

ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA C CTAAC T CTCAGACC

CRDS-FY2018-SP-02

戦略プロポーザル バイオ材料工学

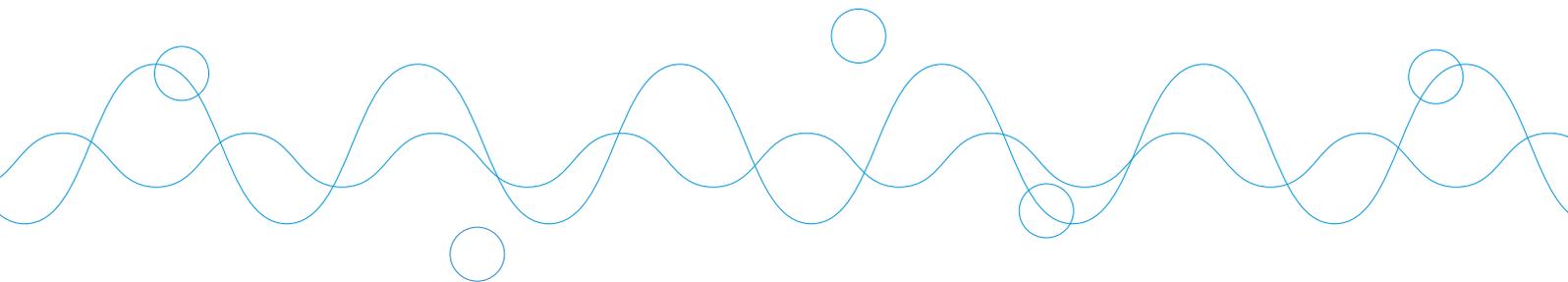
～生体との相互作用を能動的に制御するバイオアダプティブ材料の創出～

STRATEGIC PROPOSAL

Next-Generation Biomaterials Engineering

- Creating bioadaptive materials that actively control interactions
with the biological environment -

0101 000111 0101 00001
1 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

研究開発戦略センター（CRDS）は、国の科学技術イノベーション政策に関する調査、分析、提案を中立的な立場に立つて行う公的シンクタンクの一つで、文部科学省を主務省とする国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）に属しています。

CRDS は、科学技術分野全体像の把握（俯瞰）、社会的期待の分析、国内外の動向調査や国際比較を踏まえて、さまざまな分野の専門家や政策立案者との対話を通じて、「戦略プロポーザル」を作成します。

「戦略プロポーザル」は、今後国として重点的に取り組むべき研究開発の戦略や、科学技術イノベーション政策上の重要課題についての提案をまとめたものとして、政策立案者や関連研究者へ配布し、広く公表します。

公的な科学技術研究は、個々の研究領域の振興だけでなく、それらの統合によって社会的な期待に応えることが重要です。「戦略プロポーザル」が国の政策立案に活用され、科学技術イノベーションの実現や社会的な課題の解決に寄与することを期待しています。

さらに詳細は、下記ウェブサイトをご覧ください。

<http://www.jst.go.jp/crds/>

エグゼクティブサマリー

「バイオ材料工学」とは、生体組織や細胞、体液などの生体を構成する成分と材料の間にはたらく生体／材料相互作用メカニズムに立脚して、材料設計・創製・評価をおこなうことを意味する。本提言では、多様な生体環境に適応して相互作用を能動的に制御する材料を「バイオアダプティブ材料」と定義し、バイオ材料工学の推進によりバイオアダプティブ材料を創出するための科学技術的基盤の確立を目指す。

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）は、生体となじみやすい性質、すなわち生体適合性を有することが必須である。加えて、近年の医療・健康ニーズの多様化や医療技術・機器の高度化に伴い、バイオ材料には生体現象を制御するためのさまざまな機能が求められている。例えば、体内の損傷部位に細胞を誘導して組織再生を促す材料や、生体とリアルタイムに物質や情報をやりとりして診断・治療をおこなう材料などの実現が望まれている。しかしながら、多様かつ複雑な生体環境における生体適合性発現のメカニズムや生体／材料相互作用には不明な点が多く、バイオ材料の研究・開発には経験的な試行錯誤に依存せざるを得ない面のあることが、この分野の進展の障壁となっている。

このような状況を打開するための戦略として、本提言では、生体環境に適合する材料の探索という概念から抜け出し、生体との相互作用を積極的に活用して能動的に制御する機能をもつ材料を設計・創製すること、すなわち、バイオアダプティブ材料の創出を目指すことを提案する。生体との相互作用を積極的に活用することで初めて実現可能な機能をもつ材料、具体的には、生体現象を制御する機能をもつ材料や、現状の網羅的探索の延長では達成不可能な極めて高い生体適合性を有する材料の創出基盤の構築を目指す。バイオアダプティブ材料の創製には、バイオ材料工学の推進によって、生体と材料の間にはたらく相互作用のメカニズムを理解した上で、相互作用を制御するための材料設計指針を打ち立てる必要がある。

バイオ材料工学の推進においては、時間的・空間的に変化する複雑な生体環境と材料との相互作用を担う実体について定量的に理解し、相互作用に起因して生じる経時的かつ多階層な生体現象を制御する技術的基盤を構築することが重要である。そのために取り組むべき研究開発課題を以下に示す。

① 生体／材料相互作用によって生じる現象の理解

生体／材料間の相互作用は、材料と生体環境が接触して界面が生じた瞬間に始まり、水やイオン吸着、生体分子の吸着などマイクロ秒にも満たない時間で起こる現象から、細胞の吸着・増殖といった分～時間オーダーの現象、さらには組織・臓器・個体レベルの現象へと経時的・階層的に進んでいく。材料の用途、使用環境によって注目すべき生体現象は異なるが、背景にある経時的かつ階層横断的な変遷を定量的に明らかにし、そのメカニズムを理解・解明することが重要である。複雑な生体現象を医学・生物学的な視点から理解すること、また同時に、多様かつ複雑な生体環境に置かれたときに材料の示す構造・物性・機能とそれらの経時変化について物理学・化学・材料工学的な視点で理解することが重要であり、異分野の視点・知識を集結して生体／材料相互作用の究明に取り組む必要がある。

② 多様な生体環境における定量評価・計測を実現する新技術・装置開発

時間的・空間的に変化する複雑な生体環境と材料との相互作用を理解するには、相互作用に起因する多様な現象を経時的・定量的に計測・解析するための技術開発が必要である。既存の計測・分析技術を複雑な生体／材料界面に適用可能にする技術や、生体内の局所的な硬さ、圧力、体液の流れ、温度、pHなどの物理的・化学的性質の *in vivo* 計測技術、低侵襲／非侵襲に生体内を観察可能な3次元動態イメージング技術、各種計測やオミクスにより得られる膨大なデータを解析するための情報科学的手法などが挙げられる。

③ バイオアダプティブ材料の設計・創製

生体／材料相互作用に起因する経時的・多階層的な現象の理解に基づいて、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を設計・創製する。対象となる生体環境、制御すべき生体现象を明確に定義した上で、生体側・材料側それぞれにおいて重要な相互作用パラメータを特定し、パラメータと直結する材料特性が制御可能な材料系を構築する。生体／材料相互作用に影響を及ぼす材料特性は多岐にわたり、これらの材料特性値を自在に制御するためには、異なる特性をもつ金属・無機・合成高分子・生体由来分子などの材料を広く対象として捉え、必要に応じて複合化することが求められる。これまでに我が国で培われてきた高度な材料設計・合成・創製技術、ナノテク・加工技術を駆使して、バイオアダプティブ材料を具現化する。

④ 実用化を促進する評価基盤構築

新規に創製したバイオ材料を医療・ヘルスケアの実用技術へ適用するためには、実際の使用条件・使用目的に即した評価をおこない、安全性と有効性を十分に担保した上で、製品としての最適化を図る必要がある。実際に材料が使用される生体環境の模擬や、評価法・評価指標の設定など、バイオ材料の評価に関する諸課題を解決し、評価基盤を構築する。

これらの研究開発課題の遂行には、さまざまな材料系の構築や界面計測・定量解析をおこなう理学・工学系研究者に加え、生体分子や細胞、小動物を使った研究が可能な生物学研究者、新しい医療・健康技術や治療法を模索している医学研究者などによる連携・融合が欠かせない。また、研究対象が実際の医療・健康ニーズから乖離することを防ぐため、課題設定の段階から材料系研究者と医学系研究者を中心に、異分野の研究者が十分なコミュニケーションをおこない、材料が使用される生体環境場の科学的な定義と、創製すべき材料・機能の共有を図る必要がある。研究者の連携・融合を促進するための場の構築、また、異分野融合・医工連携に基づいて形成されたチームによる共同研究を長期的に推進可能とする研究環境が求められる。

さらに、バイオ材料の研究・開発は実用化の難しさが課題であり、この課題を解消するための取り組みが必要である。現在、我が国には、アカデミアの研究成果を医療技術として実用化するための支援を提供する R&D パイプラインと呼ばれる仕組みが AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクトに基づいて存在している。こうした仕組みを活用できれば実用化の促進が期待できるが、現実には、バイオ材料の研究・開発はそこへ至る前に頓挫することが多い。バイオ材料工学の推進によって得られた研究シーズを育成し、効果的に実用化研究へつなぐための支援体制の構築が重要である。

Executive Summary

“Next-generation biomaterials engineering” refers to the design, creation and evaluation of materials based on mechanisms which result in organism-material interactions that take place between the material and the components making up the organism, such as biological tissues, cells, body fluids and the like. In this proposal, we have accorded the definition of “bioadaptive materials” to materials which can adapt to a diverse range of biological environments and actively control interactions with organisms; our aim is, through the promotion of next-generation biomaterials engineering, to establish a scientific and technological foundation that will enable the creation of bioadaptive materials.

When creating what are known as biomaterials, meaning materials that are to be used in close contact with elements making up living organisms such as biological tissues, cells and body fluids, it is essential to ensure that such materials have “biocompatibility”—that is to say, the quality of being readily compatible with living organisms. In addition to this, biomaterials need to possess a range of other functions to allow them to control biological phenomena, in line with the growing diversity of medical and healthcare needs and the development of increasingly advanced medical technology and equipment in recent years. For example, there are demands for the creation of materials that could be used to promote the regeneration of tissue by inducing the growth of cells in the sites of internal injuries, and for materials that could enable diagnosis and treatment by creating exchanges of substances and information between the material and the organism in real time. However, many aspects still remain unclear concerning these organism-material interactions and the underlying mechanisms in terms of how biocompatibility actually manifests itself within these diverse and complex biological environments. As a result, many aspects of biomaterial R&D have to depend on empirically-based trial-and-error processes, a fact which forms a roadblock to progress in this domain.

The strategy recommended by this proposal as the key to achieving a breakthrough in this situation is that of moving away from the conventional concept of searching for materials that are adapted to this or that particular biological environment, and instead aiming to create “bioadaptive materials”: in other words, to design and create materials with functions that will proactively make use of and actively control the interactions between the material and the organism. This means aiming to set up a scientific and technological foundation which will be able to create materials which possess functions that will be made a reality for the first time by proactive use of the interactions between materials and organisms; in concrete terms, this means materials with functions allowing them to control biological phenomena at an advanced level, or featuring an extremely high level of biocompatibility that is impossible to attain merely by expanding the current ways of doing research in which

an all-encompassing search process is carried out. To create bioadaptive materials, it will be essential to work out the design criteria required for creating materials that can control interactions between organisms and materials, based on developing an understanding of the mechanisms behind the interactions, through the promotion of next-generation biomaterials engineering.

To advance the development of next-generation biomaterials engineering in this way, it is vital to have a proper understanding of complex biological environments which undergo changes spatiotemporally, and of the actual substances that will be responsible for the interactions between the material and the organism, and to establish a technological foundation for controlling the chronological and hierarchical biological phenomena which originate from such interactions. Below are the R&D challenges that will need to be tackled in order to do this.

① Understanding phenomena which arise as a result of organism-material interactions

The interactions between organisms and materials begin at the instant when the material and biological environment come into contact with one another resulting in the formation of an interface. These interactions develop progressively in chronological and hierarchical terms, starting off with phenomena such as hydration and the adsorption of ions and biomolecules which occur in less than a microsecond; minutes or hours later, phenomena such as cell adsorption and propagation develop, followed by phenomena which take place at the level of biological tissues, internal organs and the individual organism. The biological phenomena which require attention for any given biomaterial will vary depending on the material's application and the environments where it is to be used; the key is to clarify in quantitative terms what kind of changes occur chronologically and cross-hierarchically in the background, and to understand and analyze the mechanisms underpinning such changes. It is important to understand complex biological phenomena from medical and biological perspectives, and at the same time to understand the structures, physical properties and functions demonstrated by materials when placed in diverse and complex biological environments from the perspectives of physics, chemistry and material engineering; it is also essential to make efforts to bring together perspectives and knowledge from a number of different domains in order to investigate organism-material interactions.

