

## 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。疾病の兆候検知・早期診断、診断と治療の一体化、ピンポイント治療、身体の機能低下・損傷部位の修復・代替など、これらの健康・医療技術の実現は個々人のQOLを向上するうえで、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うえで重要である。また、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的パンデミックにより浮かび上がった課題の1つに環境中に存在する病原体の監視がある。感染症の流行を防ぐため、水中や空気中に存在するウイルスなどの病原体を高感度かつ簡便に検出可能な技術が求められている。

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、ナノ医療システム、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、種々のタンパク質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、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、生体との間で生じる多様かつ複雑な現象をより高度に制御する機能が要求されている。金属材料、セラミックス、合成高分子、生体由来物質、それらを複合した材料などを対象に、生体の構造・機能やその成り立ちを理解し、その一部を人工材料により再現する研究や、組織・臓器を生体の内外で再生する再生医療材料の研究、生物由来の物質・材料と人工材料を融合した新機能材料の研究などが進んでいる。

ナノ医療システムは、ナノテクノロジーを活用することで、革新的な医療の実現をめざす研究開発領域である。薬剤、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）を中心に、光や磁場に応答するナノ粒子や量子技術を活用した新規ナノ医療、診断と治療を一体化・複合化した高度な医療技術を目指すナノセラノスティクスなどの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めざしている。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の高速化・高感度化・高集積化、複数ターゲットのマルチセンシング、ウェアラブルデバイス、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。

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。生体の機能や生命現象の理解への貢献に加え、疾患や病変の発生原理の理解や治療法の探究にも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

#### 俯瞰区分と研究開発領域 ライフ・ヘルスケア応用

## 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、種々のタンパク質やDNA、RNA、細胞外小胞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・機器の高度化に伴い、バイオ材料には生体との間で生じる多様かつ複雑な現象をより高度に制御する機能が要求されており、金属材料、セラミックス、合成高分子、生体由来物質、それらを複合した材料など幅広い材料を対象に研究開発が進められている。生体の構造・機能やその成り立ちを理解し、その一部を人工材料により再現する研究や、ヒトやその他の生物に由来する物質・材料と人工材料との融合による新機能材料の創製なども進んでいる。

### (2) キーワード

再生医療材料、足場材料、細胞外マトリックス、脱細胞化マトリックス、人工臓器、DDS、ナノ粒子、細胞外小胞、エクソソーム、バイオフィアブリケーション、バイオプリンティング、生体適合性、生体吸収性、免疫制御、メカノバイオロジー、生体模倣、黒リンナノシート、コンビネーション製品

### (3) 研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

医学の進歩により、わが国の平均寿命と健康寿命はともに延長傾向にあるものの、両者の差は未だに大きく、男性は平均8年以上、女性は平均12年以上もの間、日常生活に制限を抱えた状況で晩年を過ごしている。超高齢社会に突入したわが国において、健康寿命の延伸は喫緊の課題である。この課題に対応するための先進的な健康・医療技術として、再生医療、細胞治療、精密医療（Precision Medicine）、薬物送達システム（Drug Delivery System：DDS）、遠隔医療、生体IoT（Internet of Things）などが提案されているが、その実現・普及には、生体やその構成成分との相互作用を適切に制御し、所望の機能を発揮するバイオ材料が不可欠である。バイオ材料は、疾患の予防・診断・治療や生体計測といった健康・医療技術を支えるキーマテリアルとして、国民の健康増進、生活の質（Quality of Life：QOL）の向上、健康寿命の延伸、介護・医療費の削減、医療機器・医薬品など関連産業の国際競争力強化などへ貢献することが期待されている。

#### [研究開発の動向]

バイオ材料とは、生体組織や細胞、タンパク質、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。人工臓器など生体組織と長期間にわたり接触する材料から、診断のように短期間のみ生体成分と接触する材料まで、その使用環境は幅広い。特に生体内に埋入されるバイオ材料の場合には、短期的にも長期的にも生体への副作用（毒性、炎症性、発がん性など）が十分に低いこと、生体から異物認識されずに生体環境に調和する性質（生体適合性）が求められる。この要求を満たすバイオ材料として、これまでにチタン合金、コバルト-クロム合金などの金属材料、アルミナ、ジルコニアなどのセラミックス材料、コラーゲン、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）、ポリヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）などの高分子材料が開発されてきた。わが国では1993年に補助人工心臓に用いられたセグメント化ポリウレタンウェアをはじめ、血液への適合性に優れた高分子材料が開発されており、メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）ポリマー、2-メトキシエチルアクリレート（MEA）ポリマーが機械式補助人工心臓、人工股関節

節、人工肺やカテーテルのコーティング材として実用化されている。また、最近では、医療技術・機器の高度化に伴い、生体適合性に加えてさまざまな機能がバイオ材料には求められている。医療デバイス、人工臓器、再生医療、DDS、その場診断を含む診断技術、生体IoTなど高度な医療を実現するために、多様な機能を持つバイオ材料の開発が進められている。

組織や臓器の再生には、細胞、足場材料、細胞成長因子の3つの要素が必須とされ、再生医療ではこれらの要素を組み合わせ、生体内あるいは体外で組織・臓器を修復・再生させる。足場材料は細胞の周辺環境を整えて再生を誘導する材料であり、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、多孔性などの機能や性質が求められる。また、生体内に埋植することを考えた場合、材料が長期にわたり残存することは望ましくないとの考え方から、十分な組織再生が起こった後に分解して消失することが必要になる。足場材料の原料には、ポリ乳酸やポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、コラーゲン、ゼラチン、キトサン、ヒアルロン酸などの生体吸収性高分子に加え、炭酸カルシウムなど無機材料や、鉄系、マグネシウム系の合金も硬組織再生用材料として研究されている。また、足場材料の3次元構造や密度が細胞挙動に大きな影響を及ぼすことがわかっており、目的の組織構造の構築には、足場材料の構造制御、加工技術が重要になっている。さらに、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んでおり、足場材料を設計するうえでの重要な要素となっている。

足場材料として脱細胞化マトリックスを用いる研究が活発になっている。脱細胞化マトリックスは、ヒトや動物由来の組織や臓器、あるいは培養細胞から細胞成分を除去して細胞外マトリックス (extracellular matrix: ECM) を残したもので、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で組織再生の高い促進効果が期待される。特に、臓器を脱細胞化して得られたマトリックス材料は臓器固有のマトリックス成分や生理活性物質を含み、臓器固有の構造も保たれていることから、複雑な構造を有する臓器の再生に有効と考えられる。一方、培養細胞から調製した脱細胞化マトリックスは、組織・臓器を用いる手法に比べて品質管理と原料の調達しやすさにメリットがあり、iPS細胞などの幹細胞を用いると、目的の組織細胞に分化させてさまざまな組織由来の脱細胞マトリックスを調製することができる。幹細胞が段階的に分化する過程、あるいは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脱細胞マトリックスを作製することも可能になっている。

体外で細胞から組織・臓器を構築する方法は、トップダウン法とボトムアップ法に大別され、トップダウン法では足場材料の内部で細胞を培養するのに対し、ボトムアップ法では足場材料を用いずに細胞のシートや凝集塊、積層構造を構築する。トップダウン法ではミリメートルからセンチメートルの比較的大きな組織体を作製可能であるが、足場材料内部に細胞を精密に配置することが困難であり、組織の構造はランダムになる。それに対して、ボトムアップ法では細胞の配置を精密に制御することができるが、細胞密度が高く、組織体内部の細胞への栄養や酸素の供給が不足するため、200 $\mu$ m以上のサイズの組織体を作製することが難しい。これらの問題を克服し、精密な構造を有するサイズの大きな組織体を構築することが可能な技術として期待されているのがバイオファブリケーションであり、特に、原料と細胞を望みの位置に配置するバイオプリンティングの研究が、近年、さかんになっている。形成される3次元組織構造は、動物の代替モデルとなりうることから、薬物スクリーニング、薬物代謝解析、生体反応解析、種々病原菌やウイルス感染に伴う組織応答や免疫応答解析、病態モデルとしての利用などへの展開が検討されている。

骨の再生、治療用の材料は、骨伝導性 (生体骨と直接結合する特性) を有するガラスの登場を契機に研究がさかんになり、生体適合性と骨伝導性を併せ示すセラミックス (水酸アパタイト、 $\beta$ 型リン酸三カルシウムなど) が開発されてきた。これらの骨伝導性セラミックスから、バルク内部への骨組織再生 (bone

## 2.2

俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

ingrowth) を促す多孔質骨補填材や、生体内で吸収され生体骨に置換される生体吸収性骨補填材、生体内で硬化する骨セメント・ペースト、高分子材料との複合化により柔軟性を持たせたスポンジ状や綿状の骨補填材などが次々に開発され、臨床応用されている。患部の画像データとCAD/CAM技術にもとづいて成型・焼結されるカスタムメイド型骨補填材も実用化され、主に頭蓋骨や顎骨などの修復に用いられている。2018年には、従来の焼結法によらず、3Dプリンティング（インクジェット方式）で調製されるカスタムメイド型のリン酸カルシウム骨補填材も国内承認された。セラミックス材料は技術向上によりバイオ材料としての機能・信頼性が飛躍的に高まっており、適用範囲の拡大が進んでいる。例えば、高強度・高靱性ジルコニアは、これまで人工関節の骨頭などに使用されてきたが、近年、天然歯に近い色調を有し金属アレルギーの心配のない歯科補綴物としての普及が進んでいる。また、各種セラミックスフィラーの組成・構造制御により歯科用コンポジットレジンの高機能化（機能性イオン徐放性、審美性など）や高強度化が達成され、新製品の投入が相次いでいる。CAD/CAMで切削加工される歯科用コンポジットレジンの硬化体ブロックは、下顎と上顎の第一大臼歯に対してそれぞれ2018年と2020年に保険適用となり、ジルコニアやPEEKなどとともに、歯科補綴分野における脱金属の流れを加速している。

ナノスケールの計測・界面分析技術やプロテオーム解析技術など、周辺分野の進展に伴って、バイオ材料の研究開発に有効な評価・分析ツールが年々増加・高度化している。これらのツールを利用して、生体内における材料表面の反応を表面自由エネルギーや水分子・生体分子との相互作用の観点から理解し、バイオ材料の設計・構築に活かそうとする研究開発が進められている。また、体内での使用を想定した材料の開発においては、生体内における材料バルクおよび材料表面の反応・経時変化を非臨床で予測・評価する必要がある。in vitroでの評価手法の開発が重要になっている。わが国では擬似体液（ヒトの体液とほぼ等しい無機イオン濃度を有する無細胞・無血清の水溶液）を用いた骨伝導性の評価手法が考案され、2012年に国際標準規格ISO 23317:2012として登録された。この擬似体液は数多くのバイオ材料の研究開発に活かされており、例えばチタン合金などの金属材料に骨伝導性を付与するための化学処理技術が見出され、人工股関節の表面改質に応用することで、副作用の懸念のあるアクリル系骨セメントを用いないセメントレス固定が可能になっている。

#### (4) 注目動向

##### [新展開・技術トピックス]

##### 生体模倣による骨・歯材料

評価・分析技術の進歩によってヒトの生体内反応・生体組織に関する新たな知見が得られるようになり、生体内反応・生体組織に倣った材料の研究開発が進展している。例えば、健全な骨組織の再生にはアパタイト結晶/コラーゲン線維の異方性配列（骨基質配向化）が重要であることが、微小領域X線回折法やラマン分光法などにより明らかになった。また2000年代初頭に、ヒト骨ミネラル（水酸アパタイト）の成長単位としてリン酸カルシウムナノクラスターの存在が初めて報告され、その後のクライオ電子顕微鏡による実験的検証の結果、リン酸カルシウムナノクラスターにもとづく新たな骨ミネラルの核形成・結晶成長モデルが普及・定着した。さらに2018年には、新しい骨形成の機構として、軟骨細胞が破裂して生じるスペースが骨形成の足場となり、破裂した細胞の膜断片が骨石灰化の開始点になるとの報告がなされた。このような生体内反応・生体組織に関する基礎的知見にもとづいて、より高機能なバイオ材料を創製しようとする試みが活発化している。例えば、天然骨の組成を模倣して設計された炭酸アパタイトは、水酸アパタイトを凌駕する骨伝導性と生体吸収性を示すことが明らかになり、歯科インプラント適用の認められた国内初の骨補填材として2018年に

上市されている。他にも、リン酸カルシウムナノクラスターの挙動制御を通じて人工エナメル質を合成したり歯質を再生・修復しようとする研究、配向性骨組織の積極誘導を志向した異方性骨補填材を開発しようとする研究などが進められている。

### サポートバスプリンティング

材料、細胞、生理活性物質を任意の位置に配置させながら3次元的に積層して、実際の生体組織に近い組織体を構築するバイオプリンティング技術が急速に進展している。バイオプリンティングでは、組織構造を維持するために材料（バイオインク）として紫外線硬化性のゼラチンメタクリレート（GelMA）などを用いて架橋する必要があるが、紫外線による細胞毒性などの問題がある。そこで、チキソトロピー流体の中で3Dプリントするサポートバスプリント技術が注目されている。チキソトロピー流体は、剪断応力を受け続けると粘度が低下し液状になるが、応力緩和により粘度が上昇して固体状態になる性質を持つ。チキソトロピー流体の中でシリンジが動くことで剪断応力を受け、サポートバスが局所で液状化し、プリント造形が可能となる。プリント後、シリンジが離れることで応力から解放され、サポートバスが固体化し、プリント物の構造が維持される。チキソトロピー性は分散系で観察される性質であり、サポートバスの流体としては比較的低濃度で会合体を形成しやすいジェランガムやジャンタンガムを用いる場合と、ゼラチンやアルギン酸などの微粒子を作製し、高濃度の溶液で用いる場合がある。3Dプリント後に除去する必要があるため、熱や光などの刺激により液状化するサポートバスを用いる場合が多い。これまで、心臓弁や心臓そのものの構造を細胞と細胞外マトリックス（ECM）で造形した研究が報告されており、複雑な組織・臓器構造の再現が期待されている。

### バイオ材料としての細胞外小胞

エクソソーム（exosomes）などの細胞外小胞（extracellular vesicles：EVs）は体内に存在する細胞が放出する直径100nm前後の小胞であり、細胞の持つさまざまな情報分子（タンパク質、脂質、DNA、メッセンジャーRNA、マイクロRNAなど）を有し、細胞-細胞間情報伝達を担っていることが知られている。近年、さまざまな疾患の病態形成にEVsが関わるということが明らかになりつつあり、病因の解明や診断、治療に関する研究に加え、EVsが有する細胞間情報伝達機能を利用したDDSへの応用など、さまざまな応用が検討されつつある。バイオ材料としてのEVsの研究もさまざまなアプローチで展開され、人工EVsを脂質やタンパク質などの構成成分を組み合わせてボトムアップ的に組み上げる方法や、細胞を微細孔に通過させて調製する方法、ナノ粒子表面をEVsの脂質膜で被覆する方法、バイオ材料によるEVs表面の修飾などが検討されている。血液脳関門を通過できるなど、EVsはDDSキャリアに適した性質を持つため、疾患の治療目的でsiRNAやマイクロRNA、抗がん剤などの送達に用いることが検討されているが、臨床試験に進んだものが一部にあるものの現時点で承認にいたった例はなく、標準的で生産性の高いEVsの調製方法の確立や、再現性と安全性の十分な確保、効果的な治療薬物導入法の確立など、解決すべき課題は多い。また、間葉系幹細胞から産生されるEVsで機能化されたバイオ材料を組織再生に応用しようとする研究も展開されている。

### 高次機能性バイオ材料

バイオ材料の機能をさらに向上させるために、2種類以上のバイオ材料を複合化し、各材料が持つ特性を相乗的に引き出した材料が開発されている。生体機能にできるだけ近づけるために、有機・高分子化合物と無機化合物の複合化や、生体吸収性を持つ合成高分子と天然高分子および細胞外マトリックスの複合化などが行われている。また、組織・臓器の再生に加えて、それらの欠損や機能不全の原因となる疾患を同時に治

療するバイオ材料の開発も進んでいる。抗菌性のナノ粒子を多孔質材料やハイドロゲルに導入することで、抗菌性と組織再生の機能を兼ね備えた、皮膚や骨などの治療用バイオ材料が開発されている。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。さらに、最近では、黒リンおよびその複合材料のバイオ材料としての研究が進んでいる。ナノシート化した黒リンは、量子ドットとしての性質、高い電子移動度に加え、優れた生体適合性と生体吸収性を備えており、がん治療、抗菌および再生医療への応用が検討されている。

