

## 2.2.2 生体関連ナノ・分子システム

### (1) 研究開発領域の定義

生体に応用される機能性ナノ粒子の創出や、多様な人工分子をシステムとして統合する方法論の確立を目指す研究開発領域である。そして、これらナノ・分子システムを利用した生命現象の解明および新たな医療・農芸技術の確立も目標となる。医療応用では、mRNA内包ナノ粒子に代表されるナノ医薬、高精度医療に資するセンサやプローブ（造影剤）、診断と治療を一体的に行う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。農芸応用では、ナノ農薬・ナノ肥料の開発が検討されている。また分子ロボティクス分野では、多様な分子デバイス群を人工細胞（リポソーム）内に統合する技術の発展、ならびにそれらの医療などへの応用開拓が期待される。

### (2) キーワード

ナノ医薬、薬物送達システム（ドラッグデリバリーシステム、DDS）、脂質ナノ粒子、mRNA医薬、セラノスティクス、高分子造影剤、コンパニオン診断、DNAナノテクノロジー、DNAコンピュータ、分子ロボティクス、人工細胞工学

### (3) 研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

人工的に微小なシステムを構築し、生体環境での挙動や作用を制御しようとするテクノロジーは、精緻な分子・システムの設計技術、さらにはシステム-生体間相互作用の高度な理解に基づくものである。これは、生命機能の再現や拡張的機能の創出を可能にし、また生体機能の制御によって革新的な医療技術の確立に貢献する。

ナノ医療の分野では、医薬や診断薬を生体内の標的となる臓器・組織・細胞に選択的に移行させる薬物送達システム（DDS）が、医療にイノベーションをもたらす技術として研究されている。COVID-19の流行によるmRNAワクチンの世界的普及も、当該分野の研究開発を活発化させている。また、DDSを患者個々の疾患状態に対応させ、精度を向上させるため、治療と診断評価を一体化したセラノスティクスの技術が求められている。病巣の可視化と治療効果の予測を同時に行う機能性ナノ粒子などの開発が進められている。さらに、ナノ医薬技術の植物・微生物への展開も期待される。

分子ロボティクス分野では、DNA、RNA、ペプチドなどの高分子の形状や機能を人工的に設計することで、動的な機構を備えたナノ構造体や分子コンピュータといった機能性分子デバイスの創出が行われている。さらに、様々な分子デバイス群を統合し、拡張性の高い自律システム（分子ロボット、人工細胞）を構築する方法論の研究も進んでいる。このような技術は、生体機能の再構成のみならず、人工システムの自己修復や自己改変（進化）をも可能にすることで、人工物の在り方を革新し得る。そして、DDSなどの医療応用をはじめ、食料、情報、エネルギーなど多様な分野への波及効果が期待されるものである。

#### [研究開発の動向]

ナノ医薬の研究開発は、1970年代以降、「生体適合性」、「生体模倣材料」、「人工ウイルス」などをキーワードに、無機材料から有機材料までを様々に用いて展開されてきた。そして、薬効に必要な時間に必要な部位で作用させるための薬物送達システム（DDS）の技術が、特にがん治療を目的に研究されている。ナノ医薬研究における一つの方向性は、システムサイズの小型化である。1986年に、固形がん組織は毛細血管・リンパ系が未発達であるため10～100 nm径の微粒子が集積し易いとするEnhanced Retention and Permeability (EPR) 効果が発見された。それから1990年以降、ナノ粒子のサイズを利用して固形がんを狙い打つ「受動的ターゲティング」の研究に注力がされてきた。加えて、ナノ粒子の表層にがん細胞表面マー

カーなどに結合するリガンド分子を導入し、ナノ粒子を積極的に標的細胞に送り届ける「能動的ターゲティング」の研究も行われるようになった。もう一つの研究の方向性は、2000年以降研究が盛んになった、精密分子設計および生体模倣に基づくナノ医薬の高機能化である。特定の生体環境（細胞質の還元性、がん局所環境の弱酸性pH、後期エンドソーム/リソソームの酸性pHなど）や外部刺激（熱、光、磁場など）への応答性を搭載させることで、薬剤放出あるいは薬効のON/OFF制御などが実現し得る。

平行して、新たな医薬用要素分子の登場も当該分野に大きな潮流を生み出してきた。その代表的例として、RNA干渉を引き起こすsmall interfering RNA（1998年報告、2006年ノーベル生理・医学賞）やCRISPR-Cas（2012年報告、2020年ノーベル化学賞）がある。これらの要素分子を包含したナノ医薬が盛んに報告されるようになってきている。

