

### 3.2 ライフ・ヘルスケア応用

ライフ・ヘルスケア分野では、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おいても不可欠である。また、患者固有の遺伝的背景等に即して適正な規模で患者を層別化し、最適な医療を提供する層別化医療や、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。

こうしたライフ・ヘルスケア分野の課題解決に向けて、ナノテクノロジー・材料技術は重要な役割を担っている。生命現象の分子レベル解析に必要となるツールや、健康維持や病気の早期発見、診断、治療につながる材料・デバイスの開発が、ナノテクノロジー・材料技術を基盤に進められている。

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）、再生医療材料、ナノ薬物送達システム（DDS）、バイオ診断・計測デバイス、脳・神経計測、バイオイメーシングを取り上げる。

生体材料は生体組織や体液と接して利用される材料であり、医療の高度化・複雑化にともなって多様な機能を持つ材料が必要になっている。材料のハイブリッド化やナノ構造制御による高機能化が進められている。

再生医療材料は、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・促進する技術の研究開発が行われている。

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がキャリアとして利用される。生体との相互作用を考慮したキャリアの設計を通じて、患部に特異的な診断・治療技術の確立を目指している。

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生体由来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、複数ターゲットのマルチセンシング技術などの開発が進められている。

脳・神経計測は、脳機能の理解と疾病メカニズムの解明に必要な情報を得ることを目的に、脳活動と脳構造を測定する技術である。近年の電磁気学的・光学的計測法の進展に伴って、さまざまな階層、さまざまな時間・空間分解能における計測・解析が進んでいる。

バイオイメーシングは、生体組織や細胞の形態、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である。特に生体イメージングでは、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ている。

### 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

生体組織や体液に接して利用される材料の研究開発を目的とする研究領域である。他の一般的な工業材料と同様、金属材料、無機材料（セラミックス）、有機材料（高分子材料）に大別され、それぞれ独立した形で研究開発が進められてきたが、近年では医療の高度化・複雑化に伴って材料に多様な機能が求められるようになり、材料をハイブリッド化して高機能化する研究開発が盛んになっている。

#### (2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

医療用材料、中でも生きた生体組織と接して使用されるものが生体材料（バイオマテリアル）であり、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、体内に埋植されて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。最近では構造や機能を失った組織や臓器を代替する人工臓器や、ドラッグデリバリーシステム（DDS）、再生医療などの先進医療を実現するために用いられる材料の研究開発が進んでいる。

たとえば人工臓器としては、シリコンやアクリル系ポリマーによる眼内レンズ（コンタクトレンズ）、セグメント化ポリウレタンによる人工心臓、パイロライトカーボンによる人工心臓弁、ゴアテックス（延伸ポリテトラフルオロエチレン）やダクロン（ポロエチレンテレフタレート繊維）による動脈系人工血管、酢酸セルロース、ポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸メチルなどを用いたホローファイバーによる人工腎臓（人工透析）、ポリプロピレンを用いた多孔性ホローファイバーによる人工肺、透過性シリコンやアクリル酸系ポリマーなどによる人工硝子体、ポリエチレン、ステンレス、チタンによる人工関節、チタンやセラミックスによる人工歯根（インプラント）など、これまでに多様な材料が開発され、実用に供されている。高分子材料は軽く、柔軟で加工性に優れ、上記の人工臓器に見られる通り広範な用途に用いられている。強度、耐久性に優れる金属材料やセラミックスは主に骨や歯などに用いられる。

金属材料は強度と伸びのバランスに優れており、高い破壊靱性、すなわち、突発的な衝撃による物理的な破壊に対する力学的信頼性に秀でることから、人工関節、骨折固定材、ステント、歯科インプラント、矯正用ワイヤーなど、生体内において荷重の長期間かかる用途が前提とされ、かつ、高分子材料やセラミックス等による代替の難しいものがターゲットとなっている。もともと金属は人体にバルク体として存在せず、生体組織には異物と認識されるため、医療用金属材料開発の初期においては専ら「生体反応を妨害しないこと」が求められた。しかし、チタン材料や、さまざまな表面処理法の開発によって生体適合性が大幅に改善されたことで、現在では治療過程において望ましい生体反応を加速させる機能をもつ金属材料が期待されるようになってきている。高分子材料とハイブリッド化することで高機能化した材料の開発も進み、最近では人工股関節の摺動部となる金属製の骨頭部の表面に細胞膜を模擬した分子構造を有するポリマーを導入することで、関節部分の摩耗を減らし、ゆるみが起きにくい長寿命型の高機能性人工股関節が開発・製品化されている。

セラミックスを用いたバイオマテリアルは、主に骨や歯の代替材料として開発が進められてきた。特に、骨や歯の主成分であるヒドロキシアパタイトのセラミックスは、骨に対する組織親和性が際だって高く、人工骨として古くから研究開発され、実用化されてきて

いる。かつてはセラミックスの人工骨は埋植するとコラーゲン線維の膜で取り囲まれ、骨組織から隔離されてしまうため長期に安定した固定を維持することが困難とされていたが、1970 年に米国の Hench によって骨と強固な結合を作るガラスが発見され、その後ヒドロキシアパタイトの焼結体も骨と結合することが報告されたことにより、セラミックス製人工骨の研究開発が盛んになった。我が国でもヒドロキシアパタイトやリン酸三カルシウム、結晶化ガラスを用いて、骨と結合する人工材料の開発が進み実用化されている。ただし、セラミックスは骨組織よりもヤング率が高く脆性破壊を起こすことから、利用できる部位に制限があるため、高分子材料とハイブリッド化した材料の研究開発が進んでいる。たとえば骨と結合するセラミックスの粉末と高分子材料をハイブリッド化した材料による骨修復材料が開発されている。

高分子バイオマテリアルとしては合成高分子に加えて、生体由来の多糖やポリアミノ酸がこれまでも活用され、それらの化学修飾により様々な機能性バイオマテリアルが開発されてきた。近年、抗体、サイトカイン、核酸医薬などのバイオ医薬品（バイオリクス）の進展が著しく、従来の低分子医薬品とは異なる戦略でのデリバリーシステムや再生医療材料設計の必要性が生まれており、それと関連したバイオマテリアルの開発が進んでいる。タンパク質医薬品のハイブリッドに用いられてきたポリエチレングリコール（PEG）は、複数回の投与により免疫誘導が生じることが報告され、PEG に変わるハイブリッド材料（例えば、オキサゾリン誘導体など）の研究も行われている。

これまでバイオマテリアルの研究開発をリードしてきたのは米国、欧州および我が国であり、特に基礎研究の面においては、これらの国において技術的な差はほとんど認められなかった。しかし、応用研究から動物を用いた前臨床研究、ヒトを用いた臨床研究を経て実用化に至るまでのプロセスにおいては、我が国は当初より欧米諸国に大きく後れをとっており、この状況はここ数年でさらに悪化している。また、バイオマテリアル研究への中国の参入から今日までの発展は著しく、研究者人口の多さも追い風となり、論文掲載数ではアメリカに次いで世界第 2 位にまで成長している。論文掲載数に関する差は拡大する一方であり、我が国は基礎研究における優位性も失う危機に瀕している。

### (3) 注目動向

#### ・ Additive Manufacturing（積層造形法）

3D プリント法に代表される Additive Manufacturing が注目を集めている。特に金属材料では、鋳造、鍛造や削り出しといった従来の加工法では実現できなかった複雑な三次元構造の構築が可能になった。医療デバイス市場においては製品のサイズが比較的小型であること、高スループット化がそれほど求められないこと、製品の形状が患者によって異なる、いわゆるワンオフ製品の潜在的需要が高いこと、内部に入り組んだ孔のような、複雑なミクロの形状に起因する生体機能の獲得が可能であることなど様々な理由から、Additive Manufacturing は医療デバイスに革新をもたらす技術として期待されている。米国では 2013 年のオバマ大統領による一般教書演説でも言及があったように、早期から Additive Manufacturing の産業応用が関心を集めており、本技術の世界的イニシアチブ獲得を目的に、医療応用を含む複数のプロジェクトが NAMII（National Additive Manufacturing Innovation Institute、現 America Makes）により推進されてきた。我が国においても 2014 年度より経済産業省による「三次元造形技術を核と



したものづくり革命プログラム（次世代型産業用 3D プリンタ等技術開発）」が開始、2016 年に技術研究組合次世代 3D 造形技術総合開発機構（TRAFAM）が設立され、産業化の加速を図っている。また、細胞を望みの位置に配置することが可能なバイオペリンティングの研究も盛んになっており、日本では 2014 年度に開始した日本医療研究開発機構（AMED）の「立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発」プロジェクトにおいて、3D プリンタを用いた生体組織・臓器の製造技術の開発が進められている。

- 溶出イオンによる生理学的な活性の制御

セラミックスや金属材料からイオンとして溶出する微量必須元素は生体組織の再生を促進するなど、生理学的な活性に影響を及ぼすことが知られている。これまでに骨再生を促す元素であるケイ素を微量含む炭酸カルシウム（バテライト）をポリ乳酸と複合化し、綿状の骨充填材にした製品が実用化されている。このような、溶出イオンを生理学的な活性の制御に積極的に活用する研究が注目されており、セラミックスの組成と微細構造を精密に制御し、イオンの溶出速度を制御することで、材料の生理学的な活性を高める研究が盛んになっている。

- ナノ構造・界面の精密設計による組織再生

再生医療技術の発展に伴い、足場材料の生理学的活性を高めることによって、生体が元来もつ修復能を促進する研究が盛んになっている。セラミックスにおいては、表面構造や多孔構造の設計によって、本来であれば骨の形成が起こらない組織において骨形成（異所性骨化）の生じる現象（骨誘導）が注目を集めている。また、ナノ構造の精密設計と分子レベルの複合化によって、生体の組織再生能力を引き出すバイオマテリアルの開発が進められている。

また、細胞機能を制御する DDS 材料、再生医療材料の開発が進んでいる。特に、細胞の増殖、分化などに力学的な因子が重要であること、いわゆるメカノバイオロジー研究が進展し、再生医療材料開発の新たな視点として、マイクロパターン界面、トポロジカル界面、動的界面、粘弾性制御材料など様々な研究が展開されている。

#### (4) 科学技術的課題

生体環境に応答して機能を発現し、生体反応を制御する材料の開発には、金属、セラミックス、高分子、生体由来分子といった材料全てを対象にとらえ、分子・ナノレベルで高度に複合化した材料の研究開発が必要である。それにはナノバイオテクノロジーの発展が必須であり、分子レベルでの材料開発に加えて、材料として実用化できるマクロな形態まで短時間に構築する技術の開発が必要である。

生体埋め込み型人工臓器には長期耐久性・生体安全性が求められ、材料と生体の接触にともなう生体反応（免疫応答、炎症、血栓形成、バイオフィームなど）が重大な問題である。バイオフィームはインプラント材料の長期予後を悪化させる主要因であり、最終的には患者に大きな苦痛を伴うインプラントの除去や再置換手術を施さなければならない。また、抗血栓性材料は開発の歴史が古く、高分子系では優れた材料が開発されているが、抗血栓性発現の機構は依然として明らかになっていない。バイオ界面の設計と作用機序の解明に関する研究は、バイオマテリアルを設計する上で非常に重要である。

## （5）政策的課題

2015 年 4 月に AMED が発足し、その中で医療機器に関する技術シーズの創出や技術を実用化につなげる研究開発に力が注がれるようになった。AMED の医工連携事業化推進事業による医療機器開発支援ネットワークポータルサイト（MEDIC）も立ち上がり、様々な取り組みがおこなわれ、中小企業のものづくり技術を活かした医療機器の実用化加速が期待されている。一方で、AMED の発足以前は、バイオマテリアル研究は文部科学省、経済産業省、厚生労働省、国土交通省など多方面から比較的間口の広いファンディングが行われていたが、実用化研究の色彩が強い AMED の事業に一本化されたことで、多様性を失うことが危惧される。実際、AMED の発足後、基礎的なバイオマテリアル研究に対するファンディングは減少している。独創的、先駆的な材料の創出に繋がる基礎研究の充実は、我が国がバイオマテリアル分野で世界を牽引する上で重要である。

我が国ではこれまで高いレベルの基礎研究が行われていながら、その多くが実用化に結びつけられてこなかった。新規に開発された医療機器の承認審査を担う医薬品医療機器総合機構（PMDA）もこの問題を認識しており、増員による審査の迅速化や無料の事前面談の実施などの組織改革を進めているが、依然として一般の工業材料に比べて開発から製品化までが恐ろしく険しい道のりとなっている。加えて、我が国では基礎研究を行う研究者、医療現場で材料を使用する臨床家、製品製造を行う企業の 3 者による情報共有が十分ではなく、適切な共同研究体制を構築し難い状況にある。さらに、我が国の基礎研究者や臨床家は製品や技術の新規開発におけるコスト感覚や市場規模についての認識が不足する傾向にあり、実際に製品を販売する企業との間に溝が生じていることも、基礎研究が実用化に結びつかないことの要因といえる。

また、医療器具の価格が改定ごとに低下する傾向や、事故が起こった際のリスクが高いことが引き金となり、これまで 30 年にわたって国内企業はこの分野から撤退し続けている。そのために市場規模の大きな循環器系や眼科系の医療デバイスなどは海外輸入が多い。改良医療機器や後発医療機器も含め、国産の機器を開発してそれを輸出につなげるためには、産業界を長期にわたって支援すると共に、医療の利益／リスクのバランスを考慮しながら産業化を推進するための国策が必要である。大学や研究機関のシーズを発展、実用化していくための、医療系ベンチャーの育成も課題である。

## （6）キーワード

生体材料、バイオマテリアル、医療用材料、医療機器、生体適合性、人工臓器、人工骨、インプラント、ドラッグデリバリーシステム（DDS）、再生医療、Additive Manufacturing、3D プリンタ、ハイブリッド、生体活性材料、金属材料、セラミックス、高分子材料

## (7) 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    | ○  | →    | 材料と生体反応における基礎現象・原理の解明や、金属組織と機械的諸特性との解析、医用セラミックスや複合材料などの基盤技術研究について高い水準を維持しているが、近年、論文数で欧米、中国に水をあけられている。                                                                                    |
|      | 応用研究・開発 | ○  | ↘    | いくつかの高分子関係の特定技術は企業との協力のもと精力的に応用研究が展開され、ここ 10 年間で実用化されたバイオマテリアルも見られる。また、整形外科材料、歯科材料に関して、世界を先導する技術の実用化が進められている。しかし、万が一事故が起こった際のリスクを嫌って、企業の新規参入や事業の拡張は進んでいない。ここ数年で目立った新規医療機器の製品化についても報告がない。 |
| 米国   | 基礎研究    | ○  | →    | 産学が効率的に連携することで、市場規模が大きく経済性の高い新規デバイスに直結する基礎研究に積極的に取り組んでいる。バイオテクノロジー、組織工学に立脚した再生医療、ドラッグデリバリーなどへの応用展開を視野に入れた研究が多い。近年では幹細胞研究などの基礎的研究を指向する傾向もあるが、応用研究とのバランスがうまく保たれている。                        |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | →    | 産学が連携することで、基礎研究からシームレスに応用研究・開発に結びつけられている。開発側と医療現場との交流が有効に行われており、実用化に向けた道筋がしっかりしている。3D プリンタの医療応用が国家プロジェクトとなっている。                                                                          |
| 欧州   | 基礎研究    | ◎  | →    | 材料の基礎物性評価や生体適合性材料としての機能評価など、 <i>in vitro</i> 系において基礎的な知見を着実に積み上げる手法で、学問的に高いレベルを保っている。研究者と臨床家間の交流や情報交換が積極的に進められており、ニーズに即した研究開発が進められている。                                                   |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | →    | 動物実験の敷居が比較的低く、臨床試験の受け入れも活発に行われ、優れた新規材料の製品展開が早い。これを活用して、欧州で臨床試験を行う日本企業もある。ドイツやイタリアを中心に、 <b>Additive Manufacturing</b> 生産拠点の設置が進められており産業化に積極的に取り組んでいる。                                     |
| 中国   | 基礎研究    | ○  | ↑    | 独創的な研究はまだ少なく、欧米や日本に追従する研究が目立つが、バイオマテリアル全体にわたって論文や国際会議などにおける研究報告の増加が顕著である。特に DDS、再生医療材料に関する研究者人口が急速に増加している。独自の論文誌の新規創設や国際学会の開催に国家レベルで取り組んでいる。                                             |
|      | 応用研究・開発 | ○  | ↑    | 特定の大学や研究機関に対して国から集中的に研究資金が投入され、応用研究、実用化に向けた研究展開が迅速に行われている。大きな市場を自国内に有するという大きな強みがある。                                                                                                      |
| 韓国   | 基礎研究    | ○  | →    | 研究者人口は多いとはいえないものの、3 次元組織工学用材料や DDS 材料に関する基礎研究が盛んである。欧米の後追い研究が多く見られるが、論文数の増加は顕著であり、長期的には発展することが見込まれる。                                                                                     |
|      | 応用研究・開発 | ○  | →    | 再生医療製品の開発に力を入れており、ベンチャー起業も盛んである。欧米の大学や企業との連携による新規製品の開発も進められている。また、審美性への需要が高く、歯科インプラントは独自の発展を遂げており、国内メーカーによる高いシェアを維持している。                                                                 |

