審査発 0110 第 1 号.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/tsuchi/20140110-1.pdf>
- 6) 原島秀吉, 秋田英万, 加藤くみ子, 石井武彦, 松村保弘, 片岡一則. ナノテクノロジーを基盤とした医薬品のレギュラトリーサイエンス研究への取り組み. 2014, Drug Delivery System, 29(3), p.217-225.
- 7) 櫻木誠, 安西智宏, 木村廣道, 原島秀吉. ナノメディシン規制整備と推進体制をグローバルに俯瞰する. 2013, 薬剤学, 73(5), p.312-320.
- 8) 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業について.
<http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuinkai/kagakuinkai/h240618gi-jishidai/file/shiryo9.pdf>
- 9) Matsumura, Y.; Maeda, H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent Smancs. Cancer Res. 1986, 46, p.6387-6392.
- 10) Mullard, A. Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30. Nature Rev. Drug Discov. 2013, 12, p.329-332.
- 11) Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics. Nature Rev. Drug Discov. 2003, 2, p.347-360.
- 12) Davis, M. E.; Chen, Z.; Shin, D. M. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. Nature Rev. Drug Discov. 2008, 7, p.771-782.
- 13) Editorial. Join the dialogue. Nature Nanotech. 2012, 7, p.545.
- 14) National Economic Council; Council of Economic Advisers; Office of Science and Technology Policy. A Strategy for American Innovation: Securing Our Economic Growth and Prosperity. 2011.
<http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/uploads/InnovationStrategy.pdf>
- 15) The National Cancer Institute. "NCI Alliance for Nanotechnology."
<http://nano.cancer.gov/>
- 16) Cruz, Celia N. et al. CDER Risk Assessment Exercise to Evaluate Potential Risks from the Use of Nanomaterials in Drug Products. The AAPS Journal. 2013, 15(3), p.623-628
- 17) Ehmman, F. Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators' initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines. Nanomedicine. 2013, 8(5), p.849-856
- 18) The National Cancer Institute. "Nanotechnology Characterization Lab".
<http://ncl.cancer.gov/>
- 19) "FDA issues guidance to support the responsible development of nanotechnology products."
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm402499.htm>
- 20) Nanomedicine Alliance
<http://www.nanomedicines-alliance.org/>

- 21) European Technology Platform Nanomedicine
<http://www.etp-nanomedicin>
- 22) Haubenreisser, Saine. “EMA perspective on the development of Nanomedicines.” PQRI Nanotechnology Workshop. Washington DC, 2014-01-14/15.
<http://www.pqri.org/workshops/Nanomaterials2013/Sabine.Haubenreisser.Presentation.pdf>

3.2.4 バイオ計測・診断デバイス

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

ナノ・マイクロ構造を活用したデバイスによる生体由来物質の高感度検出・分析技術の確立と、ウイルス・病原菌・バイオマーカー検出などへの応用による診断デバイスの創出を目的とした研究開発領域である。微量サンプルから特定の物質や細胞を迅速かつ簡便に抽出・分離する技術、センシングデバイスの高速化・高感度化技術、デバイス・システムの高集積化・アレイ化技術の確立などを旨とした研究開発が進められている。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

[背景と意義]

人口の高齢化とともに先進国における医療費の増加が各国の財政を圧迫しており、医療費削減につながる方策の創出は、緊急な課題となっている。その解決策の1つが、検査・診断することで病気を未然に防ぐ予防医療であり、診断デバイスは、予防医療を実現するキーデバイスに位置づけられている。不振の続く半導体業界は、これまで巨額の投資で築いてきたインフラを活用しながらも、従来の電子デバイスに変わる新たなデバイスを模索しており、診断デバイスを1つの成長戦略に据えつつある。このような社会的要請が合致した結果、エボラ出血熱やデング熱などのウイルス感染を防止するデバイスの開発要請と相まって、世界中で、診断デバイスの研究開発が行われている。特に、従来の診断デバイスの検出感度と検出速度を超え、かつ低コストのデバイスの開発が、ナノ構造を用いたナノ計測を基盤技術として展開されている。

医療技術を支える基礎医学や生命科学の分野では、同じゲノムを有し、形態学的に同一に見える細胞集団であっても、分子レベルは個々の細胞間で大きな差異があることが明らかになり、1細胞レベルにおいてその状態を分子レベルで解明する1細胞解析デバイスが求められている。例えば、がん細胞の集団の中には自己複製能と多分化能を有するがん幹細胞が存在しており、がん組織の増殖や転移をコントロールしていると言われている。がん治療においては、このがん幹細胞を死滅させることで治癒・再発防止することが可能となると考えられており、多数のがん細胞の中からがん幹細胞を迅速かつ簡便に見つけ出す分析技術が期待されている。また、再生医療や細胞医療の分野においては、分化誘導をかけた体性幹細胞が全て意図通りの細胞に分化するわけではないため、高効率の分化誘導法が必要とされており、この分化における差異が何に依存しているのか個々の細胞レベルで分析できる技術が必要になっている。このような技術的要請に対し、細胞と同程度の空間を有するマイクロデバイスは、並列処理による迅速化や高感度化が可能といった特徴を生かすことにより、1細胞レベルで細胞内に存在するDNAやマーカータンパク質といった分子を同定・定量が可能なものとして研究開発が進められている。

[これまでの取組み]

相補的塩基対形成を利用したDNAチップは広く実用化され、遺伝子発現解析を行う標準的なデバイスとなっており、一般消費者向け遺伝子解析サービスを支えるデバイスへと発展している。DNAチップの実用化は、新たな応用分野を切り拓く大きなドライビ

ングフォースとなり、薬剤効果の予測・診断やアレルギー診断を目的とした医療分野への応用や、薬の毒性や薬理を評価する創薬分野へと応用が広がっている。さらに、食品の機能と安全性を評価する食品分野など当初予測していなかった分野へと DNA チップは普及しつつある。また、DNA チップの発展形として、タンパク質や糖鎖の機能解析を目的としたプロテインチップや糖鎖チップなどが開発されており、DNA チップ型の診断デバイスは出揃った感がある。今後は、検出プローブの最適化や検出チップの集積化が課題となる。

一方、DNA や RNA などの 1 生体分子をターゲットにした診断デバイスとナノ計測法の熾烈な開発競争が、半導体メーカーが所在する米国、日本、台湾、韓国、シンガポールを中心に行われている。特に、2014 年までの 10 年間に渡って NIH(米国立衛生研究所) が主導した 1000 ドルゲノムプロジェクトは、大学とベンチャー企業における 1 分子 DNA シーケンサーの研究開発を強力に後押し、1 分子検出を原理に持つ第 3 世代 DNA シーケンサーの実用化を実現した。さらに、この数年間の間に、1 分子を検出するナノポア型の第 4 世代 DNA シーケンサーの動作原理が実証され、1 分子解析技術を基盤とする診断デバイスの研究開発が加速されている。

半導体製造技術を利用してチップ上に作製した微小な流路や構造体により化学・生化学分析を行うシステムとして 1990 年に提唱された μ TAS (micro Total Analysis Systems) や Lab on a Chip と呼ばれる概念は、2000 年代に入って要素技術が確立されてくると、急速に実用化が進められ、市販装置として供給されるようになり、基礎医学や生命科学の発展に大きく寄与してきた。1 細胞解析に関しては、米国での研究成果をもとに起業された Fluidigm 社が、全自動 1 細胞単離・核酸調製機を上市するなど、専門外の研究者でも扱える装置の市販が始まっている。

マイクロデバイスを用いた 1 細胞解析技術は、例えばがん細胞集団中に含まれるがん幹細胞の診断や、血液 10 mL 中に数個～数十個しか存在しない血中循環がん細胞 (Circulating Tumor Cell: CTC) の解析などに応用することが想定されるが、細胞群から計測対象細胞を 1 細胞レベルで分離・捕捉する過程は従来のセルソーターを用いる必要があったり、分離・捕捉後も並列処理できる細胞数が数十個であったりしたことから、必要な前処理行程を全て統合して、細胞集団に対して網羅的に 1 細胞解析を行うためのデバイス開発競争が世界中で広がられている。

世界における 1 細胞解析デバイスの開発状況を見ると、欧米、特に米国が牽引役となり、日本や韓国、台湾、シンガポール、中国といった東アジア諸国における米国からの帰国研究者が追随する形となっている。米国が主導的な立場となっている理由として、医学・生物学研究者とエンジニア、バイオ・メディカルインフォマティシャンが分野横断的に協調できる体制が整っていること、デバイス研究のような製品志向の研究を実用化しようとする起業家の存在、技術移転体制の整備体制、さらには医療産業ビジネスの専門家や医療機器の承認に携わる専門家が研究開発の初期から連携することで、早い段階から製品化を睨んだ研究開発体制が整っていることが挙げられる。

[今後必要となる取組み]

2001 年から世界中で本格化したナノテクノロジーの研究開発は、微細加工技術を発展

させ、1分子を計測するナノ計測法と、バイオ計測・診断デバイスの要素技術となる前処理デバイスと検出デバイスの開発を先導してきた。この10年間で要素技術は大きな進展をみたが、細胞の分離・分取といった試料前処理工程のデバイス化への取り組みは十分とはいえ、臨床現場などで使用可能なレベルに完成度を上げていく必要がある。

