

Nano Bio *f*

ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション

特集

ナノ組織再建

VOL.3
MAY 2012

Contents

- 2 **FIRSTを語る**
鄭 雄一・近藤史郎・星 和人
「『ナノ再建システムの創成』で、患者さんや医療現場のニーズに応える」
- 6 **研究者に聞く**
高戸 毅
「新しい材料と導入法を開発して、骨や軟骨の再生医療を臨床の場へ」
- 8 **研究トピックス**
サブテーマⅣ
酒井崇匡
「均一構造を有する超高強度ハイドロゲル」
大庭伸介
「骨・軟骨形成性低分子化合物の同定と組織再建への応用」
- 12 **ナノバイオ研究を社会へ**
一木隆範
「ナノテクノロジーを使った
がんの早期診断デバイスの実現に向けた戦略とは？」
畑中綾子
「日本がイノベーションで世界を先導するための処方箋」
- 14 **若手研究者から**
平田 真
「永久軟骨再生を目指した軟骨細胞分化シグナル制御因子の同定と最適化」
崔 成眞
「テトラポッド型顆粒状人工骨の開発」
- 15 **Information**
トピックス／全体会議報告
- 16 **編集後記**

図：生理活性物質を搭載したナノ DDS とインプラントデバイスを用いた骨組織再建のイメージ。骨欠損部に充填されたインプラントデバイス（テトラポッド型顆粒状人工骨）から、ナノ DDS に搭載された生理活性物質が放出され、骨欠損部周囲の細胞に骨形成をはたらきかける。インプラントデバイスに、骨組織の代替物としての機能のみならず、骨形成誘導体としての機能を付与することで、欠損部に細胞を移植しなくとも骨組織再建が達成されることを目指している。

FIRSTを語る

「ナノ再建システムの創成」で、患者さんや医療現場のニーズに応える

内閣府の最先端研究開発支援プログラム (FIRSTプログラム) 「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」プロジェクトでは、ナノバイオテクノロジーを基盤とする、がんの新しい診断・治療の方法の開発が目標となっている。中でも「ナノ再建システムの創成」は、がんの治療後の骨・軟骨の欠損部の再生医療がテーマ。担当する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の鄭雄一教授 (医学系研究科兼任)、帝人株式会社 近藤研究室の近藤史郎室長、東大医学部附属病院 ティッシュ・エンジニアリング部 軟骨・骨再生医療寄附講座の星和人特任准教授が、開発が進む医用材料や承認体制、ナノバイオファーストの研究システムなどを語り合う。



Shiro KONDO
近藤史郎

Yuchi TANI
鄭雄一

Kazuo HOSHI
星和人

帝人株式会社 帝人グループフェロー
近藤研究室 室長

1953年愛知県生まれ。80年東京工業大学総合理工学研究科修士課程終了。同年帝人株式会社に入社し、生物医学研究所にて医薬品の創薬及び開発研究に従事。主に代謝性疾患、循環器系疾患のプロジェクトを担当。2004年医薬開発研究所長、06年創業研究所長を経た後、09年より帝人グループフェローとして新規生体機能材料の研究のため近藤研究室を立ち上げる。専門は有機合成、薬物動態など。ナノバイオファーストでは生理活性ペプチド・タンパク質デリバリーのための中空型ナノデバイスの開発を担当。

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 教授 (医学系研究科兼任)

1964年東京生まれ。89年東京大学医学部卒業後、同大学医学部附属病院、国立水戸病院などで主に神経内科の臨床経験を積む。95年米国マサチューセッツ総合病院内分泌科研究員、96年日本学術振興会研究員、97年医学博士号取得。98年ハーバード大学医学部講師、2001年同助教授、02年東京大学大学院工学系研究科客員助教授などを経て現職。03年から1月現在まで同大学医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部を兼任。また、米国マサチューセッツ総合病院顧問、昭和大学客員教授も兼任している。受賞歴多数。

東京大学医学部附属病院
ティッシュ・エンジニアリング部
軟骨・骨再生医療寄附講座特任准教授

1967年仙台市生まれ。1991年に東京大学医学部を卒業後、同附属病院整形外科、三井記念病院麻酔科で研修。関東通信病院、旭中央病院に勤務後、日本学術振興会特別研究員として東大大学院工学系研究科を修了。新潟大学歯学部でも研究を重ねる。2001年から東大病院整形外科に勤務し、ティッシュ・エンジニアリング部助教授を経て、2011年から副部長。2002年から軟骨・骨再生医療寄附講座特任准教授を兼任。

