

2.2 ライフ・ヘルスケア応用

超高齢社会の到来とともに、ライフ・ヘルスケア分野におけるニーズは高度化・多様化が進み、ナノテクノロジー・材料技術を活用した新しい健康・医療技術の実現に期待が高まっている。たとえば、病気を早期に予測・発見する技術や、感染症の流行を未然に防止する技術、身体の機能低下・損傷部位を補う技術が求められており、これらの技術は個々人の QOL を向上する上で、また、高齢者人口の増加とともに急増が予想される医療費を適正化する上で重要である。さらに、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るための技術開発も必要となっている。

本節では、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・材料技術が特に重要な役割を担う研究開発領域として、バイオ材料、ナノ DDS・ナノセラノスティクス、バイオ診断・計測デバイス、バイオイメージングを取り上げる。

バイオ材料は生体組織や細胞、体液などの生体を構成する成分に接して利用される材料であり、健康・医療ニーズの多様化や医療技術・機器の高機能化に伴って、生体と材料の間で生じる相互作用を高度に制御することが求められている。生体/材料相互作用に起因する現象を経時的・定量的に理解するための計測・解析技術と、材料設計・合成・創製技術の進展を両輪に、生体/材料相互作用を能動的に制御するバイオ材料の研究開発が進むと期待される。

ナノ DDS (Drug Delivery System) およびナノセラノスティクス (nanotheranostics) は、ナノテクノロジーを活用して、診断用プローブや生理活性物質を患部等へ選択的に送達する技術、診断と治療を一体化・複合化した新たな医療技術を実現するものである。生体との相互作用を考慮したキャリアの設計によって、生理活性物質やプローブの時間的・空間的分布の制御、キャリアの体内動態や治療効果の可視化・評価を目指した研究開発が進められている。

バイオ診断・計測デバイスは、生体由来物質 (バイオ物質) を高感度に検出・分析する技術であり、バイオマーカ・ウイルス・病原菌・薬物などの検出・評価に適用して、計測・診断に革新をもたらすことを目指している。微量サンプルから特定のバイオ物質を迅速かつ簡便に抽出・分離・同定する技術、センシングデバイス的高速化・高感度化・高集積化・ウェアラブル化、複数ターゲットのマルチセンシング、チップ上に臓器の機能を再現する Organ-on-a-Chip などの研究開発がおこなわれている。

バイオイメージングは生命現象の理解を目的として生体内の情報を可視化する技術である。生命科学分野の基礎研究に加え、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必要不可欠な技術となっている。生体組織、細胞、細胞内のオルガネラ、生体分子、イオンなどの生体を構成する物質の形態・大きさ・数・分布、さらには生体内局所の温度や pH など、多様な生体情報をターゲットにイメージング技術の研究開発が進められている。

2.2.1 バイオ材料

(1) 研究開発領域の定義

生体組織や細胞、体液などの生体を構成する成分に接して利用される材料（バイオ材料）を対象とする研究開発領域である。近年の医療・健康ニーズの多様化や医療技術・機器の高機能化に伴い、バイオ材料には生体と材料の間で生じる相互作用を高度に制御することが求められている。生体/材料相互作用に起因する現象を経時的・定量的に理解するための計測・解析技術と、材料設計・合成・創製技術の進展を両輪に、生体/材料相互作用を能動的に制御するバイオ材料の研究開発が進むと期待される。

(2) キーワード

再生医療材料、人工臓器、DDS、足場材料、細胞外マトリックス、脱細胞化組織、ハイドロゲル、ナノ粒子、エクソソーム、Additive Manufacturing、3Dプリンティング、バイオプリンティング、生体適合性、分子認識、分子インプリンティング、リビングラジカル重合

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

世界に先駆けて超高齢社会に突入した我が国では、健康寿命（健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間）と平均寿命の間にある約10年の開きが課題であり、個々のQOL（Quality of Life）向上と、医療や介護にかかる社会保障費抑制の観点から、健康寿命をできる限り延ばすことが望まれる。健康寿命を延伸する上で必要な健康・医療技術の実現には、その基盤となるバイオ材料の研究開発が極めて重要といえる。人工臓器、再生医療、DDS（Drug Delivery System）、低侵襲治療、超早期診断、生体情報モニタリングなどの高度な健康・医療技術が提案されているが、これらの技術の実現には、いずれも生体と材料の間で生じる多様かつ複雑な現象を制御する機能をもつバイオ材料が必要である。このようなバイオ材料の創出に向けて、生体/材料相互作用のメカニズム理解に基づき、相互作用を能動的に制御する機能を持つバイオ材料を設計・創製することが求められている。

[研究開発の動向]

バイオ材料とは、細胞・タンパク質など生物由来であるか、人工物であるかに依らず、生体組織や細胞、体液などの生体を構成する成分に接して利用される材料の総称である。人工臓器など体内に埋植された状態で長期にわたり生体組織と接して使用される材料から、体外で診断に用いられる材料まで、その使用環境は幅広い。生体への侵襲度、使用環境、用途によって求められる性質・機能は異なるが、生体から異物認識されない生体適合性を有していることがバイオ材料の基本条件となっている。これまでに我が国では高分子材料を中心に優れた生体適合性材料が開発され、MPC(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)ポリマーやPMEA(poly(2-methoxyethyl acrylate))などのポリマー材料は人工股関節や人工肺、カテーテルのコーティング材料、化粧品など広く実用に供されている。また、近年では医療・健康ニーズの多様化や医療技術・機器の高度化に伴って、生体適合性に限らず、多様な機能がバイオ材料に求められるようになってきている。人工臓器、再生医療、DDS、低侵襲治療、超早期診断、生体情報モニタリングなどの高度な健康・医療技術を実現するためのバイオ材料が必要であり、研究開発が

進められている。

細胞の周辺環境を整え、組織・臓器の再生を誘導する再生医療材料、すなわち足場材料には、細胞の接着・増殖の促進、幹細胞の分化制御、適度な力学強度や多孔性などの性質・機能が必要である。加えて、生体組織の再生とともに分解・吸収される生体吸収性などが要求され、さまざまな機能を併せ持つ材料の研究開発がおこなわれている。足場材料の原料には、リン酸カルシウムや炭酸カルシウムなどの無機化合物、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、脱細胞マトリックスなどが用いられている。これらの原料はそのまま、あるいは化学修飾によって機能を付与した後、足場材料として加工される。また、いくつかの材料を複合化し、それぞれの材料がもつ特長を相乗的に引き出すことも重要であり、有機・高分子化合物と無機化合物との複合化や、生体吸収性をもつ合成高分子と天然高分子などの複合化がおこなわれている。外部刺激への応答性や、抗菌効果、治療効果と組織再生促進効果を併せもつ高次機能足場材料も研究されている。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、エレクトロスピンニング法、3Dプリンティングなどの方法が用いられている。これらを単独ではなく複数組み合わせることにより、新しい構造や機能をもつ足場材料を創出することも試みられている。また、近年ではメカノバイオロジーが注目され、材料からの物理的な刺激が細胞の接着や遊走、分化誘導に及ぼす影響について理解が進み、足場材料を設計する上での重要な要素となっている。

高分子医薬、再生医療材料、DDS、バイオセンサーなどに用いられる材料として、生体物質と特異的に相互作用する合成高分子の研究開発が進んでいる。リガンドを結合させた高分子材料はターゲットとなるタンパク質を強く認識する分子認識能を有し、糖鎖を結合させた高分子によって、インフルエンザウイルス、志賀毒素、エボラウイルスといった感染症の病原体を認識する材料が開発されている。最近では、細胞成長因子を認識・補足する材料なども報告されている。また、抗体医薬の著しい市場拡大に伴って、抗体精製材料への需要が高まっている。抗体の精製には、抗体のFc領域（抗原結合性を持たない部分）と結合するプロテインAを固定化したアフィニティークロマトグラフィーが用いられるが、このプロテインAが高価であるために、抗体医薬やタンパク質医薬は非常に高額となっている。そこで産業界では、プロテインAの安定性を高め、安定かつ高密度に固定化することを目指して材料の改良・開発がおこなわれている。一方で、プロテインAを使用せずに精製をおこなうことが可能な合成高分子材料の基礎的検討も進められている。

リガンド無しでタンパク質を特異的に認識する機能をもつ合成高分子材料の研究開発もおこなわれている。分子インプリント法（MIP）はターゲットタンパク質を鋳型として高分子を重合し、ターゲットに合わせたナノ空間をもつ分子認識ポリマーを合成する手法である。バイオセンサーの分子認識部位や分離材料への応用が期待されている。また、タンパク質や抗体の機能を代替する材料としての検討もおこなわれており、MIPポリマーをナノ粒子化したものや、シリカ粒子と複合化したナノ材料を用いて、生体内での機能発現が検討されている。in vitro（生体外）での細胞染色の試験、in vivo（生体内）でのターゲットタンパク質の捕捉なども試みられている。

バイオ計測や診断に用いられる材料には、in vitro と in vivo の用途があり、in vitro の場合

は主にバイオセンサーとして用いられる。バイオセンサーを構成する材料の性質はセンサー部位と分子認識部位とで異なり、センサー部位では分子認識を信号化するために電気・光特性を持つ材料が使用されることが多い。汎用的なセンサー材料としては、ラテックス粒子（高分子マイクロ粒子）、金微粒子などがあり、金微粒子は光機能材料としてイムノクロマトグラフィーなどに用いられている。また、蛍光を発する量子ドットやカーボン微粒子を用いたセンサー・染色材料が研究されている。一方、*in vivo* で用いられる計測・診断用材料は、MRIなどのバイオイメージング・画像診断のためのプローブ用途が主であり、各種プローブ用材料の開発が進められている。*in vitro*、*in vivo* いずれの場合も、計測・診断用材料においては、確実な分子認識性を付与すること、非特異的な吸着を減じることが重要である。

生体内で用いられる治療用材料や人工臓器の開発には、生体の構造・機能と、そこで起こる反応の理解に基づいて、生体现象を制御する機能をもつ材料を設計する必要がある。例えば、骨の健全な再生には、生体骨の有する解剖学的部位に応じたコラーゲン/アパタイト結晶の異方性配列（骨基質配向化）などの構造と、その特性とを十分に理解した上で、材料を設計することが求められている。また近年、I型糖尿病の治療のため体内に埋植する人工膵臓の研究開発が盛んになっており、多能性幹細胞から作製したインスリン産生細胞をカプセル等に詰めたデバイスや、人工材料のみで作られた自立駆動型のインスリン供給デバイスなどが提案されているが、これらの実用化には生体と人工物の間で生じる相互作用についての更なる理解と、極めて高度な制御が必要である。なお、治療用途においては、侵襲の最小化、治療期間の短縮、治癒の質の向上など、患者のQOL向上の観点が必要であり、バイオ材料開発における重要なニーズとなっている。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

Additive Manufacturing (3Dプリンティング)

3Dプリンティングに代表される 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り、外部形状のみならず、内部形状や材質（金属組織や結晶方位）を制御することで高機能の発現が可能になっている。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、いわゆるカスタム製品の潜在的需要が高いこと、生体機能の獲得に必要と考えられる複雑なマイクロ形状を実現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。

バイオフィabrication、バイオプリンティング

細胞研究の進展に加え、マイクロ・ナノ加工技術およびマイクロ・ナノ流体デバイス技術の発展によって、実際の生体組織に近い3次元の構造・機能をもつ組織体の構築が可能になり、再生医療分野における応用に期待が集まっている。特に、原料と細胞を望みの位置に配置することが可能な3Dプリンティング（バイオプリンティング）の出現によって、世界的に研究者人口が急増し、2010年にはバイオフィabricationの国際学会（International Society for Biofabrication）が設立されている。バイオプリンティング法によって、卵巣や皮膚、大動脈弁、

骨と軟骨など、組織や臓器全体をプリンティングする試みが報告されている。

バイオプリンティングに用いられるバイオインクには、細胞の活性および機能に悪影響を及ぼさない原料を慎重に選択する必要がある。特に、生体親和性、粘度、可塑性、架橋などの性質が重要であり、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。これらのバイオインクは架橋の必要があり、アルギン酸はカルシウムイオンで、その他のバイオインクは化学架橋剤や酵素などを用いて架橋される。また、光反応性の二重結合基を導入し、紫外線照射で架橋する方法も用いられている。アルギン酸やキトサン、ポリエチレングリコールなどに細胞接着因子、細胞成長因子、脱細胞マトリックスを導入することにより、生理活性を付与したバイオインクも研究されている。

脱細胞化組織

ヒトあるいは動物由来の組織や臓器から細胞成分のみを除去し、細胞外マトリックス (ECM) を残した脱細胞化組織を足場材料として用いる研究が盛んになっている。脱細胞化組織は生体組織の構造と類似していること、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、組織再生の高い促進効果が期待できる。既に製品化されているものに、脱細胞化したヒトの皮膚やブタの小腸粘膜下組織、ブタの膀胱などを用いた外科手術のパッチやシートなどがある。脱細胞化の方法には、物理的方法、化学的方法、酵素処理法に加え、脱細胞化剤を灌流して臓器ごと脱細胞化する方法が研究されており、近年、マウスやラット、ブタ、ウシ、ウマなどの動物の心臓、肝臓、肺、腎臓、食道を灌流法で脱細胞化したものを、各臓器再生の足場材料に適用した研究が報告されている。また、粉末状の脱細胞マトリックスを原料とするハイドロゲルを用いた、バイオコーティング材料、インジェクタブル材料、バイオインクなどが検討されている。

ヒト培養細胞を利用して脱細胞マトリックスを調製する研究も盛んになっている。高分子鋳型を用いて細胞を3次元培養した後、細胞成分と高分子鋳型を選択的に除去することで、脱細胞マトリックス材料が得られる。組織・臓器を用いる手法に比べ、品質管理と原料調達の手続きにメリットがあり、患者自身の細胞に由来する自家脱細胞化材料を調製することも可能である。ヒト培養細胞由来のマトリックス材料によって、幹細胞が段階的に分化する過程や、組織発生の過程におけるマトリックスの変化を模倣した足場材料の研究が進み、ヒト骨髄由来の間葉系幹細胞の骨分化と脂肪分化におけるマトリックスの組成を同時に模倣した足場材料や、軟骨細胞への段階的な分化過程におけるマトリックス変化を模倣した足場材料などが報告されている。

複合足場材料

足場材料の機能をさらに高め、組織再生と同時に、組織・臓器の欠損の原因となる疾患の治療をおこなう材料の開発が進んでいる。例えば、足場材料に薬剤を導入することで、組織・臓器の再生促進に加えて、病気の根治、防菌、がん細胞を死滅させるなどの機能を併せ持つ材料の研究開発がおこなわれている。また、高い光熱変換効率をもつ金、銀、磁性酸化鉄などのナノ粒子を生体吸収性高分子やバイオセラミックスなどと複合化することで、光照射により発生する熱によってがん細胞を死滅させる機能をもつ足場材料の研究も進められている。ナノ粒子をがん細胞の抗体で修飾し、ターゲティング特性を付加することも試みられている。さらに、