### コンビネーション製品

バイオ材料からなる機械器具に薬物を複合化することで、医療機器としての機能を増強したり、新たな効果・効果を付加することができる。このように、薬物、機械器具、加工細胞等のうち、2種以上の要素を組み合わせた製品をコンビネーション製品と呼ぶ。各要素を分離できない状態で複合化した一体不可分型のコンビネーション製品は、分離型のコンビネーション製品に比べて技術的ハードルが高い反面、革新的な治療効果が期待できることから注目されている。一体不可分型のコンビネーション製品としては、抗菌剤を配合したアクリル系骨セメントや、再狭窄予防効果の期待される医薬品を担持した薬剤溶出ステント、銀添加水酸アパタイトの成膜により骨伝導性と抗菌性を両立させた人工股関節などがある。複合化される薬物は、これまで取り扱いの容易な抗菌剤や低分子化合物に限定されてきたが、近年、より難易度の高い高分子量のタンパク質医薬品を複合化した一体不可分型コンビネーション製品として、塩基性線維芽細胞増殖因子を担持した水酸アパタイト成膜人工骨および骨折固定具が開発され、臨床研究に進んでいる。現状では、一体不可分型コンビネーション製品は分離型製品に比して圧倒的に少ないものの、最近、厚生労働省によりコンビネーション製品の承認の道筋が示されたことから、今後の研究開発の加速・進展が期待される。

### 免疫誘導・炎症応答の制御

バイオ材料の存在により免疫細胞が引き起こす異物反応、炎症応答のメカニズムに関する研究や、材料で積極的に免疫誘導を起こして治療や組織再生を行う研究がさかんになっている。正常細胞では細胞膜の構成要素であるリン脂質に異質性が存在し、細胞の外側にホスファチジルコリンが、内側にホスファチジルセリンが多く存在するが、アポトーシスを起こした細胞では、ホスファチジルセリンが細胞の内側から外側に出てきて、これをマクロファージが“eat me signal”として認識し、貪食する。この機構を模倣して、ホスファチジルセリンを有するリポソームや高分子材料を“eat me signal”模倣材料としてマクロファージの活性化や免疫誘導に利用する研究が展開されている。また、マクロファージには炎症を引き起こすM1細胞と炎症を抑制するM2細胞が存在する。これらを適切に誘導して炎症応答を制御することが組織再生やバイオ材料の埋植に伴う炎症の抑制の観点から重要であり、材料を用いたM2細胞の誘導、M1細胞とM2細胞の可視化などが研究されている。

### [注目すべき国内外のプロジェクト]

米国ではNSFがサポートするCenter for Engineering MechanoBiology (CEMB) がペンシルバニア大学に設置され、複数研究機関によるメカノバイオロジーとバイオ材料の研究が展開されている。特に、メカノセンシング、機械刺激等に対する細胞の応答挙動、マイクロチップなどを用いた組織のリモデリング、形態形成、発達を評価するための生体模倣環境の構築などに主眼が置かれ、生体の理解を深めるためのバイオ材料と生体との関わりも含め研究が展開されている。同じくNSFのCenter for Emergent Behaviors of

Integrated Cellular Systems (CEBICS) では、筋細胞の運動性を利用したソフトバイオ材料からなるバイオマシンや神経細胞によるセンシングを利用したセンサ材料などの構築、オルガノイド形成のためのマイクロ環境を提供しうる新規なバイオ材料に関する研究などが展開されている。NIHの National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) では、バイオイメージング、バイオエンジニアリング、インフォマティクスに関するプログラムが実施されており、そのなかで人工ウイルスやエクソソーム、ナノ粒子を用いたDDS、ハイドロゲルを用いた治療システム設計、人工臓器、体内埋め込み型デバイスの構築などに関する研究が展開されている。また、NIBIBがサポートするセンターの中には、イメージングによる治療や診断技術を発展させるプロジェクト、バイオ材料や細胞等の相互作用を表面解析から明らかにするプロジェクトや、複雑系組織工学に関するプロジェクト等があり、基礎研究から臨床研究まで広範に支援する制度が展開されている。NIHの National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) では2014年に3次元組織のバイオペリンティングに関するプログラムを開始し、網膜 (National Eye Institute (NEI) との共同プログラム) や皮膚、がんモデルの開発を進めている。

欧州では、Horizon 2020のプロジェクトのなかで、「Biomaterials for Health, A Strategic Roadmap for Research and Innovation, Horizon 2020」としてバイオ材料の重要性が指摘され、基礎研究から実用化に至る研究戦略が提示され、研究助成が行われている。さらに、再生医療の分野に対する研究助成のなかで、脱細胞化組織を用いた組織再生に関する研究に対する助成が行われている。2006年に設立されたThe European Technology Platform on Nanomedicine (ETPN)のなかで、ホワイトペーパー「Contribution of Nanomedicine to Horizon 2020」が発出され、ナノ材料、ナノ医療の基礎研究から産業化へのトランスレーションを通じ、治療、診断、再生医療に展開するフレームワークを議論するとともに、研究支援が行われている。また、EUは将来的に影響がもっとも高いとみられる100の技術イノベーションを報告書にまとめ (100 Radical innovation breakthroughs for the future)、そのなかに「Bioprinting」が入っている。Horizon 2020の後継フレームワークプログラムとして議論中のHorizon Europe(2021~2027年)において、4Dプリンティングなどの枠組みが検討されている。

日本では、新学術領域研究「水圏機能材料」(2018~2023年度)などでバイオ材料に関する基礎研究が、AMED「戦略的イノベーション創出推進プログラム」(S-イノベ、2012~2021年度)などで応用研究が進められている。

中国では、2015年5月にMade in China 2025 (中国製造2025) が産業基盤の改革策として発出され、このうち、重点分野としてバイオ医薬品/高性能医療機器があげられている。これに伴い、人材育成、産業化に向けて戦略が練られており、バイオ材料分野での研究が飛躍的に伸びている。

## (5) 科学技術的課題

血液適合性の高い材料としてわが国発のMPCポリマーやMEAポリマーが医療機器に応用されている。MPCのようなベタイン構造が血液適合性に与える影響を調べるために、カルボキシベタイン型やスルホベタイン型などのポリマーが開発、検討され、MPCポリマーと同様の特性を有することが明らかになり、これらの材料では自由水の多いことが生体適合性に関与していると論じられている。一方で、MEAポリマーは含水率が低く、ある程度運動性を束縛された中間水の存在が血液適合性に関与すると報告されており、材料に存在する水の性質が生体適合性に与える影響については、両ポリマーの間で統一された見解は出ていない。一口に生体適合性といっても、生体適合性は多方面から明らかにされる性質であるため、バイオ材料の一面的な性質だけで判断することはできない。バイオ材料の精密設計を通じ、材料特性を制御すること、さらに、生

体適合性や、生体との相互作用を多面的にかつ定量的に明らかにする手法を確立する必要がある。

材料側因子には、例えば構成元素と結晶構造だけをとっても膨大な組み合わせが存在する。また、バイオ材料が使用される生体内環境には、水分子、無機イオン、タンパク質、糖などの生体分子、細胞といった多種多様な因子が存在し、それらが互いに影響し合いながら材料表面と反応する。革新的なバイオ材料の設計・構築には、材料側・生体側因子の多様で複雑な相互作用をより体系的・統合的に理解し、バイオ材料に対する生体側の応答をより精緻に予測・制御するための技術的・知的基盤の構築・充実化が必要である。人工知能 (AI) やマテリアルズ・インフォマティクス、Lab-on-a-Chip 技術などの導入により、従来は個々の研究者の知識・経験・直観にもとづいていたトライアル・アンド・エラーの研究プロセスを効率化することも重要である。

バイオプリンティングの問題として、組織・臓器の構築に必要な複数の条件を備えた材料 (バイオインク) の種類不足があげられる。生体組織はさまざまな ECM で構成されており、それぞれが異なる機能を有している。しかし、生体適合性と細胞接着性、粘弾性などにおいて必要な条件を満たす材料は限られているため、今後の開発が望まれる。また、バイオプリンティング技術の発展に伴い課題となるのが表面改質技術である。生体の組織・臓器ではバルクと表面で性質が異なり、表面は上皮細胞で覆われバリア機能を有している場合が多い。また、表面に発現している ECM もバルクとは異なる。そこで、実際の組織体に近づけるためには、作製した組織体の表面を修飾する必要があるが、複雑な組織構造になればなるほど局所的な表面修飾は困難となる。表面組成とバルク組成を制御してプリントする技術やプリント後に複雑な形状の局所表面のみを修飾する技術の開発が求められる。

複雑な組織・臓器構築に向けて顕在化してきた課題に、培地開発がある。細胞にはそれぞれ適した培地があり、複数種類の細胞を混合して組織体を作製するには、いずれの細胞にも悪影響を与えない組成の培地を開発する必要がある。組織・臓器構造が複雑になればなるほど細胞の種類が増えるため難しい課題ではあるが、全ての細胞に共通の培地が開発されることが理想的である。また、構築した3次元組織体について、組織体内部の細胞の機能を経時的に計測・可視化し評価する技術が必要になっている。

将来的には、生体内に一定期間留置されるバイオ材料に通信機能や自家発電機能 (バイオ燃料電池)、生体情報モニタリング機能 (スマート医療機器)、遠隔制御機能、機械学習・自己修復機能などの機能を搭載し、IoT 社会への適応を志向した機能開発や関連する情報技術との融合を図っていくことが期待される。

## (6) その他の課題

世界のバイオ材料研究の動向をみると、単独の研究チームには依らず、異分野連携、国際連携が活発に推進されている。一方、わが国では異分野連携に関して、一部の研究チームでは活発に行われているものの、領域全体としてはなかなか浸透していない現実がある。バイオ材料の研究戦略には大別して2つの方向性があり、一方はバイオデザインの考え方により医療現場での課題、ニーズにもとづきそれを解決するための材料設計・開発を行うもので、異分野連携を比較的進めやすく、目的を達成すれば実用化までの道筋は明確となる。もう一方は研究者オリジナルのアイデアにもとづく材料設計であり、医療現場では自覚されていないニーズの解決につながる可能性があるが、実用化までの道筋には予算や人材、医療現場のニーズとのマッチングなど、多くのハードルが存在する。どちらの方向性も重要であり、2つの研究戦略を同時に推進可能な体制の構築が必要といえる。いずれの場合も、材料の設計・合成から始まり、物理化学的評価、細胞や擬似体液などを用いた in vitro 評価、動物を用いた in vivo 評価、さらにはヒトを対象とした臨床研究、そしてPMDAなどへの承認申請と、多分野にわたる多くの工程と長い研究開発期間、多額の資金を必要とするが、医工を中心と

## 2.2

俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

した異分野連携は、この長い道のりを歩むうえで極めて重要になる。異分野の人材が共通の知的好奇心と問題意識を共有し、課題の適切な設定とその解決のための連携を実現できる体制の構築が求められる。

また、イノベーションに適した組織への構造改革、研究環境の改善・強化とともに、産学官の連携を強力に推進し、長期的な研究開発を連続的に支える体制の構築が求められる。バイオ材料の「死の谷」の中には、安全性評価や臨床研究プロトコル策定、知財確保・強化、国際標準化への対応など、重要でありながらすぐには論文成果につながらない課題も数多く存在する。これらの課題を含め、バイオ材料研究開発の各ステージを担う多様な人材が必要であり、長期的視点の下で戦略的に人材育成を進めていくことも求められる。また、国際連携の推進も課題である。米国や欧州では国際連携を積極的に推進することで、各分野の専門家により境界領域をカバーしており、日本も海外との連携を積極的に行うことで、研究の加速化が期待される。

日本国内で臨床研究（治験）を行いPMDAの承認を得るためには少なくとも数億円を要し、これはEU諸国の数十倍ともいわれている。そのために多くの医療機器メーカーでは、まず、比較的小規模な臨床研究のデータでCEマークを取得後EUに流通させ、次に米国で大規模な臨床研究を実施してFDAの承認を取得し、その後PMDAの承認申請を行うという流れが一般化している。臨床研究ならびにPMDAによる製造販売承認にかかる諸手続きの効率化・迅速化も課題といえる。

バイオ材料分野の教育は、各大学における個々の教員の考えにもとづいて必要な内容が講義されているが、基礎と応用のバランス、工学系の学生に対する医学・生物学分野の教育、産業や規制の問題をどこまで扱うかなど、包括的なバイオ材料の理解を進めるうえで現在の教育が適切かどうか検討すべき時期に差し掛かっている。また、バイオ材料の研究者を育成するための、教育の質の確保も重要である。例えば、米国のSociety for Biomaterialsでは1990年代から、バイオ材料の基礎、生物学と医学、バイオ材料の実用化に関する内容を包含した教科書を編纂しており、約8年に一度改訂を行って内容の充実化が図られている。バイオ材料研究とその実用化は、材料学、工学、理学、生物学、医学、歯学、薬学、法学、経済学などがかわる極めて学際的な領域であり、学問レベルの標準化、大学生から社会人までの継続的な人材養成、異分野融合研究を推進する研究人材の育成が求められる。また、異分野間をつないで人的交流を築くための知識とコミュニケーション能力を持つ、この分野の道案内ができる人材の育成も求められている。こうした人材育成を戦略的におこなうための標準となる教科書の作成や、人材育成の方法論の確立が望まれる。

## 2.2

### 俯瞰区分と研究開発領域 ライフ・ヘルスケア応用

(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、主要誌の発表論文数や編集委員構成などにおいて、以前ほどの存在感がなくなってきた。国際連携、異分野連携が活発とはいえ、研究予算や研究支援体制も十分とはいえない。  |
|      | 応用研究・開発 | ○  | →    | 高い技術力と大きな医療機器市場規模（米国に次いで世界第2位）を背景に、世界シェアトップを誇るバイオ材料や医療機器がある一方、産・学ともに新興分野への参入意欲が十分ではなく、一部の成熟分野において質的・量的な活動の鈍化が認められる。臨床橋渡し・技術移転の支援体制は整いつつあるが、ベンチャー人材・起業家の育成も起業支援体制も十分とはいえず、バイオベンチャー上場数ならびにベンチャー投資市場規模は欧米に比べ低迷している。ただし近年、再生医療等製品やコンビネーション製品の国内承認の道筋が明確化されたことで、今後これらの研究開発が加速されていくことが期待される。 |
| 米国   | 基礎研究    | ◎  | →    | 研究者人口が多く、バイオ分野への応用展開（起業）を視野に天然材料から合成材料まで幅広い研究が展開されている。さまざまな研究支援が行われており、新しい概念を取り入れた分野融合的な研究がさかに行われている。  |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | →    | 世界最大の医療機器市場規模を持ち、応用研究・開発がさかんである。ベンチャー人材・起業家の育成、起業支援体制が充実しており、理系学生・若手研究者を含め起業意欲が高い。そのため、有力な製薬・医療機器メーカーに加えてバイオベンチャーが数多く台頭しており、産学連携による臨床橋渡し・実用化研究がスピード感をもって進められている。大手企業がバイオベンチャーを買収し、量産・販売する流れも定着している。新製品の承認のハードルが比較的 low、日本国内で開発されたバイオ材料がまず米国で実用化された事例もある。                               |
| 欧州   | 基礎研究    | ◎  | →    | 欧州の各国において再生医療、および再生医療用足場材料の研究開発を行う大規模の研究センターが多く立ち上げられ、基礎から応用までの研究開発が進められている。材料の設計、合成及び加工まで、種々の分野の研究者が集合して基礎研究をさかに行っている。マクロファージの機能分類とそのバイオ材料による機能制御技術に注力、それらの技術の応用、事業化を推進している。特に、イタリア、オランダ、スペイン、オーストリアなどは、その傾向が強い。  |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | →    | 医工連携、産学連携が概ね上手く機能している。動物実験の敷居が比較的 low、医療機関による臨床試験の受け入れも活発に行われている。ドイツ、ベルギーなどでは研究開発に対する優遇税制が整備されているほか、薬事規制ハードルならびに治験・薬事・品質管理にかかるコストが日本に比べて格段に低いため、新材料の製品展開が速い。技術移転機関（TLO）の整備が米国同様に進んでおり、バイオベンチャーの上場数・投資市場規模は、米国には及ばないものの、日本を上回る水準となっている。研究データ・製品に対する信頼は厚く、米国・日本に並んで高いブランド力を持つ。           |
| 中国   | 基礎研究    | ○  | ↗    | 以前は実用研究を重視し、オリジナリティのある研究成果は少なかったが、現在は基礎研究が十分に推進されるようになり、世界トップレベルの研究が進められている。バイオ材料を活用した足場材料に従事する研究者が急激に増え、多方面から基礎研究を進めている。研究者の総数だけでなく、重要な国際的学術組織で重要な位置を占める人員の数、およびトップジャーナルへの掲載論文数も大幅に増加しており、本領域内での国際的なプレゼンス向上が顕著である。  |

