

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、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、生体内あるいは生体外で組織・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。

生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 μ 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、 β 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・評価する必要があり、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次元組織のバイオプ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のりは明確となる。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、実用化までの道のりには予算や人材、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