今後は、Sample-in, Answer-out 型のデバイス実用化に向けて要素技術の集積化研究が本格化すると予測される。Sample-in, Answer-out 型デバイスでは、ミリメートルオーダーの前処理デバイスとナノメートルオーダーの検出デバイスを集積化しなければならないため、工学的に大きなチャレンジとなる。特に、大きさに 10^6 にも及ぶギャップ（メガギャップ）があるデバイス構造の間を連続的に接続し、その間で生体分子を輸送する手段は未解決な課題として残っている。この課題の解決には、実際の集積デバイス構造を対象とした流体力学、電磁気学、イオン輸送、および分子動力学を取り入れたマルチフィジックスの研究が必須となり、これまで以上に学際的研究の深化が求められる。

1分子解析技術を基盤とする集積診断デバイスの実用化には、高精度、高スループットに加え、超微量検出が求められる。特に、1細胞を1分子レベルで解析するデバイスは、究極のバイオ計測・診断デバイスと考えられているため、今後、この分野の研究開発が加速されると予測される。1分子を対象とするデバイスでは、高い精度を得るために、デバイスから出力される大量データに基づく解析が必要となるため、解析法の研究開発が必要となる。

生体機能に近いヒト組織・臓器モデルの開発が、疾患研究や創薬において重要である。バイオマテリアルやマイクロフルイディクス技術、iPS細胞技術を含む細胞組織工学の進展を統合し、生体組織・臓器の機能を模倣した新しい三次元培養モデル（Organ-on-a-Chip、臓器チップ）の開発に注力する必要がある。治療法や医薬品の開発では動物モデルを利用して多くの検討が行われてきているが、最近では動物モデルの使用が制限される場合があり、臓器チップの開発が喫緊の課題となっている。臓器チップの開発により、これまで検討が不可能であった特殊な環境における細胞間の反応を組み合わせることができ、病態解析に非常に有用なシステムになると考えられ、将来的には、目的の作用についての全身応答が解析可能な「Body-on-a-Chip」の基盤になり得る。現在検討されている臓器チップのほとんどが、肺、肝、腸などの消化呼吸器系を対象としており、眼、鼻、耳などの特殊感覚器を対象としたモデルはほとんどない。このような特殊感覚器の疾患は患者のQOLを大きく低下させるため、臓器チップの開発対象を広げていくことも必要である。

(3) 科学技術的・政策的課題

わが国のナノ計測・バイオ診断デバイスの要素技術開発と基礎研究は、世界の中で高い研究レベルを維持しており、世界の研究を牽引している。これは、文部科学省の下で行われたナノテクノロジーネットワークと、その後継にあたるナノテクノロジープラットフォームで整備された微細加工共用施設・装置群が大きな役割を果たし、要素デバイスの研究開発を加速させてきたが、前述のメガギャップを持つ集積デバイス（以下、メガギャップデバイスという）の研究開発を実証する共用施設としては十分ではない。米国のNNIN、ベルギーのimec、シンガポールのIMEで設置された微細加工共用施設で

は、集積デバイスのプロトタイプ開発を行える装置群が整備されているため、メガギャップデバイスの典型である MEMS/NEMS とマイクロ流路の集積デバイスや、臓器模倣デバイスの開発を容易に行うことが可能である。また、これらの施設が、大学の基礎研究と応用研究をスムーズに橋渡す役割を担っており、バイオ診断デバイスを開発するベンチャー企業育成の一翼を担っている。今後、世界をリードする我が国の科学技術の応用化・実用化研究を促進し、社会に変革をもたらす診断デバイスを開発するためには、試作量産を可能にする半導体製造ラインと先端微細加工装置が混在する試作量産可能なファウンダリが必須である。

バイオ計測・診断デバイスの応用化・実用化は、集積デバイスの構造・機能の最適化が必須であり、ある程度の数の均一なデバイスが、早いターンで製造・評価されてはじめて、メガギャップデバイスにおける科学技術の発展が可能となる。ビッグデータは耳慣れて久しい言葉となったが、バイオ診断デバイスの分野において情報科学との融合が未だなされていないのは、均一かつ大量のデバイスが得られないため、大量のデータを産出できないことにある。このように、試作量産可能なファウンダリは、ナノテクノロジーと情報科学を融合させるためにも必須である。

基礎研究から応用・実用化を促進させる観点からは、試作量産可能なファウンダリの設置とともに、ファウンダリ周辺にベンチャー企業育成を支援するベンチャーキャピタルとベンチャー企業の集積化も必要となる。これまでの産学連携は、企業ニーズに応える形の共同研究であったが、企業ニーズが必ずしも社会ニーズと一致している訳でない。社会ニーズは、消費者や顧客と直接接してはじめて得られ、応用・実用化の明確なターゲットを与える。このため、単なる科学技術の集積化を目指すファウンダリではなく、基礎研究から実用化までを一貫して行える具体的なパスを示せるインフラが必要である。

1 細胞解析デバイスのような高感度な計測系と並列処理（網羅的解析）が求められる製品は、前処理から測定に至るまでに使用する試薬や工程、さらには得られた情報の取扱・処理過程を標準化しなければ、応用・普及させることは望めない。この標準化を通して解析デバイスとしてプラットフォーム化していくことにより、多分野に応用可能なデバイスとして普及し、新しい市場を創出・拡大することが可能となる。

臓器チップの研究開発には、細胞組織工学、ナノ・マイクロデバイス工学などの密接な連携が必要である。また、学術のみならず産業界との連携の必要性も高い。共同研究の枠を超えた連携研究を支援し、マネジメントするシステムや研究拠点が必要である。さらに、創薬や診断に使用可能な臓器チップには、患者の細胞を搭載することが必要不可欠であり、患者から採取した細胞を簡便に使える環境を整える必要がある。

(4) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

〔新たな技術動向〕

現在まで、ミリからナノまでのメガギャップを連続的につなぐバイオナノデバイスの開発例はないが、ミリからサブミクロン領域で効率的に物質を輸送している生体は、今後、参考にすべきモデルと考えられる。最近では、連続的なスケールでの物質輸送に焦点が当てられつつあり、肝臓、小腸、肺などの臓器機能を1チップ上で実現するデバイスの開発が行われ始めている。一方、データのバックグラウンドにある現象の理解が深

まり、かつ大量のデータが得られている 1 分子計測結果を対象に、経験則を使わないで情報科学で解析するデータ駆動型解析法の研究が始まっている。

1 分子の DNA からそのシーケンスを読み取る方法として、 α -Hemolysin や MspA といった膜タンパク質とイオン電流計測を組み合わせたナノポアシーケンサーがオックスフォードナノポア社により実用化されつつあるが、膜タンパク質を用いていることもあり、産業製品としての耐久性や信頼性には疑問が残ったままである。この問題を解決するために、日本のベンチャー企業、クオンタムバイオシステムズでは半導体加工技術を用いてシリコン基板上にナノポアを作製し、トンネル電流を計測する方式で製品化を目指して開発しており、前述の 1 細胞前処理デバイスなどと統合・集積化が可能となれば、真の 1 分子シーケンサーが登場すると期待される。

生体反応や細胞応答の一部をチップ上で再現する研究はこれまでも単発的に行われてきたが、D.E. Ingber (Harvard University) のグループが、「Lung-on-a-Chip」と冠した三次元培養モデルを報告して以来、マイクロデバイス上に組織臓器を集積する研究が米国を中心に急速に進展している。

[注目すべきプロジェクト]

米国 NIH が 2014 年から Single Cell Analysis プロジェクトを立ち上げ、細胞の不均一さがもたらす生物学的な重要性を解析し、理解する 1 細胞解析技術の開発を進めている。特に、in situ における個々の細胞の経時変化を長期間追跡できる計測技術の開発にフォーカスしている。本プロジェクトは、1 細胞解析技術が疾病の発見と治療へと応用される出口を見据えているものの、基礎生物学の原理解明に重きを置いている。

米国 DARPA は、2014 年からミリメートルからナノメートルの 10^6 の広範囲に及ぶ領域を Assembly Gap と設定し、ナノスケールの要素デバイスや要素構造を集積させるプロセス開発に特化したプロジェクトを開始している。

国内では、理研の生命システム研究センター (QBiC) の設立や、文部科学省の「革新的細胞解析研究プログラム (セルイノベーション)」、JST 戦略的創造研究推進事業の「統合 1 細胞解析のための革新的技術基盤」など、1 細胞中に含まれる核酸、ペプチド、タンパク質などの網羅的解析技術の研究開発にフォーカスしたプロジェクトが進行中である。

臓器チップに関しては、米国が大型プロジェクトを推進している。NIH は 2012 年から 5 年間で 70 百万ドル規模の “Tissue Chip for Drug Screening program” を、DARPA も同規模で “Microphysiological Systems program” を運営している。