2.2  
俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

|    |         |   |   |  |
|----|---------|---|---|--|
|    | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | 基礎研究の段階から、臨床での応用も検討した展開が進められている。インパクトの大きい成果を出す研究者に対し、予算的なサポートも充実している。バイオ材料に関するさまざまな政策が充実しつつあり、本分野への政府からの予算支出も多くなっている。現在は、まだ米国、欧州に比して研究規模は小さいが、自国での市場規模が大きいというスケールメリットが大きい。現状では、製品ブランド力において欧米・日本に劣るものの、医療機器の規制にかかる体制の強化も進んでおり（例えば2019年に医療機器固有識別子（UDI）システム規則公布）、着実に力を伸ばしてきている。 |
| 韓国 | 基礎研究    | ○ | → | 実用化を見据えた基礎研究が行われている。高分子とセラミック関連のバイオ材料に関して多くの成果がある。また、2024年にはWorld Biomaterials Congressの開催国となることが決定しており、中国のバイオ材料研究者との相互交流が活発に行われている。ナノメディシンや再生医療などにも焦点を当てて、基礎研究の充実化が進められている。   |
|    | 応用研究・開発 | ○ | → | 医療機器市場の高い成長率と、国内製造業の堅調な成長、積極的な政策支援を背景に、民間資金の受入れ・産学連携が活発に行われ、スピード感のある応用研究・実用化研究が推進されている。再生医療については、製品化されているものも多い。大学・公的研究機関発のバイオベンチャーも増えてきている。研究データ・製品に対する信頼性は比較的高く、高度管理医療機器の生産額も増加している。製品ブランド力は今後さらに向上する余地がある。   |

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本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

◎：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

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

### 関連する他の研究開発領域

- ・ ナノ医療システム (ナノテク・材料分野 2.2.2)
- ・ バイオ計測・診断デバイス (ナノテク・材料分野 2.2.3)
- ・ バイオイメージング (ナノテク・材料分野 2.2.4)

### 参考・引用文献

- 1) A. Gilpin and Y. Yang, "Decellularization strategies for regenerative medicine : From processing techniques to applications", *Biomed. Research International* 2017 (2017) : 9831534. doi : 10.1155/2017/9831534
- 2) M. Matsusaki, C. P. Case and M. Akashi, "Three-dimensional cell culture technique and pathophysiology", *Adv. Drug Deliv. Rev.* 74 (2014) : 95-103. doi: 10.1016/j.addr.2014.01.003
- 3) I. Matai et al., "Progress in 3D Bioprinting Technology for Tissue/organ Regenerative Engineering", *Biomaterials* 226 (2020) : 119536. doi : 10.1016/j.biomaterials.2019.119536.

- 4) E. Saygili et al., “3D bioprinting : A powerful tool to leverage tissue engineering and microbial systems”, *Bioprinting* 18 (2020) : e00071. doi : 10.1016/j.bprint.2019.e00071
- 5) 宮崎敏樹 他 「生体関連セラミックスの新潮流」『セラミックス』54巻6号(2019) : 417-421.
- 6) T. Kokubo and H. Takadama, “How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?”, *Biomaterials* 27, no. 15 (2006) : 2907-2915. doi : 10.1016/j.biomaterials.2006.01.017
- 7) 中野貴由 他 「骨質指標としての骨基質配向性とその変化」『BIO Clinica』35巻7月号(2020) : 61-67.
- 8) A. Dey et al., “The role of prenucleation clusters in surface-induced calcium phosphate crystallization”, *Nat. Mater.* 9 (2010) : 1010-1014. doi : 10.1038/nmat2900
- 9) E. S. Hara et al., “Bioinspired mineralization using chondrocyte membrane nanofragments”, *ACS Biomater. Sci. Eng.* 4, no. 2 (2018) : 617-625. doi : 10.1021/acsbmaterials.7b00962
- 10) C. Shao et al., “Repair of tooth enamel by a biomimetic mineralization frontier ensuring epitaxial growth”, *Sci. Adv.* 5, no. 8 (2019) : eaaw9569. doi : 10.1126/sciadv.aaw9569
- 11) T. Bhattacharjee et al., “Writing in the granular gel medium”, *Sci. Adv.* 1, no. 8 (2015) : e1500655. doi : 10.1126/sciadv.1500655
- 12) T. J. Hinton et al., “Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of suspended hydrogels”, *Sci. Adv.* 1, no. 9 (2015) : e1500758. doi : 10.1126/sciadv.1500758
- 13) A. Lee et al., “3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart”, *Science* 365, no. 6452 (2019) : 462-487. doi : 10.1126/science.aav9051
- 14) J. P. K. Armstrong, M. N. Holme and M. M. Stevens, “Re-engineering extracellular vesicles as smart nanoscale therapeutics”, *ACS Nano*. 11, no. 1 (2017) : 69-83. doi : 10.1021/acsnano.6b07607
- 15) P. Garcia-Manrique et al., “Therapeutic biomaterials based on extracellular vesicles : classification of bio-engineering and mimetic preparation routes”, *J. Extracellular Vesicles* 7 (2018) : 1422676. doi : 10.1080/20013078.2017.1422676
- 16) M. Lu and Y. Huang, “Bioinspired Exosome-Like Therapeutics and Delivery Nano-platforms”, *Biomaterials* 242 (2020) : 119925. doi : 10.1016/j.biomaterials.2020.119925
- 17) M. A. Brennan, P. Layrolle and D. J. Mooney, “Biomaterials functionalized with MSC secreted extracellular vesicles and soluble factors for tissue regeneration”, *Adv. Funct. Mater.* 30, no. 37 (2020) : 1909125. doi : 10.1002/adfm.201909125
- 18) J. Chen et al., “Advances in Nanomaterials for Photodynamic Therapy Applications : Status and challenges”, *Biomaterials* 237 (2020) : 119827. doi : 10.1016/j.biomaterials.2020.119827
- 19) B. Ferrigno et al., “Bioactive Polymeric Materials and Electrical Stimulation Strategies for Musculoskeletal Tissue Repair and Regeneration”, *Bioactive Materials* 5, no. 3 (2020) : 468-485. doi : 10.1016/j.bioactmat.2020.03.010
- 20) Roel C Op 't Veld et al., “Design Considerations for Hydrogel Wound Dressings : Strategic and Molecular Advances”, *Tissue Engineering Part B : Reviews* 26, no. 3 (2020) : 230-248.

doi : 10.1089/ten.TEB.2019.0281

- 21) Y. Yanagisawa et al., “Initial clinical trial of pins coated with fibroblast growth factor-2-apatite composite layer in external fixation of distal radius fractures”, *J. Orthop.* 16, no. 1 (2019) : 69–73. doi : 10.1016/j.jor.2018.12.012
- 22) 厚生労働省「薬食審査発1024第2号, 薬食機参発1024第1号, 薬食安発1024第9号, 薬食監麻発1024第15号(2014年) : コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」
- 23) 厚生労働省「薬生機審発0313第2号(2019年) : 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の成果に基づき策定された試験方法の好評について(歯科・整形外科分野で用いられる医療機器たるコンビネーション製品(植え込み型の機械器具と、抗菌系薬物または組織系成形薬物)の評価指標)」
- 24) H. Quan et al., “Effects of phosphatidylserine-containing supported lipid bilayers on the polarization of macrophage”, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 106, no. 10 (2018) : 2625-2633. doi : 10.1002/jbm.a.36454
- 25) Md. Z. Hosain et al., “Synergic modulation of the inflammatory state of macrophages utilizing anti-oxidant and phosphatidylserine-containing polymer-lipid hybrid nanoparticles”, *Med. Chem. Commun.* 8, no. 7 (2017) : 1514-1520. doi : 10.1039/c7md00174f
- 26) K. Sato et al., “Controlled release of pioglitazone from biodegradable hydrogels to modify macrophages phenotype”, *Inflammation and Regeneration* 35, no. 2 (2015) : 86-96. doi : 10.2492/inflammregen.35.086
- 27) R. Tanaka et al., “Preparation of fibrin hydrogels to promote the recruitment of anti-inflammatory macrophages”, *Acta Biomaterialia* 89 (2019) : 152-165. doi : 10.1016/j.actbio.2019.03.011
- 28) 米国医療機器・IVD工業会「医療機器提供コストの日欧比較調査」(2019)

## 2.2

俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

## 2.2.2 ナノ医療システム

### (1) 研究開発領域の定義

ナノテクノロジーを活用することで、革新的な医療の実現をめざす研究開発領域である。薬剤、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）を中心に、光や磁場に応答するナノ粒子や量子技術を活用した新規ナノ医療、診断と治療を一体化・複合化した高度な医療技術を目指すナノセラノスティクスなどの研究開発が進められている。

### (2) キーワード

高分子ミセル、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、MRI、MPI、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、抗体-薬物コンジュゲート（ADC）、ナノワクチン、造影剤

### (3) 研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

近年、医療技術にイノベーションをもたらす可能性を秘めた多様な要素分子・材料が創出されている。例えば、あらゆる遺伝子の調節を可能にするオリゴ核酸分子、抗原デザイン性に優れるDNA/RNAワクチン、迅速かつ汎用性の高い遺伝子編集を実現するCRISPR-Cas、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10万倍の超高感度MRIを実現可能な超偏極プローブなどがあげられる。これらの要素分子・材料の医療応用を実現するには、標的となる生体内の臓器や組織、細胞への到達効率（バイオアベイラビリティ）の向上が課題であり、体内/細胞内動態を制御するナノDDSの開発が必要になっている。

ナノDDS（Drug Delivery System）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して指摘されている。実験と臨床の間の解離を説明する主な理由として、（1）実験で用いた疾患動物モデルと臨床におけるヒト患者の病理組織が異なること、（2）固形がん等は患者によって、あるいは同じ患者でも腫瘍部位により病理組織が異なることがあげられる。このギャップを埋める方法論の1つが、診断用の造影剤が組み込まれたナノDDS、すなわちナノセラノスティクスである。分子標的薬や抗体医薬の治療前に行うコンパニオン診断と同様の考え方で、あらかじめナノセラノスティクスにより体内動態イメージングを行うことで有効性の高い患者を抽出し、ナノDDSの恩恵を最大化することができる。また、ナノセラノスティクスは治療と診断を同時に、あるいは組み合わせで行うとの概念であり、病巣の早期発見・早期治療を実現する新しい方法論の提案も期待される。

さらに、病理組織の違いを回避・克服する方法論として、量子ビーム、超音波、熱、磁場などの外部刺激に応答して病理組織そのものを改変する次世代型のナノDDSも開発されている。物理化学、生物学、および材料工学により創出された革新的な材料・技術を医療応用につなげるためのインターフェイスとして、これらナノ医療システムは不可欠になっている。

#### [研究開発の動向]

DDS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、ナノ医療システムの基盤であり、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。近年のナノ DDS に関する多くの研究・開発は、1980年代後半に報告された10～100 nm 径のナノ粒子が固形がんに集まりやすいとする性質、いわゆる Enhanced Permeability and Retention (EPR) 効果に端を発し、EPR 効果を介して固形がんを標的とする「受動的ターゲティング型ナノ DDS」が主に検討されてきた。これまでに、リポソーム製剤 (6種類)、ポリエチレングリコール被覆 (PEG化) リポソーム製剤 (2種類)、高分子ミセル製剤 (2種類)、アルブミンナノ粒子製剤 (1種類) が、がん治療用ナノ DDSとして米国 (FDA)、欧州 (EMA)、中国 (NMPA)、インド (DCGI)、韓国、あるいは日本で承認され、また1000件を超える臨床試験が進められている。また、治療目的だけでなく、がんの診断あるいはイメージガイド手術への適用をめざした近赤外蛍光分子内包高分子ミセル製剤も臨床第II相試験中である。一方、ナノ DDSの実用化および臨床試験が進むにつれ、非臨床で実験的に得られた効果がヒト患者に対する臨床試験の成績と必ずしも一致しないという問題が指摘されるようになった。これは、マウス担がんモデルの画一性と、ヒト患者がん組織の異質性 (heterogeneity) によるものと解釈される。つまり、ヒト患者のがん病理組織は非常に多様で、患者間での違いに加え、1人の患者においても部位などによって病理組織は異なるため、ナノ DDSの作用やEPR効果にはばらつきが生じる。

上述の経緯を踏まえ、現在のナノ DDS研究の主な潮流は、①がんの異質性の回避・克服に向けた取り組み、②抗がん活性自体を増強あるいは副作用を低下させる設計、③がん以外の部位の標的化による DDS、④新しい材料にもとづくナノ DDS開発、の4つのアプローチである。①をさらに細分化すると、(i) EPR効果を最大限に利用する方法論、(ii) EPR効果自体を増強する方法論、(iii) EPR効果だけに依存しない方法論、(iv) コンパニオン診断に向けたナノセラノスティックスの開発となる。

(i) の具体例の1つはナノ DDSのサイズ調整 (ダウンサイジング) で、ナノ DDSのサイズをより小さくすることで腫瘍組織浸透性を高める試みである。例えば、約100 nm 径のPEG化リポソームの場合、血管の豊富なマウス大腸がんモデルではがん細胞に到達できるが、血管に乏しい線維性のマウス膵臓がんモデルでは間質組織に阻まれ、がん細胞に到達できない。一方、約30 nm の高分子ミセルの場合、上記いずれのモデルにおいてもがん細胞に同レベルで到達できる。したがって、サイズを小さくすることで、がん病理組織の影響を受けにくいナノ DDSを設計できる。また、もう1つの具体例に、がん間質組織を標的とするナノ DDSの設計がある。線維性の膵臓がんモデルなどにおいて、PEG化リポソームなどの約100 nm 径のナノ DDSは、がん細胞には到達できないが間質組織に集積する。そこで、間質組織に特異的な生化学シグナル (pH、アンモニア、活性酸素、酵素など) に応答する化学結合を組み込み、間質組織内で抗がん剤を放出してがん細胞を攻撃するための設計が試みられている。

(ii) は、がん組織によってはEPR効果が十分ではないことから、生理活性物質や外部刺激を用いて病理組織を改変し、腫瘍組織浸透性を増強する試みである。生理活性物質を用いる具体例としてはアンジオテンシンII阻害剤であるロサルタンや一酸化窒素による血管の拡張、血管内皮増殖因子、受容体の阻害剤による血管の正常化 (血管新生の抑制)、さらにはTGF- $\beta$ 阻害剤による壁細胞の脱離などがあげられる。また、外部刺激の具体例としては、放射線照射により活性化した腫瘍性マクロファージがナノ DDSの腫瘍血管透過性を増加させるアプローチや、超音波刺激によりマイクロバブルから生じるキャビテーションを利用して腫瘍血管透過性を亢進するアプローチなどが報告されている。マイクロバブルを利用したアプローチは、がんの標的化だけでなく、血液-脳関門の突破に向けても展開されている。

(iii) の主流は「能動的ターゲティング型ナノ DDS」であり、がん細胞表面に特異的に接着する分子をリガンドとして利用して、ナノ DDSの標的指向性を高めるアプローチである。代表例は抗体-薬物コンジュゲート (ADC) で、抗体と薬物の組み合わせに関する研究や、薬物の結合様式 (リンカー構造) および位

## 2.2

俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

置と数を制御する研究が行われている。具体例として、HER2 陽性乳がん細胞に高い特異性を示す抗体（トラスツズマブ）に8つの抗がん剤が結合したADCが日本発のHER2 陽性乳がん治療薬（エンハーツ®）として2020年に承認されている。また、ADCはサイズが約10 nmであり、(i) に示したダウンサイジングの効果も期待される。一方、ADCは標的指向性が高い反面、適応可能ながんの種類が限定的であるため、がん細胞そのものではなく、腫瘍性の血管内皮細胞や間質組織を標的とするリガンドが注目されている。例えば、環状RGD（アルギニン-グリシン-アスパラギン酸）ペプチドで修飾されたナノDDSは、腫瘍性の血管内皮細胞に高発現している $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$ インテグリンに結合し、血管内皮細胞内を通過してがん細胞に到達することが報告されている。この報告で重要なのは、ナノDDSのダウンサイジングだけでは到達できなかった脳腫瘍モデルに対しても有効性が認められたことで、細胞間隙を移動するルートでは到達できないがん細胞に、細胞内ルートによって到達できる可能性が示唆されている。

