

ERATO 竹内バイオ融合プロジェクト事後評価（予備評価）報告書

【研究総括】 竹内 昌治（東京大学 生産技術研究所／教授）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

小西 聡（立命館大学 理工学部機械工学科／教授）

清水 達也（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所／教授）

関 実（委員長；千葉大学大学院 工学研究科／研究担当副学長・教授）

関島 勝（株式会社 LSI メディエンス 創薬支援事業本部先端事業推進室／
主席研究員）

田川 美穂（名古屋大学 グリーンモビリティ連携研究センター／准教授）

評価の概要

ERATO 竹内バイオ融合プロジェクトの目標は、微細工学分野とバイオ関連研究分野の知見を融合することにより実社会に応用可能な 3 次元細胞組織を形成する「細胞を使ったものづくり」を創出することである。再生医療等において利用可能な人工組織や、細胞を利用した高性能センサーなどを実現する為には (1) 厚く（大きく）、(2) 高密度で、(3) 異なる種類の細胞により構成され、(4) 長期間にわたって維持できるような 3 次元組織を構築する技術の開発が必要である。現在、3 次元細胞組織を構築するための様々なアプローチが国内外で検討・実施されているが、それらは生体組織を手本とし、その構造と機能を模倣するように個別最適化することが一般的である。個別最適化は様々な条件検討を網羅的に行うことが多く、時間と費用が掛かる。これに対して、本プロジェクトでは 3 次元組織を構築するための普遍的な方法論の確立を目指している。普遍的方法論が確立すれば、それを出発点として個別最適化を短時間でできるのみならず、生体機能を超越する組織の製作も可能となると期待できる。本プロジェクトでは、必要な加工技術として「点・線・面」形状からのアプローチを具体的に提案し、実行している。生細胞を用いてそれぞれの形状の微小な組織を作成し、ネジやバネのような規格化された「部品（ビルディングブロック）」として大量に生産し、適切に組み立てることで、組織内部まで栄養分供給が可能でありながら緻密で厚い集積化 3 次元組織を高速に形成する技術の開発を目指している。さらに、その技術と手法が実際に有効であるという概念実証も行うものである。このような工学的視点からのアプローチはユニークであり、世界的に高い独自性を有している。

本プロジェクトは、竹内研究総括の卓越した指導の下にプロセス工学 (MEMS 等)、バイオマテリアル、医学の異なる専門性を有した研究者を結集し、「プロセス融合グループ」、「機能創発グループ」、「融合展開グループ」の 3 つのグループを設けて研究を遂行している。グループ間の連携は極めて高く、緊密な情報交換と議論を交わしつつ、全員がプロジェクトの目標を明確に意識して研究を行っている。

「点・線・面」形状加工技術のうち、「線」形状加工では、独自に開発した「細胞ファイバ」を基に、血管付 3 次元組織や隣島細胞封入ゲルファイバ等の作成に成功するなど重要な成果を挙げている。本プロジェクトの成果から生み出される集積化 3 次元組織は、再生医療における安全な移植材料としての利用や動物実験に依存しない薬物動態検査システム、選択性の高い高感度環境センサーやソフトロボティクスなどに役立つことが期待され、従来の生物学・工学の枠組みを超えた「細胞を使ったものづくり」という新たな研究・産業分野の創出が期待される。「3 次元細胞組織の生体外構築」という研究分野において基礎的研究を推進し、科学技術の新しい流れの源泉を作り出したという意味では十分な成果が得られていると考え

られる。科学技術イノベーションの創出に貢献することは疑いなく、現時点では卓越したものと評価する。

2010年10月に発足して以降、発表論文20報（Nature 姉妹誌、Angewandte 等を含む）、特許出願19件、書籍・総説22報、学会発表256件、メディア発表103件ならびに国内外大学との共同研究17件、企業との共同研究10件など順調に成果を挙げている。細胞ファイバ関連の技術では基本特許を国際出願すると共に関連特許による補強も行っている。これらの特許群をライセンスするベンチャー企業（セルフファイバ社（仮称））を設立予定であることは、特筆すべき成果である。また、3名のPIを含む10名近い研究者が新たな研究ポストを獲得するなど、若手研究者の登用とキャリアパス支援も適切に行われている。さらに、本プロジェクトの特徴的な取り組みとして、専任のCGアーティストが研究成果の可視化を担当している。学会発表のみならず、採択されたジャーナルの表紙にも掲載されると同時に、科学技術週間における「美パネル」展にも2年連続で採択されている。メディア発表に際して極めて効果的なアピールが実現しており、本プロジェクトの成果のアウトリーチに多大な貢献をしている。