(5) キーワード

1 分子、1 細胞、マイクロ・ナノ流路、ナノポア、DNA シーケンサー、Organ on a Chip、臓器チップ

(6) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・高い研究レベルを維持している。本分野に関連する国際会議 μTAS における採択件数は依然トップレベルにある。ただし、解析手法が非常に特殊であったり、デバイス化を優先的に考慮していなかったりするため、応用展開して医療現場や産業界へ普及させようとする動きが鈍く、基礎研究レベルに留まっている。 ・ナノテクノロジープラットフォームの浸透により、デバイス開発は広がりを見せているが、微細加工設備群を持つ特定の大学・国研に研究が集中しているため、研究テーマの広がりには課題がある。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・Nano TechやJASISなどのビジネス展示会で、国内の多くのバイオ診断機器の発表がなされており、企業における応用研究は成長している。国内でDNAシーケンサーのベンチャー企業が立ち上がり、ベンチャー支援の国策もあって、バイオベンチャー起業の機運が高まっている。 ・医療現場での利用を想定した応用研究・開発が着実に続けられている。ただ、細胞レベルでの解析デバイスに関しては、まだ大きな流れになっていない。
	産業化	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・成長産業の1つとしてバイオ診断デバイスの産業化が進められているが、ターゲットとなる市場が特定されておらず、新規デバイスの市場投入は停滞している。また、多くのバイオ計測・診断デバイスは、半導体製造ラインで作られることが想定されているものの、半導体メーカーの参入が遅れていることが産業化の停滞の原因になっている。 ・ベンチャー企業により、核酸やタンパク質の解析デバイスの実用化は既に行われているが、1細胞そのものを対象としたデバイスの実用化にはもう少し時間がかかる状況である。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・高い研究レベルを維持し、集積デバイスの開発が進められている。Stanford, MIT, Princeton, Cornell, Caltech, UCBなどマイクロ・ナノデバイスに必要で共用可能な大規模加工設備を有する大学が多数あり、活発な研究が推進されている。 ・近年方法論の開発や現象解明などの基礎研究から応用研究にシフトしており、基礎研究は横ばいか減少傾向である。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ベンチャー企業による活発な研究開発が継続されている。特に、米国立衛生研究所の1000ドルゲノムプロジェクトが、ベンチャー企業における次々世代DNAシーケンサーの応用研究を後押ししている。また、有力大学周辺に立地するベンチャーキャピタルが、大学からベンチャー企業への技術移転を促進しており、応用研究へのスムーズな移行を実現している。 ・マイクロデバイス上で組織や臓器再構成を試みなどでユニークかつ先駆的な報告が多くなされている。臨床医が研究に参加するなど、現場でのニーズを汲み取る研究体制が出来上がっている。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・多くのベンチャー企業がマイクロ・ナノ流体デバイスの実用化に取り組んでおりその数も増えていることから、産業応用開発は非常に活発である。 ・Fluidigm社の装置をはじめ、すでに世界中で市販されるに至った装置もあるなど、積極的に製品化が進められている。次世代シーケンサーなどとの統合により、1細胞解析デバイスとしてのひとつの最終形に結びつきつつある。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・がん細胞の1チップ解析を目的としたMEMS/NEMSとセンサデバイスの開発と、それらの集積デバイスの基礎研究は、高い研究レベルを維持している。がん細胞検出デバイスの開発が欧州連合のプロジェクトとして進行しているため、細胞にフォーカスした流路デバイスの開発が盛んである。 ・スウェーデン、スイス、オランダ、ドイツを中心として、活発な基礎研究が行われているが、国単位で見ると日本や米国に比べてそのレベルはそれほど高くない。

健康・医療
研究開発領域

欧州	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ベルギーimecを中心に、エレクトロニクス・フォトニクスを用いたバイオ診断デバイスの応用研究が行われている。微細加工設備群が特定の地域に集約されているため、開発される診断デバイスの広がりには課題がある。 ・全欧・各国レベルで中小・ベンチャー起業を巻き込んだ技術移転のための施策が多く施されている。 ・医療分野で非常に高い技術力を有するスウェーデンを中心として、血中循環癌細胞 (CTC) などの細胞分析や血液診断デバイスなど医工連携による医療分野への技術開発が活発に行われている。
	産業化	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・新規なバイオ診断デバイスの市場投入が大手企業により行われておらず、ベンチャー企業のM&Aに留まっている。英国ベンチャー企業Oxford Nanopore Technolgiesは、ナノポアシーケンサーの早期利用プログラムを開始している。 ・スウェーデンやオランダなど大学からスピノフしたベンチャー企業がいくつかあり、システム実用化に成功している例もある。また、マイクロ化学チップの加工受託、流体制御のためのポンプなどの周辺機器など、要素技術をターゲットとして製造・販売するベンチャー企業がドイツやフランスにおいて増えており (Microfluidic Chipshop社など)、欧州全体としてベンチャー企業が増えているが、資金調達や製品販売ルートなどの整備が不十分なためビジネスとしての展開はそれほど速くない。
中国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・国家プロジェクトとして、北京大学、中国科学技術大学、清華大学で、重点的にナノテクノロジーの研究が進められている。 ・海外留学から帰国する若手研究者が、基礎研究レベル向上と世界レベルのキャッチアップを行っている。微細加工設備群の整備は、まだ十分ではないため、バイオ計測・診断デバイスの基礎研究は発展途上にある。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・医療診断 (Point-of-care) や細胞診断に加え、ドラッグスクリーニングなどへの広がりがみられるものの、大企業やベンチャー企業における応用研究は、あまり進んでいない。 ・他国と比べて、臨床サンプルを用いた研究を行いやすい環境にあるため、中国内外の企業による応用研究は今後、増加すると考えられる。 ・国内の食品問題に対する迅速分析法の高いニーズがあり、マイクロデバイスを用いた分析法に対する期待が高いが、あまり進んでいない。
	産業化	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・バイオ計測・診断デバイスの産業化は、エレクトロニクス・フォトニクスの両分野において進んでいない。既存の技術を用いてゲノムの受託解析を行う北京ゲノム研究所は、多数の国際プロジェクトに参加し、ユーザーの集約と遺伝子ビッグデータの蓄積を行っており、今後、急速に産業化が進むと予測される。 ・実用化している企業の数は増えていないが、マイクロ化学チップの製作・販売や周辺機器で実用化している企業がいくつかある。全体的には、システム開発よりも要素技術の産業化にとどまっている。
韓国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ソウル大学、延世大学、KAIST、POSTECHを中心に、微細加工技術を用いたバイオ計測・診断デバイスの開発が進められている。半導体インフラを活かして、MEMS/NEMSと流路デバイスの基礎研究に強みを持つ。 ・米国からの帰国研究者の増加とSamsungの支援などが相まって、微量の血液、尿をターゲットとしたバイオチップが大きく進展しており、この分野の有力誌 (Lab on a Chipなど) に掲載される論文の多くを韓国勢が占めるような状況になっている。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・試作量産可能な国立ナノファブセンターの支援を受けて、ウエハレベルのデバイス試作が可能であり、基礎研究から応用研究の橋渡しが行われている。成長市場であるバイオデバイスを模索する半導体企業との共同により、応用研究が進むと考えられる。
	産業化	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・大企業を中心にバイオ計測・診断デバイスの産業化が進められている。グルコースセンサーやコレステロールセンサー、DNAチップやreal time PCRチップが、ベンチャー企業を中心に製品化されている。

(註1)

フェーズ
 基礎研究フェーズ : 大学・国研などでの基礎研究のレベル
 応用研究・開発フェーズ : 研究・技術開発 (プロトタイプの開発含む) のレベル
 産業化フェーズ : 量産技術・製品展開力のレベル

(註 2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註 3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(7) 参考資料

- 1) nano tech 2014 第 13 回 国際ナノテクノロジー総合展・技術会議. 東京, 2014-01-29/31.
- 2) JASIS 2014 (分析展 2014 (第 52 回) /科学機器展 2014 (第 37 回)). 千葉, 2014-09-03/05.
- 3) National Nanotechnology Infrastructure Network.
<http://www.nnin.org/>
- 4) National Human Genome Research Institute. Genome Technology Project.
<http://www.genome.gov/10000368>
- 5) Manyika, J. et al. Disruptive technologies: Advances that will transform life, business, and the global economy. McKinsey Global Institute, 2013.
http://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/dotcom/Insights%20and%20pubs/MGI/Research/Technology%20and%20Innovation/Disruptive%20technologies/MGI_Disruptive_technologies_Full_report_May2013.ashx
- 6) Innovation Conference & Expo. Nanotech Advanced Materials & Applications. Washington DC, 2014-06-15/18.
<http://www.techconnectworld.com/Nanotech2014/>
- 7) EuroNanoForum 2013. Dublin, 2013-06-18/20.
<http://www.euronanoforum2013.eu/>
- 8) MIRACLE AN FP7 EU funded R&D project.
<http://www.miracle-fp7.eu/>
- 9) International Conference on Nanoscience and Technology, ChinaNANO 2013. Beijing, 2013-09-05/07.
<http://www.chinanano.org/>
- 10) Nano Korea 2014. Seoul, 2014-07-02/04.
- 11) The 17th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2013). Freiburg, 2013-10-27/31.
<http://www.microtas2013.org/>
- 12) National Institute of Health. Single Cell Analysis.
<http://commonfund.nih.gov/Singlecell/index>
- 13) Taniguchi, Y. et al. Quantifying E. coli Proteome and Transcriptome with Single-Molecule Sensitivity in Single Cells. 2010, Science, 2329, p.533-538.
- 14) Kovarik M. L.; Allbritton N. L. Measuring enzyme activity in single cells. 2011, Trends in Biotechnology, 29, p.222-230
- 15) Wang Y. et al. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. 2014, Nature, 512, p.155-160.
- 16) 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 29 回研究会. 東京, 2014-05-22/23.

