

2.2.1 人工生体組織・機能性バイオ材料

(1) 研究開発領域の定義

生体および生体構成成分（組織、細胞、体液、核酸、タンパク質など）と相互作用して利用される材料およびその構築物を追究する研究開発領域である。医療応用では、損傷組織を修復・代替するための再建外科材料や人工臓器、再生医療材料、バイオ接着剤、そして治療の補助や治癒の促進をする材料、細胞の培養基材などが対象となる。さらに、食用培養肉の製造、ならびに生体由来物質や生細胞を人工材料とハイブリッドした新機能材料も含む。応用ニーズの多様化・高度化に伴い、生体機能再現技術の高度化、材料-生体間相互作用の体系的理解や精密制御、材料の多機能化などが求められる。

(2) キーワード

人工臓器、再建外科材料、再生医療材料、生体適合性、骨伝導性、バイオファブリケーション、バイオプリンティング、脱細胞化マトリックス、(Hybrid-) Living Materials、合成生物学

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

先進国を中心とした世界的高齢化が進む中、誰もが健康で安心と快適さと幸せを実感できる Well-Being な社会の実現のためには、健康寿命の延伸や健康格差の縮小に向けた医療・ヘルスケア技術の高度化が求められる。先進的な医療・ヘルスケア技術の開発には、生体およびその構成成分と相互作用し、所望の機能を発揮する機能性材料の創出が極めて重要である。従来の医用バイオ材料を利用した人工臓器や再建外科治療に加えて、体内・体外を問わず細胞と組み合わせて利用される再生医療材料への期待も高まっている。さらに、IoT 技術と連携したウェアラブルな診断・治療デバイスの開発においても、材料技術の貢献は欠くことができない。

また、低環境負荷で持続的な食肉供給のため、再生医療材料研究で培われた組織培養技術による培養肉の製造も注目されている。さらに、生物の持つ高感度な環境応答性や、自己修復・自己複製といった性質を活かしたハイブリッド材料の開発は、近年の合成生物学のテクノロジーの発展も伴い、医療を含む多様な応用可能性を示している。環境負荷の低い材料開発という社会的ニーズも満たしながら、次世代の新機能材料として我々の生活や社会・経済構造を変革する可能性を持つ。

[研究開発の動向]

医療・ヘルスケアに応用される人工生体組織・機能性バイオ材料には、使用環境において適切な物理化学的性質・耐久性を有し、生体への副作用（急性毒性、刺激性、発がん性、催奇形性など）リスクが十分に低いこと、そして生体環境において異物認識されずに調和できる「生体適合性」が求められる。いわゆる三大材料として、高分子、セラミックス（非金属無機材料）、金属があり、加えて細胞やタンパク質といった生体由来の材料や、セルロースやアルギン酸などの天然由来材料も用いられる。

高分子材料は、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レアを始め、ポリエチレングリコール、2-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、ポリ（2-メトキシエチルアクリレート）（PMEA）など、抗血栓性（血液への適合性）に優れたものが様々開発されており、機械式補助人工心臓、人工股関節、人工肺やカテーテルへのコーティング材として適用されてきた。特に、ホスホベタイン型、スルホベタイン型、カルボキシベタイン型などの双生イオン型モノマーを原料とした高分子材料が多くみられる。また、温度に応答して親水性・疎水性が変化するポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）（PNIPAAm）は、細胞培養皿の表面修飾に用いられ、我が国発の骨格筋芽細胞シート（ハートシート）の調整に貢献している。さらに、COVID-19 mRNA ワクチンではポリエチレングリコール（PEG）修飾リポソ-

ムが用いられている。高分子材料は、その設計・加工のしやすさから、多様な用途への利用可能性がある。

セラミックスを始めとする非金属無機材料は、その優れた耐摩耗性・力学的強度から、主に硬組織（歯や骨）の治療・修復用素材として使用されてきた。中でも、材料表面で骨組織再生を促して生体骨と直接結合する「骨伝導性」を有する材料（水酸アパタイト、 β 型リン酸三カルシウム（ β -TCP）、リン酸八カルシウム（OCP）など）は、人工骨などとして多様な開発がなされている。例えば、内部への骨組織再生を促す多孔質人工骨、生体内で再生骨組織に置き換わる吸収性骨再生用材料、生体内で硬化する骨ペーストなどがある。また、CAD/CAMシステムや3Dプリンティング技術で作製されるカスタムメイド型骨補填材も臨床応用されている。さらに、高分子材料や金属材料と複合化した高機能な骨伝導性材料も開発されている。最近では、2021年9月に β -TCPとポリ-L-乳酸からなる綿状の吸収性骨再生用材料が、2022年6月にはOCPとコラーゲンからなるスポンジ状の人工骨が上市している。他方、幹細胞の分化誘導により骨組織を構築しようとする再生医療技術が注目されているが、骨伝導性材料は、生体内の自己細胞に作用し骨組織の再生を促すことから、培養細胞を必要としない*in vivo*組織再生用の足場材（スキャホールド）と捉えることができる。