骨・軟骨の新しい医用材料の 治験や臨床研究が進んでいる

——まず、現在のお仕事、ナノバイオファーストでの担当をご紹介します。

鄭：私は医学部出身で現在は工学部で医用材料を研究しており、医学部は兼任です。これまで骨の再建のためにリン酸カルシウムを用いた、様々なインプラントデバイスを作ってきました。インクジェットプリンターで三次元造形する人工骨は治験^{*1}が終わり、承認申請について検討しているところです (p7参照)。これは第1世代の人工骨で、次は成長因子などの生理活性物質や細胞などを組み合わせた方法を考えています。また、テトラポッド型の顆粒状の人工骨の治験を始める予定です (p14参照)。ナノバイオファーストではサブテーマⅣで頭頸部がんの切除後の顎の骨の再建用の人工骨を作るのが大きな目標です。他に骨再生を促進させる物質や、軟骨などの足場素材になるような強度の高いハイドロゲルも作っています (p8参照)。

近藤：私は創薬や薬物動態などを担当していましたが、3年前からDDS (drug delivery system) と新しい医用材料を使うデバイスを研究しています。ナノバイオファーストではサブテーマⅡのナノ粒子を使ったDDS研究とサブテーマⅣの組織再建に寄与するべく、先生方と議論しています。サブテーマⅡでは特に中空粒子であるベシクルにペプチドやタンパク質などを入れてターゲットの部位に届け、徐放化する研究をしています (VOL.2 p14参照)。

星：整形外科医で、9年前から東京大学医学部附属病院 ティッシュ・エンジニアリング部 軟骨・骨再生医療寄附講座で軟骨再生医療に従事しています。医学系研究科で口腔外科領域の臨床を担当している高戸毅教授とともに、主に素材や組織の開発を進めています。2011年度から口唇口蓋裂の患者さんに対する鼻の軟骨の再生医療の臨床研究^{*1}が始まりました (p6参照)。4年間で3例行う予定です。第三者評価委員会に適応する患者さんを決め、約半年に1例ずつ手術し、2カ月後に委員会再度評価をして進めるかを決め、1年間経過観察します。

鄭：慎重で、よい進め方ですね。進めていくうちに術式が変わる可能性が高いし、思わぬ副作用が出ることもありますから、ゆっくりノウハウを蓄積するのがいいと思います。

星：私たちが行っている臨床研究は、いわゆる新薬の治験

とは異なりますが、どちらも定められた手順に則って実施しなければなりません。ただ、臨床研究のほうが新しく出てきた知見により微調整しやすいのがメリットです。

近藤：医薬品の治験の臨床第Ⅰ相試験は非臨床試験の結果から適応する患者さんのプロトコルを決めますが、実際は病態は複雑で、画一的な評価ではわからない効果や副作用が隠れている場合もあります。治験が厳密であることは重要ですが、病態に応じた使い方ができる臨床試験の形も重要です。

鄭：医薬品の使い方は一定ですが、再生医療に使う医用材料は手術を併用することがあり、その場合、手術の進め方や術者の技量で大きな差が出るので、評価が難しいですね。

星：医用材料の臨床研究は患者さんの選定、術式や術者の技量に依存するため、最初はデバイスをよく理解してくれて、コミュニケーションが取れる医師と進めていきます。将来的な目標として治験実施と産業化がありますが、幸い技術移転を希望している企業もあり、連携して医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の薬事戦略相談も受けているところです。

レギュラトリーサイエンス^{*2}と 研究の継続性が課題

——新しい治療法を開発していくとき、課題になるのはどんなことでしょうか。

鄭：規制とどう折り合うか、レギュラトリーサイエンスが熟成していないことが問題ですね。承認するPMDAは規制だけでなく、産業を興すことも目標にする、とずいぶん変わってきたように思います。承認が進まないのは開発者側の問題もある。今、教わりながらやっているところです。