3.2.5 イメージング

3.2.5.1 バイオイメージング

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

生体におけるタンパク質などの物質分布や細胞などの活動状況を可視化し、生命科学、医療、創薬において必要となる情報を提供することを目的とした研究開発領域である。可視化に必要とされる試薬、ハードウェア、画像取得・解析ソフトウェアなど広範囲の技術要素を有機的に統合することを目指した研究開発が進められている。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

[背景と意義]

生命現象は、生体を構成するさまざまな分子が時空間的に制御された状態でその機能を発現することで維持されている。生命現象を分子やイオン、小分子化合物、タンパク質などの物質レベルで理解するには、これらの物質の細胞や組織での空間配置やその経時変化、物質間の相互作用などを、「生きた」状態で観察・解析する必要がある。

バイオイメージングは、光学関連技術と蛍光色素や蛍光タンパク質などのプローブ技術の発展により、生命現象をより高い時間・空間分解能で可視化できるようになってきており、基礎生命科学の進展のみならず、疾患メカニズムの解明、病気の診断や治療効果の確認など医学分野においても不可欠な領域となっている。

[これまでの取組み]

タンパク質や核酸、イオンなどのといった生体物質の動態や相互作用、濃度変化、機能変化などのバイオイメージングには、試料を蛍光色素や蛍光タンパク質等のプローブで標識することが一般的である。プローブからのシグナルを検出し画像化するための光学技術において、光の波動性に起因した空間分解能の限界（回折限界）が技術的なボトルネックの一つであったが、1990年代中頃から2000年代中頃にかけて、回折限界を超えた空間分解能を達成するための原理が提案され、また、実験的にもその有効性が証明された。2010年頃から、40~100 nmの空間分解能を有する超解像顕微鏡が既に市販されている。STED (STimulated Emission Depletion)やPALM (PhotoActiavation Localization Microscopy)といった超解像計測法と、PALMの元になった1分子計測法（ローカリゼーション法）は、2014年度のノーベル化学賞の授賞対象となった。

超解像顕微鏡に適した光化学特性を有するプローブ分子の開発も日進月歩の勢いで進んでおり、細胞のみならず動物実験への応用も進んでいる。一方、分光分析法や高次高調波発生を利用することで試料をプローブ標識することなく特定の生体物質をイメージングする技術も進展してきている。

細胞や生体組織はダイナミックに変化しているため、その三次元構造の時間変化を観察することは重要である。これを実現する技術にも大きな進展が見られている。代表例がライトシート顕微鏡で、試料側面からシート状の光（もしくは、ガウス/ベッセルビームの走査）を照射して、対物レンズで観察する面のみに光照射を限定させて観察する顕微鏡である。光ダメージが少ないという特徴もあり、線虫やショウジョウバエなど小動物の発生過程における細胞の三次元動態を長時間追跡することが可能になった。

生命現象を統合的に理解するためには、個々の分子だけでなく、細胞レベル、組織レベルにイメージング対象のスケールを拡大する必要がある。また、空間的な広がりだけでなく、時間的にもスケールを拡大し、生体の動的变化を一定時間連続的にイメージングできるようにすることも必要である。試料の長時間計測において最も問題となる点は、蛍光プローブの褪色である。蛍光色素や蛍光タンパク質は容易に褪色をする。最近では量子ドットがプローブとして用いられるようになり、長時間観察が可能となってきた。

分子レベルでのバイオイメージング分野では、日米欧が熾烈な国際競争を行っている。日本は顕微鏡、カメラなどハードウェアについては高い国際競争力を有している。米国は顕微鏡の新規技術開発に優れ、臨床応用でも最先端の研究が多く行われている。欧州も顕微鏡の新規技術開発に優れ、とくに、超解像顕微鏡の新原理の大半はドイツで開発されている。中国、韓国は欧米から帰国した研究者により大学で基礎的な研究が開始されているが、研究水準のレベルアップにはまだ時間が必要な状況にある。韓国ではイメージング関連製品について、いくつかのベンチャー企業がユニークな開発を行っているものの、日米欧からかなりの遅れをとっている。

イメージング用プローブの開発は米国を中心に研究が進んでおり、特に量子ドットなどの半導体イメージング材料の分野では米国が先行している。日本は蛍光・化学発光プローブを精密な戦略で開発することを得意としている。ソフトウェア開発では欧米が先行している。バイオイメージングの応用では、動物実験による実証が米国では進んでいるが、日本、欧州はこの点で若干遅れをとっている。

[今後必要となる取組み]

・量子ドットプローブ

量子ドットプローブは蛍光褪色が起こりにくいという特徴をもつが、大きさが 10 nm 以上と蛍光色素などに比べて 10 倍以上大きい。量子ドットのコアの大きさ自体は nm オーダーであるが、毒性を抑えるためや化学修飾を容易にするためにコア周囲をコーティングする必要がある、サイズが大きくなる。標識対象への立体障害などの影響を小さくするには、コーティング層を薄くしてサイズを抑えた量子ドットが求められる。また、ここ数年 Nitrogen-Vacancy (N-V)ダイヤモンド（窒素欠陥ダイヤモンド）と呼ばれるダイヤモンドがプローブとして用いられるようになってきた。蛍光褪色が無いことから、新しい蛍光プローブとして注目されている。大きさや供給の問題があるため、今後の改良が求められる。

・補償光学を利用した光学顕微鏡

厚みのある試料の超解像イメージングでは収差の発生が問題となる。補償光学を適用することで、1 分子の輝点から得られる輝度値を高め、高開口数の対物レンズを用いた計測において試料深部における解像度を高めることができる。補償光学を利用するためには波面補正が必要であり、そのため時間分解能の低下等の問題があるが、CMOS を利用した高速撮像技術や多数分子の同時局在化を実現する画像処理法の開発により撮像速度の大幅な向上もみられており、今後の発展が期待される。

・無標識イメージング

蛍光を用いたバイオイメージングでは、蛍光色素やタンパク質などのプローブを、目的とする分子に特異的に標識することで、生命現象を観察することができる。しかし、蛍光標識という操作自体が侵襲的であり、場合によっては生理機能の阻害につながることもある。また、標識対象をあらかじめ決定しなければならない。従来の標識技術に頼るだけでなく、生体内の分子の働きを直接分析しつつ、その分布や動態を観察するという新たなアプローチ（無標識分析イメージング）を進展させる必要がある。

ラマン散乱分光を利用したラマン顕微鏡は、分子に光を当てた時のラマン散乱を検出する。ラマン散乱の波数は分子の振動モードに依存し、得られるスペクトルは、多くの分子に共通の基準振動モードから、分子固有の指紋領域に存在するスペクトルまで幅広い。各ピークの帰属はこれまでの知見で明らかにされていることから、無標識で分子を観察することができる。ラマン散乱はその極めて弱い強度のため、強力な励起光を要し、また十分な信号強度を得るために、検出時間を長くする必要のあることから、時間分解能に問題があったが、ラインスキャン型のラマン散乱顕微鏡や高感度検出器によりこれら問題点は少しずつ改善されてきている。また、コヒーレントラマン散乱を利用した手法による撮像速度の向上も図られており、今後、ラマン顕微鏡は無標識イメージング技術として重要になると考えられる。

希薄ガスの測定に用いられている吸収増幅分光法のように光学系の工夫により実質的な光路長を長くできれば、細胞のような薄い試料でも吸光度測定が可能になり、ラマン顕微鏡とは異なるアプローチでイメージングを行うことができるものと期待される。光を吸収するが非蛍光性の色素タンパク質や薬剤などを生体内で効率よく検出できれば、イメージング対象は飛躍的に拡大する。また、薬剤スクリーニングなど広範な応用が期待できる。これまでサブ細胞レベルで吸光度測定に基づくイメージングを可能にする顕微鏡はほとんど例がないが、今後重要になる技術であると考えられる。

・化学発光イメージング

化学発光を利用したイメージング（化学発光イメージング）は、励起光を必要としないことから、光毒性や自家発光の影響を受けず、観察対象へのダメージが少ないイメージング技術として期待される。蛍光観察と遜色ない観察が可能な非常に明るい化学発光プローブも開発されている。しかし、励起光を必要としないことから、構造化照明による励起光学系の工夫を用いた超解像顕微鏡を用いることはできない。FINCH（Fresnel Incoherent Correlation Holography）法のように照明光学系に依存しない超解像イメージング技術を開発・応用していく必要がある。化学発光プローブについても、発光強度をさらなる増加、生体深部の観察に向けた発光波長の近赤外化などの研究開発が必要である。