② Developing new technologies and apparatus required for enabling quantitative evaluation and measurement in a diverse range of biological environments

If we are to develop an understanding of complex biological environments that change spatiotemporally, and of the interactions between materials and such environments, we will need to engage in technological development aimed at measuring and analyzing in chronological and quantitative terms the various

phenomena originating from these interactions. Examples of technology which should be developed include technologies which enable existing measurement and analysis technologies to be applied to complex organism-material interfaces, in vivo measurement technologies covering physical and chemical properties such as hardness, pressure, flow of body fluids, temperature and pH at particular locations within the organism in question, three-dimensional dynamic imaging technology enabling minimally-invasive or non-invasive observation within the living body, and information science-based means of analyzing huge volumes of data obtained from various types of measurements and the so-called “omics.”

③ Designing and creating bioadaptive materials

We will design and create bioadaptive materials that can actively control interactions between the material and the organism, based on an understanding of the chronological and hierarchical phenomena originating from organism-material interactions. Having set out clear definitions of the biological environments that are to be the target and the biological phenomena that need to be controlled, we will then specify the most important parameters for interactions from the organism side and the material side, and establish material systems that will enable control of material properties directly connected with such parameters. The material properties that exert an influence on organism-material interactions cover a broad range of types, and enabling free and complete control over that properties calls for the consideration of a wide variety of materials possessing different characteristics including metals, inorganic materials, polymers and biomolecules, and then combining these as necessary. We will make bioadaptive materials a reality by harnessing the potential of the advanced material design, synthesis and creation technologies and nanotechnology/processing technologies which have been cultivated in Japan to date.

④ Establishing a foundation for the evaluation of biomaterials that will be required for the practical application

In order to apply newly-created biomaterials to practical application in medical and healthcare technologies, it is essential to ensure that these materials are fully optimized as products by carrying out evaluations based on the conditions in which materials will actually be used and the purposes they will be used for, and fully guaranteeing safety and efficacy. We will resolve the various challenges associated with the evaluation of biomaterials and establish an evaluation platform by developing simulations of the biological environments in which materials will actually be used and setting out the methods and indicators for evaluations.

Fulfilling these R&D challenges will require partnerships and fusions not only between researchers connected with science and engineering who will be responsible for establishing various material systems and measurement and for quantitative

analysis of organism-material interfaces, but also biology researchers who can carry out research using biomolecules, cells and small animals, and medical researchers who are looking for new medical and health technologies and new treatment methods. To ensure that the target of research does not stray from medical and healthcare needs, it is essential that researchers from different domains communicate adequately with one another from the stage of setting out research challenges onwards, particularly researchers connected with material systems and those connected with healthcare systems. We must also ensure that information about the scientific definitions of the biological environments where materials are to be used and about the materials and functions that need to be created is shared among researchers from different domains through such communication. We need to establish schemes which will encourage partnerships and fusions among researchers, and frameworks which enable the long-term promotion of joint research projects involving teams that are formed based on partnerships between different domains and on biomedical-engineering partnerships.

Finally, the difficulty of practical application remains a challenge for biomaterial R&D, and efforts need to be made to resolve this challenge. Currently in Japan, a setup known as the “R&D pipeline” which provides support for the practical application of academic research outcomes in the form of medical care technology exists as part of the Project of Translational & Clinical Research Core Centers at Japan Agency for Medical Research and Development (AMED). It seems likely that practical application of such materials will make progress through the use of this setup; in reality, however, most instances of R&D in biomaterials come to a halt before they can reach this stage. It is vital that we cultivate the seeds of research that we have obtained through the promotion of next-generation biomaterials engineering, and establish the support structures that will allow such seeds to be taken forward into research aimed at developing practical applications.

目 次

エグゼクティブサマリー

Executive Summary

1. 研究開発の内容	1
2. 研究開発を実施する意義	5
2-1. 現状認識および問題点	5
2-2. 社会・経済的効果	10
2-3. 科学技術上の効果	11
3. 具体的な研究開発課題	13
3-1. 生体／材料相互作用によって生じる現象の理解	13
3-2. 多様な生体環境における定量評価・計測を実現する新技術・装置開発 ..	14
3-3. バイオアダプティブ材料の設計・創製	15
3-4. 実用化を促進する評価基盤構築	16
4. 研究開発の推進方法および時間軸	18
付録 1. 検討の経緯	21
付録 2. 国内外の状況	26
付録 3. 専門用語説明	29

1. 研究開発の内容

「バイオ材料工学」とは、生体組織や細胞、体液などの生体を構成する成分と材料の間にはたらく生体/材料相互作用メカニズムに立脚して、材料設計・創製・評価をおこなうことを意味する。本提言では、多様な生体環境に適応して相互作用を能動的に制御する材料を「バイオアダプティブ材料」と定義し、バイオ材料工学の推進によりバイオアダプティブ材料を創出するための科学技術的基盤の確立を目指す。

超高齢社会の到来、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、医療・ヘルスケアなどに用いられる材料には、生体现象を制御するためのさまざまな機能が求められている。例えば、生体組織が再生し機能を発揮するように細胞を誘導する材料や、生体とリアルタイムに物質や情報をやりとりすることで診断・治療をおこなう材料、体外で細胞の3次元組織化を促進し移植用の組織・臓器や創薬・医学研究用のモデル組織を構築する材料など、多様な生体環境に応答して機能を発揮する材料の実現が望まれている。一方で、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）は、機能発現の以前に、生体から異物認識されない生体適合性を有することが不可欠である。しかし、多様かつ複雑な生体環境に対する適合性の発現メカニズムには未だ不明な点が多く、バイオ材料の研究・開発は経験的な試行錯誤に依存せざるを得ない面のあることが、この分野の進展の障壁となっている。

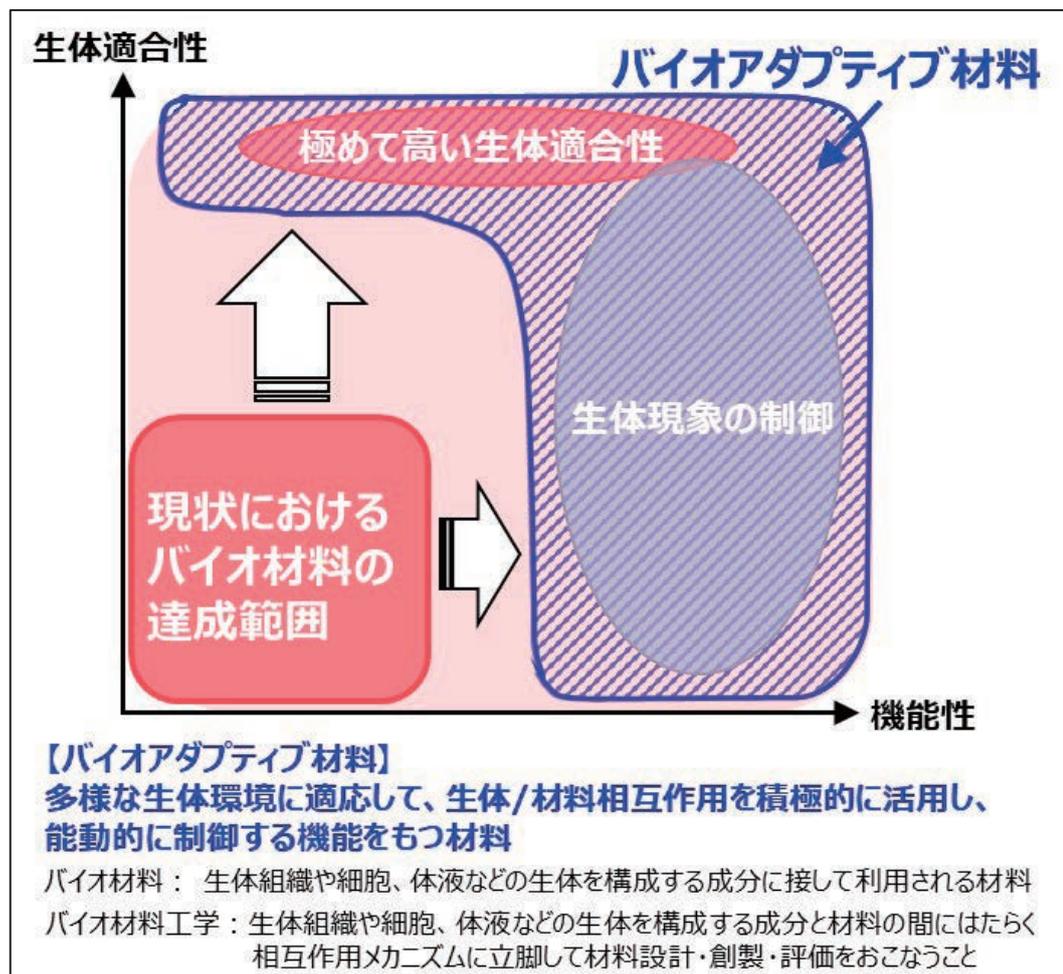


図 1-1 バイオアダプティブ材料の定義

このような状況を打開するための戦略として、本提言では、生体環境に適合した材料の探索という概念から抜け出し、生体との相互作用を積極的に活用して能動的に制御する機能をもつ材料を設計・創製すること、すなわち、バイオアダプティブ材料の創出を目指すことを提案する。バイオアダプティブ材料の定義を図 1-1 に示した。図中の斜線部がバイオアダプティブ材料に対応し、生体との相互作用を積極的に活用することで初めて実現可能な機能をもつ材料の領域を表す。具体的には、生体現象を高度に制御する機能をもつ材料や、現状の網羅的探索の単なる延長では達成不可能な極めて高いレベルの生体適合性を有する材料である。バイオアダプティブ材料の創製には、バイオ材料工学の推進によって、生体と材料の間にはたらく相互作用のメカニズムを理解した上で、相互作用を制御するための材料設計指針を打ち立てる必要がある。

バイオ材料工学の推進においては、時間的・空間的に変化する複雑な生体環境と材料との相互作用を担う実体について定量的に理解し、相互作用に起因して生じる経時的かつ多階層な生体現象を制御する技術的基盤を構築することが重要である。そのために取り組むべき研究開発課題について以下に示す。

<p>① 生体/材料相互作用によって生じる現象解明 多様な生体環境に対する生体適合性発現メカニズムの解明、医学・生物学的視点に基づく相互作用理解、材料経時変化の定量的把握など</p>	<p>④ 実用化を促進する評価基盤構築 評価法・評価指標の設定、生体環境の模擬など</p>
<p>② 多様な生体環境における定量評価・計測を実現する新技術・装置開発 生体/材料界面へ適用可能な計測・分析技術、生体環境場の in vivo 計測、低侵襲/非侵襲3次元動態イメージング技術、生体環境場の in vitro モデル系構築など</p>	
<p>③ バイオアダプティブ材料の設計・創製 生体/材料相互作用に影響を及ぼす材料特性（物理的・機械的性質、化学的性質、生化学的性質etc.）の特定、材料特性制御のための精密設計、材料経時変化の把握と制御など</p>	

図 1-2 バイオ材料工学の研究開発課題

① 生体/材料相互作用によって生じる現象の理解

生体/材料間の相互作用は、材料と生体環境が接触して界面が生じた瞬間に始まり、水やイオン吸着、生体分子の吸着などマイクロ秒にも満たない時間で起こる現象から、細胞の吸着・増殖といった分～時間オーダーの現象、さらには組織・臓器・個体レベルの現象へと経時的・階層的に進んでいく。材料の用途、使用環境によって注目すべき生体現象は異なるが、背景にある経時的かつ階層横断的な変遷を定量的に明らかにし、その現象を理解・解明することが重要である。

あらゆるバイオ材料に共通の課題が生体適合性の発現メカニズムである。近年の研究によって界面水和構造との相関などが明らかになりつつあるが、メカニズムの詳細は未だ解明されていない。また材料の用途や使用部位などによって生体適合性の意味合いが異なることからその定義も一義的ではない。多様な生体環境に対する適合性の発現メカニズムに関する統一的理解と定義づけが、試行錯誤的なバイオ材料開発から脱却するための第一歩である。生体適合性に影響をおよぼす材料側・生体環境側それぞれの因子を洗い出し、それらの因子がどのように作用して細胞レベル・組織レベルの挙動発現へつながっていくのか明らかにする。

また、多様な生体環境に適応して能動的に相互作用を制御するバイオアダプティブ材料の創製には、相互作用の結果として生じる複雑な生体现象を医学・生物学的な視点から理解することが不可欠である。同時に、多様かつ複雑な生体環境に置かれたときに材料の示す構造・物性・機能と、それらの経時変化について、物理学・化学・材料工学的な視点で理解することも重要である。異分野の視点・知識を集結し、多角的に生体／材料相互作用を理解・解明する。