以上を総合すると、本プロジェクトが構築した種々の高機能細胞組織（集積化3次元細胞組織）は、「次世代ナノシステム」と呼んでも差し支えないものと考えられ、戦略目標である「プロセスインテグレーションによる次世代ナノシステムの創製」の達成に資する十分な成果が得られていると評価できる。従って、残りの研究期間で一層の研究進展が期待できる。

1. 研究プロジェクトの設定および運営

1-1. プロジェクトの全体構想

本プロジェクトの構想の独創的な点は細胞を部品（ビルディングブロック）とみなして、これらを工学的に組み上げるというコンセプトにある。具体的には「点形状（0次元）」、「線形状（1次元）」、「面形状（2次元）」の3種の細胞組織のビルディングブロックを形成し、次に、それらを組み合わせ、集積化することによって、複雑な3次元細胞組織を構築しようとしている。まさに、機械工学的な発想に基づいた細胞組織構築法とも言える。このような発想の下に、工学、生物学、化学、医学などの多岐にわたる研究分野を融合し、微細加工技術、細胞生物学的手法、材料化学的合成手法等を駆使したプロセスインテグレーション的な取り組みによって課題解決に挑戦している。既存の研究の単なる延長や規模の拡大によるものとは異なる、新たな視点による挑戦的かつ融合的なプロジェクトが構想されているものと考えられる。また、このようなアプローチが普遍性を持つことを実証するために、構築する組織を限定せずに方法論としての可能性を追求している。

最近、国内外で細胞を使ったものづくりの研究が開始されているが、4年以上前に本提案を行った竹内総括の先見性は評価に値する。同時にこの独創的な挑戦を実行するためのグループ編成と運営についてもバランスが取れていると考えられる。

以上のことから、本プロジェクトの全体構想は独創性が高く、挑戦的であり ERATO にふさわしい融合研究であると高く評価する。

1-2. プロジェクトの目標・計画

本プロジェクトが目指す「細胞を使ったものづくり」の製品スペックとして、以下の条件設定を行っている。

- ①センチメートルオーダーの厚さを有する
- ②生体組織に近い細胞密度（ 10^8 cells/cm³）を有する
- ③異なる細胞から構成されている

④血管構造などを有する

これらの条件をクリアすることで、10日間以上の培養が可能な細胞組織を実現することを目指している。これらは必ずしも明確な数値目標とは言えないが、実用化のために必要な具体的目標として、限定的にでも、明示したことは適切なものであったと考えられる。また、出口戦略としての移植医療、創薬、環境センサー、ロボット等の社会的課題解決を最終年度に向けて実施するという研究計画の構成も適切なものと考えられる。多くの研究者が扱っているスフェロイドについてはその育成時間の課題などを挙げて研究目標を設定している。これは次のフェーズを見越した試みであり、実用化に向けた大切な視点であると考えられる。多くの研究者が依然として現存課題を解くのに追われている中で、戦略的創造を使命としたプロジェクトのなすべきこととしてふさわしい中・長期的目標設定を行ったと考えられる。

