

NanoSky

川崎市キングスカイフロントから発信するナノ医療イノベーション

March
2018

Vol. 5

“ナノマシン×医療機器” が拓く革新的な低侵襲治療

Contents

- 2 サブテーマ5を語る
「ナノマシンを用いた画期的な
画像診断と治療の実用化を目指す」
西山 伸宏・村垣 善浩・青木 伊知男
- 6 研究者インタビュー
「『生体の窓』近赤外光を用いて、
無侵襲のイメージングと治療を目指す」
曾我 公平
- 8 研究トピックス
「低侵襲がん治療の実現に向けたナノマシンと
超音波の併用による音響力学的治療の実用化研究」
小西 良幸・竹前 和久
- 「日本が先導する革新的医療技術
ホウ素中性子捕捉療法のためのホウ素搭載ナノマシン」
野本 貴大
- 12 COINSのメンバーに聞く
今、大切にしているモノ・コト
黒澤 渉・堀瀬 友貴・嶋田 直彦・柴田 さやか
- 14 活動報告
・第4回COINSシンポジウム
・トピックス
・第4回リトリート合宿
・第9回全体会議
・編集後記

ナノマシンを用いた 画期的な画像診断と治療の 実用化を目指す

「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」(Center of Open Innovation Network for Smart Health: COINS)のサブテーマ5では、体内を巡るナノマシンを画像診断や患部をターゲティングする治療に使う方法を研究しています。すでに実用化に向けて動き始めた音響力学療法 (Sonodynamic Therapy: SDT) を含め、現在の研究開発や臨床応用の状況と課題、将来性などについて、研究グループを引っ張る3人が語り合います。

Yoshihiro MURAGAKI
村垣 善浩

Nobuhiko NISHIYAMA
西山 伸宏

Ichio AOKI
青木 伊知男

東京女子医科大学 先端生命医学研究所
先端工学外科学分野 / 脳神経外科 (兼任) 教授

1962年大阪生まれ。1986年神戸大学医学部卒業、東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科研修医、助手を経て、92～95年米国ペンシルバニア大学 病理学教室 (Trojanowski 教授、Lee 教授) 留学。帰国後、同センター医局長。2006年東京女子医科大学大学院 先端生命医学研究所 先端工学外科学分野 / 脳神経外科 (兼任) へ異動し、11年から現職。医学博士。脳神経外科学会認定医、がん治療認定医。

東京工業大学 科学技術創成研究院
化学生命科学研究所 教授

川崎市産業振興財団
ナノ医療イノベーションセンター 主幹研究員

1974年和歌山市生まれ。2001年東京大学大学院工学系研究科 博士課程修了。01～03年米国ユタ大学薬学部 (Prof. Kopecek 研究室) 博士研究員、東大医学部附属病院ティッシュエンジニアリング部助手等を経て、09年同大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 准教授。13年1月より現職。専門は高分子集合体を利用したドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発。07年高分子学会高分子研究奨励賞、09年第1回日本 DDS 学会奨励賞 (基礎)、12年日本癌学会奨励賞受賞。

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
量子MRI研究グループ グループリーダー
放射線医学総合研究所 分子イメージング
診断治療研究部 機能分子計測チーム
チームリーダー

福岡県北九州市生まれ。1999年に機能性MRI造影剤の研究でPh.D.取得後、2000年から米国NIH/NINDS 機能分子イメージング研究室 (Koretsky AP 主任) にて超高磁場MRIと機能性造影剤の生体適用を研究。帰国後07年より放医研でチームリーダーを務め、高磁場MRIを用いた機能性およびナノ造影剤の研究開発と病態応用を進める。17年度量子科学技術研究開発機構・研究開発功績賞。

ナノマシンと 集束超音波を組み合わせ、 膵がんの医師主導治験を計画中

■ まず自己紹介をお願いいたします。

西山：東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所で高分子を使った医療技術ナノマシンの研究をしています。COINSのサブテーマ5では、ナノマシンと医療機器を融合した低侵襲治療システムやイメージングシステムを開発中です(図1)。具体的には、光線力学療法(Photodynamic Therapy : PDT) やホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy : BNCT、p.10)、集束超音波治療(High Intensity Focused Ultrasound : HIFU) 機器を用いる音響力学療法(Sonodynamic Therapy : SDT) など物理エネルギーを用いる治療にナノマシンを組み合わせることによって安全性や効果を飛躍的に高めようというものです(図2)。他のサブテーマでは薬物治療が主ですが、ここでは低侵襲で患者負担の少ない新しい日帰り治療を目指しています。もう一つは、生検しなくてもがんの状態が可視化できるイメージング方法の開発です。これは、ナノマシンが体内でどう作用しているのかを明らかにする研究でもあり、COINSのナノマシン研究のすべてに関連します。プレジジョンメディシンの実現のためにも必要な研究です。

村垣：東京女子医大脳神経外科で悪性脳腫瘍の治療に携わり、一方で、先端生命医科学研究所先端工学外科としては、外科医の目と手と脳の機能を持つ精密誘導治療を開発しています。COINSのサブテーマ5では薬剤とHIFUの2つの標的治療を組み合わせる研究をしています。

青木：2年前にできた国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構で磁気共鳴画像(MRI)の診断技術を中心に研究開発を行っています。COINSではナノマシンが体内でどう分布して作用するかを可視化して、ナノマシンの機能を最適化し、イメー

ジングを利用した確実性の高い治療の実現に貢献したいと思っています。

■ SDTにナノマシンを組み合わせる治療法の開発はどこまで進んでいるのでしょうか。

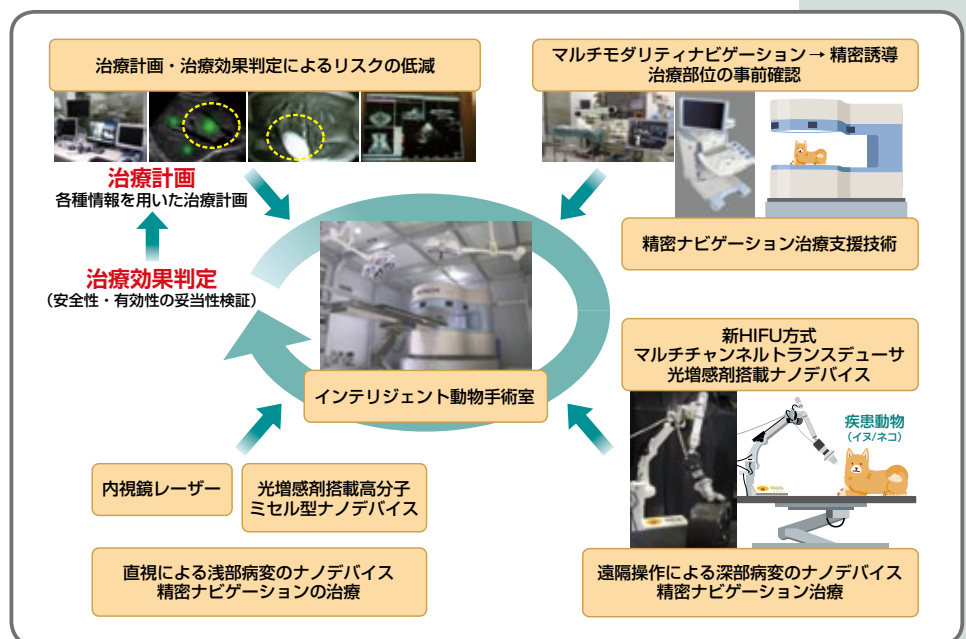
村垣：これは、ナノマシンにアントラサイクリン系の抗がん剤エピルピシンを搭載して腫瘍に集積させたいという治療法です。昨年4匹5回の疾患動物の治療を経て安全性を確認した後、切除不能の進行膵がんの患者さん12例の臨床試験を行いました。今、医師主導治験の第I相試験を計画していて、企業と情報共有しつつ、効果と副作用の境目となる集束超音波の強度設定などをこれから行うところです。一方で、ナノマシンを利用したSDTの作用のメカニズムも調べています。

■ ナノマシンの作用や体内動態の研究を「診断と治療を同時に行う」こと、あるいは「より治療につながる診断」につながるのもサブテーマ5の大きなテーマですね。

西山：臨床医からは、現状のMRIの診断機能で十分、高機能の造影剤は必要ない、という意見を聞くこともあります。治療とのリンクを考えると見方が変わると思います。すでに画像診断の段階で、これから適応する治療法の効果が予測できれば、患者さんには大きなメリットです。それにより、個々の患者さんに応じた最適の治療法の選択が可能になります。ナノマシンの体内動態を可視化することは、診断にも治療にも大きく役立つと思います。

青木：診断と治療は本質的に考え方が違っていて、診断は絶対的な安全性が求められるのに対し、治療は患者

図1 「超低侵襲治療を実現する医薬-機器融合デバイス」の概要



さんに副作用や合併症のリスクがあることは想定されています。臨床医は診断に造影剤を使うのはリスクが高まるので、避けたいのが本音です。今後の画像診断は造影剤の安全性を高める、そして、治療に役立つ新しい価値を加えるという2つの流れが出てくると思います。