チタン合金、コバルト-クロム合金、ステンレス鋼などの金属材料は、優れた強度・破壊靱性、展性・延性、弾性変形性、剛性を示すことから、高荷重下で使用される人工股関節の臼蓋側シェルやステム、人工歯根、骨接合材（プレート、ネジなど）などの歯科・整形外科用インプラント、血管内ステントなどの素材として使用されてきた。生体内に埋植されるインプラントの約8割は金属製である。骨固定性を高めるため、骨組織との接触面の表面処理（陽極酸化処理、アルカリ加熱処理など）・粗面化や、骨伝導性材料（水酸アパタイトなど）の成膜などが適用されてきた。そのほか、金属アレルギーや毒性懸念の低い高耐腐食性金属材料や、応力遮蔽による骨吸収を低減するための低弾性金属材料、MRI検査におけるアーチファクト低減のための低磁性金属材料、生分解性・生体吸収性を示す金属材料なども開発されている。一方歯科分野では、金属材料から、より天然歯に近い色調を有し、腐食や金属アレルギーの懸念の無い材料へと置き換わる流れがある。例えば、白色セラミックスである正方晶ジルコニア多結晶体や、セラミックス粉体と光重合性高分子からなるコンポジットレジンは、インレー（削った歯の穴を埋める詰め物）や人工歯冠などの歯科補綴物としての利用が進められている。

生体由来物質を利用した再生医療材料については、生体外で細胞から生体組織や臓器を構築することを目指した技術開発が進められている。組織構築に用いる材料としては、(1) コラーゲン、マトリゲル、アルギン酸などの天然由来材料、(2) ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリエチレングリコールとその誘導体などの合成材料、(3) 天然由来材料と合成材料との複合材料、が挙げられる。さらに、界面活性剤や高静水圧処理で臓器や組織から細胞成分を除去（脱細胞化）することによる、臓器特異的な構造と組成を兼ね備えた臓器再構築材料の開発、および脱細胞化組織を可溶化して所望の形状に成型した材料開発が注目されている。また動物のみならず、植物を脱細胞化して、その高次構造を活用する試みもある。他方、3Dプリンタによる組織作製を目的に、光反応性や酵素反応性を導入した天然由来材料も開発されている。また、増殖因子などを内含して細胞組織形成を促進する材料の開発、多様な情報分子（タンパク質、脂質、DNA、mRNA、miRNA等）を含むエクソソームと組み合わせた治療・組織再生研究も注目されている。

工学的生体模倣システムの作製（バイオファブリケーション）技術は、主に次のものがある：(1) オルガノイド（スフェロイド）形成、(2) 3次元足場培養（ゲル包埋培養、多孔質担体培養など）(3) パターニング基材上の培養、(4) 細胞の分化や遊走性の制御、(5) 3Dバイオプリンティング、(6) マイクロ流路を用いたOrgan-on-a-Chip。より高次の組織体研究のニーズへ対応するためには、これら技術の組み合わせが必要となる。またバイオファブリケーション技術は、食用培養肉の製造への展開も注目されている。骨格筋から採取した筋芽細胞などを用い、マイクロキャリアー、ゲル、スポンジなどの担体の使用や、あるいは担体を用いない（Scaffold-free）組織構築が報告されている。現在は、筋細胞の集合体であるミンチ状の培養肉が主であるが、動物細胞の3次元培養で培われた配向性骨格筋組織の構築技術および組織重層化技術を組み合わせ、より肉本来の触感と風味を再現したステーキ肉も開発されている。

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオ・医療応用

生体由来物質や細胞を用いた材料開発は、再生医療材料以外にも、近年の合成生物学の発展に伴って多様な展開を見せている。合成生物学のテクノロジーを利用することで、遺伝子回路を人工的にプログラミングし、天然にない物質生産能力や環境応答能力を生物に搭載することができる。この合成生物学と材料科学が融合し、「材料合成生物学 (Materials synthetic biology)」や「Engineered Living Materials」と呼ばれる研究分野が、欧米や中国を中心に興っている。

生物由来物質には、タンパク質、ペプチド、多糖類、脂質などの分子から、細胞や組織、個体まで使用され得る。生体由来物質は、その自己組織化能力により材料として機能する。特に、生細胞を用いた材料を Living Materials と称し、環境変化に応じた自己調整機能や自己修復性、自己増殖性、そして自ら進化する能力を有する材料として研究が進められている。しかし、生物由来材料は物理的に壊れやすく、また、熱・圧力・浸透圧・乾燥の影響を受けて失活しやすいという問題がある。そこで、生細胞と人工材料を組み合わせた Hybrid Living Materials が次世代の材料として期待されている。生物に由来する超高感度・特異的な環境応答性や自己修復性、自己複製能力と同時に、人工材料由来の力学的頑強性を兼ね備えた機能性材料の創出が目指される。

合成生物学は2000年頃から研究が本格化し、物質・材料生産に関わる遺伝子のオン/オフや転写チューニングの技術の発展によって、生産物質の濃度制御、さらには物質の剛性や色調の連続的 (アナログ的) な調整までが可能となってきている。遺伝子発現によるアウトプットは、光、温度変化、化学物質の結合といったインプットに応答するようプログラムされる。また、細胞集団をマテリアルに組み込む際には、細胞濃度や接触を感知する分子を利用した細胞間伝達機構が必須となる。