(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

(註 2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註 3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) Tadashi Kokubo, ed., *Bioceramics and their clinical applications* (Woodhead Publishing Ltd., 2008).
- 2) Larry L. Hench, ed., *An introduction to bioceramics* (Second edition, Imperial College Press, 2013).
- 3) The White House, “President Barack Obama's State of the Union Address -- As

Prepared for Delivery”,

<https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2013/02/12/president-barack-obamas-state-union-address-prepared-delivery> (2017年3月1日アクセス)

- 4) Hoppe A, Güldal NS, Boccaccini AR, “A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics”, *BIOMATERIALS* 32, (2011): 2757.
- 5) Barradas, Ana M. C. et al., “Osteoinductive biomaterials: current knowledge of properties, experimental models and biological mechanisms”, *Eur Cell Mater.* 21 (2011): 407.
- 6) 田畑泰彦 著、塙隆夫 著、岡野光夫 監修『バイオマテリアル その基礎と先端研究への展開』（東京化学同人、2016）.
- 7) みずほ情報総研, “日本の医療機器産業が世界市場で勝ち抜くためには”, [https://www.mizuho-ir.co.jp/publication/report/2014/mhir08\\_iryoku02\\_01.html](https://www.mizuho-ir.co.jp/publication/report/2014/mhir08_iryoku02_01.html) (2017年3月1日アクセス)
- 8) 日本貿易振興機構（JETRO）, “米国医療機器産業と産業集積地域の動向”, [https://www.jetro.go.jp/ext\\_images/\\_Reports/02/67614b329070ce46/report\\_NY201503.pdf](https://www.jetro.go.jp/ext_images/_Reports/02/67614b329070ce46/report_NY201503.pdf) (2017年3月1日アクセス)
- 9) 日本医療研究開発機構委託 医工連携事業化推進事業 医療機器開発支援ネットワークポータルサイト（MEDIC）, <http://www.med-device.jp/html/state/summary.html> (2017年3月1日アクセス)



### 3.2.2 再生医療材料

#### (1) 研究開発領域の簡潔な説明

疾病や負傷により失われた生体組織・臓器の再生を誘導する技術の確立および材料の創出を目的とした研究開発領域である。細胞の接着と増殖を促進し、幹細胞の分化を高効率で誘導する足場材料の開発や、移植可能な組織・臓器の生体外での構築、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。再構築した組織・臓器は薬効・毒性試験への応用の可能性を有し、創薬研究など幅広い展開が期待される。

#### (2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

組織・臓器の再生には、細胞、足場材料、および細胞成長因子という3つの要素が重要と考えられている。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で、生体内、および生体外で組織・臓器を修復、再生させる。足場材料は細胞の接着、増殖、分化、細胞外マトリックス（ECM；Extracellular Matrix）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を提供するものである。細胞が種、足場材料は畑、細胞成長因子が肥料という関係で説明されることが多い。

生体内の組織・臓器は細胞とECMで構築されている。ECMは、細胞周囲に存在し、コラーゲンなどのタンパク質、ヒアルロン酸などのグリコサミノグリカン、フィブロネクチンなどの糖タンパク質を主な成分としている。細胞は、このECM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。生体組織が損傷を受けると、細胞とECMが失われる。そこで、損傷部位に足場材料もしくは細胞と足場材料の複合体を移植すると、足場材料は、細胞が増殖または分化する足場を提供し、再生組織の形状を維持しながら組織の再生を誘導する。組成や構造、表面の化学的性質を制御し、ECMの機能を模倣した足場材料を開発することは、再生医療の実用化に最も重要な課題の一つである。

足場材料のように細胞の周辺環境を作ることによって組織の再生を促す材料が再生医療材料である。再生医療材料に要求される性質としては、細胞接着、増殖、ECM産生の促進や、細胞の分化制御、生体親和性、高い強度や多孔性などがある。また、血液と接触する材料には、血漿タンパク質や血球の付着を抑制する血液適合性が求められる。さらに、骨組織など力学負荷の高い組織以外では、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、ポリ乳酸やポリグリコール酸、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、リン酸カルシウムや炭酸カルシウムなどの無機化合物、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となっている。例えば、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が研究開発されている。また、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DDS（drug delivery system）化して導入した足場材料の開発も研究されている。さらに、温度変化、力学的刺激、電気的刺激、再生環境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。

足場材料の作製法も近年多様化している。足場材料には細胞が侵入して増殖するための空孔が必要であり、空孔の作製技術としては、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、エレクトロスピニング法、3D プリント法などがある。これらを単独ではなく複数組み合わせる利用することにより、新しい構造や機能をもつ足場材料の創出が試みられている。特に、3D プリント法は世界で急速に発展し、米国をはじめ欧州、中国、韓国では多くの研究費が投入され、産学連携が進み、基礎研究と実用化が同時に加速されている。

生体組織から細胞成分のみを取り除いて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ことから、組織再生に高い促進効果が期待できる。また、臓器全体をそのまま脱細胞化した材料の研究も盛んに行われている。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、かつ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。

生体外での組織・臓器の構築は、トップダウン型とボトムアップ型に大別される。トップダウン型では、上述のような足場材料に細胞を播種して作製される。センチメートルレベルの足場材料を用いることで大きなサイズの組織体も構築できるが、サイズが大きくなればなるほど内部への細胞の均一な分布が困難となる。また、複数種類の細胞を用いる場合、内部への各細胞の配置制御が難しい。解決方法として、3D プリントを用いた積層造形法が研究されている。

ボトムアップ型では、細胞を1層ずつ積層する細胞シート法や細胞積層法、細胞ファイバー法などと、マトリゲルやコラーゲンゲル内部で胚性幹細胞（ES 細胞）や人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を分化誘導して臓器の芽となる器官原基を作製するオルガノイド法が研究されている。細胞シート法は、感熱応答性高分子をグラフトした培養皿を用いてシート状の細胞を回収し、移植する手法であり、既に臨床応用が進められている。細胞積層法は、細胞表面に ECM のナノ薄膜を形成することで接着足場を細胞表面に形成し、細胞を積層する手法であり、10 層～20 層の細胞積層体を構築できる。両手法は細胞層を1層ずつ制御できるメリットがあるが、厚くするためには何層も重ねる必要があり、どこまで厚い組織体が構築できるか検討が進められている。細胞ファイバー法では、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なるファイバーを作製し、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である。オルガノイド法は、人工的に作製が困難な複雑な組織構造を作製できるが、使用するマトリゲルは動物由来成分であることや、得られる組織構造の安定性や再現性などが課題である。

### (3) 注目動向

#### ・メカノバイオロジー

足場材料に関して、材料の物理的な刺激が細胞の接着や遊走、分化誘導に影響するメカノバイオロジーが注目されている。細胞は材料表面の硬さ・軟らかさ（弾性）を認識し、接着には硬い表面を望むことは古くから知られていたが、2006 年に材料表面の弾性が幹細胞の分化誘導に影響することが報告された。生体組織は、硬組織である骨はおよそ 100kPa、筋肉は 10kPa、軟組織である脳は 1kPa 程度であるが、間葉系幹細胞を硬い表面で培養すると骨芽細胞へ、軟らかい表面で培養すると筋芽細胞、さらに軟らかい表面では神経細胞へ分化した。その後の研究で、細胞には物理刺激を認識するメカノセン

サがあることが発見され、足場材料を設計する上で重要な要因として見出された。メカノバイオロジーは国内・外共に注目を集めている分野であり、我が国では日本医療研究開発機構（AMED）が「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」プロジェクトを平成 27 年に開始している。

- 灌流可能な組織・臓器の構築

これまでのトップダウンおよびボトムアップの生体外での組織・臓器の構築技術の開発により、様々な三次元組織体を構築できるようになってきた。しかし、サイズの大きな組織体を構築するためには、内部細胞の壊死を防ぐために毛細血管網を構築し、酸素と栄養を十分に供給する必要がある。生体内は、およそ 100 ~ 200  $\mu\text{m}$  に 1 本の割合で毛細血管が存在し、周辺細胞に栄養と酸素を供給している。そこで、同様の密度で毛細血管網を有する三次元組織体を構築することができれば、内部細胞の壊死を防ぎ、サイズの大きい組織体の構築が可能になると期待される。これまで、マトリゲル内で血管内皮細胞を培養することでネットワークが形成されることが報告されている。また、細胞シート法や細胞積層法に血管内皮細胞を導入することで毛細血管様のネットワークを有する組織体の構築が報告されている。

ただし、毛細血管網を有するだけでは、組織体内部に血液や培地を循環させることはできない。生体の血管と同様に、動脈—毛細血管—静脈という一連の血管構造を作製し、血液や培地を循環できる灌流培養システムを構築することが必要である。最近、マイクロ流路を用いた灌流培養システムや、動物の血管床に接続させて灌流する方法が報告されている。関連する国内プロジェクトとして、平成 26 年度に発足した AMED の「立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発」プロジェクトがある。

- Organs on a chip

化合物や薬物の薬効・毒性・体内動態を 1 つのチップ上で評価するシステムが研究されている。2010 年に肺上皮細胞と血管内皮細胞を組み込んだチップが報告され、その後も腸管上皮細胞チップや腎臓チップなどが研究されている。現状は、一種類の細胞を培養したチップの報告が多いが、将来的には、マイクロ流路に胃や腸、血管、肝臓、肺、腎臓などの細胞を組み込み、それらを流路で接続することで、経口投与された薬剤が体内で分解・吸収・代謝される一連の薬物動態を簡便かつ迅速に評価することが期待されている。また、現状は、単層の細胞によるチップが主流であるが、将来的には生体の組織・臓器と同様に三次元の組織体を組み込んだチップの開発が求められる。

米国では、国防高等研究計画局（DARPA）と国立衛生研究所（NIH）による「Organs on a chip」プロジェクトが進行している。EU では、第 7 次フレームワークプログラム（FP7）にて「The Body-on-a-chip」プロジェクトが開始されている。国内では類似のプロジェクトはまだ設立されておらず、国際社会に対抗するためには早急の対応が求められる。

- バイオフィアブリケーション・3D プリント法

バイオフィアブリケーションは、2010 年に学会が設立され、2016 年に定義が定められた新しい分野である。生体プロセスを利用した材料作製技術や、生体にヒントを得た新

しい材料作製技術の開発により、主に、生体外での組織・臓器の構築を目的としている。細胞を直接用いて組織体を構築する手法と、あらかじめ組織のブロックを作製し、これらを組み合わせて組織体を構築する手法に大別される。特に 3D プリント法の出現により研究者人口が急増している。

バイオフィabricationの主要な技術である 3D プリント法は、液体あるいは粉末の原料をインクジェットのようにノズルで吹き付けて固化させる造形法である。足場材料を 3D プリンターで作製した後に細胞を播種する方法に加えて、細胞と原材料と一緒にプリントする方法も盛んに研究されている。原材料、細胞および生理活性物質を望みの位置に配置することが可能であり、生体組織とよく似た構造を構築できる。細胞のプリントにはバイオインクが必要であり、バイオインクにはコラーゲン、フィブリン、ゼラチン、ヒアルロン酸、アルギン酸、キトサン、ポリエチレングリコールなどが用いられているが、細胞の活性および機能に悪影響を及ぼさないバイオインクを慎重に選択する必要がある。また、3D プリント法で構築した構造体に、経時的な変形や応答を引き起こす 4D プリント法の概念も提唱されている。構築された構造体の外部刺激による形状変化や、細胞の分化、細胞の組織化およびバイオインク組成の経時変化を制御する方法が開発されている。なお、3D プリント法に使える原料の種類は限られているため、今後、新たな材料の開発が必要となっている。また、構築された構造体の力学的な強度やプリント速度、高細胞濃度でのプリント方法などが課題である。

- ・国際的なファンディング動向

米国ではウィティカー財団の支援もあり、全米で 50 ものバイオメディカルエンジニアリング（生体医工学）の学部が設置され、組織工学・再生医療はその主たる研究対象となっている。NSF、NIH、DARPA それぞれが再生医療研究に大型の予算をつけている他、州、患者団体、企業、民間の寄付からも高額な助成金が投入されている。欧州でも EU、各 EU 加盟国が大型予算を再生研究につけている他、製薬企業が特定の研究機関を支援している。また、患者団体、民間からの寄付、助成が公的機関からの助成とほぼ同額となっている。最近ではファイザーや GSK、GE といった医薬品、医療機器の超巨大企業も再生医療研究に参入しており、自社開発の他、ハーバード大などの研究機関、ベンチャー企業に高額な投資を行っている。中国、韓国他、アジア諸国でも再生医療研究は盛んであり、巨額の研究費が投入されている。

- ・日本のファンディング・政策動向

わが国では、平成 25 年 4 月 26 日に、「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」が議員立法として成立し、同年 5 月 10 日に公布・施行され、再生医療の推進と周辺領域の産業化促進を図っている。たとえば文部科学省、厚生労働省、経済産業省の三省連携による再生医療実現化ハイウェイプログラム、再生医療実現拠点ネットワークプログラムや JST の ERATO、CREST、NEDO の再生医療の産業化に向けたプログラムなどが開始している。また、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」（現在はAMEDで実施）を平成26年度に開始、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。これにより、産業界、アカデミアにおける再生医療研究の推進および再生医療製品開発の促進が図られている。また、厚生労働省が再生医療の実用化を促進するために制定した「条件及び期限付き承認」という早期承認制度が適用になった初めての製品として、心不全治療用の骨格筋芽細胞シートが2016年に発売されている。

#### （4）科学技術的課題

生体組織・臓器は、それぞれがまったく異なる構造、細胞成分、ECM成分で構成されており、統一的な作製方法はまだ確立されていない。また、移植治療の場合、疾患の程度によって要求される組織体の精巧さが異なる。例えば、軽度の疾患・損傷であれば、既存の細胞シートや組織体であっても、移植後の再生誘導を誘起し、十分な治療効果が得られる場合もある。重度の疾患では、治療が必要な部位も大きくなるため、臓器移植に近いイメージで疾患臓器の大部分を構築した組織体で置換しなければ、十分な治療効果は見込めない。つまり、臓器を完全に再現することは必ずしも必要ではないが、疾患の程度に応じて、サイズや組織構造を変えて作製する技術の開発が求められる。どの組織・臓器において、どの程度の疾患・損傷程度の場合、どのような組織構造が求められるのか、統一的な見解を示すことは難しい。

一方、生体外で構築した組織体を薬剤の薬効や毒性評価に応用する場合、生体内での成熟化を活用することができないため、より精密な構造の作製が求められる。しかし、目的が明確であるため、必要な構造と機能を再現した組織体を構築できれば、その用途に限って使用することが可能である。例えば、薬物の代謝活性と分解物の評価が目的であれば、それに関係する組織構造を再現すればよい。目的を明確化することで、必要な組織構造とそれに必要な細胞成分、ECM成分、材料がおのずと設定される。とはいえ、現状の技術で構築できる組織構造は限られているため、基本技術のさらなる開発が重要である。