近藤：レギュラトリーサイエンスは対象が新しいほど審査が難しい。そこについては大学を中心に研究や人材育成をできる組織があればと思います。

星：レギュラトリーサイエンスだけでなく、研究と社会を結ぶテクノロジーアセスメントやサイエンスアセスメント^{*3}の視点もなく、この領域では人材が育っていません。

鄭：2012年度から東大で、医療機器のシーズを選定して、それを開発しながらレギュラトリーサイエンスを研究する組織を立ち上げる予定で、研究開発、評価、リスクマネジメントなどの方法を議論していくつもりです。

星：PMDAの薬事戦略相談の制度やその活用のしかたを知らない研究者が多いですから、それを知らせる教育は医療機器や材料の開発を進めるうえで必要です。

近藤：いろんなケースを扱っている産業界の医療機器の薬事担当者を招くといいのではないのでしょうか。

鄭：そうですね。医師がPMDAや製薬企業、医療機器の企業に就職するキャリアパスがあってもいい。尊大なユーザーになることばかり教えられるけど(笑)。新しい組織を人材の流動化の核にしたいと考えています。



—ほかにはどんな課題がありますか。

鄭：もう一つの鍵は研究の継続性です。自身の関心に基づくインタレストベースの研究者は論文を出すことに最大の労力を払い、論文が出ると研究しなくなる傾向も見られます。医学は応用科学ですし、実用化にゴールを置いて地道な作業も含めて継続しないと。次から次へと新しいトピックに移っていく研究者が研究資金を受け取る“焼き畑サイエンス”ばかりになり、土地を大事に使うという考え方にならない。ファンディングも10年1期のものがあるといい。

星：研究がサステナブルであるべきということには強く共感しますね。関節軟骨の治療で普及している人工関節置換手術は現在全世界で年間に50万例ほど行われていますが、人工関節のプロトタイプが患者さんに使われ始めてから、現在の普及しているタイプが患者さんに使われるまで50年かかっています。試行錯誤を繰り返して形になっているのです。時間がかかることを

認識したうえで研究を続けるという情熱が必要だと思います。継続的に安心して研究できる環境作りや、次の研究費やポジションを獲得できる機会もないと。

近藤：応用科学を評価する仕組みもありません。

鄭：長期間でうまくいっているかを評価して、結果を出した研究者を残す仕組みが必要ですね。

多くの分野の専門家が介することで 特に若手研究者には刺激になる

—ナノバイオフィーストに参加していて、おもしろいところは何でしょう？

鄭：今日の鼎談もそうですが、関わる人の取り合わせがユニークですね。

近藤：専門技術を持つ人たちが広い分野で一堂に会するケースはなかなかありませんね。

星：若い医者は一所懸命患者さんを診ていますが、異なる分野の人たちが自分以上に医療や治療を考え、知識も持っていることを知るの大きな刺激になると思います。

鄭：医師は精神的にも時間的にも追われていて、外の世界と接する機会がありません。ユーザーとして薬や医療機器に関わるだけでなく、他の人たちとともに開発ができることを知ってほしい。

星：以前、理学部の数学の先生が再生医療に使う細胞の状態を数理的に評価してくれて、解釈の世界が広がっ



たことがありました。こんな近くにいろんな研究者がいて、交流できるチャンスがある。総合大学である東大、ナノバイオファーストのような産学連携の大きな枠を活かしたいですね。

近藤：分析や臨床などトップの先生方の話を聞いているだけでもおもしろいし、中にはうちの研究のほうが強いぞというテーマもあって、新鮮です。ナノバイオファーストでは臨床医の意見やニーズを聞きながら進めるのはいいですね。我々が通常行う医師へのヒヤリングで薬効やメカニズムに対しての意見はもらえますが、意外と患者さんの病態に即したニーズまではなかなか拾えず、医療現場で意義があるかは作ってみたいとわからなかった。このネットワークの中から新しい研究体制や製品のヒントが出て来ていますし、絞り込んで最終成果に結びつけたい。

星：現状の再生医療は体が本来持っている自然治癒力や自己組織化のメカニズムを活用する単純なシステムです。そのため組織の再建までは時間がかかります。これからの再生医療には、ここで研究されているようなDDSや新しいマテリアルの導入による“長期の徐放化”や“ターゲットを絞った物質の移動のコントロール”というニーズがあります。実現されれば、再生医療がもっと機能化されるでしょう。