以上、「工学的発想による3次元細胞組織の生体外構築法の概念実証」に向けて、現実社会のニーズに応ずるべく適切な目標を掲げた計画であると評価する。

1-3. プロジェクトの運営

本プロジェクトでは、3つの研究グループ（プロセス融合グループ、機能創発グループ、融合展開グループ）を設定し、異なるバックグラウンドを有するグループリーダーを選定している。進捗報告書ならびに評価会におけるプレゼンテーション等から、グループリーダーはプロジェクト全体の中での役割について明確な方向付けがされていると評価する。また、研究総括は個々のグループリーダーの発想を大切にしながらも厳選された研究人材との綿密なコミュニケーションを取りつつ、効果的・効率的なプロジェクト運営を行ったと考えられる。各グループには個別のミッションを担わせつつも、研究者は相互に乗り入れて、複数の役割を担わせるような創造性を誘起させるための工夫がみられる。更に、グループ内における技術の継承についてもきめ細かな配慮を行っている。すなわち、研究補助員に専門性の高い研究手技・操作手法を取得させることにより、研究メンバーが頻繁に交替する研究グループ内の技術水準の維持に努めたなどは優れた運営手法と考えられる。その結果は、本プロジェクト参加者から3名（2015年1月時点）のPI研究者を輩出したことにも繋がっており、多様な個別的な成果を生み出す原動力となったと考えられる。研究成果の外部発表にあたり、ヘッドクォータースタッフとしてCGアーティストを雇用していることに注目したい。研究成果の発表・広報に効果的に機能したことは疑いない。

プロジェクト経費が効率的・効果的であったかどうかを現段階で判断するのは難しい。研究投資の効率・効果は、少し時間が経過してから、再度評価すべきものであろう。ただし、現時点では明らかな問題点は見いだされない。

以上、本プロジェクトでは適切にグループを設置し、効率良く運営した結果が成果に反映されたと高く評価する。

2. 研究の達成状況および得られた研究成果

2-1. プロセス融合グループ

本グループは、プロジェクトの根幹をなす様々な「細胞ビルディングブロック」の製作を担当している。グループリーダーはマイクロ工学の専門家であり、本グループを率いるのに相応しいと考えられる。

汎用性のあるビルディングブロックの作成には多くの技術開発が必要であり、最終的に構築する集積化3次元細胞組織の特徴により作製法を使い分ける必要がある。そこで細胞を「点・線・面」形状に加工する技術について様々な試みを行っている。「点」形状加工技術とはスフェロイドなど細胞の塊を組織化する技術であり、「線」形状加工技術は2重同軸マイク

ロ流体デバイスにより形成させるチューブ状細胞ファイバを作製する技術である。「面」形状加工技術はマイクロモルディング法による細胞のパターニング技術を利用している。ここで作製されたビルディングブロックの一部は、他のグループの成果の重要な要素となっているだけでなく、様々な研究に発展することが期待できる。本グループの取り組みは、自由な発想で Seeds-oriented な研究を目指したものであり、プロジェクト全体の創造的な研究を推進するための重要な手法を提供し、融合研究の成果を生み出したとして評価できる。

個々の技術の中では、いくつか独創的な技術が生まれている。「点」形状加工技術の遠心駆動デバイス法は、簡便な操作で、少量の細胞を利用した作製が可能で、研究開発ツールとして可能性の高いものである。「線」形状加工技術としては血管組織や神経ネットワークを形成させるプロセスの基盤技術を構築した点は高く評価できる。2重同軸マイクロ流体デバイスにより形成させるチューブ状細胞ファイバは人造血管作成として世界をリードする技術として期待できる。プロジェクトの全体構想からも、「点」、「線」、「面」をコンセプトとする要素技術開発レベルは、初期目標を十分達成できていると判断する。今後は、栄養分を供給するファイバ（線）を三次元的にどのように配置してゆけば細胞（点）が効率的に増殖し、三次元的にくみ上げることができるか等、計算科学・シミュレーションと融合して行くことで更なる発展も期待できる。

採択率の低いトップレベルの学会における発表も多く含まれており、加えて、招待講演の件数も多く、高く評価されるべきものである。しかし、学会発表件数 173 件と比べると、原著論文 14 報は少ないと思われる。今後着実な論文化を期待する。「細胞ファイバ」作製に関連する特許が出願され、既に海外での登録がなされるなど、産業化に重要な知的財産の権利化についても、十分対応できていると判断する。

2-2. 機能創発グループ

本グループの目標は、プロセス融合グループで開発されたビルディングブロックに機能を付与することで、プロジェクト成果達成を牽引するグループとして位置づけられる。グループリーダーはポリマーバイオマテリアルと医用生体工学の専門家である。