Living Materials には、現状、大腸菌や酵母などのモデル生物が主に使われている。増殖が速く、遺伝子工学ツールも豊富であるため、試験的な遺伝子回路や外来生体分子の生産機構をプラグイン的に利用可能である。モデル生物が作るバイオフィルムは、機能性タンパク質や非生物材料との融合によって新しい機能を示すことが報告されている。しかし、その材料利用には頑強さが欠けるため、バクテリオセルロース生産菌や菌糸をつくる担子菌など、新たな微生物種の改変を進める動きがある。バクテリオセルロース生産菌は、大腸菌の遺伝子回路を利用できるという優位性がある。担子菌もゲノム編集による遺伝子操作が容易になったため、菌糸を材料化する検討が本格化している。バイオフィルムを形成する微生物細胞の集団をパターンニングする研究も盛んになってきている。これらの方法論は、バイオセンサーや効率的な物質生産に繋がるだけでなく、より制御が難しい動物細胞や植物細胞の集団化・組織化技術への発展が見込まれる。

Hybrid Living Materials は、材料生産工場とも言える生細胞と人工物を融合した新機能材料である。近年進展が著しく、多様な応用例が報告されている (後述)。バイオインフォマティクス技術や分子進化工学の発展、ならびに配列解析の低価格化などにより、今後ますます国際的な開発競争が激化し、ひいては産業構造の変化をももたらす可能性がある。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

• 免疫寛容マテリアル

バイオ材料の医療応用においては、従来、生体内の免疫反応を最小限に抑える「免疫回避」が重要とされてきた。しかし近年では、「免疫寛容」を誘導する新たなバイオ材料が関心を集めている。免疫系では、病原菌などの体外から侵入した異物 (非自己) に反応し、生体を守る働きをする一方で、生体内の自己タンパク質や組織に対しては反応・攻撃は行わない。このような自己への不応答性が「免疫寛容」である。例えば、細胞がアポトーシスを起こすと、通常細胞質側にのみ存在する phosphatidylserine (PS) が細胞外表面へと露呈し、それをマクロファージなどの免疫細胞が認識すると抗炎症反応が誘導される。この PS を側鎖に有する新規高分子材料 (2-methacryloyloxyethyl phosphorylserine: MPS) が日本発のバイオ材料として開発されている。

• ウェアラブル・小型体外デバイス

ウェアラブルデバイスやバイタルサインモニタリングなどIoT技術との連携を可能とする材料・デバイスの開発が急速に進歩している (Internet of Medical Things: IoMT)。COVID-19の拡大も当該技術の進展に追い風となった。血糖値や心機能などの生理的パラメータのモニタリングに応じて、インスリンなどの薬物をポンプなどで投与する高度なDDS技術の研究が盛んになっている。この技術は、光・レーザー・放射線・磁場などの工学的技術と組み合わせることで相乗効果を期待できる。アキシャルックス®とBioBlade®レーザーシステムとの併用による光免疫療法などがその代表例である。また、体外から光照射により細胞機能を制御するオプトジェネティクスも発展してきている。ゲノム編集技術で光応答性タンパク質 (チャンネルロドプシン) を導入した細胞を移植することにより、IoT技術を活用して細胞機能を人為的に制御できるようになりつつある。

また、在宅用・携帯型の人工臓器の開発も勢いを増している。特に、人工透析機 (人工腎臓) は、多くのベンチャー企業が参入し、透析液の使用量削減・再利用による装置の小型化を目指した研究開発が国内外で盛んに行われている。米国では、透析液の浄化に用いるカートリッジや、ポンプやバッテリーを備えたベルト型装置が開発され、ヒトでの臨床試験が実施されている。国内でも、尿毒素吸着ナノファイバーを用いた携帯型血液浄化装置の研究などが行われている。

• メカノバイオロジーとバイオ材料

バイオ材料の力学特性に基づいて細胞機能・運命の操作を可能とする技術が広がりを見せている。再生医療や細胞治療に用いる間葉系幹細胞 (MSC) をシャーレのような様に硬い基材で長期間培養すると、“メカノシグナルの蓄積”という望ましくない系統偏向を招き、未分化性・品質維持が困難であることが知られている。そこで、幾何学的構造が制御された非一様弾性場を有する培養基材などが開発されている。MSCの非定住運動の誘起により、メカノシグナルの蓄積を回避する未分化維持培養法が可能となる。また、細胞外マトリックスや軟・硬組織が弾性的性質に加えて一定の粘性的性質も持つことが見いだされたことから、応力緩和やクリープ特性を有する細胞培養材料も開発されている。さらに、毛羽立ち状ナノ突起を付与したチタン金属表面において、物理刺激による免疫細胞の活性化や炎症性骨吸収の抑制、組織再生の促進が実証された。材料の力学特性やナノ構造の精密設計により、細胞との相互作用を制御する技術の発展が見込まれる。

• 3Dファブリケーション技術の高度化

細胞の3Dプリンティング技術は、細胞を含んだバイオインクを吐出して単一～複数種のビルディングブロックを精密配置することで、複雑な生体組織の再現を可能とする。多様な手法が考案されているものの、プリンティングの解像度が低く (数百マイクロメートル)、構築される構造体における細胞密度が極めて低いという大きな課題があった。しかし最近、光造形式で細胞レベル (10マイクロメートル程度) のバイオプリンティングを可能にする装置が開発された。高分解能バイオプリンティングにより、組織構築技術のさらなる飛躍が期待される。