材料や組織の構築技術が不足しているだけでなく、生体側の情報も十分とはいえない。組織・臓器における各細胞やECM成分の分布、各細胞の個数、各ECMの重量や構造、組織の微小環境におけるECMの弾性や粘度など、個々の論文で明らかにされている情報もあるが、解析手法や評価方法、動物種などが異なるため、まとまったデータとしては蓄積されておらず、材料の研究開発に活用することが難しい。現状は、個々の研究者がそれぞれの視点で目的を定め、それぞれの独自技術（シーズ）を用いて材料開発に取り組む場合が多く、必ずしもニーズと合致していない場合も多い。シーズ指向ではなく、ニーズ指向で研究開発を進めることが重要である。ニーズを明確化し、必要な情報（サイズ、形状、細胞成分、ECM成分、細胞数、ECM量など）を明らかにすることで、目的とする組織体が構築できると期待される。基盤となる基本技術（iPS細胞技術、細胞集合化技術、ECMとの複合化技術、合成・天然成分を用いた足場材料、血管構築技術、オルガノイド技術など）を磨き、ニーズに合わせて必要な基本技術を集約することで、国際競争力の高い再生医療技術の創出が期待される。



さらに、構築された組織体の薬効・毒性試験への応用の観点では、品質を管理する新規技術の開発が必要不可欠である。大量の候補薬剤の試験を効率よく行うためには、ハイスループットでスクリーニングする必要がある。そのため、既存の96マイクロウェルプレートや384マイクロウェルプレートに、同じ品質の組織体を作製することが必要であるが、用いる細胞の種類やロット間でバラツキがでることが予想される。さらに、産業化を行う場合、非侵襲検査で品質を保証する検査技術の開発が重要となる。現在の細胞試験法は、細胞の核や膜タンパク質を染色して行う手法が多く、検査後の細胞は製品として使用することができない。そのため、同プロセスで生産した別のサンプルが検査に用いられているが、本来であれば、非侵襲検査でその製品を直接検査し、品質を保証することが望ましい。従って、厚みのある組織体の内部細胞の生存や活動を非染色でいかに評価できるかが鍵となる。最近、眼科領域で用いられる光干渉断層計(OCT)を応用する研究が報告されている。光の干渉性を利用して試料内部の構造を高分解能・高速で撮影する技術である。非侵襲評価法として期待されているが、現状では、細胞の生存を判断することは難しい。更なる技術開発が求められる。

#### (5) 政策的課題

ニーズベースの再生医療技術の創出を実現するために最も効果的なのは、異分野融合による長期プロジェクトの設立であろう。生体側の情報を得るためには、病理や解剖を専門とする医師や生理学の研究者が必要である。また、細胞を調製するiPS細胞研究者、ECMの解析と作製のためのタンパク質研究者、細胞集合化や足場材料技術を専門とする高分子化学研究者、血管構築を専門とする分子生物学研究者、血管の流れ制御に関する生物工学者研究者、移植に携わる臨床医などの参画が必要である。

一方、薬効・毒性試験など創薬分野への応用の場合、ユーザーである製薬企業がプロジェクトに参画して具体的なニーズを提示できれば、より目的が明確化できると期待される。全てのニーズを満足できる組織体の構築は困難であるため、一つ一つ目的に即した組織体を作製する必要がある。その際に、製薬企業の意見を直接反映させることで、効率良く、実際の用途に適した組織体の構築が期待できる。また、組織体の構築から品質管理、さらにその先の国際標準化までの一連の取り組みが課題である。EUや米国、日本の製薬企業が動物実験の削減を推奨している昨今、組織体のハイスループットスクリーニングシステムを国際標準化することができれば、新たな産業となることが期待される。また、化粧品分野において、EUでは動物実験を行った化粧品の販売が禁止され、日本でも化粧品企業は自主規制を行っている。ヒト組織体ハイスループットスクリーニングシステムは、化粧品分野の課題も解決する可能性を有している。現在市販されているヒト皮膚モデルは、「表皮層のみ」、「表皮層+真皮層」の2種類であり、付属器としては色素細胞(メラノサイト)を導入した皮膚モデルも市販されているが、経済協力開発機構(OECD)の国際標準として認められているのは、「*In vitro* 皮膚腐食性:ヒト皮膚モデル試験(OECD TG431)」と「*In vitro* 皮膚刺激性:再生ヒト表皮試験法(OECD TG439)」のみである。血管網やリンパ管網、免疫細胞などの機能性を導入したヒト皮膚モデルの構築は未だ困難であるため、アレルギー試験などの微小応答を評価することができず、早急の解決が求められている。アレルギー試験などに対応した機能性のヒト皮膚スクリーニングシステムを開発できれば、国際競争力の高い産業となる。

## (6) キーワード

足場材料、多孔質材料、生体材料、生体吸収性高分子、合成高分子、天然高分子、細胞外マトリックス（ECM）、脱細胞マトリックス、再生医療、組織工学、組織体、オルガノイド、血管網、organs on a chip、バイオフィabrication、3D プリント法、皮膚モデル、動物代替

## (7) 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    | ◎  | ↑    | 有機材料や無機材料、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が、新規材料への挑戦が少ない傾向にある。優れた三次元加工技術があるにもかかわらず、それを十分に活用できていない。一方、生体外での組織構築に関する研究は上昇傾向にあり、特に毛細血管を有する組織体の構築は世界のトップクラスである。また、オルガノイド研究も世界のトップである。 |
|      | 応用研究・開発 | ○  | ↑    | 再生医療用足場材料の臨床研究が進んでおり、AMED の再生医療プロジェクトが進行している。再生医療関連法案が施行され、また、一部の再生医療製品が保険適用となった。足場材料の研究開発を実施している企業は少ないが、法整備が進んでいることで、応用研究が加速し始めた。三次元造形分野ですぐれた技術をもつ企業の多いことから、積極的な参画が期待される。               |
| 米国   | 基礎研究    | ◎  | →    | 再生医療材料の基礎研究で世界をリードしている。足場材料や組織体構築の研究も多い。傾向としては、生体外での組織構築に関する研究が上昇傾向である。常に新しい材料に挑戦、新しい概念を導入している。                                                                                          |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | →    | DARPA や国立科学財団（NSF）が大型予算をつけている。大学発ベンチャーは数多く存在し、設立しやすい制度や体制が整備されている。アメリカ食品医薬品局（FDA）の審査も迅速で、製品開発の段階から FDA と相談しながら進めることができるため、実用化までの期間は比較的短い。応用開発しやすい環境が整っている。                               |
| 欧州   | 基礎研究    | ◎  | →    | 再生医療材料の研究開発を行う大規模プロジェクトが多く設立され、基礎から応用までの研究開発が進められている。再生医療材料の研究開発に従事する研究者数は多くはないが、EU 各国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環境が整備され、応用研究も率先して進めている。FP7 から一貫して再生医療関連の大型プロジェクトが実施されている。大学と企業の連携が良く、中小企業に対して治験相談費用を大幅にディスカウントする SME 制度がある他、EU による先端医療技術開発への支援があり、産業化を目指した技術開発が盛んである。                      |
| 中国   | 基礎研究    | ○  | ↑    | 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。再生医療材料に従事する研究者は急激に増え続けている。米国でポストドクを終えた若手研究者がラボを立ち上げることが増加している。また、米国のトップで活躍する中国系教授が中国でもラボを持つ場合も多い。一部で世界トップレベルの研究が進められているが、全体として見た時には未だ玉石混交な状態である。        |
|      | 応用研究・開発 | ○  | ↑    | 応用研究志向の研究開発が大部分であり、応用研究を基礎研究の段階から取り込むように努力している。近年、臨床研究の実績が増えている。上海などに海外からの企業誘致を積極的に行っている。                                                                                                |
| 韓国   | 基礎研究    | ○  | ↑    | 高分子とセラミックスの再生医療材料に関する基礎研究が増えている。米国でポストドクを終えた若手研究者がラボを立ち上げるケースが増えている。最近では、実用化志向の基礎研究も多くなってきた。                                                                                             |
|      | 応用研究・開発 | ○  | ↑    | 大学発ベンチャーも増えており、応用研究が推進されている。再生医療製品の品目数も多いが、国内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

## (註 2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

## (註 3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) 田畑泰彦「先端医療を支えるコントロールドリリリース技術」『Drug Delivery System』Vol. 31 No. 3 (2016) : 219.
- 2) Hoogenkamp HR et al., “Scaffolds for whole organ tissue engineering: Construction and in vitro evaluation of a seamless, spherical and hollow collagen bladder construct with appendices” *Acta Biomater.* 43, (2016): 112.
- 3) Du C et al., “Functional Kidney Bioengineering with Pluripotent Stem-Cell-Derived Renal Progenitor Cells and Decellularized Kidney Scaffolds”, *Adv Healthc Mater.* 5, (2016): 2080.
- 4) Kitahara H et al., “Heterotopic transplantation of a decellularized and recellularized whole porcine heart”, *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 22, (2016): 571.
- 5) T. Shimizu et al., “Fabrication of pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional cell sheet manipulation technique and temperature-responsive cell culture surfaces”, *Circ. Res.* 90, (2002): e40.
- 6) M. Matsusaki et al., “Fabrication of cellular multilayers with nanometer-sized extracellular matrix films”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46, (2007): 4689.
- 7) A. Nishiguchi et al., “Rapid construction of three-dimensional multilayered tissues with endothelial tube networks by the cell-accumulation technique”, *Adv. Mater.* 23, (2011): 3506.
- 8) H. Onoe et al., “Metre-long cell-laden microfibres exhibit tissue morphologies and functions”, *Nat. Mater.* 12, (2013): 584.
- 9) A. J. Engler et al., “Matrix elasticity directs stem cell lineage specification”, *Cell* 126, (2006): 677.
- 10) 日本医療研究開発機構, “メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出”, [http://www.amed.go.jp/program/list/01/07/023\\_08.html](http://www.amed.go.jp/program/list/01/07/023_08.html) (2017 年 3 月 1 日アクセス)
- 11) R. Auerbach et al., “Angiogenesis assays: a critical overview”, *Clinical Chem.* 49, (2003): 32.
- 12) Y. Zheng et al., “In vitro microvessels for the study of angiogenesis and thrombosis”, *PNAS* 109, (2012): 9342.
- 13) H. Sekine et al., “In vitro fabrication of functional three-dimensional tissues with perfusable blood vessels”, *Nat. Commun.* 4, (2013): 1399.
- 14) International Society for Biofabrication, <http://biofabricationsociety.org/> (2017 年 3 月 1 日アクセス)
- 15) Jürgen Groll et al., “Biofabrication: reappraising the definition of an evolving field”, *Biofabrication* 8, (2016): 013001.
- 16) Scott A I et al., “Bioprinting and Differentiation of Stem Cells”, *Molecules* 21, (2016): 1188.
- 17) Gao B et al., “4D bioprinting for biomedical applications”, *Trends Biotechnol* 34, (2016): 746.



- 18) Ma H H et al., “3D printing of biomaterials with mussel-inspired nanostructures for tumor therapy and tissue regeneration”, *Biomaterials* 111, (2016): 138.
- 19) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4,  
[http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects\\_20745788](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788) (2017 年 3 月 1 日アクセス)
- 20) 田畑泰彦 編『細胞の 3 次元組織化 - その最先端技術と材料技術 再生医療とその支援分野』（メディカルドゥ、2014）
- 21) 林直樹、三治信一郎「自動培養装置の世界動向からみた産業化のための一考察」『日本再生医療学会雑誌』Vol.14 No.3 (2015).
- 22) 河本宏、一瀬大志「免疫学の視点で再生治療を眺めてみる」『日本再生医療学会雑誌』Vol.14 No.4 (2015).
- 23) 早川堯夫「適切な科学的規制による再生医療実用化促進」『日本再生医療学会雑誌』Vol.15 No.1. (2016).
- 24) 田畑泰彦 著、埴隆夫 著、岡野光夫 監修『バイオマテリアル その基礎と先端研究への展開』（東京化学同人、2016）.

### 3.2.3 ナノ薬物送達システム（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によって、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研究開発動向

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、最も優れた治療効果を得ることを目的とする医薬品開発における基盤技術の一つである。開発当初はカプセルに入った薬物の放出速度の制御や、難吸収性の薬物の吸収性を向上させる研究が行われた。1980 年代からは、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やナノ構造体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。

ナノ DDS は、薬物や生理活性物質の体内動態を制御し、患部に選択的に薬物を送り届けることによって、副作用を軽減し治療効果を向上させることを目的としている。キャリアとなるナノ粒子は、サイズ・分子量、表面の疎水・親水性、電荷などの物理化学的な特性と、患部に能動的に到達させるための標的指向性などの観点から設計・評価される。患部組織への標的化に関しては、様々な標的化リガンド（抗体やペプチド）を利用した送達技術が開発されている。特に近年では、抗体に薬物を結合させた、Antibody-Drug Conjugate（ADC）の開発が世界的に進んでいる。

21 世紀に入って、医薬品開発の潮流は、低分子医薬からタンパク質（抗体など）、ペプチド、核酸等の生体高分子からなるバイオ医薬へと移行してきている。高分子の組織透過性は低分子よりもさらに制限され、バイオ医薬を実用化するためには、ナノ DDS の利用が不可欠である。また、核酸医薬の作用部位は細胞内の特定のオルガネラ（細胞質や核）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、核酸医薬の実用化には、体内動態のみならず細胞内動態も制御することが可能なナノ DDS の開発が必須であり、研究の進展が期待されている。

さらに、診断と治療の機能を併せ持つセラノスティクス（theranostics）の研究が進んでいる。核磁気共鳴画像法（MRI）やポジトロン断層法（PET）などの画像診断で利用される造影剤をナノ DDS に搭載することで、がんの精密診断が可能になり、薬剤の搭載と組み合わせることによって、治療効果の予測や迅速判定が可能となり、より確実ながん治療が実現される。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が大きな注目を集めている。キャリア素材としてはカーボンナノチューブ、金ナノロッドや多孔性材料、エネルギー源としては近赤外光レーザーや磁場等の利用も活発に検討されている。

米国、欧州の大学・公的機関における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、産業界主導で設立・運営される European Technology Platform for Nanomedicine（ETPN）

を設立し、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を推進している。いずれの場合も、大学等の研究機関で得られた成果を産業化に繋げる体制が整っていると見える。一方、中国では 2003 年に設立された National Center for Nanoscience and Technology (NCNST) 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・特許数は指数的に増加し、日本よりも優位な状況となっている。

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繋がらないことが大きな課題となっている。このような状況下、基礎段階から実用化まで一貫した研究のマネジメントを行うことを目的として、文部科学省・厚生労働省・経済産業省にそれぞれ計上されてきた医療分野の研究開発に関する予算を集約する形で、日本医療研究開発機構（AMED）が 2015 年に設立された。AMED では、ナノ DDS の実用化を加速する様々な政策が施行されており、その成果が期待される。

### (3) 注目動向

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の低いことから、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。これらの薬剤を実用化するためにはナノ DDS 技術の導入が重要である。

アンチセンス DNA や siRNA などの核酸医薬開発の延長線上で、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安全性が高く、神経細胞などの非分裂細胞への導入も可能であり、ウイルスベクターやプラスミド DNA と比較して大きな利点を有している。一方、機能性核酸であるマイクロ RNA (miRNA) も、他の遺伝子の発現を調節するという生命現象において重要な役割を担っており、がんの治療などへの応用が期待を集めている。例えば、がんに関わる miRNA には正の制御をする（がん化を促進する）ものと負の制御をする（がん化を抑制する）ものの 2 種類が存在し、誘導体などを用いたその発現量の制御が、がん治療に有効であることが確かめられている。mRNA や miRNA を利用した広義の遺伝子治療は未来の医療の姿として大きく期待を集めるとともに、同時にその実用化を支えるナノ DDS 技術の重要性を浮き彫りにしている。核酸分子の送達システムとして、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クソソームの応用も試みられている。

血液から脳への物質移動を妨げる血液脳関門（Blood-Brain Barrier、BBB）が存在するため、脳は標的化が最も困難な臓器であり、BBB の突破はナノ DDS における重要課題となっている。この 5 年ほどで多くの論文が中国を中心に発表されてきたが、効率や再現性等も含めて検証が必要である。日本においては、JCR ファーマ株式会社が BBB の突破に関する新たな技術を開発して話題を集めている。

米国では過去 10 年余りの間、国立がん研究所の Alliance for Nanotechnology in Cancer、NIH and the American Recovery & Reinvestment Act、National



Nanotechnology Initiative 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。また、国立がん研究所の Nanotechnology Characterization Laboratory では IND 申請（米国における治験届け出）に必要な諸特性の解析をサポートしており、多くのナノ DDS の解析実績と National Institute of Standards and Technology との共同開発による評価技術の確立により、ナノ DDS の有用性と安全性の評価技術の進歩に対して大きく貢献している。