主な成果はビルディングブロックの表面への機能付与、ビルディングブロックの内部への機能付与、ビルディングブロックの構成要素となる細胞・素材の機能付与、の3点である。表面への機能付加の代表的な成果としては、a) アルギン酸ゲル被覆細胞ファイバの表面への部分疎水化キトサンのコーティングによって、キトサンに内包された薬剤（増殖因子等）のコア細胞への徐放、および、ファイバの集積化によるバンドル化、b) コラーゲンペプチド修飾アルギン酸を利用したフィブロネクチンおよび細胞の接着性の向上とアルギン酸溶解による管腔構造の構築、c) コラーゲンビーズ表面へのリン酸基導入によるハイドロキシアパタイトの沈着と骨芽細胞による石灰化促進等がある。内部への機能付加の代表的な成果としては a) アルギン酸とポリアクリルアミドを混合したダブルネットワークゲル（DN ゲル）による高伸縮性ファイバの作製、b) 超分子コアを有する高強度ゲルファイバの作製、c) カーボンナノチューブ等の剛直ナノファイバの流れ場での配向制御、d) ファイバコアでの酢酸菌によるバクテリアセルロースの合成とセルロースファイバの作製等がある。更に、プロセス融合グループで開発した「線」形状加工技術（特に2重同軸マイクロ流体デバイスにより形成させるチューブ状細胞ファイバを作製する技術）を基に、構築させる細胞種の特性に合わせた改良を試み、機能性に富む細胞ビルディングブロックを開発している。特に、管状組織（血管）の構築法は様々な工夫がされておりブレークスルー技術といえる。既存の学術分野の範疇を越える成果が出ており、目標は十分に達成されたと言って良い。

グラフェン上での金ナノ粒子の配列の作製は当初目標に直接合致するものではないが、研究全体の中でも、重要な発見・知見の一つと言える。工学とバイオをつなぐ領域の一つである化学系（医用生体工学）の研究者がグループリーダーを担っていることが可能とした成果

であるといえるであろう。このように本グループでは、興味深い成果が多く生み出されているが、分野が広過ぎてプロジェクト内で残り一年を使って全ての成果を深く掘り下げるのは困難かと思われる。今後、外部とのさらなる共同研究への展開も期待したい。

原著論文 5 報は多いとは言えない。今後着実な論文化を期待する。産業化に重要な知的財産の権利化については、十分対応できていると判断する。

2-3. 融合展開グループ

本グループの目標は、他の 2 グループで開発された 3 次元組織作製技術を発展・拡大することと、現実社会の問題解決ツールとなることを検証することである。具体的には 10 種類の実証プログラムを展開し、プロジェクトが目指した (1) 厚く (大きく)、(2) 高密度で、(3) 異なる種類の細胞により構成され (4) 長期間にわたって維持できるような 3 次元組織の作製に向けて着実な研究を行っている。グループリーダーは膝島移植と移植免疫が専門の医師である。

大きな成果としては血管付きの 3 次元組織の作製と神経-筋接合部を有する骨格筋組織を実現したことである。前者は、血管内皮細胞 (HUVEC) で被覆された管腔構造を有し、高い細胞密度 (実質部分で 10^8 cells/cm³) の肝がん由来細胞と間葉系幹細胞からなる cm スケールの 3 次元細胞組織を短時間 (24 時間以内) で作製し、10 日間灌流培養することが可能であった。後者は、骨格筋の線維束の両端部を固定し、神経幹細胞由来のスフェロイドを添加して作製したもので、グルタミン酸による筋収縮と接合部特異的阻害剤による収縮消失を確認している。また、膝島細胞封入ゲルファイバを糖尿病モデルマウスの腎被膜下に移植し、120 日間のインシュリンの分泌と血糖値の正常化を確認し、細胞ファイバ除去後の血糖値の再上昇を確認したことは異分野融合による医工学技術成果として評価できる。これらの成果は世界的に見ても極めて優れており、研究者に空間と時間と責任を提供することができる本プロジェクトならではの研究内容と成果であると評価できる。融合展開グループを設置したのが竹内バイオ融合プロジェクト成功のポイントの一つと考えられる。

その他、マイクロモルディング法によってヒト iPS 由来の心筋細胞をパターンニングすることにより 3 次元心筋組織を作製し、薬物の影響を心筋収縮力として評価できるシステムを構築している。更に、ガラス化コラーゲン膜を挟んで胎盤由来細胞と血管内皮細胞を培養し、血液-胎盤関門 (胎盤バリア) の機能を再現するマイクロチップを構築している。このマイクロデバイスは、胎盤関門の薬物透過性の評価に利用が期待できるため創薬研究の重要なツールになる可能性がある。また、この研究の中で、剪断場におかれた胎盤細胞に微絨毛が形成されるなどの新たな知見も得られている。既に発表している「匂い受容体」や「空気中で駆動可能な骨格筋アクチュエータ」ともども、質・量とも優れた結果と評価できる。現在計画中的の実寸大の「血管付き指」の作製に関しては極めてチャレンジングであるとともに、本プロジェクトにおける大きな成果になると考えられるので是非達成してほしい。なお、これらの成果については、今後着実な論文化を期待している。