また、現在の新たな潮流として、EPR効果が不十分な固形がんへの送達の方法論の探求がある。ナノ粒子のサイズをより小さな10～30 nm径へと精密調整（ダウンサイジング）することで、腫瘍血管壁や（がん細胞群を取り囲む）繊維組織の間隙を潜り抜けて腫瘍組織に到達できる可能性が報告された。また、腫瘍組織の毛細血管内皮細胞に発現するマーカー分子に結合するリガンド分子をナノ粒子表面に導入することで、血管内皮細胞の「内部」を通過（トランスサイトーシス）して腫瘍組織へと移行する方法論が研究されている。さらに、血管壁（あるいは線維組織）の間隙を拡張する物質や超音波などの外部刺激でEPR効果を増強する試みもある。上述の精密なサイズ調整は、固形がんのみならず、筋組織や肺組織における局所投与後の滞留性延長や細胞選択性の付与にも効果を持つ。またリガンド分子によるトランスサイトーシスは、血液-脳関門の突破にも利用される。

ナノ粒子の腫瘍内への送達性は、腫瘍の微小環境など個体差・多様性によって大きく異なり得る。そこで、予め病巣の微小環境を可視化・評価し、治療効果を予想しながら治療を進める「セラノスティクス」の概念に基づく研究開発が急拡大している。治療薬と似た構造と生体内動態を持ち、かつ診断用の造影剤を搭載したナノ医薬は「コンパニオン診断造影剤」あるいは「コンパニオン診断プローブ」と呼ばれ、セラノスティクス研究における核心技術となっている。

また、生体由来成分と人工材料をハイブリッドしたナノ粒子も研究されている。細胞や細胞外小胞の表面を機能性分子で修飾することで、生体由来膜成分の固有の特徴を維持しつつ、新たな機能を付与する方法論である。これとは逆に、特定の細胞の膜成分を利用した生体膜被覆ナノ粒子も研究されている。人工的には作り出すことが困難な生体適合性あるいは機能性表面を簡便に構築できるという特長を有する。

さらに医薬用要素分子に着目すると、COVID-19パンデミックで世界的な注目を集めたmRNAワクチンもナノ医薬の研究開発に新たな潮流を生み出している。mRNAおよびそのナノ医薬の有効性および安全性が世界的規模で検証され、一定のコンセンサスに至ったと考えられる。これが契機となり、ワクチンだけでなく、今後がん等の多疾患への臨床応用が急激に加速すると考えられ、企業・アカデミアの両方で応用研究開発が著しく活発化している。また、各種ナノ医薬のデータベース化を進める動きがあり、技術の共有によっても加速度的な研究進展が期待される。

医療応用以外に、細菌や植物細胞に作用するナノ医薬の開発も注目を集めつつある。哺乳類細胞での方法論がそのまま転用できる可能性が高い一方で、細胞壁の存在から新たなナノ医薬の設計が求められる可能性もある。ナノ医薬がどのようなメカニズムで細菌・植物細胞内に移行するのかについては未解明の部分も多く、今後の大きな技術革新が期待される。

分子ロボティクス分野において、最初にプログラム分子材料として注目されたのはDNAである。1980年代以降、DNA二重らせん構造を線素として構成した様々な立体的ナノ構造体の合成およびその手法の提案が精力的に続いている。2006年に発表された「DNAオリガミ」は、長鎖DNAを多数の短鎖DNAで折り込むことでほぼ任意の形状を構築できる手法である。また、設計ソフトウェアやシミュレーションソフトウェアの多くがオープン化されたことで、研究者人口が急増した。現在、DNAオリガミの精密化、大規模化の研究が盛

んに行われている。続いてRNAをプログラム分子材料とした構造体も開発されてきた。RNAの構造予測はDNAほど簡単ではないが、DNAオリガミと同様の発想に基づいたRNAオリガミが提案されている。同じくペプチド合成の技術も進展しており、こうした合成分子を複数組み合わせた構造体の開発も行われている。さらに非天然の構造を持つ人工分子を組み込むことで、天然にはない様々な機能性を付与した構造体を作る技術もある。

DNAを用いた計算（コンピューティング）は1992年に初めて提案され、現在様々な方式のDNA論理回路が研究されている。ANDやORなどの論理素子の入出力信号として、特定の配列を持つDNA分子の濃度が一定以上か否かを考えることが一般的である。また論理素子間の配線は、多数の直行する（互いに二重らせん構造を作らない）DNAの塩基配列の組み合わせを用いることで、溶液内の反応系として実装される。主に、DNAのハイブリダイゼーション反応だけを使う酵素フリーの方式と、DNAポリメラーゼなどの酵素を使う酵素ドリブンの方式がある。