② 多様な生体環境における定量評価・計測を実現する新技術・装置開発

時間的・空間的に変化する複雑な生体環境と材料との相互作用を理解するには、相互作用に起因する多様な現象を経時的・定量的に計測・解析することを可能にする技術の開発が必要である。既存の計測・分析技術を多様かつ複雑な生体／材料界面に適用するための技術や、生体内の局所的な硬さ、圧力、体液の流れ、温度、pHなどの物理的・化学的性質の *in vivo* 計測技術、生体反応を解析するオミクス技術、低侵襲／非侵襲に生体内を観察可能な3次元動態イメージング技術などが挙げられる。

また、生体／材料間の相互作用に影響を及ぼす各因子について詳細な解析をおこなうには、多様な生体環境場を模擬するモデル系を *in vitro* で構築し、パラメータを振って実験をおこなう必要がある。対象の生体環境場における *in vivo* 計測に基づき、生体環境場を高精度に再現することが可能なモデル・デバイス系を開発する。

さらに、生体と材料の相互作用に関して得られた多種多様な計測値や、オミクスによる膨大なデータの解析には、機械学習などの情報科学的手法の活用が必要である。大量のデータセットを得るための網羅的計測・解析技術の開発にも取り組む必要がある。

③ バイオアダプティブ材料の設計・創製

①、②の研究課題の推進によって明らかにされた生体／材料相互作用メカニズムに基づき、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を設計・創製する。生体／材料相互作用に起因する現象は、分子 (nm)・細胞 (μm)・組織 (mm) のスケールで、経時的かつ多階層で複雑に変化する。対象となる生体環境、制御すべき生体现象を明確に定義した上で、生体側・材料側それぞれにおいて重要な相互作用パラメータを特定し、パラメータと直結する材料特性が制御可能な材料系を構築する。

生体／材料相互作用に影響を及ぼす材料特性は、物理的・機械的性質 (強度、硬さ、電荷、結晶性、表面形状、3次元構造、空孔率、etc.)、化学的性質 (分子配向性、化学的安定性、親水・疎水性、分解速度、水和水構造、etc.)、生化学的性質 (生理活性物質の固定・徐放・捕捉、etc.) など多岐にわたる。バイオアダプティブ材料の創製には、これらの材

料特性を自在に制御する必要があり、それには異なる特性をもつ金属・無機・合成高分子・生体由来分子などの材料を広く対象として捉え、適切に複合化することが求められる。これまでに我が国で培われてきた高度な材料設計・合成・創製技術、ナノテク・加工技術を駆使して、所望の特性を有する材料を具現化する。

④ 実用化を促進する評価基盤構築

新規に創製したバイオ材料を医療・ヘルスケアの実用技術へ適用するためには、実際の使用条件・使用目的に即した評価をおこない、安全性と有効性を十分に担保した上で、製品としての最適化が図られなければならない。しかし、実際に材料が使用される生体環境の模擬や、評価法・評価指標の設定など、バイオ材料の評価には課題が多い。バイオアダプティブ材料を創製するだけでなく、実際に使える材料にするためには、バイオ材料の評価に関する諸課題を解決し、評価基盤を構築する必要がある。

生体に接触して、あるいは埋め込んで使用するバイオ材料の場合、生体適合性の評価が不可欠であるが、材料の用途や使用部位などによって生体適合性の意味合いは異なっている。生体適合性の明確な定義づけをおこない、あらゆるバイオ材料に適用可能な評価指針を提示できれば、適切な評価法の確立、新規材料を生体に適用できるか否かのスクリーニング法の構築により、バイオ材料の開発効率の向上が期待できる。

バイオ材料の評価には、実際に材料が使用される生体環境を高精度に再現可能なモデル系が必要である。詳細な *in vivo* データに基づいて、多様な生体環境場を模擬するモデル系を *in vitro* で構築することが重要である。また、人工臓器など長期間にわたって生体内で機能させる必要のある材料では、実時間で試験することが不可能であるため、生体/材料相互作用のメカニズムに基づいて、適切な加速試験系を構築する必要がある。

上記①～④で示した研究開発課題の遂行には、さまざまな材料系の構築や界面計測・定量解析をおこなう理学・工学系研究者に加え、生体分子や細胞、小動物を使った研究が可能な生物学研究者、新しい医療・ヘルスケア技術や治療法を模索している医学研究者などによる連携・融合が欠かせない。また、研究対象が実際の医療・健康ニーズから乖離することを防ぐため、課題設定の段階から材料系研究者と医学系研究者を中心に、異分野の研究者が十分なコミュニケーションをおこない、材料が使用される生体環境場の科学的な定義と、創製すべき材料・機能の共有化を図る必要がある。研究者の連携・融合を促進するための場の構築、また、異分野融合・医工連携に基づいて形成されたチームによる共同研究を長期的に推進可能な研究環境が求められる。

さらに、バイオ材料の実用化の難しさを解消するための取り組みも必要である。我が国には、アカデミアの研究成果を医療技術として実用化するための R&D パイプラインと呼ばれる支援の仕組みが AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクトに基づいて存在しており、こうした仕組みを活用することで、実用化の促進が期待できる。しかし現実には、バイオ材料の研究・開発はそこへ至る前に頓挫することが多い。バイオ材料工学の推進によって得られた研究シーズを効果的に実用化研究へつなぐため、実用化に必要なノウハウの提供、求められるスペック・開発項目の洗い出しや知財の権利化支援、製品の承認取得に必要な評価プロセスや評価項目検討の支援、動物モデルを用いた前臨床試験の支援などをおこなうサポート体制の構築が重要である。

2. 研究開発を実施する意義

2-1. 現状認識および問題点

我が国では平均寿命が年々延び、1975年に男性72.15年、女性77.35年だったものが、2017年には男性81.09年、女性87.26年と発表された。男女ともにこの40年で平均寿命は10年近く延びたことになるが、一方で健康寿命（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）と平均寿命には10年程度の開きがあり、この差は21世紀に入ってから縮まっていない。超高齢社会に突入した我が国は、高齢化率（総人口に占める65歳以上の割合）が27.3%という世界最高水準にあり、今後も高齢者人口の割合は増加していく。人生における不健康な期間をできる限り短縮し、健康寿命を延ばすことは、個々人のQOL（Quality of Life）向上による活力ある社会の実現と、医療や介護にかかる社会保障費^(※)抑制の観点から喫緊の課題となっている。

健康寿命の延伸には、できるだけ病気にならないこと《健康維持》、罹患した病気を治すこと《疾患治療》、身体の機能低下・損傷部位を補うこと《身体機能の補修・代替》が求められる。具体的には、未病段階における超早期診断、健康状態に直結する生体情報のモニター、簡便な在宅診断システム、難治疾患・がん・脳疾患などの根本的治療、機能を失った臓器を代替する技術など、多数の医療・健康ニーズが存在する。このような未解決の医療・健康ニーズに応えるにはさまざまな新しい技術が必要であり、例えば、生体成分の高感度分析技術、無炎症・無感染の埋め込みデバイス・ウェアラブルデバイス、組織・臓器再生、ヒト組織・生体環境モデル、in vivo 診断・治療などの研究開発が進められている（図2-1-1）。

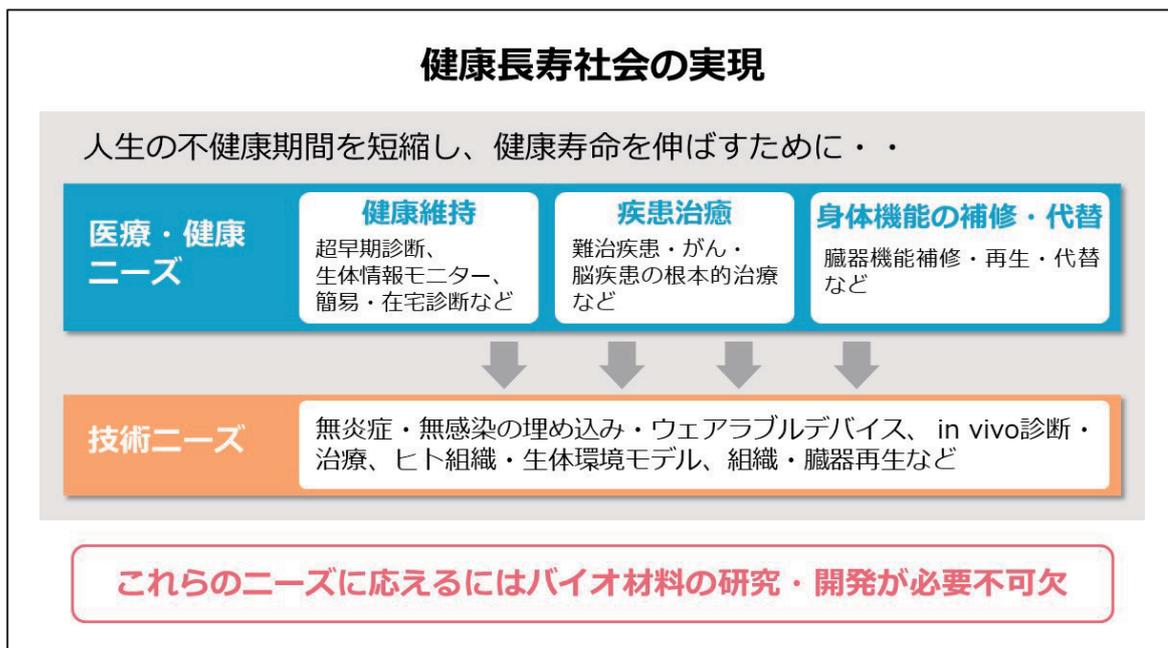


図 2-1-1 健康寿命延伸のための医療・健康ニーズと技術ニーズ

(※) 2015年の国民医療費は42兆円、このうち75歳以上の高齢者医療費が15.2兆円。また、国民医療費のうち39%は公費による負担（厚生労働省「平成27年度国民医療費の概況」、健康保険組合連合会「2025年度に向けた国民医療費等の推計」）。介護費も年々増加が続き、2016年には10兆円近くに上っている（厚生労働省「平成28年度介護給付費等実態調査の概況」）。

これらの技術を実現するには、生体との間で生じる現象を制御する機能をもつ材料が必要である。例えば、生体組織が再生し機能を発揮するように細胞を誘導する材料や、生体と物質・情報をやりとりすることで検査・診断・治療をおこなう材料、体外で細胞の3次元組織化を促進しモデル組織を構築する材料などが挙げられる。一方、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バイオ材料は、機能発現の以前に生体から異物認識されない生体適合性を有することが不可欠であり、これまで数多の研究開発がおこなわれ、高分子材料を中心に優れた生体適合性材料が我が国では開発されてきた。特に、図 2-1-2 に示す MPC (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) ポリマーと PMEA (poly(2-methoxyethyl acrylate)) は、世界最高の抗血栓性を有する材料である。しかしながら、多様な生体環境に対する適合性の発現メカニズムの解明は難しく、現在でもバイオ材料の研究・開発は経験的な試行錯誤に依存せざるを得ない面のあることが、この分野の進展の障壁となっている。

MPCポリマー

$$\left[\text{CH}_2 - \underset{\begin{array}{c} \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OPO} \\ || \\ \text{O} \end{array}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_n$$

$$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OPOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_3$$

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{N}^+ \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$



人工股関節や人工心臓のコーティング、化粧品 etc.

PMEA

$$\left[\text{CH}_2 - \underset{\begin{array}{c} \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \end{array}}{\text{CH}} \right]_n$$



人工肺やカテーテルのコーティング etc.