化学治療の薬物と光熱変換のナノ粒子を同時に足場材料に導入し、化学療法・温熱療法・再生医療を一体化した複合足場材料も開発されている。

バイオ材料としての細胞外小胞

エクソソーム (exosomes) や微小小胞体 (microvesicles) などの細胞外小胞 (extracellular vesicles (EVs)) は、細胞が分泌するナノサイズの膜小胞であり、細胞間コミュニケーションや生体内のシグナル伝達を担っている。細胞外小胞に内包されている分泌細胞由来の様々なタンパク質や脂質、RNA のもつ機能の解明と、その機能をバイオマーカーや診断法、治療法に活用する研究が盛んにおこなわれている。細胞外小胞を分泌する細胞を操作することによって、ナノ粒子、レポーターシステム、ペプチド、薬物、機能性 RNA 分子を細胞外小胞に内包させることができる。また、分泌された細胞外小胞に、疎水性挿入や表面化学修飾、膜透過化処理などの方法で様々な物質や分子を導入することも可能である。最近では、iPS 細胞由来の心筋細胞が分泌する細胞外小胞を徐放するハイドロゲルパッチを作成し、ラットの心筋梗塞モデルに移植することで、不整脈の負担低減や左室駆出率の回復促進、心筋細胞アポトーシスの抑制などの効果が確認されている。バイオ材料としての細胞外小胞は新しい分野であり、細胞外小胞の有効な分離方法や組成の制御、投与方法を検討していく必要がある。

リビングラジカル重合を用いたバイオ材料の開発

リビングラジカル重合は 1990 年代に開発された高分子の精密合成法であるが、近年、その発展が一層顕著になり、バイオ材料への応用が進んでいる。リビングラジカル重合をバイオ材料に適用した研究に関する論文数は、ここ 5 年で急激に増加している。例えば、リビングラジカル重合による高分子の配列制御によって、タンパク質に対する相互作用の制御をおこなったことが報告されている。また、リビングラジカル重合では、ブロック共重合体を比較的容易に作ることができる。両親媒性のブロック共重合体は安定なミセルを形成することから、DDS 材料などへの活用が検討されている。さらに、リビングラジカル重合では、表面開始重合法などによって材料表面をポリマーで均一に修飾することが可能である。材料表面に高分子を固定化することで、細胞やタンパク質と基材の間に働く相互作用を変化させ、細胞接着などを制御する材料が開発されている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

米国 NIH (National Institutes of Health) においては、傘下の国立研究所 NIBIB (National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering) の下でバイオ材料に関する研究開発が進められている。また、将来の医療につながる新しい技術を生み出し、基礎研究から臨床研究まで広範に適用することを支援する BTRCs (Biomedical Technology Resource Centers) の枠組みで、組織工学、3D プリンティング、バイオプリンティング関連の新技术開発をおこなう CECT (Center for Engineering Complex Tissues)、ポリマー系のバイオ材料の研究開発をおこなう RESBIO (Integrated Technologies for Polymeric Biomaterials) などのセンターが置かれ、複数の研究組織によるコラボレーションが促進されている。NSF (National Science Foundation) においても生体/材料相互作用の制御に向けた基礎的な研究が進められており、主なプログラムとして、生体内の分子・細胞・組織に働く力に着目して新しい材料や

医療、農業技術を目指す CEMB (Center for Engineering MechanoBiology)、細胞と細胞の間、あるいは細胞と細胞周囲の環境に働く相互作用を理解・制御して細胞を使ったシステムを構築する CEBICS (Center for Emergent Behaviors of Integrated Cellular Systems) の2つの科学技術センター (Science and Technology Center : STCs) が挙げられる。

米国では早期から Additive Manufacturing の産業応用に関心を集めており、3D プリンティングに関して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) により推進されている。日本でも Additive Manufacturing に関して、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)」が開始され、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、国産 AM 装置の産業化の加速を図っている。また、2014 年から開始された内閣府主導の SIP (戦略的イノベーション創造プログラム) の課題の1つ「革新的設計生産技術」の中で、医療用 Additive Manufacturing の開発が進められている。

欧州ではバイオ材料の基礎研究から実用化までの研究戦略が Horizon 2020 のロードマップ「BIOMATERIALS FOR HEALTH ~ A Strategic Roadmap for Research and Innovation」によって提示され、これに基づいて関連分野へのファンディングが行われている。また、産学連携の促進が盛んであり、EPTN (European Technology Platform on Nanomedicine) において、ナノ材料の医療応用を推進するための産学における取り組みが支援されている。

(5) 科学技術的課題

3D プリンティングやバイオプリンティングに用いることのできる原料は、現状では種類が限られており、高次機能性と生体適合性を兼ね備えた材料の開発が望まれる。足場材料においては、高い気孔率 (材料の割合に対する空隙率) と同時に、十分な力学強度を担保する必要があるが、これまでの 3D プリンティング法で作製した足場材料では気孔率が十分ではない。高い気孔率と力学強度を兼ね備えた材料を作製するための材料技術およびプリンティング技術の改善が望まれる。また、細胞を 3 次元配置するバイオプリンティングにおける課題としては、プリンティング構造体の力学的な強度に加え、プリンティングの速度、細胞のバイアビリティの維持などが挙げられる。細い毛細血管ネットワークなどをプリンティングできるように、バイオプリンティングの精度を高める工夫も必要である。

生体との相互作用が望み通りに制御された材料や、生体の構造を適切に模倣した材料など、狙った通りの機能をもつバイオ材料を計画的に創出するためには、生体との相互作用を定量的に見積もり、材料特性を精密に制御することが必要である。例えば、臓器再生に必要なシグナル因子とその時空間的分布を明らかにした上で、臓器と材料との親和性を適切に制御し、さらにシグナルをプログラム通りに放出できるデバイスが開発されれば、体内においてその場で組織誘導的に臓器再生を行うことが可能になると考えられる。生体組織やその機能を理解した上で、それを引き起こす反応のメカニズムを経時的・定量的に理解すること、生体/材料相互作用の制御に直結する材料特性が制御可能な材料系を構築することが必要であり、これらを可能にする技術的基盤の構築が求められる。

(6) その他の課題

バイオ材料の研究開発には、さまざまな材料系の構築や計測・解析、生体分子や細胞を使った評価、小動物を使った前臨床試験、さらには臨床試験まで多くの工程が存在し、異分野・多分野の研究者が密に連携して進める必要がある。医工連携は特に重要であり、また、法規制もクリアしなければならず、研究開発には長期間を要する。異分野融合・医工連携に基づく研究開発を実施する上での課題としては、① 基礎研究段階からの連携体制の構築、② 長期にわたる共同研究開発を支える資金と、研究ステージごとの研究費の連続性の維持、③ 広範囲な設備を使用可能な環境と、その維持、④ 共通の知的好奇心・問題意識に基づく課題設定と、臨床応用に向かうまでの長期間にわたるモチベーション共有、などが挙げられる。中・長期にわたって異分野融合・医工連携に基づく共同研究チームを維持し、研究開発に注力することを可能にする枠組みの構築が求められる。

タンパク質、抗体、核酸、多糖といった生体高分子を活かした医薬品、診断薬などが新しい分野として現れ、かつ発展している。これを支える材料の開発が重要であり、生体高分子の精製プロセス、保存といった新しいニーズに対応していくことが必要である。米国では抗体医薬の導入にあたって、精製プロセスや評価法の確立などが包括的におこなわれており、現状で我が国は欧米に遅れを取ってしまっている。我が国も新しい分野に対して産学官で連携し、オールジャパンの取り組みを図ることが望まれる。

(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	○	→	基礎研究のポテンシャルは世界のトップクラスを維持しているが、新規材料への挑戦が少ない。論文数でも近年、欧米、中国に水をあけられている。異分野融合・医工連携が十分でない。
	応用研究・開発	○	→	バイオ材料の基礎研究成果が実用に結びつきにくい。再生医療材料に関しては実用化研究がある程度進んでいるものの、まだ規模は小さく、研究開発を実施している企業も少ない。ただし近年、再生医療を促進するための規制と法律の整備が進んだことで、今後の加速が期待される。
米国	基礎研究	◎	→	バイオ分野への応用展開を視野に入れた材料研究が盛んである。再生医療材料の基礎研究で世界をリードし、様々なアプローチや異分野融合も図られている。新しい材料への挑戦、新しい概念の導入が常におこなわれ、研究予算も多い。
	応用研究・開発	◎	→	実用化を常に重視して、基礎研究と応用研究が密におこなわれている。基礎研究から起業・製品化につながる例が多い。大学発ベンチャーが多く存在し、応用研究を実施しやすい環境が整備されている。
欧州	基礎研究	◎	→	複数の研究機関による連携が上手くおこなわれ、種々の分野の研究者が連携してバイオ材料の基礎研究を盛んにおこなっている。高分子の先端技術のバイオ材料への応用にも成功している。
	応用研究・開発	◎	→	動物実験の敷居が比較的安く、臨床試験の受け入れも活発におこなわれ、新規材料の製品展開が早い。ただし、新しい分野を切り開くような材料や技術が多く出されているわけではない。スイスなど一部の国では、最先端に絞った研究開発、製品開発に成功している。

中国	基礎研究	○	↑	以前は欧米や日本に追従する研究が目立ったが、現在は世界トップレベルの研究が見られ、オリジナリティの高い成果も多く出されている。合成困難な材料、アッセイが困難なバイオ応用など、難易度の高い分野にも展開している。
	応用研究・開発	○	↑	基礎研究の段階から応用研究を取り込む努力がなされている。ベンチャー企業を持つ研究者が多い。製品展開をおこなうペースが早く、特に再生医療については展開が早い。製品のブランド価値は未だ低く、欧米に対して完全に対抗できていないわけではないが、大きな市場を自国内に有するという強みがある。
韓国	基礎研究	○	→	実用化志向の基礎研究が多くおこなわれている。オリジナリティのある研究成果は少ないが、近年、論文数は増加している。
	応用研究・開発	○	→	実用化を目指した応用研究が進んでいる。再生医療製品の開発に力を入れており、大学発ベンチャーも多い。製品の信頼性は高い。

(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) Xiaohong Wang, Boaz Lloyd Rijff and Gilson Khang, "A Building-block Approach to 3D Printing a Multichannel, Organ-regenerative Scaffold," *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 11, no. 5 (2017) : 1403. doi:10.1002/term.2038
- 2) Monica M. Laronda et al., "A Bioprosthetic Ovary Created Using 3D Printed Microporous Scaffolds Restores Ovarian Function in Sterilized Mice," *Nature Communications* 8 (2017) . doi:10.1038/ncomms15261
- 3) Renata Kelly Da Palma et al., "Equine Lung Decellularization: A Potential Approach for in Vitro Modeling the Role of the Extracellular Matrix in Asthma," *Journal of Tissue Engineering* 9 (2018) . doi:10.1177/2041731418810164
- 4) Luca Urbani et al., "Multi-stage Bioengineering of a Layered Oesophagus with in Vitro Expanded Muscle and Epithelial Adult Progenitors," *Nature Communications* 9, no. 1 (2018) . doi:10.1038/s41467-018-06385-w
- 5) Elizabeth C. Stahl et al., "Evaluation of the Host Immune Response to Decellularized Lung Scaffolds Derived from α -Gal Knockout Pigs in a Non-human Primate Model," *Biomaterials* 187 (2018) : 93-104. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.09.038
- 6) Martin T. Spang and Karen L. Christman, "Extracellular Matrix Hydrogel Therapies: In Vivo Applications and Development," *Acta Biomaterialia* 68 (2018) : 1-14. doi:10.1016/j.actbio.2017.12.019
- 7) Guoping Chen and Naoki Kawazoe, "Biomimetic Extracellular Matrices and Scaffolds Prepared from Cultured Cells," *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1078, (2018) : 465. doi:10.1007/978-981-13-0950-2_24
- 8) Hongshi Ma et al., "3D-printed Bioceramic Scaffolds: From Bone Tissue Engineering to

- Tumor Therapy," *Acta Biomaterialia* 79 (2018) : 37-59. doi:10.1016/j.actbio.2018.08.026
- 9) Qingqing Yu et al., "Copper Silicate Hollow Microspheres-Incorporated Scaffolds for Chemo-Photothermal Therapy of Melanoma and Tissue Healing," *ACS Nano* 12, no. 3 (2018) : 2695. doi:10.1021/acsnano.7b08928
- 10) Gregor Fuhrmann et al., "Engineering Extracellular Vesicles with the Tools of Enzyme Prodrug Therapy," *Advanced Materials* 30, no. 15 (2018) . doi:10.1002/adma.201706616
- 11) James P. K. Armstrong, Margaret N. Holme and Molly M. Stevens, "Re-Engineering Extracellular Vesicles as Smart Nanoscale Therapeutics," *ACS Nano* 11, no. 1 (2017) : 69-83. doi:10.1021/acsnano.6b07607
- 12) Bohao Liu et al., "Cardiac Recovery via Extended Cell-free Delivery of Extracellular Vesicles Secreted by Cardiomyocytes Derived from Induced Pluripotent Stem Cells," *Nature Biomedical Engineering* 2, no. 5 (2018) : 293-303. doi:10.1038/s41551-018-0229-7
- 13) Lingxin Chen et al., "Molecular Imprinting: Perspectives and Applications," *Chemical Society Reviews* 45, no. 8 (2016) : 2137-2211. doi:10.1039/c6cs00061d
- 14) Maciej Cieplak et al., "Selective Electrochemical Sensing of Human Serum Albumin by Semi-covalent Molecular Imprinting," *Biosensors and Bioelectronics* 74 (2015) : 960-966. doi:10.1016/j.bios.2015.07.061
- 15) Stephanie Kunath et al., "Cell and Tissue Imaging with Molecularly Imprinted Polymers as Plastic Antibody Mimics," *Advanced Healthcare Materials* 4, no. 9 (2015) : 1322-1326
- 16) Yoshiko Miura, Yu Hoshino and Hirokazu Seto, "Glycopolymer Nanobiotechnology," *Chemical Reviews* 116, no. 4 (2015) : 1673-1692. doi:10.1021/acs.chemrev.5b00247
- 17) Qiang Zhang et al., "Sequence-Controlled Multi-Block Glycopolymers to Inhibit DC-SIGN-gp120 Binding," *Angewandte Chemie International Edition* 52, no. 16 (2013) : 4435. doi:10.1002/anie.201300068
- 18) K. Jono et al., "Controlling the Lectin Recognition of Glycopolymers via Distance Arrangement of Sugar Blocks," *Chemical Communications* 54, no. 1 (2018) : 82-85. doi:10.1039/c7cc07107h
- 19) Matthew J. Derry, Lee A. Fielding and Steven P. Armes, "Polymerization-induced Self-assembly of Block Copolymer Nanoparticles via RAFT Non-aqueous Dispersion Polymerization," *Progress in Polymer Science* 52 (2016) : 1-18. doi:10.1016/j.progpolymsci.2015.10.002
- 20) 科学技術振興機構 研究開発戦略センター「戦略プロポーザル バイオ材料工学 ～生体との相互作用を能動的に制御するバイオアダプティブ材料の創出～」(CRDS-FY2018-SP-02) (2018年11月)
- 21) 科学技術振興機構 研究開発戦略センター「科学技術未来戦略ワークショップ報告書 生体との相互作用を自在制御するバイオ材料工学」(CRDS-FY2018-WR-04) (2018年9月)

2.2.2 ナノDDS・ナノセラノスティクス

(1) 研究開発領域の定義

ナノテクノロジーを活用して、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ナノ薬物送達システム (ナノ DDS)、診断と治療を一体化・複合化した新たな医療技術であるナノセラノスティクス (nanotheranostics) の実現を目指す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、生理活性物質やプローブの時間的・空間的分布の制御、キャリアの体内動態や薬物による治療効果の可視化・評価を目指した研究開発が進められている。患部に特異的な診断・治療技術の実現が期待される。