鄭：いまお二人がおっしゃった“ニーズ”の話はとても重要です。日本で多額の研究費を得ている大型研究はインタレストベースが多いのですが、ナノバイオファーストでは、がんという具体的な病気の治療をターゲットとするニーズベースです。医師である限り、新しい治療法を作るのが一番価値のあることです。私たちの研究は市場規模は大きくありませんが、まず商業ベースで患者さんに使えるようにすることがマイルストーンです。

近藤：研究が実用化でき、患者さんに貢献できれば研究者としてこれほどハッピーなことはありません。

——残り2年になったナノバイオファーストへの提言があれば教えてください。

近藤：おもしろく有望なテーマに資源を集中するといいかもしれません。少しでも成果を形にできるのではないのでしょうか。

鄭：選択と集中には賛成です。それから、このプログラムは研究がメインですが、医療デバイスや再生医療のリサーチ、医療化・産業化に特化した人材育成を並行して行える形になればいいですね。

近藤：企業でも人材育成は課題です。例えば、研究とそのマ

ネジメントを並行して学ぶという教育体系はほとんどありません。ナノバイオファーストのような場で複合的に学べるのは貴重な経験なので、ここでは若い人にミーティングに入ってもらっています。若手だけで議論をするのも一つの方法になるのではないのでしょうか。

——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)



用語解説

*1 治験・臨床試験・臨床研究

医薬品や医療機器は、動物を対象とした「非臨床試験」の後、ヒトを対象とした「臨床試験」で、その有効性や安全性が検証される。臨床試験のうち、医薬品や医療機器の製造または輸入販売承認申請を目的とするものは「治験」、目的としない場合は「治験外の臨床試験」となる。例えば、すでに承認された抗がん剤について、その新しい組み合わせ方の有効性や安全性を調べる場合は治験外の臨床試験となる。「臨床研究」は大学等の研究機関で行われるヒトに対する研究の総称で、疫学研究なども含まれる。概念の広さでいえば、臨床研究>臨床試験>治験となる。

*2 レギュラトリーサイエンス

基礎研究や応用研究の場から出てきた成果を社会に導入していくための評価基準を作る科学。医薬品や医療機器では、特に行政による承認や市販後調査、商品の廃棄などに関連する評価基準づくりやその改正がテーマとなる。

*3 テクノロジーアセスメント・サイエンスアセスメント

ある技術や科学が社会に導入される際、どのような社会的な影響があるかを評価すること。科学や技術は科学者や技術者の関心だけで研究開発を進めるのではなく、研究開発そのものや社会への導入にあたって、国民や患者など関連するステークホルダーの合意を得るプロセスが必要という概念がベースにある。

研究者に聞く

新しい材料と導入法を開発して、骨や軟骨の再生医療を臨床の場へ

東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座（口腔外科学）の高戸毅教授は、ナノバイオフィーストのサブテーマⅣ「ナノ再建システムの創成」の研究メンバーとして、骨の再生医療に取り組んでいる。また2011年から、世界で初めて耳の軟骨を使う鼻の軟骨再生の臨床研究を始めた。高戸教授に最近の研究について聞く。



高戸 毅

Tsuyoshi TAKATO

東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 教授
同大学医学部附属病院 22世紀医療センター センター長
同ティッシュ・エンジニアリング部 部長

形成外科医として 先天性の形態異常の治療法を研究

高戸教授は、生物系の科学者になることも考えていたが、子ども好きであることから病気の子どもの役に立ちたいと医師になった。兵庫県立こども病院での研修中に「熱傷の赤ちゃんの命を救えなかったことが今でも残念。子どもの命の尊さと医師としての技術向上の必要性を痛感した」と話す。