分子ロボットとは、センサ（感覚）、プロセッサ（知能）、アクチュエータ（効果器）の働きをもつ分子群を、一つのシステムの境界内にインテグレートしたものである。プロセッサ部分に上述のDNAコンピュータを用いる場合、センサとしてはアプタマーや光応答性のDNAやRNA分子などが考えられ、アクチュエータとしては微小管、キネシン、アクチン、ミオシン等各種の生体分子モータなどが考えられる。アクチュエータ部分を欠いた純情報処理システムとして、DNAコンピュータの局在化あるいは場所依存的な計算システムの研究が行われている。また、アクチュエータも備えたよりロボティックなシステムとして、一つの巨大分子上に情報処理機能と移動や把持などの機能をもつ分子を組み合わせる研究がされている。例えば、DNAオリガミ上の足場ルートを移動する歩行ロボットや、歩行ロボットが一定の手順でナノ粒子を組み立てるものなどがある。

より複雑な分子ロボットを構成する方法として、生物の細胞のように、コンパートメントで溶液空間を区切る方法が検討されている。細胞内の溶液空間ごとに異なる分子コンピュータや分子デバイスを実装できるため、高い拡張性が期待できる。コンパートメントにはGUV（Giant Unilamellar Vesicle）と呼ばれるリン脂質2重膜が一般に使われる。ミクロンサイズのGUVに様々なデバイスをインテグレートする研究が行われ、単細胞型の分子ロボットの開発から、現在ではこれを多細胞化する研究開発がされている。

併せて、分子ロボットの応用先の開拓も進んでいる。医療のDDSへの応用のため、一定の分子刺激をトリガーとして薬剤徐放するDNAカプセルやリポソームが提案されている。さらに人工細胞型の分子ロボットの枠組みを利用できれば、生体中のmRNA、miRNAなどの複数分子種を分子コンピュータの入力として計算を行い、その出力として核酸医薬を含む適切な薬剤を適切なタイミングと濃度で放出する、インテリジェントなDDSの開発が可能となる。その他、生体内治療や人工臓器、脳型情報処理システムへの応用が期待される（後述）。

#### (4) 注目動向

##### [新展開・技術トピックス]

###### • mRNA医薬とナノ医薬

COVID-19 mRNAワクチンの成功を受け、mRNAとナノ医薬のデザインに関する研究開発が国際的に活性化している。mRNAについては、化学構造や立体構造などを制御することで、より安全（低免疫原性など）かつ高効率にタンパク質へと翻訳されるための分子設計が検討されている。mRNAの純度を効率的に高める技術も重要である。また、より安定性の高いDNAを利用したDNAワクチンの開発も注目される。DNA分子を細胞核まで輸送しなければならない技術的な困難さがあるが、DDS技術の発展による実用化・産業化の期待は高い。さらに、がん免疫療法やCRISPR-Casによるゲノム編集治療など、mRNAをワクチン以外の医療応用へと展開する研究も活性化している。同時に、脂質ナノ粒子の安全性と標的指向性を改善する研究も注力されている。脂質ナノ粒子を構成する分子の見直し（新たなイオン化脂質分子や生分解性脂質のライブラリ構築等）に加えて、脂質ナノ粒子のサイズ・表面電位と機能（臓器分布とmRNAデリバリー効率）相関を探

索する研究などが多数報告されている。

#### • 新たな生体適合性材料と生体認識材料

現在、ナノ医薬領域で最も多用されている生体適合性高分子材料はポリエチレングリコール (PEG) である。PEGは優れた生体適合性を有するが、非分解性で生体に蓄積する可能性や抗PEG抗体が産生される課題が指摘されている。そこでPEGを代替するため、短鎖PEGを生分解性の化学結合で連結する系、生分解性のポリアミノ酸や多糖類を骨格として利用する系などが検討されている。また、これまでのリガンド分子+PEGで行ってきた受動的ターゲティングを、1つの分子で行う材料設計が注目されている。例えば、がん細胞などで過剰発現するタンパク質CD44に高い親和性を有するヒアルロン酸の利用などがある。

さらに「薬+DDS」を1分子で担う系、あるいは抗体のように機能する人工分子を設計する研究も注目されつつある。単体では生理活性を発揮しない分子ユニットを、高分子化あるいは複数分子連結することにより、多点結合やシナジー効果を介して新たな高分子医薬として機能させる方法論である。

#### • センサー造影剤 (プローブ) と量子技術

MRIの信号を特定の生体内環境に応じてON/OFF制御できる、センサー型造影剤 (プローブ) の開発が活発である。低分子錯体や無機ナノ粒子、高分子ナノミセル、リポソーム、合金などを用いて、生体内の酵素活性、イオン濃度、pH、温度、神経脱分極などに応答してMRI信号を変化させるセンサー型造影剤 (プローブ) が様々報告されており、今後の実用化も期待される。