化学発光イメージングはオプトジェネティクスにおいても有用なツールとなる。オプトジェネティクスは光によるタンパク質機能の制御を介して生体の生理機能を操作することができる技術として、脳科学分野を中心に利用されている。光刺激により引き起こされた生理機能の変化、とくに細胞内の物質濃度変化は蛍光プローブを用いて計測されることが多いが、そのために外部から励起光を細胞に照射すると、それ自体が光刺激と

なって物質濃度を変化させてしまうことから、励起光を必要としない化学発光イメージングの必要性は高い。

・三次元イメージング

三次元イメージング技術については、ライトシート顕微鏡がその先駆的な役割を担っているが、空間分解能、時間分解能が共に低く、適用可能な試料には制限がある。生体は立体構造を持っており、その三次元空間内で分子は動的な分布をとることから、高速に分子レベルで三次元観察を可能とする技術は今後必須となると考えられる。例えば、培養細胞においても平面培養されたものと三次元的に培養されたものとは、その機能や刺激への応答に大きな違いがあることが知られており、試料作製および観察の両面から三次元空間を考慮した技術を開発する必要がある。

・細胞内局所環境場の可視化

細胞内部は、細胞小器官を含むあらゆる空間が高度に区画化された複雑な構造をとっており、生体分子は不均一に分布している。細胞内の 1~数百ナノメートル程度の微小空間では特異的な環境（温度、圧力、親・疎水性など）が形成されていると考えられ、均一溶液中とは異なる状態にある。このような細胞内の局所的な環境場は生体分子の状態や動態に大きな影響を与えると考えられることから、環境場の物理的パラメータを可視化できるイメージング技術を開発する必要がある。

・ダイナミックレンジの拡大

生体機能を総合的に理解するためには、ナノ/マイクロとマクロを繋げる技術が必要となるが、このように大きなダイナミックレンジを取り扱うことができるイメージング機器はほとんどない。簡単な解決方法としては、ナノを得意とする機器とマクロを得意とする機器を単純に組み合わせ、各測定結果をリンクさせる方法が考えられる。しかし、通常それらの機器が測定する物理量は異なるものであるため、それぞれの機器の測定レンジを大幅に向上するというアプローチの方が測定結果の理解をより助け、ブレイクスルーにつながる。

(3) 科学技術的・政策的課題

バイオイメージングで取得される画像データは膨大であり、今後、三次元・高速イメージング技術が進歩すると、その量はさらにふくれあがる。現状でも個々の研究者が必要とする以上の情報量が画像データに含まれている。それを、他の研究者と共有し、それぞれの研究者が個別の観点から解析出来るようにすることで、取得したデータをより有効に利用できる。また、異なる手法により得られたデータを共有し組み合わせることにより、さらに高度な解釈を得ることも可能になる。このためには、大きな画像データの通信のための強力なインフラ、また画像データ形式、および画像を計測する機器の標準化が必要となる。インフラ、標準化に関連しては、取得されるデータをより有効に活用するために、データ形式の標準化と、データ共有のためのインフラの整備が必要となる。

バイオイメージングの領域では、装置開発、プローブ開発、バイオ応用の3つをバランスよく調和させなければ、実用につながる技術の開発し、普及させることはできない。生物学、物理学、化学、情報科学、計算科学、数理科学、計測分析機器エンジニアリングといった様々な分野の研究者が一堂に会し、議論し、研究開発を進めていくことが求められる。特に、近年のバイオイメージングにおいては、前述のように膨大な量のデータを効率良く扱うことが求められている。したがって、情報系の研究者や企業関係者との連携が重要であるが、現在の大学・研究機関では、一部の志ある研究者間以外ではそもそも接点を持つことすら難しい。産官学連携により、これら異分野融合を進めていく必要がある。また、わが国では、装置開発を行うことができる若手の人材が不足しており、人材の育成・確保が急務である。

(4) 注目動向

[新たな技術動向]

・ベッセルビーム顕微鏡

ライトシート顕微鏡のように試料を側方から照明するが、照明パターンをベッセルビームの走査により構造化することで空間分解能を高めている。現在のところ200枚の画像スタックからなる三次元像を、1秒の時間分解能で、かつ約0.3 μm の空間分解能(三次元の全ての方向で同じ)で得た結果が報告されている。

・レンズレスイメージング

新しい顕微イメージングの原理として、レンズを用いない手法がいくつか提案されている。ひとつはホログラフィックな手法で、イメージセンサ上に細胞等の試料を配置し、上方から光を照射し、試料からの透過光と回折光との干渉縞を記録する。試料の画像は、記録された回折パターンから計算により求められる。レンズや鏡筒が必要無いため、非常に小型ながらも広い視野を確保できる。レンズの代わりに光ファイバーや散乱物体を利用する手法もいくつか提案されている。これらの手法では、光ファイバーや散乱物体中での光の波面の変化を計測しておき、これらを透過した後の光が集光されるように入射光の波面を事前に調整しておく。いずれも結像にレンズを用いないため、顕微鏡装置の小型化が可能になり、形態、使用環境にも大きな自由度を与えると期待されることから、バイオイメージングにパラダイムシフトをもたらす可能性がある。

・メゾレンズ

高空間分解能、低倍率の対物レンズであるメゾレンズが開発されている。波長以下の空間分解能を有しながらも、生体組織の広い範囲を同時に観察することが可能であり、細胞内の微細構造や分子動態が、よりマクロな生体機能にどのように反映されているか可視化できると期待されている。

・参照光を必要としないホログラフィー法

一般的に、蛍光観察等で三次元イメージングを行う場合、試料もしくは対物レンズをZ軸にそってスキャンする必要があり、時間分解能を大きく損なう要員のひとつとなって

いる。スキャンレスで一度に 3 次元像を取得する方法として、特殊な回折格子パターンによる 3 次元像撮像法や、参照光を必要としない新しいホログラフィー法である FINCH (Fresnel Incoherent Correlation Holography) などが挙げられる。これら手法の認知度は未だ低いですが、今後注目が集まる技術と考えられる。

・生体の透明化試薬

光学的手法によるイメージングでは、生体試料の低い光透過性が問題となるが、生体試料を透明化する試薬が日本で開発されており、マウス全身の透明化にも成功している。

[注目すべきプロジェクト]

海外のバイオイメージング研究拠点は、米国では UC Berkeley Biological Imaging Faculty、UC San Diego National Center for Microscopy and Imaging Research、Caltech Biological Imaging Center、欧州では EMBL European Institute for Biomedical Imaging Research、France Bio Imaging Infrastructure、アジアでは NUS Center for Bioimaging Science など、すでに数多く設置されている。また、Francis Crick Institute と名付けられた大規模なバイオメディカル研究所が英国ロンドンに 2015 年に発足予定である。この研究所では、医学生命科学と物理学、化学、数学、工学などの異分野融合の推進により、最先端バイオイメージングや数理モデリングを中心として、生物物理学的な側面を強調した新たな生命科学研究の開拓がその中心的な目標とされている。

バイオイメージングのためのハードウェア、ソフトウェアのオープン化が進みつつある。ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラムの支援を受けた Open SPIM では、ライトシート顕微鏡の組み立てと操作に必要な情報をインターネット上に公開している。同様なプロジェクトとして OPEN SPIN MICROSCOPY (ライトシート顕微鏡)、QuickPALM、rapidSTORM (ずれも蛍光分子局在顕微鏡データの解析ソフトウェア) が挙げられる。

計測した画像データを共有するための、データベース、インフラ技術の構築も進んでいる (例えば、理化学研究所の Systems Science of Biological Dynamics (SSBD) database)。また、画像データ形式や計測方法の表記形式(BDML や PDPML) の標準化が進められている。