(iv) は、抗がん剤と造影剤を同時にナノDDSに搭載することによって、治療だけでなく、診断や動態評価を可能にするナノセラノスティクスを構築することであり、ナノDDS治療に高い感受性を示す患者をあらかじめ抽出することが可能になると期待される。

②のアプローチ、抗がん活性自体の増強あるいは副作用を低下させるためのナノDDSの設計に関しては、(v) 2種類以上の抗がん剤のナノDDS封入による合剤化、(vi) がん免疫療法との併用療法、(vii) 抗がん剤の放出挙動の制御、などに細分化される。(v) は、複数種類の薬物を単一のナノDDSに封入することで、体内動態の同期にもとづいてシナジー効果を得るアプローチである。例えば、耐性がんに対して、抗がん剤と共に耐性因子を阻害する薬物をデリバリーすることで、抗がん剤の薬効を高めることが可能になる。(vi) は、通常の抗がん剤治療の場合、副作用により免疫系が障害されるため、がん免疫療法（免疫チェックポイント阻害剤など）との併用療法は困難であるのに対して、ナノDDSを用いると抗がん剤の副作用を大きく低下させられることから、がん免疫療法との併用療法をめざすものである。(vii) は、腫瘍組織以外では抗がん剤を放出しないようにナノDDSを設計するもので、腫瘍組織あるいはがん細胞特異的な生化学シグナルに応答して切れる化学結合を介して薬物をナノDDSに封入する。

③のアプローチ、がん以外の部位の標的化は、核酸封入ナノDDSを用いた遺伝病治療やワクチン開発においてさかんに検討されている。なかでも、肝臓や脾臓を標的とするナノDDSが広く検討されており、これは、肝臓と脾臓の血管壁は不連続内皮と呼ばれる間隙の大きな構造を有しているため、ナノ粒子が相対的に集積しやすいことによる。特筆すべき具体例として、2018年（日本では2019年）に初のsiRNA医薬として承認された脂質ナノ粒子製剤（Patisiran）があげられる。この脂質ナノ粒子製剤は血流中でアポリポタンパクE（ApoE）と結合し、肝実質細胞表面のApoE受容体を介して細胞内に移行することが知られている。また、細胞内に移行した後、構成成分の1つであるイオン化脂質（MC3）がエンドソーム弱酸性環境でイオン化し、エンドソーム膜に融合することで効率の良い細胞質移行が達成される。この知見にもとづいて、より優れたイオン化脂質を見出すためのライブラリーが構築され、さらなる構造最適化・スクリーニングが国内外で行われている。脂質ナノ粒子は、siRNAだけでなくmRNAも高効率にデリバリーできることから、Casタンパク質をコードしたmRNAデリバリーによる遺伝子編集（CRISPR-Cas）への適用も注目されている。さらに、肝臓・脾臓以外で脂質ナノ粒子の標的として期待されているのが、コロナ禍で喫緊の課題となっているワクチン開発である。脂質ナノ粒子の筋肉内投与により、筋組織内でmRNAから抗原タンパク質を発現させ、効率的に獲得免疫を誘導するナノワクチンの開発が進められている。また、新たな投与経路の開拓にも期待が集まっており、その代表が鼻-脳経路である。経鼻投与された薬物は血液-脳関門（Blood-Brain Barrier：BBB）を回避して脳内に移行することが知られているが、近年、ナノDDSを用いることで経鼻投与後の脳内移行効

率を改善できることが報告されている。

④の新たなデリバリー材料としては、エクソソームに代表される細胞外微粒子、赤血球などの生体由来膜で被覆されたナノ粒子、金属-有機フレームワーク (MOF) を介して調製されたナノ粒子などがあげられる。

また、セラノスティクス (theranostics) は治療と診断評価を一体化するとの概念で、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である。ナノ DDS におけるアプローチの (iv) に示した、抗がん剤と造影剤を同時に搭載したナノ DDS はその一例であり、ナノ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、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。金、ポリマー、量子ドット、磁気微粒子、カーボンあるいはそれらの複合材料からなるナノ粒子が開発され、光学イメージング、CT、X線、磁気共鳴イメージング (MRI)、磁気粒子イメージング (MPI) などに応用されている。特に磁気微粒子は、MRIやMPIで早期がんを検出した後に磁場を印加して行う、がん温熱療法 (ハイパーサーミア) 応用に適する点で注目されている。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とする技術、ナノダイヤモンドに含まれる<sup>13</sup>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。

## (4) 注目動向

### [新展開・技術トピックス]

#### 核酸医薬の相次ぐ承認

2018年に初のsiRNA医薬「Patisiran」が承認され、2019年には第2のsiRNA医薬「Givosiran」が、2020年には国産のエクソン・スキップ核酸医薬「Viltolarsen」が承認された。2016年以降、毎年のように新たな核酸医薬が承認されており、今後の医薬品開発の柱になるものと予想される。これと並行して、核酸医薬のポテンシャルを最大限に引き出すために、肝臓以外の標的臓器・組織に核酸医薬をデリバリーする技術が強く求められている。特に、siRNAやmiRNAは、デリバリー技術なしで承認されているアンチセンス核酸などと比べ細胞内への移行効率が非常に低いことから、デリバリー技術の開発が特に重要になる。

#### ナノワクチン (RNAワクチン)・新型コロナウイルス感染症ワクチンの開発

コロナ禍の状況に後押しされ、これまでとは比べものにならない速さで、世界でワクチン開発が進んでいる。新型コロナウイルスに対するRNAワクチンは、すでに承認されて接種の始まった国もあり、今回の事例でRNAワクチンが優れた獲得免疫誘導能を示せた場合、今後のワクチン開発の主流となる可能性を秘めている。mRNA単体の細胞内移行効率は非常に低いことから、RNAワクチンの獲得免疫誘導能、すなわちワクチンとしての成否はナノ DDS 技術にかかっていると考えられる。日本でも新型コロナウイルスに対するワクチンとして、高分子ミセルを用いた人工ベクターを用いたmRNAワクチンやナノゲルを用いたタンパク質抗原ワクチンの開発が進められている。

#### 免疫ナノ DDS 療法

免疫チェックポイント阻害剤 (抗体医薬) によりがん免疫療法が注目され、免疫を制御するためのナノ DDS 研究がここ数年活発化している。光感受性物質を付加した薬剤を導入した抗体を利用した光免疫治療 (近赤外光線免疫療法) は、局所再発頭頸部がんに対して国際共同第3相臨床試験が進み、厚生労働省に

対して2020年3月に医薬品と医療機器の製造販売の承認申請が行われている。また、ワクチン免疫療法においては、抗原タンパク質、核酸、アジュバントを免疫担当細胞に送達するナノDDSの開発研究が世界的に活発化している。ナノゲルを用いたがん免疫ペプチドワクチンは臨床試験が開始され、また、肺炎球菌予防のための経鼻タンパク質ワクチンは、前臨床が終了して臨床に向けた研究が進んでいる。多糖であるシゾフィラン(SPG)に核酸医薬を複合体化させた抗原提示細胞選択的デリバリーシステム(Dectin-1 選択的デリバリー技術)は、サルによる全身投与で標的細胞の標的核酸に効率よく作用することが確認され、現在核酸医薬の1つが臨床試験に入っている。

### エクソソーム

細胞外小胞(Extracellular Vesicle: EVs)の1つであるエクソソームに関する研究が世界的にさかんになっている。エクソソームは細胞から分泌される直径50~150 nmの顆粒状の物質で、がんや、神経変性疾患に関係するという報告もある。内包する物質を安定的に輸送し、細胞間の情報を伝達する機能を持つことから、ナノDDSとしての利用に注目が集まっている。また、生物学的に放出されるエクソソームだけでなく、化学刺激や物理刺激により放出される細胞外小胞をナノDDSに利用する研究も活発になっている。エクソソーム膜で被覆したナノ微粒子、エクソソームとリポソームを融合したハイブリッドベシクル、さらに機能性膜タンパク質を組み込んだ人工エクソソームの開発も進んでいる。診断薬、治療薬、試薬、研究ツールなどのエクソソーム関連産業は、2025年にはおよそ260億円近くになると予想されている。

### 細胞膜コーティングナノ微粒子

細胞から細胞膜だけを取り出してナノ微粒子の表面にコートした細胞膜コーティングナノ微粒子の研究が世界で活発に進められている。米国UCSDのLiangfang Zhang教授による、赤血球や血小板の細胞膜をコートしたナノ微粒子の調製とナノDDSとしての有用性を示した研究が端緒となり、さまざまな疾患治療に応用されつつある。金属ナノ粒子、無機ナノ粒子、有機ナノ粒子などの様々なナノ粒子に細胞膜をコートする技術(細胞膜コーティングテクノロジー)として、ナノ医療の新しいプラットフォームとして大きく進展している。

### 【注目すべき国内外のプロジェクト】

米国では過去15年以上にわたり、NCI(National Cancer Institute)のAlliance for Nanotechnology in Cancerなどさまざまな施策によってナノテクノロジーを活用した医療技術に関する研究開発が支援されている。また、National Institute of Standards and Technology(NIST)およびFood and Drug Administration(FDA)と共同でNCIに設立されたNanotechnology Characterization Laboratory(NCL)ではIND申請(米国における治験届け出)に必要なナノ材料の諸特性の解析をサポートしている。NISTとの共同開発による評価技術の確立により、ナノDDSをはじめとするナノメディシンの安全性の評価技術の進歩に大きく貢献している。現在、NCLの特性評価プログラムでは、がんだけでなく、新型コロナウイルス感染症を対象にしたナノメディシンの評価も受け付けている。

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。また、EUは2019年に、将来的に影響力がもっとも高いとみられる100の技術イノベーションを報告書にまとめ(100 Radical innovation

breakthroughs for the future)、そのなかに「Drug delivery」が入っている。各国による取り組みも行われ、例えばポルトガルにはスペインと共同で設立された International Iberian Nanotechnology Laboratory があり、世界中から研究者を募っている。ナノテクノロジーに関する広い分野をカバーし、ライフサイエンス分野ではナノ DDS やセラノスティクスを含むナノメディシンのプロジェクトが走っている。

日本では、川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター (iCONM) が平成 27 年 4 月に発足以来着実に成果をあげており、生体内診断、治療ナノマシンの開発、脳へのデリバリーシステム、核酸医薬 DDS などの研究が進展している。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、iCONM は 2020 年 4 月 1 日より、新型コロナウイルス感染症に対する mRNA ワクチン生産技術に関する研究開発を東京都医学総合研究所と共同で開始している。

日本医療研究開発機構 (AMED) において、「創薬基盤推進研究事業 (2020~2022 年度)」「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業 (2019~2023 年度)」「次世代がん医療創生研究事業 (2016~2021 年度)」「遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業 (2018~2020 年度)」などの事業でナノ医療に関連する研究開発が行われている。また、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 (2017~2025 年度) 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。

2018 年に発足した量子科学技術研究開発機構 (QST) において、量子生命科学領域ではダイヤモンド量子ナノセンサの開発、量子医学・医療部門の分子イメージング診断治療研究部では PET や MRI、放射性同位元素などを用いたセラノスティクスに関する研究が進んでいる。

京都大学に 2019 年に設立された量子ナノ医療研究センターは、京都大学の物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) とカリフォルニア・ナノシステム研究所 (CNSI) およびカリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) の Department of Microbiology, Immunology and Molecular Genetics (MIMG) による共同研究組織であり、量子ビームの研究とナノ材料の研究の統合によって生み出される新しいナノ医療を発展させることを目的としている。

NIH の呼びかけにより、2005 年から日本ナノメディシン交流協会が設立され、2007 年から協会主催の国際シンポジウムが日本国内で毎年開催されている。医学、薬学、化学、物理学など幅広い分野から、ナノテクノロジーと医療の融合をめざしたレベルの高い、新しい概念が紹介されている。この団体から派生した日中ナノメディシン国際シンポジウムが毎年、日本と中国で交互に開催され、ハイレベルな研究成果が発表されているが、2020 年は新型コロナ感染症のため中止となった。

## (5) 科学技術的課題

ナノ材料の医療応用において、静脈から体内へ導入する場合には、血中での分散性が重要になる。粒子の 1 次粒径がナノサイズであっても、血中で凝集して血管を詰まらせる恐れがあり、また、in vitro と in vivo では動態が異なる場合も多く、十分に確認する必要がある。界面活性剤には毒性の強いものが多いため、新しい分散剤の開発も求められる。すでに使用されている分散性の良い製剤に学んだ材料設計も重要といえる。また、血中での滞留性の制御も重要であり、クッパー細胞による貪食や、サイズによる臓器分布を考慮した設計・制御が必要である。

脳と血液の間の物質移動を制限する血液脳関門 (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になっている。いくつかの方法論が提案され、蛍光物質や、グルコーストランスポーターを利用した高分子による BBB 通過も報告されているが、より大きな分子を通過させるため

## 2.2

### 俯瞰区分と研究開発領域 ライフ・ヘルスケア応用

の技術が求められる。

MRIの造影剤としては、現在、リゾビストに代表される鉄酸化物やガドリニウム錯体が用いられているが、T1短縮効果が高いガドリニウム製剤は、近年、重度腎障害患者に発現する副作用が問題視され、これに変わるT1短縮効果を持つ造影剤の開発が急がれる。本来T2短縮効果を示す材料でもナノサイズ化することによって効果に変化する可能性もあることから、各国のナノ磁性に関する研究者が検討を始めている。造影剤開発はMRIに限らず、CT検査等に用いられるヨード造影剤の代替や、温熱療法の発熱媒体としての機能登載などの観点から重要であり、開発の加速が求められる。

ナノワクチンの開発はコロナ禍において喫緊の課題になっているが、世界中で大人数の患者に定期的に投与する必要があることから、mRNAおよびナノDDSを大量に合成・保存する技術、さらにmRNAの投与量を減らすためのナノDDS技術の開発が不可欠といえる。

### (6) その他の課題

日本では医薬品の研究開発に10年以上を要し、研究開発費は年々増加傾向にある。また、新型コロナウイルス感染症の治療薬でも明らかになったように、他国で使用されている薬が日本で承認されて使えるようになるまでの期間も非常に長い。近年は、PMDAの審査スタッフが増員されたため、審査ラグは解消されているが、開発ラグを短縮してドラッグラグの解消をめざす必要がある。また、先行する欧米の臨床試験で安全性・有効性が示されている医薬品を日本で使用するには、日本人を対象としたデータを集める必要があるが、治験コーディネーター、データマネージャーなどの専門人材が不足している。今後、レギュラトリーサイエンスを専門とする人材の育成が重要といえる。

ナノDDS、ナノセラノスティクスなどのナノ医療の進展には、医学、薬学のみならず、物理学、化学、生物学、機械工学、電気工学などの研究分野間における連携が必須となっている。各分野での専門用語の違いや習慣の違いによる隔たりを、お互いの必要性を認識し、尊重しながら埋めていくことが重要である。