(2) キーワード

高分子ポリマー、リポソーム、量子ドット、ナノ粒子、細胞外小胞、エクソソーム、核酸医薬、遺伝子編集、CRISPR/Cas システム、蛍光・発光イメージング、MRI、PET、ナノメディシン、EPR 効果、コンパニオン診断、ハイパーサーミア

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

DDS (Drug Delivery System) とは、薬物治療の最適化を目的に、必要な薬物を必要な量だけ、必要な時間に必要な部位で作用させるための工夫や技術のことである。特に、精密に設計されたナノ粒子やナノ構造体を用いて薬物送達をおこなうナノ DDS は、医薬品・医療技術開発におけるプラットフォームとして期待されている。近年、遺伝子編集技術をはじめ、医療に革新をもたらす可能性を秘めた多様な要素技術・材料が登場しているが、これらの新技術・材料の医療応用には、体内/細胞内動態を制御するナノ DDS の開発が必要となっている。

一方、セラノスティクス (theranostics) とは、治療と診断評価を一体化するとの概念である。中でも、セラノスティクスを実現するためにナノテクノロジーを活用したものがナノセラノスティクス (nanotheranostics) であり、ナノ DDS と密接に関係する。例えば、ナノ DDS の開発においては、動物実験で得られた成果が臨床試験での成績と対応しないことが問題となっている。特に、がんでは、動物実験とヒト臨床試験との差異の要因として、がん微小環境の多様性 (血管分布、繊維化、間質細胞の存在)、免疫反応と増殖の繰り返しによる複雑な時間的変性、血液循環時間の違いなどが指摘されており、この問題を解決するには、ヒト疾患の病巣における環境を正確に評価しながらナノ DDS による治療を進めること、すなわちナノセラノスティクスが必要である。

ナノ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の造影剤、化学治療や核酸医薬の担体、内視鏡手術や画像下治療のマーカー、放射性同位体治療のキャリア、粒子線・ピンポイント放射線治療など、診断・治療双方における最先端技術を連携することが必要である。高度な技術の連携によって革新的技術が生み出され、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、多くの医学研究の発展に貢献し、また、個別化医療の具体的な実施形態につながると期待される。

[研究開発の動向]

ナノ DDS は、低分子化合物から生体高分子まで、様々な生理活性物質の体内 / 細胞内動態を制御するナノテクノロジーである。がん治療においては、これまでに多様な抗がん剤が用いられてきたが、薬が正常な細胞にも作用して副作用が問題となる場合が多く、がん細胞だけに薬を作用させるナノ DDS の必要性が認識されてきた。また、最近では低分子医薬品以外に、核酸やペプチド、タンパク質などの生体高分子からなるバイオ医薬品が次世代医薬品として期待されているが、バイオ医薬品は一般に安定性が低く製剤化が難しいという課題があり、バイオ医薬品を安定に目的の部位で作用させるためのナノ DDS の開発が望まれている。さらに、近年、医療に革新をもたらす可能性を秘めた要素技術・材料が次々と登場している。例えば、遺伝子の調節を可能にする核酸分子、デザイン性に優れた遺伝子編集技術の CRISPR/Cas システム、近赤外生体イメージング / 光線力学療法を可能にするセラミックナノ粒子、既存技術の数万倍の超高感度 MRI を実現可能な超偏極プローブなどが挙げられる。これらの技術・材料の医療応用には、標的となる臓器や組織、細胞へ到達する効率の大幅な向上が必要であり、体内 / 細胞内動態を制御するナノ DDS の開発が成否を握っている。

核酸分子や CRISPR/Cas システムを活用した将来のバイオ医薬の実現には、標的とする細胞内や、作用メカニズムによっては核内まで、効率良く導入する方法論を確立する必要がある。これまでに、リガンドコンジュゲート、脂質ナノ粒子、高分子ナノ粒子、無機ナノ粒子、さらにはウイルスなど様々なナノ DDS が報告されており、肝臓に対しては効率の良い核酸の送達達成されている。2018 年 8 月には肝臓を標的とした世界初の siRNA 医薬（トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス治療薬 Patisiran, Onpatro®）が米国 FDA および欧州 EMA に承認されており、これには脂質ナノ粒子が使用されている。ただし、脂質ナノ粒子は投与後に炎症反応を惹起することから、より安全性の高いナノ DDS、例えば生体内での分解・代謝性に優れた材料の開発が今後の課題となっている。また、肝臓以外の標的組織、例えばがんや中枢神経系への指向性を有する核酸内包ナノ DDS の研究開発が今後ますます活発になると予想される。

また、核酸（ガイド RNA）とタンパク質（ヌクレアーゼ）の複合体（リボヌクレオタンパク質、RNP）である CRISPR/Cas システムは、ガイド RNA の配列に応じて標的遺伝子を変えられることから、先行技術のジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）や転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）に比べ、デザイン性に優れた革新的遺伝子編集法として注目されている。これまでに開発されたナノ DDS は、核酸もしくはタンパク質のいずれかを送達する目的で設計されたものが殆どであるが、今後は RNP を送達するナノ DDS の開発が進むと予想される。また、CRISPR/Cas システムは必ずしも RNP の形で送達する必要はなく、DNA やメッセンジャー RNA（mRNA）に遺伝子情報をコードさせて標的細胞内で発現させることが可能であり、この場合、核酸分子のみを送達すれば良いことから、現状はウイルスを用いて標的細胞内で CRISPR/Cas システムを発現させる手法が用いられている。ただし、ウイルスを用いた遺伝子編集治療は非常に高額になることが予想される上、長期間にわたる遺伝子発現によるオフターゲット効果や免疫原性による副作用などが懸念されるため、ウイルスの大量製造法や改変ウイルスの開発、さらには非ウイルス性ナノ DDS の開発が進められている。

ナノ DDS 開発における問題点に、動物実験で得られた効果と臨床試験の成績とが必ずしも一致しないことが挙げられる。その理由の一つは、疾患動物モデルと臨床におけるヒト患者で

は病理組織が異なっているためと考えられる。がんの場合、動物モデルとヒトとの差異として、がん微小環境の多様性（血管分布、繊維化、間質細胞の存在）、免疫反応と増殖の繰り返しによる複雑な時間的変性、血液循環時間の違いなどが指摘されている。また、担がんモデルマウスでは、がん組織周辺の血管およびリンパ系が未発達であることから、数十ナノメートル径のナノ粒子の腫瘍血管透過性および腫瘍組織集積性が亢進することが知られ、これは Enhanced Permeability and Retention (EPR) 効果として、これまでがんを標的とするナノ DDS 開発における重要な設計指針となってきた。しかし、モデルマウスで優れた効き目を示したナノ DDS が、臨床試験で成績が振るわなかったことから、ヒトのがんには EPR 効果が生じない可能性が指摘された。その後、PET プローブで標識されたナノ DDS を用いた体内動態評価によって、ヒトがん組織にも EPR 効果の生じることが確認されたが、ナノ DDS の腫瘍組織集積効率は患者によって、さらには同一の患者であっても腫瘍や転移の部位によって異なることが明らかになった。

ヒト患者で有効なナノ DDS を開発するには、標的とする病理組織の特徴を十分に把握した上でナノ DDS を設計すること、適切な疾患モデルを用いて機能検証をおこなうことが必要である。がん研究においては、従来のがん細胞株移植 (Cell line-Derived Xenograft, CDX) モデルではなく、がん患者由来のがん細胞移植 (Patient-Derived Xenograft, PDX) モデルを使うことで、より精度の高い治療効果の予測が得られると報告されている。また、適切な疾患モデルを評価系として利用することに加え、サイズなどの物性値を精密に調整したキャリアの開発が必要である。さらに、生理活性物質を用いて腫瘍組織の構造を改変すること、例えば一酸化窒素により腫瘍血管壁の隙間を拡張することで、ナノ DDS の集積性を高める方法も検討されている。

一方、セラノスティクスは治療 (therapy) + 診断 (diagnostics) であり、2000 年頃に医学文献データベース (PubMed) に初めて用語として登場した新しい概念である。2010 年頃から研究報告が急増し、2011 年にはその名を冠した学術誌 “Theranostics” が創刊、2017 年からは姉妹誌 “Nanotheranostics” も刊行され、世界的に活発な研究開発分野となっている。ナノセラノスティクス、すなわちナノテクノロジーを活用したセラノスティクスは、分子イメージングに代表される高精度な非侵襲的・生体イメージング技術および各種ナノ造影剤・プローブ技術の発展とともに進展している。とりわけ 100 μm 以下の空間分解能を実現する高解像度 MRI、pM 濃度を検出する高感度 PET、多様なバイオマーカーに対応する反応性を持つ蛍光・発光イメージング、超音波診断技術・光音響技術などのハードウェア技術による解像度の向上が大きく寄与している。また、ナノセラノスティクスの基本形は、ナノ粒子などのキャリアに治療要素と診断要素を同時に搭載することであるが、単に同時に搭載するだけでは各要素の至適濃度の差異、病巣に集積する時間軸の差異、排出が遅延することによる毒性リスク等の問題が生じるため、合目的な組合せの必要性が共通理解となっている。すなわち、必ずしも完全に一体化する必要はなく、共通のプラットフォームを用いて、各要素を最適化することが重要であるとの考え方が主流になりつつある。

がんの場合、近年の医療技術の進展によって初発がんは寛解に至る例が増えたが、最終的に変化・転移し、治療に対して耐性化することで治療手段が無くなってしまふ。刻一刻と姿を変え、隠れ、バリアを張るがんに対して、どのように追跡し、弱点を見つけバリアを壊して治療効果を得るかという点が核心的な問題であり、それには個々の状態に合わせた動的な観察と介

入が必要である。生体内で、隠れたがんを発見し、その難治性を分析するには、分子・細胞レベル、組織・微小循環レベルというマルチスケールを統合的に観察できる最先端の計測・分析技術と、その情報を有効に生かした治療技術が必要であり、ナノセラノスティクスによって両者が高度に連携することで、変化するがんを詳細かつ即時的に追跡し対応することが可能になると期待される。血液でのがん分析や、ナノ薬剤動態を予測する造影剤、がんの種類や特性を分析するセンサー、がんの特性に応じた最適な治療を同時に実現する複合的なプラットフォームとして、ナノセラノスティクスは期待されている。

また、診断で病変を検出し、その場で治療を行う手法として、磁性ナノ粒子を用いて MRI や MPI で早期がんを検出し、磁場を印加して温熱療法を行う磁気ハイパーサーミアを組み合わせ合わせた方法も提案されている。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

コンパニオン診断造影剤・コンパニオン診断プローブ

がん臨床におけるナノ DDS の有用性に関して、個々の病巣で生じる EPR 効果や治療効果にばらつきのあることが指摘されており、「体内動態と集積性の評価 (不送達のリスク)」と「がん細胞に対する薬効の評価 (耐性化のリスク)」を合わせて実施する必要がある。治療に用いるナノ DDS とほぼ同じ組成とサイズを有するキャリアと、生体イメージングで検出可能な造影剤・プローブを組み合わせたものをコンパニオン診断造影剤またはコンパニオン診断プローブと呼び、高精度な生体イメージング法と合わせて用いることで、ナノ DDS の病巣への集積予測や薬効予測、あるいは骨髄など副作用が生じやすい部位へ集積の有無を確認できる。事前あるいは治療中に、体内動態と薬効の両方を可視化し評価することが可能なナノセラノスティクスの一形態である。高分子ミセル、酸化鉄微粒子、リポソーム、PLGA など臨床応用可能な材料を中心に、キャリアに適用可能な粒子の開発が進められている。

ナノ粒子センサー、量子技術

MRI や蛍光・発光イメージングにおいて、ナノ粒子をセンサーとして利用し、生体内の特定の環境で信号を ON/OFF 制御することが可能になっている。酸化マンガン粒子やリン酸カルシウムのナノ粒子を使って細胞内外や腫瘍内の低 pH を描出する研究、リポソームからの薬剤放出を MRI の信号強度の上昇でとらえる研究などが報告されている。また、量子技術の活用が進み、ナノダイヤモンドやナノシリカ内部の格子欠損に窒素などを注入して蛍光センサーとする技術、ナノダイヤモンドに含まれる ^{13}C を対象に、MRI の信号強度を数万倍まで引き上げる超偏極技術などが開発されている。ナノダイヤモンドは偏極寿命を延長させる効果を持つことから、放射性同位体を使わずに、高感度かつ高解像度で生体内を追跡できるプローブとして注目されている。

核酸医薬

核酸医薬の歴史はアンチセンス核酸 (ASO) が報告された 1978 年にまで遡るが、医薬品としての実用化は長年に渡り苦戦を強いられてきた。初の核酸医薬である Viravene® (CMV 性網膜炎治療薬) が 1998 年に米国で承認されて以来、2018 年 8 月までに承認された主な核酸

医薬は7品目であり、そのうち4品目が2016年以降に承認されたものである。2018年8月に米国FDAおよび欧州EMAにより承認されたOnpattro®は、世界初のsiRNA医薬であり、脂質ナノ粒子によるナノDDSが活用されている。この2～3年で核酸医薬の承認が続いた理由としては、核酸化学の進歩、新たな疾患原因遺伝子および治療メカニズムの発見、DDS技術の改良とメカニズムの解明などの複合的要因が考えられ、核酸医薬の開発は今後さらに活性化すると予想される。

CRISPR/Cas システム

ガイドRNAの配列に依存して2本鎖DNAを部位特異的に切断できるという2012年の報告以来、CRISPR/Casシステムは新たな遺伝子編集ツールとして瞬く間に世界へ広まった。現状は分子生物学用ツールとしての利用が主であるが、遺伝子治療薬としての応用が期待されている。2017年には、ヒトの着床前胚にCRISPR-Cas9を導入することで、遺伝子変異を修正可能であることが報告されている。CRISPR/Casシステムの医療応用に向けた課題は標的以外のDNAを切断してしまうオフターゲット効果の回避と、標的細胞への導入であり、これらの課題解決に向けたナノDDS開発が注目される。中でも、CRISPR/CasシステムをコードしたmRNAの送達は、安全性の面から最も期待されている。

血液脳関門 (Blood Brain Barrier, BBB)

脳と血液の間の物質移動を制限するBBBの存在によって、脳腫瘍や脳神経系の疾患部位へ薬剤を到達させることは極めて困難である。BBB通過のためのナノDDSは、特にアカデミアにおいて、がんの次の標的として大きく注目されている。現在、大きく分けて次の3つの方法論が検討されている：1) 脳血管内皮細胞内をトランスサイトosisにより通過するリガンド分子搭載ナノDDS、2) 添加物ないし外部刺激によりBBB(脳血管内皮細胞をつなぐタイトジャンクションなど)を一時的に開放する方法、3) 血流を介さずに脳へと到達させる投与方法。1)はQOLに優れる方法論であるが、効率が低いことが検討課題となっている。2)は通過する物質の選択性に乏しいことが予想され、安全性が懸念されている。3)については、肝初回通過効果を回避でき、かつ脳内へ薬物をデリバリーできる経路として鼻腔内投与が注目されているが、マウスとヒトでは明確に異なる点があるため、設計の段階で注意を払う必要がある。