2-4. プロジェクト全体

当然のことながら、本研究プロジェクトで生み出された 3 次元組織は、生体組織と比べれば、単純で限定された機能しか持たない。その意味では、今後の展開に期待する部分が大いだが、「点・線・面」といったビルディングブロックを構築手法として 3 次元組織構築について結果を出している意義は大きい。生体組織を再構築する技術ツールとして「点」、「線」、「面」と区分するのは、一見違和感があるが、生体内の細胞種や機能という点で整理すると、こうした視点で技術開発するコンセプトの有効性が理解できるなど、体系的なものが育っている点は評価できる。

この分野の研究成果が社会還元され、経済活動結びついてゆくかどうかは将来、評価されることであろう。現在進行中のベンチャー企業（セルフアイバ社（仮称））の設立は、今後この分野を牽引し発展させる上で、大きな成果に繋がるものと期待できる。その意味では目標が適切で、成果が十分であったかどうかを検証するためには、もう少し時間が経過してから検証する必要もある。創造的な研究では目標を具体的に記述することは余り意味がなく、達成度を細かく評価することも難しいということかもしれないが、適宜専門家からの意見聴取やアドバイザー的なミーティングを行うことで、より高度な研究開発を推進できるものとする。イノベーションの創出による社会の変革という社会的要請を踏まえた上で、特定分野の基礎的な研究を推進し、新たな研究領域・学問領域の可能性を検証するという点でERATOの目標は達成されていると言っても良いと考えられる。

以上、本プロジェクトは細胞を使ったものづくりにおいて、細胞・組織をビルディングブロックとして工学的に組み上げるという手法の確立と製作された3次元組織の有効性について研究を行ってきた。これは総括の先見性に基づいた、新たな視点を取り込んだ創造性に富んだ優れた研究であると高く評価できる。論文発表、特許、アウトリーチや若手の人材育成等も順調に行われているが、今後更に多くの論文発表が期待できると共に、学問体系としてまとめてゆくことを期待する。

3. 研究成果の科学技術、社会・経済への貢献

3-1. 科学技術への貢献

「点・線・面」の形状加工技術で作製したビルディングブロックとバイオの特性を活用して生体材料の3次元化を独創的な手法で提示したことは散発的な取組みでは到達しえないものであり、科学技術上のインパクトは相当程度に認められる。3次元細胞組織の生体外構築に関する研究プロジェクトは国内外で数多く実施されているが、競合研究に比べてもトップレベルの成果である。事実、この分野の最高峰と考えられる3つの国際会議シリーズ（MicroTAS, MEMS, Transducers）に採択された論文数が、研究グループとして世界で一番多いことが、その研究レベルの高さ、重要度、国際的な評価の高さを如実に表している。国内外の研究機関と17件の共同研究が行われており、多くの研究分野の推進にも貢献するものと期待できる。

本プロジェクトは科学技術の芽、あるいは、将来の新しい流れの源泉を生み出したと言える。この芽が革新的なものであれば、将来の新しい流れは大きく広がり、新たな科学技術分野へと展開するものと期待される。しかし、それを判断するには、もう少し時間が必要である。将来に向けた展開のためには『細胞を使ったものづくり』をさらに体系化・一般化し、従来の機械工学の学問体系の中に組み込んで行く努力を継続的に続けることが必要であろう。

以上、本プロジェクトの研究成果はきわめて独創的、かつ先導的であり、国際的にも高く評価されるものである。従って科学技術に大きく貢献するものであると評価する。

3-2. 社会・経済への貢献

社会的なニーズに答えるという観点から、実証試験としては移植医療用臓器の細胞からの組み立て、創薬のためのドラッグスクリーニング用の生体模倣細胞組織モデル、ヒトの匂い受容体を細胞に組み込んだ環境センサー、筋肉細胞組織を利用したロボット用のアクチュエータなどを設定しており、現時点では、卓越した成果が得られていると考えられる。今後は長期的視点が必要な医療応用のような研究の継続的な推進の重要性とは別に、短・中期的な応用対象によってこの分野が社会・経済に重要であるというエビデンスを提示してくれることを期待し、その点を現時点の評価に込めている。