### (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    | ◎  | →    | 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。ナノDDS製剤に関するパイオニア的研究も多く、日本DDS学会などの活動を通じて高い研究力が維持されている。また、核酸の化学修飾体やデリバリー研究においても優れた知見と技術力を有しており、日本核酸医薬学会（2015年～）や日本核酸化学会（2016年～）の設立に後押しされ、益々活性化している。一方、論文の発表数や、被引用回数に関しては、欧米中との差が開きつつある。   |
|      | 応用研究・開発 | ○  | →    | ナノ医療の社会実装を後押しする研究プロジェクトとして、文科省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」などがあり、アカデミア発のバイオベンチャーが複数設立され、AccuRnaによるsiRNA内包ナノDDSの臨床試験も始まっている。AMED次世代がん医療創生研究事業では、「次世代がん医療創生研究における先進技術支援」として技術支援班が設置されており、そのなかのDDS支援班によって導出を加速させるアプローチが組み込まれている。産業的には、国産の核酸医薬（ビルトラルセン）や抗体-薬物コンジュゲート（エンハーツ）が承認されている。一方、コロナ禍でのワクチン開発あるいは診断技術の開発などでは欧米の遅れをとっており、研究開発における瞬発力に課題がある。 |

|    |         |   |   |   |
|----|---------|---|---|---|
| 米国 | 基礎研究    | ◎ | ↗ | ナノ医療に関する全ての分野で質の高い研究が報告されており、連携・共同研究体制もしっかりしている。研究の具体例として、MITのグループは世界に先駆けて脂質様分子ライブラリーによる核酸デリバリーに着手しており、PatisiranやRNAワクチンを含む、その後の脂質ナノ粒子製剤の開発に大きなインパクトを与えている。   |
|    | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | NIHをはじめとして、新規ナノ医療システムを実用化するための体制が、資金調達も含め充実している。ベンチャー企業の立ち上げ、投資体制が整っており、実用化に向けての裾野を広げている。日本発の技術も米国で臨床治験に入る例もみられる。<br>長年にわたりナノDDS製剤の実用化に取り組んでいる。実際のがん治療用薬として承認されたナノDDS (11件) のうち、6件が米国で開発が進められたものである。また、siRNA 医薬として承認されている Patisiran と Givosiran は、共に米国バイオベンチャー Alnylam Pharmaceuticals によって開発された DDS 製剤である。さらに、CRISPR-Cas テクノロジーに関するアカデミア発ベンチャーも設立されている。加えて、mRNA 医薬を開発するバイオベンチャー Moderna Therapeutics は、新型コロナウイルスに対する RNA ワクチン開発で世界をリードしている。ワクチンは緊急使用承認により接種が開始されている。 |
| 欧州 | 基礎研究    | ◎ | → | ドイツ、イギリスをはじめ、欧州は DDS 研究をこれまで先導しており、以前ほどの勢いは感じられないものの、基礎的な研究基盤がしっかりしている。欧州全体で European Technology Platform Nanomedicine (ETPN) を中心に、着実に研究が進展している。  |
|    | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | 各国で得意分野の違いはあるが、欧州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着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    | ◎ | ↗ | 中国科学院を始め優秀な研究者が多い。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。ナノメディシン分野の論文が Nature や Science をはじめ、一流誌にも多数掲載されており、論文数も米国を抜いて世界第1位である。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。中国科学院のナノテクセンターは蘇州 (Suzhou) にもあり、ここでもイメージングとセラピーに関する研究が進められている。   |
|    | 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。豊富な資金と臨床研究へのハードルの低さからも開発が進んでいる。南京大学には Key Laboratory for Biomaterials and Devices があり、製品化が進められている。   |
| 韓国 | 基礎研究    | ○ | ↗ | KAIST、ソウル大学、POSTECH、延世大学などを中心に研究水準は高い。若い研究者が活躍し、高解像度での in vivo 4次元イメージングも達成されている。基礎研究を世界トップクラスまで発展させる試みとして IBS (Institute for Basic Science) プロジェクトが進められ、6億円/年の研究費で10年継続する計画になっている。その拠点の1つに Center for Nanomedicine が設置され成果をあげている。コロナ禍において、ナノワクチンを早急に開発するプロジェクト (約1500万円/10カ月間) なども進められている。   |

2.2

俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

|  |         |   |   |  |
|--|---------|---|---|--|
|  | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | 海外の研究者を積極的に取り込み、その連携により応用研究を上手く進めている。Samyang Biopharmaceuticalsは世界初の高分子ミセル型抗がん剤 (Genexol-PM, 2006) を、Daehwa Pharmaceuticalはエマルジョン型経口投与抗がん剤 (DHP107, 2016) を、自国にて実用化させた実績がある。また、OliX Pharmaceuticalsは、リガンドコンジュゲート型 siRNA 医薬 (BMT101) を開発し、肥厚性瘢痕に対する臨床第2相試験を進めている。 |
|--|---------|---|---|--|

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発 (プロトタイプの開発含む) の範囲

(註2) 現状 ※日本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

◎：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

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

- ・ バイオ材料 (ナノテク・材料分野 2.2.1)
- ・ バイオイメージング (ナノテク・材料分野 2.2.4)

参考・引用文献

- 1) J. Cheon et al., "Nanomedicine and Beyond", *Acc. Chem. Res.*, Special Issue 52 (Washington: ACS Publications, 2019), 1245-2471.
- 2) 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 巻3号 (2018)
- 3) Y. Matsumura and H. Maeda, "A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy : mechanism of tumor tropic accumulation of proteins and the antitumor agent Smancs", *Cancer Res.* 46, no. 12 (1986) : 6387-6392.
- 4) G. H. Petersen et al., "Meta-analysis of clinical and preclinical studies comparing the anticancer efficacy of liposomal versus conventional non-liposomal doxorubicin", *J. Control. Release* 232 (2016) : 255-264. doi : 10.1016/j.jconrel.2016.04.028
- 5) H. Lee et al., "<sup>64</sup>Cu-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", *Clin. Cancer Res.* 23, no. 15 (2017) : 4190-4202. doi : 10.1158/1078-0432.CCR-16-3193
- 6) H. Cabral et al., "Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size", *Nat. Nanotechnol.* 6, no. 12 (2011) : 815-823. doi : 10.1038/nnano.2011.166
- 7) H. S. Choi et al., "Renal clearance of quantum dots", *Nat. Biotechnol.* 25, no. 10 (2007) : 1165-1170. doi : 10.1038/nbt1340

- 8) D. Shigeoka et al., “Functionalization and Magnetic Relaxation of Ferrite Nanoparticles for Theranostics”, *IEEE Transactions on Magnetics* 54, no. 11 (2018) : 6100707. doi : 10.1109/TMAG.2018.2845132
- 9) G. Chauhan et al., “Nanotechnology for COVID-19 : Therapeutics and Vaccine Research”, *ACS Nano* 14, no. 7 (2020) : 7760-7782. doi : 10.1021/acsnano.0c04006
- 10) NCI staff, “Targeted Photoimmunotherapy Approach for Cancer Moves Forward”, National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2016/photoimmunotherapy-cancer> (2021年1月11日アクセス).
- 11) M. S. Goldberg, “Improving cancer immunotherapy through nanotechnology”, *Nature Reviews Cancer* 19, no. 10 (2019) : 587-602. doi : 10.1038/s41568-019-0186-9
- 12) 原田直純 他「ナノゲル抗原 DDS による免疫療法抵抗性がんの克服に向けて」『Drug Delivery System』35 巻1号 (2020) : 64-69. doi : 10.2745/dd.35.64
- 13) K. Arima and A. Watanabe, “OLIGONUCLEOTIDE DELIVERY – Dectin-1 Receptor-Mediated Delivery of Oligonucleotide Drugs Complexed With Schizophyllan Dendritic Cells & Macrophages” *Drug Development & Delivery* Vol.20, No.1 (2020) : 64-67.
- 14) A. Hoshino et al., “Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis”, *Nature* 527 (2015) : 329-335. doi : 10.1038/nature15756
- 15) O. G. de Jong et al., “Drug Delivery with Extracellular Vesicles : From Imagination to Innovation”, *Acc. Chem. Res.* 52, no. 7 (2019) : 1761-1770. doi : 10.1021/acs.accounts.9b00109
- 16) R. H. Fang et al., “Cell Membrane Coating Nanotechnology” *Advanced Materials* 30, no. 23 (2018) : 1706759. doi : 10.1002/adma.201706759
- 17) T. Konno and K. Ishihara, “Solubilization and penetration enhancement of water-soluble and amphiphilic phospholipid polymer aggregate for poorly soluble drugs”, *Integr. Cancer Sci. Therap.* 5, no. 4 (2018) : 1-2. doi : 10.15761/ICST.1000282
- 18) L. Li et al., “SPECT/CT Imaging of the Novel HER2-Targeted Peptide Probe <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-H6F in Breast Cancer Mouse Models”, *Nucl. Med.* 58, no. 5 (2017) : 821-826. doi : 10.2967/jnumed.116.183863

## 2.2

俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

### 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めざ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、複数ターゲットのマルチセンシング、ウェアラブルデバイス、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、 $\mu$ TAS、 $\mu$ PAD (Microfluidic Paper-based Analytical Device)、Organ (s) -on-a-Chip、バイオマーカ、生体ガス、気相バイオ計測、リキッドバイオプシー、次世代シーケンサー、BMI

#### (3) 研究開発領域の概要

##### [本領域の意義]

バイオ計測・診断デバイスは、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。DNAの化学修飾（エピジェネティクス）、RNAの化学修飾（エピトランスクリプトーム）、ペプチドの化学修飾（翻訳後修飾）を解析するデバイスが開発され、医科学や創薬にインパクトを与えている。また、センサとマイクロ流路が1チップに集積されたアレイデバイスは、アレイ状に配置する化学種により、DNA、RNA、ペプチド、タンパク質の網羅解析を可能にし、革新的な診断デバイスを生み出している。さらに、超高齢社会に突入した日本では、生活習慣病の増大と重症化を抑制することが喫緊の課題であり、ウェアラブルデバイスを活用して日常生活のなかで検査・診断を行うことが期待されている。これらのデバイスは、大量の計測データを生み出す源泉でもあり、新たなデータマネジメントビジネスを創出する原動力になりうると期待される。

##### [研究開発の動向]

バイオ計測デバイスの研究開発を強力に牽引してきたのは次世代DNAシーケンサー（Next Generation Sequencer: NGS）であるが、これにCRISPRのゲノム編集技術が融合することで、RNAトランスクリプトームやプロテオミクスの開発が急激に進んでいる。特に、プロテオミクスでは、人工アプタマーを用いる SOMAmer アレイ技術、多分析プロファイリングを可能にするイムノアッセイ、超高感度 ELISA システムが開発されている。また、質量分析器と NMR の組み合わせによるメタボローム解析、質量分析器と液体クロマトグラフィーの組み合わせによるグライコミクス解析、NGS と質量分析器の融合によるマイクロバイオミクス解析が新たな潮流になりつつある。これまでのバイオ計測デバイスが1つのターゲット分析を目的としていたのに対し、多項目分析が研究開発の大きな方向性になっている。

NGS やマイクロアレイの発展によって、研究対象がヒトから植物・動物へと拡大し、農産物、水産物、畜産物のゲノム解析が急速に進んでいる。これらのゲノム情報を基盤にしたゲノム編集技術により、シスジェニックな、あるいはイントラジェニックな遺伝子組替が可能になった。また、微生物の遺伝子解析も急速に進展し、微生物を利用して農産物の品質や生産性を向上させることが可能になっている。

マイクロ流路と3Dプリンタの融合により、Organ-on-a-Chipの研究開発が進展し、1チップ上で完全に機能する臓器の創出が期待されている。Organ-on-a-Chipは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期待され、単一臓器機能を集積化したものだけでなく、多数の臓器機能を連結したMulti-Organ-on-a-Chipの開発も進められている。ユニークな試みとして、米国NIHの研究センターの1つNCATSは、ISS（国際宇宙ステーション）と連携してTissue Chips in Spaceプロジェクトを進めており、微小重力環境が人体に及ぼす影響について研究を行っている。

マイクロデバイスを利用した血中循環腫瘍細胞（Circulating Tumor Cells：CTC）の解析をきっかけに、生検の代わりに血液でがん診断を行うリキッドバイオプシーのコンセプトが2010年に提唱された。CTCのほか血液に含まれるがんなどの疾病情報を持つものとして、循環遊離DNA（Cell-Free DNA：cfDNA）、循環腫瘍DNA（Circulating Tumor DNA：ctDNA）、エクソソーム、循環遊離RNA（Cell-Free RNA：cfRNA）、マイクロRNA（mRNA）などがあり、近年は、それらを対象とした回収・解析デバイスの開発が進められている。なかでもエクソソームは含まれる情報量が多いため、血中からのエクソソーム回収・解析デバイス・システムの開発が世界中で行われている。

新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより、世界で新型コロナウイルス検出デバイスの開発が活発に行われている。PCR検査よりも簡便かつ短時間で、イムノクロマトよりも精度の高いPOCTデバイスが求められており、血糖値センサのように指先の穿刺により採血して試料とすることが可能なPOCTデバイスの研究開発がさかんになっている。また、紙を基材にしたMicrofluidic Paper-based Analytical Device（ $\mu$ PAD）とスマートフォンを組み合わせたシステムが多数報告されている。有効なデバイスフォーマットが構築されれば、現存あるいは今後新たに問題となるウイルスの検出にも適用可能になる。

ウェアラブルセンサの研究開発が世界中で行われ、産業化も進んでいる。例えば、糖尿病患者を中心に、血糖値計測は採血の必要なSMBG（血糖自己測定）からウェアラブルセンサへの移行が急速に進んでいる。研究段階のものでは、汗中のナトリウムイオン、カリウムイオン、塩化物イオン、グルコース、ATP、乳酸、pHなどの生体情報を同時かつ経時的にモニタリング可能なデバイスが論文等で多数報告されている。このような多成分の同時計測によって、近年急激に増加している熱中症のリスク管理などが可能になると考えられ、実用化が期待されている。また、長時間・長期間のモニタリングを可能にするためには、電源を含むセンサデバイスのウェアラブル化が重要であり、汗に含まれる乳酸やグルコースを利用したバイオ燃料電池の開発が活発に行われている。

#### （4）注目動向

##### 〔新展開・技術トピックス〕

##### 細胞内分子の計測

国際的な共同研究であるHuman Cell Atlasプロジェクトに代表される細胞と細胞内の計測は、主に、性能拡張された次世代DNAシーケンサー（NGS）の開発、質量分析器とNMRの融合技術開発、NGSと質量分析器の融合技術の開発にもとづいて進められている。これらの新技術に共通するのは、大量の計測データの産生と、AIによるビッグデータ処理である。特に、プロテオミクスでは、人工アプタマーを用いたSOMAmerアレイ、多分析物プロファイリングを行うイムノアッセイアレイ、超高感度なELISAの開発にみられるように、AIと融合した多項目分析技術の開発が顕著である。

## 2.2

### 俯瞰区分と研究開発領域 ライフ・ヘルスケア応用

## 培養食品

ヒト以外の遺伝子解析、ゲノム編集技術と3Dプリンタ技術が融合することで、Organ-on-a-Chipがチップ上で食品を培養する技術へと急速に発展している。現在は、培養肉の技術開発に焦点が当てられており、豚から細胞を採取し、細胞株や培地で産生した後、肉の細胞・組織を成長させるという3工程で培養肉を製造し、そのまま出荷するサービスモデルが検討されている。この技術は従来の家畜や水産物の環境を変え、食肉のサプライチェーンを変革する大きなポテンシャルを持つとともに、食肉の栄養素の制御も可能になると期待される。中国、英国、米国で開発が進んでいる。

## ブレインマシンインターフェイス (BMI)

有機半導体デバイスを用いたフレキシブルデバイスによって、ウェアラブルな心電計や小型・軽量・高精度な脳波計が開発され、この数年間でBMIに関連するバイオ計測技術が大きく進展している。いくつかのBMI方式が提案されているが、モータ駆動する義手・義足の制御が主な研究開発課題であり、義手・義足を接続した筋肉から電気信号 (EMG) を読み取る技術や、外科的に埋め込まれたチップを通して脳から直接電気信号を読み取る技術の研究が行われている。一方、脳波計測による疾病診断デバイスの開発も進められている。

## DNAストレージ

IoTとAIの急速な社会浸透により、データ量が指数関数的に増加している。しかし、大量に生産されるデータのうち、日常的に使われるのは全体の約20%であり、約80%はほとんど使われないコールドデータになっている。セキュリティの観点から、コールドデータ保存技術の開発は重要な課題であり、電子的なストレージ手段を上回る潜在的な可能性があるとして、DNA鎖を用いた記憶素子の研究が始まっている。4種類の塩基分子からなるDNAは非常に情報密度が高く、5.5ペタビットのエンコードデータを1mm<sup>3</sup>に格納でき、1kgのDNAで世界中の現存データを全て仮想的に保存できると推定されている。さらに、DNAは化学的に安定であり、何千年も経ってからでも読むことができるため、最終的に磁気テープに代わる長期保存技術になると期待されている。

## スマートトイレ

疾病の予防・予測・早期発見のため、個人の生体情報を経時的にモニタリングできる技術が求められている。重要なのは、「低コスト」、「非侵襲」、「無意識 (知らない間に)」であり、このような測定が可能なシステムとして、以前からトイレが注目されている。国内ではLIXILが大便の形状や排便管理をAIによって一元管理するトイレシステムを開発している。また、TOTOとパナソニックは、尿と大便の成分分析、簡単な生化学情報などが計測できるトイレを開発している。中国の幾何科技公司は、心疾患のモニタリングなどが可能なトイレを開発している。さらに、最近スタンフォード大学のグループは、圧力/モーションセンサ、尿の流れやその成分分析をする分析試験紙とビデオカメラ、大便の形状や流動性を測定するコンピュータビジョンと機械学習アルゴリズム、個人識別のための指紋スキャナが搭載されたトイレシステムを開発した。このシステムでは大規模な生体情報データを習得できるため、今後AIや機械学習と組み合わせることで、より高度な生体情報を取得可能な診断システムとなる可能性が高い。