(5) キーワード

超解像顕微鏡、生体深部イメージング、三次元イメージング、ラマン顕微鏡、無標識イメージング、オプトジェネティクス

(6) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	超解像顕微鏡、無標識顕微鏡の装置開発から、透明化試薬など生体試料の作製技術や蛍光プローブ技術（各種物質のセンサ、生体発光プローブ、超解像用プローブ等）の開発まで、イメージング係わる幅広い分野で基礎研究が進められている。これらの基礎研究に係わる研究者も増えている。
	応用研究・開発	◎	↑	超解像顕微鏡、ライトシート顕微鏡、ラマン散乱顕微鏡の新しい製品の市場投入が進んでおり、それらを利用した応用研究が増えている。背景には、製品の登場以外にも、大学や研究所でのイメージングセンターやイメージング技術についての研究会（バイオリマン等）を通じた、新しいイメージング技術の啓蒙活動が挙げられる。
	産業化	◎	↑	国内メーカーからは、超解像顕微鏡、ラマン散乱顕微鏡の新しい製品の市場投入があり、市場が活気づいている。しかし、光源、センサ等、基礎研究の基盤を支える新製品はあまり登場していない。
米国	基礎研究	◎	↑	超解像顕微鏡、ライトシート顕微鏡、光音響イメージング、振動分光イメージングについて、新しい技術が継続的に開発されている。特に脳機能や神経機能についての基礎研究が増えており、脳組織の透明化技術や光細胞制御技術（オプトジェネティクス）等の画期的な技術が登場している。レンズレスイメージングのような新しいイメージング様式の研究が活発である。
	応用研究・開発	◎	↑	超解像顕微鏡、ライトシート顕微鏡等の新しい顕微鏡技術の応用研究への導入が早く、多くの研究成果が発表されている。基礎研究から応用研究までの移行が早く、また非常に広い範囲の分野の研究者が関わり、質の高い研究が進められている。
	産業化	○	→	イメージング機器を開発する大きな企業は無いが、光源、センサ等の部品、から試薬関連会社まで、層が厚い。しかし、この分野の基礎研究の産業化については、特に目立った動きは見られない。
欧州	基礎研究	◎	↑	ドイツ、オランダ、英国を中心に、質の高い基礎研究が進められている。超解像顕微鏡、ライトシート顕微鏡、振動分光イメージング等、新しいバイオイメージング技術の著名な研究者が揃っている。
	応用研究・開発	◎	↑	The Europe Molecular Biology Laboratory (EMBL)、Max Planck Institutes (MPI)、Institute、Institute of Photonic Technology (IPHT)等の研究成果を活用した応用研究が多く見られる。異分野間での連携研究も多い。
	産業化	◎	→	引き続き、Carl Zeiss、Leica等の顕微鏡メーカーが積極的に基礎研究の実用化を行っており、製品を世界各国で販売している。レーザー機器、イメージング機器、光学部品、試薬を開発する企業も継続的に新しい製品を発表しており、基礎研究を支えている。
中国	基礎研究	△	→	最先端研究へのキャッチアップは進んでいるが、あまり顕著な成果は見られない。
	応用研究・開発	△	→	基礎研究と同様に、特に目立つ成果は見られない。
	産業化	×	→	特に目立った動きは見られない。
韓国	基礎研究	△	↑	フォトニクスやイメージングに関する基礎技術について進歩が認められる。しかし、応用を見据えた研究例は未だ少ない。
	応用研究・開発	△	→	新技術を取り入れた応用研究は進んでいるが、国内で開発、もしくは製品化された技術の応用はあまり見られない。
	産業化	×	→	特に目立った動きは見られない。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ : 大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ : 研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ : 量産技術・製品展開力のレベル

(註 2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○ : ある程度の活動・成果が見えている、
△ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、× : 特筆すべき活動・成果が見えていない

(註 3) トレンド

↗ : 上昇傾向、→ : 現状維持、↘ : 下降傾向

(7) 参考資料

- 1) Funatsu, T. et al. Imaging of single fluorescent molecules and individual ATP turnovers by single myosin molecules in aqueous solution. 1995, Nature. 374, p.555–559.
- 2) Tiwari, D. K.; Nagai, T. Smart fluorescent proteins: Innovation for barrier-free superresolution imaging in living cells. 2013, Dev. Growth Differ. 55, p.491–507.
- 3) “Superresolution Microscopy”. Zeiss Education in Microscopy and Digital Imaging. <http://zeiss-campus.magnet.fsu.edu/articles/superresolution/index.html>
- 4) Nobelprize.org. The Nobel Prize in Chemistry 2014. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2014/
- 5) “Light Sheet Microscopy”. Zeiss Education in Microscopy and Digital Imaging. <http://zeiss-campus.magnet.fsu.edu/referencelibrary/lightsheet.html>
- 6) Michalet, X. et al. Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. 2005, Science 307, p.538–44.
- 7) Igarashi, R. et al. Real-time background-free selective imaging of fluorescent nanodiamonds in vivo. 2012, Nano Lett. 12, p.5726–5732.
- 8) Balasubramanian, G. et al. Nanoscale imaging magnetometry with diamond spins under ambient conditions. 2008, Nature 455, p.648–651.
- 9) Ji, N.; Milkie, D.E.; Betzig, E. Adaptive optics via pupil segmentation for high-resolution imaging in biological tissues. 2010, Nat. Methods. 7, p.141–147.
- 10) Palonpon, A.F.; Sodeoka, M.; Fujita, K. Molecular imaging of live cells by Raman microscopy. 2013, Curr. Opin. Chem. Biol., 17(4), p.708-715.
- 11) Palonpon, A.F. et al. Raman and SERS microscopy for molecular imaging of live cells. 2013, Nat. Protocol., 8(4), p.677-692.
- 12) Camp Jr, Charles H. et al. High-speed coherent Raman fingerprint imaging of biological tissues. 2014, Nature Photon., 8(8), p.627-634.
- 13) Ozeki, Yasuyuki et al. High-speed molecular spectral imaging of tissue with stimulated Raman scattering. 2012, Nature Photon., 6(12), p845-851.
- 14) O’Keefe, A. Integrated cavity output analysis of ultra-weak absorption. 1998, Chem. Phys. Lett. 293, p.331–336.
- 15) K. Saito et al. Luminescent proteins for high-speed single-cell and whole-body imaging. 2012, Nat. Commun. 3, 1262 doi:10.1038/ncomms2248.
- 16) Katz, B. et al. Enhanced resolution and throughput of Fresnel incoherent correlation holography (FINCH) using dual diffractive lenses on a spatial light modulator (SLM). 2012, Opt. Express. 20 p.9109-9121.
- 17) Deisseroth K. Optogenetics. 2011, Nat. Methods. 8, p.26–29.

- 18) Planchon, Thomas A. et al. Rapid three-dimensional isotropic imaging of living cells using Bessel beam plane illumination. 2011, Nat. Methods, 8(5), p.417-423.
- 19) Liang Gao et al. Noninvasive Imaging beyond the Diffraction Limit of 3D Dynamics in Thickly Fluorescent Specimens. 2012, Cell, 151(6), p.1370-1385.
- 20) Mcleod, Euan et al. Toward giga-pixel nanoscopy on a chip: a computational wide-field look at the nano-scale without the use of lenses. 2013, Lab Chip, 13, p.2028-2035.
- 21) Vellekoop, I.M. et al. Exploiting disorder for perfect focusing. 2010, Nat. Photonics, 4(5), p.320-322.
- 22) Papadopoulos, Ioannis N. High-resolution, lensless endoscope based on digital scanning through a multimode optical fiber. Biomed. Opt. Express, 2013, 4(2), p.260-270
- 23) Youngwoon Choi et al. Scanner-Free and Wide-Field Endoscopic Imaging by Using a Single Multimode Optical Fiber. 2012, Phys. Rev. Lett, 109(20), 203901.
- 24) Mesolens Ltd., Mesolens
<http://www.mesolens.com/>
<http://uk.reuters.com/video/2013/08/07/mesolens-brings-3d-detail-to-microscopy?videoId=235390185&videoChannel=2603>
- 25) Hama, Hiroshi et al. Scale: a chemical approach for fluorescence imaging and reconstruction of transparent mouse brain. 2011, Nat Neurosci. 14(11), p.1481-1488.
- 26) Chung, Kwanghun et al. Structural and molecular interrogation of intact biological systems. 2013, Nature 497, p.332-337.
- 27) Susaki, Etsuo A. et al. Whole-Brain Imaging with Single-Cell Resolution Using Chemical Cocktails and Computational Analysis. 2014, Cell, 157(3), p.726-739.
- 28) OpenSPIM
<http://openspim.org/>
- 29) OPEN SPIN MICROSCOPY
<http://sites.google.com/site/openspinmicroscopy/>
- 30) quickpalm
<http://code.google.com/p/quickpalm/>
- 31) rapidSTORM
http://www.super-resolution.biozentrum.uni-wuerzburg.de/research_topics/rapidstorm
- 32) Systems Science of Biological Dynamics (SSBD) database
<http://ssbd.qbic.riken.jp>
- 33) figshare
<http://figshare.com/>
- 34) OMERO
<http://www.openmicroscopy.org/site/products/omero>

3.2.5.2 生体イメージング

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

生体における形態・機能・代謝等の生物学的プロセス、あるいは受容体などの特定の生体内分子などを、生きたまま非侵襲的に可視化し、基礎的なライフサイエンス、前臨床研究および医療において必要となる情報を提供することを目的とした研究開発領域である。可視化の手法として、MRI (磁気共鳴画像法)、PET (ポジトロン断層法)、SPECT (単一光子放射断層法)、蛍光・生物発光、X線 CT (コンピュータ断層法)、超音波、光音響が主に用いられる。イメージングに必要とされる計測装置 (ハードウェア) や撮像手法、分子プローブや造影剤などの試薬と標的化技術、画像解析ソフトウェア、病態を反映する動物モデル技術、治療評価法など広範囲の技術要素を総合的に確立することを旨とした研究開発が進められている。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

[背景と意義]

生体イメージングは、臨床における画像診断と表裏一体の関係であり、その多くが臨床に応用され、あるいは臨床での診断・検査法としての利用を指向している。同時に、マウスなどの小動物、あるいは小型霊長類や家畜類を対象としたライフサイエンスにおける基礎研究、あるいは臨床への移行を目指した前臨床研究のツールとしても重要な役割を演じている。