欧州では、2014 年から 2020 年までの科学技術イノベーション推進の枠組みである Horizon2020 の下、ナノテクノロジーは萌芽未来技術（Future and Emerging Technologies、FET）の 1 つと位置付けられ、ナノ DDS 研究を ETPN が支援する体制となっている。Horizon2020 においては、遺伝子治療や標的化技術等さまざまな革新的技術テーマについて研究開発が推進され、ナノメディシン関連では GMP（Good Manufacturing Practice、医薬品製造に関する指針）に基づいた製造スケールアップ、トランスレーションハブ・ネットワークの構築、疾患別に構想した研究重点化（がん、糖尿病、アルツハイマー病）等について予算化されている。また、European Laboratory for Nano Medical Characterization（EU-NCL）が Horizon2020 のプログラムの一環として設置され、欧州医薬品庁との協働のもとに、産業化推進を支える基盤組織として大きく貢献する体制を構築している。

日本では、近年ナノ DDS 技術の重要性が認識され、2014 年度より AMED の「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」、「革新的がん医療実用化研究事業」等、企業への導出、事業化を視野に入れたプロジェクトが立ち上がった。「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」にも 2014 年に DDS 技術が追加され、また、2016 年よりスタートした「次世代がん医療創生研究事業」においてもナノ DDS の研究課題が選定されている。さらに、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）」が選定されている。また、これらを受けて、川崎市に「ナノ医療イノベーションセンター（iCONM）」が設立され（2015 年 7 月開所）、ナノ DDS の産学連携を推進するオープンイノベーション拠点として期待されている。

#### （4）科学技術的課題

標的化に関しては、再現性の高い、臓器選択的リガンドの簡便な方法論の確立が必要である。また、細胞内動態の観点から、エンドソームからの脱出はもちろん、細胞内における積極的な崩壊性をプログラムする必要もある。

ナノ DDS は複数のコンポーネントで構成され、製造プロセスの複雑化、莫大なコスト、困難な品質管理のために、GLP/GMP 基準を満たすことが容易ではないケースがある。また、日本では GMP 製造に関する設備やノウハウが不足している面がある。臨床試験への移行を円滑に行うためには、基礎研究の段階から製造プロセスを考慮して設計することが必要である。

薬効に関しては、マウスを用いた実験系で有効性を実証する必要がある。しかし一般的に、ヒトにおけるナノ DDS の血中滞留性はマウスの 4 倍になることが知られており、マウスに対して安定性を最適化したナノ DDS は、ヒトにおいては安定性が不十分となって

しまうことが起こり得る。したがって、ヒトでの応用を視野に入れながら、マウスを用いた実験系でも有効性が得られるようにナノ DDS を設計する必要がある。

がん組織にナノ DDS が優先的に集積されることは、腫瘍血管の透過性の亢進と未発達なリンパ系の構築に基づく Enhanced Permeability and Retention (EPR) 効果によって説明されており、実際のがん患者においても、PEG 修飾リポソームのがん組織への集積が単一光子放射断層撮影 (SPECT) により実証されている。一方、がんを自然発生した愛玩動物（疾患犬）に対して PEG 修飾リポソームを投与した結果では、リポソームの集積性が腫瘍の種類によって異なることや腫瘍内におけるリポソームの分布が不均一であることが報告されている。したがって、動物モデルとヒトの間を埋める評価系の構築やヒトでの効果を予測する手法の開発も重要である。

## (5) 政策的課題

ナノ DDS の研究開発の推進方法を考える場合、上流の研究体制の整備と、下流の出口となる実用化段階における制度の構築の両方が重要である。基礎研究の成果を企業による実用化にスムーズに移行させるためには、企業とアカデミア・公的研究機関が研究の初期段階から共同研究・開発体制を取ることが必要であり、昨今のオープンイノベーション体制の普及は有効と思われる。一般にアカデミア・公的研究機関側では企業のニーズに関する情報が不足しており、研究課題を設定する際に、研究の出口となる実用化について考慮していない。一方、企業側には、人材や技術の不足あるいは前例がないことによる開発リスクの負担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一貫した産学連携体制の構築が必要である。また、ナノ DDS の実用化のためには、ベンチャー企業の役割は極めて大きい。DDS はプラットフォーム技術であり、様々な薬剤に対して適用できることから、ベンチャー企業は国内外の企業への導出や共同開発のためのハブとしての役割を担うことができる。我が国では、文部科学省が大学発新産業創出拠点プロジェクト (START) を 2014 年よりスタートさせているが、こうした大学発ベンチャー創出の促進に加え、ベンチャーキャピタル (VC) の拡充、投資ファンドも巻き込んだ科学技術政策が重要と考えられる。

一方、ナノ DDS 医薬品の開発リスクを低減させ、開発を促進するためには、薬事行政のシステムを研究開発の実際の場にできるだけ近づけ、情報の共有を図ることが重要である。そこで厚生労働省は、医薬品、医療機器分野における革新的シーズの審査の迅速化を目的として、アカデミアと審査側の人材交流を行い、有効性・安全性の評価法の構築やガイドラインの策定を行う革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業を 2012 年度よりスタートしており、この対象にナノ DDS が含まれている。こうした取り組みの結果、厚生労働省はリポソーム製剤のより適切な開発を推進し、患者への迅速な提供を図るとの観点から、①品質及び非臨床評価について配慮すべき事項、②初めてヒトに投与する試験に先立って確認しておくべき事項、をまとめた、リポソーム製剤の開発に関するガイドライン (2016 年 3 月) を発出している。また、2014 年 1 月には、厚生労働省／欧州医薬品庁 (EMA) による高分子ミセル医薬品に関する共同のリフレクションペーパー (各国のガイドラインの元となる文書) を公表した。さらに、核酸搭載ナノ製剤の開発にあたり、品質及び非臨床評価において配慮すべき事項をまとめたリフレクションペーパー (2016 年 3 月) も公表されている。

## (6) キーワード

DDS、ナノ粒子、高分子ミセル、リポソーム、ナノメディシン、がん、EPR 効果、細胞内動態、血液脳関門（BBB）、標的化、バイオ医薬、核酸医薬、Antibody-Drug Conjugate（ADC）、再生医療、ワクチン、セラノスティクス、ドラッグリポジショニング

## (7) 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    | ◎  | →    | リポソーム、高分子ミセル、PLGA 等を素材とするナノスフェア等独創性の高いナノ粒子に関して研究実績を有する。本分野の基盤となる材料科学のレベルも高い。医薬品としての開発を支える DDS 機能評価に必要な動態解析等の技術基盤の構築も進んでいる。核酸医薬の治療応用やバイオイメージングのためのナノ DDS、物理学的エネルギーを利用したナノ DDS 治療システムなどの研究開発もプロジェクト化され発展している。受動的標的化の基本原則となっている EPR 効果は、日本の研究者によって提唱された。                                                                                                                                                         |
|      | 応用研究・開発 | ○  | ↑    | 新しい医療技術としてのナノ DDS の重要性が近年強く認識され、新技術の事業化を目指した各種プロジェクトが実施されている。また、リポソームや高分子ミセル型ナノ DDS の医薬品としての開発の指針として、ガイドラインやリフレクションペーパーが厚生労働省より発出されている。しかし、ナノ DDS 開発の全体像を俯瞰したプログラム提案には至っていない。ベンチャー企業の育成も現時点では十分ではないが、主要大学におけるベンチャーキャピタル（VC）の設立等により、大学発ベンチャー創出の進むことが期待されている。                                                                                                                                                   |
| 米国   | 基礎研究    | ◎  | →    | 大学・公的機関における研究レベルは非常に高い。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、 <i>in vivo</i> 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。NIH 等を中心に診断と治療を一体化したセラノスティクス型ナノ DDS の研究開発も活発に行われている。                                                                                                                                      |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | ↑    | ナノ DDS 型医薬品の開発経験は米国が最も多く、多くのナノ DDS 医薬品が上市、臨床開発へと進んでおり、さらに FDA が世界の規制当局の中で最も情報を蓄積している。バイオ医薬品の開発と同様にベンチャー企業の貢献度が高く、DDS 医薬品に関してもベンチャー企業が萌芽的研究を担い、これをメガファーマが支援し、実用化を加速する仕組みが出来ている。ADC に関しても、多くの候補物質が臨床試験中である。開発の対象疾患も、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 の下に、非臨床試験・評価を支援する NCL が設置され、臨床試験に向けた系統的研究を実施する体制が構築されており、ナノ DDS 開発に必要な解析技術・情報の蓄積が進んでいる。                                                              |
| 欧州   | 基礎研究    | ◎  | →    | リポソーム、ナノ微粒子、高分子化薬物等の概念の多くは欧州に生まれ、古くから DDS 技術の開発を世界的にリードしてきた。科学技術イノベーション推進の枠組みとして設定された Horizon 2020 において、ナノ DDS の技術の発展や産業振興を目的とする研究を支援する ETPN を設置するなどナノ DDS を体系的に推進する体制が構築されている。ナノメディシン推進の方策として、6 大学の連携によりナノメディシンに特化した博士教育課程プログラム（NanoFar）を設定し若手研究者の育成を図っている。                                                                                                                                                  |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | →    | 欧州の製薬企業は、国際性が豊かで資金力があり、また高い技術力を有していることから、ナノ DDS の開発においても発展が見込まれる。新薬の審査体制も整っており、EMA は毎年ナノ医療の規制方針に関する文書を発出している。現在、ナノ DDS 医薬品について、EMA は 10 品目あまりの承認審査、多くの開発相談を行っている。スイスの The Swiss Nanoscience Institute（SNI）等のナノテク融合研究拠点やドイツの Nanosystems Initiative Munich（NIM）等のリサーチクラスターが設立されている。また、ETPN の活動の一環としてトランスレーショナルリサーチを促進する ENATRANS（Enabling NANomedicine TRANslation）プロジェクトが開始し、ナノメディシンの実用化、医療展開を目的に、各種支援を行っている。 |



|    |         |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|---------|---|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中国 | 基礎研究    | ◎ | ↑ | 2003 年に中国科学院と中国教育省が共同で National Center for Nanoscience and Technology (NCNST) を北京大学と清華大学に設置し、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加速している。他にもナノ DDS に関する研究拠点が主要都市に設立されている。ナノ DDS 領域の主要雑誌である Journal of Controlled Release において、掲載論文数、引用回数ともにトップクラスとなっている。                                                   |
|    | 応用研究・開発 | ○ | ↑ | 医薬品開発において、臨床研究、審査における規制が相対的に緩く自由度が高いので、今後ナノ DDS においても、臨床治験・審査が進む可能性が高い。また、中国ではベンチャーが数多く設立されており、ナノ DDS 領域においてもベンチャー企業の存在感が増すものと予想される。科学技術人材の呼び戻し政策の継続的实施により、優秀な留学生が多数帰国しており、このような人材を中心に、国際共同研究が推進され、応用研究・技術開発の水準が急速に高まっている。                                                                     |
| 韓国 | 基礎研究    | ○ | → | 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、漢陽大学等では、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が進められており、発展が予測される。                                                                                                                                      |
|    | 応用研究・開発 | ○ | → | 国家戦略として、ナノバイオテクノロジー等の研究推進に向けたインフラ整備が進められており、バイオシミラーの開発等において日本を凌駕する体制にある。Seoul National University や Yonsei University などへ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、技術開発水準も上昇している。Samyang 社は、高分子ナノ粒子を利用した抗がん剤や siRNA の DDS 製剤の研究および臨床治験を進めている。グローバル企業の Samsung もバイオ医薬品の開発分野に参入しており、今後の動向に要注目である。 |

(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

(註 2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註 3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) 日本 DDS 学会 編『DDS 研究 30 年－温故知新(日本 DDS 学会創立 30 周年記念出版)』(じほう、2015)。
- 2) 橋田充 監・高倉喜信 編『図解で学ぶ DDS (第 2 版)－薬物治療の最適化を目指す先端創薬技術』(じほう、2016)。
- 3) 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』44 (8)、(2013)：602。
- 4) 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)。
- 5) 特許庁『平成 26 年度特許出願技術動向調査報告書：抗体医薬』(2014)。
- 6) 特許庁『平成 27 年度特許出願技術動向調査報告書：核酸医薬』(2015)。
- 7) 松村保広「高分子ミセル医薬の臨床開発」『Medical Science Digest』40 (2)、(2014)：61。
- 8) 加藤くみ子 他「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』44 (12)、(2013)：968。
- 9) 原島秀吉 他「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」『Drug Delivery System』29 (3)、(2014)：217。
- 10) 櫻木誠 他「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」『薬剤学』73



- (5)、(2013) : 312.
- 11) 加藤くみ子 他「リポソーム製剤の特性と評価」『医薬品医療機器レギュトリーサイエンス』47 (5)、(2016) : 333.
- 12) 厚生労働省、“リポソーム製剤の開発に関するガイドライン (平成 28 年 3 月)”、  
[http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine\\_j/20160328\\_liposome\\_0328-19.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine_j/20160328_liposome_0328-19.pdf) (2017 年 3 月 1 日アクセス)
- 13) 厚生労働省、“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 (平成 26 年 1 月)”、  
[http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine\\_j/20140110micelle%200110-1.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine_j/20140110micelle%200110-1.pdf) (2017 年 3 月 1 日アクセス)
- 14) 厚生労働省、“核酸 (siRNA) 搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー (平成 28 年 3 月)”、  
[http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine\\_j/20160328\\_jim\\_siRNA.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine_j/20160328_jim_siRNA.pdf) (2017 年 3 月 1 日アクセス)
- 15) Matsumura, Y. and Maeda, H., “A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent Smancs”, *Cancer Res.* 46, (1986): 6387
- 16) Mullard, A., “Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30”, *Nature Rev. Drug Discov.* 12, (2013): 329.
- 17) Hubbell, J.A. and Langer, R., “Translating materials design to the clinic”, *Nature Mater.* 12, (2013): 963.
- 18) Harrington, K.J. et al., “Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes”, *Clin Cancer Res.* 7(2), (2001): 243.
- 19) Hansen, A.E. et al., “Positron emission tomography based elucidation of the enhanced permeability and retention effect in dogs with cancer using copper-64 liposomes”, *ACS Nano.* 9(7), (2015): 6985.
- 20) Ehmann, F., “Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators’ initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines”, *Nanomedicine* 8(5), (2013): 849.
- 21) The National Cancer Institute, “Nanotechnology Characterization Lab”, <http://ncl.cancer.gov/> (2017 年 3 月 1 日アクセス)
- 22) U.S. Food and Drug Administration, “FDA issues guidance to support the responsible development of nanotechnology products”,  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm402499.htm> (2017 年 3 月 1 日アクセス)

### 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・薬物・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・分離および同定する技術、センシングデバイスの高速化・高感度化技術、複数ターゲットのマルチセンシング技術、センシングシステムの低価格化技術、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研究開発動向

ナノ・マイクロ加工技術を利用して作成した微小な構造、空間を利用して、DNA やタンパク質などの生体高分子、細胞やウイルス、微生物といった様々なバイオ物質を対象に計測・診断を行うデバイスの開発が進んでいる。バイオ計測・診断デバイス研究には、既存の装置・デバイスの高効率化・高性能化を目指す方向と、現時点では実現されていない新しい性能・機能を持つ新規デバイスを開発する方向の 2 つの方向性がある。前者は主に、システム化やサンプルの微量化、高速性などの特徴を活かして、POCT（Point-of-Care Testing）やマルチセンシング、ドラッグスクリーニングなどにナノ・マイクロデバイスを適用するものである。一方、後者は、1 分子計測に代表される超高感度計測や超微量・超高速計測、Organ-on-a-Chip などの新しい技術の開発を目的としている。いずれの方向性から開発されるデバイスも、生命現象の解明などの基礎研究や、医療応用・産業化のためのキーテクノロジーとして、世界中で研究開発が競争的に展開されている。

DNA 相補対のハイブリダイゼーションを利用した DNA チップは既に広く実用化され、遺伝子発現解析を行う標準的なデバイスとなっており、遺伝子解析サービスなどに利用されている。最近では、医療情報のみならず、食の安全や機能解析にも応用が広がっている。同様の網羅的解析をタンパク質や糖鎖に対して行うことを目的に、プロテインチップや糖鎖チップなども開発されているが、信頼性や再現性などが十分ではないため、ターゲットを捉える捕捉物質の開発や捕捉物質の固定化法などの研究開発が続けられている。