■ その際にモダリティ(医用画像機器)による差は出てくのでしょうか。



青木：現在使われているモダリティはそれぞれメリット・デメリットがあり、どれも臨床に必要なものです。例えば、日本では世界的に見てもCTの導入が進んでいますが、医療被ばくというデメリットがあります。放射線被ばくは常に医療でのメリットとリスクとのバランスで考える必要がありますが、被ばくに対して敏感になった昨今の状況を考えると、

CTを多用するという状況は見直しを迫られており、MRIや超音波など放射線被ばくが無い方法、そして気軽かつ安全かつ安価に使えるモダリティが伸びるのではないかと思います。

西山：ナノマシンを用いて、既存の造影剤では実現困難な高度なイメージングを可能にすることに対して、現状では企業は様子見です。診断と治療を兼ねた成功例を我々が出すことがブレイクスルーになると考えています。

青木：ナノマシンに搭載するものを変えることで診断と治療を切り換えられるようにしたいですね。

西山：診断だけではなく、治療を可視化するという付加価値がないと、ナノマシンと画像検査の組み合わせの

実用化はなかなか難しいかもしれないですね。

青木：その通りだと思います。私は診断のみの造影剤に関しても、安全なものであればニーズが高いと考えています。MRIのように普及しているモダリティで幅広く使える診断方法であれば企業は興味があると思います。最近、多くの造影剤の特許が切れたため、その先を探していると思います。ただ、あまり病気を絞り込みすぎると、対象患者数が小さくなるので、企業としては動きにくくなるということはネックですが。

村垣：我々がアカデミアとして企業を説得できるような効能を証明できるか、ビジネスモデルを描けるかが鍵ですね。

青木：そのためにも研究開発のプロセスを企業と共有していくことが大事ですね。

■ 研究開発の山を越え、診断や治療が承認された後にも臨床での普及の壁がある

■ このようにナノマシンと医療機器を統合して使う治療法の開発、承認、臨床での使用で難しいことはありますか。

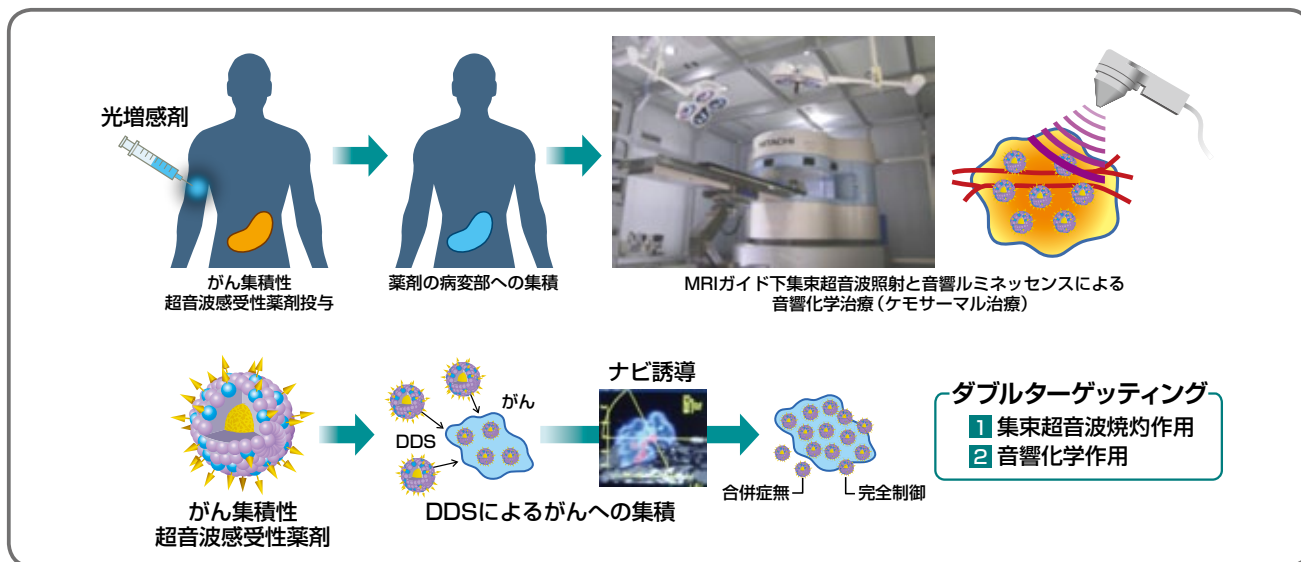
西山：開発から承認に至るステージでは、指導・審査業務を担う独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)は日本発の画期的な治療法を出そうと協力的であると感じます。

村垣：新しい治療法は従来の規定通りにはマネジメントできないことがあり、そういう事例に対しても柔軟に対応してもらっています。

他方、承認後には薬価制度や医療保険制度の思わぬ落とし穴にはまることもあります。

医師主導臨床研究を実施して、2014年にPDTを悪性脳腫瘍に適応拡大することができたのですが、

図2 手術、放射線、化学療法につぐ第4の最新治療—ダブルターゲティングによるケモサーマル治療



当初は出来高で薬価が算定できたPDTに使う光増感剤が、2年近く経つと、悪性脳腫瘍の入院中に使う、いわゆる「まるめ」の薬品の一つとして診療群分類包括評価(DPC)制度の対象になり、薬剤費を取れなくなりました。患者さんにメリットのある治療法であっても、現在の医療保険制度では使いにくいのです。この点については、改正を厚労省に要望しているところです。いったん治療法が世に出てから、規定の枠組みを変えていくのは難しいと実感します。このようなことはナノマシンを使う診断や治療でも起こりうると考えられます。

また、ナノマシンで患部へのDDSが実現すれば、薬の投与量が少なくてすみ、企業や病院での使用量が減る、つまり企業の利益が減るため、とくに企業ではDDSに向かうインセンティブが小さくなります。患者利益と企業利益をうまくマッチングさせることが大切です。

西山：開発や臨床試験はPMDAと相談しながら進めて行くとしても、企業や病院にインセンティブが働かないシステムでは困りますね。早い段階でビジネスモデルを考えなければいけない。PDTの承認や臨床での使われ方に関しての村垣先生のご経験は、今後COINSで活かしていただけたと思います。



村垣：製薬企業と医療機器の企業はそれぞれに経営方針があり、また収益構造が異なるため、こういう新しい治療法の開発にはすぐに参入しません。医療機器の企業は医療機関に売って利益を上げるので(医療機器の)単価を高くしたい一方、製薬企業は薬剤の使用量を増やすには医療機器を安く売ってほしいわけです。PDTでも同様の状態になり、最終的には製薬企業が医療機器企業のPDT部門を引き受ける形で一体化して解決しました。SDTでは将来のビジネスモデルを見越して複数の企業に当初から話し合ってもらっています。アカデミアはこういうことは得意ではありませんから。

西山：医療はサービスですから、医療機関や企業には患者さんが得た利益に対して支払われるべきです。そういうシステムにすべきですね。

青木：医薬品と医療機器とをセットで使う診断法や治療法が増えてきているにもかかわらず、それをまとめて評価する組織がなかったことも研究開発や実用化のハードルになっていました。2015年に設立された国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)が横串を刺して研究開発を促進してくれることを期待しています。

■ 医薬品と医療機器を組み合わせた新しい治療法には、研究開発の戦略策定、ファンディング、企業との情報共有のしかた、特許戦略、承認申請から市販後のマネジメントなど、さまざまな課題があり、また、それを乗り越えていくノウハウがあるわけですね。

村垣：そうですね。私たちが携わっているプロジェクトではたまたま出会いに恵まれて事が進んだという経緯があります。しかし、我々の次の世代の研究者たちのために、日本型の研究開発から実用化までの仕組みを今から考えておかないといけないと思いますね。

西山：ナノマシンの最適化にかかわらず、得られた知見を次のために残しておくことも重要です。みんな同じことをして同じところで失敗しているかもしれません。成功した話だけを聞いてもわからないことがたくさんあります。失敗の情報も共有することがナノマシン研究の底上げになります。



青木：そういう情報を共有できる場としてもCOINSは機能していますね。

村垣：今日もまさにそういう場になっていますね(笑)。

青木：COINSでは社会実装を意識している研究者が集まっていますが、さらに専門外の人やコーディネーター役を務める人たち、企業とつながって、同じところを向いて進めて行ければと思います。

■ 最後に今後の抱負をお聞かせください。

西山：SDTの医師主導治験を村垣先生に進めていただき、BNCTの研究もさらに深めます。ただ、まだ「体内病院」までには遠い道のりです。COINSが2019年度から研究の実用化を目標とするフェーズ3に入るにあたり、既存の材料の組み合わせだけでなく、新しい材料も使って、シンプルかつ高性能、安全な、社会実装できるスマートなナノマシンを開発していきたいですね。

村垣：COINSでは、SDTのメカニズムを詳細に調べ、そのメリットを発揮できるような方法で医師主導治験のプロトコルを組み、薬事承認、さらには標準治療になるように進めていこうと考えています。

青木：ナノマシンを用いるイメージングで治療の効果を予測して、それに基づく治療を行うことによって、プレジジョンメディシンを目指したいと思います。

■ ありがとうございました。

(聞き手：サイエンライター 小島あゆみ)

