

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を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- β 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¹³C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きているが、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。 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 tumoritropic 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., “⁶⁴Cu-MM-302 positron emission tomography quantifies variability of enhanced permeability and retention of nanoparticles in relation to treatment response in patients with metastatic breast cancer”, *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/dds.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 ^{99m}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