ナノダイヤモンドやナノ炭化ケイ素の格子欠損を水素で置換することで、その量子性を利用した蛍光センサーとする技術が多数報告されている。また、MRIの信号強度を数万倍まで引き上げる「超偏極」という技術は、これまで極低温で低分子プローブを用いるアプローチが研究され、現在臨床応用に入っている。一方で近年、ナノダイヤモンド等を使って室温でMRI信号を励起する技術が欧米を中心に研究されており、今後、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る。

#### • 安全性の高い代替造影剤とコンパニオン診断造影剤

現在MRI用の造影剤には、ガドリニウムという毒性の高いレアメタルが使用されている。錯体構造によりイオン化を回避することで安全性を確保しているものの、腎障害患者や妊婦には投与が禁止されており、さらに環境中への排出の懸念もある。そこで、錯体技術の高度化に加え、高分子やナノ粒子と結合することで、十分な性能を持ちつつ人体にも環境にも安全な代替造影剤の開発が進められている。

ナノ医薬の動態や集積を事前に予測するため、治療薬とほぼ同じ組成とサイズを持ち、MRI、核医学、蛍光、超音波などの生体イメージングで検出可能な造影剤・プローブを搭載した薬剤が開発されている。これをコンパニオン診断造影剤 (プローブ) と呼ぶ。ポリマーミセル、酸化鉄微粒子、ポリ乳酸グリコール酸、脂質ナノ粒子など、臨床応用可能な素材を中心に開発が進められており、ナノ粒子を応用した治療薬と組合せた利用が期待される。

#### • 細菌や植物細胞に対するナノ医薬

細菌や植物細胞に対する薬物・遺伝物質導入法が注目を集めつつある。近年、多剤耐性菌の出現が大きな問題となっていること、腸内細菌叢が宿主の健康状態に大きな影響を与えること、SDGsの観点で植物由来材料が改めて注目されていることなどが背景としてある。これまでヒト疾患 (哺乳類細胞) を対象に開発されてきたナノ医薬技術が、細菌や植物細胞に対しても応用できる可能性がある。併せて、植物細胞へ展開する場合は大量に必要となり得るため、簡便かつ安価に調製可能な材料開発が求められる。

### • 分解/修復するナノ構造

細胞内の様々なオルガネラでは、構成分子の生成と分解が同時に起こっており、このバランスにより機能や形態が維持されている。従来の人工ナノ構造は化学合成された構成分子が一度集合するだけであり、構成分子の置き替わりは考えられていない。そこで近年では、ナノ構造の組み立て後も定常的に構成要素を交換する方法が検討されている。たとえば、血清中での DNA ナノチューブの酵素分解に関する研究では、予め血清中に修復用 DNA タイルを入れておくことで、分解酵素で破壊された箇所に修復用タイルが入り込み自動的に修復されることが示されている。

### • 動作機構を持つナノ構造

DDS などへの応用が期待される容器状のナノ構造のフタ開閉機構の研究が進んでいる。特定の DNA 分子や pH や光、あるいは細胞表面の標的分子の認識と連動させることにより、容器の内包物を放出・露出する様々な DNA オリガミ構造体が開発されている。また、DNA オリガミによって可動部をもつ形状（機械要素）を作る研究も盛んで、軸受け、スライダー、蝶番などをはじめ、これらを複数組み合わせた協調動作も研究されている。こうしたナノ構造を駆動する方法に、鎖置換反応、DNAzyme（DNA 酵素）による鎖切断、DNA 三重鎖/四重鎖（グアニン四重鎖、i-モチーフ）形成、アプタマーによる分子認識などがある。

### [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）の一部門である国立がん研究所（NCI）が、ナノテクノロジー特性評価研究所（Nanotechnology Characterization Laboratory: NCL）を設置し、がん治療または診断を目的としたナノ粒子の前臨床効果および毒性試験を実施している。同じく NCI の Alliance for Nanotechnology in Cancer では、ナノテクノロジーを活用してがんの早期診断や治療を行う技術の開発を分野横断的研究コミュニティの形成を通して推進している。NCI のファンディングとしては、“Innovative Research in Cancer Nanotechnology (IRCIN)” という腫瘍性疾患の理解、診断、治療におけるナノテクノロジーの利用の促進を掲げた研究プロジェクトがある。加えて、“Toward Translation of Nanotechnology Cancer Interventions (TTNCI)” というプロジェクトで、ナノ粒子製剤やナノデバイスなどナノテクノロジーに基づくがん治療法の実用化に向けた取り組みが加速している。また、NIH の National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) もナノ医療研究の拠点となっている。また、米国国立科学財団 (NSF) の支援の下、“Molecular Programming Project” の後継として、2013 年から “Molecular Programming Architectures, Abstractions, Algorithms, and Applications” が実施された。その後も分子プログラミングの大規模化および精密化の研究が精力的に進められている。