曾我 公平
Kohei SOGA



東京理科大学基礎工学部 材料工学科 兼
総合研究院イメージングフロンティアセンター 教授

「生体の窓」近赤外光を用いて、 無侵襲のイメージングと治療を目指す

サブテーマ5のメンバーとして2016年に新たに加わった東京理科大学基礎工学部 材料工学科 兼 総合研究院イメージングフロンティアセンターの曾我公平教授は、近赤外光を用いてのバイオイメージングのバイオニアだ。臨床応用も期待される近赤外光バイオイメージング、そしてバイオイメージングと治療との一体化について、これまでの研究の経緯や最近の成果について聞いた。

誰もトライしていなかった分野に挑戦。 線虫のライブイメージングに成功する

曾我教授は2004年からナノ粒子発光体(イッテルビウム、エルビウムなどの希土類を含有するセラミックスナノ粒子、直径10~200 nm)を研究し、それを利用して、近赤外光による生体イメージングを実現してきた。

この希土類含有セラミックスナノ粒子は、エネルギーが可視光よりも低い近赤外光を受けると蛍光を発生し、アップコンバージョン(長波長光からの短波長光への変換)によって可視光も放出するという性質を持っている。

東京大学と同大学大学院では金属工学を専攻し、希土類含有ガラスの構造と物性、とくにガラスレーザー材料を研究テーマとしていた。その後、光ファイバーの材料や正20面体クラスター固体のボロン(ホウ素)の物性などと同時並行的に、希土類含有セラミックスナノ粒子の物性を精力的に研究するようになった。

近赤外光を用いるバイオイメージングの研究開発を始めたきっかけは、この希土類含有セラミックスナノ粒子の研究に興味を持った東京理科大学内のバイオ系の研究者たちからの声かけだった。蛍光色素を用いる蛍光イメージングでは、豊富に色が使え、高感度で動的なイメージングができる一方で、励起光によって色素が分解され、蛍光が短時間で減衰するために観測時間が短い。この観測時間の短

さをなんとかしてくれないかと相談を受けたのだ。

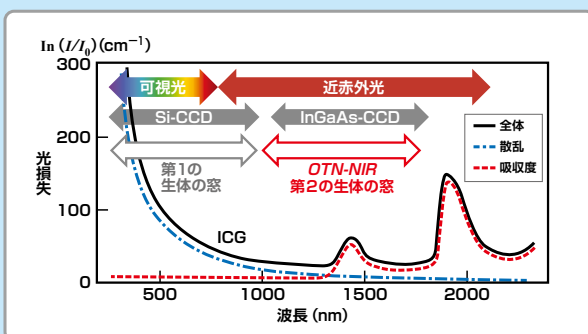
この希土類含有セラミックスナノ粒子を改良することでバイオイメージングを実現しようと1年ほど研究するうちに、曾我教授は「バイオイメージングでは可視光で励起や撮像をしているが、可視光でなくてはいけないのか。近赤外光ではどうなのか」と考えたという。長く研究していた光通信では、光損失が少ないという特徴を活かして近赤外光が使われている。近赤外光の性質をよく知る曾我教授は、蛍光バイオイメージングにおける近赤外光の利用に興味を持った。

調べてみると、近赤外光は波長が700~1500 nmと長い分、観察深度が深いこと、光損失が少ないことから、「生体の窓」と呼ばれており、とくに波長1000~2000 nmの波長域は生体での透光性が高いことがわかった(図1)。

通常のバイオイメージングは、波長の短い紫外光(波長380~450 nm)や青色光(波長450~495 nm)を励起光として、可視光域で発光させる蛍光色素を使っている。この方法には、前述のように、色素の退色が速いだけでなく、観察深度が数mmと浅く、自家蛍光との区別が難しいというデメリットがある。一方で、近赤外光を使えば、蛍光時間を延ばせて観察深度を数mmから数cmにできる可能性がある。ところが、「近赤外光で励起して、近赤外光で観る蛍光バイオイメージングの研究が見当たりませんでした。これは恐らくよい蛍光プローブがないこと、また近赤外光を検出するバイオ素材用のカメラがないことが理由だと考えられました。誰も研究していないというのは大丈夫かなと思いつつ、挑戦しようと思えました」。

蛍光バイオイメージングで通常用いられているカメラは、シリコン素子を電荷結合素子(Charge Coupled Device: CCD)として光を電気信号に変えて画像化するSi-CCDカメラで、このカメラでは可視光領域から900 nm前後の近赤外光の観察ができる。しかし、光損

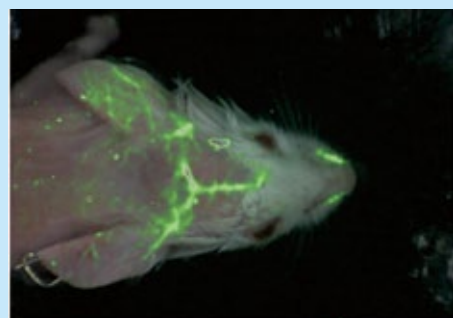
図1 ヒトの皮膚の光損失スペクトル



R. Rox Anderson, John A. Parrish
Journal of Investigative Dermatology, Vol. 77, Issue 1, p13-19 を改変

ヒトの皮膚においては当てる光の波長が短いほど光の散乱が強くなり、波長が長いほど吸収が大きくなる。波長が可視光領域から近赤外光領域に入る500~1000 nmは、皮膚表面からの観察深度が大きい「生体の窓」として1980年代から知られていた。曾我教授らはInGaAs-CCDカメラを開発して、波長が1000 nmよりも長い波長(Over Thousand Nanometer: OTN)はさらに透光性が高いことを示し、この近赤外光領域をOTN-NIRと名付け、「第2の生体の窓」と呼んでいる。

図2 蛍光バイオイメージング画像



マウスにイッテルビウム含有セラミックスナノ粒子を注射し、曾我教授らが開発した蛍光小動物イメージング装置SAI-1000で蛍光イメージングしたものを血管が美しく描出されている。

失が最も少なく、生体の深部イメージングに向く1000 nm超の波長域には使えない。そこで、曾我教授らは、光通信領域で近赤外光の検出デバイスに使われているInGaAs（インジウムガリウム砒素）素子CCDカメラを使い、この波長域の生体を観察できるシステムを開発した。「光通信バブルが崩壊して、カメラなどが安価に入手できるようになっていたことが幸いでした」。

そして、希土類含有セラミックスナノ粒子を980 nmの近赤外光で励起し、蛍光波長1550 nmの近赤外光を発する蛍光顕微鏡システムのプロトタイプを作り、2008年に生きた線虫の撮影に成功する。この波長域でのライブイメージングは世界で初めてのことだった。「生物学の研究者たちにとっては、希土類含有セラミックスナノ粒子のような、蛍光色素以外のプローブはあまりなじみがなく、何とか使い道を示したかったのです」と曾我教授は当時を振り返る。

小動物観察用の機器を開発、市販にこぎつけた

次に取り組んだのが、このイメージングシステムをマウスなどの小動物の観察用に展開することだった。研究室の一角を遮光して、励起光となるレーザーを強く広範囲に当てられるようにシステムを改良。2010年に希土類含有セラミックスナノ粒子をえさに混ぜて食べさせたマウスの消化管がきれいに映し出されたときはうれしかったという。そして、実用化を見込んで、島津製作所とともにこの装

置を洗練させ、2014年に市販にこぎつけた。「最初に島津製作所と作ったプロトタイプは冷蔵庫ほどの大きさでしたが、小動物実験室に持ち込める大きさと軽さにしたいと要望し、20 kgでプリンターほどの大きさになりました。コンピューターのソフトウェアの画面は名古屋造形大学デザイン学の教授らにアドバイスをいただき、使いやすいデザインになっています」。図2がこのイメージングシステムを用い、希土類含有セラミックスナノ粒子を注射したマウスの血管を蛍光イメージングしたものだ。なお、このシステムに使う希土類含有セラミックスナノ粒子もすでに市販されている。

近赤外光による蛍光イメージングを治療に結びつけるのが目標

現在は、蛍光プローブの開発に注力している。長く研究してきた希土類含有セラミックスナノ粒子や量子ドット、カーボンナノチューブのほか、有機蛍光色素含有プローブも開発中で、それぞれの組織中での安定性や安全性の確認についても研究を進めている。

最近では、イッテルビウムを含有するセラミックスナノ粒子にPEG修飾を施し、さらに光を当てると活性酸素を発生する光感受性物質を結合させて、光線力学療法(Photodynamic Therapy: PDT)をマウスに行うことに成功した(図3)^{*1}。この方法では、PEG修飾ナノ粒子が持つEPR効果(Enhanced Permeability and Retention effect)によってナノ粒子ががんが集積させることが期待され、がんの大きさを調べるイメージングとPDTによるがん治療が同時に行える。

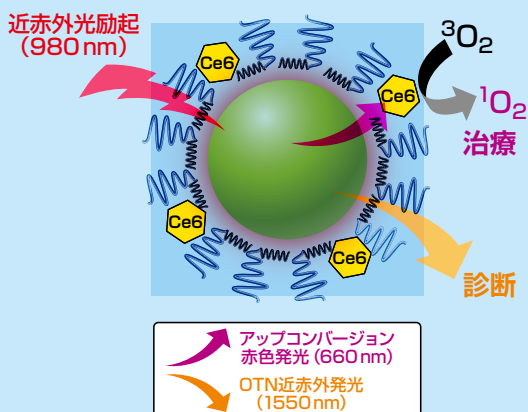
現在、肺がんや食道がん、悪性脳腫瘍などで保険適用されているPDTは400～600 nm程度の短い波長のレーザー光を用いているため、体表面あるいは管腔に露出した病変のみが対象となり、内視鏡を用いて、あるいは開頭手術に併用して実施されている。それを近赤外光で行うことができれば、体表面からの無侵襲でのイメージングとPDTが可能になるわけだ。曾我教授は「数年以内に臨床研究につなげたい」と意気込む。