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、細胞ごとに遺伝子発現が大きく異なっていることが指摘されており、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に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。さらに、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）を解析する技術も期待されている。従来、細胞群から計測対象細胞を 1 細胞レベルで分離・捕捉する過程には、セルソーターを用いる必要があり、分離・捕捉後に並列処理できる細胞数は数十個に過ぎなかった。細

胞と同程度の空間を有するナノ・マイクロデバイスは、こうした前処理行程を全て統合し、細胞集団に対して網羅的に 1 細胞解析を行い、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の同定・定量を可能にするとして期待され、研究開発が進められている。また、新しいバイオマーカーとして、マイクロ RNA やエクソソームなどの細胞外小胞が注目されており、それらを検出可能なデバイスの開発が進められている。

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従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。1 細胞解析の前処理工程に関しては、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。

一方、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 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。また、網羅的解析だけでなく、生体分子の定量解析を目的とする 1 分子解析デバイスの開発も進んでいる。代表的な 1 分子定量解析デバイスにはデジタル PCR 法やデジタル ELISA 法がある。

### (3) 注目動向

汗に含まれる多成分（グルコース、乳酸、ナトリウムイオン、カリウムイオン）を同時にリアルタイム検出できる完全一体型のウェアラブルセンサが 2016 年に Nature 紙に報告された。ウェアラブルセンサ自体はすでに多数の報告があり、一部は実用化されているが、これまでは測定対象が単一、もしくはセンサ校正機能を備えていないものに限られていた。多成分を同時に測定することで、生体の生理学的状態を正確に把握することが可能になり、個別診断や生理学的モニタリングなどの幅広い応用が期待される。特に、疾病に related 複数のバイオマーカーの同時測定（パネル化診断）は、診断の精度・確度を上げることだけでなく、疾病の早期発見、適切な治療・管理などを可能にするとして期待されている。世界中で様々なフォーマットの多項目同時測定デバイスが提案されており、バイオマーカーのマルチセンシングは、今後ますます重要になると考えられる。

米国の G.M. Whitesides (Harvard University) のグループによって考案された、紙を基板とした低価格の分析・診断デバイス「Microfluidic Paper-based Analytical Device :  $\mu$ PAD」が注目され、世界中で紙デバイスの研究が進展している。紙デバイスとスマートフォンを組み合わせたセンシングシステムは Global Health のキーテクノロジーとして期

待されており、紙デバイスの高性能化・高機能化技術やスマートフォンアプリによる画像処理・データ処理技術の開発が米国を中心に急速に進展している。Bill & Melinda Gates Foundation は、Global Health に関する研究に多額の研究費を助成しており、多数の紙デバイスの研究をサポートしている。この技術は Global Health のみならず、低価格の分析・検査システムの開発が望まれている簡易ヘルスチェックや食品分析、環境分析など、多くの分野への適用が期待される。

細胞を利用したアッセイデバイスの開発は、バイオ計測・診断デバイス研究のトレンドの1つであり、その中でも Organ-on-a-Chip（臓器チップ）は、次世代の動物実験代替システムとして精力的に研究開発が進められている。Organ-on-a-Chip 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」の基盤になると期待される。Harvard 大学に設置された Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering（医療機器会社元会長の Hansjörg Wyss による1億2500万ドルの寄付により設立）が Organ-on-a-Chip の研究で世界をリードしている。

1 細胞の機械的性質などの物理的性状と、生化学的性状を同時に計測・解析することが可能なデバイスの開発が行われている。細胞の変形能といった機械的性質は細胞骨格に起因し、個々の細胞の「健康状態」を反映していると考えられ、均質に見える幹細胞・iPS 細胞集団における個々の細胞の分化能や分化状態の診断といった医学的ニーズの観点から関心が高まっている。また、不均質ながん組織からがん幹細胞の同定を行う際、既存の生化学的なバイオマーカーだけでは同定しきれない場合があり、細胞の変形能などを新しい「バイオマーカー」として用いることも検討されている。近年、シンガポール国立研究財団によって運営されているマサチューセッツ工科大学（MIT）とのアライアンス、SMART（The Singapore-MIT Alliance for Research and Technology）の BioSystems and Micromechanics (BioSyM) Inter-Disciplinary Research Group において行われた幹細胞の多分化能を調べる研究で、細胞の物理的性状と生化学的性状をマイクロ流体デバイスにより測定することにより、それらの相関に関する新しい知見が得られている。

1 分子の DNA からそのシーケンスを読み取る方法として、 $\alpha$ -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英国 Oxford Nanopore Technologies 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開発が進められている。1 細胞前処理デバイスなどとの統合・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。

#### (4) 科学技術的課題

バイオ計測・診断デバイスの研究開発では、多くの場合、Sample-in-Answer-out 型のデバイス開発が目的になっているが、前処理にフォーカスしたデバイス開発も重要である。マイクロ流体デバイスを用いると、微量液体のハンドリングが可能であるので、既存の装置・デバイスを対象とした前処理デバイス（精製、分注、定容、分離など）としても大き



なポテンシャルを有している。特に、微量体液の前処理（全血からの血漿分離・定容、尿の希釈・定容など）の技術開発は極めて重要である。

1 細胞解析において得られるシグナルは非常に微小であり、データのばらつきが大きい。ため、数百細胞以上のシグナルを取得して統計的に処理する必要がある。データ解析・処理の精度と速度を向上させるには、機械学習をはじめとする情報科学技術分野との融合研究が不可欠である。

微量・迅速・簡便なバイオ計測・診断デバイスを標準化することができれば、データベース構築のためのツールとして大いに有用である。データベース構築用の標準化デバイスは、診断デバイスとしても利用することができる。標準化はデバイスの応用・普及の観点からも非常に重要である。

## (5) 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、これに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てきた。しかし、バイオ計測・診断デバイスの応用化・実用化には、集積デバイスの構造・機能の最適化が必須であり、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ファウンダリが必要である。米国の NNIN、ベルギーの imec、シンガポールの IME に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、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進めることが可能である。また、これらの施設が、大学の基礎研究と応用研究の間をスムーズに橋渡しする役割を担っており、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。

わが国においても大学発ベンチャー企業の成功事例が少しずつ出てきてはいるが、米国には遠く及ばない。基礎研究から応用・実用化を促進させる観点から、試作量産可能なファウンダリの設置と併せて、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が必要である。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が中心であったが、企業ニーズが必ずしも社会ニーズと一致している訳ではない。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、シーズとニーズのマッチングの場となり、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。

バイオ計測・診断デバイスの応用化・実用化にはユーザーとの連携が必須であり、特に医療応用では、医師・病院のとの緊密な連携なしに研究開発を推進することは難しい。医工連携を担う人材の育成と医工融合研究を可能とする仕組みの整備が重要である。たとえば米国では、1970年に設立された HST (Harvard-MIT Program of Health Sciences and Technology) において、「Integrating science, engineering, and medicine to solve problems in human health」を掲げ、MD と Ph.D の両方を取得することができる医工融合の大学院教育が行われている。HST では MIT、Harvard Medical School、Harvard University とボストンエリアの多数の病院が緊密に連携し、教育のみならず、バイオ計測・診断デバイスの研究でも世界をリードしている。わが国でも同様な役割を果たす教育・研

究機関を整備すること、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を整えることが課題である。

## (6) キーワード

1 分子、1 細胞、マイクロ・ナノ流路、マイクロ流体デバイス、バイオマーカー、DNA チップ、DNA シーケンサー、ナノポア、Organ on a Chip、臓器チップ、マルチセンシング、紙デバイス、POCT、網羅的解析、定量解析

## (7) 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    | ◎  | →    | 高い研究レベルを維持している。本分野最大の国際会議 $\mu$ TAS における日本の採択件数は依然トップレベルにある。マイクロ空間の特徴を生かした超高感度分析などの化学・バイオ分析、組織構築・分析などの再生医療・基礎細胞生物学、MEMS/NEMS 融合などさまざまな学術分野への展開が見られる。ただし、技術的に難易度の高い手法が多く、デバイススペースの研究では世界に比べて遅れをとっている。                                                         |
|      | 応用研究・開発 | ○  | →    | Nano Tech や JASIS などのビジネス展示会で、国内の多くの診断・計測デバイスの発表がなされており、企業における注目度は高い。マイクロ RNA 解析によるがん診断デバイスや血中循環細胞 (CTC) 検出デバイスなどの開発が大型プロジェクトとして進行している。                                                                                                                      |
| 米国   | 基礎研究    | ◎  | →    | 高い研究レベルを維持している。Stanford、MIT、Princeton、Cornel、Caltech、UCB などマイクロ・ナノデバイス開発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。ただし、現象説明や方法論などの基礎研究から応用研究にシフトしてきている。                                                                                                       |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | ↑    | 医療応用を目指した研究開発が、ベンチャー企業のみならず、大学や国研でも活発に行われている。医療応用研究に必須の医工連携の体制が整備されており、研究開発のスピードが速い。産業化された例が多数あり、基礎研究から応用研究・開発にスムーズに移行し、積極的に製品化が進められている。Abbott Laboratories の i-STAT は POCT システムとして広く利用されている。                                                                |
| 欧州   | 基礎研究    | ○  | →    | スウェーデン、スイス、オランダ、ドイツを中心に高いレベルの研究がおこなわれているが、米国や日本に比べると研究者人口が少ない。重点研究機関（大学・研究所）へ研究費を集中することで、高い研究レベルを維持している。細胞を全体として捉えるのではなく、細胞膜や細胞骨格系を対象とする研究者が多い。                                                                                                              |
|      | 応用研究・開発 | ○  | →    | ベルギー IMEC を中心に、エレクトロニクス・フォトリソグラフィ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。血液や細胞 (CTC など) 関連の応用研究のレベルは非常に高い。単一細胞分析も核酸では医工連携が進んでいる。また、ドイツやフランス、スウェーデンを中心として、要素技術（ポンプ、バルブなど）、システム（特にバイオメディカル、医療）において多くのベンチャー企業があり、産業化の動きも活発である。 |
| 中国   | 基礎研究    | ○  | ↑    | 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。潤沢な研究費とマンパワーにより、研究レベルの向上、論文数の増加が顕著である。中国科学院、清華大学、北京大学、天津大学、浙江大学、湖南大学など多くの大学でマイクロ加工設備が整えられ、本分野に参入する研究者も増えている。                                                                                                  |
|      | 応用研究・開発 | ○  | ↑    | 応用研究についても質・量ともに向上・増加している。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。食品汚染や環境汚染の問題、それらに伴う健康の問題が顕在化しているため、医療診断、環境分析、食品分析に対する強いニーズがあり、研究者が自らベンチャー企業を起こしている例もある。                                                                               |

|    |         |   |   |                                                                                                                                                                    |
|----|---------|---|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 韓国 | 基礎研究    | ○ | ↗ | 半導体技術を用いた診断デバイス、特にバイオチップの研究が主である。ソウル大学、KAIST、POSTECH、YONSEI 大学、KOREA 大学、KIST、UNIST（2009 年設立）などの大学あるいは研究所が微量の血液、尿をターゲットとしたバイオチップを開発中であり、POCT 用途が多い。技術レベルは確実に上がっている。 |
|    | 応用研究・開発 | ○ | → | 半導体関連の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。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。                                                         |

（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

（註 2）現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

（註 3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## （8）参考文献

- 1) National Nanotechnology Infrastructure Network, <http://www.nnin.org/>（2017 年 3 月 1 日アクセス）
- 2) National Human Genome Research Institute, “Genome Technology Project”, <http://www.genome.gov/10000368>（2017 年 3 月 1 日アクセス）
- 3) Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, <http://wyss.harvard.edu/>（2017 年 3 月 1 日アクセス）
- 4) Harvard-MIT Program of Health Sciences and Technology, <https://hst.mit.edu/about>（2017 年 3 月 1 日アクセス）
- 5) Taniguchi, Y. et al., “Quantifying E. coli Proteome and Transcriptome with Single-Molecule Sensitivity in Single Cells”, *Science* 2329, (2010): 533.
- 6) Kovarik M. L. and Allbritton N. L., “Measuring enzyme activity in single cells”, *Trends in Biotechnology* 29, (2011): 222.
- 7) Wang Y. et al., “Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing”, *Nature*, 512 (2014): 155.
- 8) Gao, W. et al., “Fully integrated wearable sensor arrays for multiplexed in situ perspiration analysis”, *Nature* 529, (2016): 509.
- 9) E. M. Darling and D. Di Carlo, “High-throughput assessment of cellular mechanical properties”, *Annual Reviews of Biomedical Engineering* 17, (2015): 35.
- 10) W. C. Lee, et al., “Multivariate biophysical markers predictive of mesenchymal stromal cell multipotency”, *PNAS* 111, (2014): E4409.

### 3.2.5 脳・神経計測

#### (1) 研究開発領域の簡潔な説明

脳活動と脳構造の計測を侵襲的または非侵襲的に、*in vitro* または *in vivo* で行うことによって、脳機能の理解と疾病メカニズムの解明に必要な情報を提供することを目的とした研究開発領域である。電磁気学的あるいは光学的な計測法の進展に伴い、個体から原子レベルまでのさまざまな階層、さまざまな時間・空間解像度における計測・解析が進められている。

#### (2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

神経細胞の集合体からなる脳は、大脳、中脳、間脳、小脳、および延髄から構成される。脳内における情報伝達は、神経細胞を通して行われ、神経細胞はさまざまな回路を構成している。神経細胞は電気信号（膜電位やシナプス電位）を利用して細胞間のコミュニケーションをとっており、電気信号はシナプスと呼ばれる神経結合部位において神経伝達物質に変換され、再び電気信号へと再変換されることで、必要な情報を選択的に伝達するとともに可塑的な結合を実現し、記憶・学習を行っている。このような神経伝達の仕組みやシナプスの可塑的変化の様子を電氣的に、あるいは化学的に、または画像的に計測することで、脳の仕組みや疾病のメカニズムの解明が試みられている。

脳における神経計測は、*in vitro* と *in vivo* に大きく分けられる。また、*in vivo* 計測には侵襲的なものと、非侵襲的なものがある。*in vitro* 計測には、脳から取り出した神経細胞の初代培養による培養神経細胞が用いられ、制御した人工環境下で神経細胞の機能を精密に計測することが可能である。微小ガラス電極を用いた電気生理学的解析や、パッチクランプ法によるチャネルタンパク質の解析などにより、細胞／受容体レベルでの解析が行われている。また、制御性の高い人工的な神経回路形成と、微小電極アレイ（Micro-electrode array, MEA）やトランジスタによる計測を組み合わせることで、神経機能の解析やモデル化を行うことができる。一方で、神経細胞は脳から取り出した段階で脱分化が生じてしまい、本来の神経細胞とは異なっているのではないかと懸念や、人工環境下の測定は実際の生理的環境下とは異なるとの指摘がある。また、培養細胞は脳構造が維持されておらず、脳機能との関連づけが難しい。そのため、脳のスライス切片を用いた研究が進められている。300 $\mu$ m 程度の厚さの切片により、脳構造の一部が維持されるとともに、神経細胞を取り囲む細胞群を維持できるため、生理的環境下に近い環境で細胞同士の結合や働きの解析を行うことが可能である。ただし回路遮断を考慮した切片を作成する必要があることや、酸素・栄養供給が必須で長時間の維持・計測が困難であるなどの問題点もある。

*in vivo* における非侵襲的な脳機能解析は、近年の計測技術の発展により、著しく進展している。生体に磁場をかけて生体内分子の核磁気共鳴を検出する MRI（磁気共鳴画像法、Magnetic resonance imaging）は、一般的な医療機器では 1.5 ～ 3T の磁場が用いられ、空間分解能 1 ～ 3mm、時間分解能は数十～数百ミリ秒となっているが、超高磁場 MRI の開発が進み、ヒトでの最大磁場強度は 9.4T、動物実験用では 14 ～ 17T、サブミリメートルの空間分解能が実現されている。また、MRI を用いた脳機能計測（fMRI）は、局所的脳活動に伴う血流変化（血液酸素濃度変化）を計測するもので、同じく血流計測を行う PET（陽電子放射断層撮像法、Positron emission tomography）に比べて時間分解能に優れる。ただし、血流計測は神経活動を直接反映していないため、EEG（脳波計測、