画像出典：テルモ株式会社

世界最高レベルの抗血栓性を有する材料

図 2-1-2 優れた生体適合性材料の例

こうした状況を打開し、生体環境に適応して能動的に相互作用を制御するバイオアダプティブ材料を創製するには、バイオ材料工学の推進による科学技術的基盤の構築が必要であるが、これは近年における周辺・関連技術の進展によって一部実現されつつある。固液界面観察、生体イメージング、合成・加工技術、幹細胞など細胞関連の技術、オミクスやデータ科学などの進展は著しく、20年前には存在しなかったような技術が普及し、バイオ材料の研究・開発に適用されるようになった(図 2-1-3)。例えば、複雑な3次元構造のカスタム製造が可能な3Dプリント法の使用範囲が各種材料に拡張され、個々人に適した形状・機能もつ医療材料・デバイスの創製に適用可能になっている。また、オミクス解析や界面計測技術によって生体と材料の相互作用に起因して生じる現象の分子レベル、細

胞レベルの定量解析が可能になってきており、バイオ材料工学の重要な基盤技術として期待される。

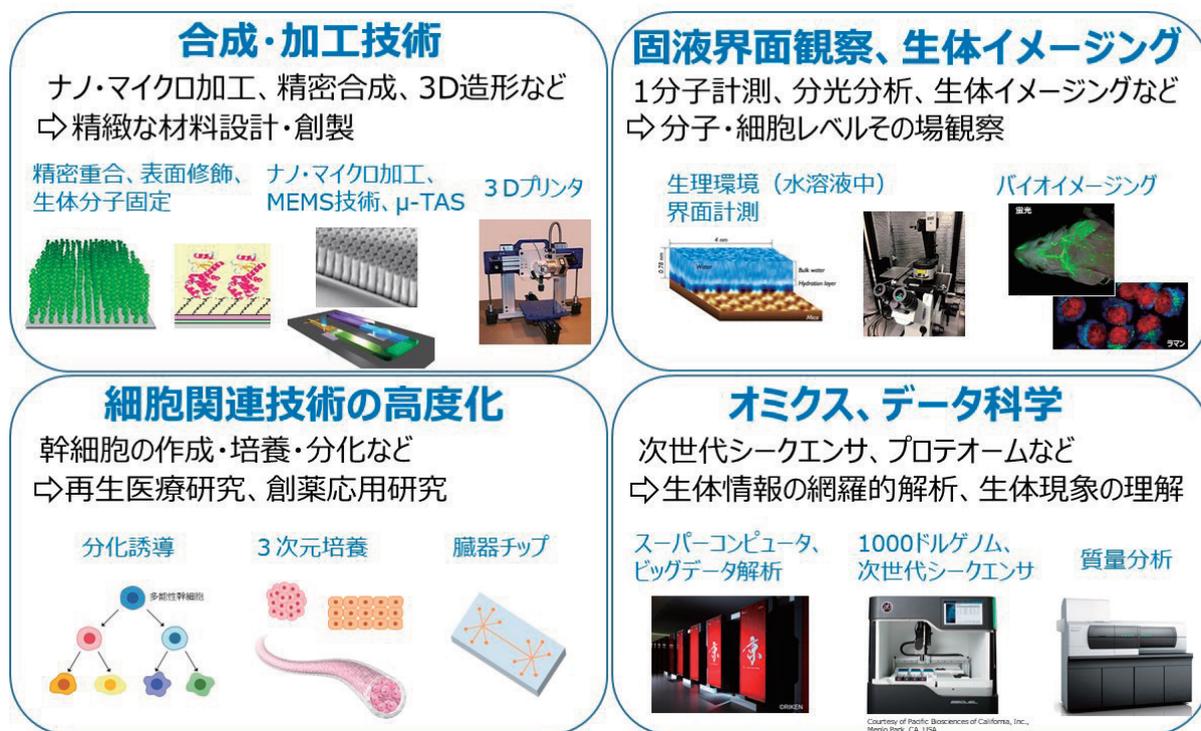


図 2-1-3 近年における周辺・関連技術の進展

一方、新しい医療・ヘルスケア技術の実用化には、安全性・有効性に係る PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）による審査を経て承認を得る必要があるが、新規バイオ材料が承認取得に至るまでには膨大な時間と労力、巨額の費用を要するという課題がある。まず、医療技術の開発には臨床医学の専門家による協力が欠かせないが、臨床家にとってのバイオ材料とは安全性が担保され、臨床で使えるものであることが大前提であり、未知のバイオ材料に対して臨床家の理解を得ることは容易ではない。また、材料研究者の大半は開発の過程で必要となる試験・評価に関する知識に乏しく、評価項目や開発戦略の検討に多くの困難を伴う。特に、体内で使用する材料については動物モデルを用いた前臨床試験が必須であるが、材料研究者が動物実験をおこなうことは知識や技術、設備の面で難しい上、莫大な費用を要する。結果として、承認取得に至るまで研究開発を継続することができず、途中で頓挫することが少なくない。このため、医療機器の開発においては、承認済みのバイオ材料の使用が前提条件となることが多くなっている。しかしながら、既存材料の組み合わせだけで求められる機能・性質を全て達成することは不可能であり、未解決の医療・健康ニーズに応えうる技術を生み出すとの観点からは、機能発現に主眼を置いた新規材料の研究開発に挑む必要がある。

図 2-1-4 に、バイオ材料工学の推進によって戦略的に研究開発をおこなうべき領域を検討するマトリクスを示した。①は承認済みバイオ材料を用いて既存応用・製品の市場浸透を目指す領域である。研究開発投資は民間企業を中心に行われている。②は新しいバイオ材料によって既存製品の大幅な性能向上を図ることで新製品の創出を目指す領域であり、医療・健康ニーズに応えることが期待できるが、新材料開発にかかるコストや時間のリス

2. 研究開発を実施する意義

「応用／市場軸」	新規応用／新市場 新市場開拓 安全性の担保により 早期実用化が可能 【課題】必要な機能・ 性能の達成が難しい AMEDを中心に投資 ③	ハイリスク・高成長 革新技術で未解決の 医療・健康ニーズに応える 【課題】開発に要する時間、 安全性評価 戦略的投資はおこなわれ ていない ④
	既存応用／既存市場 市場浸透 民間中心に研究開発 投資 ①	新製品開発 既存製品の大幅な性能 向上により医療・健康 ニーズに応える 【課題】開発に要する時間、 安全性評価 戦略的投資はおこなわれ ていない ②
	既存材料・既存技術	新規材料・新技術
	「材料／技術軸」	

図 2-1-4 バイオ材料工学の戦略的な研究開発領域検討マトリクス

クを伴う。我が国では戦略的な投資はほとんど見られない。③は承認済みバイオ材料を用いて新しい応用を目指す領域であり、材料の安全性が担保されているため、早期の実用化が期待できる。研究開発投資はAMEDを中心におこなわれている。④は新しいバイオ材料によって新しい応用を目指す領域である。未解決の医療・健康ニーズに応えることで高成長の期待できる領域であるが、領域②と同様、新材料開発に要するコストや時間のリスクを伴い、我が国では戦略的な研究開発投資はほとんど見られない。このように、領域②、④の新材料開発をおこなう領域については、企業による投資の難しいハイリスクな研究開発分野にあたる。また、以前は、これらの領域はJSTやNEDOの新材料研究開発を主眼とした事業において一定程度カバーされていたものの、医療応用を指向した研究開発がAMEDへ一本化されて以降、我が国では戦略に穴が空くようになった。本提言におけるバイオアダプティブ材料は、主に領域④における研究開発によって実現されるものであり、将来の医療・健康ニーズに応えうる新しい技術の芽を育むためには、バイオ材料工学の推進によって領域④を中心に領域②および③を強化することが重要といえる。関係府省・研究資金配分機関による適切な強化策が求められる。

さらに、我が国は医療機器産業における国際競争力に課題がある。表 2-1-1 は世界の医療機器メーカーの売上高トップ 30 社を示したものであるが、上位は欧米の企業によって占められ、特に米国企業の強さが際立っている。一方、日本の企業で 30 位以内に入ったものは赤字で示した 3 社に留まっており、売上高も上位企業からは大きく引き離されている。また、我が国は診断用機器については一定の国際競争力を有しているものの、治療用機器や医療用材料・デバイスについては世界シェアが低い (図 2-1-5)。医療機器産業は、

表 2-1-1 世界の医療機器メーカー売上高トップ 30 (2017 年)

順位	企業名	売上高 (B\$)	順位	企業名	売上高 (B\$)
1	Medtronic plc	28.80	16	St. Jude Medical	6.00
2	Johnson & Johnson	25.10	17	Alcon	5.80
3	GE Healthcare	18.30	18	3M Health Care	5.50
4	Siemens Healthineers	15.20	19	Fresenius	5.40
5	Becton Dickinson	12.50	19	Olympus	5.40
6	Cardinal Health	12.40	21	Smith & Nephew	4.70
6	Philips HealthTech	12.40	21	Terumo	4.70
8	Stryker	11.30	23	C.R. Bard	3.70
9	Baxter	10.20	23	Dentsply Sirona	3.70
10	Abbott Laboratories	10.10	25	Getinge	3.30
11	Boston Scientific	8.40	26	Varian Medical Systems	3.20
12	Danaher	7.80	27	Edwards Lifesciences	3.00
13	Zimmer Biomet	7.70	28	Hoya	2.90
14	Essilor	7.50	29	Hologic	2.80
15	B. Braun	6.80	30	Intuitive Surgical	2.70

MPO Magazine「Top 30 Global Medical Device Companies」より作成

2. 研究開発を実施する意義

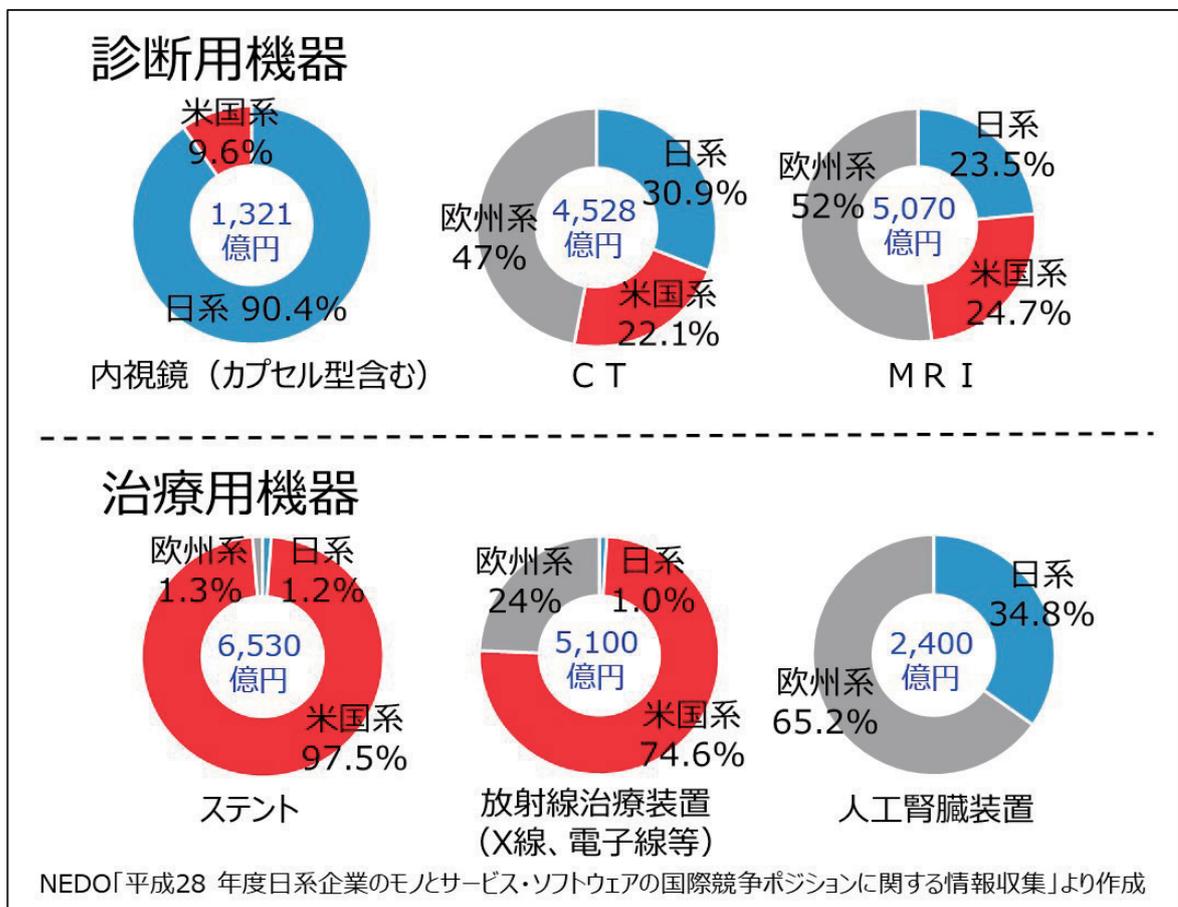


図 2-1-5 医療機器の世界シェア

世界・国内ともに市場拡大が続く成長産業であり、国際競争力の強化につながる我が国発の革新的医療技術・高付加価値製品の開発が求められる。

2-2. 社会・経済的効果

バイオ材料工学の推進により創出されるバイオアダプティブ材料と、これを活用した新技術によって、2-1で述べた健康寿命延伸につながる医療・健康ニーズ《健康維持》《疾患治癒》《身体機能の補修・代替》の実現に寄与し、社会・経済活動の活発化、医療費の削減の観点から社会・経済的効果をもたらすと期待される。

(健康維持)

極微量のバイオマーカなどの生体成分を特異的に検出する材料・デバイス技術により、少量の血液や呼気、唾液、尿などを用いた簡便な早期診断技術や、健康状態に直結する生体情報モニターの開発が可能になる。これらを用いたヘルスケアチップやウェアラブルデバイスなどによって体調モニタリング、未病発見、疾病の予後観察などを在宅や遠隔地でおこなうことが可能な診断プラットフォームの構築が期待できる。