欧州では、2005 年に European Technology Platform Nanomedicine (ETPN) が産業界主導で欧州委員会とともに設立され、ヘルスケア分野におけるナノテクノロジーの応用に取り組むためのイニシアティブとして活動している。現在、25 カ国から 125 名以上の会員が参加しており、学術、中小企業、産業界、公的機関、国家プラットフォーム、欧州委員会の代表者など、ナノ医療のあらゆる関係者を網羅している。再生医療とバイオマテリアル、ナノ治療薬（ドラッグデリバリーを含む）、医療機器（ナノ診断とイメージングを含む）などを対象としている。また欧州連合の Horizon 2020 の支援のもと、ナノ医薬や、ナノテクノロジーによる治療・セラノスティクスの技術、また DNA ナノテクノロジーや分子ロボット、人工細胞に関する研究プログラムが数十万～数百万ユーロ規模で多数実施されている。

日本では、日本医療研究開発機構（AMED）における創薬基盤推進研究事業、次世代がん医療加速化研究事業、先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業などでナノ医薬や治療薬の動態イメージングに関する研究開発が行われている。プロジェクトの中では、研究者間の技術共有や、シーズ開発から実用化までを支援する体制が組まれている。また「ワクチン開発・生産体制強化戦略」に基づく AMED のワクチン・新規モダリティ研究開発事業などでは、新たなワクチン開発に向け、シーズ探索と免疫応答評価、アジュバントやキャリアの

開発、評価・解析技術、レギュレーション等の多方面への研究開発が進められている。この中で、脂質ナノ粒子を含む多様なナノ医薬技術について、各種条件に基づく（比較可能な）公開用データベースの構築が試みられている。

国内におけるナノ医療の研究開発拠点に関して、川崎市産業新興財団ナノ医療イノベーションセンター（iCONM）では、ナノ医療の研究と実用化に関して、産学連携の形成に成功し、世界的にも顕著な成果を上げている。また量子科学研究開発機構（QST）では、2019年に量子生命科学領域が発足し、2021年には量子生命科学研究所が設立された。MRIによるナノ粒子・高分子を用いたセンサー造影剤やセラノスティクスに関する取り組みを推進している。京都大学の量子ナノ医療研究センターでは、量子ビームとナノ材料の研究により、新たなナノ医療技術の開拓が目指されている。

日本学術振興会の新学術領域研究「分子ロボティクス」（2012～2016年度）は、世界で初めての分子ロボティクスに関する研究プロジェクトであった。その基本理念を継承し、学術変革領域研究（A）「分子サイバネティクス」（2020～2024年度）では、より大規模な分子システム構築の方法論に臨んでいる。センサ、プロセッサ、アクチュエータといった機能毎にリポソームで括った人工細胞を作り、それらをマイクロ流体デバイス中に配列させる。このような人工多細胞の集積により、学習機能を持つシステム（ケミカルAI）の実現を目指している。

## （5）科学技術的課題

ナノ医薬技術は、マウスなどのモデル動物を用いた実験系では優れた有効性が実証されている。一方、ヒト患者への実用化に向けては、がん治療を筆頭に苦戦を強いられている。これは、ヒト患者とモデル動物の間で病態が大きく異なることに由来する。当初のナノ医薬研究では、モデル動物の重要性が認識されていなかった、あるいは効果が出やすいモデル動物が積極的に使われていた。今後のナノ医薬研究では、標的疾患を十分に見据えたモデル動物（あるいは評価系）の選択、ならびにモデル動物での実験結果を高い確度で外挿できる治療方針の設定が求められる。またナノ医薬設計においては、先行のナノ医薬が臨床試験で上手く行かなかった主要因である組織浸透性の問題（ナノ医薬の組織浸透性が低いこと）をいかに克服するかが課題となる。

がん免疫療法や遺伝病治療を中心に、ワクチン以外へのmRNA医薬応用が期待されている。ワクチンで用いられている既存の脂質ナノ粒子は、アジュバントに近い免疫活性化機能を有することが指摘されている。これは、ウイルス感染予防ワクチンに対しては非常に有用と考えられるが、それ以外の治療応用に向けては副作用として作用する可能性が懸念される。従って、免疫系を刺激しないmRNA搭載ナノ医薬の開発が今後の課題である。