OTN-NIR 蛍光イメージング

ナノDDSの体内/細胞内動態を追跡する方法として、アカデミアの研究では主に蛍光標識が用いられるが、通常の蛍光色素では皮膚透過性が低く、組織深部の観察は困難である。近年、皮膚(生体組織)透過性の高い1000nmを超える近赤外光(Over-Thousand Nanometer-Near InfraRed, OTN-NIR)を利用した蛍光イメージングが注目され、セラミックナノ粒子などを用いたOTN-NIRプローブやその検出系の開発が進んでいる。OTN-NIRプローブ開発の課題としては、より毒性の低い材料を用いること、生体から速やかに排出されるように構造設計することが挙げられる。

エクソソーム

細胞外小胞(Extracellular Vesicle, EV)の一つであるエクソソームに関する研究が世界的

に盛んになっている。エクソソームは細胞が分泌するエンドソーム由来の 30-100nm のベシクルで、特定の細胞由来の細胞膜タンパク質や核酸を有し、細胞間の長距離コミュニケーションを担っている。特定の細胞内へ核酸や糖タンパク質などを送達する機能を元来搭載していることから、ナノ DDS としての利用に関心が高まっている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

米国では過去 10 年以上にわたり、National Nanotechnology Initiative や NCI (National Cancer Institute) の Alliance for Nanotechnology in Cancer など様々な施策によってナノ DDS に関する研究開発が支援されている。NCI 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大きく貢献している。また、ナノセラノスティクスに関して、NIH (National Institutes of Health) では、NIBIB (National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering) の分子イメージング・ナノメディシン研究室に Theranostic Nanomedicine セクションという部門があり、研究を進めている。

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 Horizon 2020 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 やナノセラノスティクスを含むナノメディシン研究を ETPN (Nanomedicine European Technology Platform) が支援し、産業化へつなぐ体制になっている。各国による取り組みもおこなわれ、例えばスペインには NanoBioAp (Nanoparticles for Bio-Applications) という政府の支援による研究クラスタが存在し、主なテーマとして磁性材料、バイオセンサー、DDS、ハイパーサーミアが掲げられている。NanoBioAp はスペイン各地の研究者をつなぐネットワークとして働き、異分野融合に基づく各研究グループが精力的に研究を推進すると共に、シンポジウムを開催して情報交換を図っている。

日本では、川崎市のナノ医療イノベーションセンター (iCONM) を拠点として、ナノ DDS やナノセラノスティクスを含むナノ医療に関する産学連携が進んでいる。中心プロジェクトとして文部科学省・革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM) 「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」が進行中であり、多くの大学、研究機関、企業が参画している。また、AMED (日本医療研究開発機構) 「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 (2014-2018)」「次世代がん医療創生研究事業 (2016-2021)」「遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業 (2018-2020)」などの事業においてナノ DDS やナノセラノスティクスに関連する研究開発がおこなわれている。JST では、CREST 「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」領域 (2017-2024) において、ナノ DDS やナノセラノスティクスの基盤となる研究が推進されている。また、2017 年に開始された JST 未来社会創造事業の探索加速型「世界一の安全・安心社会の実現」領域においてもナノセラノスティクスに関する研究が採択されている。

(5) 科学技術的課題

多くのナノ DDS は動物実験レベルで非常に優れた成果を挙げているが、臨床の現場での有

効性に関しては明らかになっていない点が多い。このギャップを埋めるための方法論として、評価と治療を同時に進めるセラノスティクス型のナノ DDS の開発、すなわちナノセラノスティクスが重要である。ただし、重要な分野でありながらも研究開発が十分に進んでいない面があり、その理由の1つとして、イメージング・診断には大型ないし高額な装置が必要であり、アカデミアの研究テーマとしてはハードルの高いことが挙げられる。また、多分野の高度な技術を活用することがナノ DDS・ナノセラノスティクスの研究開発には必要であり、アカデミア間、企業間、さらには産学をつなぐ複合的な研究開発体制が求められる。

2012年の CRISPR/Cas システムによる遺伝子編集技術の登場、2016年以降の核酸医薬の連続承認、2017年の Car-T 細胞による *ex vivo* 遺伝子治療の承認、2018年の siRNA 内包脂質ナノ粒子の承認などを受け、遺伝子・核酸治療に大きな注目が集まっている。これらを次世代の医療技術として発展させるためには、核酸 (DNA、mRNA、siRNA、ASO、RNP など) を臓器 / 組織および細胞選択的に送達する技術が必要である。肝臓に対してはある程度効率の高いデリバリー技術が得られており、次の課題は低毒性 / 低炎症性デリバリー技術の開発である。また、肝臓以外の標的臓器、とりわけ脳などの中枢神経系や心筋・骨格筋に対する送達技術の開発が求められる。

エクソソームの生物学的研究は近年急速に進展し、ナノ DDS や再生医療に向けた応用研究もここ数年の間で世界的に競争が激化しているが、生体由来で多様性のあるエクソソームの分離や不純物の除去、構造解析、機能解析など多くの技術的課題が残されている。また、エクソソームの製造技術や品質管理、標準化において、我が国が優位性を示していくことが、将来の医療応用に向けて、国際競争力強化の観点から重要である。

ナノセラノスティクスの基盤技術の一つである MRI において、臨床用の造影剤には T1 短縮効果の高い Gd 錯体が主流となっているが、Gd 製剤は近年その副作用や脳への集積、環境への影響などが問題視され、将来的に使用できなくなる可能性が高い。ナノ粒子によって感度を上昇させた造影剤など、代替造影剤の開発が望まれる。

(6) その他の課題

本研究開発領域の推進は単一のディシプリンでは困難であり、多分野の技術、多数の機材や装置が必要となるが、日本では広範囲に異分野連携をおこなう体制の不足していることがボトルネックとなっている。以前に比べれば産学の両面において連携が進んでいる部分もあるが、未だ組織内の守秘性や短期組織利益のみを考える方向性、単一学問分野での成果が重視される傾向が見られ、制度面、ファンディング面、知財面などの課題を複合的に打開する方策が求められる。例えば、ナノプローブと画像下治療、ナノテクノロジーと分子イメージング、ナノテクノロジーと放射線治療など、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) に対して、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。異なる分野の連携、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。また、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、簡便にオープンイノベーションに参加できる受け皿 (研究機関の自由連携協定のような枠組) について検討していくことが望まれる。

(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、ナノゲル、PLGA等のナノ粒子やエクソソーム、炭素材料、量子ドットなど多様な素材によるナノ基盤技術を持つ。核酸化学や抗体医薬の開発に関する優れた知見と技術力を有している。蛍光、MRIによるバイオイメージングのためのナノDDS、超音波などの物理学的エネルギーを利用したナノセラノスティクスなどの研究開発も進展している。イメージング技術も各モダリティにおいて国際的に優れた要素技術を有し、基礎研究は国際的に高い水準にある。
	応用研究・開発	○	↑	AMEDの設立に伴い、出口を見据えたナノDDSの研究開発が活性化しつつある。リポソーム、高分子ミセル、ナノゲルを用いたナノDDSの実用化に向けた研究開発は、着実に進んでいる。蛍光やMRIを中心とした生体イメージングへの応用例が多くあり、独自性と水準の高い研究開発が報告されている。ただし、欧米に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、総量として改善の必要がある。基礎研究を医療技術の事業化へ運ぶ上での敷居も欧米に比して高い。
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。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ており、生体イメージングへの適用例も、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、地方大学へ裾野が拡大している。
	応用研究・開発	◎	↑	基礎研究から前臨床、臨床応用への道筋が明瞭で迅速に展開されている。一つの研究室に、世界中から複数分野の専門家を集めて雇用し、分業化する体制が確立している。試薬や機器メーカーも多数存在し、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い。NIHを中心としたサポート体制も整っている。長年にわたりナノDDS製剤の実用化に取り組んでいる。例えば抗がん剤バクリタキセル/ヒト血清アルブミン複合体であるAbraxane® (Abraxis BioScience (現在はCelgeneに買収)) は日本でも2010年に承認されている。また、核酸医薬の実用化にもいち早く注力し、Ionis Pharmaceuticalsは承認済みアンチセンス核酸医薬5品目中4品目を開発している。2001年のsiRNA報告以降すぐに設立されたベンチャーAlnylam Pharmaceuticalsは、2018年に世界初のsiRNA医薬 (siRNA内包脂質ナノ粒子) の承認を得ている。セラノスティクスという言葉はあまり使われていないものの、新しい検査方法や治療法が目覚ましく成長している。
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技術の発展や産業振興のための研究を支援する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。ドイツを筆頭に、オランダ、英国、フランス、イタリアなどでナノ粒子の高度な要素技術が開発され、生体イメージングへ応用する研究も質・量共に優れている。アイデアが出てから実行し、結果を出すまでのスピードが早い。
	応用研究・開発	◎	↑	各国で得意分野に違いはあるが、EU全体として研究費のサポート体制が充実し、基礎研究の成果を前臨床研究に確実に移行させている。ETPNが技術を産業化へ繋ぐ役割を果たしている。スペインのプロジェクト、ポルトガルのプロジェクトに勢いがあり、研究グループ間の協力体制も積極的で医工連携が効率よく機能している。ドイツのフィリップスやブルカーをはじめとするヨーロッパの大手メーカーがイメージングや治療に関する装置開発を進めている。

中国	基礎研究	◎	↑	研究者の幅が広く、国内でのレベル差が大きい。中国科学院を始め優秀な研究者が多い。国家がナノメディシン分野に莫大な研究費を投入し、ナノ DDS に関連する多くのプロジェクトが進められている。北京に中国科学院と中国教育省が共同で設置した National Center for Nanoscience and Technology (NCNST) があり、ナノテクノロジーとナノメディシンに関するシンポジウムも多く開催されている。ナノ DDS およびナノセラノスティクスに関する非常に多くの論文が中国から発表されており、国際誌 Theranostics の掲載論文も中国によるものが圧倒的に多い。北京大学医学部の Medical Isotopes Research Center で PET/SPECT によるがん治療をターゲットとしたイメージング研究が活発に行われている。
	応用研究・開発	○	↑	多数の大学・研究機関から応用研究が報告されている。その独創性は必ずしも高くないが、研究報告数は多く、技術水準も向上している。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く、実施や製造販売などを迅速に進めることが可能である。ナノ DDS 製剤を国内で開発・販売している企業が複数ある。
韓国	基礎研究	○	↑	KAIST, ソウル大学、延世大学などを中心に研究水準は高い。多様なナノ粒子が開発され、欧米からの帰国者を中心に活発に研究が進んでいる。高解像度での in vivo イメージングも達成されている。また、韓国ではノーベル賞受賞者の輩出を目指して Institute for Basic Science (IBS) プログラムが実施されており、8 億円/年の研究費が無期限で 30 拠点に分配されている。このうち、2 拠点がナノ DDS やナノセラノスティクスに関連する研究領域である。IBS は将来的には 50 拠点に増加する計画である。
	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。Korea Basic Science Institute (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。ソウル近郊に多くの研究機関や大学、現代やサムソン等の大規模医療センターが集約化され、一定の連携体制が確立されている。KAIST が位置するテジョン付近の産業研究団地では、ベンチャー企業の発展がめざましく、工学技術のほかバイオテクノロジーも勢いを増しており、開発された成果を直接、商品化する取り組みが進んでいる。また、ナノ DDS 製剤を国内市場に出した実績のある企業が存在する。抗体医薬の開発 (バイオシミラー) に注力する会社が設立されており、今後の動向が注目される。

(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) Xiaoyuan Chen and Stephen Wong, ed, *Cancer Theranostics* (Elsevier, 2014) .
- 2) 杉林堅次 監修『ドラッグデリバリーシステム：- バイオ医薬品創成に向けた組織、細胞内、核内送達技術の開発 -』(シーエムシー出版, 2018) .
- 3) 落谷孝広 監修『パラダイムシフトをもたらすエクソソーム機能研究最前線：シグナル伝達からがん、免疫、神経疾患との関わり、創薬利用まで』(NTS, 2017) .
- 4) 丸山厚 編「in vivo イメージングとセラノスティクスの新展開」『Drug Delivery System』33 (3) (2018) .
- 5) Yasuhiro Matsumura and Hiroshi Maeda, “A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of

- proteins and the antitumor agent Smancs," *Cancer Research* 46, (1986) : 6387.
- 6) Grant H. Petersen et al., "Meta-analysis of Clinical and Preclinical Studies Comparing the Anticancer Efficacy of Liposomal versus Conventional Non-liposomal Doxorubicin," *Journal of Controlled Release* 232 (2016) : 255. doi:10.1016/j.jconrel.2016.04.028
 - 7) Helen Lee et al., "⁶⁴Cu-MM-302 Positron Emission Tomography Quantifies Variability of Enhanced Permeability and Retention of Nanoparticles in Relation to Treatment Response in Patients with Metastatic Breast Cancer," *Clinical Cancer Research* 23, no. 15 (2017) : 4190. doi:10.1158/1078-0432.ccr-16-3193
 - 8) H. Cabral et al., "Accumulation of Sub-100 nm Polymeric Micelles in Poorly Permeable Tumours Depends on Size," *Nature Nanotechnology* 6, no. 12 (2011) : 815. doi:10.1038/nnano.2011.166
 - 9) Hak Soo Choi et al., "Renal Clearance of Quantum Dots," *Nature Biotechnology* 25, no. 10 (2007) : 1165. doi:10.1038/nbt1340
 - 10) J. A. Doudna and E. Charpentier, "The New Frontier of Genome Engineering with CRISPR-Cas9," *Science* 346, no. 6213 (2014) . doi:10.1126/science.1258096
 - 11) Sneha S. Kelkar and Theresa M. Reineke, "Theranostics: Combining Imaging and Therapy," *Bioconjugate Chemistry* 22, no. 10 (2011) : 1879-1903. doi:10.1021/bc200151q
 - 12) Daiki Shigeoka et al., "Functionalization and Magnetic Relaxation of Ferrite Nanoparticles for Theranostics," *IEEE Transactions on Magnetics* 54, no. 11 (2018) : 1-7. doi:10.1109/tmag.2018.2845132

2.2.3 バイオ計測・診断デバイス

(1) 研究開発領域の定義

生体由来物質（バイオ物質）の高感度検出・分析技術を開発し、バイオマーカ・ウイルス・病原菌・薬物などに適用して、計測・診断に用いるデバイスを創出することを目指す研究開発領域である。微量サンプルから特定のバイオ物質を迅速かつ簡便に抽出・分離・同定する技術、センシングデバイスの高速化・高感度化・高集積化・ウェアラブル化、複数ターゲットのマルチセンシング、チップ上にヒト組織・臓器の機能を再現する Organ-on-a-Chip などの研究開発が進められている。

(2) キーワード

POCT (Point-of-Care-Testing)、ウェアラブルデバイス、バイオセンサ、非侵襲計測、 μ TAS、ナノポア、 μ PAD (Microfluidic Paper-based Analytical Device)、Organ-on-a-Chip、バイオマーカー、生体ガス、揮発性成分

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

健康維持・疾病予防のための簡便な診断デバイス、センシングデバイスへのニーズや、医療の現場で、あるいは研究用途で使用される計測・診断機器に対する高感度化・高機能化への要求を背景として、さまざまなバイオ物質を対象とする高度なデバイス・センサ技術の開発が進められている。また、情報技術の急激な進展に伴って、連続的に生体情報を取得・分析することが可能な医療デバイス/IoT 機器の研究開発が世界的に活発化している。