臓器・組織から細胞成分を除去した脱細胞化マトリックスは、天然の臓器・組織の構造および細胞外マトリックスの組成と局在を保持した理想的な細胞培養基材となる。一方、それを酸や酵素処理で可溶化した溶液状の脱細胞化マトリックスも広く利用されるようになってきている。溶液状のマトリックスはpH操作によるゲル化が可能であり、ゲル、多孔質体、静電紡糸ナノファイバー基材などに成型できる。脱細胞化マトリックスは臓器・組織特異的な形態形成や分化誘導を促進する特長を持つため、基材構造の制御と組み合わせた技術発展が見込まれる。

• がん組織モデル

がん組織は、線維化による物質輸送や拡散、がん組織の力学的性質、がん組織内pHなど、平面培養では再現が困難な3次元特異性を持つ。この3次元特異性は、がん治療を困難にしている原因の一つである。再

生医療材料を活用して、がん組織の3次元特異性を細胞の立体配置や周囲の硬さの制御などを通じて再現し、組織レベルで生生物学的パラメータや創発的パラメータの間の因果的関係性を明らかにする研究が盛んになっている。また、体外で作製したがん組織様構築物は、がんの研究のみならず、がんのパネル診断など、個別化治療の検査技術としての臨床応用も進められている。

• Hybrid Living Materials

人工物と生細胞の利点を兼ね備えた Hybrid Living Materials は、センシング、疾病治療、エレクトロニクス、エネルギー変換、建築材料など、広範な応用可能性が示されている。

- Living センサー：細胞そのものを使った全細胞センサーである。遺伝子改変微生物と生体適合性のあるスキャフォールド材のインテグレーションで構成される。環境汚染物質や病気診断マーカーの検出への応用が報告されている。長期間のモニタリングのためには、ハイドロゲルが使用されることが多い。水や栄養など細胞の生存に必要な分子を提供すると同時に、遺伝子組換え微生物が環境に放出されることを防ぐ役割を果たす。
- Living 治療技術：長期間に渡って薬剤を放出する微生物細胞を内含した治療用材料が開発されている。ハイドロゲルが細胞固定のスキャフォールド材として有力である。また、生体高分子由来のマイクロカプセルやナノポーラス膜は、細胞と外環境との物質交換を可能にし、継続的に栄養を供給できるスキャフォールド材となり得る。細胞には、光や化学物質などの環境刺激に応じて薬剤を分泌するような代謝経路を組み込むことができる。
- Living エレクトロニクス：バイオマーカーを感知して蛍光を発する細胞をハイブリッドした診断用検出器の開発が進んでいる。デバイス内において細胞の発光を光検出器で感知し、外部機器でモニタリングする。また、細胞の挙動は電子デバイスにより遠隔操作が可能である。例えば、ハイドロゲル LED インプラントは、光遺伝学的に反応する細胞の操作に利用できる。
- Living エネルギー変換材料：合成生物学の応用により、太陽光から化学物質への代謝経路を微生物に導入できる。その改変微生物と半導体材料や外部集光デバイスからなる人工光合成システムを組み合わせることで、太陽光から化学エネルギーへの高選択的な変換が可能となる。例えば、ヒドロゲナーゼ遺伝子を導入した大腸菌を光捕集材に担持させた水素生産システム、半導体に固定化した酵母の人工光合成による NADPH (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸) の産生などが報告されている。
- Living 建材：炭酸カルシウムを産生する微生物と融合した自己修復コンクリートが有名である。細胞の長期活性維持のため、マイクロカプセルやハイドロゲルへの包括が検討されている。同時に、生物側の改変による修復期間の短縮化や強靱性の付与も試みられている。また、キノコなどの菌類の菌糸で木材チップを結合したコンポジット材料も研究されている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

米国では、国立衛生研究所 (NIH) の一部門である National Center for Advancing Translational Science (NCATS) が、幹細胞移植研究所 (Stem Cell Translation Laboratory) を設置し、幹細胞技術の標準化や品質評価法の確立と発展を目指した研究を推進している。また、NCATS では“3-D Tissue Bioprinting Program”を実施しており、創薬試験への活用を目的に、疾病関連組織モデルを3次元バイオプリンティングで構築する技術の開発を目指している。さらに、NIH の National Cancer Institute (NCI) においては、“Cancer Tissue Engineering Collaborative: Enabling Biomimetic Tissue-Engineered Technologies for Cancer Research”という研究プログラムが2017年から継続的に実施されており、がん組織固有の病理学的特徴を再現する組織構築技術の研究が進められている。また、NIH の National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) に設置されている Division of Discovery Science & Technology (Bioengineering) では、Biomaterial interfaces に関わる研究支援

が実施されている。

米国国立科学財団 (NSF) では、“Division of Materials Research: Topical Materials Research Programs”の中で“Biomaterials”プログラムが実施され、生体システムと接して使用される生物由来材料、生体模倣材料、合成材料などに関連する基盤的な材料研究が進められている。この中で、バイオ材料と合成生物学の交わりを議論するワークショップも催された。また、ペンシルベニア大学のCenter for Engineering MechanoBiologyは、NSFの“Science and Technology Center program”の支援の下、2022年から“Center for Engineering MechanoBiology 2.0: developing ‘mechanointelligence’”と銘打った新たな研究フェーズを開始した。‘Mechanointelligence’では、細胞における環境の感知、記憶、適応に関わる物理的力の役割を多階層的に理解することで、多細胞生物の環境適応性の向上を主眼としている。