分子ロボティクス研究における課題の一つは、多様な要素をシステムとしてインテグレートする技術の向上である。そのためには、部品となる各要素の規格化（同一の溶液空間中で多様な分子が不測の相互作用が起こさないようにするため、直交性が保証されたDNA配列のセットの用意や、溶液条件の統一などが必要）や、モジュール化、ネットワーク化が求められる。先述の学術変革領域研究「分子サイバネティクス」では、細胞単位のモジュール化のコンセプトを用いており、まずは細胞間の分子通信・力伝達の方法論の確立が目指される。その上で、多様な細胞モジュールのライブラリの整理が目標となる。

分子ロボティクス研究では応用先の開拓も重要である。先述のDDSへの応用は多数報告されている。さらに、RNAコンピューティングによるiPS細胞の分化制御技術をベースにして、多細胞型分子ロボットと生体組織のハイブリッドによる生体内治療や人工臓器としての応用が考えられる。また、分子を入力とする脳型の情報処理システムへの応用がある。数個～数十個の人工細胞にそれぞれ分子コンピュータを実装し、これらを人工シナプス（細胞内の分子モータで生成された突起）により動的に連結することで、ある種の人工脳（ケミカルAI）を創ることが構想されている。ケミカルAIは多様な分子を入力とする微小なコンピュータであり、生体の細胞とも共存できるため、上述のDDSや人工臓器も含め広い応用が期待される。

## (6) その他の課題

ナノ医療分野の研究開発においては、単体の要素技術ではなく、多分野の技術と多数の機材や装置が必要となる。そのため単一の大学や研究所では開発が困難であり、アカデミア間、企業間および産学において複合的な開発体制を取る必要性がある。多分野の産学関係者が優れたコンセプトの実現を目指して共同するためには、広域連携の枠組みを創ることが有用である。

分子ロボティクス研究では、核酸やアミノ酸などの高分子科学、配列設計とシミュレーション、反応ダイナミクス設計、それを抽象化した化学プログラミング言語、といった複数の階層がある。特に、研究開発が基礎から応用へ移る段では、全ての階層を俯瞰できる人材が必要となるため、長期的かつ統合的な研究開発の中で人材育成を図っていくことが重要である。

また、分子ロボティクスの技術は将来的に我々の人工物観を大きく変えるような可能性を持つため、研究の意義や位置づけが広く社会に受容される必要がある。例えば、医薬品で見られるようなガイドラインの設定や、品質・安全性の証明・認可の手順などが求められる。このような分子ロボティクスのELSI/RRRの観点について、2018年からJST社会技術研究開発センターで研究プロジェクトが実施されている。また、学術変革領域研究「分子サイバネティクス」では、ジャーナリストをプロジェクトに常駐させるジャーナリスト・イン・レジデンスなどの取り組みが行われ、領域内外の情報を共有しながら研究開発を進めている。

## (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	○	→	ポリマーミセルや核酸DDS (東京大学)、ナノゲルや材料科学 (京都大学)、高分子医薬 (東工大)、炭素素材、量子センサ (QST) など、多様なナノ基盤技術を有し、ナノ医療の基礎研究を高い水準で進めている。しかし、論文数や研究費は減少傾向にある。分子ロボティクス研究は、学術変革領域研究を中心に多細胞型分子ロボットの研究開発に注力されている。生体高分子化学や生物物理学と密な連携がなされている。
	応用研究・開発	△	↗	COVID-19 mRNA ワクチンの臨床応用が追い風となり、ナノ医療の応用・製品化に向けた研究費やアカデミア発のスタートアップ企業が増加傾向にある。ただ、独自のアイデアによる開発は多いものの、欧米と比較して取り組む大学・研究機関や人員が小規模な傾向がある。分子ロボティクスでは、医療応用研究のためのガイドラインを策定中である。
米国	基礎研究	◎	→	多数の大学や研究機関で、ナノ粒子の高度な要素技術の開発や生体への応用研究がされ、質・量ともに優れている。最近では、中核的な大学や研究機関だけでなく、地方大学へも裾野が拡大している。分子プログラミングの研究者層が厚く、合成生物学など関連分野との積極的な連携も見られる。
	応用研究・開発	◎	→	NIH などからナノ医療技術の応用研究へ継続的に研究資金供給がされている。一つの研究室に複数分野の専門家が集まり分業化する体制が確立しており、応用展開および連携に優れている。製薬や試薬、機器メーカーも多数存在する。中でもModerna社は、COVID-19 mRNA ワクチンの迅速な開発に成功した。また、脂質ナノ粒子やそれを調製するマイクロデバイス技術も世界に先駆けて開発している。
欧州	基礎研究	○	→	ドイツを筆頭にナノ粒子の高度な要素技術が開発されている。ナノ粒子を計測技術等に応用する研究も質・量ともに優れている。ナノ構造設計や反応ダイナミクスのプログラミングソフトウェアの開発では、英国・ドイツの研究グループが強みを持つ。
	応用研究・開発	○	→	各国で違いはあるが、EU全体として基礎研究の成果を前臨床研究に着実に移行させている。研究費のサポート体制も充実している。またEuropean Technology Platform Nanomedicine (ETPN) が2005年に設立され、活動を続けている。分子ロボット研究の実験システム開発に強みがあり、例えばドイツの研究グループが流体デバイス内で分子ロボットの電磁制御に成功している。