COINSのサブテーマ5では、ナノ温度イメージングの実用化を計画している。観察深度の深い近赤外光を用いることで、蛍光体がおかれた環境のpHや温度などを計測し、マッピングして、温熱療法などに活かすというもので、すでにイッテルビウムを含有するセラミックスナノ粒子をPEG修飾したものによる温度計測の基礎実験に成功した^{*2}。

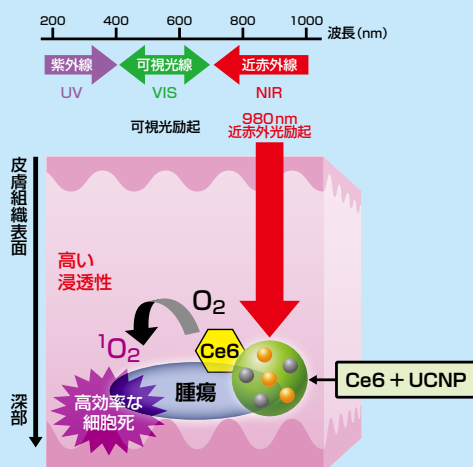
兄は指揮者の曾我大介氏で、曾我教授もモーリス・ラヴェルの曲やジョアン・ミロの版画のような色彩感の強い作品を好み、家では人間国宝の作になる器を愛でるといふ芸術愛好家の一面を持つ。「課題に対してオリジナルな解決法を考えるのが好きで、歩いているときに頭がフル回転して何かを思いつくことが多いですね。そんなときは研究者としての楽しさを実感します」。曾我教授の通勤や散歩から、被ばくがなく、人体に無害な近赤外光のメリットを活かせるアイデアが生まれ、バイオイメージングや医療への応用がさらに進んでいくことが期待される。

(記：サイエンスライター 小島あゆみ)

図3 Ce6+UCNPの構造



がん腫瘍への攻撃の仕組み



希土類含有セラミックスナノ粒子は生体内の塩濃度では凝集しやすいというデメリットがあり、ポリエチレングリコール(PEG、青色の部分)で修飾することで安定的に分散化させる。また、これによってEPR効果が発揮され、がんを集積する。Ce6は光感受性物質で、近赤外光が当たると活性酸素を放出し、がん細胞を壊す。イメージングシステムと併用することでPDTによるがん治療が同時に行える(論文1より改変)。

PROFILE

曾我 公平 (そが こうへい)

1967年東京生まれ、大阪と東京で育つ。90年東京大学工学部金属工学科、95年東京大学大学院工学系研究科材料学専攻 博士課程修。博士(工学)。同大学院助手、米国ニュージャージー州ラトガース大学博士研究員、東京理科大学基礎工学部材料工学科講師などを経て、2007年同准教授、12年から現職。

参考文献

- *1 M. Kamimura, K. Soga, et al., Chem. Lett., 46 (2017) 1076.
- *2 M. Kamimura, K. Soga et al., J. Mater. Chem. B (2017)

低侵襲がん治療の実現に向けた ナノマシンと超音波の併用による音響力学的 治療の実用化研究

がんの主要な治療法である手術、薬物療法、放射線療法に並び、体に「やさしく」「強く」効く、低侵襲治療法の社会実装を目指し、ナノマシンと超音波の併用による音響力学的療法の作用機序を解明する研究を行っています。「医薬品」と「医療機器」双方の薬事申請という難題に対し、「産」と「学」がタッグを組んで立ち向かっています。



Yoshiyuki KONISHI

小西 良幸

東京女子医科大学先端生命医学研究所
先端工学外科学分野 特任助教

Kazuhisa TAKEMAE

竹前 和久

興和株式会社 医薬事業部 富士研究所
DDS研究部 主任研究員

近年、低侵襲治療に対する関心が高まっています。工学的・物理学的学問の進歩により診断機器・治療機器も進歩をとげています。我々は、その中でも超音波とナノマシンを用いた音響力学的治療の実用化に向けた研究を行っています。超音波を用いた治療は実用化されており、中でも熱的作用により患部の治療を行う高密度集束超音波 (High-Intensity Focused Ultrasound: HIFU) 治療というのがあります。HIFU治療は様々な疾患に用いられており、日本においても前立腺肥大、子宮筋腫、骨転移の疼痛緩和に薬事承認されています。HIFU治療は単体で効果を示す一方で、熱的作用を得るために高いエネルギーが必要であり体内に存在する空気や骨等の影響で屈折・反射するため、意図しない部位に照射されるリスクを伴います。そこで我々は、HIFU治療におけるリスクを低減し、かつ殺細胞効果を増強させることを目的とする治療法として、ナノマシンと超音波を組み合わせた音響力学療法 (Sonodynamic Therapy: SDT) による低侵襲治療システムの開発研究をiCONM内の実験施設にて行っています (図1)。この研究開発によって、ナノマシンと超音波の併用効果を解明し、HIFU単独治療に比べて低侵襲な治療が可能になります (図2)。具体的には、マウス由来の大腸がん細胞 (Colon26) またはヒト膀胱がん細胞 (MIA PaCa-2) を移植した免疫不全マウスにHIFU照射及びナノマシンを投与し、併用効果を調べました。その結果、HIFU照射あるいはナノマシン単独治療では効果が認められない用量においても、両者を併用すると優れた増殖抑制効果が認められました (図3)。音響力学的治療の作用機序としては、光線力学療法でも知ら

れる活性酸素の影響が報告されています。そこで本研究では、HIFU照射とナノマシンの併用によって発生している活性酸素種の特異性と、その影響について基礎的な研究を進めています。

社会実装に向け、大きな関門となるのが医薬品・医療機器・再生医療等製品の薬事承認となります。近年の法改正により、革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品について優先的に承認審査が行われる形が整いつつあります。国内の薬事承認審査は独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が行いますが、申請のみならず、前臨床の段階からPMDAとの綿密に議論を重ね、最適な非臨床・臨床計画を作り上げていくことが重要です。本治療は、「医薬品」と「医療機器」の双方に対してどのような薬事申請を行っていくかが重要なポイントとなりますが、このとき議論に欠かせないのが治療の作用機序となります。有効性面での評価だけではなく、どのような安全性を評価することが必要であるか、という観点においても作用機序に関する情報が非常に重要となります。

これまでの研究より、本治療の機序は抗がん剤搭載ナノマシン及び超音波の熱による治療効果に加え、数種類の活性酸素が関与している可能性が示唆されています。これまであまり明らかにならなかった活性酸素の影響について、iCONM内の最新の評価機器を用いて、*in vitro*, *in vivo*の両面からさらに踏み込んだ研究を行うとともに、社会実装に必要な薬事戦略についてさらに知見を深めてまいります。

図1 音響力学的治療法 (SDT) の概要

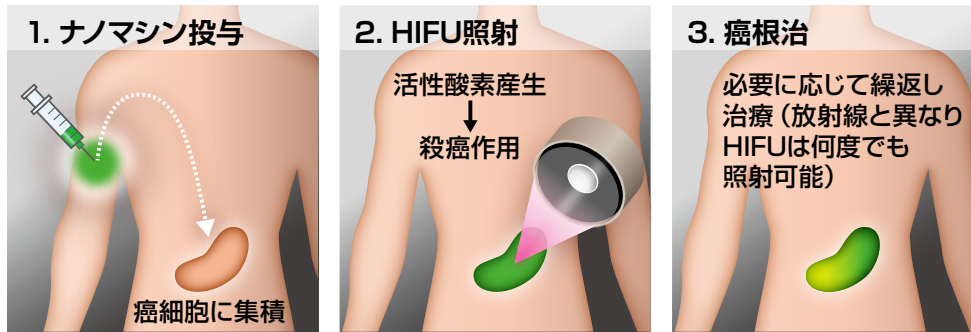


図2 DDS薬剤と集束超音波照射装置 (HIFU)

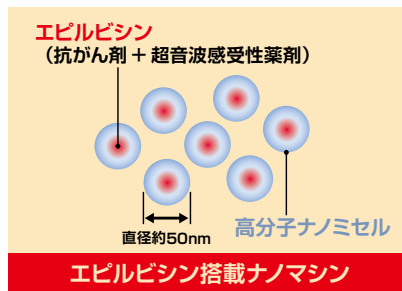
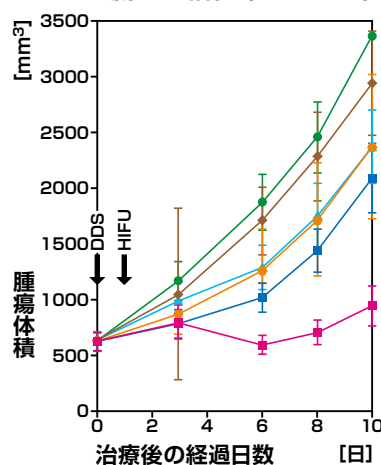
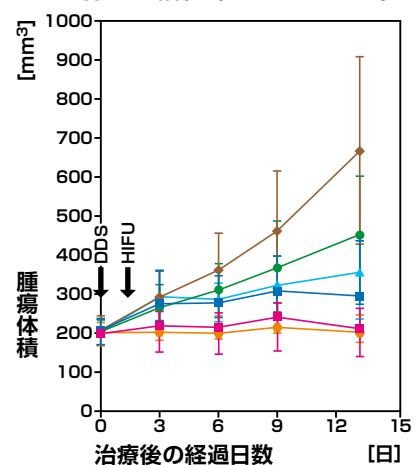