(疾患治癒)

薬物・遺伝子等の高度な生体内送達技術、ヒト疾患モデルを用いた疾病メカニズム解明・治療法開発や、無炎症・無感染の生体埋め込みデバイスなどによって、難治疾患・がん・脳疾患などの根治が可能な新しい医療技術の開発につながることを期待できる。また、既存医療についても新機能・高性能を有する新規材料を活用することで高度化、低侵襲化が進み、患者のQOL向上が期待できる。

(身体機能の補修・代替)

体内で数十年にわたり安定に機能する人工臓器や、組織・臓器の再生を促進する材料によって、加齢や事故、疾病によって失われた臓器、身体機能を補うことが可能になる。

上記の医療・健康ニーズを充たす材料・デバイスの実現により、我が国の医療機器産業の発展が期待できる。2-1に示したとおり、我が国は医療機器産業の競争力に課題があるが、バイオアダプティブ材料に基づく革新的医療技術・高付加価値製品の実現により、我が国の医療産業が活性化し、国際競争力の強化が見込まれる。

さらに、製薬産業についても、バイオアダプティブ材料によってヒトの薬物動態評価系が構築されることで、医薬品開発の高速化・効率化による発展が期待できる。医薬品の開発には長期にわたり多額の費用を要するが、新規医薬品（低分子化合物）開発の成功率は0.004%と極めて低く、また、臨床試験に入ったものであっても承認に至る確率は40%程度である^(※)。これは前臨床試験において動物で確認された効果がヒトでは得られないこと、いわゆる種差によるところが大きい。ヒトの薬物動態評価をin vitroでおこなうことが可能な評価系の確立によって、製薬産業への高い波及効果、経済的効果が期待できると同時に、動物実験の削減・撤廃に向かう世界的な動きへの対応が可能となる。

(※) 出所：日本製薬工業協会調べ（研究開発委員会メンバーのうち内資系企業の集計）
出典：日本製薬工業協会 DATA BOOK 2018

2-3. 科学技術上の効果

バイオ材料工学の推進による科学技術上の効果としては、多様な生体環境に応答して能動的に相互作用を制御するバイオアダプティブ材料を生み出すための科学技術的基盤の構築と、それに基づく新しい材料・デバイスの実現が期待される。各々について以下に例示する。

1) 科学技術的基盤の構築

生体／材料相互作用の定量評価法

表面・界面におけるナノレベルの構造・物性計測技術やオミクス解析、データ科学に基づく評価・解析技術の進展により、生体／材料相互作用に起因する多様な現象を経時的・定量的に評価・理解するための方法論の確立が期待される。

生体適合性の定義化

生体／材料相互作用の定量評価法の確立によって、多様な生体環境に対する適合性の発現メカニズムに関する統一的理解と、生体適合性の明確な定義化の進むことが期待される。高度な生体適合性を有する材料を網羅的材料探索に依らずに創出するための設計原理や、バイオ材料の評価指針の提示につながることを期待される。

in vivo 計測／in vitro 評価系

in vivo 計測技術の進展により、多様かつ動的な生体環境場の計測・解析が可能になると期待される。また、in vivo 計測から得られた情報に基づいて、生体環境場を高精度に再現可能な in vitro モデル系を構築することで、生体と材料の間に働く相互作用の詳細な定量評価や、バイオロジー研究への貢献が期待される。

生体／材料相互作用の制御、バイオアダプティブ材料の設計・創製

生体／材料相互作用に影響を及ぼす材料特性を自在制御可能な材料系の構築が期待される。構築された材料系によって、バイオアダプティブ材料の設計・創製が可能となり、生体分子の吸着・構造変化、各種細胞の分化・増殖・接着、細胞の自己配列・組織化、炎症応答、遺伝子発現など、様々な階層レベルで生体現象を制御する機能をもつ材料が創出される。

2) 新材料・デバイスの創製

生体由来成分高感度分析技術

生体由来の夾雑物の中から目的の成分を特異的に吸着・捕捉・分離することが可能な材料・デバイスの実現によって、少量の血液や呼気、唾液、尿などから極微量のバイオマーカーなどを検出することが可能になると期待される。生体情報モニター、簡易診断技術の開発につながる。

完全埋め込み人工臓器・デバイス

高度な生体適合性、抗血栓性をもつ材料の実現により、体内で数十年にわたり安定に機

能する完全埋め込み型の人工臓器・デバイスの創製が期待できる。また、小児への人工臓器の適用は、身体の成長という問題があるため困難であるが、成長性を備えた材料の実現によって、小児にも適用可能な人工臓器の創出が期待される。

in vivo 診断・治療

薬物等の生体内送達技術の高度化、生体内環境に応答して物質や情報のやり取りをおこなう材料・デバイスの実現により、体の中で診断・治療を同時におこなうことが可能になると期待される。

組織・臓器再生

炎症応答の制御や組織幹細胞の動員・集積・活性化、3次元組織化、血管構築などを促進する材料によって、体内において組織・臓器の再生が可能になると期待される。また、同様の材料技術によって、体外で細胞や組織・臓器を構築すること、それらを生体内に移植する場合の生着率を高めることが可能になると期待される。

ヒト組織・臓器モデル、薬物動態評価技術

細胞の分化・増殖・組織化などを制御する材料・デバイスにより、ヒト組織・臓器の機能や病態を *in vitro* で再現可能なモデルの創出が期待できる。疾病メカニズムの解明や薬物スクリーニング系の構築、バイオロジー研究の進展に寄与する技術となる。さらに、チップ上に複数のヒト組織・臓器の機能を再現することによって、薬物動態評価を *in vitro* でおこなうことが可能な *body/organs-on-a-chip* の実現が期待される。

3. 具体的な研究開発課題

バイオ材料工学の推進においては、時間的・空間的に変化する複雑な生体環境と材料との相互作用を担う実体について定量的に理解し、相互作用に起因して生じる経時的かつ多階層な生体現象を制御する技術的基盤を確立することが重要である。取り組むべき研究開発課題として、以下の4つを提案する。

- ① 生体／材料相互作用によって生じる現象の理解
- ② 多様な生体環境における定量評価・計測を実現する新技術・装置開発
- ③ バイオアダプティブ材料の設計・創製
- ④ 実用化を促進する評価基盤構築

これらの研究開発課題はいずれも、複雑な生体環境に適応して能動的に相互作用を制御するバイオアダプティブ材料を創製し、実用に向けた開発をおこなう上で必要なものである。以下に各々の詳細を示す。

3-1. 生体／材料相互作用によって生じる現象の理解

生体／材料間の相互作用は、材料と生体環境が接触して界面が生じた瞬間に始まり、水やイオン吸着、生体分子の吸着などマイクロ秒にも満たない時間で起こる現象から、細胞の吸着・増殖といった分～時間オーダの現象、さらには組織・臓器・個体レベルの現象へと経時的・階層的に進んでいく。材料の用途、使用環境によって注目すべき生体現象は異なるが、背景にある経時的かつ階層横断的な変遷を定量的に明らかにし、その現象を理解・解明することが重要である。

あらゆるバイオ材料に共通の課題が生体適合性の発現メカニズムであり、これまで親水性・疎水性や表面電荷などの材料物性と生体適合性の相関について、長年にわたり検討されている。その結果、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てきたが、生体適合性発現メカニズムの詳細は未解明のままであり、現在でもバイオ材料の研究開発には経験的な試行錯誤に依らざるを得ない面がある。これは、生体／材料間の相互作用によって生じる現象の定量解析の難しさが最大の要因となっている。近年、表面・界面分析手法の進展によって、界面の水和構造の定量解析が可能になり、中間水と呼ばれる状態の水と生体適合性との相関などが明らかになりつつあるが、メカニズムの詳細は未だ解明されていない。また、生体適合性の定義も一義的ではなく、材料の用途や生体内の使用部位などによって意味合いが異なっている。多様な生体環境に対する適合性の発現メカニズムに関する統一的理解と定義づけが、試行錯誤的なバイオ材料開発から脱却するための第一歩であり、生体適合性に影響をおよぼす材料側・生体環境側それぞれの因子を洗い出すこと、それらの因子がどのように作用して細胞レベル・組織レベルの挙動へとつながっていくのかを明らかにすることが重要である。

また、多様な生体環境に応答して能動的に相互作用を制御するバイオアダプティブ材料の創製には、相互作用の結果として生じる複雑な生体現象を、医学・生物学的な視点から理解することが不可欠である。例えば組織・臓器の再生には、再生のメカニズムを深く理解し、それに基づいて細胞の増殖や遊走、炎症応答などの生体現象を制御する材料を設計・創製する必要がある。また、ライフサイエンスの分野では、全身の様々な「組織・臓器」

における「適応・修復」(リモデリング)現象の一連の経時変化プロセス(4次元)に着目した「4次元生体組織リモデリング」構想^(※)が注目され、H30年度にAMED-CREST、PRIME「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」が発足した。特に、組織・臓器の再生を目的としたバイオアダプティブ材料の創出を目指す場合、この4次元生体組織リモデリングの観点は極めて重要であり、当該分野の研究者との連携が望まれる。

同時に、材料が生体環境に置かれたときに示す構造・物性・機能と、それらの経時変化について、物理学・化学・材料工学的な視点で理解することも重要である。一般に知られている材料物性値はドライな環境下で測定されたものであるが、生体環境は本質的にウェットであり、バイオ材料の物性を議論するにはウェットな環境における物性値を把握しなければならない。また、生体環境の時間的・空間的な変化にもよって材料側で起きる経時変化について定量的に把握することが、バイオ材料の設計においては極めて重要である。医学、理学、工学、生物学等の異分野の視点・知識を集結し、多角的に生体/材料相互作用の理解・解明に取り組む必要がある。

3-2. 多様な生体環境における定量評価・計測を実現する新技術・装置開発

時間的・空間的に変化する複雑な生体環境と材料との相互作用を理解するには、相互作用に起因する多様な現象を経時的・定量的に評価するためのその場計測技術が必要である。近年における計測・分析技術の進展は目覚ましく、分光学的手法を中心に表面・界面におけるナノレベルの構造・物性計測を可能にする手法が登場してきた。しかしながら、複雑な生体環境下の計測に、それらの手法をそのまま適用することは難しい。各種の計測・分析技術を生体環境下において適用可能にするための技術開発や、新しい計測手法の開発が求められる。

また、生体内には周囲と温度や圧力が異なる特殊な局所環境が存在している。バイオ材料の開発においては材料の使用が想定される生体環境場の特性について把握することが重要である。特殊かつ動的な生体環境場の計測は現状では難しく、生体内の局所的な硬さ、圧力、体液の流れ、温度、pHなどの物理的・化学的性質のin vivo計測技術や、低侵襲/非侵襲に生体内を観察可能な3次元動態イメージング技術の開発は重要な課題である。

なお、細胞による物理的刺激の感知、応答機構の解明を目指したメカノバイオロジーの研究分野が近年盛んになっており、周囲の硬さやナノ構造などの生体環境場が細胞の運命を決定する要因であることが分かってきている。メカノバイオロジーの観点は、生体環境に応答して能動的に相互作用を制御するバイオアダプティブ材料を創製する上で重要であり、細胞や組織レベルの力学的相互作用を計測・評価する技術、その結果として生じる生体現象を定量的に解析する技術が求められる。

また、生体/材料間の相互作用に影響を及ぼす各因子について詳細な定量解析をおこなうには、多様な生体環境場を模擬するモデル系をin vitroで構築することが必要である。対象の生体環境場におけるin vivo計測に基づき、それを高精度に再現することが可能なモデル・デバイス系の開発も取り組むべき課題である。

(※) 調査検討報告書 4次元生体組織リモデリング:「組織・臓器」の「適応・修復」のサイエンスと健康・医療技術シーズの創出～組織・臓器の宇宙を覗く～/CRDS-FY2017-RR-02

上記に加えて、生体と材料の相互作用に関して得られた多種多様なパラメータ、オミクスによる膨大なデータの定量解析には、機械学習などの情報科学的手法の活用が求められる。大量のデータを取得するための網羅的計測・解析技術や、過去のバイオ材料研究によって蓄積された知見を活用したデータベースなど、データセットを効率的に作るためのプラットフォーム構築も課題といえる。

3-3. バイオアダプティブ材料の設計・創製

3-1、3-2に示した研究課題の推進によって明らかにされた生体/材料相互作用メカニズムに基づき、バイオアダプティブ材料を設計・創製する。対象となる生体環境、制御すべき生体现象を明確に定義した上で、生体側・材料側それぞれにおいて重要な相互作用パラメータを特定し、パラメータと直結する材料特性が制御可能な材料系を構築する。