中国	基礎研究	○	↗	豊富な資金力を背景に、中国科学院や北京・上海エリアを中心にナノ粒子に関する技術開発が急速に進んでいる。米国等で研究経験を積み、帰国して研究室を持つといった人材の好循環ができつつある。基礎研究の水準は極めて高いと言え、論文数も世界トップである。
	応用研究・開発	○	↗	現状では目立った成果はないものの、応用研究への意欲は高く、多く大学・研究機関から応用研究が報告されている。技術水準の向上も認められる。臨床研究へのハードルが低いため、ナノ医薬の臨床試験への移行では迅速な動きを見せている。今後も応用研究の増加が予想される。
韓国	基礎研究	○	→	ソウル大学を筆頭に基礎研究の水準は高い。米国と特に交流が盛んで、近い技術水準を持つ。欧米からの帰国者を中心に、多様なナノ粒子の開発が活発に行われている。分子ロボティクス分野では目立った活動は無い。
	応用研究・開発	△	↗	多数の応用研究が精力的に発表されている。アカデミアおよび民間の mRNA ワクチン研究開発には多額の予算が充てられた。ソウル近郊には研究機関・大学・医療機関が集約されており、連携体制によって産業化が急発展する可能性がある。

(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) テレンド ※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

- ・人工生体組織・機能性バイオ材料（ナノテク・材料分野 2.2.1）
- ・生体イメージング（ナノテク・材料分野 2.2.4）
- ・分子技術（ナノテク・材料分野 2.5.1）

### 参考・引用文献

- 1) Yutaka Miura, et al., “Cyclic RGD-Linked Polymeric Micelles for Targeted Delivery of Platinum Anticancer Drugs to Glioblastoma through the Blood-Brain Tumor Barrier,” ACS Nano 7, no. 10 (2013) : 8583-8592., <https://doi.org/10.1021/nn402662d>.
- 2) Tao Yang, et al., “Conjugation of glucosylated polymer chains to checkpoint blockade antibodies augments their efficacy and specificity for glioblastoma,” Nature Biomedical Engineering 5 (2021) : 1274-1287., <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00803-z>.
- 3) Di Zhang, et al., “Enhancing CRISPR/Cas gene editing through modulating cellular mechanical properties for cancer therapy,” Nature Nanotechnology 17 (2022) : 777-787., <https://doi.org/10.1038/s41565-022-01122-3>.
- 4) Daiki Omata, et al., “Lipid-based microbubbles and ultrasound for therapeutic application,” Advanced Drug Delivery Reviews 154-155 (2020) : 236-244., <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.005>.
- 5) Mitsuru Naito, et al., “Size-tunable PEG-grafted copolymers as a polymeric nanoruler for passive targeting muscle tissues,” Journal of Controlled Release 347 (2022) : 607-614.,



<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.05.030>.