図3 SDTの非臨床治療効果 (マウス皮下移植モデル)

マウス大腸がん細胞 (Colon26)



ヒト膀胱がん細胞 (MIA PaCa-2)



- ◆ グループ1 (Control)
- グループ2 (DDS)
- ▲ グループ3 (HIFU_360W/cm²)
- グループ4 (SDT DDS+HIFU_360W/cm²)
- ▲ グループ5 (HIFU_270W/cm²)
- グループ6 (SDT DDS+HIFU_270W/cm²)

参考文献

M. Maeda, Y. Muragaki, J. Okamoto, S. Yoshizawa, N. Abe, H. Nakamoto, H. Ishii, K. Kawabata, S. Umemura, N. Nishiyama, K. Kataoka, and H. Iseki, SONODYNAMIC THERAPY BASED ON COMBINED USE OF LOW DOSE ADMINISTRATION OF EPIRUBICIN-INCORPORATING DRUG DELIVERY SYSTEM AND FOCUSED ULTRASOUND. *Ultrasound in Med. & Biol.* (2017)

日本が先導する革新的医療技術 ホウ素中性子捕捉療法のためのホウ素搭載ナノマシン

放射線^{*1}治療は、ピンポイントでがんをX線^{*2}や粒子線^{*3}を照射して、全身の副作用を最小限に抑えながら根治を狙うことができる優れた技術です。しかし、小さながんが沢山散在していると、この方法でがんを1つずつ治療することは容易ではありません。本研究ではそのようながんも外科的に手術することなく超低侵襲的に治療することを目指し、日本が世界に先駆けて臨床研究を進めてきたホウ素中性子捕捉療法のための中性子応答性ナノマシンを開発し、日本発の革新的医療技術を創出することを目指しています。



Takahiro NOMOTO

野本 貴大

東京工業大学科学技術創成研究院
化学生命科学研究所 助教

ホウ素(¹⁰B)に熱中性子^{*4}が照射されると、ホウ素と中性子が核反応を起こし、高いエネルギーを持った α 粒子とLi原子核を産生します。細胞内でこの核反応が起こると、 α 粒子とLi原子核は細胞の核に傷害を与えて細胞死が誘導されます。この原理をがん治療に応用したのがホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy: BNCT)です(図1)。BNCTは、がん細胞にホウ素を集積させた後に、疾患部に低速中性子(熱中性子・熱外中性子)を照射することにより、ホウ素と中性子の上述の核反応を起こして、がん細胞を選択的に殺傷する技術です。ホウ素と低速中性子は、それぞれ単独では生体に大きな影響を与えませんが、この2つが組み合わさって初めて強い細胞傷害活性が得られます。また、 α 粒子とLi原子核の細胞内での飛程は10 μ m以内と、細胞径とほぼ同じであるため、まさに細胞一個を狙い撃ちすることができる治療技術です。

BNCTは、米国の研究者らによって1951～1961年に最初に試みられましたが、当時はがん細胞に選択的にホウ素を送り届ける技術が未発達で、中性子線源の質も高くなく上述の理論から期待されるような治療効果を得るには至りませんでした。その後、我が国において日本人研究者が中心となってホウ素薬剤と中性子線源の改良が重ねられ、ホウ素クラスター(BSH)とボロノフェニルアラニン(BPA)という薬剤のBNCTにより、優れた治療効果を得ることに成功しています。しかしながら、これらの薬剤が集積するがんはまだ限定的で、BNCTの適用疾患を拡大していくためには、がん細胞に選択的にホウ素を送り届ける新しい技

術の開発が必要不可欠です。

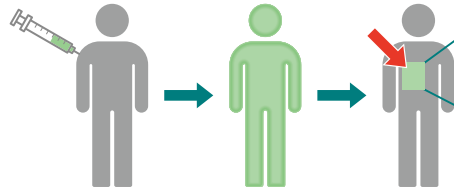
我々は、BNCTのさらなる可能性を開拓すべく、ホウ素をデリバリーするためのナノマシンの開発を行っています。図2に示したのは、最近我々が開発した高分子型ホウ素クラスター搭載ナノマシンです。この高分子型ナノマシンは、高分子ミセル型ナノマシンと比較するとサイズが非常に小さく、腫瘍に効率的に集積しながらも、血中からは短い時間で消失するという特徴があります。BNCTでは、血中や正常組織にホウ素が残存していると、中性子を照射した際に正常組織で副作用を惹起する原因となるので、このように早期に体内から排出されることが重要です。また、上述のとおり、 α 粒子とLi原子の飛程は10 μ m以内であるため、腫瘍内の細胞全てにできるだけ均一にホウ素を送り届ける必要があります。本高分子型ナノマシンはサイズが小さいために腫瘍の深部まで浸透することが可能で、がん組織の全ての細胞を殺傷することができると期待されます。実際、我々の開発した高分子型ナノマシンは、皮下腫瘍モデルにおいて、従来のホウ素薬剤であるBSHよりも優れた腫瘍集積性を示し、中性子照射を行うと顕著な抗腫瘍効果を示しました。

長い年月をかけて我が国で開発されてきたBNCTの技術と、我々の開発したナノマシンの技術を統合することにより、日本発の世界に輸出可能な革新的医療技術を創出することを目指しており、志を同じにした研究者・学生とともに核医学や物理学などの専門外の勉強をしながら新しいナノマシンの開発に取り組んでいます。

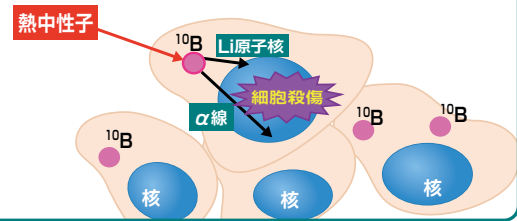
図1

BNCTの原理

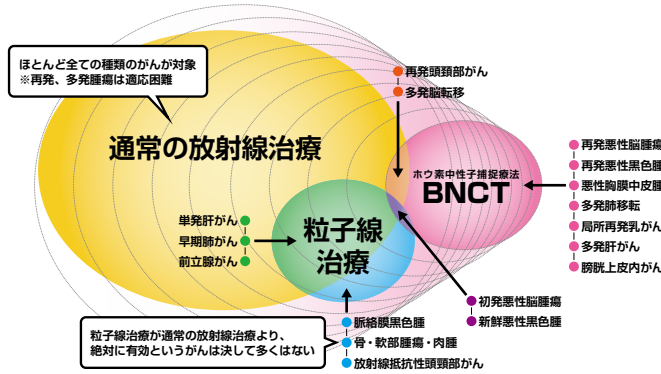
1. ホウ素 (^{10}B) 薬剤の注射 2. 中性子の疾患部への照射



3. 腫瘍内に集積したホウ素と中性子の核反応により産生した α 線とLi原子核による細胞殺傷



BNCTの対象疾患



鈴木実, BNCTの適応拡大. *Radioisotopes* 64, 59-66 (2015).から引用

BNCTに使用されてきたホウ素薬剤

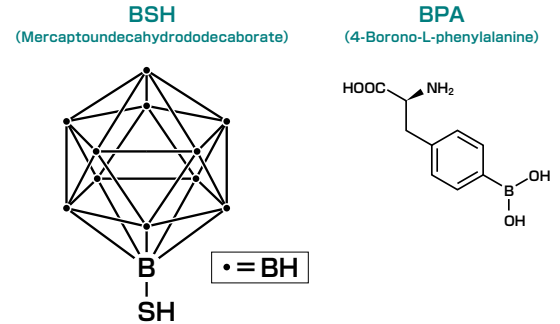
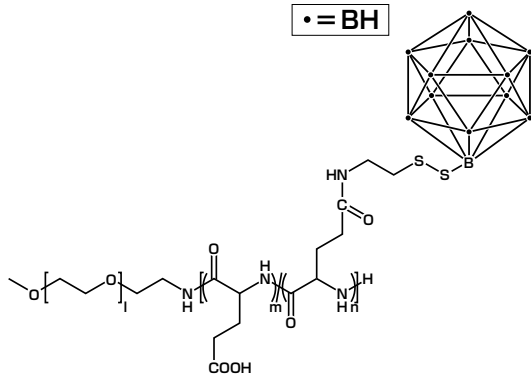