バイオ計測・診断デバイス研究の方向性は、大まかに次の3つに分けられる。

- ①既存の装置・デバイス技術の高効率化・高性能化・小型化・低コスト化・ネットワーク化 (IoT 化)。ナノ・マイクロデバイスが有するシステム化やサンプルの微量化、高速性といった特徴を活かして POCT (Point-of-Care Testing、臨床現場即時検査) やマルチセンシング、ドラッグスクリーニングなどの技術を高度化する。
- ②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の開発。1分子計測に代表される超高感度計測や新しいバイオマーカーの計測、超微量・超高速計測、Organ-on-a-Chip などの実現を目指す。
- ③上記2つのハイブリッド化。既存のデバイス技術と1分子解析などの新しい技術を融合したハイブリッドデバイスを開発する。

いずれの方向性で開発されるデバイスも、生命現象解明などの基礎研究や、医療応用・産業化、さらには感染症予防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。また、安全・安心な社会を構築する上でも重要な研究開発領域といえる。

[研究開発の動向]

ナノ・マイクロ加工技術によって作製した微細構造・空間を利用して、核酸やタンパク質、エクソソーム、細胞、ウイルス、微生物など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められている。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、遺伝子発現解析の標準的なデバイスとして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おり、DNA チップの研究開発はほぼ収束している。一方、タンパク質や糖鎖に対して網羅的解析をおこなうことを目的に、プロテインチップや糖鎖チップなどが開発されているが、まだ信頼性や再現性が十分ではなく、ターゲットを捕捉する物質の開発や、捕捉物質の固定化法などの研究開発が続いている。これらのバイオチップは POCT デバイスを構成するセンサデバイスとして重要であり、前処理流路との統合・集積を可能にするため、デバイス機能・構造の最適化が進められている。

医療技術を支える基礎医学や生命科学、創薬の分野では、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、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る。このがん幹細胞を死滅させることで、がんの治癒・再発防止が可能になると考えられ、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求められている。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の全てが意図した通りの細胞に分化するわけではなく、高効率の分化誘導法が求められており、分化における差異が何に起因するのか個々の細胞レベルで理解するための分析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) を解析する技術について、世界中で開発競争が繰り広げられている。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。しかし近年では、細胞と同程度の空間を有するナノ・マイクロデバイスによって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などの生体分子の同定・定量を目指した研究開発が進められている。また、新しいバイオマーカー、特になんがん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を集め、それらを低濃度、高精度、高スループットで検出できるデバイスの開発が進められている。

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は、世界的に熾烈な開発競争の最中にある。特に、米国では、2014 年までの 10 年間にわたって NIH (National Institutes of Health) が主導した 1000 ドルゲノムプロジェクトによって、大学および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が強力に後押しされ、第 3 世代 DNA シーケンサーの実用化が実現した。さらに、ここ数年の間で、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している。特に、半導体技術で作製される固体ナノポアデバイスは、DNA のみならず、1 細菌、1 ウイルス、1 タンパク質の検出・識別デバイスへと応用され、世界で広く研究開発が展開されている。また、網羅的解析だけではなく、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。

IoT 技術を活用したウェアラブルデバイスの研究開発が世界で進められ、健康管理・疾病予防に威力を発揮することが期待されている。既に日常生活での活動量 (バイタル) を評価するデバイスが市販されているが、測定項目は心拍数、動作 (歩数、活動量モニタ)、呼吸数、体温などの物理情報が大半であり、健康・疾病の状態に直結するバイオ/化学情報をリアルタイ

ムに取得する技術が望まれている。バイオ/化学情報を計測可能なウェアラブルデバイスの実用例は少ないが、Abbott社の血糖値モニタリング用デバイス FreeStyle リブレは糖尿病患者が継続的に血糖評価を行うことのできるデバイスとして、日本でも急速に普及している。また、疾病・代謝に起因する生体情報を得る方法として、「癌患者の呼気を識別する犬」や「尿中成分を認識する線虫」の報告から生体ガス等の揮発性バイオマーカーが注目され、研究開発が欧米と日本で盛んになっている。呼気ガスや皮膚ガスを利用した代謝評価や疾患由来成分の測定をおこなう機器の開発が進められている。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

POCT (Point-of-Care Testing)

医療従事者が被験者に対して、その場で短時間に診断を行う POCT の研究が、世界的に大きく進展している。POCT の研究開発における大きな潮流は、スマートフォンに接続可能な小型・軽量・低価格・使い捨てデバイスの開発である。この観点から、紙を基材にした Microfluidic Paper-based Analytical Device (μ PAD) の研究開発がトレンドとなっており、このようなデバイスは、食品分析や環境分野での利用も期待される。また、3Dプリンタを用いることで、これまで機能単位で開発されてきた抽出や分離などをおこなう流路デバイスの集積・融合が可能になり、流路デバイスの1チップ化が実現されている。3Dプリンタはプロトタイプ開発の迅速化にも貢献し、中国と米国を中心に多くのベンチャー企業が生まれている。POCT 検査システムのスマートフォンへの実装は、計測結果をデータサーバーに送り、診断結果を迅速に返す Sample-to-Answer システム構築に必須である。さらに、POCT デバイスの高精度と高再現性を実現するため、低ノイズ化と高 SN 化、人工知能を用いた信号解析技術の開発が活発になっている。

POCT デバイスの研究開発を主導するのは米国、中国である。中国では国家重点研究開発計画にナノテクノロジーが選定されたことや、半導体産業への巨大投資に後押しされて、血液や唾液などの体液から特定の DNA やタンパク質を検出・識別し、健康状態や疾病診断を行う POCT デバイスの開発が進んでいる。米国では NIH と DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) が POCT デバイスの研究開発を推進している。NIH が健康状態計測や疾病診断によって QOL の向上を目指すのに対し、DARPA は感染症とパンデミックス対策を目的としている。また、国土が広く、人口密度の低いドイツ、カナダ、オーストラリアでは、遠隔地医療の質の向上を目的に POCT の研究開発が進められている。ドイツでは、Federal Ministry for Education and Research、カナダでは、Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health、オーストラリアでは、ニューサウスウェールズ州政府が5年以上の長期にわたり POCT の研究開発に投資している。

Organ-on-a-chip

人体の特定臓器機能を1チップ上に集積して再現する Organ-on-a-chip (臓器チップ) が、薬物評価のハイスループット化や精密な薬物評価系の構築、病態のモデル化を実現する技術として、さらには動物実験の代替法として期待され、様々な臓器チップあるいは多臓器システムの開発が進められている。従来は単層の細胞で構成された2次元構造体が主流であったが、

3Dプリンタを用いた3次元構造体による Organ-on-a-chip の開発が大きなトレンドになっている。特に欧州では、動物実験規制に対応し、動物実験代替のための Organ-on-a-chip の開発が急速に進んでいる。

米国では NIH と DARPA が主たる資金提供機関であり、NIH と DARPA、FDA (Food and Drug Administration) の協力の下で Tissues-on-Chips プログラムが進められている。中国では National Natural Science Foundation of China (NNSFC) が資金提供機関となって Organ-on-a-chip の研究開発が進められている。欧州では ORCHID (Organ-on-Chip in development) コンソーシアムによる強力な研究体制の下で研究開発が進められており、欧州圏の著名大学、ドイツの Fraunhofer、ベルギーの半導体コンソーシアムである IMEC等の研究機関と企業が参加している。我が国においても2017年度より、Organ-on-a-chip に関するAMEDプロジェクト「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業(再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発)」がスタートしている。

エクソソーム

細胞間コミュニケーションや生体内のシグナル伝達を担う細胞外小胞の1つであるエクソソームが、新しいバイオマーカーとして期待され、疾病診断への応用が盛んに試みられている。エクソソームは30～100nm程度の小胞で、内部にメッセンジャーRNA(mRNA)やマイクロRNA(miRNA)が取り込まれており、他の細胞にRNAを運ぶシャトルとしての機能が見出されたことを契機に、2000年代後半から急速に研究が進展した。体液中からのエクソソームの精製・分離には超遠心分離が用いられるが、精密なサイズ分離やアフィニティー分離が困難であり、マイクロ・ナノデバイスを活用した精製・分離法の開発が世界中で進められている。中でもナノワイヤを利用したエクソソーム分離技術は分離効率が高く、注目されている。

生体ガス

近年、呼気や皮膚ガス等の生体由来のガス(生体ガス)中に、代謝の過程で産生される成分や、疾患に特異的な成分が含まれることが報告され、生体ガス計測による疾患スクリーニングや非侵襲計測が期待されている。特に、呼気には肺でのガス交換に伴って血液中の揮発性物質が含まれ、これらを計測できれば、非侵襲かつ連続的な身体状態の把握が可能になる。高感度の気相用バイオセンサとして酵素や抗体、レセプターを用いたデバイスが研究され、実用化に向けた開発が進められている。また、小型化が可能な半導体式ガスセンサが開発され、モバイルデバイスなどとの一体化を実現している。疾患、特にがんと生体ガス種の関連について、特定の揮発性化学成分と、がんの発生部位に関する網羅的な解析が進んでいる。

生体ガスを非接触測定する研究開発は欧米と日本が主導している。欧州では、英国を中心に生体ガス計測の研究開発が盛んであり、GC/MS(Gas Chromatography・Mass spectrometry)による分析、シリコンナノワイヤ、カーボンナノチューブ、金属微粒子などのナノ材料や金属酸化物、分光法を用いたガスセンサなどが研究されている。Framework Programme 7(FP7)において5カ国で1404人を対象に呼気中に含まれる13種の揮発性有機化合物(VOC)の計測がおこなわれ、その結果をAIによりパターン解析し、がんやアルツハイマー病などの診断へ応用するための検討が進められている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

Pint of Care Testing: Environmental Scan (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

カナダでは2007年から、POCTデバイスを他の検査・診断手法と比較・検討しながらターゲットを絞って着実に研究開発を進め、2013年には血中の白血球の個数計測、2016年にはインフルエンザウイルス検査に適用した。2017年からは、HIVウイルス検査やグルコース検査について、POCTデバイスを使うシーン別、例えば、病院の診察室、手術室、自宅等における臨床研究を実施している。それに伴ってPOCTデバイスの実用化に向けた研究開発が加速しており、特に、低コスト化、小型化、集積化、ネットワーク化に向けた研究開発が集中的に進められている。

Point of Care Testing (Australia)

オーストラリアでは2008年から、主に血液検査用のPOCTの研究開発が実施されており、2016年からニューサウスウェールズ州において、2019年からのPOCTの社会実装を目指した研究開発とともに、サービスモデルや市場開拓の戦略立案が行われている。カナダと同様、本プロジェクトがPOCTデバイスの低コスト化、小型化、集積化、ネットワーク化の研究開発を強力に後押ししている。

Human Organ and Disease Model Technologies: hDMT (NWO Dutch Government and European Union)

2015年に発足した欧州圏のコンソーシアムであり、フローニンゲン大学、デルフト大学、ライデン大学等の欧州圏の著名大学および企業によって構成される。各大学と企業が保有するセンサ技術、マイクロ流路技術、幹細胞技術等を共有化し、脳、心臓、皮膚、脈管、腸、およびがん用のOrgan-on-a-chipの開発をおこなっている。hDMTは発足当時から、資金提供とともに、世界の研究ネットワーク形成、共同研究の推進、プロジェクトマネジメントをおこなう機能を有し、ニーズ調査からプロトタイプ開発を経て市場化までを実現する企業ネットワークを構築している。さらに、2018年からは、H2020 Future and Emerging Technologies programを受けて、Organ-on-Chip In Development (ORCHID)が発足し、hDMT、ドイツのFraunhofer、ベルギーのIMEC等が参画している。ORCHIDでは、Organ-on-a-chipの実用化を念頭に置いた研究開発を実施するとともに、ロードマップの作成や、アカデミア、研究機関、企業、規制当局、および患者団体とのネットワーク形成に総合的に取り組んでいる。

Chan Zuckerberg Science (USA)

2015年に設立されたChan Zuckerberg Initiativeの下で2016年に開始したプロジェクトであり、「すべての病気を治療、予防、管理するための科学技術の開発」に10年間で30億ドルが投資され、そのうちの6億ドルは基礎生物・医学研究と新しいテクノロジー開発を目的とするChan Zuckerberg Biohub (CZB)に投資されている。CZBはCalifornia大学 Berkeley校とSan Francisco校、Stanford大学の研究者で構成され、バイオ計測・診断デバイスの開発が含まれる。研究開発資金を提供するだけでなく、San Franciscoに研究施設が建設され、今後の展開が注目される。

Warfighter Analytics using Smartphones for Health (USA)

米国の DARPA において、スマートフォンとセンサを活用して兵士の健康状態、身体障害の状況、疾患などをリアルタイムにセンシングするための大型プロジェクトが展開されている。将来的には一般向けの早期診断デバイスとしての活用も考えられている。

(5) 科学技術的課題

バイオ計測・診断デバイスの実用化においては、検出・識別精度の向上と計測の高速化・高スループット化が課題である。いずれのデバイスも微小信号計測技術に基づいて構築されるため、高精度化にはデバイス構造の最適化による計測データの低ノイズ化と、高 SN 化が求められる。また、流体デバイスで構成されるバイオ診断デバイスの高速化・高スループット化には、低濃度の検体をセンサ部分に確実に輸送する流体デバイスの開発が必要である。特に、 $1\mu\text{m}$ 以下のマイクロ・ナノ流路における流体ダイナミクスは基礎研究が十分ではなく、流動ダイナミクスの基礎学理の構築と、シミュレーション技術の開発が求められている。流動ダイナミクスの検討には流体方程式、マクスウェル方程式、イオン輸送方程式等を連成させて解くマルチフィジックスシミュレーションが有効であることが示されており、実験との比較検討によるシミュレーション法の発展が望まれる。

POCT デバイスやウェアラブルデバイス、1 分子・1 細胞計測デバイスなどは、今後、1 チップ上に多数のセンサを集積し、多種類の検出対象を計測するマルチセンサシステムへ移行すると考えられ、それぞれのデバイスに適した集積回路の開発が技術課題といえる。また、マルチセンサシステムからは短時間に大量のデータが得られるため、データ圧縮・転送技術との融合が求められる。

バイオ分子の計測は、計測環境やサンプル調整環境等に大きく影響を受けるため、高い精度と再現性の確保が課題である。したがって計測プロトコルの確立が重要であるが、全ての条件が一致したバイオ分子を 1 分子レベルで作り出すことは極めて困難であるため、機械学習などを用いた新しい解析法の開発が求められる。ただし、機械学習による解析は結果の根拠を理解することが難しく、デバイスや計測システムへのフィードバックが困難という問題がある。マルチフィジックスシミュレーションの緻密化によって計測信号を解明し、機械学習における微量の物理・化学的解釈をおこなう必要がある。

経時変化する代謝状態などを正確に評価する手法として、連続的かつリアルタイムな生体ガス計測が期待され、それには呼気よりも皮膚ガスの計測が適すると考えられる。しかし、皮膚ガス中の VOC 濃度は呼気に比べ非常に低く、センサの高感度化が求められる。また、血液中に含まれる揮発性成分を呼気・皮膚ガス計測によって検出・分析することが期待されるが、多様な揮発性成分を含む生体ガスを対象に計測をおこなうには、高感度に加えて高い選択性が求められる。

バイオ計測デバイスのウェアラブル化においては、バッテリー寿命が大きな課題であり、高性能な二次電池の開発と、エネルギーハーベスティング技術の研究開発が急務である。また、連続的にサンプルを採取する機構の開発も重要である。