Electroencephalography) などの電気生理的データとの比較が必要である。

生体を透過しやすい近赤外光を用いた近赤外分光計測（NIRS）では、血液中のヘモグロビンによる光吸収の変化を計測することで酸素消費、血流変化を評価できる。光ファイバーなどを用いて頭皮の上から近赤外光を頭蓋骨内へ照射し、大脳皮質で吸収・散乱した光を頭皮上の別の多数の光ファイバーで集光することで脳表の機能マッピングが可能である。空間分解能は 8 mm 以上、時間分解能は数十ミリ秒で、光ファイバーを接続したキャップを頭部に装着するだけで、日常生活に近い環境下で脳機能計測を行うことができる。

バイオイメージングの技術は進展が目覚ましく、侵襲的であるため非ヒトのモデル動物が主な対象ではあるが、脳・神経計測に多く適用されている。近赤外光の長短パルスレーザーを光源に用いる 2 光子イメージングでは、1  $\mu\text{m}$  以下の高い空間分解能と 1.5 mm までの深部観察が可能であり、単一細胞のみならず単一シナプスの蛍光イメージングが可能である。光シート顕微鏡を用いた 3 次元像計測では、ゼブラフィッシュの全脳活動イメージングが行われている。光学顕微鏡の回折限界を超える空間分解能をもつ超解像イメージングによる、神経細胞中の単一分子や単一シナプス小胞の挙動、単一シナプスの微細構造変化の観察も報告されている。さらに、2g に満たない超小型の蛍光顕微鏡が開発され、生きて活動するマウスの頭に直接載せて、脳の神経細胞を一細胞レベルでリアルタイムに観察することが可能になっている。

*in vivo* の電氣的計測法としては、頭皮上に多数の電極を設置し、その電極間の電圧を計測する非侵襲の EEG 計測が主流であるが、近年、侵襲的な ECoG（膜下皮質表面電位、Electrocorticogram）電極による電気計測が注目されている。侵襲的な脳活動計測には従来、剣山型の電極アレイが使用されてきたが、脳への刺入による拒否反応（免疫反応）が問題になる。ECoG 電極は薄膜シートの上に複数のマイクロ ECoG アレイを並べたものを硬膜下に挿入して脳表面の広範囲から神経活動を計測するもので、脳に刺入する必要がないため拒否反応が生じにくく、12 ヶ月程度の長期間の計測が可能である。また、電極とともにオプトジェネティクスのための LED を微細加工により薄膜へ設置することが可能であり、ナノテクノロジーとの融合が推進されている。

上述の計測は主として細胞レベルから組織レベルが対象であるが、神経機能においてはシナプスが重要であり、その解析にはサブ  $\mu\text{m}$  からナノのレベルが求められる。シナプスの実態は、電気信号から神経伝達物質へと変換され、再び電気信号として伝達される構造である。その中心的役割を担うのが、受容体タンパク質と神経伝達物質であり、受容体タンパク質は、電気信号から変換された神経伝達物質を受容し、イオンの流れへと変換することで再び電気信号へと再変換する。受容体タンパク質は数十 nm の大きさで、通常は生化学的手法で細胞より抽出され、結晶化されて構造解析が行われる。また、パッチクランプなどの電気生理学的手法により、チャネルコンダクタンスや開閉の様子・形態が解析され結晶構造と比較検討することで機能が推定されている。生化学的構造解析は生きた細胞で行うことは難しいが、クライオ TEM による凍った状態での計測、AFM を用いた生理的環境下での単一受容体の計測によって、動態解析が可能となっている。また、このような受容体の動態解析を神経機能解析につなげるため、ナノキャビティ電極と人工脂質膜支持された受容体タンパク質からなる人工シナプスを構築する試みも報告されている。

脳・神経計測と関連の深い技術に、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）／BCI（ブレイン・コンピュータ・インターフェース）がある。脳活動の計測データをコンピュータ

で処理してリアルタイムで外部機器の操作（BMI）やコンピュータ画面内のカーソルなどの操作（BCI）をする方法であり、脊髄損傷や神経疾患などの患者の QOL を大幅に向上させることを大きな目的として臨床応用が進んでいる。ただし、技術的進展は近年停滞気味であり、現在の BMI 技術はその大半が EEG もしくは筋電（末梢系）を介したパターン学習的なもので、脳神経に直接アクセスし情報を伝達するためのインターフェイスは実現されていない。NIRS や ECoG 電極のような新たなアプローチによる進展が期待される。

政策的には、米国における 1990 年の「脳の世紀 decade of brain」決議を契機に、日本においても 1995 年に「脳を知る、創る、守る、育む」がスタートし、世界的に脳研究が推進されてきた。しかしながら、米国では脳機能を解明することよりも、行動との関連性の理解や脳の働きを利用する研究が重視されるようになり、脳機能解明の基礎分野である生理学に対する予算は減少し、VR や脳波を利用したモーションコントロールなどの研究へシフトが進んだ。一方で、ヨーロッパでは、EU の研究ファンディングである FP6（Framework program）において継続的に脳の機能解明が進められ、2012 年には、The Human Brain Project が開始、2013 年から始まる FP 7 において、さらなる資金投入が検討された。その後、一時的に脳機能解明の研究が停滞したかに見えた米国においても、2013 年から BRAIN initiative として脳機能解明に向けて極めて大型の投資による国家主導のプロジェクトがスタートした。

### (3) 注目動向

バイオイメーjing関連技術の進展は著しく、脳・神経計測の有力な手法となっている。

#### ・光音響トモグラフィー

パルスレーザー照射によって光吸収した生体内分子が無放射緩和で熱弾性膨張し、その超音波伝播を超音波トランスデューサで検出する方法で、外部プローブ無しに計測可能であることが大きな特徴である。酸化ヘモグロビンの反応を計測することでマウス全大脳皮質での血管像が撮像されている。空間分解能は超音波の波長により決定されるため、可視光波長に比べると低くなる。全視野照射とトランスデューサーアレイを用いた方法では組織深部数センチまで検出できるが空間分解能は数百  $\mu\text{m}$  である。一方、点照射では深さは約 1.5 mm が限界であるが空間分解能は 10  $\mu\text{m}$  以下である。超解像顕微鏡や 2 光子イメージングと組み合わせることで空間分解能を向上させる方法も報告されている。高効率に光音響信号を発する光音響造影剤の開発も進んでいる。

#### ・大容量 2 光子イメージング

広範囲の脳活動を計測するためには視野の広い対物レンズが必要だが、開口数が小さくなるため空間分解能を維持することが難しい。しかしながら、2 光子イメージングでは色収差と像面湾曲をある程度許容して視野を広げることができ、約 10 mm<sup>2</sup>での脳活動イメージングが実現されている。空間光変調器やベッセルビームを用いて組織中の励起光散乱を補正して空間分解能と深部到達性を向上させる方法も適用されている。また深部イメージングは蛍光タンパク質の波長が長くなるほど励起光の波長も長くなり、深部到達性が高くなるため、赤色光、近赤外光のプローブの開発も進んでいる。10 mm $\times$ 10 mm $\times$ 1 mm のイメージングが実現できればマウス全大脳皮質領域の活動計測が可能となるため、広域・深部 2 光子イメージングの今後の動向が期待される。

- 脳透明化法

固定標本に限られるが、脳組織全体を透明化することで、神経回路や神経活動を全脳スケールかつ一細胞レベルで捉えて解析する技術が実現している。尿素やアミノアルコールなどをさまざまに組成した溶剤で脳組織内の水を置換し、溶剤と脳組織の屈折率を近づけて組織内散乱を低下させ、さらに脂質を溶剤によって洗い去るなどのプロセスで組織を透明化し、組織内の蛍光分子を光学顕微鏡で高速に 3 次元観察する手法である。Scale、CRALITY、SeeDB、CUBIC などの方法が開発され、現在も改良が続いている。

蛍光イメージングの革新には蛍光プローブの開発が不可欠であり、注目すべきものを挙げる。

- 膜電位感受性蛍光タンパク質（Genetically encoded voltage indicators, GEVIs）

GEVI は遺伝子導入によって細胞内で発現させると、活動電位の発生に伴い蛍光を発する。神経細胞活動は活動電位に起因するため、活動電位を直接的に光学計測できることが理想であり、GEVI の開発への期待は高い。最近、単一活動電位で約 10% の蛍光変化を持つ GEVI が開発され、個体脳での脳活動イメージングが報告されている。しかし、まだ単一細胞の空間分解能で、多数の神経細胞活動を計測するには至っていない。また、1 回の活動電位発生は 1 ～ 2 ミリ秒という短い現象であるため、活動電位計測のためには、カルシウムの流入に伴って蛍光を発する GECI（genetically encoded calcium indicator）を用いたイメージングよりも 10 ～ 20 倍高速な励起光（300 Hz 以上）の走査が必要であり、顕微鏡技術のさらなる向上も必要である。

- 化学発光イメージング

ルシフェラーゼ酵素がルシフェリンなどの小分子基質を分解することで発光が起こる。発光イメージングは、従来その発光効率が低かったが、最近では NanoLuc などの優れた酵素や、カルシウムに反応して活性化するものなど機能性を持ったプローブの開発が急速に進んでいる。発光イメージングでは外部からの励起光を必要としないため、より深い脳領域からのイメージングや自由行動下動物での脳機能イメージングが期待されている。また、脳機能を理解する上で極めて有効かつ強力なツールであるオプトジェネティクスとの併用が、励起光を必要としない化学発光イメージングにおいては可能となる。小分子基質をどのように脳内の標的部位へ導入し、安定的に発現させるのかという問題の解決が今後望まれる。

注目される国際的なファンディング動向を示す。

- BRAIN initiative (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies)

米国で 2013 年から始まったもので、全脳の活動計測を実現するための革新的技術の開発を主目的としており、モデル小動物から段階的に計測スケールを上げることを特徴とする。10 年後にショウジョウバエ全脳、マウス海馬全体イメージング、15 年後に覚醒マウスの大脳皮質全体イメージングを目標としている。脳機能解明に向けた超大型の予算であり、2025 年までの 12 年間に約 45 億ドル近い資金が投入される。中心は NIH（National Institute of Health, 国立衛生研究所）であるが、DARPA（Defense Advanced Research Projects Agency, 国防高等研究計画局）、NSF（National Science Foundation, 国立科学財団）、IARPA（Intelligence Advanced Research Projects, 情報



高等研究計画局)、FDA (Food and Drug Administration, 食品医薬品局) の計 5 政府組織が予算を計上し、2017 年からは、DOE (Department of Energy, エネルギー省) も参加する極めて大型の投資となる。

- **Human Brain Project**

欧州で 2013 年から始まったもので、マウスとヒトの脳シミュレーションとモデル化を目指す。脳計測技術と情報通信技術の融合、ICT インフラストラクチャーの確立を目指しているところが特徴であり、脳構造・機能を模したニューロモーフィック工学やロボティクスの開発も含む。小型かつ低消費電力の情報処理装置の実現を目指している。2013.10 ~ 2016.3 に 5400 万ユーロ、2016.4 ~ 2018.4 に 8900 万ユーロ、その後 8800 万ユーロが投入される。

- 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (革新脳、Brain/Minds)

日本で 2014 年から始まったもので、MRI 技術を中心として小型霊長類マーマセツトの脳構造・機能マップを作製し、それと対応したヒト脳マッピングと臨床研究を通じてトランスレーショナルな脳マーカーを作製すること、脳マッピングに資する革新的技術を開発することを目標としている。

- **China Brain Project**

2016 年後期または 2017 年初期に開始予定の中国の大型プロジェクトである。脳疾患のマカクサルモデル作製と解析を基軸として、高次認知機能のメカニズムと脳疾患のトランスレーショナルリサーチを進めるとともに、BMI や、脳をモデルとしたコンピューティング法、デバイスの開発を目的とする。

#### (4) 科学技術的課題

侵襲的な脳神経電気計測における一番の問題は、長期計測である。脳組織に金属またはカーボンなどの電極を刺入あるいは留置した場合、電極が異物として認識され、拒否反応(免疫反応)が生じる。刺入留置する電極だけでなく、脳表面に留置する ECoG 電極においても非神経性の細胞が取り囲むなどの現象がある。手術糸に使用される絹タンパクのような生体物質由来の材料を用いた電極を用いると長期間に渡り拒否反応が低減される報告もあり、数ヶ月～数年にわたる長期計測に向けて、拒否反応を和らげる電極材料の開発が重要となっている。

MRI において細胞レベルでの非侵襲計測も夢ではなくなりつつあるが、高い磁場になるほどヒト・動物へ大きな影響を与えることが懸念され、その影響評価は今後の課題である。また、イメージング技術は進展が著しく、細胞レベルでの解析に迫る技術的進歩のある一方、1つの装置で解析できる機能には限界がある。脳・神経計測では電気信号、神経伝達物質・ホルモンなど化学物質の動態、リガンドに対する受容体動態など複合的な現象を広範囲に捉え、比較検討する必要があるが、同じ試料に対して異なる計測手法で同時に動態評価できる計測系はまだほとんど存在せず、複合同時計測の実現が今後の重要な課題である。オプトジェネティクスのような非侵襲計測がその一つの解となる可能性が期待されるが、チャンネルロドプシンなど利用できるタンパク質が限られていること、高確率の発現制御など、課題は多い。



## (5) 政策的課題

本研究領域は医療との関連が深く、研究テーマによっては、基礎研究フェーズから応用フェーズ、さらに治験、臨床フェーズへの移行が必要となるケースが存在する。しかし、医療／治療を研究当初から明確に指向していない場合に、移行をスムーズに支援する制度が整っていない。応用フェーズから治験に至るまでの部分は医療機関との連携、人材と資金も必要であり、柔軟な施策体系を構築することが課題である。

動物を対象としたイメージング等の計測技術の開発は市場が学術分野に限られるため、産官学連携は少ない。今後、イメージング技術においては計測画像データの更なる大量化が進むと予想され、例えばマウス全脳体積 500 mm<sup>3</sup>において、画像解像度 1μm で細胞活動を 1 kHz で 20 分間イメージングすると、取得されるデータは 500 PB となる。データ処理技術構築のため、情報科学・コンピュータ科学との融合を分野横断的に進める必要があり、府省連携、ファンディング制度の整備、人材育成が急がれる。また、データ解析の標準化も課題の 1 つである。

## (6) キーワード

シナプス、初代培養、MEA、パッチクランプ、受容体タンパク質、MRI、fMRI、EEG、NIRS、ECoG 電極、オプトジェネティクス、BMI、蛍光イメージング、2 光子イメージング、透明化技術

## (7) 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    | ◎  | →    | GECIs や光学顕微鏡の開発において優れた成果を出している。透明脳技術は現在も複数の研究室からの改良が相次いで報告されている。新規概念による計測技術という点では米国に後れを取っているが、MRI のキーテクノロジーの超電導マグネット技術や、光学顕微鏡のキーテクノロジーの PMT 技術、ECoG 技術などは世界をリードしている。挑戦的な脳研究に関するファンディングが不足、また、ハインパクト論文発表数が減少傾向にある点が懸念される。                                          |
|      | 応用研究・開発 | ○  | →    | 総務省管轄の情報通信研究機構と大阪大学によって脳情報通信融合研究センターが 2011 年に、40 社以上の民間企業からなる応用脳科学コンソーシアムが 2010 年に設立されるなど産官学連携が推進されている。基本的に非侵襲的計測方法が主である。BMI については文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムにおいて医工連携等による技術開発が進んでいる。                                                                                      |
| 米国   | 基礎研究    | ◎  | ↑    | BRAIN initiative の大規模な国を挙げての大型予算により、人員、装置の積極投入が可能となり基礎研究水準は極めて高い。モデル動物の脳計測、とくにイメージングでは、HHMI (Howard Hughes Medical Institute) の機関であるジェネリアファームにおいて優れた研究の発表が相次いでいる。新規概念によるイメージング技術(超解像顕微鏡、ライトシート顕微鏡など)において優れている。またコネクトーム解析やデータ処理のための機械学習の開発も優れており世界的な標準になっているものが多い。 |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | ↑    | BRAIN initiative 予算は基礎研究だけでなく、応用研究開発にも大きく貢献、脳神経計測を基にした脳機能と行動、感情などとの関連性に関する新しいアイデアに基づく開発が積極的に行われている。侵襲的、非侵襲的 BMI の応用もベンチャー企業も含め進んでいる。他地域に比べて侵襲的計測方法の開発・応用が際立っている。                                                                                                  |
| 欧州   | 基礎研究    | ◎  | →    | FP7 や Human brain project などの豊富な資金で、特にフランス、ドイツ、英国で基礎研究水準が上がっている。英国はもともと基礎研究志向であり、新原理に基づく計測法や装置などの基礎研究で優位にある。ドイツは多光子、超解像顕微鏡などでイメージングの原理/装置開発にも優れる。ただし、非ヒト霊長類を用いた脳計測研究が倫理的観点から厳しくなっている。                                                                             |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | →    | ドイツ、フランスは神経研究用の電極開発に積極的。スイスは微細加工に秀でており、AFM やその probe 開発において群を抜く。                                                                                                                                                                                                  |

|    |         |   |   |                                                                                                                                                                                   |
|----|---------|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中国 | 基礎研究    | △ | → | イメージング技術導入など最先端研究へのキャッチアップは進んでいるが、顕著な成果は見られない。マカクサルを用いた大規模プロジェクトが今後進めば、基礎研究の向上も期待できる。                                                                                             |
|    | 応用研究・開発 | △ | → | 基礎研究と同様、特に目立つ成果は見られないが、第13次5カ年計画において重要科学技術プロジェクトの一つとして脳科学・脳型研究が挙げられており、今後豊富な人的・金銭的リソースをもとに、世界各国で活躍している中国人研究者との連携によるレベルの高い研究開発が進む可能性がある。                                           |
| 韓国 | 基礎研究    | △ | → | 2013年に理研BSIをモデルとして韓国脳科学研究所（Korea Brain Research Institute, KBRI）を設立、1600億ウォンを投入している。また、2023年までに韓国版脳地図を作成することを柱とする脳科学発展戦略を発表。日米とは異なり後部頭頂葉をターゲットに、3400億ウォンを投入予定。しかしまだ特に目立つ成果は見られない。 |
|    | 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。                                                                                                                              |