学会発表に比べて論文発表件数が少ないと思われるが、来年度以後の成果の具現化・論文化は大いに期待できる。また、本プロジェクト期間中に出版された特許は19件で、特許登録が2件と産業化に重要な知財が権利化されるなど、今後、産業・経済への貢献が期待される。特に細胞ファイバに関連する技術は、今後産業化、製品化されれば、実社会への貢献は大きいと言える。

4. その他特記すべき事項

4-1. 若手研究者支援

異分野融合研究においては研究員間の緊密なコミュニケーションが研究成功のポイントであり、極めて重要である。研究総括は若手研究者を積極的に登用すると共に、相互にコミュニケーションを取るための機会を設定している。更に、若手研究者の自由な発想を最大限尊重し、プロジェクトメンバー間の異分野融合を積極的に推進し、海外を中心とする最先端の国際会議等に参加する機会を広く提供するように継続的に努力したことが伺われる。これにより若手研究者が自分の専門分野に囚われず、広い視野で物事を考える習慣が身についたと推察される。また、要員の移動にも対応できる研究マネジメントは若手研究者のキャリアパス支援策に結びついている。その結果として、3名のPIを含め、10名近い研究者が新たな研究ポストを獲得したと考えられる。

4-2. アウトリーチ活動

本プロジェクトでは報道機関を通じてメディア発信する事で、社会からの関心を高める活動を積極的に行っている。4年間で新聞56回、雑誌11回、書籍1回、テレビ9回、ラジオ1回、インターネット25回等、総計103回のメディア発信を行っている。これが、当該技術の社会的な認知に大きく貢献したであろうことは察するに難くない。また、その際にも、ヘッドクォーターに所属するCGアーティストの存在が大きな役割を果たしたものと推測される。研究開発にアートの要素をいれることで極めて効果的なアピールが実現しており、他のプロジェクトでも大いに見習うべき点ではないかと考えられる。

5. 総合評価

「3次元細胞組織の生体外構築」という研究分野において、基礎的研究を推進し、科学技術の新しい流れの源泉を作り出したという意味では十分な成果が得られている。科学技術イノベーションの創出に貢献することは疑いなく、現時点では、卓越したものと考えられる。本プロジェクトで構築した種々の高機能細胞組織は「次世代ナノシステム」と呼んでも差し支えないものであり、戦略目標である「プロセスインテグレーションによる次世代ナノシステムの創製」を達成する成果が得られているものと評価する。

細胞を3次元で培養するというニーズに対しては、既に培養ツールとして国内外で10社程度から新たな製品が発売されているが、MEMS、MicroTASを活用した製品は2-3例のみである。それらは全て *in vitro* での使用を前提にしたもので、*in vitro* / *in vivo*、移植医療に応用可能な技術開発による製品化には至っていない。本プロジェクトの成果は関連する科学技術を牽引する効果があると考えられるが、厳しい目で見れば、MEMS、MicroTASを活用し、出来ることを実証してみたというもので、実用化に近づいたという事ではないとも推測される。本プロジェクトに限らず、ERATOの成果を現実社会の変革に繋げるためには、研究総括がプロジェクト終了後も研究を継続して行くことが必要である。また、新たな学問分野を確立するためには、提案したコンセプトの体系化・一般化を進め、既存の学問体系の中に組み込んで

行く努力も必要となろう。それ故に本プロジェクトの成果が社会・経済に重要であるという更なるエビデンスを提示することを期待している。最終評価もこの点を大切にすべきと考える。21世紀の科学イノベーションを実現していく上で、本プロジェクトにおいて異分野融合を経験した研究者が育成され、国内外で今後リーダーとして活躍することを期待している。

以上、総合的に判断すると、本プロジェクトは卓越した研究水準を示していると認められ、戦略目標「プロセスインテグレーションによる次世代ナノシステムの創製」の達成に資する十分な成果が得られると評価する。

以上