欧州のHorizon Europeでは、“Smart and multifunctional biomaterials for health innovations (RIA)”プログラムにおいて、先進的な治療法や医療機器の実現を目指し、多様な生体反応に対応できる材料成分や表面特性を持った、多機能バイオ材料の開発を推進している。性別、人種、年齢による特異性を考慮しながら、炎症、感染、腐食、生体・免疫適合性などに関連する問題の解決にも寄与するものである。また、“Biomaterials database for Health Applications (CSA)”プログラムでは、医用バイオ材料のデータベース化を図っている。生物学的試験結果の比較分析が登録され、できるだけ多くの材料特性データも含むとされる。データベースにより、将来的には新規医用バイオ材料の生体内・外、前臨床、臨床試験の標準試験プロトコルが策定され、これらに基づく試験プラットフォームが確立できると期待される。さらに、“Engineered Living Materials”プログラムでは、現在萌芽段階にある当該技術で欧州が最先端の立ち位置を獲得することを企図し、需要に応えたLiving Materialsの製造を可能にする新規なテクノロジーやプラットフォームの開発、ならびに研究者・開発者のコミュニティ形成を目指している。これらの目的の達成には、合成生物学、材料工学、制御工学、人工知能、発生生物学、そしてELSIの専門家が集結した研究チームが必要としている。

中国では、国家重点研究開発計画において、「診断機器と生体材料」、「幹細胞研究と臓器修復」、「生体高分子とマイクロバイオーム」、「グリーンバイオ製造」といったテーマの研究が推進されている。また中国科学院は、2017年に合成生物学の拠点として深圳先進科学研究院に合成生物研究所 (iSynBio) を設置している。この中の材料合成生物学センター (Materials Synthetic Biology Center) では、物理科学・生命科学・工学が結びついた新たな学問領域を立ち上げ、生物学の概念と要素を取り入れた持続可能な新規材料を社会的需要や関心に応じて創出するとしている。さらに、天津市に合成生物技術イノベーションセンターを設立し、中国科学院の天津産業バイオテクノロジー研究所の主導のもと、合成生物技術の研究開発に関わるプラットフォームを形成していくとしている。

日本では、日本医療研究開発機構 (AMED) の橋渡し研究戦略的推進プログラムにおいて全国10か所の橋渡し研究支援拠点が整備され、医療法上の臨床研究中核病院 (全国14病院) などと連携して日本発の革新的な医薬品・医療機器などの創出を目指した臨床橋渡し研究が推進されているほか、次世代医療機器連携拠点整備等事業において人材育成が推進されている。これらの事業支援を受けた注目プログラムの一つとして、大阪大学・東京大学・東北大学による「ジャパンバイオデザインプログラム」が挙げられる。また、文部科学省の「国際・産学連携インヴァーシブイノベーション材料創出プロジェクト」において6大学6研究所連携プロジェクト (2021～2027年度) が実施され、医療機器のニーズ探索から事業化戦略までを一貫して実施可能な環境構築が進んでいる。文部科学省の認定した共同利用・共同研究拠点 (拠点ネットワーク) である「生体医歯工学共同研究拠点」や、世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) に採択された金沢大学ナノ生命科学研究所、京都大学物質-細胞統合システム拠点なども、本領域において重要な役割を果たしている。また、政府のマテリアル革新力強化戦略に基づく文部科学省の「データ創出・活用型マテリアル研究開発プロジェクト事業」において、京都大学が代表機関を務める「バイオ・高分子ビッグデータ駆動による完全循環型バイオアダプティブ材料の創出拠点」が採択され2022年7月に本格実施が開始された。

非臨床・臨床研究を含む応用研究・実用化研究は、AMEDの革新的先端研究開発支援事業、再生医療・

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオ・医療応用

遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業、医療分野研究成果展開事業、医療機器等における先進的研究開発・開発体制強化事業、医療機器開発推進研究事業、医工連携イノベーション推進事業などで実施されており、最近の傾向としてAIやIoTといった情報関連キーワードの増加が認められる。より基礎的・探索的なフェーズの研究開発として、日本学術振興会の新学術領域研究「水圏機能材料：環境に調和・応答するマテリアル構築学の創成」(2019～2023年度)、学術変革領域研究(A)「マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学」(2020～2024年度)などが行われている。

(5) 科学技術的課題

革新的な人工生体組織・機能性バイオ材料の設計・構築には、時空間的に変動する複雑な生体と材料との相互作用をより体系的・統合的あるいは多階層的に理解することが必要である。そして、材料に対する生体の応答を予測、制御し、さらには能動的に活用するための技術基盤の構築が求められる。

体内に埋入するバイオ材料に共通する課題は、炎症反応である。体内に埋植された人工材料の劣化で生じる分解産物を、マクロファージが除去することで炎症反応が起こる。また、材料表面にマクロファージが付着し、表面を劣化させる可能性もある。さらに、血中に投与するDDS製剤の血中寿命の向上にもマクロファージの機能抑制が鍵となる。このような炎症に関わるマクロファージなどの細胞の機能制御を目指した材料開発が求められる。

材料の生体適合性を考える上で、力学的な調和性も必要な因子である。特にウェアラブルデバイスやインプラント材料の開発では重要となる。3Dプリント技術の進化に伴うメカニカルメタマテリアルはその代表例となる。メカニカルメタマテリアルとは、微細なユニット構造を周期的に積み上げて自然界にはない物性を実現する人工材料である。例えば、通常のゴム材料を使わずにゴムを作ったり、金属で綿のように軽い材料を作ったりが可能となる。その構造設計には計算科学の駆使が欠かせないため、材料科学との融合が今後の課題となる。