## 2.2

俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

### [注目すべき国内外のプロジェクト]

米国 NIH では、2003年に始まった ENCODE (Encyclopedia of DNA Element) プロジェクトの継続プロジェクトとして、ENCODE4 プロジェクトを2017年に開始した。ヒトとマウスのゲノムの全ての機能要素を特定しようとするもので、ENCODEでは用いられなかった新しいアッセイを採用し、疾患に関連するものを含む幅広い多様なサンプルを対象にしている。新しく取得された全てのヒト生体サンプルについて、データが無制限に共有されることとなっている。

米国 NSF では、2018年に開始した Smart and Connected Health プログラムにおいて、情報科学やデバイス工学などの学際研究により、健康と医療に関する課題解決に向けたハイリスク、ハイリターンな研究開発を進め、人とデータ、システムの一体化をめざしている。また、2020年に開始した Biosensing プログラムでは、環境モニタリングや新規病原体の監視を行うセンシング技術、新しい病原体を検出可能なセンサを診療所や幅広い地域に迅速に展開可能にするプラットフォーム技術、次のパンデミックを防ぐ複合センシング技術などをめざし、工学、ライフサイエンス、ITの境界領域から生まれるイノベーションによって、生体物質や環境のセンシング、モニタリングを行う研究を支援するとしている。

米国 DARPA では、脳・神経計測に関連する複数のプログラムが実施されている。ElectRx (Electrical Prescriptions) プログラムにおいて、末梢神経系の異常シグナルをモニタリング・調整する低侵襲のバイオインターフェイスを開発し、自己免疫疾患などの治療やメンタルヘルス向けの医療デバイス・システムの構築をめざしている。RAM (Restoring Active Memory) プログラムでは、外傷性脳障害により記憶を喪失した患者の回復を主な目的に、インプラント式のワイヤレスインターフェイスの開発を目指しており、埋込デバイスの動物実験を進めている。N<sup>3</sup> (Next-Generation Nonsurgical Neurotechnology) プログラムでは、健常者向けの高性能な双方向の脳マシンインターフェイスの開発を目的に、外科的移植を必要としない非侵襲の統合デバイスの開発を目指している。N<sup>3</sup> プログラムは世界のBMI研究を牽引している。

EUではHorizon 2020の枠組みの中で、さまざまなプロジェクトが実施されている。Lab-in-a-patch for PKU self-assessment プロジェクト (スペイン) では、フェニルケトン尿症患者向けに、汗中のフェニルアラニン計測用パッチ型センサの開発を行っている。Bio Ring Diagnostics プロジェクト (オランダ) では、低コストに結核診断を行うためのフォトニック集積回路の研究開発を進めている。MOLOKO (Multiplex phOtonic sensor for pLasmonic-based Online detection of contaminants in milk) プロジェクト (イタリア、スイス、ドイツ、フィンランド、ベルギー、オランダ、ハンガリー) では、牛乳に含まれる抗生物質や微生物毒素など10の成分をマルチセンシングするオプトプラズモニック-マイクロ流路センサを開発している。GREENSENSE プロジェクト (スペイン、オーストリア、イスラエル、スウェーデン、ヨルダン、ドイツ、ベルギー、スイス) では、ナノセルロースからなる薬物検知用のPOCTデバイスの開発を進めている。

オーストラリアのニューサウスウェールズ州 Health Pathology Point of Care Testing プログラムでは、POCTデバイスの心疾患、糖尿病、感染症の他、コロナウイルス診断への活用を目的に、180以上の都市部、地域、地方の病院に600以上のPOCT機器を設置して世界最大規模の評価実験を実施している。

日本では、JST 未来社会創造事業「食・運動・睡眠等日常行動の作用機序解明に基づくセルフマネジメント」において、日常行動の生体における作用機序を解明し、健康維持のためのセルフマネジメントを広く普及させることをめざして研究開発が進められている。効果的行動のための科学的エビデンス形成に向けて、バイオ計測に関連する研究テーマに支援が行われている。NEDO「IoT社会実現のための革新的センシング技術開発」においては、既存技術では実現困難な超微量の検出や過酷環境下での動作、非接触・非破壊での測定等を可能にする革新的センシングデバイスの開発が進められており、複数のバイオ計測に関するテーマを支援し

## 2.2

### 俯瞰区分と研究開発領域 ライフ・ヘルスケア応用

ている。AMEDの医療分野研究成果展開事業（先端計測分析技術・機器開発プログラム）では、新しい予防、計測、診断、治療を可能にする革新的医療機器の実用化への導出をめざし、将来の医療につながる新しい原理や革新的技術にもとづいた技術・機器・システムや、新たな診断・治療技術を創出するためのターゲット（マーカや症状）の探索解明を目的とした計測分析技術の開発を支援している。さらに、内閣府が主導するムーンショット型研究開発事業では7つの目標が設定されているが、そのうち「目標2：超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」と「目標7：主要な疾患を予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステナブルな医療・介護システムを実現」の2つがバイオ計測・診断デバイスに深く関連している。

## （5）科学技術的課題

次世代DNAシーケンサー（NGS）の開発によってDNAとRNAの計測法は進展しているが、それ以外の生体分子の計測技術には、さらなる高感度化に向けて大きな障壁が存在している。タンパク質、代謝産物、脂質などは、DNAやRNAのように増幅して検出することができず、違いの検出が極めて困難である。また、タンパク質のもつ不均一性と、構成するアミノ酸の数の多さから、タンパク質は核酸を構成するヌクレオチドに比較して複雑であり、これがプロテオミクスをヌクレオチドベースのオミクスよりも本質的に難しくしている。従来のプロテオミクスは質量分析にもとづく計測法が用いられているが、定量性や感度などに課題があり、その解決法の1つとして1分子計測技術が期待されている。1分子プロテオミクスに向けた研究開発が新しい潮流になりつつある。

血液中のバイオマーカーを検出するためには血球分離操作が必要であり、真に有用なPOCTデバイスの実現に向けて、血球分離および血漿の定容機構が組み込まれたデバイスの開発が求められている。すでに開発されたデバイスのうち、一部は実用化されているが、精度・信頼性・汎用性の高い機構の開発が望まれる。

健康維持・疾病予防のために日常生活の中で検査・診断を行うには、非観血的な計測技術が不可欠であり、光学技術などを用いた非侵襲計測や、生体ガスや涙液、唾液などの非侵襲サンプルでの計測が可能なセンシング技術の開発が必要である。また、健康診断未受診者は死亡リスクが高まることから、医療機関以外で簡単に検査・診断を行い、疾患を早期発見できる小型・高性能なデバイスの開発が求められている。計測機器の日常利用においてはバッテリー寿命が大きな課題であり、高性能な二次電池に加え、エネルギーハーベスティング技術の研究開発が期待される。さらに、新型コロナウイルス感染症によってクローズアップされた課題として、ヒト体内にあるウイルスなどの病原体のみならず、空気中のウイルスの検知・モニタリングを行う気相バイオ計測の研究開発が重要になっている。

圧力センサや温度センサなどの物理センサが内蔵された腕時計型のウェアラブルセンサは以前から市販されており、心拍、血圧、体温などのバイタル信号測定が健康管理やスポーツ分野で利用されるようになってきている。一方、汗に含まれる化学物質の測定が可能なウェアラブルセンサは実用化にいたっていない。これは汗（液体）をセンサ測定部に導入する機構やそのインターフェースの完成度に問題があるためと考えられ、それらの開発が求められる。

ブレインマシンインターフェイス（BMI）には基礎研究段階のものから実用間近のものまであり、解決すべき問題も多い。例えば、非侵襲的な手法では、多くのアプリケーションで求められるニューロンスケールの解像度がまだ達成できていない。一方、高解像度の読み取りが可能な埋め込み型デバイスについては、デバイスの侵襲性が研究開発を妨げている。数百ニューロン未満の解像度で神経脳活動を記録できる技術では、頭蓋骨にデバイスを埋め込む必要があり、ヒトを対象とする研究開発に対して倫理的な問題を提起すると同時に、

埋め込みに伴う外科的処置から生じる感染や合併症という深刻なリスクを抱えている。

### (6) その他の課題

高スループット・低コストで大量のゲノム情報を産生する次世代DNAシーケンサー（NGS）の開発や、多くの人がビッグデータにアクセスして利用することを可能にしたAIの発展は、さらなる計測・診断デバイスの研究開発、新産業を生み出す源泉となっているが、一方で、ヒトのゲノム情報やオミックス情報を取り扱う上での倫理的な問題が顕在化しつつある。また、培養肉の研究開発が加速しているが、その安全性を担保する必要が生じている。さらに、ウェアラブル計測において、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。これらの問題に対して、技術面に加え、法規制を含む検討を行い、社会の理解を得ることが重要といえる。

バイオ計測・診断デバイスの開発には医工連携が必須であるが、わが国は医工の連携・協力を促進するための環境が十分に整っておらず、米国・欧州・アジア諸国に比べて医工連携のハードルが高くなっている。また、医学界と産業界の連携が国内には少なく、共同研究の枠組みも十分でない。医工連携を促進するための仕組み、企業の積極的な参画を可能にするシステムや施策の検討が求められる。

BMIは、義手・義足の制御に加えて、アルツハイマー病等の患者の生活をサポートする技術への展開が期待されるが、一方で、このような技術は軍事技術にも発展する可能性がある。実際に、2018年に米国DARPAが開始したN<sup>3</sup>プロジェクトは、戦場での脳間通信や、神経接続を介した機器の制御などを含んでいる。デュアルユースな研究開発が挑戦的な研究課題を促進する事例は多く、わが国でも研究開発体制の検討が必要と考えられる。

### (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    | ○  | →    | <ul style="list-style-type: none"> <li>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、依然としてトップレベルを維持しているが、査読付き論文数は米国と中国に大きく水をあけられている。研究開発能力（研究費・人材）の面で、米国や中国との差が開いている。</li> <li>大学・公的研究期間を中心に、医療計測を目的としたデバイス・材料・計測技術の研究開発が進められている。ただし、AI等の情報技術との融合が立ち後れており、総合的なシステム化についても十分とは言えない。</li> </ul>                    |
|      | 応用研究・開発 | ○  | →    | <ul style="list-style-type: none"> <li>JSTのA-STEPやAMEDにより医療機器開発に関連するプロジェクトが進められている。医療ニーズを明確にした循環器系、代謝系、神経系等の計測技術の開発が増加する傾向にある。</li> <li>医療機器企業や電気関連企業を中心に、POCTデバイスやウェアラブルセンサの開発が行われている。</li> <li>化学系企業が自社のシーズを利用したバイオ計測・診断デバイスの開発に取り組んでいる。</li> </ul>   |
| 米国   | 基礎研究    | ◎  | ↗    | <ul style="list-style-type: none"> <li>政府系（NIH、NSF、DARPA、DOEなど）だけでなく、民間の財団（ハワード・ヒューズ医学研究所、ビル&amp;メリングゲイツ財団やチャン&amp;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。</li> <li>National Nanotechnology Coordinated Infrastructure（NNCI）が全米の16拠点に微細加工装置群を整備・提供しているため、大学ランキングの上位大学だけでなく、多くの大学でレベルの高い研究が行われている。</li> </ul> |

|    |         |   |   |  |
|----|---------|---|---|--|
|    | 応用研究・開発 | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>大手医療機器企業（ジョンソン・エンド・ジョンソン、アボット、GEヘルスケア、ベネディクト・ディッキンソンなど）では研究開発がさかんであり、ベンチャー企業のM&amp;Aも積極的に行われている。</li> </ul> |
| 欧州 | 基礎研究    | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> <li>オランダ、ドイツ、英国、スイス、フランス、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。近年、スペインもバイオ計測・診断デバイスの研究に力を入れている。</li> <li>欧州として重点研究機関（大学・研究所）へ研究費を集中することで、高い研究レベルを維持している。各国間の共同研究を支援するシステムが構築されており、活発に交流が行われている。</li> </ul>  |
|    | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> <li>フィリップスやシーメンスヘルスケアなどの大手医療機器企業では研究開発がさかんであり、ベンチャー企業のM&amp;Aも積極的に行われている。</li> <li>製薬企業がOrgan-on-a-Chip研究に着手し、実用化をめざした研究開発が行われている。</li> <li>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めざした研究開発が活発である。</li> </ul>  |
| 中国 | 基礎研究    | ◎ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> <li>ほぼ米国に匹敵する研究開発費を投入し、研究開発能力が飛躍的に向上している。バイオ計測・診断デバイス分野の論文数も大幅に増加しており、量・質ともにレベルが上がっている。</li> <li>中国科学院、精華大学、北京大学、上海交通大学などの有力大学に加え、廈門大学、復旦大学、武漢大学なども高いレベルの研究を行っている。</li> </ul>   |
|    | 応用研究・開発 | ○ | ↗ | <ul style="list-style-type: none"> <li>国の政策として、生理状態や活動量をモニタリングするセンサ技術に投資している。</li> <li>臨床試験のハードルが低いこと、市場が大きいことから、バイオメディカル分野の研究が増加している。各国の計測機器メーカーが進出し、中国の大学との共同研究開発をさかんに行っている。</li> <li>多くの企業では独自性は低く、他社製品の類似品が多いが、市場投入のスピードは速い。</li> </ul>  |
| 韓国 | 基礎研究    | ○ | → | <ul style="list-style-type: none"> <li>ソウル大学、KAISTなどの大学、研究所において、POCTデバイス開発がさかんである。</li> <li>政府が作成した第3次National Nanotechnology Map(2018-2027)において、センサ、バイオチップ、IoTなどの将来のコア技術への研究開発投資を強化するとしている。</li> </ul>  |
|    | 応用研究・開発 | ○ | ↘ | <ul style="list-style-type: none"> <li>バイオ計測・診断デバイス開発をリードしてきたサムソンが、創薬研究にシフトしている。中堅企業・ベンチャー企業の開発はさかんである。</li> </ul>   |

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本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

◎：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

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## 関連する他の研究開発領域

- ・ バイオ材料 (ナノテク・材料分野 2.2.1)
- ・ ヘルスケアIoT (ウェアラブル・生体埋め込み計測)(ライフ・臨床医学分野 2.1.9)

## 参考・引用文献

- 1) C. C. Campa et al., "Multiplexed Genome Engineering by Cas12a and CRISPR Arrays Encoded on Single Transcripts", *Nature Methods* 16, no. 9 (2019) : 887-893. doi : 10.1038/s41592-019-0508-6
- 2) Y. Eshed and Z. B. Lippman, "Revolutions in Agriculture Chart a Course for Targeted Breeding of Old and New Crops", *Science* 366, no. 6466 (2019) : 705. doi : 10.1126/science.aax0025
- 3) A. J. Capel et al., "3D Printing for Chemical, Pharmaceutical and Biological Applications", *Nature Reviews Chemistry* 2, no. 12 (2018) : 422-36. doi : 10.1038/s41570-018-0058-y
- 4) S. Nagrath et al., "Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology", *Nature* 450 (2007) : 1235-1239. doi : 10.1038/nature06385
- 5) Klaus Pantel and Catherine Alix-Panabières, "Circulating tumor cells in cancer patients : challenges and perspectives", *Trends in Molecular Medicine* 16 (2010) : 398-406. doi : 10.1016/j.molmed.2010.07.001
- 6) Y. Liu, M. Pharr and G. A. Salvatore, "Lab-on-Skin : A Review of Flexible and Stretchable Electronics for Wearable Health Monitoring", *ACS Nano* 11 (2017) : 9614-9635. doi : 10.1021/acsnano.7b04898
- 7) R. M. Torrente-Rodriguez et al., "Investigation of Cortisol Dynamics in Human Sweat Using a Graphene-Based Wireless mHealth System", *Matter* 2, no. 4 (2020) : 921-937. doi : 10.1016/j.matt.2020.01.021
- 8) Ha Uk Chung et al., "Skin-interfaced biosensors for advanced wireless physiological monitoring in neonatal and pediatric intensive-care units", *Nature Medicine* 26 (2020) : 418-429. doi : 10.1038/s41591-020-0792-9
- 9) M. S. Arshad et al., "Tissue Engineering Approaches to Develop Cultured Meat from Cells : A Mini Review", *Cogent Food & Agriculture* 3, no. 1 (2017) : 1320814. doi : 10.1080/23311932.2017.1320814
- 10) M. A. Lebedev and M. A. L. Nicolelis, "Brain-Machine Interfaces : From Basic Science to Neuroprostheses and Neurorehabilitation", *Physiological Reviews* 97, no. 2 (2017) : 767-837. doi : 10.1152/physrev.00027.2016
- 11) A. Extance, "How DNA could store all the world's data", *Nature* 537, no. 7618 (2016) : 22-24. doi : 10.1038/537022a
- 12) C. N. Takahashi et al., "Demonstration of End-to-End Automation of DNA Data Storage", *Scientific Reports* 9 (2019) : 4998. doi : 10.1038/s41598-019-41228-8
- 13) Seung-min Park et al., "A mountable toilet system for personalized health monitoring via

the analysis of excreta”, *Nature Biomedical Engineering* 4, no. 6 (2020) : 624-635. doi : 10.1038/s41551-020-0534-9