(6) その他の課題

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・機能の最適化を図

る必要があり、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を備えたファウンダリが求められる。米国の NNCI (National Nanotechnology Coordinated Infrastructure)、ベルギーの IMEC、シンガポールの IME (Institute of Microelectronics) 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、MEMS/NEMS とマイクロ流路の集積デバイスや、POCT デバイス、Organ-on-a-chip の開発を進めやすい環境が整っている。また、これらの共用施設は世界中の企業が利用しており、大学の基礎研究と応用研究の間を橋渡しするハブの役割も担っている。我が国においても、基礎研究から応用研究まで一貫した研究開発を実施できるプラットフォームの形成が望まれる。

我が国は個々のデバイス開発には優位性があるものの、システムとしての研究開発は十分とはいえない。診断システムの構築には、実際に使用される事例を想定した課題設定を研究開発の早期段階でおこなう必要があり、それには、ユーザである医療従事者等との密接な連携が重要である。開発した診断デバイスを社会に普及させる上でも、装置開発をおこなう研究者が医療従事者と連携することは必須であり、連携体制の下で実用化に向けた研究開発をおこなうことが可能な枠組みが求められる。

POCT デバイスやウェアラブルデバイスなどは IoT 化が必然であるが、利用者は個人情報漏えい・プライバシー侵害に対する不安に晒される恐れがある。個人情報を保護する技術やプライバシーを守るための法的な制度の整備が必要である。

(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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> これまでに蓄積されてきた計測技術や微細加工技術を駆使し、マイクロ流体デバイス、1分子計測、1細胞計測の分野で新たな研究開発が行われている。 低侵襲・非侵襲バイオデバイスの開発、ウェアラブルデバイス用の電源、センサ、材料の開発が大学および企業で積極的に進められている。 マイクロデバイス分野の重要な国際会議である μTAS や MEMS における発表採択件数はトップレベルを維持しているが、論文数では米国と中国に大きく水をあけられている。 バイオ計測の基礎研究を先導する国家的なプロジェクトが存在せず、予算規模は米・中・欧に比べてかなり小さい。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 内閣府主導の ImPACT、JST の COI や START プログラムにおいてバイオ診断デバイスの応用研究がおこなわれている。また、AMED の医療機器開発プロジェクトや医薬品創出プロジェクトなどにおいて、大学・病院・企業などの連携による研究開発がおこなわれている。 NTT と東レが開発したウェアラブル心電計 hitoe について、藤田保健衛生大学においてリハビリテーション分野で初の実証実験が開始。F1 やインディカーレースのドライバーでの実証実験も進んでいる。 多くの企業において基礎的検討やプロトタイプ開発が行われているが、実用化に成功した例は少ない。

米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> NSF と NIH から研究資金を受け、米国に点在する共有微細加工施設と半導体ファウンドリを利用して、活発に研究開発が行われている。ただし、流動ダイナミクスの解明や新診断原理の開発などの基礎研究から、シミュレーションや人工知能を用いた解析法などの応用指向の研究へシフトしている。 政府系 (NIH、NSF、DARPA、DOE など) だけでなく、民間の財団 (ハーワード・ヒューズ医学研究所、ビル&メリンダゲイツ財団やチャン&ザッカーバーグ財団など) が豊富な研究資金を投入し、大学の研究を加速している。 Harverd、Stanford、MIT、UCB などがこの分野を牽引し、その他の主要大学においても各種生体計測用の診断デバイスが開発されている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 大学や研究機関における応用研究を基盤に多くのベンチャー企業が創業し、バイオ計測・診断デバイスの実用化を進めている。 医工連携の環境が整備され、研究開発のスピードが速い。実用化されたデバイス・技術が多数ある。積極的に製品化が進められている。 患者が装着したデバイスで簡易的な生体情報 (血圧、心拍数、血糖値などのバイタル数値) をモニタリングし、スマートフォンなどを介して医師が診察を行う mobile health(mHealth) の展開が加速している。 Wearable sensors、eHealth、Body area network、Telemedicine、Biomedical circuit and system、Energy harvesting、Mobile diagnosis など、医療とそれを支えるエレクトロニクス関連の技術を中心に、多くの国際会議・国際見本市が開催され、研究開発・商品化が活性化している。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 伝統的に基礎研究のレベルが高く、英国、スイス、ドイツ、オランダ、スウェーデンなどを中心にレベルの高い研究が行われている。 Organ-on-a-chip の基礎研究は、hDMT がデバイス製造から評価までを一貫してサポートしてきた。ただし、米国に比べると規模は小さい。 英国を中心に呼気ガス分析に関する研究が精力的に行われている。 ウェアラブル医療機器に必要な不可欠な、新規のフレキシブルな電極材料、薄く長期間使用可能な新規バッテリーなどの開発が盛んである。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> バイオメディカル分野に多くのベンチャー企業があり、診断デバイスの産業化を目指した研究開発が活発である。 Organ-on-a-chip の研究開発が、欧州の著名大学、ドイツの Fraunhofer、ベルギーの IMEC 等の研究機関と企業が参加した ORCHID コンソーシアムによる強力な連携体制のもとで進められている。製薬企業も Organ-on-a-Chip の実用化を目指した研究開発を行っている。 英国 Owlstone Medical 社を中心に、呼気中の VOC 計測を用いた疾病診断の実用化が進んでいる。また、Horizon2020 の下で中小企業が呼気アンモニア測定によるピロリ菌感染診断装置や、呼気成分による癌スクリーニング機器を開発している。
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 豊富な研究資金とマンパワーにより、研究能力が飛躍的に向上している。計測・診断デバイス分野の論文数も飛躍的に増加しており、上位 10% は世界的にもレベルが高い。 中国科学院、清華大、北京大、上海交通大など有力大学をはじめ、中堅の大学においても優れた設備、人材が研究に携わっており、更なる発展が見込まれる。 他国に比べてスーパーコンピューターを使う障壁が低く、ナノ領域のマルチフィジックスシミュレーションによる基礎研究が急速に進んでいる。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> National Natural Science Foundation of China (NSFC) が主たる資金提供元であり、バイオ診断デバイスのベンチャー企業が次々に創業している。 国家戦略によって中国のシリコンバレーに成長した深圳が、バイオ診断デバイスの試作品製造のプラットフォームになっている。 臨床サンプルを用いた研究がおこないやすい環境にあり、バイオメディカル分野の研究は質・量ともに向上・増加している。市場が大きく、各国の計測機器メーカーが進出し、大学との共同研究開発が盛んである。

韓国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ Nantional Nano Fab Center (NNFC) と Korea Advanced Nanofab Center (KANC) が共用の微細加工施設を提供しており、μTAS 技術の研究開発、μTAS 技術を利用したバイオ計測・診断デバイスの研究が進められている。また、半導体の設備や技術を活用して、モバイルデバイスによる診断に関わる基礎研究が活発に進められている。 ・ ソウル大学、KAIST などの大学、研究所において POCT デバイスの研究開発が盛んである。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 巨大半導体メーカーであるサムソン電子と LG を中心に、μTAS 技術を基盤技術としてバイオ計測・診断デバイスの応用研究、装置開発がおこなわれている。心疾患や肝疾患などの生体分子マーカーを 3 種類同時に血液検査できる POCT デバイスが上市段階にある。 ・ LG 社、SK Telecom 社などが医療機器とモバイル技術を融合した新たな市場を目指し、ウェアラブル端末の商品開発を進めている。

(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) Nisreen Shehada et al., "Silicon Nanowire Sensors Enable Diagnosis of Patients via Exhaled Breath," *ACS Nano* 10, no. 7 (2016) : 7047. doi:10.1021/acsnano.6b03127
- 2) Mohamed Karmaoui et al., " Pt-decorated In₂O₃ nanoparticles and their ability as a highly sensitive (<10ppb) acetone sensor for biomedical applications," *Sensors and Actuators B: Chemical* 230 (2016) : 697-705. doi:10.1016/j.snb.2016.02.100.
- 3) Ben Henderson et al., "Laser Spectroscopy for Breath Analysis: Towards Clinical Implementation," *Applied Physics B* 124, no. 8 (2018) . doi:10.1007/s00340-018-7030-x
- 4) Morad K. Nakhleh et al., "Diagnosis and Classification of 17 Diseases from 1404 Subjects via Pattern Analysis of Exhaled Molecules," *ACS Nano* 11, no. 1 (2017) : 112. doi:10.1021/acsnano.6b04930
- 5) Xiaohua Sun, Kang Shao and Tie Wang, "Detection of Volatile Organic Compounds (VOCs) from Exhaled Breath as Noninvasive Methods for Cancer Diagnosis," *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 408, no. 11 (2016) : 2759-2780. doi:10.1007/s00216-015-9200-6
- 6) Kenta Iitani et al., "Fluorometric Sniff-Cam (Gas-Imaging System) Utilizing Alcohol Dehydrogenase for Imaging Concentration Distribution of Acetaldehyde in Breath and Transdermal Vapor after Drinking," *Analytical Chemistry* 90, no. 4 (2018) : 2678-2685. doi:10.1021/acs.analchem.7b04474
- 7) Takao Yasui et al., "Unveiling Massive Numbers of Cancer-related Urinary-microRNA Candidates via Nanowires," *Science Advances* 3, no. 12 (2017) . doi:10.1126/sciadv.1701133
- 8) Hyun-Kyung Woo et al., "Exodisc for Rapid, Size-Selective, and Efficient Isolation and Analysis of Nanoscale Extracellular Vesicles from Biological Samples," *ACS Nano* 11,

- no. 2 (2017) : 1360. doi:10.1021/acsnano.6b06131
- 9) Wooseok Jung et al., "Point-of-care Testing (POCT) Diagnostic Systems Using Microfluidic Lab-on-a-chip Technologies," *Microelectronic Engineering* 132 (2015) : 46-57. doi:10.1016/j.mee.2014.09.024
- 10) Jie Hu et al., "Advances in Paper-based Point-of-care Diagnostics," *Biosensors and Bioelectronics* 54 (2014) : 585-597. doi:10.1016/j.bios.2013.10.075
- 11) Peter Horvath et al., "Screening out Irrelevant Cell-based Models of Disease," *Nature Reviews Drug Discovery* 15, no. 11 (2016) : 751-769. doi:10.1038/nrd.2016.175
- 12) Stephanie J. Heerema and Cees Dekker, "Graphene Nanodevices for DNA Sequencing," *Nature Nanotechnology* 11, no. 2 (2016) : 127-136. doi:10.1038/nnano.2015.307
- 13) A. Dix et al., "Use of Systems Biology to Decipher Host-pathogen Interaction Networks and Predict Biomarkers," *Clinical Microbiology and Infection* 22, no. 7 (2016) : 600-606. doi:10.1016/j.cmi.2016.04.014

2.2.4 バイオイメージング

(1) 研究開発領域の定義

バイオイメージングとは、生命現象の理解を目的として生体内の情報を可視化することである。可視化の対象は、生体を構成する物質（生体組織、細胞、細胞内のオルガネラ、核酸・タンパク質・糖・脂質などの生体分子、イオン等）の形態や大きさ、数、分布、さらには生体内局所の温度や pH など、空間と時間にまたがる多次元の情報に及ぶ。種々のイメージング手法、プローブ材料、観察装置、画像処理、機械学習によるデータ解析などを包括する研究開発領域であり、生命科学系に加え、材料、機械、計算科学など広い分野の連携が求められる。

(2) キーワード

蛍光、化学発光、ラマン散乱、近赤外光、量子ドット、透明化技術、共焦点顕微鏡、ライトシート顕微鏡、超解像、生体深部イメージング、無標識イメージング、マルチモーダルイメージング、FRET、オプトジェネティクス、画像解析

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

生体は多種多様な物質で構成され、それらの時間的・空間的な相互作用によって機能し、生命活動がもたらされる。その時間スケールはミリ秒から年単位、空間スケールは nm ~ cm にわたり、そこで起こる生命現象も多種多様であるため、一つの観察技術ですべてをカバーすることはできない。そこで、様々な時間・空間スケール、様々な生体物質、構造などの生体情報をターゲットとするイメージング技術の開発が進められている。

バイオイメージングは生命科学分野の基礎研究への貢献はもとより、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重要な役割を果たしている。新しい薬や医療技術の開発において、バイオイメージングはすでに不可欠の技術であり、革新的かつ国際競争力のある医療技術を創出する上で本研究開発領域は重要である。

[研究開発の動向]

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蛍光イメージングが多く用いられる。一般的な蛍光顕微鏡では、蛍光プローブを導入した試料に励起光を照射すると、焦点面から外れた箇所においても蛍光分子が励起されて発光し、観察画像のぼけにつながる。そこで、光検出器の前にピンホールを置いて焦点外のぼけを排除し、焦点の蛍光だけを検出する共焦点顕微鏡が多く用いられるようになってきている。共焦点顕微鏡では、励起光を焦点面上で走査することで XY 像が得られ、Z 軸（光軸）方向の情報を加えることによって 3次元イメージング像を構築することが可能であり、試料内の立体的な情報を可視化する手法として、現在の蛍光バイオイメージングのスタンダードになっている。

蛍光イメージングでは、蛍光プローブからのシグナルを検出し画像化する際に、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となるが、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 (PhotoActiavation Localization Microscopy)

などの超解像計測法と、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を授賞している。その後も、超解像顕微鏡を用いた各種イメージングやプローブ開発が世界中で報告され、ハード面の開発と共に、超解像測定に適した蛍光プローブの開発が進んでいる。自発的に明滅するプローブやターゲット分子に対して迅速に結合解離を繰り返すプローブ、そして、on-off コントラスト、スイッチングサイクル耐性、スイッチング速度の改良が行われた可逆的光スイッチングプローブが開発され、各種の超解像イメージング技術に応用されている。また、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問題となっているため、生体適合性の高い超解像イメージング技術の開発が行われている。

蛍光色素や蛍光タンパク質等のプローブは光照射によって容易に褪色してしまい、生体の動的变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が、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のコーティングが施されており、蛍光色素などに比べ 10 倍以上も大きく、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など、サイズを抑えるための工夫が望まれる。なお、グラフェンナノ構造を利用した低毒性で生体適合性の高い炭素量子ドットも蛍光量子収率の向上が図られ、生細胞や個体内でのイメージングに応用されており、今後のさらなる改善が期待される。また、最近では Nitrogen-Vacancy (N-V) ダイヤモンド (窒素欠陥ダイヤモンド) と呼ばれるダイヤモンドがプローブとして登場し、蛍光褪色が無いことから注目されているが、大きさや供給などに課題があり、今後の改良が望まれる。

長時間計測における蛍光プローブの褪色の問題を解決する別の手法として、近年 DNA-PAINT が普及してきている。これは、2 本鎖形成の親和性が調節された一本鎖 DNA で標識した抗体と蛍光標識した相補的 DNA を用いて 1 分子局在顕微鏡法で超解像イメージングを行う手法である。この手法では、試料内のターゲットに結合した蛍光プローブが褪色しても、未褪色の蛍光プローブと随時入れ替わることにより、継続して超解像観察をおこなうことができる。

分光分析法やラマン散乱法、第二次高調波発生、光音響効果などを利用することで、試料をプローブ標識することなく特定の生体物質をイメージングする技術も進展してきている。また、バイオイメージングのコントラストとして得られる情報が、濃度などの示量変数から、分子の反応、温度、力などの示強変数へと広がりを見せており、バイオイメージングはより直接的に生体の状態、活性、機能を可視化していく方向にある。