(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

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) B. Sakmann and E. Neher, *Single-channel recording second edition* (Plenum Publishing Corporation, 1995).
- 2) D. Kleinfeld, K.H. Kahler, and P.E. Hockberger, “Controlled outgrowth of dissociated neurons on patterned substrates”, *J. Neurosci.* 8, (1988): 4098.
- 3) K. Torimitsu and A. Kawana, “Selective growth of sensory nerve fibers on metal oxide pattern in culture”, *Dev. Brain Res.* 51, (1990): 128.
- 4) G.W. Gross and J.H. Lucas, “Long-term monitoring of spontaneous single unit activity from neuronal monolayer networks cultured on photoetched multielectrode surfaces”, *J. Electrophysiol. Tech.* 9, (1982): 55.
- 5) H. P. C. Robinson et al., “Periodic synchronized bursting and intracellular calcium transients elicited by low magnesium in cultured cortical neurons”, *J. of Neurophysiol.* 70, (1993): 1606.
- 6) X. Duan et al., “Intracellular recordings of action potentials by an extracellular nanoscale field-effect transistor”, *Nature Nanotech.* 7, (2012): 174.
- 7) M.E. Spira, A. Hai, “Multi-electrode array technologies for neuroscience and cardiology”, *Nature Nanotech.* 8, (2013): 83.
- 8) U. Egert, D. Heck, A. Aertsen, “Two dimensional monitoring of spiking networks in acute brain slices”, *Exp. Brain Res.* 142, (2002): 268.
- 9) TV Ness et al., “Modelling and analysis of electrical potentials recorded in microelectrode arrays (MEAs)”, *Neuroinformatics* 13, (2015): 403.
- 10) Kunal K. Ghosh, et al., “Miniaturized integration of a fluorescence microscope”, *Nature Methods* 8, (2011): 871.
- 11) K. Hamada et al., “Two-state conformational changes in inositol 1,4,5-triphosphate

- receptor regulated by calcium”, *J. Biol. Chem.* 277, (2002): 21115.
- 12) Y. Shinozaki et al., Direct observation of ATP-induced conformational changes in single P2X<sub>4</sub> receptors, *PLoS Biol.* 7, (2009): e1000103.
- 13) K. Torimitsu, “Nanobiotechnology research at NTT”, *NTT Tech. Review* Vol. 7, No. 8, (2009).
- 14) 山岡禎久、高松哲郎「非線形光学現象を利用した光音響顕微鏡の開発」『日本レーザー医学会誌』33 巻 4 号 (2013): 386.
- 15) Lihong V Wang & Junjie Yao, “A practical guide to photoacoustic tomography in the life sciences”, *Nature Methods* 13, (2016): 627.
- 16) Na Ji, Jeremy Freeman & Spencer L Smith, “Technologies for imaging neural activity in large volumes”, *Nature Neuroscience* 19, (2016): 1154.
- 17) Hama, H. et al. “ScaleS: an optical clearing palette for biological imaging”, *Nature Neuroscience* 18, (2015): 1518.
- 18) Ke, M. T. et al. “Super-Resolution Mapping of Neuronal Circuitry With an Index-Optimized Clearing Agent”, *Cell Reports* 14, (2016): 2718.
- 19) Susaki, E. A. et al. “Whole-brain imaging with single-cell resolution using chemical cocktails and computational analysis”, *Cell* 157, (2014): 726.
- 20) Susaki, E. A. et al. “Advanced CUBIC protocols for whole-brain and whole-body clearing and imaging”, *Nature Protocols* 10, (2015): 1709.
- 21) Costantini, I. et al. “A versatile clearing agent for multi-modal brain imaging”, *Scientific Reports* 5, (2015): 9808.
- 22) Michael Z Lin & Mark J Schnitzer, “Genetically encoded indicators of neuronal activity” *Nature Neuroscience* 19, (2016): 1142.
- 23) Sten Grillner et al., “Worldwide initiatives to advance brain research” *Nature Neuroscience* 19, (2016): 1118.

### 3.2.6 バイオイメーjing

バイオイメーjingは生体組織や細胞の形態、あるいは核酸、タンパク質、糖、脂質、イオンなどの物質分布といった生体情報を可視化する技術である。観測対象は nm ～ cm にわたり、種々のイメーjing手法、プローブ材料、観察装置が開発されている。本研究開発領域では、主として nm ～ μm レベルの生体情報を *in vivo* あるいは *in vitro* で可視化する技術を狭義の「バイオイメーjing」として、また、小動物からヒトまでを対象に *in vivo* かつ非（低）侵襲で生体情報の可視化を行う技術を「生体イメーjing」として、2つの項目に分けて述べる。

#### 3.2.6.1 バイオイメーjing

##### (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の活動状況などを可視化し、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。可視化に必要な試薬・装置の開発、可視化のための新しい方法論の構築、画像取得・解析ソフトウェア開発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て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研究開発動向

生命現象を分子やイオン、低分子化合物、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における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。近年、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って、生体を構成する物質をより高い時間・空間分解能で可視化できるようになってきており、バイオイメーjingは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。

生体物質の可視化には、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は、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るが、回折限界を超えた空間分解能を達成するための原理が 1990 年代中頃から 2000 年代中頃にかけて提案・実証され、2010 年頃には 40 ～ 100 nm の空間分解能を有する超解像顕微鏡が市販された。STED (STimulated Emission Depletion) や PALM (Photo Actiavation 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ている。その後も超解像顕微鏡の研究は世界各国で盛んに進められており、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いる。ただし今のところ、超解像計測ならではの新規の科学的発見の報告例は多くはない。従来の超解像顕微鏡では非常に強い照明光による生きた細胞・組織・生体へのダメージが避けられず、また、測定対象の多くは蛍光標識可能な試料に制限されていたが、最近、照明光学系に依存しない FINCH (Fresnel Incoherent Correlation Holography) 法による超解像計測や、蛍光発光以外の光学効果を利用した超解像計測のコヒーレントアンチストークスラマン散乱 (CARS) 顕微鏡などが開発されている。



細胞や生体組織はダイナミックに変化するため、3次元構造の時間変化を観察することが重要であり、そのための技術開発が進められている。代表例がライトシート顕微鏡であり、試料側面からシート状の光を照射（もしくは、ガウス／ベッセルビームを走査）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ものである。光ダメージが少ないという特徴があり、細胞の3次元の動態を長時間追跡可能であることが示されている。一方、3次元イメージングにおいて高い時間分解能を実現するためには、高さ方向の走査が不要であることが望ましく、これを実現する技術としてホログラフィーを用いる FINCH 顕微鏡やマイクロレンズアレイを通して顕微鏡像を撮影するライトフィールド顕微鏡が開発されている。

多くのイメージング技術ではターゲットとなる生体物質や構造を蛍光分子などのプローブにより標識し、そのプローブの分布を画像化して必要な情報を得る。各種生体物質に対応したプローブ、計測レンジの異なる機器で使用可能なプローブなど、新しいプローブの開発が求められている。蛍光プローブの多くは可視光で発光するものであるが、生体深部のイメージングには生体に吸収されにくい近赤外光を使用することが望ましい。そのため、近赤外光の多光子吸収過程を利用して可視域の蛍光プローブを発光させる2光子顕微鏡が用いられている。最近では、赤色～赤外で発光する蛍光・化学発光プローブの開発も進んでいる。また、蛍光に比べて発光寿命の長い燐光のプローブを用いて、燐光寿命を2光子顕微鏡により観察するマルチモーダルな計測法が開発され、生体組織深部のイメージングに適用されている。

蛍光色素や蛍光タンパク質は光照射によって容易に褪色してしまい、生体の動的変化を一定時間連続的に観察する際に問題となる。近年、蛍光褪色が起こりにくい量子ドットがプローブとして用いられるようになってきた。ただし、量子ドットプローブは毒性を抑えるため、また化学修飾を容易にするためにコア周囲のコーティングが必要であり、大きさが蛍光色素などに比べて10倍以上大きい10 nm以上となるため、標識対象への立体障害などの影響が懸念される。量子ドットのコア自体の大きさはnmオーダーであるので、コーティング層を薄くすることでサイズを抑えることが望まれる。また、最近では Nitrogen-Vacancy (N-V) ダイアモンド（窒素欠陥ダイアモンド）と呼ばれるダイアモンドがプローブとして登場し、蛍光褪色が無いことから注目されているが、大きさや供給の問題があり、今後の改良が望まれる。

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発明されている。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。しかしながら、中国においては原著論文が米国以上の数を報告するに至っている。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、日米欧中からかなりの遅れをとっている。一方、ラマン分光法といった特定の分野では、インドも台頭してきており、世界の研究開発状況は大きく変化してきている。

### (3) 注目動向

#### • 化学発光

化学発光を利用したイメージングは、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。これまで発光強度の低さが課題であったが、2012 年頃から開発されている化学発光タンパク質と蛍光タンパク質との融合タンパク質を利用することにより、従来の 10 倍～100 倍まで発光強度が上昇している。さらなる化学発光強度の増加、生体深部の観察に向けた発光波長の近赤外化などが期待される。

また、化学発光は基質を必要とし、基質は時間とともに代謝されるため、長時間のイメージングには持続的な基質の投与を必要とする。自ら発光基質を作り出す発光生物の発光基質生合成経路を解明し、観察対象の細胞や生体中において再構築することで、外部からの基質投与なしに自発的に発光させることができると期待される。

#### • 無標式・無染色イメージング

プローブによる標識という侵襲的操作なしに、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無標識分析イメージングの技術が開発されている。ラマン散乱、近赤外吸収、赤外吸収等の分光分析を駆使したイメージング技術によって、細胞内部の分子を分析しながら網羅的に計測し、その情報から、細胞種や細胞状態を同定することが可能になっている。ラマン散乱によるイメージングには強力な励起光を要し、また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の開発や高感度検出器によって、これらの問題が解決されつつある。

また、分子の配向に応じた第 2 次高調波発生を用いるイメージング法によって、無染色の観察が可能となっている。最近では、2 光子顕微鏡などと組み合わせることで、マルチモーダルな解析も可能となっている。

生体深部の無染色イメージング法として期待される技術に、光音響トモグラフィーがある。これは、試料にパルス光を照射し、生体物質がパルス光を吸収したときに生じる急激な熱膨張によって超音波が発生することを利用するもので、ヘモグロビン、メラニン、脂質等が主な光吸収体となる。cm オーダーの深さを光の回折限界近くの分解能で観察することが可能になると期待されており、既に血管疾患やガンの検出などの研究が報告されている。

コヒーレント・ホログラフィック顕微鏡も無染色で生体深部のイメージングが可能な技術である。カメラの高感度化と高解像度化に加えて、取得したホログラムデータを直接コンピュータでデジタル処理するデジタルホログラフィー技術が発展したことで実現された顕微鏡であり、生体試料の 3 次元リアルタイムイメージングへの適用が期待されている。

#### • 組織の透明化技術

近年、固定化した組織を透明化する技術によって、光学的に観察可能な深度を拡張する技術が発展し、ライトシート顕微鏡を組み合わせることで、マウスの全脳細胞の可視化が可能になっている。透明化技術は日本と米国が開発を牽引しており、透明化法の原理としては、大別して「水溶液溶媒法」・「有機溶媒法」・「泳動法」に分類され、透明

度・時間・組織へのダメージなどの観点からそれぞれ特徴がある。高効率な透明化手法の開発に伴い、マウス全身臓器や、ヒト臓器を含む霊長類を対象とした応用も可能となってきた。問題点は、透明化した個体をいかに広視野・高解像度で観察するかという点にあり、低倍率・高開口数の対物レンズが求められている。透明化した組織を拡張（Expansion）することで、通常の顕微鏡で超解像レベルでのイメージングを行うことが可能な Expansion 顕微鏡が注目を集めている。

- オミクス解析との融合

質量分析に代表されるオミクス解析は破壊的な計測であるため、現時点では生きたままの試料を計測することはできないが、イメージング技術で可視化された情報を生物学的に裏付けするためにも、今後バイオイメージングとオミクス解析との融合研究が進展する可能性がある。1 細胞内で数百種の RNA イメージングを行った例も報告されている。

- アルキンタグ

従来のプローブでは標識できなかった生体内の小分子を可視化する手法として、アルキンが示す特異的なラマン散乱を利用したアルキンタグが開発され、核酸、脂質、糖類等の生細胞内可視化に活用できることが示されている。

- フォトンアップコンバージョン色素

フォトンアップコンバージョンによって励起光よりも波長の短い光（アンチストークス光）を放出するプローブが開発されている。多光子吸収過程を利用する 2 光子顕微鏡よりもはるかに低いパワー密度の励起光での観察が可能になる。

- マルチモーダルイメージング

複雑な生命現象を理解するため、複数のイメージング手法を組み合わせることで可能な限り多くの情報を一度の計測で取得するマルチモーダルイメージングの試みが盛んになっている。蛍光観察と高調波発生、ラマン散乱イメージングを組み合わせた手法は技術開発と応用の両面で研究が進められている。光学的手法以外に、電子顕微鏡や MRI と組み合わせた技術開発も進展している。

- 諸外国におけるバイオイメージング研究拠点の設置

米国では UC Berkeley Biological Imaging Faculty、UC San Diego National Center for Microscopy and Imaging Research、Caltech Biological Imaging Center、Beckman Institute、欧州では The European Research Infrastructure for Imaging Technologies in Biological and Biomedical Sciences (Euro-BioImaging)、France Bio Imaging Infrastructure、アジアでは NUS Center for Bioimaging Science など、数多くのイメージング拠点が設置されている。Euro-BioImaging には EU が資金投入し、多数のイメージング施設の利用公開、イメージング技術トレーニング、イメージングデータの相互利用と解析ツールを提供するための整備を進め、EU 圏のバイオイメージング分野の研究者やバイオイメージング施設が連携を図っている。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 年に発足した。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。

#### (4) 科学技術的課題

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、組織レベルにまでイメージング対象のスケールを拡大する必要がある。それを実現するための光学デバイス、レンズ、撮像素子の開発や、ナノからミリ、センチメートルまでを扱える広いダイナミックレンジをもつ計測機器の開発が求められる。また、計測レンジの拡大、モダリティの増加により、膨大な量のデータが取得されることになるため、膨大なデータの取り扱いを容易に行える分析システムも必要になる。

既に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、イメージング技術が進歩すると、その量は爆発的に膨れあがる。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でき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。これらを実現するためには、大きな画像データの通信・共有のための強力なインフラ整備、また画像データ形式や計測機器の標準化が必要である。

#### (5) 政策的課題

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を開発し、普及させることができない。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望ましい。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、情報系の研究者や企業関係者との連携が重要である。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・確保が課題である。