## 2.2

俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

## 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、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、トランススケールイメージング、オプトジェネティクス、画像処理

### (3) 研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

生体は、数多くの種類の分子をはじめ、さまざまな物質により構成され、それらの物理的・化学的な相互作用を介して生命活動を行っている。生体を構成する物質について、生体内での空間分布とその時間変化、物質間の相互作用などを観察するバイオイメージングは、生体の機能や生命現象の理解に貢献するだけでなく、疾患や病変の発生原理の理解や治療法の探究にも不可欠な技術となっている。ただし、現状のバイオイメージング技術は、分子などの生体構成物を観察するうえで十分な時間分解能、空間分解能、視野が達成されているとはいえず、また、これらの物質を生体内で全て識別することはできない。対象の複雑さを十分な情報量をもって撮像する技術も存在していない。生体を扱うという物理的な制約のなかで、目的に応じて機能の向上や技術の統合が行われている状況にあり、技術的ブレークスルーが望まれている。

本研究開発領域は、生体試料の調製、可視化に必要なプローブ、プローブからの信号を検出するハードウェア、検出された信号を生体の構造・機能と結びつけて分析し表示するためのソフトウェアなど多くの材料、技術、方法論が必要な融合領域である。また、プローブの送達と特異的相互作用が鍵を握るMRIや、蛍光イメージングなど、ナノテク・材料技術の貢献によって、さらなる発展の期待される領域といえる。

#### [研究開発の動向]

タンパク質、核酸、低分子といった物質や、それらの複合体の動態、相互作用、濃度変化、機能変化などのバイオイメージングでは、試料を色素や蛍光タンパク質等のプローブで標識することが一般的である。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年度にノーベル化学賞が授賞されている。現在はこれらの手法以外に

も超解像計測を行うさまざまな方法が提案されている。近年では、超解像広視野観察、フォトニック結晶チップによる構造化照明、生体内の3次元超解像計測、高次アンチストークスラマン散乱による超解像計測、高空間分解能化 (1~5 nm)、時間分解能の向上などの研究開発が行われている。超解像顕微鏡の大きな利点の1つは、試料を固定する必要がある電子顕微鏡と異なり、生きたまま回折限界を超えた計測が可能なことであるが、従来の超解像計測では非常に強い照明光が必要であり、生きた細胞・組織・生体に対して光毒性となることが問題になっていた。この問題を解決する生体適合性の高い超解像イメージング技術の開発も進められている。

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、生体の動的変化を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、量子ドットを構成するカドミウムやセレンなどの毒性を抑えるため、また化学修飾を容易にするためにコーティングが施されており、量子ドットのプローブは蛍光色素などに比べサイズが1桁以上も大きくなってしまい、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はnmオーダーで十分小さいため、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。また、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。最近ではNitrogen-Vacancy (N-V) ダイヤモンドがプローブとして用いられるようになり、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、試料への導入などに課題があり、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っているため、継続して超解像観察を行うことができる。また近年、UnaGやmiRFP、iLove等、ビリルビンやビリベルジン、フラビンなどの生体内低分子を発色団として利用する蛍光タンパク質が報告されている。これらのタンパク質は発色団が褪色によって損なわれた場合でも、逐次新たな生体内低分子が供給されることで発色団が更新されるため、蛍光強度を維持することができる。また、発色団の褪色と更新による蛍光の明滅を積極的に利用することで、超解像観察への応用も試みられている。

空間分解能の向上、時間分解能の向上、3次元観察、分光分析といった光学顕微鏡分野の基本的な観察能力を向上させるという流れから、目的に応じてこれらを統合させ、新しい応用分野を開拓していく方向性も生まれている。例えば、時間分解能の向上はフローサイトメトリーにおけるハイスループットスクリーニングと統合され、従来法では検出できなかった希少かつ重要な細胞を検出することを可能にしている。また、分光分析とも組み合わせることで、従来法では識別できなかった細胞内の分子構成を数値化し、それを利用して有益な機能をもつ細胞のスクリーニングが行われている。他のイメージング技術と統合することで、より情報量を高める手法というのも潮流の1つになっており、その代表的な例が電子顕微鏡と光学顕微鏡（特に超解像顕微鏡）とを統合させた光-電子相関顕微法 (Correlative Light-Electron Microscopy : CLEM) の開発である。複数の光学効果を組み合わせて撮像する、マルチモーダルイメージングについても基礎研究、応用研究・開発ともに活発である。

従来技術では可視化が不可能であった分子や現象を可視化する試みも増加している。特に、ラマン散乱顕微鏡の登場以降、同技術に利用できる分子標識技術としてラマンタグが提案され、それを活用した小分子イメージング、代謝イメージング、超多重イメージングなどの新しいイメージング技術が登場している。また、

試料をプローブ標識することなく様々な生体試料の情報を得る無標識イメージングについて、新しい手法が提案されており、赤外吸収を使った分子分析イメージング法、ブリルアン散乱を使った細胞の弾性分布のイメージングといった技術が登場し、それらの応用研究も徐々に報告されている。さらに、バイオイメージングによって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込み技術が活きる分野であり、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みられるにもかかわらず、産業化は遅れている。海外をみると、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より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わが国では普及が進んでいないが、安価なデバイスである点が特徴的であり、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]

##### 超広視野顕微鏡、トランススケールイメージング

英国のMesolens、中国のRUSH、日本のAMATERASなど、高空間分解能と広視野を同時に実現し、分子レベルから個体レベルまでシームレスなイメージング・計測を行う顕微鏡が登場している。英国のMesolensはストラスクライド大学において、Medical Research Councilが行ったNext Generation Optical Microscopy Initiative等の研究助成によって開発されている。日本では新学術領域「シンギュラリティ生物学」において、超解像顕微鏡技術と超広視野顕微鏡を融合することで、1台の光学顕微鏡システムで分子スケールから個体スケールまでシームレスに、超解像分解能でのイメージングが可能なトランススケールイメージング技術の開発が進められている。最近、1億画素を超えるイメージセンサを搭載したトランススケールスコープ (AMATERAS) が開発され、数 $\mu\text{m}$ の空間分解能で広視野に画像撮影を行うことで、数百万個の細胞からなる組織に対して、構成する個々の細胞領域を自在に拡大し解析することが可能になった。一方、個体に対しては生体深部での計測技術も必要であり、今後は既存のライトシート顕微鏡や2光子計測技術、さらには光音響イメージングといった手法と組み合わせることで、より高解像度・高時間分解能での観察が可能な装置の開発が期待される。さらに、膨大な量のデータを処理する必要があるため、ハード・ソフト両面での技術開発も必要となる。

##### 透明化、全組織イメージング

生体内部の3次元イメージングを可能にする方法としてScaleSやCUBICに代表される組織透明化法の開発が進んでいる。ここ10年間で蛍光タンパク質の消光を起こさない透明化法の開発が進み、3次元イメージングを可能にするライトシート顕微鏡の実用化とともに、神経科学や発生学を中心に研究報告例が増加している。

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も開発されている。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と同程度に高速に撮影可能で、しかも空間分解能に優れた連続切断法FAST (block-face serial microscopy tomography) が日本で開発され、成体マーマーモセットの全脳やヒト死後脳組織の高精細イメージングを行い、透明化法では達成できない高いスケール拡張性が示されている。FASTにおいても前述のトランススケールイメージングを用いることで、1cm四方の全脳断面画像を一括で撮影した後、構成する各細胞の蛍光を区別して高精度に観察することに成功している。

### 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・散乱がもっとも小さくなる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、2010年頃より日本および米国の研究者を中心に希土類含有セラミックスナノ粒子、単層カーボンナノチューブ、量子ドットなどさまざまな蛍光プローブの開発と生体適合性の向上、イメージング応用が進められてきた。最近では、中国の研究グループから、有機色素プローブを中心に多数の研究が報告されている。また、ソニーが400~1700nmにわたる広帯域カメラの発売を予定するなど、撮像機器の入手が年々容易になってきており、これに対応した種々のプローブマテリアルの提供がナノテク・材料分野の課題となっている。

### 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もっとも重要な物理量の1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さかんになっている。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。なお、生体内では蛍光プローブの拡散が起こることから、一定のプローブ濃度で蛍光観察をすることが困難であり、これを解決するためにレシオ型蛍光プローブや、タイムゲート型蛍光寿命測定プローブなどが開発されている。

### メカノバイオロジーと力のイメージング

医療におけるメカノセラピー、生命科学におけるメカノバイオロジーは、ともに生体内分子、オルガネラ、細胞、組織に関わる「力」の作用を扱う学問分野として注目を浴びており、そのための「力」を可視化するイメージング技術の研究も積極的に進められている。この分野では、巨視的な力を蛍光でイメージングする高分子材料の開発が行われているほか、特に米国の研究者がリードしているFörster共鳴エネルギー移動 (FRET) プローブを用いて細胞と足場の間に発生する力の様子を観察する手法が急速に発達してきている。

## 2.2

### 俯瞰区分と研究開発領域 ライフ・ヘルスケア応用

## 生物（化学）発光

生物（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生物（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10～100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生物（化学）発光タンパク質の開発も急進している。

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たが、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ている。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み、コーヒー酸を出発点とした基質合成に必要な遺伝子群が同定され、これらをゲノムへ導入した自発光植物を同グループと米研究グループがほぼ同時に報告している。このキノコの自発光植物は、通常の顕微鏡イメージングで使用される高感度カメラなどを必要とせず、市販のデジタル一眼レフカメラでも長時間の撮影が可能である。今後は時間・空間分解能を向上させるために発光タンパク質の高輝度化や多色化が進むと予想される。

## オプトジェネティクスと生物（化学）発光

光によってタンパク質機能を制御することが可能な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。さまざまなオプトジェネティクスツールが開発され、刺激に用いられる光の波長域も青色から近赤外まで幅広い。光刺激によって引き起こされる細胞内環境変化は、個体の行動変化や、細胞内セカンドメッセンジャー濃度変化として観察することができるが、後者の場合、セカンドメッセンジャーを観察するための指示薬の多くは蛍光性であるため励起光を必要とし、オプトジェネティクスツールが励起光によって活性化され細胞内環境が乱れるという問題が生じる。そこで、光励起を必要とせず、基質との化学反応により光を発することが可能な生物（化学）発光プローブがオプトジェネティクスツールと併用されている。特に、最近是非常に明るい生物（化学）発光プローブが開発されてきており、蛍光観察と遜色ない観察が可能である。また、生物（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。この手法では生物（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。また、外部からの光の到達が難しい生体深部での光制御を行うために、オプトジェネティクスツールと生物（化学）発光タンパク質を融合させたluminopsinも開発されている。このように、生物（化学）発光はレポーターやマーカとしてだけでなく、機能ツールとしての可能性が広がりつつある。

## ラマンイメージング

生体分子固有のラマン散乱スペクトルは多様な生理的な現象を反映して変化することが明らかになり、これを分析することにより無標識で、例えば胚性幹細胞（ES細胞）の分化に伴う細胞状態遷移を捉えられることが報告されている。ラマン散乱のスペクトルを活用した無標識イメージングにより、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、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が期待されている。

また、特異なラマン散乱を示すラマンタグを結合させ、ラマン散乱顕微鏡によりイメージングする方法が進展している。ラマンタグは蛍光観察に用いられるプローブに比べて小さく、塩基や脂質、薬剤の機能を大きく変化させることなく、これらを標識し可視化することができる。生体内での分子の代謝を可視化することも可能であり、例えばアミノ酸や水の水素を重水素に置換し、それを生体内に取り込ませることで、新たに生産される分子を特異的なラマン散乱によって観察し代謝活性の高い部分を可視化することができる。また、ラマンタグの発光スペクトルは蛍光発光に比べて数十分の1の幅しか無いため、数十のタグを同時に用いて、分光計測により簡単に識別できる。この超多重観察により、従来（5種程度）よりも多くの生体分子の同時観察が可能になることから、より複雑な生命現象の理解が進むと期待される。ラマンタグは検出感度の低さが課題であったが、表面増強ラマン散乱との組み合わせによる高感度化により、ラット脳組織内に導入した薬剤の検出にも成功している。

### コンピューテーショナルイメージング

計算機科学の発展により、光学システムで計測されたデータを計算機処理することを前提としたイメージング法が多く登場している。用途も多岐にわたり、簡易3次元観察、微弱光観察、明視野像によるオルガネラ認識、超解像画像の構築などがある。これらはディープラーニングを基本とした手法が多く、物理的には計測ができない情報であっても周辺情報から判断を行い、計測画像として可視化する。多くの研究論文が発表されているが、これが一過性のものなのか、また計測技術として信頼に足る技術であるかは、用途別に慎重に見極める必要がある。

### [注目すべき国内外のプロジェクト]

米国では、NIHのNational Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) の下にバイオイメージング分野の研究促進事業を行っている Division of Applied Science & Technology (Bioimaging) が設置されているほか、Howard Hughes Medical Instituteの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、Next Generation Network for Neuroscience Program (NeuroNex) が発足し、バイオイメージング技術開発を行う研究プロジェクトを含むNeuroNex Technology Hubの研究事業が実施されている。DOEもバイオエネルギー研究の進展を目的に、バイオイメージングの研究開発に対して2019年より総額1350万ドルの研究助成事業を行っている。カリフォルニア大学バークレー校に2020年春に、バイオイメージング技術の基礎研究から実用化まで取り組むAdvanced Bioimaging Centerが設置され、新しいバイオイメージング技術の開発と応用研究にかかわる物理学者、化学者、生物学者が集まり融合的な研究を進めている。さらに、米国のChan Zuckerberg Initiativeはバイオイメージング施設で働く“Imaging Scientists”をサポートするための助成金支援事業を全世界の研究者を対象に行っている。

EU圏では、バイオイメージングを用いた生物学および生物医学研究のための画期的な研究基盤としてEuro-BioImaging (EuBI) がHorizon2020の資金援助により発足し、2016年5月に事業を暫定開始した。2019年10月にEuropean Research Infrastructure Consortium (ERIC) の正規事業として承認されたことにより、2019年12月からは完全な形で稼働している。EU内の8カ国21カ所のイメージング施設の利用公開、イメージング技術トレーニング、イメージングデータの相互利用と解析ツール提供を実施し、各地

のバイオイメーjing施設との連携を図るとともに、EU内の研究者に各種バイオイメーjing技術の提供を行っている。また、Horizon 2020プログラムにおいては数十万～数百万ユーロ規模のバイオイメーjingの研究プロジェクトが多数発足している。また、EUでは脳のイメーjingに特化したプロジェクト (IMAGEN Project) が長期にわたり進められている。

英国では、大規模な生物医学研究機関であるFrancis Crick Instituteがロンドンに2015年に発足した。この研究所では、医学生命科学と物理学、化学、数学、工学などの異分野融合の推進により、最先端バイオイメーjingや数理モデリングを中心として、生物物理学的な側面を強調した新たな生命科学研究の開拓が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jing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jing施設の充実化、バイオイメーjing研究の振興を図っている。

日本では平成30年度に新学術領域「シンギュラリティ生物学」(2018～2022年度)が発足し、トランススケールスコープの開発などが行われている。「シンギュラリティ生物学」は、極めて稀にしか起こらない少数要素のイベントが核となり、多要素システム全体の働きに不可逆で不連続な変化をもたらす生命現象について解明する新しい研究分野であり、稀なイベントを見逃さない、超広視野と高解像度、高速と長時間撮影を両立するイメーjingプラットフォームと、それに対応する情報解析手法の構築を進めている。