再生医療材料における課題の一つは、細胞培養基材の開発である。脱細胞化マトリックスは、多様な臓器・組織に特異的な形態形成や分化誘導を促すことが報告されている。しかし、脱細胞化マトリックスの組織毎の主だった組成は知られているものの、その有効性の機構は多くの場合ブラックボックスの扱いとなっている。安全かつ有効な脱細胞化マトリックス“模倣”基材の開発、さらに理想的には、生体応答と連動した組織形成過程を再現できるマトリックス基材の開発が望まれる。

もう一つの課題は、体外で構築した再生医療材料と体内の血管とを連結させる技術である。現状、体外で高密度に集合体化した細胞への酸素や栄養の供給や老廃物の除去などの生体機能は、バイオリクターが代替している。体内でこの生体機能を獲得できなければ、構築した人工組織の機能を維持することは困難である。今後、細胞充填率が高まり、生体組織に類似した構造が作られるようになれば、一層この問題の解決は重要となる。

一方、培養肉については、生体内血管との吻合を考慮する必要がなく、また可食成分のみとすることで安全性の確保が容易であるため、実用化へのハードルは低い。また、ミンチ状の培養肉生産はそれほど難しくない。しかし、ステーキ状の大型培養肉の開発においては、酸素や栄養分の拡散が深刻な問題となり、血管網を伴わない組織構築では厚さ0.1～1 mmが細胞の生存限界である。今後、例えば移植用臓器構築技術との融合などの技術展開が必要である。さらに食肉の場合は価格面での制限が強く、安価な生産技術の開発が求められる。

医用バイオ材料・再生医療材料の研究開発では、材料設計などの萌芽フェーズ、生物学的評価などの基礎フェーズ、小動物を用いた評価などの応用フェーズ、疾患モデル動物や大動物を用いた前臨床研究といった開発フェーズがある。新奇材料が応用フェーズや前臨床研究までたどり着くことは少なく、ここには高いハードルがある。既存の治療法との比較も含め、医療現場との連携を深めて、臨床応用を目指した研究を進めていく必要がある。欧米では、基礎研究と臨床を見据えた研究との両輪で進められていることから、開発

フェーズの明確化が重要であろう。

Living Materialsに利用される生物は、現状では、大腸菌や枯草菌、酵母などのモデル生物に限られている。今後、多様な機能性材料を開発していくためには、モデル微生物以外の利用が有用となる。モデル微生物にはない有用な特徴、例えば、代謝経路、環境耐性（極限性）、バイオフィルムやマトリックス形成能力、バイオミネラリゼーションへの適用性、特殊な二次代謝産物生産能力をもつ微生物などが対象となる。各微生物の遺伝子編集ツールの構築や代謝解析などを進め、プラットフォームを構築していく必要がある。所望の能力を持つ野生株を効率的にスクリーニングする技術開発も重要である。特に、開放系での遺伝子改変微生物の利用リスクを考えると、野生株または自然変異誘発株の利用が未だ有用である。同時に、遺伝子改変微生物の漏洩を防ぐリスク管理技術や封じ込め技術の確立も求められる。

生体分子を組み込んだハイブリッド材料の研究は、日本でも盛んになりつつあるが、細胞そのものを材料に組み込もうという視点は、日本ではまだほとんどない。Hybrid Living Materialsは、従来とは全く異なる材料であり、複数の全く異なる分子やその集合体、さらには細胞や組織すら組み込んだシステム化材料である。次世代材料の開発は確実にその方向に向かっている。今後、そのようなシステム化材料の構築を目指して、分野の境目を越えた統合的研究の推進が求められる。

(6) その他の課題

人工生体組織・機能性材料の基盤となる学術は、工学、理学、生物学、医学、歯学、薬学など広範囲に及び、これらの密接な連携が不可欠である。わが国でも各大学や自治体単位においてその実現のための仕組みが作られているものの、実際の研究開発で異分野連携が十分に機能している場合は未だ多くない。異分野連携の研究のすそ野を拓げるため、学生や若手研究者の育成や、日常的な交流の場の醸成も含めた取り組みが求められる。

さらに、医療応用のバイオ材料が実用化されるまでには、材料の設計・合成からはじまり、物理化学的評価、細胞などを用いた*in vitro*評価、動物を用いた*in vivo*評価、知財権の確保、さらにはヒトを対象とした臨床研究、そして規制当局（日本では医薬品医療機器総合機構（PMDA））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・多額の資金が必要となる。ゆえに、本領域を担う研究者・技術者には、医療倫理やレギュラトリーサイエンス、知財戦略、医療経済学、統計学などの、多くの関連知識の習得が求められる。また、実用化までの過程には、臨床研究プロトコルの策定や安全性試験、国際標準化活動など、重要でありながら直ぐには論文成果につながらない課題や、長期的に取り組むべき課題が存在する。一方、わが国のアカデミア共通の課題として、不十分な研究時間・研究支援体制、博士人材のキャリアパスの不透明さ、人材の不足（博士進学率の低下）などが指摘されている。国内企業においても、博士人材を十分に活用できておらず、治験の実施や承認申請を担う人材や経験・ノウハウが十分とは言い難い。若手の処遇改善を含めた研究開発環境の強化とともに、臨床橋渡しの各ステージを担う産学官の科学技術人材を長期的視点の下で戦略的に育成していくことが求められる。