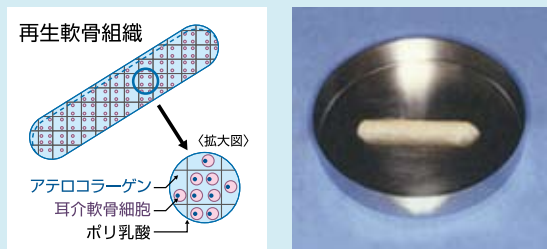
再生医療を研究するきっかけは、1980年、同病院で、先天的な耳の形成不全である小耳症の子どもに自身の肋軟骨から耳をつくる手術（耳介再建術）を多く経験したことだ。「子どもにとって胸から肋軟骨を3本4本と採るのは負担が大きい。そこで、ほんの少量の軟骨を採り、培養して耳の形に形成できればと考え、ラットでの実験を始めた」。耳介をつくる細胞を生み出す耳介軟骨膜を採り、均一化処理をして、耳を象ったシリコンブロックに貼り付けて培養したが、軟骨が少ししか育たず、感染も頻繁に起きた。「今、振り返ると、考え方は正しかったが、培養技術が未熟で、他分野の知識も必要だった」。しかし、このとき描いた夢は高戸教授の胸に

ずっと宿ることになる。

その後、国立がんセンター（現・国立がん研究センター）中央病院頭頸科、静岡県立こども病院、東京大学医学部附属病院で、主に顔面の形成外科を専門として診察や手術を行う傍ら、再建や再生医療の研究を続けて来た。研究を通じ、再生医療の実現には、承認の条件となるGMP (good manufacturing practice) レベルの製造上での品質管理、企業との共同研究、技術移転、開発技術の特許化、治験ができる体制作りなどが不可欠と考え、2001年に東大病院にティッシュ・エンジニアリング部を設立、部長職に就いた。ティッシュ・エンジニアリングはまさにヒトの組織を作り出すという医学と工学の融合分野。材料開発やそれを体内に入れる方法、作製から臨床現場までの移送方法などを企業からの寄附講座で研究するという日本の大学にはこれまでにない、新しい研究・教育組織が誕生した。

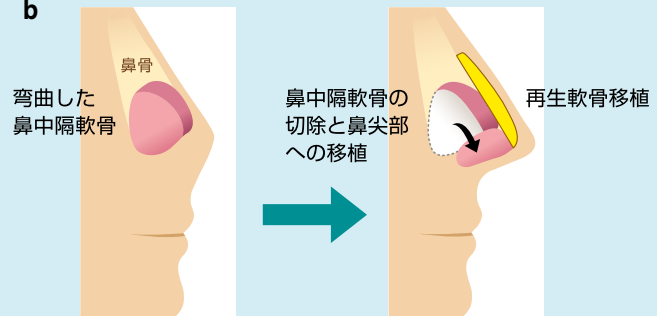
図-1 自身の耳の軟骨細胞を培養して鼻の成形に使う臨床研究

a



患者さんの耳の軟骨を10 mm四方程度(0.1 g) 切除して50×6×3 mm程度に培養し、成形した後、自身の鼻に移植する。軟骨細胞が増えていく足場として、プラスチックの一種であるポリ乳酸を使い、増殖した軟骨細胞が出ないよう、ゲル状のアテロコラーゲンを添加。ポリ乳酸もアテロコラーゲンも体内で吸収されるため、拒否反応が少ない物質として、長年、医療現場で使われている。

b



口唇口蓋裂における鼻整形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な高度な変形を有する患者さんの、彎曲した鼻中隔軟骨を切除して鼻尖へ移植し、インプラント型再生軟骨の移植を行う。

世界初の自家軟骨細胞による 鼻の軟骨再生の臨床研究が進行中

ティッシュ・エンジニアリング部では、高戸教授の研究グループは骨・軟骨や血管、角膜などをテーマに研究している。

軟骨は骨とは異なり、自己修復が期待できず、移植による定着率も低い。骨は人工骨の開発や自家骨(自分の骨)を使う治療法の研究が進んでいるが、「軟骨はハードルが高い。美容外科の隆鼻術に使われるようなゲル状あるいは液状の人工軟骨では弾力が足りず、替わりによく用いられる骨ではぶつけたときなどに変形したり折れたりすることもある。また、大きな変形に合わせて軟骨を採取するのも難しい」。そこで、高戸教授は同部の星和人特任准教授らとともに、適度な硬さと形を持つ軟骨の再生を目指し、自己細胞を培養する方法を研究し始めた。そして、2008年、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)での研究として、耳の軟骨細胞を5%濃度の本人の血清と線維芽細胞増殖因子(FGF)やインスリンを入れた培養液で培養し、4週間でおおよそ1000倍にする方法を開発。マウスやイヌの実験で、自己細胞が軟骨を作り出し、次第に自身の軟骨に置き換わって定着することを確認した。