バイオイメージングには高度な技術が必要であり、バイオイメージング施設の十分な整備が欠かせない。EU 圏や米国においては大学等研究機関におけるバイオイメージング施設の整備が進み、研究者・施設間の連携も図られているが、わが国では施設の設置、整備ともに必ずしも十分とは言えない。わが国においてもバイオイメージングの研究推進体制の整備を進めることによって、国際的リーダーシップを発揮することが期待される。

#### (6) キーワード

バイオイメージング、光学顕微鏡、超解像イメージング、生体深部イメージング、3次元イメージング、FINCH 法、ライトシート顕微鏡、無標識イメージング、蛍光、化学発光、量子ドット、マルチモーダルイメージング、ホログラフィー、ラマン散乱、透明化技術



## (7) 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、無標識顕微鏡等の装置開発、各種プローブや透明化試薬など、イメージングに係わる幅広い分野で活発に基礎研究が進められており、オリジナリティの高い研究が多く発表されている。イメージングの対象も、細胞レベルから生体組織まで、幅広く展開されている。                                                                                 |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | ↑    | 新しい技術を積極的に利用した応用研究が進んでいる。特に、顕微鏡メーカーが大学などの研究所に研究連携拠点を設置し、最先端の生物学、医学研究に必要なイメージング技術の開発を進めている。光学顕微鏡各社から既に発売されている超解像顕微鏡についても、機能・性能向上に関する開発が続けられ、年々進歩が見られる。                                                          |
| 米国   | 基礎研究    | ◎  | ↑    | 超解像顕微鏡、高速3次元顕微鏡の開発に関する基礎研究を主導している。ラティス顕微鏡、光音響イメージング、コヒーレントラマンイメージングの新技術開発、機能・性能向上においても他国に先行している。特に、Howard Hughes Medical Institute (HHMI) では、各国から著名な研究者を集めて、潤沢な予算のもと、バイオイメージング研究を極めて強力に推進し大きな成果を上げている。         |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | ↑    | HHMI の Janelia Research Campus をはじめとする研究機関が組織的にバイオイメージングの応用研究をサポートしており、上手く機能している。特に、工学系研究者、各種プローブの開発者、生物学者を1カ所の研究施設に集め、基礎研究から応用研究までを非常に速いスピードでこなしている。製品化前の技術も積極的に駆使し、新しいアプリケーションの開発が進められている。                   |
| 欧州   | 基礎研究    | ◎  | ↑    | 質の高い研究が進められているが、規模の大きな研究は少ない。新しい技術、方法論の提案よりも性能向上や適用領域の拡大を目指した開発研究が多く見られる。                                                                                                                                      |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | ↑    | 応用研究の人口が多く、多くの成果が発表されている。また、The Europe Molecular Biology Laboratory (EMBL) などの研究拠点や、Euro-BioImaging のようなバーチャルな組織が効果的に運用されている。基礎研究の実用化に関しても、Carl Zeiss、Leica といった大手装置メーカーに加えて、ベンチャー企業によるシステムから光学コンポーネントまで裾野が広い。 |
| 中国   | 基礎研究    | △  | →    | 基礎研究レベルでの研究成果が増えているが、既存技術の改良に止まる。                                                                                                                                                                              |
|      | 応用研究・開発 | △  | →    | 数年前と比べレベルは向上しているが、特に目立った成果は見られない。                                                                                                                                                                              |
| 韓国   | 基礎研究    | △  | ↑    | ホログラフィック顕微鏡による無標識イメージングやゴーストイメージング技術で新しい手法を開発しており、ここ数年、バイオイメージング研究が活発になっている。                                                                                                                                   |
|      | 応用研究・開発 | ×  | →    | 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

## (註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

## (註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) B. Katz et al., “Enhanced resolution and throughput of Fresnel incoherent correlation holography (FINCH) using dual diffractive lenses on a spatial light modulator (SLM)”, *Opt. Express*, 20, (2012): 9109.
- 2) K. Fujita, “Follow-up review: Recent progress in the development of super-resolution optical microscope”, *Microscopy* 65, (2016): 275.
- 3) R. Prevedel et al., “Simultaneous whole-animal 3D imaging of neuronal activity using light-field microscopy”, *Nat. Methods* 11, (2014): 727.
- 4) X. Shu et al., “Mammalian Expression of Infrared Fluorescent Proteins Engineered from a Bacterial Phytochrome”, *Science* 324, (2009): 804.

- 5) G. S. Filonov et al., “Bright and stable near-infrared fluorescent protein for in vivo imaging”, *Nat Biotechnol.* 29, (2011): 757.
- 6) J. A. Spencer et al., “Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals”, *Nature* 508, (2014): 269.
- 7) X. Michalet et al., “Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics”, *Science* 307, (2005): 538.
- 8) R. Igarashi et al., “Real-time background-free selective imaging of fluorescent nanodiamonds in vivo”, *Nano Lett.* 12, (2012): 5726.
- 9) A. Takai et al., “Expanded palette of Nano-lanterns for real-time multicolor luminescence imaging”, *PNAS* 112, (2015): 4352.
- 10) K. Suzuki et al., “Five colour variants of bright luminescent protein for real-time multicolour bioimaging”, *Nat. Commun.* 7, (2016): 13718.
- 11) M. P. Hall et al., “Engineered luciferase reporter from a deep sea shrimp utilizing a novel imidazopyrazinone substrate”, *ACS Chem. Biol.* 7, (2012): 1848.
- 12) Jun Ando et al., “High-speed Raman imaging of cellular processes”, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 33, (2016): 16.
- 13) Ji-Xin Chen and S. Sunney Xie, “Vibrational spectroscopic imaging of living systems: An emerging platform for biology and medicine”, *Science* 350, (2015): 1054.
- 14) Pu Wang, et al., “Bond-selective imaging of deep tissue through the optical window between 1600 and 1850 nm”, *J. Biophotonics* 5, (2012): 25.
- 15) Benjamin Bird, and Matthew J. Baker, “Quantum Cascade Lasers in Biomedical Infrared Imaging”, *Trends in Biotechnology* 33, (2015): 557.
- 16) Taro Ichimura et al., “Visualizing the appearance and disappearance of the attractor of differentiation using Raman spectral imaging”, *Sci. Rep.* 5, (2015): 11358.
- 17) M. Nuriya et al., “Multimodal two-photon imaging using a second harmonic generation-specific dye”, *Nat. Commun.* 7, (2016).
- 18) A. Taruttis, V. Ntziachristos, “Advances in real-time multispectral optoacoustic imaging and its applications” *Nat. Photonics.* 9, (2015): 219.
- 19) Susaki, Etsuo A. et al. “Whole-Brain Imaging with Single-Cell Resolution Using Chemical Cocktails and Computational Analysis”, *Cell* 157, (2014): 726.
- 20) C. Pan et al., “Shrinkage-mediated imaging of entire organs and organisms using uDISCO”, *Nat. Methods* 13, (2016): 859.
- 21) F. Chen, P. W. Tillberg, E. S. Boyden, “Expansion microscopy”, *Science* 347, (2015): 543.
- 22) F. Chen et al., “Nanoscale imaging of RNA with expansion microscopy”, *Nat. Methods* 13, (2016): 679.
- 23) P. W. Tillberg et al., “Protein-retention expansion microscopy of cells and tissues labeled using standard fluorescent proteins and antibodies”, *Nat. Biotechnol.* 34, (2016): 987.

- 24) Kok Hao Chen et al., “Spatially resolved, highly multiplexed RNA profiling in single cells”, *Science* 348, (2015).
- 25) Hiroyuki Yamakoshi et al., “Imaging of EdU, an alkyne-tagged cell proliferation probe, by Raman microscopy”, *J. Am. Chem. Soc.* 133, (2011): 6102.
- 26) Lu Wei et al., “Live-cell imaging of alkyne-tagged small biomolecules by stimulated Raman scattering”, *Nat. Methods* 11, (2014): 410.
- 27) B. Zhou et al., “Controlling upconversion nanocrystals for emerging applications”, *Nat Nanotechnol.* 10, (2015): 924.
- 28) O. S. Kwon et al., “Dual-Color Emissive Upconversion Nanocapsules for Differential Cancer Bioimaging In Vivo”, *ACS Nano* 10, (2016): 1512.
- 29) Pascal de Boer et al., “Correlated light and electron microscopy: ultrastructure lights up”, *Nat. Methods* 12, (2015): 503.

### 3.2.6.2 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。物理の基礎研究から装置・プローブ・解析技術の開発といった広範囲な分野の融合によって、イメージングに必要な技術の開発が進み、開発された技術の生物医学研究への応用と密接に連携しながら研究開発が進展している。

#### (2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

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にあり、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、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構造・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*）」へと応用されるようになり、分子イメージングというキーワードが登場、生体イメージングの概念は生体内の分子・細胞の情報を可視化する方向へと拡張されつつある。それによっても種々の機能をもつプローブ開発が進み、たとえば、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応答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てきている。

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、迅速に医療産業へ応用可能な面もあるが、他方、高いハードルが存在する一面もある。2011 年の厚労省調査では、MRI は 5990 台、PET (PET/CT) は 466 台、SPECT は 1360 台、X 線 CT は 12943 台が医療機関で稼働している。これらの臨床用診断装置において、部品としては国産品が国際的に利用される一方で、製品としては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繋がっている。また、一般的に、装置や計測・解析法については医療産業への迅速な応用が可能であるが、低分子やナノ粒子プローブ（造影剤）については薬剤開発と同様に、応用には時間的・経済的な高いハードルが存在する。今後、どこまで国産技術の実用化が進むか、医療経済的には重要な岐路になると予想される。

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、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 の酸化鉄ナノ粒子は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、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  $\text{nM} \sim \text{pM}$ 、MRI では  $\mu\text{M}$  の濃度のプローブの集積が必要）が、空間分解能が高い（PET は数  $\text{mm}$ 、MRI は  $50 \mu\text{m}$  以下）という特性を持つ。酸化鉄ナノ粒子は多くの場合、信号低下をもたらす視認性が悪いが、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できる。

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、デンドリマー、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、MRI の高信号として観察でき視認性が良く、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ナノ粒子に搭載することで、「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提案されている。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（ $\text{nM} \sim \text{pM}$ ）でのプローブの検出が可能のため投与量が極めて少量で済み、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。ただし、PET で利用される短半減期核種は医療機関への配達に限界があり、小型サイクロトロンや衛生レベルを確保した核種製造装置などの付帯設備が必要となるため、稼働台数は全国で 500 台程度と多くない。また、ナノ粒子プローブへの応用を考えた場合、高分子・ナノ粒子は合成や精製に時間がかかり、病巣への集積にも時間のかかることから、短半減期核種の使用には限界があり、中半減期核種の利用を視野に入れる必要がある。中半減期核種は内部被ばくの問題が無視できない一方、放出される放射線を生かし、内用により放射線治療に応用できる可能性がある。

SPECT では臨床装置において PET よりも空間分解能や検出感度が低下するものの、比較的長めの半減期核種が使用され、企業から医療機関への配達も可能であることから 1360 台の臨床装置が全国で稼働している。マウスーヒトキメラ型 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るなど、実用化に向けて期待感がある。また、臨床での空間分解能は限定されるが、前臨床用 SPECT の解像度は高いものであるため、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、組織切片ではなく、生体内からの蛍光信号を検出するために、主に組織透過性の高い近赤外光に近い周波数帯が使用されている。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、最近マウスで良好な断層像を得られる 3D イメージングが可能となりつつある。ヒトにおいては体表、あるいは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ことに加え、光学顕微鏡による測定は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。プローブ開発も進められ、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し、臨床応用への試みも始まっている。

### （3）注目動向

#### ・ナノ粒子プローブ

生体適合性のナノ粒子は、生体イメージングにおいて多種の機能を搭載するプラットフォームとして注目されており、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・プローブの研究開発が進められている。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、治療と可視化を同時に実施するセラノスティック・プローブ、ナノ薬剤の治療を事前に評価するコンパニオン診断プローブ、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、多様な発展が見込まれる。

#### ・磁気ナノ粒子

磁気ナノ粒子はMRIの造影剤として用いられるほか、磁気応答によって磁気ナノ粒子を直接観察するMPI（Magnetic Particle Imaging）の研究も進められ、欧州では2010年からほぼ毎年、国際ワークショップが開催されている。今後、装置開発も含め発展が期待される分野である。また、磁気ナノ粒子が磁場の印加により内部に熱を蓄積する効果を用いるがん温熱療法「磁気ハイパーサーミア」の研究も盛んであり、磁気ナノ粒子を用いて治療とイメージングによる診断を同時に行うセラノスティクスへの応用が提案されている。

#### ・セラノスティクス

「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。セラノスティクスを技術的側面から見ると、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、ナノ薬物送達システム（DDS）、内視鏡手術や画像下治療（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得る。一方、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身体的・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。

- 諸外国の動向

米国では、NIHがNIBIB（National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering）を設立した2000年以降、分子イメージング研究は国家プロジェクトとなっている。全米の大学や研究所から専門分野を横断した形で選ばれた研究拠点には毎年200億円を超える資金が投入されている。欧州でも2006年5月にEMIL（European Molecular Imaging Laboratories）が結成され、研究拠点の設置と研究者の育成が進められている。生物・医学的イメージングに関する拠点として、Euro-BioImaging（The European Research Infrastructure for Imaging Technologies in Biological and Biomedical Sciences）があり、産業界とともに、米国、オーストラリア、アルゼンチン、南アフリカ、インド、日本と共同し、グローバルなプロジェクトを推進しようとしている。

#### （4）科学技術的課題

生体イメージング技術は、ハードウェアや計測法においては一定の成熟が見られるものの、各要素技術に定期的な革新がもたらされ、今なお成長を続けるとともに市場も緩やかな拡大を続けている。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。一方で、ナノ粒子技術を使用した新しい高機能プローブ、人工知能技術を活用した解析技術など、台頭しつつある新技術を取り込む事で急速に機能が向上、あるいは新規な適用範囲を獲得する状況もあり、新規技術については我が国が国際的に先頭を走る分野も存在する。

このような状況下、従来のような単一のディシプリンでは技術の実用化は困難であり、アカデミア間、企業間および産学において何らかの複合的な開発体制を取る必要が生じている。産学の両面において、以前よりは連携が進みつつあるとはいえ、未だ組織内の守秘性や単一学問分野での成果が重視される傾向にあり、このような状況を制度面、ファンディング面そして知財面などから複合的に打開する方策が必要である。最終的な実用化イメージを共有し、問題解決を目指した技術パッケージを生み出すための枠組構築が望まれる。

#### （5）政策的課題

生体イメージング技術の実用化には知財分野まで含んだ広範囲の異分野の連携体制の構築が必要であり、オープン・イノベーションを促すための枠組が求められる。例えば、生体イメージングに関わる診断（計測・分析）分野において、研究開発体制は各医用機器システムに分断され、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医用機器システム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。



また、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となっている。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、単一の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。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。

一方、基礎研究の範囲を臨床応用可能なもののみに限定すると、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。

## (6) 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、蛍光イメージング、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、分子イメージング、イメージガイド治療、分子標的

## (7) 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持ち、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、独自性や水準は高く活発な研究開発が報告されている。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、産学連携や、異分野間の融合、知財の適切で有効な活用など、総体として改善の必要性がある。                                                                                                                                                                            |
| 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。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の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。 |



|    |         |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|---------|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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。生物・医学的イメージングに関する拠点として、EURO-BIOIMAGING があり、研究成果の発信と交流を盛んに進めている。                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | 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確実に移行させ、研究費のサポート体制を充実させている。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、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。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。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やその後帰国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。その独創性は多くないが、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と、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に近いレベルにある。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。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

(註 2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註 3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) 厚生労働省『平成 23 年医療施設（静態・動態）調査』
- 2) T. Kondo et al., “Alternating current magnetic susceptibility and heat dissipation by  $Mn_{1-x}Zn_xFe_2O_4$  nanoparticles for hyperthermia treatment”, *J. Appl. Phys.* 117, (2015).
- 3) National Cancer Institute, “NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer: Nanotechnology in Clinical Trials”, <http://nano.cancer.gov/learn/now/clinical-trials.asp> (2017 年 3 月 1 日アクセス)
- 4) 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](http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/targeted-nano-pharmaceuticals_en.html) (2017 年 3 月 1 日アクセス)