生体/材料相互作用に起因する生体现象は、分子 (nm)・細胞 (μm)・組織 (mm) のスケールで経時的かつ多階層に変化する。バイオアダプティブ材料による制御が期待される現象には生体分子の吸着・構造変化、各種細胞の分化・増殖・接着、細胞の自己配列・組織化、炎症応答、遺伝子発現制御などがあるが、これらは各階層レベルで独立した現象ではなく、時間的・空間的に変化する生体/材料相互作用の結果として生じるものであり、経時的かつ階層横断的な制御が必要である (図 3-3-1)。

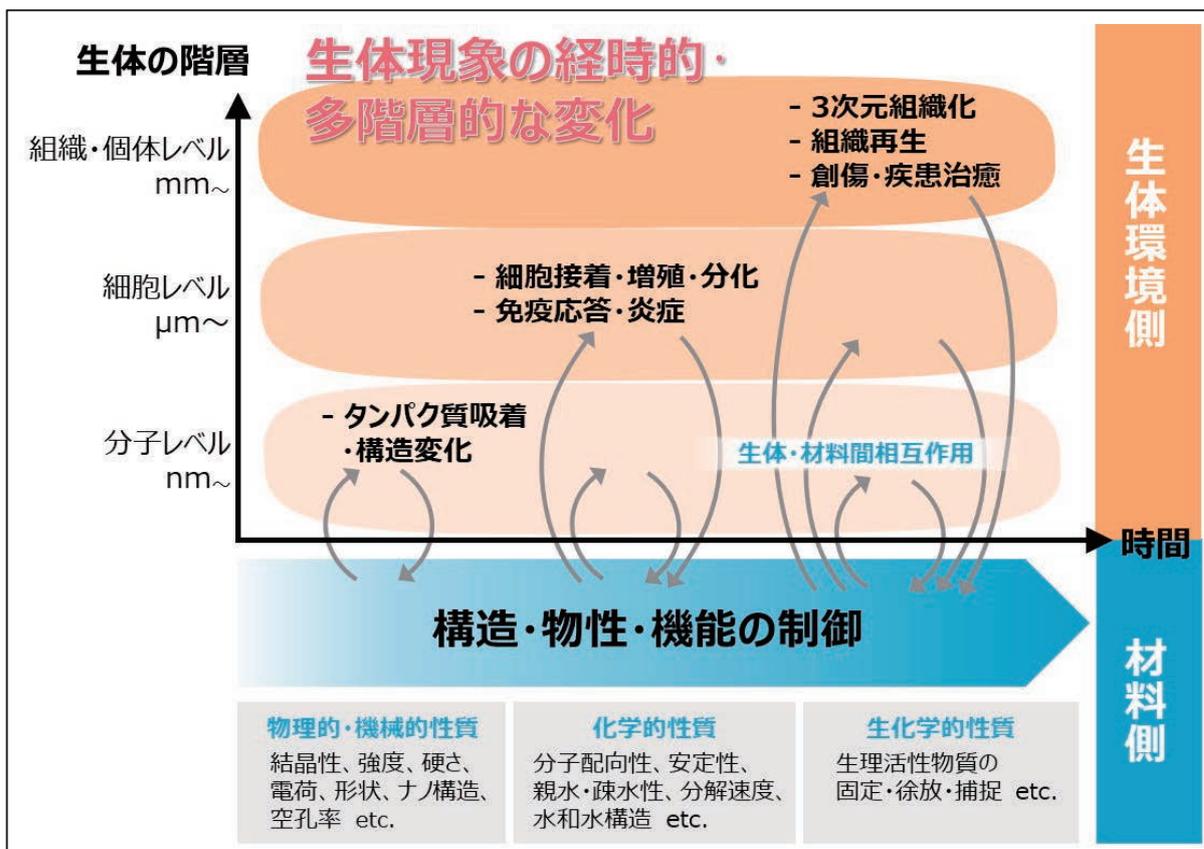


図 3-3-1 生体现象の経時的・多階層的な変化と材料との相互作用

生体／材料相互作用に影響を及ぼす材料特性は、物理的・機械的性質（強度、硬さ、電荷、結晶性、表面形状、3次元構造、空孔率、etc.）、化学的性質（分子配向性、化学的安定性、親水・疎水性、分解速度、水和水構造、etc.）、生化学的性質（生理活性物質の固定・徐放・捕捉、etc.）など多岐にわたる。バイオアダプティブ材料の創製には、これらの材料特性を自在に制御する必要があり、それには異なる特性をもつ金属・無機・合成高分子・生体由来分子などの材料を広く対象として捉え、必要に応じて適切に複合化することが求められる。これまでに我が国で培われてきた高度な材料設計・合成・創製技術、ナノテク・加工技術を駆使して、所望の特性を有する材料を具現化する。また、材料設計においては、材料自体の経時変化について考慮することが極めて重要である。材料が機能を発揮するタイミング、機能を継続する時間などの制御はもとより、金属材料であれば腐食や疲労、高分子であれば断片化など、材料が本質的に有する弱点ともいえる望ましくない経時変化・劣化についても十分に理解し考慮した上で、求められる機能を十分に発揮するための材料設計をおこなう必要がある。

なお、医療・ヘルスケアの用途に使用されるバイオ材料には高い安全性が求められ、新規バイオ材料の実用化にはPMDAによる承認を得るための多大な労力と時間、費用を要する。そこで、既に承認を得ている材料を基盤に材料開発を進め、早期の実用を目指すという戦略が取り得る。しかしながら、既存材料の組み合わせで制御可能な材料特性には限界があり、バイオアダプティブ材料の創製には、目的の材料特性制御を実現するために新規材料を精密設計するという方向性が欠かせない。また、PMDAによる審査の過程では、生体／材料相互作用に起因してどのような現象が起こるかを明確に示した上で、それを評価する必要があり、審査・承認の観点からも相互作用メカニズムに基づいてバイオ材料の設計・創製をおこなうことは重要である。

3-4. 実用化を促進する評価基盤構築

新規に創製したバイオ材料を医療・ヘルスケアの実用技術へ適用するためには、実際の使用条件・使用目的に即した評価をおこない、安全性と有効性を十分に担保した上で、製品としての最適化が図られなければならない。しかし、実際に材料が使用される生体環境の模擬や、評価法・評価指標の設定など、バイオ材料の評価には課題が多い。バイオアダプティブ材料を創るだけでなく、実際に使える材料にするためには、バイオ材料の評価に関する諸課題を解決し、評価基盤を構築する必要がある。

生体に接触して、あるいは埋め込んで使用するバイオ材料の場合、生体適合性の評価が何より重要であるが、3-1で述べたとおり、材料の用途や使用部位などによって生体適合性の意味合いは異なっている。多様な生体環境に対する適合性の発現メカニズムを統一的に理解し、生体適合性の明確な定義づけをおこなうことで、あらゆるバイオ材料に適用可能な評価指針を提示することができれば、適切な評価法の確立、新規材料を生体に適用できるか否かのスクリーニング法の構築によって、バイオ材料の開発効率の向上が期待できる。

また、バイオ材料の評価には、実際に材料が使用される生体環境と使用条件を高精度に再現可能なモデル系が必要である。モデル系の構築については3-2でも述べたが、詳細なin vivoデータに基づいて、多様な生体環境場を模擬するモデル系をin vitroで構築す

ることが重要である。また、人工臓器など長期間にわたって生体内で機能させる必要のある材料では、実時間で試験することが不可能であるため、どのような経年変化が起こるか予測して評価しなければならない。生体／材料相互作用のメカニズムに基づいて、適切な加速試験系を構築する必要がある。

さらに、評価系の国際標準化も取り組むべき課題といえる。上述のような試験・評価系を構築し、それらの国際標準化を図ることができれば、我が国発のバイオ材料・医療機器の国際展開に資することになる。

4. 研究開発の推進方法および時間軸

図 4-1 にバイオ材料工学の推進サイクルを示した。バイオ材料工学の推進と、それに基づくバイオアダプティブ材料の創製には、さまざまな材料系の構築や界面計測・定量解析をおこなう理学・工学系研究者に加え、生体分子や細胞、小動物を使った研究が可能な生物学研究者、新しい医療・健康技術や治療法を模索している医学研究者などの連携・融合が欠かせない。また、研究対象が実際の医療・健康ニーズから乖離することを防ぐため、課題設定の段階から材料系研究者と医学系研究者を中心に、異分野の研究者が十分なコミュニケーションをおこない、材料が使用される生体環境場の科学的な定義と、創製すべき材料とその機能の共有化を図る必要がある。異分野研究者間のコミュニケーションに基づいて研究対象とすべき材料系・解析系を設定し、材料の定量評価・解析、相互作用メカニズムの解明、材料設計・創製・評価を進めながら、研究開発の推進サイクルを回していく。

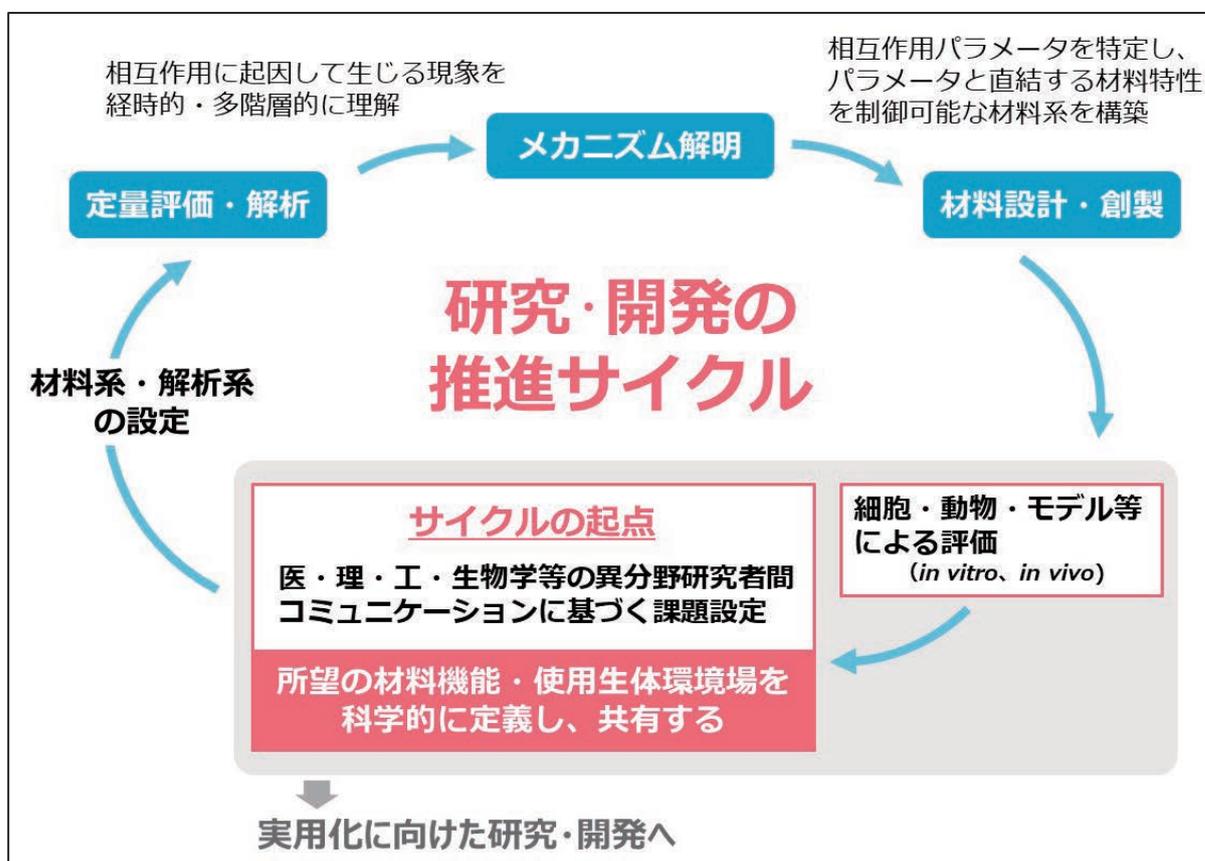


図 4-1 異分野融合・連携に基づくバイオ材料工学の研究開発推進サイクル

推進サイクルの起点となる異分野研究者間コミュニケーションの促進には、研究者の連携・融合のための仕組み、ディスカッションの場の構築を図る必要がある。特に、現場のニーズを把握している医学系研究者と、技術シーズを有する工学系研究者が忌憚なくディスカッションすることによって、解決すべきニーズが顕在化し、優れたバイオ材料研究につながると期待できる。一方、このような異分野融合・医工連携に基づく研究開発の推進には、さまざまな立場の研究者が長期にわたって共同で取り組むことが求められるが、我が国ではバイオ材料に係る基礎・基盤的な研究に長期的に取り組むことが現状では難しく