図2

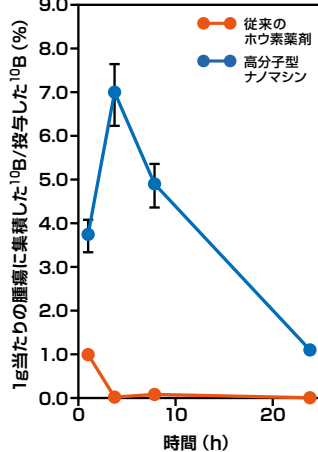
高分子型ホウ素クラスター搭載ナノマシン

皮下腫瘍モデルにおける体内動態



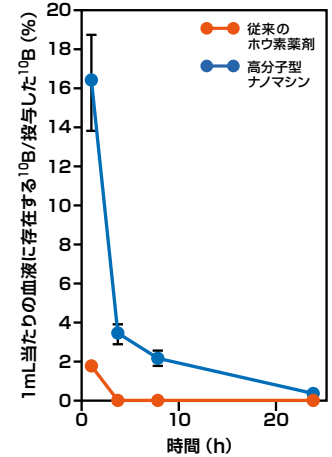
生体適合性の高いポリエチレングリコールとポリグルタミン酸を基本骨格として、ポリグルタミン酸側鎖にBSHをジスルフィド結合を介して導入している

腫瘍に集積したホウ素量



BSHと比較してナノマシンは腫瘍にホウ素を多く送達することが可能で、腫瘍内ホウ素濃度を長期的に高い状態に保つことができる

血中ホウ素量



血中からはBSHもナノマシンも速やかに消失する

用語解説

*1 放射線

放射線は高いエネルギーを持って流れる粒子(粒子線)と、高いエネルギーを持つ電磁波の総称。例えば粒子線の一つである α 線は陽子2個中性子2個から構成されるヘリウム原子核の流れで、このヘリウム原子核は α 粒子と呼ばれる。一方、X線は高いエネルギーを持った電磁波(光)である。

*2 X線

透過率の高い放射線で、がんピンポイントに照射することにより抗腫瘍効果を得ることができる。放射線治療において最も一般的に使用される。

*3 粒子線

α 粒子の流れである α 線以外にも、水素原子核(陽子)の流れである陽子線や炭素原子核の流れである炭素イオン線がある。炭素原子核のような陽子よりも重い原子核による粒子線を重粒子線と呼び、陽子線や重粒子線を利用した放射線治療が注目を集めている。

*4 熱中性子

中性子は原子核を構成する電荷のない粒子。その運動エネルギーが常温での熱運動のエネルギー程度(約0.025 eV)になったものを熱中性子と呼ぶ。なお、広義には高温における熱中性子も含め、0.5 eV以下の中性子を熱中性子と呼ぶ。熱外中性子はエネルギーが0.5 ~ 10 keVの中性子である。

参考文献

1. 中村浩之. ホウ素化合物・薬剤の歴史と現状. *Radioisotopes* 64, 47-58 (2015).
2. 鈴木実. BNCTの適応拡大. *Radioisotopes* 64, 59-66 (2015).
3. Mi, P., et al. Block copolymer-boron cluster conjugate for effective boron neutron capture therapy of solid tumors. *J. Controlled Release* 254, 1-9 (2017).



黒澤 渉

Wataru KUROSAWA

味の素株式会社
アミノサイエンス統括部 AJIPHASE グループ マネージャー

味の素のアミノ酸技術を応用し、低侵襲治療を実現する医療素材についての研究開発を行っている。

タイミングの大切さ

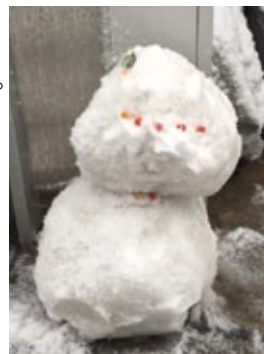
「タイミングが大切」とよく言われます。日常生活だけでなく、研究生活でも実感する場面は多いです。研究に行き詰まった時「たまたま学会での講演を聞いて解決に結び付いた」、「懇親会中にお酒を飲みながらの雑談で新たな着想を得た」など、研究者なら誰も類似の経験があるでしょう。

研究成果の社会実装でも同様です。優れた研究成果があることが大前提ですが、多くの場合、企業を通じて社会実装が行われるため、最先端技術であっても、知財の観点から企業にメリットが無かったり、社会インフラなどの外部環境が整っていない場合

は社会実装に至らず、非常に悔しい経験をするようになります。世の中のニーズと発明技術がマッチし、かつ全てのタイミングが合ってこそ実用化されるわけです。時代遅れの技術は論外ですが、逆に未来過ぎる技術でも社会実装は難しくなります。つくづく、タイミングは大切だと実感します。

入社以来15年、研究所にて様々な研究開発に携わって参りました。中でもCOINSで得た類まれなる最先端技術、成功や失敗の経験、多くの研究者との出会いは私の大きな財産です。この度、本社事業部に配属となり、弊社技術を基盤とした事業開発に

挑戦しております。事業を通じて人類の健康へ貢献すると同時に、企業をも成長させていくことは、企業研究者としての醍醐味です。タイミングを大切にしながら世の中に新しい価値を提供すべく、努力して参ります。



娘たち作。「タイミング」が合わず、私は出張中。

堀瀬 友貴

Yuki HORISE

東京女子医科大学
先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野 (FATS) 特任助教



2015年5月よりFATSにポスドクとして入り、2016年4月より特任助教として勤務。医工融合をモットーにして、工学の枠に囚われずに医療機器開発や人材育成等に取り組んでいる。

医工融合と人とのつながり

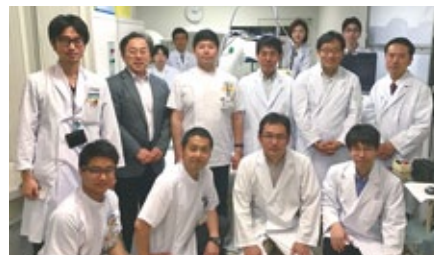
先端工学外科学分野(FATS)は医学系と工学系のスタッフから構成され、一つの部屋に机を並べて同じ時間・空間を共有し、「医工融合」をモットーにさまざまなプロジェクトを進めています。FATSのある先端生命医科学研究所は大学病院まで「歩いてすぐ」という立地で、臨床現場に近く、医師や看護師などの医療スタッフとの関わりも多いため、現場感を身に着けるには最適な環境です。

FATSでは複数のプロジェクトに取り組んでおり、未来のスマート治療室(SCOT)のプロジェクトでは脳外科手術向けのロボット顕微鏡を開発しています。人材育成プロジェクトでは、

企業の方向けにセミナーや臨床現場見学を実施、国産の医療機器創出を促進するための基盤の構築、その他にも、大手・中小企業と共同での新規プロジェクトの推進などなど。開発から教育、共同研究まで幅広く携わっており、日頃から人と接することが多いので、どのプロジェクトにおいても「人とのつながり」が物事を進めていく上でとても重要だと感じています。

COINSプロジェクトには2016年度より参加し、DDSを用いた音響力学的療法(SDT)の開発を行っています。自然発症がんを患うペット犬に対してSDTを施行した際は、安全性の確認だけでなく有効性を示唆する結果も

得ることができ、2017年10月には、東京医科大学で開始した臨床研究も無事終了しました。SDTがヒトのがん治療を大きく変えることを願い、これからもチームで開発を進めていきたいと考えています。



東京医科大学で臨床研究を行った SDT Team

にしている コト

嶋田 直彦

東京工業大学
生命理工学院 助教

Naohiko SHIMADA



ウレイド基を有する高分子が水溶液中で高温溶解(UCST)型の温度応答性挙動を示すことを見出した。UCST型高分子の分子設計並びにバイオマテリアルへの応用を行っている。

体を動かせば

人間、歳を重ねると代謝が落ちます。その結果体重が増加し、高血圧や高脂血症等の生活習慣病になりやすくなります。筆者も御多分に漏れず、若い頃と比べると体重が大幅に増加したため、元々運動はあまり好きではないのですが、近所のスポーツジムに通い始めました。ジムには様々なマシンがあり、自分のペースで運動できます。筋トレ30分、有酸素運動30分をしていると2か月で2 kgの減量に成功!さらに良かったのは、エアロバイク等の有酸素運動をしながら考える時間ができたことです。座りながら考えることが多い中、体を動かしながら考

えると普段とは違ったことを思いつきます。減量もそうですが、考える時間を作るためにもジムに通って良かったと思っています。

さて、普段我々は、温度変化にตอบสนองして溶媒に対する相溶状態が変化する高分子「温度応答性高分子」の研究を行っています。特に水溶液中で相溶変化を引き起こす温度応答性高分子は、ドラッグデリバリー基剤や細胞培養基板等のバイオマテリアルとして幅広く使用されています。これらのほとんどはLCST型と呼ばれる加熱によって相分離するタイプでした。しかし我々は、ウレイド基を有する高分子が、生理的条件下において、

LCST型とは逆に冷却によって相分離するUCST型挙動を示す、非常に珍しい高分子であることを見出しました。この珍しいウレイド高分子のバイオマテリアルへの応用を目指し、日々ジムでアイデアを練っていきます。



ペダルを回しながら考えてます



前臨床MRIによる動物実験を支える技術員。病態モデル動物の作成からMRI撮影に必要な動物の手術、麻酔とバイタル管理、組織染色まで、研究が円滑に進む手伝いをしている。

柴田 さやか

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター 機能分子計測チーム 技術員

Sayaka SHIBATA

「私、失敗しないので」

「の化合物の合成に3ヶ月。これでマウス1匹分です」など、時々ありえないような言葉を実験前に言われます。MRIを使った動物実験では、長いカテーテルラインによる造影剤投与、数時間にも渡る連続撮影での麻酔管理、その間の動物への固定方法などの技術が必要です。様々な実験に対して、可能な限り成功率を上げるために準備や練習を行い、研究者とよく打合せをし、そして本番では最大限に注意して失敗しないように心がける。決して「私、失敗しないので」というドラマのようにはいきませんが、多くの時間と労力をかけて合成