2011年から、この自己細胞の培養法を使い、口唇口蓋裂で鼻が変形している患者さんに、自身の耳の軟骨細胞を増やして移植する臨床研究を始めたところだ(図-1)。口唇口蓋裂は、軟口蓋や硬口蓋が閉鎖しない「口蓋裂」と唇の一部が裂けている「口唇裂」の総称。400~500人に一人発症し、年間3000例ほどと先天的な形態異常としては多い。口蓋と唇は手術で閉じるが、鼻が変形している場合には、自身の腸骨(腰骨)や肋軟骨を採り、移植を行うことが多い。ただ、軟骨を取るための侵襲が大きく、また、肋軟骨はやがて曲がってしまうこともある。「通常は成長や変形に合わせて何度も手術を繰り返す必要があるが、今回の再生治療で小さいときに一度手術をするだけでよくなれば」と高戸教授。臨床研究は2015年ごろ終わる予定だ。将来的には耳、気管、関節への

応用も考えている。

ナノバイオファーストでは、ティッシュ・エンジニアリング部で進めてきた、患者さん一人一人に合わせて人工骨を成形するカスタムメイド人工骨(CT-bone)の研究を進展させる(同部に所属する東京大学大学院工学系研究科の鄭雄一教授らとの共同研究、p2参照、図2、参考文献1-3)。インクジェットプリンターを用い、人工骨の材料である α -カルシウム三リン酸(α -TCP)粉末をコンピューターグラフィックス(CG)で設計した形通りに成形していく。従来は患者さん自身の腸骨などを患部よりもかなり大きな量で採り、医療用工具で成形するか、人工骨を鋳型で成形して移植していたが、この方法だと患部へのフィット感が上がり、簡単な固定でも定着しやすく、手術時間も短くて済む。2006年から2007年にかけて、外傷やがん、先天異常などで顔面やあごの骨に変形や欠損がある患者さん20人に臨床研究を行い、現在は治験が終了したところだ。近い将来、骨や血管を誘導する生理活性物質を添加し、さらに効率と効果を上げ、荷重に耐える再生骨を作ることも計画している。「ナノバイオファーストのいい点は、工学系が主体で材料開発に集約し、企業も参加していること。医師はここで研究を見る目を養うことができる」と高戸教授。

「再生医療は再生医療でなくては治せない、まれな疾患ばかりではなく、現場の医師のニーズが高く、使いやすいものを開発することも大切」というのが臨床医としての考えだ。今後は、自身の研究を進めるのと同時に、「医療現場への橋渡し研究やそれを担う人材育成などにもより一層力を入れていきたい」と話している。

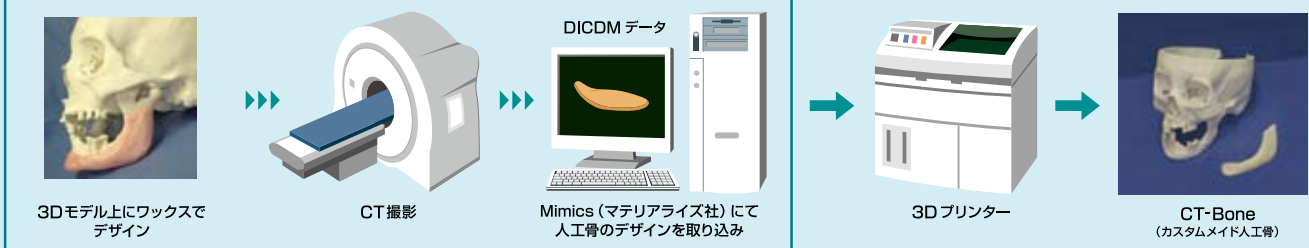
(記:サイエンライター 小島あゆみ)

参考文献

- 1 Saijo H et al. Maxillofacial reconstruction using custom-made artificial bones fabricated by inkjet printing technology. J Artif Organs. 2009;12(3):200-5.
- 2 Saijo H et al. Clinical application of artificial bone in the maxillofacial region. J Artif Organs. 2008;11(4):171-6.
- 3 Igawa K et al. Tailor-made tricalcium phosphate bone implant directly fabricated by a three-dimensional ink-jet printer. J Artif Organs. 2006;9(4):234-40.