なっている。現在、医療関連技術を指向した研究開発はAMED主体で実施されているが、AMEDは医療応用の迅速な実現を旨とし、実用化への筋道が明確な応用主体の研究開発に重きを置いている。結果として、現在おこなわれている基礎・基盤的なバイオ材料研究は、AMED、JST、JSPSの一部のプロジェクトで実施されている小規模かつ単発的なものにほぼ限られる。バイオ材料工学の戦略的推進には中・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が必要であり、それを可能にする枠組みの構築が必要である。

また、バイオ材料は実用化の難しさが課題であり、研究開発の推進と同時に、実用化の壁を越えるための策を講ずる必要がある。現在、アカデミアの研究成果を医療技術として実用化するためのR&Dパイプラインと呼ばれる支援の仕組みがAMED革新的医療技術創出拠点プロジェクトに基づいて存在し、この仕組みを活用することで、前臨床研究から臨床研究、さらに治験へ至るまでの実用化に向けた支援を受けることが可能とされている。しかしながら、バイオ材料の基礎・基盤研究の場合、研究シーズを実用化研究へ展開すること自体が容易ではなく、R&DパイプラインなどのAMED事業とは隔たりが大きい。この要因としては、多くの材料研究者は実用化に必要な知識・ノウハウを持たず、認可取得に必要な手順の把握や評価項目の検討が難しいこと、動物モデルを用いた前臨床研究に必要な知識・費用の不足していることなどが挙げられる。実用化に必要なノウハウの提供、製品として求められるスペック・開発項目の洗い出しや知財権利化の支援、認可取得に必要な評価プロセスや評価項目検討の支援、動物モデルを用いた前臨床試験の支援など、バイオ材料工学の推進によって得られた研究シーズを効果的に実用化研究へつなぐための包括的な支援が必要であり、そのための環境整備、人材確保・育成、研究開発費の拡充が求められる。

上記を踏まえ、本提言の推進戦略を提案する（図4-2）。

① バイオ材料工学に基づく研究シーズ創出・育成プロジェクト

異分野融合・医工連携を土台に共同研究チームをつくり、バイオ材料工学の研究開発課題を推進して、研究シーズを創出・育成する。これは、図4-1に示した研究推進サイクルを回すことに他ならず、異分野研究者間コミュニケーションによる課題設定を起点に、目的の機能を有するバイオ材料の具現化に向けて中・長期的に取り組む。研究推進の過程においては、バイオ材料開発に実績を有する材料研究者や医療技術開発の経験豊富な医学研究者などのアドバイザから要所所で助言・ノウハウ提供を受け、実用化の壁を越えることが可能なシーズ創出・育成を目指す。

② バイオ材料研究開発支援プラットフォーム

基礎・基盤的なバイオ材料研究から生み出される研究シーズを、実用化に向けた研究開発へと展開する上で必要な支援を包括的におこなうプラットフォームを構築する。材料研究シーズを有する工学系研究者が、バイオ材料の研究開発に実績のある専門家による助言や、特許化支援、認可取得の支援、ノウハウ提供、前臨床試験の支援などを受けられるようにする。また、新しい医療・健康技術や治療法を模索している医学研究者と材料研究者との交流を促進し、実用化に向けた方針の設定や、必要な開発項目の洗い出しが円滑におこなわれるようにする。さらには、医工連携に基づく研究開発体制の適切な構築を助け、応用・実用化のスタートラインに立てるよう支援する。

バイオ材料研究の基盤となる異分野融合・医工連携の場の形成と、バイオ材料に関する

多種多様な知識やデータを集約・蓄積する機能もプラットフォームには望まれる。また、このような支援体制の構築には、専門的人材の確保と育成が特に重要である。プラットフォームの運営に際しては、全体を俯瞰してさまざまな情報を統合し、リソースの適切な配分やシーズとニーズのマッチングなどをおこなうヘッドクォーター組織をハブとして、実際に支援をおこなう拠点大学等の研究機関が機動的に連携するネットワーク型の体制が考えられる。プラットフォームによる支援を通して、バイオ材料研究に基づく技術シーズを効果的に R&D パイプラインなどの AMED 事業へ接続することが期待される。

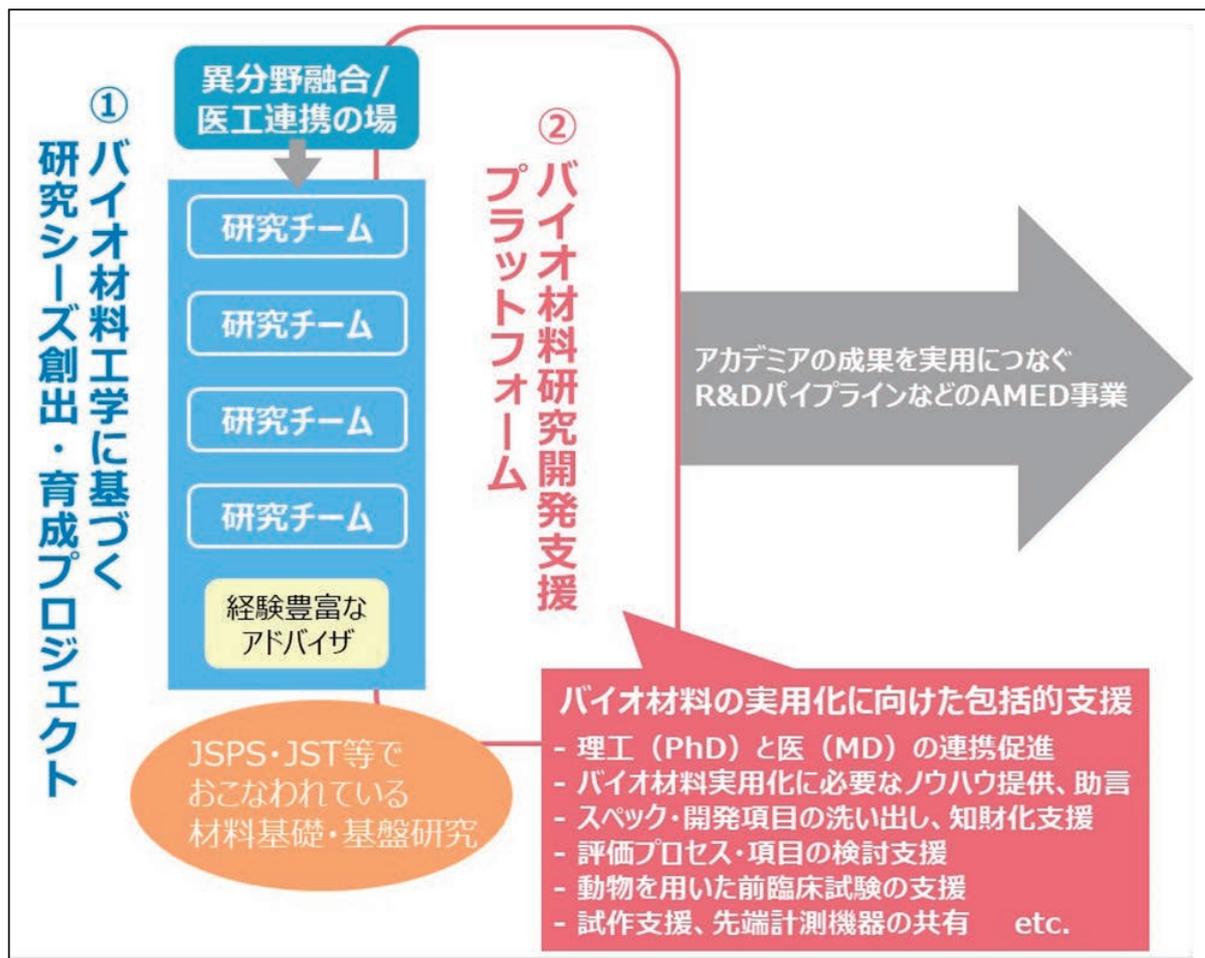


図 4-2 バイオ材料工学の研究開発推進戦略

バイオ材料工学は長期的な視点で推進すべきものであり、短期的に応用・実用を見込むことは難しいが、上記の戦略に基づいて推進することで、着実に研究シーズの創出と実用化に向けた開発の進むことが期待できる。短期的（5年～10年程度）には定量評価・計測のための新技術・装置開発や、生体／材料相互作用に基づく現象の理解が進み、いくつかの優れたバイオアダプティブ材料が登場する。中・長期的（10年～20年程度）には、バイオアダプティブ材料の設計・創製のための科学技術的基盤が構築され、医療・健康ニーズを充足するさまざまな材料・技術の実現が期待できる。

付録 1. 検討の経緯

- ・ JST 研究開発戦略センター（CRDS）では、平成 29 年度に戦略プロポーザルを作成すべきテーマの候補を CRDS 戦略スコープ 2017 策定委員会において指定し、平成 29 年 7 月に CRDS 内に検討チームを発足させた。その後、検討チームにおいて提言作成へ向けた調査・分析・検討を重ねた。
- ・ チームの活動では、調査によって国内外の研究開発動向・技術水準を明らかにしながらスコープの焦点を絞り、その過程において提言の方向性を検討するため、以下の有識者へのインタビュー・意見交換を実施した。
- ・ その上で、バイオ材料工学の研究開発に関して CRDS が構築した仮説を検証する目的で、科学技術未来戦略ワークショップを開催した（詳細後頁）。ワークショップの結果は報告書として、平成 30 年 9 月に CRDS より発行している（CRDS-FY2018-WR-04）。
- ・ CRDS では以上の調査・分析の結果と、ワークショップにおける議論等を踏まえて、平成 30 年 11 月に本戦略プロポーザルを発行するに至った。

■意見交換・インタビューを実施した識者（敬称略、所属・役職は実施時点）

氏名	所属・役職
秋吉 一成	京都大学大学院工学研究科 教授
味岡 逸樹	東京医科歯科大学脳統合機能研究センター 准教授
池田 浩治	東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長
石原 一彦	東京大学大学院工学系研究科 教授
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター研究所 副所長
荏原 充宏	物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 准主任研究者
大槻 主税	名古屋大学大学院工学研究科 教授
岡村 浩	東洋鋼鈑株式会社 事業推進室長
小川 哲朗	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社 代表取締役社長
長田 健介	東京大学大学院工学系研究科 准教授
金森 敏幸	産業技術総合研究所創薬基盤研究部門 研究グループ長
川村 隆三	埼玉大学大学院理工学研究科 助教
岸田 怜	オルソリバーズ株式会社 主任
熊谷 博道	旭硝子株式会社熊谷特別研究室 特別研究員
黒田 隆	京都大学大学院医学研究科 助教
齊藤 博英	京都大学 iPS 細胞研究所 教授
酒井 崇匡	東京大学大学院工学系研究科 准教授
酒井 康行	東京大学大学院工学系研究科 教授
澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 教授
清水 公治	京都大学医学部附属病院 特任教授
霜田 雅之	国立国際医療研究センター研究所 膝島移植プロジェクト長
関口 清俊	大阪大学蛋白質研究所 教授
千秋 和久	テルモ株式会社 執行役員

高井まどか	東京大学大学院工学系研究科 教授
高倉 伸幸	大阪大学微生物病研究所 教授
田口 哲志	物質・材料研究機構機能性材料研究拠点 グループリーダー
竹内 昌治	東京大学生産技術研究所 教授
嶽北 和宏	大阪大学大学院医学系研究科 特任講師
武田 茂	オルソリバーズ株式会社 取締役
武部 貴則	横浜市立大学大学院医学系研究科 准教授
田中 賢	九州大学先導物質化学研究所 教授
田畑 泰彦	京都大学再生医科学研究所 教授
陳 国平	物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 主任研究者
津本 浩平	東京大学大学院工学系研究科 教授
出口 真次	大阪大学基礎工学研究科 教授
徳増 有治	大阪大学大学院医学系研究科 特任教授
戸田 雄三	富士フイルム株式会社 取締役副社長
永井 健治	大阪大学産業科学研究所 教授
中川 敦寛	東北大学病院臨床研究推進センター バイオデザイン副部門長
成瀬 英明	富士フイルム株式会社 R&D 統括本部 主席研究員
西澤 松彦	東北大学大学院工学研究科 教授
野口慎太郎	株式会社堀場製作所先行開発センター ジョブリーダー
野村 聡	株式会社堀場製作所開発企画センター 室長
埴 隆夫	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授
林 智広	東京工業大学物質理工学院 准教授
福島 雅典	臨床研究情報センター センター長
松崎 典弥	大阪大学大学院工学研究科 准教授
三浦哲三郎	株式会社堀場製作所第2製品開発センター 副部長
三浦 佳子	九州大学大学院工学研究院 教授
水野 正明	名古屋大学医学部附属病院 教授
宮田 満	日経 BP 社 特命編集委員
宮原 裕二	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 所長
山田 晃弘	オルソリバーズ株式会社 取締役
吉川 洋史	埼玉大学大学院理工学研究科 准教授