された化合物や、貴重なモデル動物の実験が失敗に終わらないようお手伝いすることが、私の仕事です。この実験結果をヒントに論文が出来上がり、「まだ科学でないもの」が「科学になる」というプロセスを楽しく感じています。

「大切なことは計画性、現在地の確認、諦めないこと。」これは、二十歳をすぎて始めた山歩きで大切にしていることです。研究目標が遥かなる山の頂なら、実験は一步。大きな山の頂は遠く、歩けど歩けど辿り着きません。途中で不安になり、道に迷っても、それでも諦めず歩き続けます。山では不安

定な天気やトラブルで思い通りにいかないことばかりですが、ほんのたまに拝むことができる想像を超える絶景に感動して、また登ろうと思うのです。研究の道のりも険しく、時には遭難もします。けれど、その道のりも悪くはないと今は思えます。



吾妻山、大滝沢。一泊二日の山行。

第4回COINSシンポジウム

Nanotech → In-body hospitals → Smart Life ～ Future Health care with Nanomachine ～

2017年12月8日(金)川崎市産業振興会館で、“ナノテク→体内病院→スマートライフ～未来医療はナノマシンが創る～”をテーマに第4回COINSシンポジウムを開催しました。川崎での開催が2回目となる今回は、体内病院のコンセプトやその実現に資する先端的な成果を共有し、今後の社会実装を加速する環境やネットワークの構築のきっかけとなるシンポジウムを目指しました。前回に比べ、参加者の多くはCOINSに参画以外の企業や一般の方であり、特に市内でCOINSの取組みや体内病院への関心が増していることがうかがえました。

講演セッション「ナノテクでがんを克服」「体内病院で健康長寿」では、ナノテクノロジーを使ったDDSによる革新的な診断や治療の技術開発や体内病院実現に繋がる最新の研究成果について発表があり、会場から感嘆や期待の声があがっていました。ポスターセッションでは研究者や企業から34件が発表され、参加者と発表者の間で活発な意見交換が行われま

した。最後のパネルディスカッションセッションでは「スマートライフケア社会における医療」をテーマに、パネリストからの基調講演・ショートプレゼンの後、未来医療の一つのあり方「体内病院」について、その先端医療がどう社会に受容されるか、またそのために重要な事柄・考え方を会場の参加者も交えて熱い議論がなされました。COI最終フェーズ(2019～21年度)に向けて研究開発・社会実装の進展に弾みをつける非常に有意義なシンポジウムとなりました。



Twan Lammers
Full Professor, Department of Nanomedicine and Theranostics, ExMI, RWTH Aachen University Clinic



Liangfang Zhang
Professor, Department of NanoEngineering, University of California San Diego

パネリスト
一木 隆範
東京大学大学院工学系研究科、
マテリアル工学専攻、教授
COINSサブテーマ4リーダー

パネリスト
浅野 敏雄
旭化成株式会社、
常任相談役
COINSアドバイザー

パネリスト
鶴岡 太郎
Johnson & Johnson Innovation、
ニューベンチャーズジャパン、
ディレクター

パネリスト
増満 浩志
読売新聞、編集局科学部、
編集委員

モデレーター
木村 廣道
川崎市産業振興財団
ナノ医療イノベーションセンター
COINSプロジェクトリーダー



パネルディスカッション

トピックス 2017年7月～2017年12月

- 2017年7月3日：【報道】中部産業連盟機関誌プロGRESS795号に、ナノ医療イノベーションセンター(以下、iCONM)片岡一則センター長(COINS研究リーダー)の記事が掲載される。表題は「現実化する『ミクロの決死圏』 ナノマシンが医療を変える」。
- 7月6日：【報道】読売新聞夕刊6面「リサーチフロント」に、片岡一則COINS研究リーダー、国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野 松村保広分野長(COINSサブテーマ1)、量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部 青木伊知男チームリーダー(COINSサブテーマ5)のインタビューおよびCOINSの研究に関する記事が掲載される。表題は「がんを狙い撃つ薬 病薬へ投与 的確に」。
- 7月7日：【受賞】東京工業大学大学院 生命理工学研究科 坂本和歌子氏(D1)、東井聡美(M2)、落合拓郎(M1)、嶋田直彦助教、丸山厚教授(COINSサブテーマ5)が、第33回日本DDS学会学術集会の口頭発表賞およびポスター発表賞を受賞。
- 7月13日：【報道】読売新聞夕刊3面「リサーチフロント」に、片岡一則COINS研究リーダーのインタビューが掲載される。表題は「がんを狙い撃つ薬 素直さ 明るさ 情熱で」。
- 7月19日：【活動】iCONMにて、COINSセミナー #26を開催。講演者：Prof. Alexander Wei(Department of Chemistry and Materials Science & Engineering, Purdue University) 演題：“Adventures in Drug Delivery, Diagnostics, and Additive Manufacturing with Engineered Metal Nanoparticles”
- 7月20日：【報道】読売新聞夕刊6面「リサーチフロント」に、国立がん研究センター 松村保広分野長のインタビューが掲載される。表題は「がんを狙い撃つ薬 データとケンカしない」。
- 7月23日：【報道】神奈川新聞9面に、iCONMの記事が掲載される。表題は「発展する神奈川臨海部」。
- 7月24日：【報道】読売新聞朝刊2面に、国立がん研究センター 分子細胞治療研究分野 落合拓郎分野長(COINSサブテーマ4)の研究の記事が掲載される。更に、読売新聞、産経新聞、日経産業新聞、地方紙など約40紙にも掲載され、TVのニュースで報道される等で大きな反響を呼ぶ。表題は「がん13種診断 血液1滴で 国立がんセンター 新検査 来月から臨床検査」。
- 7月27日：【受賞】iCONM 大澤重仁研究員(COINSサブテーマ1)が、第27回バイオ・高分子シンポジウムの若手研究者奨励講演賞を受賞。