- 6) Y. Anraku, et al., “Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain,” *Nature Communications* 8 (2017) : 1001., <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00952-3>.
- 7) Hyun Su Min, et al., “Systemic Brain Delivery of Antisense Oligonucleotides across the Blood-Brain Barrier with a Glucose-Coated Polymeric Nanocarrier,” *Angewandte Chemie International Edition* 59, no. 21 (2020) : 8173-8180., <https://doi.org/10.1002/anie.201914751>.
- 8) Nishta Krishnan, Ronnie H. Fang and Liangfang Zhang, “Engineering of stimuli-responsive self-assembled biomimetic nanoparticles,” *Advanced Drug Delivery Reviews* 179 (2021) : 114006., <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114006>.
- 9) Janos Szebeni, et al., “Applying lessons learned from nanomedicines to understand rare hypersensitivity reactions to mRNA-based SARS-CoV-2 vaccines,” *Nature Nanotechnology* 17 (2022) : 337-346., <https://doi.org/10.1038/s41565-022-01071-x>.
- 10) Giuditta Guerrini, et al., “Characterization of nanoparticles-based vaccines for COVID-19,” *Nature Nanotechnology* 17 (2022) : 570-576., <https://doi.org/10.1038/s41565-022-01129-w>.
- 11) Paul W. K. Rothmund, “Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns,” *Nature* 440 (2006) : 297-302., <https://doi.org/10.1038/nature04586>.
- 12) Cody Geary, Paul W. K. Rothmund and Ebbe S. Andersen, “A single-stranded architecture for cotranscriptional folding of RNA nanostructures,” *Science* 345, no. 6198 (2014) : 799-804., <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1253920>.
- 13) Leonard M. Adleman, “Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems,” *Science* 266, no. 5187 (1994) : 1021-1024., <https://www.science.org/doi/10.1126/science.7973651>.
- 14) Kyle Lund, et al., “Molecular robots guided by prescriptive landscapes,” *Nature* 465 (2010) : 206-210., <https://doi.org/10.1038/nature09012>.
- 15) Hongzhou Gu, et al., “A proximity-based programmable DNA nanoscale assembly line,” *Nature* 465 (2010) : 202-205., <https://doi.org/10.1038/nature09026>.
- 16) Yusuke Sato, et al., “Micrometer-sized molecular robot changes its shape in response to signal molecules,” *Science Robotics* 2, no. 4 (2017) : eaal3775., <https://www.science.org/doi/10.1126/scirobotics.aal3735>.
- 17) Lena M. Kranz, et al., “Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy,” *Nature* 534 (2016) : 396-401., <https://doi.org/10.1038/nature18300>.
- 18) Hyun Jin Kim, et al., “Fine-Tuning of Hydrophobicity in Amphiphilic Polyaspartamide Derivatives for Rapid and Transient Expression of Messenger RNA Directed Toward Genome Engineering in Brain,” *ACS Central Science* 5, no. 11 (2019) : 1866-1875., <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00843>.
- 19) Shuai Liu, et al., “Zwitterionic Phospholipidation of Cationic Polymers Facilitates Systemic mRNA Delivery to Spleen and Lymph Nodes,” *Journal of the American Chemical Society* 143, no. 50 (2021) : 21321-21330., <https://doi.org/10.1021/jacs.1c09822>.
- 20) Iriny Ekladios, Yolonda L. Colson and Mark W. Grinstaff, “Polymer-drug conjugate

- therapeutics: advances, insights and prospects,” *Nature Reviews Drug Discovery* 18, no. 4 (2019) : 273-294., <https://doi.org/10.1038/s41573-018-0005-0>.
- 21) Hiroyuki Koide, et al., “A polymer nanoparticle with engineered affinity for a vascular endothelial growth factor (VEGF165),” *Nature Chemistry* 9, no. 7 (2017) : 715-722., <https://doi.org/10.1038/nchem.2749>.
- 22) Jing Chen, et al., “EGFR and CD44 Dual-Targeted Multifunctional Hyaluronic Acid Nanogels Boost Protein Delivery to Ovarian and Breast Cancers In Vitro and In Vivo,” *ACS Applied Materials & Interfaces* 9, no. 28 (2017) : 24140-24147., <https://doi.org/10.1021/acsami.7b06879>.
- 23) Xudong Lv, et al., “Background-free dual-mode optical and <sup>13</sup>C magnetic resonance imaging in diamond particles,” *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.* 118, no. 21 (2021) : e2023579118., <https://doi.org/10.1073/pnas.2023579118>.
- 24) He Wei, et al., “Single-nanometer iron oxide nanoparticles as tissue-permeable MRI contrast agents,” *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.* 118, no. 42 (2021) : e2102340118., <https://doi.org/10.1073/pnas.2102340118>.
- 25) Kevin M. Bennett, et al., “MR imaging techniques for nano-pathophysiology and theranostics,” *Advanced Drug Delivery Reviews* 74 (2014): 75-94., <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.04.007>.
- 26) Takaaki Miyamoto, et al., “Relaxation of the Plant Cell Wall Barrier via Zwitterionic Liquid Pretreatment for Micelle-Complex-Mediated DNA Delivery to Specific Plant Organelles,” *Angewandte Chemie International Edition* 61, no. 32 (2022) : e202201234., <https://doi.org/10.1002/anie.202204234>.
- 27) Yi Li and Rebecca Schulman, “DNA Nanostructures that Self-Heal in Serum,” *Nano Letters* 19, no. 6 (2019) : 3751-3760., <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b00888>.
- 28) Heini Ijäs, et al., “Dynamic DNA Origami Devices: from Strand-Displacement Reactions to External-Stimuli Responsive Systems,” *International Journal of Molecule Sciences* 19, no. 7 (2018) : 2114., <https://doi.org/10.3390/ijms19072114>.
- 29) Satoshi Murata, et al., “Molecular Cybernetics: Challenges toward Cellular Chemical Artificial Intelligence,” *Advanced Functional Materials* 32, no. 37 (2022) : 2201866., <https://doi.org/10.1002/adfm.202201866>.