バイオイメージングは日本人の得意とする精細な作りこみ技術が生きる分野であり、日本が世界的に大きなシェアを持つ技術に内視鏡、顕微鏡がある。一方、蛍光プローブの開発においては、日本発の研究成果が多く見られるにもかかわらず、産業化は極めて遅い。海外を見ると、米国では比較的速い市場展開を見込んで研究開発投資が行われるのに対し、欧州、特にドイツでは、息の長い技術開発によってニッチな技術を発展させ、独自性の高いイメージング技術を市場化していく傾向にある。アジア諸国は欧米に比べると多くの国で立ち遅れているが、中国は欧米で研究成果を上げた研究開発者の本国への呼び戻しにより急速に技術レベルを上げつつある。中国製のイメージング装置は今のところ我が国では普及が進んでいないが、安価なデバイス提供が特徴的であり、今後の動向に注目する必要がある。また、シンガポールは独自の投資体制により近年急速にハイレベルなイメージングの研究成果を報告しており、ビジネス展開への意欲も高い。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

蛍光タンパク質

蛍光タンパク質の登場は、1962年の下村脩博士による緑色蛍光タンパク質 (GFP) の発見に遡るが、現在も遺伝子工学的な GFP の改変によって、CFP、YFP、mOrange、DsRed など蛍光強度や波長特性、至適温度などの異なる蛍光タンパク質の開発が続いている。これらの蛍光タンパク質は、他のタンパク質との融合タンパク質としても機能を発揮すること、発色に基質や酵素反応を必要としないことから、研究対象のタンパク質の発現局在やその時間変化を検証するためのレポーター遺伝子として生物学研究に広く使われている。

他の分子との結合による発色団形成や、酵素分解による消光を活用した機能性の蛍光タンパク質の開発も進み、蛍光タンパク質はマーカーとしての役割に留まらず、分子活性や細胞機能をモニターするバイオセンサーとしても活用されている。例えば、ニホンウナギに由来するタンパク質がビリルビンと結合して蛍光を発することが分かり、ビリルビンセンサーとして活用できることが示され、UnaG と名づけられた。また、細胞周期を蛍光波長の変化でリアルタイムに可視化することが可能な蛍光タンパク質 Fucci (Fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator) の開発が報告された。細胞周期は細胞の増殖、分化や死という基本的な生命現象を理解する上で重要であり、ヒト ES 細胞や iPS 細胞を用いた再生医療、薬剤スクリーニングといった幅広い研究分野での活用が期待される。

FRET

フェルスター共鳴エネルギー移動 (Förster Resonance Energy Transfer: FRET) の原理に基づくバイオセンサーは、イオン濃度や情報伝達分子の活性、糖や脂質の濃度を蛍光により可視化することで、生物のさまざまな状態をリアルタイムに観測可能な画期的ツールとなっている。FRET とは励起状態のドナー分子から近傍のアクセプター分子にエネルギーが遷移する現象であり、ドナー分子とアクセプター分子の位置関係によって生じる FRET 効率の変化が、蛍光スペクトルの変化として現れる。FRET バイオセンサーは一般的に、ドナーおよびアクセプターとなる 2 種類の蛍光タンパク質と、センサー領域とリガンド領域、これらを結合するリンカー領域からなる。センサー領域とリガンド領域に、それぞれ、ドナーとアクセプターとなる蛍光タンパク質が結合していることが FRET バイオセンサーの特徴である。センサー領域は、周囲の微小環境変化によって構造が変化し、それに伴ってリガンド領域との結合が変化するように設計されており、環境変化の結果として生じたドナーとアクセプターの間の距離や方向の違いを FRET 効率の変化、すなわち蛍光の変化として捉えることができる。その活用例としては、がん遺伝子の情報伝達を司る ERK の発現と ERK 阻害剤効果のスクリーニングや、腺管構造の形成過程におけるシグナル伝達制御のリアルタイム 3 次元イメージング、脳腫瘍細胞の浸潤過程における遺伝子発現パターンの解明、遺伝子の一塩基多型 (SNPs) の検出など多くの報告がある。なお、ルシフェラーゼなどの生物発光分子もドナーとして用いることができ、その場合は生物発光共鳴エネルギー移動 (Bioluminescence Resonance Energy Transfer: BRET) と呼ばれる。

化学発光、オプトジェネティクス

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。生体組織の透過性に優れた600 nmを超える波長を呈する化学発光タンパク質の開発も急進している。

一方、光によってタンパク質機能を制御するオプトジェネティクスは、生体内の生理機能を低侵襲的に操作することができる技術として、特に脳科学の分野で積極的に利用されている。オプトジェネティクスでは照射光の生体透過性を常に考慮する必要があり、さらに、局所的に光刺激をするためには光学系の工夫が必要になる。この問題を解決するために、化学発光タンパク質から発せられる光をオプトジェネティクスの刺激光として応用する分野が進展している。この手法では化学発光タンパク質近傍のオプトジェネティクス分子だけを直接光刺激し、活性化することが可能であり、1細胞、1分子特異的なオプトジェネティクスが実現される。このように、化学発光はレポーターやマーカーとしてだけでなく、機能ツールとしての可能性が広がりつつある。

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ができれば、外部からの基質投与なしに自発的に発光させることが可能になると期待される。これまでに、発光バクテリアの基質合成経路が解明され、これを応用した発光動物培養細胞や発光植物が開発されているが、その発光強度は顕微鏡観察できるほどには高くないため、バクテリア発光システムの高輝度化が求められる。また、発光キノコの基質合成経路についてロシアのグループを中心に解明が進んでおり、発光基質合成経路を構成する酵素群について報告が予定されている。いずれかの生物について化学発光システムを解明し、生体へ導入することで、長時間の安定した観察が可能になると期待される。

無標識イメージング

染色や蛍光プローブによる標識など、一般的なバイオイメージングにはコントラストを与えるための何らかの侵襲的操作を伴う。それに対して、観察対象に対して侵襲がなく、生体をありのまま観察することが可能な無標識イメージングの開発が進められている。その一つが分子ラマン散乱を利用したラマン顕微鏡で、物質の細胞内取り込みや排出過程のライブイメージング、細胞内における生理的現象の非標識かつリアルタイム観察技術が開発されている。また、細胞内において、多様な生理的現象を反映してラマンスペクトルが変化することが明らかになり、例えば胚性幹細胞(ES細胞)の分化に伴う細胞状態遷移を非標識で捉えられることが報告されている。生体試料内における分子間相互作用や、分子・材料の生分解の可視化も期待される。

また、生体高分子1分子を無染色で観察する方法として、干渉散乱顕微鏡(interferometric scattering microscopy; iSCAT)が開発されている。これは、1個1個の生体高分子を可視化するだけでなく、その像のコントラストの定量化により分子量を高精度で計測できる。

透明化、全組織イメージング

近年、固定化した生体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ている。透明化の原理は、細胞膜の主要構成分子であるリン脂質に起因する屈折率界面の解消である。技術開発の初期には屈折率の高い有機溶媒に生体試料を浸漬し、生体試料全体の屈折率を細胞膜に合わせていたが、有機溶媒に浸漬すると試料の変性や蛍光の消光が生じるため、親水性の透明化試薬の開発が進められた。尿素水溶液をベースとする *Scale* の報告以降、*Clear^T*、*SeeDB*、*CLARITY*、*CUBIC* と含有成分の異なる透明化試薬の報告が相次いでいる。また、生体分子（色素）による光吸収も生体深部の観察における課題であり、ヘモグロビンによる光吸収をアミノアルコールによって抑える手法が報告されている。最近では、小動物の全身試料の透明化に効果を発揮する新しい *CUBIC* プロトコルや、糖アルコールの添加によって、蛍光および電子顕微鏡観察に耐える試料損傷の少ない *Scale* プロトコル (*ScaleS*) が報告されている。さらに、従来のプロトコルでは、臓器全体の透明化に少なくとも 24 時間を超える浸漬時間が必要であったが、60 分以内という短時間でこなえるリン酸を含む試薬の開発が進んでいる。なお、透明化した試料の 3 次元観察においてはライトシート顕微鏡が有用なツールとなっている。

一方、透明化を行わない通常の固定化組織を用いて、イメージングと試料の切断を繰り返すことにより、全組織を観察する連続切断顕微鏡イメージング技術が開発されている。連続切断法は撮影時間が長いものの、高精細な画像が得られるという利点があり、レンズの回折限界レベルの解像度での観察が可能である。組織の前処理は一般的な固定化だけで済むことが多く、解剖学的な構造が良く保たれる点でも優れている。また、最近、透明化組織をライトシート顕微鏡で観察する場合に匹敵する高速な連続切断法 *FAST* (*block-face serial microscopy tomography*) が日本で開発され、成体マウスの全脳やヒト死後脳組織の高精細イメージングを実現し、透明化法を越える高いスケール拡張性が示されている。

近赤外光イメージング

蛍光イメージングでは一般的に可視光 (400-700 nm) が用いられるが、可視光は生体による吸収や散乱の影響を強く受けるため、深部を観察することが難しい。そこで近年、生体組織透過性の高い波長 700nm 以上の近赤外 (NIR) 光を利用した蛍光イメージング法が開発されている。さらに、生体組織内の光吸収・散乱が最も小さくなる 1000nm を超える近赤外 (*Over-Thousand Nanometer-Near InfraRed*, *OTN-NIR*) 光を用いた生体内深部のイメージングが注目されている。波長 700-900 nm 付近の「第 1 の生体の窓」(*NIR-I*) を用いる NIR 蛍光イメージングに対して、*OTN-NIR* 波長域においては 1100-1350 nm の波長域を「第 2 の生体の窓」(*NIR-II*)、1550 - 1800 nm の波長域を「第 3 の生体の窓」(*NIR-III*) と区別し、日本および米国の研究者を中心にさまざまな蛍光プローブの開発とそのイメージング応用が進められている。

示強変数イメージング

生体内局所の温度や pH など示強変数の計測が、バイオイメージング研究のトレンドになっている。例えば、温度は生命現象を支配する最も重要な物理量の一つであり、細胞内など生体の微小領域の温度分布の計測は、さまざまな生命現象の解明や、次世代の診断・治療技術につ

ながる可能性があることから、蛍光プローブの蛍光強度や蛍光ピーク波長、蛍光寿命の温度依存的な変化を利用した蛍光ナノ温度イメージングの研究が盛んになっている。また、pH は生体内の正常組織と病変部位とで異なることが知られ、骨代謝やがん細胞の浸潤などさまざまな生命現象に関与していることから、pH の変化にตอบสนองして蛍光特性が変化するプローブの開発とイメージング応用が進められている。

補償光学

補償光学は天体観測における大気の影響を解消するために開発された技術であり、同様の原理を顕微イメージングに応用して、*in vivo* イメージングにおける空間分解能向上や、超解像イメージングへの適用が進んでいる。光学システムの解像度は光波の回折により制約され、屈折率界面を有する3次元試料を観察すると、構造の複雑性や深さにより、コントラストやシグナルが下がってしまう。この収差を補償光学によって能動的に制御することで、シャープな画像取得が可能になる。例えば、半導体レーザーやベクトルビームによる生体組織深部イメージングに補償光学技術を適用し、麻酔下のマウス生体脳で深さ1.6mmの蛍光断層イメージングが実現されている。また、生体適合性の高い超解像計測法として、補償光学系と組み合わせたLattice light-sheet顕微鏡が開発されている。

質量イメージング

質量分析を用いたイメージングでは、未固定凍結試料を切片化し、イオン化補助剤を試料表面に供給した後、紫外レーザーの照射によって生成されるイオンを質量分析する。得られるマススペクトルには試料の成分情報が含まれているため、様々な分子を直接検出して分布情報を可視化することができる。イオン化した分子を直接検出することから、プローブ作製の必要がなく、また、分子構造の推定が可能であり、わずかな構造の違い、例えばリン脂質の脂肪酸の構造の違いや、構造異性体の分離もおこなうことができる。

現状、日米欧での競争が激しく、欧米は臨床検体などを用いて「見やすいものをみる（量の多さやイオン化のしやすさに関係する）」、そして、得られた大量のデータを線形・非線形の変数解析（例えばt-SNEなど）によってクラスタリングしバイオマーカー探索に用いる例が多い。これに対し、日本では「見難いものをみる」、すなわち神経伝達物質やステロイドホルモンの生体内分布（実験動物およびヒト臨床検体）をはじめ、昆虫、植物、食品、微生物などに含まれる一次および二次代謝物の可視化に質量イメージングを応用するといった独特な戦略が取られている。これらの観察対象は、サイズや物性の観点から試料作製が困難であることが多く、ノウハウが必要であるため、質量イメージング技術の拡張性という点で日本は他国をリードしていると考えられる。また、日米欧の製薬企業では新薬の評価に質量イメージングを積極的に取り入れる傾向にあり、産業的にも重要な技術となっている。

ラマンタグイメージング

蛍光プローブでは標識できない小さな分子を可視化するために、特異なラマン散乱を示す微小な官能基をタグとして結合させる技術であり、2011年に我が国の研究者らにより提案された。その後、薬剤、糖代謝、脂質代謝、タンパク質代謝、DNA/RNA合成などのイメージングに利用されており、今後さらなる応用研究が進むと期待される。

コンピュータショナルイメージング

データ処理の補助により、光学技術の物理的な限界を超える結果を与える技術の開発が進んでいる。時間分解能、空間分解能、分析能力の大幅な向上が期待できる。しかしながら、計測されていないデータをデータ処理によって補う方法であるため、信頼性に欠ける結果が与えられる場合があり、その用途や信頼性について十分な議論の必要がある。

情報科学技術との高度融合

過去 10 年の間、情報科学におけるスパースセンシングにより超解像イメージングを数理的に構成する手法が考案されてきた。現在では、計測されたデータを情報科学的手法により解析する一方向的な応用が殆どであるが、今後は解析結果を計測系にフィードバックし、オンラインで最適化する・迅速化するという双方向的な高度融合型の研究が必要になる。近年、我が国では JST-CREST、さきがけ「計測技術と高度情報処理の融合によるインテリジェント計測・解析手法の開発と応用 (2016 年～)」領域や人工知能学会第 2 種研究会 計測インフォマティクス研究会が発足し、計測と情報の融合に正面から取り組む試みが始まっている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

米国では、NIH の下に設置された National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) においてバイオイメージング分野の研究促進事業を行っているほか、Janelia Research Campus 等の研究所でバイオイメージングの最先端研究を行っている。また、NSF の支援の下、NeuroNex Technology Hub として Brown 大学に Bioluminescence Technology Institute が 2017 年に設立された。EU 圏では、EU の資金援助によるプロジェクトである Euro-BioImaging (EuBI) が 2010 年に発足し、EU 圏内のバイオイメージング施設や研究者の連携により、既存のバイオイメージング施設の共同利用、最先端のバイオイメージング技術のトレーニング、そしてバイオイメージングデータの相互利用と解析ツールの公開が進められている。また、EuBI が EU 内外のバイオイメージング施設と連携する Global-BioImaging (GBI) プロジェクトが European Union's Horizon 2020 research and innovation programme で採択され、2016 年にスタートしており、日本からは基礎生物学研究所が連携パートナーとして参加している。英国では、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 2015 年にロンドンに発足した。本研究所は、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中心的な目標とされている。さらに英国では近年、MRC (Medical Research Council)、BBSRC (Biotechnology and Biological Sciences Research Council)、Wellcome Trust、EPSRC (Engineering and Physical Sciences Research Council) がバイオイメージング分野への研究資金提供を強化しており、各大学のバイオイメージング施設の充実化、バイオイメージング研究の振興を図っている。