1990年代に計測技術や画像処理技術が飛躍的に発展する中で、生体イメージングは解剖学的な形態を反映する技術から機能・代謝情報の取得へと進化した。今世紀に入り、生体分子や遺伝子を標的とするバイオイメージング技術が培養細胞等の「生体外 (in vitro, ex vivo)」から、小動物やヒト等の「生体内 (in vivo)」へと応用される中で、分子イメージングというキーワードが登場し、生体イメージングの概念を生体内の分子・細胞の情報を可視化する方向へと拡張が進んだ。その過程において、特定の受容体など組織に集積する標的化プローブ、生体組織の pH や酵素などのバイオマーカーに反応して信号を変化させる反応性プローブ、長い血中半減期を持つ高分子・ナノ粒子プローブが登場した。ナノ粒子を基盤とするプローブは、治療と可視化を同時に実施するセラノスティック・プローブや複数のイメージング手法での同時評価が可能なマルチモーダル・イメージング・プローブなど多様な発展へと繋がった。

生体イメージングは前述のように臨床用診断装置の側面を持つため、産業化は迅速である。2011年の厚労省調査では、MRIは5,990台、PET(PET/CT)は466台、SPECTは1,360台、X線CTは12,943台が国内医療機関で稼動している¹⁾。

これらの臨床用診断装置において国産部品が国際的に多用される一方で、最先端技術が必要なハイグレード機器を中心に国内企業の占有率は低く、高額機器の大半が輸入に頼ることで医療経済の圧迫につながっている。今後、ナノ粒子が応用されたプローブ (造影剤) や治療剤が実用化される過程で生じると考えられるパラダイムシフトに対して、どこまで国産技術が実用化されるかが、医療経済的には重要な岐路になることが予想される。

[これまでの取組み]

MRIは静磁場中で水分子の水素原子核が特定周波数の電磁波に対して共鳴する現象を利用した生体イメージング法で、電離放射線の被ばくが無く高解像度での3D撮像を可能とし、マウスからヒトまで幅広い対象をカバーする。

MRIでは古くからナノ粒子が臨床応用されてきた。糖の一種であるカルボキシデキストランで被覆した平均粒径約60 nmの酸化鉄ナノ粒子が肝腫瘍造影剤として2002年に国内販売が開始された。現在では後発品に市場を譲ったものの、酸化鉄ナノ粒子は幹細胞標識による細胞追跡や標的化造影剤として基礎～前臨床研究に今も幅広く使用され、例えば一細胞追跡など解像度を生かした応用が進んでいる。MRIはPETと比較して、特定のプローブに対する感度が低い(PETはnM～pM、MRIでは μM の濃度が必要)が、空間分解能が高い(PETは数mm、MRIは50 μm 以下)という特性を持つ。酸化鉄ナノ粒子は撮像法によっては、実体積の数百倍もの拡張効果で信号を増強することで、感度の不足を補うことが出来る。

また、臨床で幅広く使用されるガドリニウム錯体造影剤を担持したナノ粒子(ナノミセル、PEG化リポソーム、量子ドット、 dendrimer、シリカナノ粒子、PLGAなど高分子ナノ粒子、フラーレン、カーボンナノチューブなど)は、白い高信号として観察できるため視認性が良く、また単一粒子に多数の造影剤を担持することで感度上昇に貢献する。加えて、造影剤と治療薬あるいは治療効果を持つ素材を搭載することで、「可視化しながら治療する」というイメージガイド治療あるいはセラノスティック造影剤と呼ばれる技術が、ここ5年で多数登場してきた。これらは、MRI装置の高感度化、さらなる高解像度化(マイクロ・イメージング)、定量化そして解析技術の向上によって、例えば、がん内部の微小環境の可視化(不均一性解析)など、従来不可能だった診断技術をもたらしつつある。

放射性同位体を体内に投与するPETおよびSPECTは核医学イメージングと総称され、空間分解能は低いものの、非常に高い感度(nM～pM)でのプローブの検出が可能で、また体内の薬剤分布を臓器毎に定量するなどの利用が容易である。PETでは短半減期核種の利用が多いため、放射性プローブの医療機関への配達に限界があり稼働台数は全国で500台程度と多くない。また、短半減期核種では、血中滞留性の長い高分子・ナノ粒子プローブの追跡に限界があるため、実用的には中半減期核種の利用が視野に入ると考えられる。前臨床研究としてはナノ粒子にPETあるいはSPECT核種を搭載した研究報告が多数あり、その定量性を生かし動態解析に用いられている。SPECTでは比較的長めの半減期核種が使用され、医療機関への配達も可能であることから1,360台の臨床装置が全国で稼働している。マウス～ヒトキメラ型抗CD20抗体をインジウムで標識したものが臨床認可されており、また前臨床研究では、標識抗体の動態追跡やナノ粒子型プローブへの応用が多く報告されている。臨床での空間分解能は限定されるが、前臨床用SPECTの解像度は高いため、今後、新規ナノ粒子開発における動態の定量評価法としての貢献が期待できる。

蛍光を用いた生体イメージングは、原理的には細胞や組織染色等で使用される蛍光顕微鏡と同じ手法であるが、生体内からの蛍光信号を検出するために、組織透過性の高い近赤外光に近い周波数帯が主に使用されている。蛍光による断層イメージングは、散乱

による解像度の低下などにより困難であったが、マウスで良好な断層像を得られる3Dイメージングが最近可能となりつつある。ヒトにおいては体表か内視鏡による消化管表面や術中などの利用に限定されるが、臨床での安全性が確認されているインドシアニン・グリーン (ICG) は生体を透過しやすい近赤外帯の蛍光波長を持つため、その応用研究が広がっている。近年、多様な蛍光プローブが開発され、試薬として提供される他、*in vivo* イメージング測定が簡便で装置が安価なこともあり、蛍光を用いた生体イメージングは基礎研究、前臨床研究に幅広く普及し、ナノ粒子を用いた生体イメージングとして最も多く研究に使用されている。また、*in vivo* 共焦点顕微鏡や多光子顕微鏡など光学系も発展し、やや侵襲性を伴うものの生体において高解像度かつリアルタイム観測が可能になりつつある。プローブ開発としては、生体のバイオマーカーに応答して蛍光強度を変化させる反応性プローブ (responsive または activatable probe) は、特異性の高い信号をもたらす、臨床応用への試みも始まっている。

[今後必要となる取組み]

ナノ粒子の技術を活用したより高機能・高精度なイメージング・プローブ (造影剤) の研究開発が必要である。特異性が高く、生体中の環境に高感度に応答するプローブ、治療薬と造影剤を同時に担持し、治療経過を迅速に可視化できるプローブなどの研究開発が、高機能化・高精度化の方向性となるであろう。

研究開発体制の面では、基礎研究から前臨床研究を経て臨床研究へと迅速に繋ぐ体制が必要である。基礎研究によって原理を発見した単一の研究者や組織が全工程を行うのではなく、各専門性を生かした広域連携による枠組構築が望まれる。生体イメージングに関連する技術は広範囲にわたり、単一機関や企業のみで全技術を保有することは難しく、オープンイノベーションの枠組なしには国際競争力が維持できなくなると考えられる。

一方、基礎研究の範囲を臨床応用可能なもののみで限定すると、研究の自由度・発展性が阻害され、中長期的なイノベーション創出において逆効果となる。基礎研究者は、その研究範囲の一部に臨床応用を視野に入れ、安全性・低毒性の向上、低価格化などを関心領域に入れるよう、インセンティブの付与を含めた連携枠組の構築が望まれる。その上で、基礎研究の幅広い裾野を維持しつつ、迅速に前臨床研究による有用性の確認や選別が実施され、製薬企業や病院等の連携を含めた臨床研究への移行を加速する事が求められる。

(3) 科学技術的・政策的課題

生体イメージング技術は全般的に、ハードウェアや計測法が成熟してきており、その進化速度がやや低下しつつある。情報通信機器と同様に、多くの装置に国産部品が採用される一方、製品パッケージとしては欧米企業が大半を占める。また新興国との技術差は縮小し、またこれまで投資が不十分だった技術分野 (例えば、ソフトウェア開発等) では欧米との間に生じた決定的な差がいつまでも縮小できない状況も見られる。これは臨床装置・前臨床装置に共通して見られる状況で、製品の最終的な評価を決定するソフトウェア開発の人員不足・投資不足により、パッケージとしての国産装置の価値が低下

している。

例えば、MRI の場合、これまでの直線的な発展、例えば高磁場化、高解像度化、高速化といった明確な技術課題に対する対応は容易に予測可能であったが、技術全体が成熟する中で今後、直線的でないパラダイムシフトがどのような形で生じるか予測が困難な状況になりつつある。このような状況において、ナノテクノロジーを活用した可視化あるいは治療技術は、生体イメージングの発展を牽引し大きなパラダイムシフトを期待し得るが、臨床での有用性・市場性・経済性を含めた展望は未だ具体的でない。最終的な製品イメージを共有し、関連技術を結集して、パッケージ化された技術を生み出す必要性があると考えられ、そのための枠組構築が急務である。