法規制について、わが国では、特に細胞治療・遺伝子治療などの再生医療等製品の実用化が進むように整備されている。一方、バイオ材料を用いた医療機器や再生医療技術は、再生医療等製品とは異なり、実用化には従来の手続きを要する。例えば、細胞増殖因子を遺伝子として利用すれば再生医療等製品だが、そのタンパク質とDDSを組み合わせた場合、医療機器あるいは医薬品として取り扱われる。医用バイオ材料の実装を進めていくための課題の一つである。

2019年冬に始まったCOVID-19の拡大により、ワクチンや治療薬、一部の医療機器の国内供給に遅れや逼迫が生じた。国家安全保障に直結するこれらの重要品目を迅速に開発・市場導入し、国内で製造・安定供給するための、国内企業を中心とする体制強化の重要性が認識された。一方で、最近の国際情勢の複雑化・緊張化により、「研究インテグリティ」の重要性が高まっている。本領域でも、他の科学技術分野と同様に、開発技術の意図しない用途への転用可能性を排除することは困難である。科学技術の両義性を意識しつつ、

研究活動のオープン化や国際化と、秘密保持や技術流出保護との両立などを適切にマネジメントしていくことが求められる。

(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	○	→	生体適合性ポリマー、スマートポリマーなど、多様な素材によるバイオ材料基盤技術を持ち、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。しかし近年、主要誌の発表論文数や編集委員構成などにおいて、以前より存在感が弱まっている。博士課程の学生や30代前半の若手研究者の人材不足や、COVID-19パンデミックを背景に、国際連携や実用化に向けた研究が停滞している。
	応用研究・開発	○	→	高い技術力と大きな医療機器市場規模、ブランド力を背景に、世界トップシェアを誇る医療機器や素材がある一方、大手企業を含む一部の成熟分野で活動鈍化が認められる。国内の承認審査体制は強化・迅速化されてきたものの、新興分野への参入を促すだけの投資価値や開発リソース、国内治験環境は十分とは言えず、ベンチャー企業数も投資規模も欧米に比して少ない。ただし近年、臨床橋渡し・実用化支援のための拠点整備や助成事業が進められたため、今後、研究開発の加速が期待される。
米国	基礎研究	◎	→	先端バイオテクノロジー・計測技術やAI、MIなどを駆使した材料研究、再生医療研究などで世界を先導し、高引用論文数などの指標では世界トップレベルを維持している。豊富な人材、充実した研究環境、官民からの潤沢な研究資金、手厚い研究支援体制（URAとラボマネージャーが有効に機能）に加えて、活発な異分野融合や高い人材流動性により、イノベーションエコシステムが上手く機能している。
	応用研究・開発	◎	↗	世界最大の医療機器市場規模を持ち、産学連携による臨床橋渡し・実用化研究が活発かつスピーディに進められている。アントレプレナーシップ教育・スタートアップ支援がかねてから充実しており、学生・若手研究者を含め起業意欲が高い。バイオベンチャーが数多く台頭し、その成果を大手製薬・医療機器メーカーが社会実装する流れが一般化し、好循環を生んでいる。
欧州	基礎研究	○	→	国・地域による違いはあるものの、教育・研究に専念できる環境、専門技術者による研究支援体制の充実などにより、効率よく研究が行われ、安定した研究成果・存在感を維持している。地の利を生かした国際連携による協力体制が整い、共同研究が盛んに行われている。Horizon Europeでは、医用バイオ材料の多機能化やEngineered Living Materialsの先駆を企図したプログラムが推進されている。
	応用研究・開発	○	→	医工連携、産学連携が概ね良好に機能している。薬事規制ハードルならびに治験・薬事・品質管理に係るコストが日本に比して格段に低いため、新材料の製品展開スピードに強みを持つ。技術移転機関（TLO）の整備が進んでおり、ドイツやイギリス、フランスなどを中心に、スタートアップ投資も活発化している。Horizon Europeのプログラムのもと、医用バイオ材料のデータベース構築が進められており、これに基づいて標準化プロトコルの策定や試験プラットフォームの確立が行われる可能性がある。
中国	基礎研究	◎	↗	国策による人材の育成・獲得戦略、大規模な資金投入、研究環境・施設の充実化などが実を結び、世界トップレベルの研究が進められている。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、国際的な存在感の向上が顕著である。バイオテクノロジーや合成生物学の研究開発に注力がされており、その材料分野への利用を目指す研究センターも世界に先駆けて設立されている。
	応用研究・開発	◎	↗	極めて大きな国内市場、政府・地方自治体による多層的な政策・財政支援を背景に、実用化研究・応用研究がスピード感をもって進められている。特に、高性能医療機器は、製造強国を目指す政策である中国製造2025の中で重点領域に挙げられたことから、国内製造に向けた開発が行われている。異業種からの参入、新興分野への挑戦意欲も高く、スタートアップ投資も活発である。