米国、EU 圏、英国いずれも、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、日本はこの点で遅れをとっている。一方、日本では新学術領域研究を中心に研究開発が活発に進められている。2018 年度に発足した新学術領域「シンギュラリティ生物学」(2018～2022 年度)においては、空間的ダイナミックレンジの広い光イメージング技術の開発が計画されている。この技術は、1 個体内を細胞レベルの空間分解能で可視化し、個体各部位の細胞ひとつひとつの機能と相互作用を明らかにするという野心的なものである。この技術が完成すれば生

物理学の考え方を大きく変革する可能性がある。また、新学術領域「共鳴誘導で革新するバイオイメージング」(2015～2019年度)においては、最先端イメージング技術の創出とともに高次元情報処理をクラウドの活用によって高度化する試みが行われている。

(5) 科学技術的課題

近年のバイオイメージングは、3次元位置情報+時間の4次元情報に加え、各画素に温度、pH、特定分子濃度などの異なる特徴量、異なるイメージングモダリティによる情報を盛り込む方向にあり、高次元での情報処理が必要になっている。異なる情報をコントラストとした多様なイメージングデータを一元的に扱うためのデータフォーマットの規格化や、共通プラットフォームの整備が急務といえる。日本では国立研究所の一部でこれらの試みが見られるものの、民間も含め、マルチモーダルなデータプロセッシングシステムの構築に対するニーズは大きい。

空間スケールで nm ～ cm、分子・イオンからオルガネラ、細胞、組織、個体におよぶ約 10 桁にまたがる情報を一元的に扱うためのプラットフォームの整備が急務となっている。異なるスケールからなる階層的なデータ構造は、そのハンドリングが極めて困難であり、例えば、cm オーダーの個体や組織の形態情報を nm オーダーの精度で記述すると、スーパーコンピュータでも処理することができない膨大なデータ量になってしまう。実際、細胞サイズに相当する μm の分解能で 3 次元画像を取得するオプティカル CT システムにおいて、既にこの問題が生じている。モダリティとともにスケールの壁を自由に越えられる革新的なシステムの開発が求められる。

イメージングは試料の形態や物質の空間分布を情報として与えるが、物質のもつ情報そのものの分析は不得意である。一方、オミクス解析技術は生体分子情報を与えるが、対象の空間分布を与えず、感度も低い。この 2 つのギャップを埋める技術が望まれる。質量分析イメージング、ラマン分光イメージングはその一部を実現するが、分析能力の面で不十分な点があり、それらの感度向上と分析能力向上が求められる。イメージングと分析との融合は情報の質と量を増大させ、従来技術では検出不可能であった生命活動、生体機能の検出、理解に繋がると期待される。

カメラ画素数の増大は今後も続くことから、膨大な画像データ量に対応するデータ処理技術の開発が必要になる。特に、データ転送時間がイメージング機器活用のボトルネックになると予想され、例えば、計測画像データを十分な速度で保存すること、また保存したデータをリモートの環境に高速で送ることにフォーカスした技術開発、インフラ整備が必要である。データのオープン化・共有化の動き、データサイエンスの発展といった背景からも、画像データの効率的な移動と共有は、データ資源の有効活用の土台として重要である。

イメージング技術の発展においては、新しい光源や検出器の開発が欠かせない。今後、深紫外、近赤外/赤外の光源、検出器の開発により利用可能な波長域が増えることで、従来技術では得られなかった生体情報が得られるようになることが期待される。また、レンズ、フィルターなどの各種光学部品も深紫外、赤外域の光に対応したものが必要である。現時点ではそのような部品は選択肢が少なく、開発が望まれる。また、2次元センサーの画素数が増大し、カメラ、顕微鏡とともに従来の結像光学系では対応できないセンサーサイズ、画素サイズのものが登場している。結像光学系の新たなフォーマットを構築する必要がある。

(6) その他の課題

バイオイメージングでは、装置開発、プローブ開発、データ処理技術開発、試料調整技術の開発等、様々な分野の融合によって最先端の研究が進展する。したがって、これらが一堂に会して研究開発をおこなうことが可能な基盤的組織の構築が求められる。我が国には現在、そのような組織は存在しないが、海外では、米国の Janelia Research Campus や欧州の EMBL (European Molecular Biology Laboratory) 等において、技術開発とアプリケーション開発とが同一施設内でおこなわれ成果を挙げている。また、独立した組織でなくとも、たとえば英国オックスフォード大学の Micron Oxford Advanced Bioimaging Unit では大学の新棟の1フロアをバイオイメージングの研究開発に特化させており、このような例は、海外には多く存在する。顕微鏡4大メーカーのうち2社を有する我が国には、バイオイメージング技術開発に大きなメリットがあり、これを活かした研究開発体制・組織構築の検討が望まれる。

なお、バイオイメージングは生物学、化学、物理学、計算科学、デバイス工学などの分野における新技術の集合体であるが、アカデミックにとって意味のある研究と、企業にとって意味のある開発とはそのレベル、ステージともに異なっている。課題設定、撮像から生命現象の認識に至る一連の技術の中には、アカデミアにとっては新規性の提示が難しく、企業にとっては市場性の描出が難しい中間的技術というものが存在し、そこを埋めるための方策が必要である。

(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	◎	→	超解像顕微鏡や各種プローブ、透明化試薬などの研究が盛んに行われている。また、新学術領域やAMED、CREST、さきがけなどで、バイオイメージング関連の領域が複数発足するなど、研究は活発に進められている。ただし、米国、欧州に比べて研究者の層が薄く、異分野間の連携も十分ではない。
	応用研究・開発	◎	→	顕微鏡メーカーが新しい技術を年々投入し、それを活かした応用研究が進んでいる。各種顕微鏡や小動物イメージング装置など、大学・研究機関で開発された技術をベースに市販化・実用化に至ったものも多く見られる。蛍光プローブや透明化試薬についても大手試薬メーカーから市販化されたケースがある。
米国	基礎研究	◎	↑	NIHなどを中心に、多くの研究機関が潤沢な予算のもと、バイオイメージング研究を強力に推進している。超解像イメージング、三次元細胞イメージング、超音響イメージング、振動分光イメージング、蛍光インコヒーレントホログラフィなどの新しい技術が毎年のように提案されており、研究の質も非常に高い。近年、スタンフォード大学が近赤外光イメージングで目覚ましい研究成果を挙げている。
	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実施している。また、アカデミアの研究成果の実用化が、非常に速いスピードで推し進められている。前述のスタンフォード大学のケースでは、論文発表された蛍光プローブを市販するベンチャー企業がすぐに設立された。

欧州	基礎研究	◎	↗	全体的に質の高い研究が進められているが、新しい技術や方法論に関する研究は少ない。ドイツ Jena の Leibniz-Institut für Photonische Technologien の活動が目立つ。イメージング技術、分光技術の基礎研究から、生物学、医学応用とその実用化まで多くの成果が挙げられている。スペインのマドリード自治大学が、蛍光温度イメージングの研究を世界に先駆けて推進している。
	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。歴史的にも Carl Zeiss や Leica などの大手メーカーが存在し、現在も世界をリードする存在である。ドイツ Jena の Leibniz-Institut für Photonische Technologien は応用研究の面でも成果を挙げており、"www.biophotonics.world" のようなニュースサイトを立ち上げるなど、技術の普及・啓蒙にも貢献している。
中国	基礎研究	○	↗	基礎研究レベルで良い成果が増えているが、オリジナリティの高い技術開発はあまり見られない。世界各国に留学した優秀な研究者を呼び戻し、研究体制の強化を進めている。
	応用研究・開発	△	↗	レベルの向上が見られるものの、特に目立つものはない。しかし、レンズやフィルター、光学素子メーカーが多く存在し、応用開発についての基盤が着々と整っている。
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が、ベンチャー企業による基礎研究の実用化などが一部で見受けられる。
シンガポール	基礎研究	◎	↗	シンガポール科学技術研究庁 (A*STAR) とシンガポール国立大学 (NUS) を中心に、世界中から研究者を集め、Nature、Science などの有力科学誌に多くの研究成果を発表している。バイオポリスや Singapore Bioimaging Consortium (SBIC)、NUS の Mechanobiology institute など、バイオイメージングを含むバイオ研究の環境としては世界最高レベルにある。とくに、近年のバイオ研究で重要視されているメカノバイオロジーに関して、世界最大級の研究所を設立するなど、注力する研究分野の先見性も優れているといえる。
	応用研究・開発	△	→	2000 年以降、世界中の製薬会社やバイオ関連企業が R&D 拠点をシンガポールに設立してきたが、近年は合理化を進め次々と撤退しているため、産業化という面では、バイオイメージングを含むバイオ研究は順風満帆という状況ではない。

(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) Akiko Kumagai et al., "A Bilirubin-Inducible Fluorescent Protein from Eel Muscle," *Cell* 153, no. 7 (2013) : 1602. doi:10.1016/j.cell.2013.05.038
- 2) Asako Sakaue-Sawano et al., "Genetically Encoded Tools for Optical Dissection of the Mammalian Cell Cycle," *Molecular Cell* 68, no. 3 (2017) : 626. doi:10.1016/j.molcel.2017.10.001
- 3) Joseph Wong, Matthew Todd and Peter Rutledge, "Recent Advances in Macrocyclic Fluorescent Probes for Ion Sensing," *Molecules* 22, no. 2 (2017) . doi:10.3390/molecules22020200

- 4) Yoshihisa Fujita et al., "Fluorescence Resonance Energy Transfer Based Quantitative Analysis of Feedforward and Feedback Loops in Epidermal Growth Factor Receptor Signaling and the Sensitivity to Molecular Targeting Drugs," *FEBS Journal* 281, no. 14 (2014) : 3177. doi:10.1111/febs.12852
- 5) Yoshifumi Wakisaka et al., "Probing the Metabolic Heterogeneity of Live *Euglena Gracilis* with Stimulated Raman Scattering Microscopy," *Nature Microbiology* 1, no. 10 (2016) . doi:10.1038/nmicrobiol.2016.124
- 6) Taro Ichimura et al., "Visualizing Cell State Transition Using Raman Spectroscopy," *PLoS ONE* 9, no. 1 (2014) . doi:10.1371/journal.pone.0084478
- 7) Meng-Tsen Ke, Satoshi Fujimoto and Takeshi Imai, "SeeDB: A Simple and Morphology-preserving Optical Clearing Agent for Neuronal Circuit Reconstruction," *Nature Neuroscience* 16, no. 8 (2013) : 1154. doi:10.1038/nn.3447
- 8) Kwanghun Chung et al., "Structural and Molecular Interrogation of Intact Biological Systems," *Nature* 497, no. 7449 (2013) : 332. doi:10.1038/nature12107
- 9) Shimpei I. Kubota et al., "Whole-Body Profiling of Cancer Metastasis with Single-Cell Resolution," *Cell Reports* 20, no. 1 (2017) : 236. doi:10.1016/j.celrep.2017.06.010
- 10) Hiroshi Hama et al., "ScaleS: An Optical Clearing Palette for Biological Imaging," *Nature Neuroscience* 18, no. 10 (2015) : 1518. doi:10.1038/nn.4107
- 11) Guosong Hong, Alexander L. Antaris and Hongjie Dai, "Near-infrared Fluorophores for Biomedical Imaging," *Nature Biomedical Engineering* 1, no. 1 (2017) . doi:10.1038/s41551-016-0010
- 12) Masao Kamimura et al., "Over-1000 nm Near-infrared Fluorescent Biodegradable Polymer Nanoparticles for Deep Tissue in Vivo Imaging in the Second Biological Window," *Polymer Journal* 49, no. 12 (2017) : 799-803. doi:10.1038/pj.2017.59
- 13) Kohki Okabe et al., "Intracellular Temperature Mapping with a Fluorescent Polymeric Thermometer and Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy," *Nature Communications* 3, no. 1 (2012) . doi:10.1038/ncomms1714
- 14) Yasuteru Urano et al., "Selective Molecular Imaging of Viable Cancer Cells with PH-activatable Fluorescence Probes," *Nature Medicine* 15, no. 1 (2009) : 104. doi:10.1038/nm.1854
- 15) Shodai Takahashi et al., "Development of a Series of Practical Fluorescent Chemical Tools To Measure PH Values in Living Samples," *Journal of the American Chemical Society* 140, no. 18 (2018) : 5925. doi:10.1021/jacs.8b00277
- 16) Ryosuke Kawakami et al., "In Vivo Two-photon Imaging of Mouse Hippocampal Neurons in Dentate Gyrus Using a Light Source Based on a High-peak Power Gain-switched Laser Diode," *Biomedical Optics Express* 6, no. 3 (2015) : 891. doi:10.1364/boe.6.000891
- 17) Cristina Rodríguez and Na Ji, "Adaptive Optical Microscopy for Neurobiology," *Current Opinion in Neurobiology* 50 (2018) : 83-91. doi:10.1016/j.conb.2018.01.011
- 18) Zhilun Zhao et al., "Applications of Vibrational Tags in Biological Imaging by Raman

- Microscopy," *The Analyst* 142, no. 21 (2017) : 4018. doi:10.1039/c7an01001j
- 19) Euan McLeod and Aydogan Ozcan, "Unconventional Methods of Imaging: Computational Microscopy and Compact Implementations," *Reports on Progress in Physics* 79, no. 7 (2016) . doi:10.1088/0034-4885/79/7/076001
 - 20) Hayato Ikoma et al., "A Convex 3D Deconvolution Algorithm for Low Photon Count Fluorescence Imaging," *Scientific Reports* 8, no. 1 (2018) . doi:10.1038/s41598-018-29768-x
 - 21) Yoshiyuki Arai et al., "Spontaneously Blinking Fluorescent Protein for Simple Single Laser Super-Resolution Live Cell Imaging," *ACS Chemical Biology* 13, no. 8 (2018) : 1938-1943. doi:10.1021/acscchembio.8b00200
 - 22) Joerg Schnitzbauer et al., "Super-resolution Microscopy with DNA-PAINT," *Nature Protocols* 12, no. 6 (2017) : 1198-1228. doi:10.1038/nprot.2017.024
 - 23) Satoshi Iwano et al., "Single-cell Bioluminescence Imaging of Deep Tissue in Freely Moving Animals," *Science* 359, no. 6378 (2018) : 935-939. doi:10.1126/science.aaq1067
 - 24) Gavin Young et al., "Quantitative Mass Imaging of Single Biological Macromolecules," *Science* 360, no. 6387 (2018) : 423-27. doi:10.1126/science.aar5839
 - 25) Kaoru Seiriki et al., "High-Speed and Scalable Whole-Brain Imaging in Rodents and Primates," *Neuron* 94, no. 6 (2017) . doi:10.1016/j.neuron.2017.05.017
 - 26) Tsung-Li Liu et al., "Observing the Cell in Its Native State: Imaging Subcellular Dynamics in Multicellular Organisms," *Science* 360, no. 6386 (2018) . doi:10.1126/science.aaq1392
 - 27) Shuichi Shimma et al., "Microscopic Visualization of Testosterone in Mouse Testis by Use of Imaging Mass Spectrometry," *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 408, no. 27 (2016) : 7607-7615. doi:10.1007/s00216-016-9594-9
 - 28) Seitaro Ohtsu et al., "Development of a Visualization Method for Imidacloprid in *Drosophila Melanogaster* Via Imaging Mass Spectrometry," *Analytical Sciences* 34, no. 9 (2018) : 991-996. doi:10.2116/analsci.18scp04