政策上、最も大きなボトルネックは異分野の連携体制の不備であり、オープンイノベーションを促すためのインセンティブ付与の枠組が未確立である点である。例えば、生体イメージングが関わる診断（計測・分析）分野に関してさえ、研究開発体制は各モダリティに分断され、それぞれの分野内のみで細部の改良が行われている。診断と治療の各部門が連携し、共通の問題を解決しようとする体制は、一部を除いてほとんど存在しない。基礎技術を中心とした各モダリティ内・単一ディシプリン内での高精度化や持続的進展の必要性は言うまでもないが、異なる計測・分析分野の連携、治療と診断部門の連携など、これまで交わることの無かった部門、とりわけ、それぞれが世界最先端の研究部門が交わることで、真に国際競争力を持つイノベーションが期待できる。例えば、ナノプローブと介入治療、ナノテクノロジーと分子イメージング、放射線治療など、既に双方の研究分野が単独で確立し運営されている複数分野（多くは所轄官庁も異なる）を、適切なインセンティブを与える事で連携を促すことが望まれる。複数組織における知財管理や製品化への企業連携を視野に入れるために、簡便にオープンイノベーションに参加出来る受け皿の構築に向けた検討も必要である。

(4) 注目動向

[新たな技術動向]

「セラノスティクス (Theranostics)」とは、治療学・治療法をあらわす「Therapeutics」と診断学・診断法「Diagnostics」を組み合わせた新しい言葉であり、治療と診断を一体化・複合化した新たな医療技術、開発コンセプトあるいは医学研究を示す。セラノスティクスの関連分野は多岐に渡るが、例えば、体外診断技術（血中バイオマーカー分析）、分子標的プローブや反応性プローブなどの各種分子イメージング技術、IVR (Interventional Radiology) を含むイメージガイド治療、コンパニオン診断と分子標的治療など、標的の分析を治療にリンクさせる最先端技術の多くが関連する。

セラノスティクスを技術的側面から見ると、例えば体外診断（分子・遺伝子）、高精度生体イメージングなどの計測技術、抗体・核酸医薬、ナノ薬剤送達技術 (DDS)、内視鏡手術や IVR、ピンポイント放射線治療、放射性同位体内用治療など、診断・治療双方の最先端技術の異分野連携による革新を生み出し得る。またその成果は、薬剤や放射線治療に対する耐性化・難治化のメカニズム解明、併用療法の根拠の付与、治療のベストミックスの確立など、多くの分野における医学研究の発展に貢献し、個別化医療の具体的な実施形態になる。また医療経済の観点からは、「薬剤投与後に効果を見ながら試行錯誤

する」という回り道を最小化し、ワンストップで診断から治療に移行する事で、これまでの医療プロセスの効率化に貢献し、何よりも「患者が医療に拘束されることで生じる経済的損失」の軽減が期待できる。また、治療診断一体機器、あるいはコンパニオン診断薬を含めた薬剤・計測複合機器といった新しい市場開拓も展望できる。

[注目すべきプロジェクト]

EUにおいて European Society of Pharmacogenomics and Theranostics (ヨーロッパ・ゲノム薬理セラノスティクス学会) が設立された。

2010年、D.O. Lapotko (Rice University) が、ナノバブルに関するセラノスティクス研究で米国 NIH より大型の研究プロジェクトグラントを獲得するなど、研究費のサポートが始まっている。

(5) キーワード

MRI、核磁気共鳴画像法、PET、ポジトロン断層法、SPECT、単一光子放射断層法、セラノスティクス、ナノ薬剤送達システム、ナノ DDS、バイオマーカー、オミクス、分子イメージング、イメージガイド治療、分子標的

(6) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	生体への応用が有望なナノミセル、ナノゲル、高分子ナノ粒子など優れたナノ・プラットフォームをもち、また炭素素材、量子ドットなど多くのナノ基盤技術を持つ。また、生体イメージングにおいても各モダリティにおいて国際的に優れた要素技術を持ち、基礎研究は国際的に高い水準にあると言える。
	応用研究・開発	○	↑	蛍光やMRIを中心に生体イメージングに応用した例は多く、独自性や水準は高いが、欧米と比較して取り組む大学・研究機関や人員が小規模であり、連携や総量として改善の必要性がある。
	産業化	△	→	治療を目的としたナノ粒子は臨床研究に入っているが、イメージングを含めた技術では、試薬レベルに留まり、臨床応用の道筋が未だ明確でない。
米国	基礎研究	◎	↑	多数の大学や研究機関で、ナノ粒子の高度な要素技術が開発され、併せて生体イメージングに応用する研究例も、質・量共に優れている。最近では、中核的な大学や研究機関だけでなく、地方大学へも裾野が拡大している。
	応用研究・開発	◎	↑	蛍光・MRI・核医学など全般に渡って、基礎研究の成果を前臨床研究に迅速に移行している。NIHから研究資金の供給が継続されており、また、一つの研究室に、世界中から複数分野の専門家を雇用し分業化する体制が確立していることが強みと考えられる。
	産業化	◎	↑	Caltech, UCLAがPETプローブ、ワシントン大学がMRIの標的造影剤、ノースカロライナ大学がCT造影剤、スタンフォード大学が炭素素材によるイメージング等が臨床治験を走らせており、活発である。試薬や機器メーカーも多数存在する。ベンチャー企業とそれを支えるリスクマネーが循環することで商品化までの速度が速く、NIHなどを中心としたサポート体制も大きい ²⁾ 。
欧州	基礎研究	◎	↑	ドイツを筆頭に、オランダ、英国、フランス、イタリアを中心にナノ粒子の高度な要素技術が開発され、併せて生体イメージングに応用する研究例も、質・量共に優れている。
	応用研究・開発	◎	↑	各国で得意分野に違いはあるが、EU全体として蛍光・MRI・核医学など全般に渡って、基礎研究の成果を前臨床研究に着実に移行させている。2007-2010年にEuropean Commissionの枠組で370億円をナノ医療関連研究に投下 ³⁾ 、標的化ナノ医薬・早期診断クラスターで25の研究計画を産学連携で運用している ^{4, 5)} 。
	産業化	○	↑	EUの枠組では「ナノ医療のためのEuropean Technology Platform」が存在し、技術を産業化へ繋ぐ役割を果たす。ドイツでは、バイエル社の酸化鉄微粒子の臨床応用を皮切りに、高分子MRI造影剤としてVasovistの商品化など臨床への道筋が明確である。試薬や機器メーカーも多数存在し、臨床ではドイツ・シーメンス社、前臨床ではブルカー社がイメージング機器業界を牽引する。
中国	基礎研究	○	↑	本国における独自技術の開発は多くないが、欧米や日本の基礎技術を確実にキャッチアップしている。また、欧米で職を得て活躍する研究者を含めると、基礎研究の水準は極めて高いと言える。
	応用研究・開発	○	↑	欧米や日本で報告された要素技術を使用して、多数の大学・研究機関から応用研究が報告されている。その独創性は高くはないが、研究報告数は多く、技術水準も向上しつつある。
	産業化	△	→	産業化に関して体系的な動きは目立たないが、臨床研究へのハードルが低いため、例えば、脊髄損傷患者に対するナノ粒子標識の幹細胞移植の臨床研究が米国と同時期に実施されるなど、時に迅速な動きを見せる。
韓国	基礎研究	◎	↑	高い水準を持ち、欧米や日本の基礎技術と遜色ないレベルにある。多様なナノ粒子の開発について活発であり、欧米からの帰国者を中心に活発な研究が展開されている。

応用研究・開発	○	↗	多数の応用研究が精力的に発表されている。基礎科学支援研究所 (KBSI) では海外の研究者を優遇してリクルートする体制を整備し多国籍体制での研究推進が行われている。またソウル近郊に多くの研究機関や大学、現代やサムソン等企業の大規模医療センターが集約化されているため、一定の連携体制も確立されている。
産業化	△	→	一部でベンチャー的な試薬開発などの動きが見られるが、臨床応用までは到達しておらず、産業化の総量としては限定的である。しかし、産業化への要素技術を保有しており、今後の施策によっては急発展する可能性がある。

(註 1) フェーズ

基礎研究フェーズ : 大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ : 研究・技術開発 (プロトタイプの開発含む) のレベル

産業化フェーズ : 量産技術・製品展開力のレベル

(註 2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○ : ある程度の活動・成果が見えている、
△ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、× : 特筆すべき活動・成果が見えていない

(註 3) トレンド

↗ : 上昇傾向、→ : 現状維持、↘ : 下降傾向

(7) 引用資料

- 1) 厚生労働省. 平成23年医療施設 (静態・動態) 調査, a0075, a0117
- 2) National Cancer Institute. NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer. Nanotechnology in Clinical Trials
<http://nano.cancer.gov/learn/now/clinical-trials.asp>
- 3) European Commission. RESEARCH & INNOVATION. Key Enabling Technologies. Nano in Healthcare.
http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/nano-in-healthcare_en.html
- 4) European Commission. Mapping Portal for Nanotechnology Research: FP6/7 Projects.
http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/ec-nanotechnology-research-mapping_en.pdf
- 5) European Commission. RESEARCH & INNOVATION. Key Enabling Technologies. Targeted Nano-Pharmaceuticals and Early Diagnostics cluster
http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/targeted-nano-pharmaceuticals_en.html