## 2.2 俯瞰区分と研究開発領域 ライフ・ヘルスケア応用

### (5) 科学技術的課題

これまでに開発された超解像顕微鏡では、光学顕微鏡による高解像度の観察が必要不可欠であったという新規の科学的発見は少なく、電子顕微鏡で見えていたものを光学顕微鏡で観察にしたに過ぎない報告例が多い。今後、生体物質の動態、細胞の生理機能、情報伝達等を積極的に捉える研究の取り組みが求められる。

超解像イメーjing法のうち、構造化照明超解像顕微鏡、Super-resolution optical fluctuation imaging (SOFI)、SPoD-OnSPANなどでは、計測した画像データから画像再構成計算を経て超解像画像を得るが、画像再構成計算は計算量が多く、そのハイスループット化がしばしば課題になっている。画像再構成計算に深層学習を用いることで、構造化照明超解像顕微鏡では画像データ数を激減させることができ、SPoD-OnSPAN法では計算時間の飛躍的な短縮を実現した (SPoD-Net法)。今後、さまざまな超解像計測手法において、深層学習等の手法を応用することにより、画像再構成計算のさらなるハイスループット化が求められる。

超解像顕微鏡による広視野観察については、サブミリメートルスケールまでの超解像計測が報告されているが、この視野サイズは生体内の組織のごく一部分に過ぎない。分子レベルの計測データから組織・個体レベルの生命現象を解明するには、分子スケールの超解像計測データを組織全体や生物個体の範囲で収集する超解像トランススケールイメーjing技術と、そこで得られるビッグデータを処理し解析する情報処理手法の開発が必要である。

超広視野顕微鏡技術は、今後の光学技術、エレクトロニクス技術の発展とともに、大きな進展が期待される。高解像度かつ高感度のカメラの開発も進み、これを活用した新技術が登場すると予想されるが、一方で、これらのカメラを十分に活用するレンズ、フィルタ等の光学素子については技術開発が進んでいない。トランススケールスコープは共通の技術基盤となりうる装置であり、十分な研究開発投資の下、世界に先駆けて高性能、高機能なシステムを構築することが望まれる。

バイオイメーjingと分析技術、操作技術との融合が求められている。これまでのバイオイメーjingでは、

物質の分布やその時間変化を捉えることに主眼が置かれていたが、ハイスループットスクリーニングの利用の増加にもみられるように、計測と同時に分析を行い、必要な対象を分別し、採取することが求められている。多量の試料をいかに高速に統合的に処理できるかが重要であり、分光分析や試料操作、試料チャンバー等におけるボトルネックを解消する技術の開発が求められている。大量のデータを取得分析するためのインフラの整備、ICT、IoT、AIを手軽に活用できる環境整備も重要である。

オルガノイドなどの3次元組織体を生体外で構築する技術が進展しており、その内部を観察可能な3次元イメージング技術が求められている。3次元組織体は主に薬効評価を目的として開発されているが、従来の2次元的な培養細胞を用いた評価系に対する優位性について、実際の生体に近いという漠然とした理由でなく、細胞接着の様式など詳細な解析から示していく必要がある。また、3次元組織体内部の細胞の生死や機能を確認することも必要である。

イメージング技術とAI・ビッグデータ解析などの情報科学技術との融合が重要になっている。最近では、高速で流れる大量の細胞をイメージングしてその特徴量をAIに深層学習させ、細胞の形状から高い精度で特定の細胞を自動的に分離する技術などが報告されている。しかしながら、解析結果を計測系にフィードバックし、計測自体を最適化・迅速化するという、計測と情報の双方向的な高度融合型の研究は実現されていない。機械が自律的に、特徴量集合の中から人間が設定した機能を表現する特徴量の組み合わせを選択し、必要に応じて計測する部位・領域を変更するというような、計測技術とAIの高度融合が期待される。また、イメージングの解像度が上がれば上がるほどデータ量は膨大になる。遺伝子発現データなどの異種データをどのように紐付けして統合的に管理し、迅速かつ容易に解析するか、また、データを圧縮したまま論理演算するという情報解析技術も重要である。

## (6) その他の課題

バイオイメージングデータ、特に超解像データは膨大な量のビッグデータを含むため、研究室内のリソースはたちまち枯渇する。また、データ量がテラバイトを越えるうえに、イメージングデータ、遺伝子発現解析データなど異なる特徴を持つデータが蓄積してくる。そのため、それらの異なるデータを統合的に管理し、迅速かつ容易に可視化、解析できるシステムが重要となってくる。学術情報ネットワークSINET5は全国の研究機関を100Gbpsの高速ネットワークで有機的につないでいるが、各研究機関内の情報転送速度は今もって1Gbps程度である。SINET5を有効に利用するには各研究機関内における高速ネットワーク化が必須である。また、近未来の需要増に備え、現在、東京-大阪間にのみ敷設されている500Gbpsネットワークを全国に拡張することも今の段階から想定しておく必要があるといえる。

プローブ等を開発するナノテクノロジー・材料分野の研究者とイメージング技術のユーザーである生命科学者や医学者、さらに撮像装置や画像処理の開発者までが一体となった技術開発体制の構築が、国際競争に打ち勝つうえでも本領域では重要といえる。欧州にみられるような10年スパンの長期の組織体制が日本では整っていないが、安定した予算と人材、設備に支えられた研究体制の樹立が、競争力のある技術創出に向けて求められる。

## 2.2

### 俯瞰区分と研究開発領域 ライフ・ヘルスケア応用

(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さかんに行われている。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。イメージングの対象も、細胞レベルから生体組織まで、幅広く展開されている。  |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | →    | 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されたものも多く、実用に結び付いている。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るケースが複数ある。  |
| 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。超解像技術、光-電子相関顕微法、誘導ラマン散乱顕微法、ブリルアン散乱顕微法などの基礎技術の開発と、各種蛍光プローブ、ラマンタグなどの技術開発で世界に先行している。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あげている。  |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | ↗    | HHMIのJanelia Research Campus、UC BerkeleyのABC等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。米国だけでなく全世界のバイオイメージング研究者をサポートする助成金制度がある。 |
| 欧州   | 基礎研究    | ◎  | →    | 光学顕微鏡技術はもとより、STEDのような超解像顕微鏡の発祥の地であり、ドイツ、英国、フランスを中心に依然として基礎研究がさかんに行われている。学会等での発表件数も多い。超解像顕微鏡、ラマン顕微鏡などの新技術開発を広く手がける。スペインのマドリッド自治大学が、蛍光温度イメージングの研究を世界に先駆けて強力に推し進めている。脳のイメージングの共同プロジェクトをEU全体で10年以上にわたり進めている。  |
|      | 応用研究・開発 | ◎  | →    | 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 (IPHT)は術中診断用の非線形光学顕微鏡の実用化研究が進むなど成果が際立っている。  |
| 中国   | 基礎研究    | ◎  | ↗    | 各種光学イメージング技術について多くの成果がみられる。技術力が向上しており、著名な国際誌への掲載も多い。  |
|      | 応用研究・開発 | ○  | ↗    | ライトシート顕微鏡やイメージングセルソーターなどの製品も登場しており、従来から定評のあった光学素子に加え、先端光学機器への産業展開がみられる。今後急速な発展があると予想される。  |
| 韓国   | 基礎研究    | ○  | →    | 計算機科学と光学撮像とを組み合わせたコンピュータショナルイメージングにおいて先進的な研究成果が見られる。研究者人口は多くはなく、国としての競争力は低い。  |
|      | 応用研究・開発 | △  | →    | 特に目立った動きは見られない。   |

2.2 俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

|        |         |   |   |  |
|--------|---------|---|---|--|
| 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。特に、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。 |
|        | 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：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本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

◎：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

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

- ・バイオ材料（ナノテク・材料分野 2.2.1）
- ・光学イメージング（ライフ・臨床医学分野 2.5.2）
- ・トランススケールイメージング（ライフ・臨床医学分野 2.5.3）

参考・引用文献

- 1) D. Mahecic et al., “Homogeneous multifocal excitation for high-throughput super-resolution imaging”, *Nat. Methods* 17, no. 7 (2020) : 726-733. doi : 10.1038/s41592-020-0859-z
- 2) K. C. Gwosch et al., “MINFLUX nanoscopy delivers 3D multicolor nanometer resolution in cells”, *Nat. Methods* 17 (2020) : 217–224. doi : 10.1038/s41592-019-0688-0
- 3) T. Wazawa, T. Washio and T. Nagai, “Highly biocompatible super-resolution imaging : SPoD-OnSPAN”, in *Single Molecule Microscopy in Neurobiology* (New York : Humana, 2020), 229-244, doi : 10.1007/978-1-0716-0532-5\_11.
- 4) R. Zhang and Z. Ding, “Recent Advances in Graphene Quantum Dots as Bioimaging Probes”, *J. Anal. Test.* 2 (2018) : 45–60. doi : 10.1007/s41664-018-0047-7
- 5) J. Schnitzbauer et al., “Super-resolution microscopy with DNA-PAINT”, *Nat. Protoc.* 12 (2017) : 1198–1228. doi : 10.1038/nprot.2017.024
- 6) K. D. Piatkevich et al., “A robotic multidimensional directed evolution approach applied to fluorescent voltage reporters”, *Nat. Chem. Biol.* 14, no. 4 (2018) : 352-360. doi : 10.1038/s41589-018-0004-9

- 7) J. Kwon et al., “Bright ligand-activatable fluorescent protein for high-quality multicolor live-cell super-resolution microscopy”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 273. doi : 10.1038/s41467-019-14067-4
- 8) Y. Suzuki et al., “Label-free chemical imaging flow cytometry by high-speed multicolor stimulated Raman scattering”, *PNAS* 116, no. 32 (2019) : 15842-15848. doi : 10.1073/pnas.1902322116
- 9) D. P. Hoffman et al., “Correlative three-dimensional super-resolution and block-face electron microscopy of whole vitreously frozen cells”, *Science* 367, no. 6475 (2020) : eaaz5357. doi : 10.1126/science.aaz5357
- 10) H. Yamakoshi et al., “A sensitive and specific Raman probe based on bisarylbutadiyne for live cell imaging of mitochondria”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25, no. 3 (2015) : 664-667. doi : 10.1016/j.bmcl.2014.11.080
- 11) L. Zhang et al., “Spectral tracing of deuterium for imaging glucose metabolism”, *Nat. Biomed. Eng.* 3 (2019) : 402-413. doi : 10.1038/s41551-019-0393-4
- 12) L. Wei et al., “Super-multiplex vibrational imaging”, *Nature* 544 (2017) : 465-470. doi : 10.1038/nature22051
- 13) M. Tamamitsu et al., “Label-free biochemical quantitative phase imaging with mid-infrared photothermal effect”, *Optica* 7, no. 4 (2020) : 359-366. doi : 10.1364/OPTICA.390186
- 14) R. Prevedel et al., “Brillouin microscopy : an emerging tool for mechanobiology”, *Nat. Methods* 16 (2019) : 969-977. doi : 10.1038/s41592-019-0543-3
- 15) J. Fan et al., “Video-rate imaging of biological dynamics at centimetre scale and micrometre resolution”, *Nat. Photon.* 13 (2019) : 809-816. doi : 10.1038/s41566-019-0474-7
- 16) T. Ichimura et al., “Trans-scale-scope to find rare cellular activity in sub-million cells”, *bioRxiv* (2020) : 179044. doi : 10.1101/2020.06.29.179044
- 17) T. Kakizuka et al., “Cellular logics bringing the symmetry breaking in spiral nucleation revealed by trans-scale imaging”, *bioRxiv* (2020) : 176891. doi : 10.1101/2020.06.29.176891
- 18) K. Matsumoto et al., “Advanced CUBIC tissue clearing for whole-organ cell profiling”, *Nat. Protoc.* 14, no. 12 (2019) : 3506-3537. doi : 10.1038/s41596-019-0240-9
- 19) M. Umezawa et al., “Rapid increase in transparency of biological organs by matching refractive index of medium to cell membrane using phosphoric acid”, *RSC Advances* 9, no. 27 (2019) : 15269-15276. doi : 10.1039/c9ra01445d
- 20) K. Seiriki et al., “High-speed and scalable whole-brain imaging in rodents and primates”, *Neuron* 94, no. 6 (2017) : 1085-1100. doi : 10.1016/j.neuron.2017.05.017
- 21) T. Chihara et al., “Biological Deep Temperature Imaging with Fluorescence Lifetime of Rare-Earth-Doped Ceramics Particles in the Second NIR Biological Window”, *Scientific Reports* 9, no. 1 (2019) : 12806. doi : 10.1038/s41598-019-49291-x
- 22) S. Sekiyama et al., “Temperature Sensing of Deep Abdominal Region in Mice by Using Over-1000 nm Near-Infrared Luminescence of Rare-Earth-Doped NaYF<sub>4</sub> Nanothermometer”, *Scientific Reports* 8, no. 1 (2018) : 16979. doi : 10.1038/s41598-018-35354-y

## 2.2

俯瞰区分と研究開発領域  
ライフ・ヘルスケア応用

- 23) G. Yeroslavsky et al., “Energy Transfer Between Rare Earth-doped Ceramic Nanoparticles for Gauging Strain and Temperature in Elastic Polymers”, *Journal of Photopolymer Science and Technology* 33, no. 1 (2020) : 129-137. doi : 10.2494/photopolymer.33.129
- 24) J. M. Brockman et al., “Mapping the 3D orientation of piconewton integrin traction forces”, *Nat. Methods* 15, no. 2 (2018) : 115-118. doi : 10.1038/nmeth.4536
- 25) S. Inagaki et al., “Genetically encoded bioluminescent voltage indicator for multi-purpose use in wide range of bioimaging”, *Scientific Reports* 7 (2017) : 42398. doi : 10.1038/srep42398
- 26) T. Xu et al., “Expression of a humanized viral 2A-Mediated lux operon efficiently generates autonomous bioluminescence in human cells”, *PLoS One* 9 (2014). doi : 10.1371/journal.pone.0096347
- 27) T. Mitouchkina et al., “Plants with genetically encoded autoluminescence”, *Nat. Biotechnol.* 38 (2020) : 944-946. doi : 10.1038/s41587-020-0500-9
- 28) J. Deubner, P. Coulon and I. Diester, “Optogenetic approaches to study the mammalian brain”, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 57 (2019) : 157-163. doi : 10.1016/j.sbi.2019.04.003
- 29) K. Suzuki et al., “Five colour variants of bright luminescent protein for real-time multicolour bioimaging”, *Nat. Commun.* 7 (2016) : 13718. doi : 10.1038/ncomms13718
- 30) K. Berglund and R. E. Gross, “Opto-chemogenetics with luminopsins : A novel avenue for targeted control of neuronal activity” *J. Neurosci. Res.* 98, no. 3 (2020) : 407-409. doi : 10.1002/jnr.24473
- 31) M. Tanuma et al., “Direct visualization of an antidepressant analog using surface-enhanced Raman scattering in the brain”, *JCI Insight* 5 (2020) : 133348. doi : 10.1172/jci.insight.133348
- 32) Y. Wu et al., “Three-dimensional virtual refocusing of fluorescence microscopy images using deep learning”, *Nat. Methods* 16 (2019) : 1323-1331. doi : 10.1038/s41592-019-0622-5
- 33) M. Weigert et al., “Content-aware image restoration : pushing the limits of fluorescence microscopy”, *Nat. Methods* 15 (2018) : 1090-1097. doi : 10.1038/s41592-018-0216-7
- 34) C. Ounkomol et al., “Label-free prediction of three-dimensional fluorescence images from transmitted-light microscopy”, *Nat. Methods* 15 (2018) : 917-920. doi : 10.1038/s41592-018-0111-2
- 35) H. Wang et al., “Deep learning enables cross-modality super-resolution in fluorescence microscopy”, *Nat. Methods* 16 (2019) : 103-110. doi : 10.1038/s41592-018-0239-0
- 36) L. Jin et al., “Deep learning enables structured illumination microscopy with low light levels and enhanced speed”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 1934. doi : 10.1038/s41467-020-15784-x
- 37) S. Hara et al., “SPoD-Net : Fast Recovery of Microscopic Images Using Learned ISTA”, *PMLR* 101 (2019) : 694-709.
- 38) H. Mikami et al., “Virtual-freezing fluorescence imaging flow cytometry”, *Nat. Commun.* 11 (2020) : 1162. doi : 10.1038/s41467-020-14929-2