- 8月3日：【報道】神奈川新聞19面に、iCONMが参加した「キングスカイフロンティアの科学イベント2017」の記事が掲載される。表題は「医師や政治家、研究者…気分は大人 小中学生が職業体験」。
- 8月17日：【報道】News Medical Life Science Webサイトに、COINSの研究について量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 青木伊知男チームリーダーのインタビューが掲載される。表題は「Preclinical research using 1 Tesla desktop MRI」。
- 8月23日：【報道】朝日小学生新聞1面に、iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) のインタビューが掲載される。表題は「明るい未来にナノマシン 小さな小さなカプセルで『体内病院』」。
- 8月23日：【報道】Webサイト「EMIRA」に、iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) のインタビューが掲載される。表題は「体内に病院ができる!? ナノテクがもたらすがん治療の大革命」。
- 8月31日～9月1日：【活動】国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 主催の「JSTフェア2017—科学技術による未来の産業創造展—」(東京ビッグサイト) にブース出展し、COINSの取り組み・成果を紹介。
- 9月1日：【受賞】東京大学大学院 工学系研究科 マテリアル工学専攻 赤木貴則特任研究員 (COINSサブテーマ4) が、第9回日本RNA研究会/第4回日本細胞外小胞学会の優秀発表賞を受賞。
- 9月2日：【報道】TBSテレビ「EARTH Lab ～次の100年を考える～」にiCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) が出演。COINSやiCONMの取り組みが放送される。
- 9月5日：【報道】Webサイト「imgendai」に、iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) のインタビューが掲載される。表題は「もうすぐ実現、『体内病院』の衝撃! 一体内を自由に駆け巡り、検査・診断・治療までしてくれる究極のナノマシン」。
- 9月6日：【受賞】東京大学大学院 工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 長田健介特任准教授 (COINSサブテーマ1, 2, 3) が、平成29年度高分子学会旭化成賞を受賞。研究題目は「ブロック共重合体を用いたプラスミドDNAの高次構造制御と遺伝子デリバリーシステムへの展開」。
- 9月8日：【報道】WEBニュースレター「Kawasaki Sky Front i-News letter」のライターハイライトに、iCONM Sabina Quader特任研究員 (COINSサブテーマ1) の研究成果が掲載される。表題は「ナノマシンの表面修飾で脳腫瘍に対する治療効果を強化」。
- 9月12日：【活動】iCONMにて、COINSセミナー #27を開催。講演者：山水康平特任准教授 (京都大学iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門) 演題：“iPS細胞由来血液脳関門 (BBB) モデルの創薬への応用”
- 9月21日：【報道】ギズモード・ジャパンや excite ニュース、LINE NEWS MAGAZINEで、iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) の研究が紹介される。表題は「『体内病院』はついにここまで来た。病気が体が自動で発見し、直してくれる時代に」。
- 9月24日：【報道】日本テレビ「日テレアップDate!」に、iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) が出演。
- 10月8日：【任命】iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) が、全米アカデミー図本部にて米国工学アカデミー (National Academy of Engineering: NAE) の外国人会員の任命式に出席。
- 10月10日：【報道】週刊SPA!の2017/10/10・17合併号に、iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) のインタビューが掲載される。表題は「そこそこ明るい“逆説”ニッポンの未来 2032年 安価に健康が手に入る 健康寿命が飛躍的に延び、ボケない社会が到来する!」。
- 10月11日：【活動】東京大学大学院 工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 内田智士特任准教授 (COINSサブテーマ3)、東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 位高啓史教授 (COINSサブテーマ3)、iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) が発表した論文「Designing immunostimulatory double stranded messenger RNA with maintained translational activity through hybridization with poly A sequences for effective vaccination. Biomaterials 150: 162 (2018)」について、iCONM、東京大学、東京医科歯科大学による共同記者会見を開催。表題は「免疫賦活化効果を高めた核酸を用いたワクチンの開発」。
- 10月12日：【報道】JIJI. COM (時事通信社) や医療NEWS等に、10月11日に行われた記者会見の記事が掲載される。表題は「免疫賦活化効果を高めたmRNAワクチンを開発—iCONMら」。
- 10月18日：【活動】東京大学大学院 工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 安楽泰孝特任准教授 (COINSサブテーマ2リーダー)、東京医科歯科大学 歯医学総合研究科 脳神経病態学分野 (神経内科) 横田隆徳教授および桑原宏哉特任准教授 (COINSサブテーマ2)、iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) が発表した論文「Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain. Nature Communications 8: 1001 (2017)」について、iCONM、東京大学、東京医科歯科大学らによる共同記者会見。表題は「グルコース濃度に応じて血中から脳内に薬剤を届けるナノマシンを開発」。
- 10月20日～29日：【報道】日経産業新聞8面、日刊工業新聞21面、神奈川新聞21面等に、10月18日の記者会見の記事が掲載される。表題は「血液脳関門通過型ナノマシン 効率良く脳内に投薬 川崎市産業振興財団など (日刊工業新聞)」等。また10月29日のNHKニュースでも報道される。表題は「脳に薬届ける超小型カプセル開発」。
- 10月29日：【報道】BS JAPAN「衝撃! 未来テクノロジー 2030年世界はこう変わる」に、iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) が出演。COINS、iCONMの取り組みが紹介される。表題は「日本発の人体に潜り込むナノマシン。あのSF映画『ミクロの決死圏』がついに現実」。
- 10月30日：【報道】日本経済新聞朝刊9面に、東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 バイオエレクトロニクス分野 松元亮准教授 (COINSサブテーマ4) の研究が掲載される。表題は「人工臓臓、小型で使いやすく」。
- 11月1日：【活動】COINSサブテーマ2の研究成果の社会実装を担うベンチャー企業「株式会社ブレイゾン・セラピューティクス」の設立について、同社、iCONMおよび東京医科歯科大学による共同記者会見。表題は「脳内への薬剤送達技術を応用した画期的医療イノベーション創成」。
- 11月17日～18日：【活動】第4回COINSリトリート合宿を神奈川県湘南国際村センターで開催 (詳細はp.16)。
- 11月18日：【受賞】片岡一則COINS研究リーダーが、Web of Scienceの「2017 Highly Cited Researchers (当該分野においてその研究が引用された上位1%の研究者)」に選出。
- 11月29日：【受賞】片岡一則COINS研究リーダーが、ミシガン大学薬学部からJohn G. Wagner Memorial Lectureship Awardを授与され、記念講演を実施。表題は「Self-Assembled Supramolecular Nanosystems for Smart Diagnosis and Targeting Therapy of Intractable Diseases」。
- 12月6日：【報道】日本薬学会のWebサイトの「活薬のひと」に、COISアドバイザー 浅野敏雄氏 (旭化成株式会社 常任相談役) によるCOINSに関する記事が掲載される。表題は「超薬しよう、跳躍しよう」。
- 12月7日：【活動】ニュースレター「NanoSky Vol.4」を発行。
- 12月7日：【報道】毎日新聞12面に、10月18日の記者会見の記事が掲載される。表題は「脳に薬運ぶ『ナノマシン』 アルツハイマーなど治療に期待」。
- 12月8日：【活動】第4回COINSシンポジウムを川崎市産業振興会館で開催。
- 12月12日：【活動】「理研シンポジウム: 理研/iCONM/物材機構 医工学ネットワーク」をiCONMおよび隣接の川崎生命科学・環境研究センター (LiSE) で開催。
- 12月12日：【任命】米国発明家アカデミー (NAI) のフェローに片岡一則COINS研究リーダーが選出される。NAIフェローは、生活の質、経済の発展、社会の福祉に対して顕著な影響を及ぼす発明を行った学術研究者に授与される。
- 12月22日：【受賞】iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー) が、平成29年度高松宮妃癌研究基金学術賞を受賞。研究業績は「臨床への応用を目指した高分子ミセル型抗がん剤送達システムの創製」。

第4回リトリート合宿 ～「R&D」「事業化」「知財」戦略を学ぶ～

2017年11月17日(金)～18日(土)、神奈川県湘南国際村センターにて「体内病院実現に向けた戦略を考える」をテーマにリトリート合宿を行いました。体内病院実現に向け研究成果の社会実装を進めるためには、COINSメンバーの戦略的視点を醸成し、現在の取組みを見直すきっかけづくりが重要という考えから、今回は「R&D」「事業化・社会実装」「知財」の各戦略についてワークショップを行いました。

最初に安西智宏サブテーマ6リーダーから「戦略について」をテーマにした全体講演の後、東京工業大学 仙石慎太郎 准教授のファシリテートで「R&D戦略ワークショップ」を行いました。続いて、株式会社リプロセル 横山周史 代表取締役社長による特別講演「革新的研究成果をいかに事業化・実用化するか」を受け、「事業化・社会実装戦略ワークショップ」を行いました。続いて、岩崎廣和COINS研究推進統括による「知財戦略ワークショップ」の後にグループ発表を行い、優秀グループおよび個人を表彰しました。講評では、順天堂大学 入村達郎 特任教授、旭化成株式会社 浅野敏雄 常任相談役、日本医療機器テクノロジー協会 三澤裕 専務理事の3名のCOINSアドバイザーとオブザーバー参加の川崎市産業振興財団 河野裕 ライフサイエンスチーフコーディネーター、木村廣道 プロジェクト統括と片岡一則 研究統括から今後への期待のアドバイスがありました。幾つか

の研究成果については社会実装へ移行しており、今後はより戦略的にプロジェクトを推進する必要があり、次回はアントレプレナーシップ人材育成に資するリトリートを計画しています。

COINSアドバイザー・オブザーバーによる講評



浅野敏雄
旭化成株式会社
常任相談役

入村達郎
順天堂大学大学院
特任教授

三澤裕
日本医療機器テクノロジー協会
専務理事

河野裕
川崎市産業振興財団
ライフサイエンスチーフ
コーディネーター



二日間のケーススタディワークショップを通して更に結束が固まった。

第9回全体会議 ～最終第3フェーズに向けて～

2018年1月25日(木)川崎生命科学・環境研究センター(LISE)大会議室にて第9回全体会議を行いました。今回は、フェーズ2(2016～18年度)の計画に対する進捗状況とフェーズ3(2019～21年度)に向けたH30年度計画の共有を目的に、サブテーマリーダーと参画機関の発表の後、成果の社会実装やそれを加速する体制構築のポイントについてパネルディスカッションを行いました。その中から、成果の最大化や体内病院実現の更なる推進のためには、テーマを越えた連携、規制対策や知財等の戦略的な活用が重要と改めて拠点内で共有がなされました。また特別講演では、川崎市 臨海部国際戦略本部 国際戦略推進部の白鳥滋之部長に「殿町国際戦略拠点『キングスカイフロント』の拠点形成について」を、国立医薬品食品衛生研究所 奥田晴宏副所長に「国立医薬品食品衛生研究所について」をそれぞれご紹介いただきました。社会実装において重要な機関がキングスカイフロントに集積することで今後

COINSの取組みが加速すると参加者から期待の声があがりました。講評では、COINSアドバイザーの順天堂大学大学院医学研究科 入村達郎 特任教授と日本医療機器テクノロジー協会 三澤裕 専務理事、科学技術



川崎市 白鳥滋之部長
による講演

国立医薬品食品衛生研
究所 奥田晴宏副所長に
よる講演

振興機構からご参加いただいた真部治彦COIビジョン1ビジョナリーリーダー補佐から研究成果の社会実装を進めるポイントや心構えなどの貴重なお言葉を心得て、COINS全体で「体内病院」実現に全力で取り組む意識を共有できた有意義な機会となりました。

編集後記

COINSサブテーマ5のミッションは、がんの「入院不要・日帰り治療の実現」です。ナノマシンと医療機器のそれぞれの機能を組み合わせ、検出・診断・治療を一体化しうるシステムの開発を目指し、日々力を尽くしています。

治療や診断の機能を統合するという点で、他のサブテーマよりも「体内病院」に近いと言えますし、一部の成果はすでに臨床試験段階にあるということで、体内病院の実現を感じるテーマでもあります。一方で、社会実装が進んでいるがゆえに、現在の医療の制度やビジネスの状況との差異が大きな課題として見えてきました。鼎談では、その課題の一端を知っていただけたと思います。

サブテーマ5についてはCOINS全体の取り組みがそういった課題を克服し、近い将来の日本を支える経済・社会システムを構築する原動力になると期待しています。そして、この「NanoSky」がその進展やそれに携わる人々の熱量を伝えていけるよう、今後も邁進して参ります。

(編集長 杉本貴志)