韓国	基礎研究	○	↗	KAIST、ソウル大学、漢陽大学、延世大学、POSTECHなどの研究機関を中心に、高分子やセラミック関連の医用バイオ材料や再生医療材料に関して多くの成果がある。科学技術予算の増額などを背景に、トップジャーナルを含めた論文数の増加傾向が続いている。また、2022年にはTERMIS-AP、2024年にはWorld Biomaterials Congressの開催国となることが決定しており、国際的な存在感も高まっている。
	応用研究・開発	○	→	基礎研究レベルの向上、国内の医療機器市場と製造業の堅調な成長、積極的な政策・財政支援などを背景に、産学連携による応用研究・開発が、活発かつスピード感を持って推進されている。特に、化粧品・再生医療製品（美容整形を含む）の開発が活発である。研究データや製品に対する信頼性・製品ブランド力は高まっており、医療機器の世界シェアは今後さらに伸びる可能性がある。

(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

- ・ 生体関連ナノ・分子システム（ナノテク・材料分野 2.2.2）
- ・ 分子技術（ナノテク・材料分野 2.5.1）
- ・ 微生物ものづくり（ライフ・臨床医学分野 2.2.1）

参考・引用文献

- 1) Daiki Murakami et al., “Hydration mechanism in blood-compatible polymers undergoing phase separation,” *Langmuir* 38, no.3 (2022) : 1090-1098., <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c02672>.
- 2) 塙隆夫「医療と金属材料」『まてりあ』59 巻 5 号 (2020) : 252-259., <https://doi.org/10.2320/materia.59.252>.
- 3) Taufiek Konrad Rajab, Thomas J. O’Malley and Vakhtang Tchantchaleishvili, “Decellularized scaffolds for tissue engineering: Current status and future perspective,” *Artificial Organs* 44, no. 10 (2020) : 1031-1043., <https://doi.org/10.1111/aor.13701>.
- 4) Fan Liu and Xiaohong Wang, “Synthetic Polymers for Organ 3D Printing,” *Polymers (Basel)* 12, no. 8 (2020) : 1765., <https://doi.org/10.3390/polym12081765>.
- 5) Islam M. Adel, Mohamed F. ElMeligy and Nermeen A. Elkasabgy, “Conventional and Recent Trends of Scaffolds Fabrication: A Superior Mode for Tissue Engineering,” *Pharmaceutics* 14, no. 2 (2022) : 306., <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020306>.
- 6) Claire Bomkamp, et al., “Scaffolding Biomaterials for 3D Cultivated Meat: Prospects and Challenges,” *Advanced Science* 9, no. 3 (2022) : 2102908., <https://doi.org/10.1002/adv.202102908>.
- 7) Tzu-Chieh Tang, et al. “Materials design by synthetic biology,” *Nature Reviews Materials* 6 (2021) : 332-350., <https://doi.org/10.1038/s41578-020-00265-w>.

- 8) Peter Q. Nguyen, et al., “Engineered Living Materials: Prospects and Challenges for Using Biological Systems to Direct the Assembly of Smart Materials,” *Advanced Materials* 30, no. 19 (2018) : 1704847., <https://doi.org/10.1002/adma.201704847>.
- 9) Yasuhiro Nakagawa, et al., “Microglial Immunoregulation by Apoptotic Cellular Membrane Mimetic Polymeric Particles,” *ACS Macro Letter* 11, no. 2 (2022) : 270-275., <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.1c00643>.
- 10) Valentina Trovato, et al., “A Review of Stimuli-Responsive Smart Materials for Wearable Technology in Healthcare: Retrospective, Perspective, and Prospective,” *Molecules* 27, no. 17 (2022) : 5709., <https://doi.org/10.3390/molecules27175709>.
- 11) Masahiro Yamada, et al., “Titanium Nanosurface with a Biomimetic Physical Microenvironment to Induce Endogenous Regeneration of the Periodontium,” *ACS Applied Materials & Interfaces* 14, no. 24 (2022) : 27703-27719., <https://doi.org/10.1021/acsaami.2c06679>.
- 12) Dabin Song, et al., “Progress of 3D Bioprinting in Organ Manufacturing,” *Polymers (Basel)* 13, no. 18 (2021) : 3178., <https://doi.org/10.3390/polym13183178>.
- 13) Sheng-Lei Song, et al., “Complex in vitro 3D models of digestive system tumors to advance precision medicine and drug testing: Progress, challenges, and trends,” *Pharmacology and Therapeutics* 239 (2022) : 108276., <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108276>.
- 14) Zhiwen Luo, et al., “Engineering Bioactive M2 Macrophage-Polarized, Anti-inflammatory, miRNA-Based Liposomes for Functional Muscle Repair: From Exosomal Mechanisms to Biomaterials,” *Small* 18, no. 34 (2022) : e2201957., <https://doi.org/10.1002/sml.202201957>.
- 15) Sivasubramanian Ramani, et al., “Technical requirements for cultured meat production: a review,” *Journal Animal Science and Technology* 63, no. 4 (2021) : 681-692., <https://doi.org/10.5187/jast.2021.e45>.
- 16) Lu Chen, et al., “Large-scale cultured meat production: Trends, challenges and promising biomanufacturing technologies,” *Biomaterials* 280 (2022) : 121274., <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121274>.
- 17) Kai Zhang, et al., “Translation of biomaterials from bench to clinic,” *Bioactive Materials* 18 (2022) : 337-338., <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.02.005>.
- 18) Kai Zhang, et al., “Evidence-based biomaterials research,” *Bioactive Materials* 15 (2022) : 495-503., <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.04.014>.
- 19) Jianxin Tian, et al., “Regulatory perspectives of combination products,” *Bioactive Materials* 10 (2021) : 492-503., <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.09.002>.