■科学技術未来戦略ワークショップ「生体との相互作用を自在制御するバイオ材料工学」

開催日時：2018年3月3日（土）10:00～18:00

開催会場：国立研究開発法人科学技術振興機構 東京本部別館 2階セミナー室

プログラム：

コーディネータ 馬場 嘉信（JST-CRDS/名古屋大学）

司会 荒岡 礼（JST-CRDS）

10:00～10:05 開会挨拶 曾根 純一（JST-CRDS）

10:05～10:30 ワークショップの趣旨説明
馬場 嘉信（JST-CRDS/名古屋大学）／荒岡 礼（JST-CRDS）

話題提供1 生体现象の理解に基づく材料創製

10:30～10:50 「バイオロジーとバイオ材料による損傷脳再生」
味岡 逸樹（東京医科歯科大学）

10:50～11:10 「細胞外環境の分子実体を基盤とするバイオ材料の設計・創製」
関口 清俊（大阪大学）

11:10～11:30 「炎症応答から見たバイオ材料開発」
田畑 泰彦（京都大学）

話題提供2 生体／材料間相互作用の計測・解析

11:40～12:00 「生体／材料間相互作用に影響する界面水の計測・解析」
田中 賢（九州大学）

12:00～12:20 「階層的バイオ界面の解析とデータ科学を用いた材料設計への展開」
林 智広（東京工業大学）

12:20～12:40 「細胞／材料界面の定量解析」 吉川 洋史（埼玉大学）

話題提供3 新材料技術と将来の医療応用

13:40～14:00 「高次構造を制御したDNA-高分子複合体によるin vivo治療」
長田 健介（東京大学）

14:00～14:20 「ハイドロゲルの生体内におけるライフサイクル設計のための精密構造制御」
酒井 崇匡（東京大学）

14:20～14:40 「モデル組織・臓器構築で新しい創薬を拓く」
松崎 典弥（大阪大学）

14:40～15:00 「『合成高分子で抗体医薬を超える』ことを目指して」
三浦 佳子（九州大学）

総合討論（ファシリテータ 馬場 嘉信）

- 論点
1. 提言の仮説検証
 2. 「バイオ材料工学」の重要な研究課題
 3. 研究成果の実用化に必要な研究環境・体制、施策

17:55～18:00 閉会挨拶 曾根 純一（JST-CRDS）

ワークショップ参加識者：

発表者

- ・味岡 逸樹 東京医科歯科大学脳統合機能研究センター 准教授
- ・長田 健介 東京大学大学院工学系研究科 准教授
- ・酒井 崇匡 東京大学大学院工学系研究科 准教授
- ・関口 清俊 大阪大学蛋白質研究所 教授
- ・田中 賢 九州大学先導物質化学研究所 教授
- ・田畑 泰彦 京都大学再生医科学研究所 教授
- ・林 智広 東京工業大学物質理工学院 准教授
- ・松崎 典弥 大阪大学大学院工学研究科 准教授
- ・三浦 佳子 九州大学大学院工学研究院 教授
- ・吉川 洋史 埼玉大学大学院理工学研究科 准教授

コメンテータ

- ・小川 哲朗 オリnpasteルモバイオマテリアル株式会社 代表取締役社長
- ・金森 敏幸 産業技術総合研究所創薬基盤研究部門 研究グループ長
- ・熊谷 博道 旭硝子株式会社熊谷特別研究室 特別研究員
- ・津本 浩平 東京大学大学院工学系研究科 教授
- ・成瀬 英明 富士フイルム株式会社 R&D 統括本部 主席研究員
- ・福島 雅典 臨床研究情報センター センター長
- ・三浦哲三郎 株式会社堀場製作所科学半導体開発部 副部長
- ・水野 正明 名古屋大学医学部附属病院 教授
- ・宮原 裕二 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 所長・教授

CRDS 特任フェロー

- ・伊藤 聡 物質・材料研究機構情報統合型物質・材料研究拠点 拠点長
- ・玉野井冬彦 京都大学高等研究院 特定教授、UCLA 教授
- ・馬場 嘉信 名古屋大学大学院工学研究科 教授

(参考文献)

- Elsie S. Place, Nicholas D. Evans & Molly M. Stevens, “Complexity in biomaterials for tissue engineering,” *Nature Materials*, 8 (2009), 457-470
- Max Darnell^{1,2} and David J. Mooney, “Leveraging advances in biology to design biomaterials,” *Nature Materials* 16 (2017), 1178–1185
- 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『インタラクティブバイオ界面の創製』- バイオ分子・細胞の動態解析制御を可能にするナノバイオデバイス基盤技術 -」(CRDS-FY2014-WR-02) (2014年5月)
- 科学技術振興機構 研究開発戦略センター「研究開発の俯瞰報告書 ナノテクノロジー・材料分野 (2017年)」(CRDS-FY2016-FR-05) (2017年3月)
- 科学技術振興機構 研究開発戦略センター「研究開発の俯瞰報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野 (2017年)」(CRDS-FY2016-FR-06) (2017年3月)
- 科学技術振興機構 研究開発戦略センター「俯瞰ワークショップ報告書 ナノテクノロジー・材料分野 領域別分科会『バイオ・ライフとナノテク・材料の融合領域』」(CRDS-FY2016-WR-10) (2017年3月)
- 曾我公平、上村真生「OTN 近赤外蛍光バイオイメージングシステムの開発」『生物物理』57 (2)、81-84 (2017)
- 青柳隆夫 監修『医療用バイオマテリアルの研究開発』(シーエムシー出版、2017)
- 経済産業省 我が国医療機器のイノベーションの加速化に関する研究会「我が国医療機器のイノベーションの加速化に関する研究会報告書」(2018年4月)

付録2. 国内外の状況

バイオ材料の研究開発は、世界的に機能の多様化・複雑化へ向かっている。再生医療やナノ DDS など医療関連技術の高度化、iPS 細胞などの幹細胞制御技術の進化、body/organs-on-a-chip などの新しい応用分野の登場によって、単純な埋め込みデバイス用途の材料から生体现象を制御する材料、すなわちバイオアダプティブ材料へと向かう世界的な潮流が生じている。米国 MRS (The Materials Research Society) などの材料関連会議では、バイオ材料関連のセッションが再生医療などの応用分野に対応して複数設けられ、活況を呈している。また、最も歴史と権威のある国際会議のひとつ Gordon Research Conferences において定期的開催されているバイオ材料に関する会議「Biomaterials and Tissue Engineering」での近年のトピックには組織再生・誘導、ナノ DDS、組織・疾患モデル、免疫システム制御などが目立つ。

以下、主要国におけるプロジェクト等の動向を示す。

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 では生体/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いる。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。
- 上記の他にも NIH が FDA (Food and Drug Administration)、DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) との協力の下で進めている Tissues-on-Chips プログラムなど、再生医療・組織工学関連のプログラムが存在している。

欧州

- 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。
- 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。

- ・ Horizon 2020 の枠組みの下、body/organs-on-a-chip の研究開発が進められている。

中国

- ・ 科学技術政策の根幹となる「国家中長期科学技術発展計画綱要（2006～2020年）」において、ライフサイエンス分野の優先テーマの1つとして「先進的な医療設備および生物医用材料」が掲げられており、これに基づいてバイオ材料研究が推進されている。
- ・ ナノ医療やナノ DDS の分野で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り、バイオ材料関連分野の論文数で圧倒的優位を保ってきた米国に迫っている。

日本

- ・ 2015年4月にAMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）が設立され、医療関連技術を指向する研究開発については、基礎研究から実用化まで一貫してAMED主体で推進されることとなった。ただし、AMEDは医療応用の迅速な実現を旨とするため、実用に至る筋道の明確な研究が重視される傾向にあり、実用化に時間のかかる基礎・基盤的研究は対象になり難い。その結果、現在進行中のバイオ材料に関連する基礎・基盤的研究は、小規模かつ単発的にAMED、JST、JSPSの一部のプロジェクトで実施されているものに限られる。以下、バイオ材料に関連する近年の主なプロジェクトを示す。

(AMED)

- S-イノベ「革新的医療を実現するためのバイオ機能材料の創製」（H24-H33）
将来の革新的医療を実現するために必要なバイオ機能材料を開発し、医療デバイスのプロトタイプの作製と動物実験の評価まで実施する。JSTからAMEDへ移管。
- 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業「立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発」（H26-H30）
iPS細胞などから立体組織・臓器を製造する技術開発を行い、画期的な再生医療製品を世界に先駆けて実用化する。NEDOからAMEDへ移管。
- AMED-CREST、PRIME「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」領域（H27-H34）
物理的刺激の生体における感知・伝達・応答機構を解明し、医療応用につながる基盤技術を創出する。

(JST)

- ERATO 竹内バイオ融合プロジェクト（H22-H27）
MEMS技術やマイクロ流体デバイス技術と組み合わせて細胞を加工し、厚みを持った3次元組織を緻密かつ高速に構築する。
- ERATO 秋吉バイオナノトランスポータープロジェクト（H23-H28）
生体分子システムを規範として、種々のバイオ医薬品や分子マーカーの徐放制御、選択的輸送をおこなう機能性ナノ微粒子（バイオナノトランスポーター）を創製する。

(JSPS)

➤ 新学術領域「分子夾雑の生命化学」(H29-H33)

非理想状態にある分子夾雑な環境で機能する生体分子システムの本質を理解し、医療診断、生体イメージング、創薬開発などを革新する新しい技術を創出する。

- 日本学術会議材料工学委員会バイオマテリアル分科会が日本バイオマテリアル学会将来構想委員会と共同でバイオマテリアルに係る国家戦略について検討をおこない、その結果をもとにした提言書「医療を支えるバイオマテリアル研究に関する提言」が2017年9月に発出された。教育研究・産学連携組織の構築、制度・枠組みの抜本的改革の必要性が指摘され、「バイオマテリアル研究教育機関の刷新による組織体制の改革」「バイオマテリアル研究費の配分確保と評価組織体制の確立」などの提言がおこなわれている。

付録3. 専門用語説明

・バイオ材料

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。関連する材料として生体模倣材料や生物由来材料などがあるが、本プロポーザルで扱うバイオ材料はバイオマテリアル（生体材料）とほぼ同義であり、生体あるいはその構成要素と接した環境で使用される材料を指す。

・生体適合性

材料が生体から異物認識されない性質。通常、生体と人工物が接すると、生体には異物を認識して排除する免疫・炎症反応などの防御システムが働き、その結果として生体側にも材料側にも不具合が生じる。これを防ぐ上で材料に求められる性質、すなわち生体となじみやすい性質が生体適合性である。生体適合性は界面的適合性と力学的適合性に大別されるが、材料の使用目的、使用される環境場によって求められる界面特性、力学特性は異なってくるため、生体適合性の意味合いも変化することに留意が必要である。

・body/organs-on-a-chip

チップ上にヒト組織・臓器の機能を再現し、化合物や薬物の薬効・毒性・体内動態を評価するシステム。現状は1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や前身応答を評価することが可能になると期待される。なお、チップの基板には加工性のよいPDMS (poly-dimethylsiloxane) が多く用いられるが、分子吸着性の高さが課題であり、低い分子吸着性と高加工性を兼ね備えた材料の開発が望まれている。

・ナノ DDS (ナノ薬物送達システム)

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へ選択的に送達することを目的としたシステム。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・治療をおこなう。

・AMED (国立研究開発法人日本医療研究開発機構)

2015年4月に設立された、資金配分機能をもつ国立研究開発法人。医療分野の研究開発が基礎から実用化まで一貫しておこなわれ、成果が円滑に実用化されるように、大学や研究機関などによって実施される研究の支援、研究環境の整備などをおこなう。

■戦略プロポーザル作成メンバー■

曾根 純一	上席フェロー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
荒岡 礼	フェロー・リーダー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
小名木伸晃	フェロー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
永野 智己	フェロー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
堀 邦夫	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2018-SP-02

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～

STRATEGIC PROPOSAL

Next-Generation Biomaterials Engineering

- Creating bioadaptive materials that actively control interactions with the biological environment -

平成 30 年 11 月 November 2018

ISBN978-4-88890-612-8

国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター ナノテクノロジー・材料ユニット

Nanotechnology/Materials Unit,
Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7

電 話 03-5214-7481

ファックス 03-5214-7385

<http://www.jst.go.jp/crds/index.html>

©2018 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

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

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
CT CTCGCC AATTAATA
TAA TAATC
TTGCAATTGGA CCCC
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
ATAAGA CTCTA ACT CTCGCC
AA TAATC
AAT A TCTATAAGA CTCTA ACT CTAAT A TCTAT
CTCGCC AATTAATA
ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTA ACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTA ACT
ATTAATC A AAGA CCT
GA C CTA ACT CTCAGACC
0011 1110 000
00 11 001010 1
0011 1110 000
0100 11100 11100 101010000111
001100 110010
0001 0011 11110 000101