図-2 患者さん一人一人に合わせて成形するオーダーメイド人工骨

成形の流れ



α 型リン酸三カルシウム粉末と多糖類水溶液、リン酸カルシウム硬化体を患者さん一人一人に合わせてコンピューターでデザインした形に積層させていく。これによってフィット感が高く、定着が速いオーダーメイド人工骨が作製される。

均一構造を有する 超高強度ハイドロゲル

「豆腐は何からできているか?」と聞かれたら、なんと答えるだろうか? もちろん、原料は大豆だが、なんとその重量の90%は水である。豆腐は、高分子の網目構造が水を保持した、ハイドロゲルと呼ばれる構造をしている(参考文献1)。実は我々の体も70~80%の水分を含んでおり、ハイドロゲルと考えることができる。この生体との類似性のために、ハイドロゲルは、近年、医用構造材料や組織再建用インプラントとしての応用が期待されている。本稿では、筆者らによる新たな分子設計に基づいて開発された高強度ハイドロゲルについて紹介したい。



酒井 崇匡

Takamasa SAKAI

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 助教

ハイドロゲルは高分子の網目構造が水を含んで膨らんだ物であり、網目構造の形が力学特性を決定する。網目構造のイメージとして、図-1に、綺麗にそろった均一な網目と不均一で乱れた網目を示す。これまでの研究で実際のゲルは一般的に右側の絵に代表されるような不均一な構造を持っていることが明らかになっている(参考文献2)。不均一な網目では、網目全体で力を分散させることができず、網目にかかった外力が最も弱い部位に集中してしまうために、均一な網目よりも容易に破壊が起ってしまう。ゲルが一般的に脆いことは、豆腐などの例を考えれば感覚的に分かるのではないだろうか。

では、そもそもなぜゲルは不均一なのか? ゲルの網目は紐である部分鎖と、その結節点である架橋点からなるが、不均一性の理由はその作り方にある。一般的にゲルは、小さな分子を連続的に結合させることにより部分鎖を形成する反応において、その途中でランダムに分岐(架橋点)を形成させることにより作製される。この方法では、架橋点がランダムに形成されるために、部分鎖の長さや、架橋点の空間的な分布がかなり不均一になってしまう。

それに対して我々は、ゲルを形成する構成単位に着目して、小さな分子からゲルを作るのではなく、架橋点や部分鎖になる部分を構成単位にあらかじめ作り込むという新たな設計方法を考案した。すなわち、図-2に示すような2種類の四分岐の高分子を構成単位として用いることを考案した。この二つの構成単位はお互いに結合可能であるため、混合することにより、網目が形成される。二つの構成単位は末端部位の違いを除けば等価であり、四分岐高分子の分岐点は網目の架橋点に、腕の部分は網目の部分鎖になるため、部分鎖の長さや架橋点

の空間的な分布が均一になると予測される。我々はこのゲルを Tetra-PEG^{*1}ゲルと名付けた(参考文献3)。これまでの研究により、Tetra-PEGゲルは従来のハイドロゲルと比べて、均一な構造を有しており、多くの優れた点を有していることが明らかになってきた。その一つに容易な作製法が挙げられる。Tetra-PEGゲルは2種類の高分子水溶液を混合するだけで簡単に作ることができ、高分子水溶液のpHを生体条件付近で調節することによって、そのゲル化時間を任意に制御することができる。この特徴は、生体内でゲルを直接作製するような場合に極めて有効であると考えられる。また、生体の軟骨に匹敵する高い力学特性を有している点も大きな特徴である。Tetra-PEGゲルは膝の軟骨を凌駕するほどの高い破断強度を有している(図-3、参考文献4)。この、従来のゲルにはない高い力学特性は、生体内の荷重部位(手足や背骨などの力がかかる部位)へ応用するために必要不可欠である。これらの特長を生かして、本プロジェクトにおいてはTetra-PEGゲルの椎間板再建用インプラントへの応用を目指した研究を行っている。

用語解説

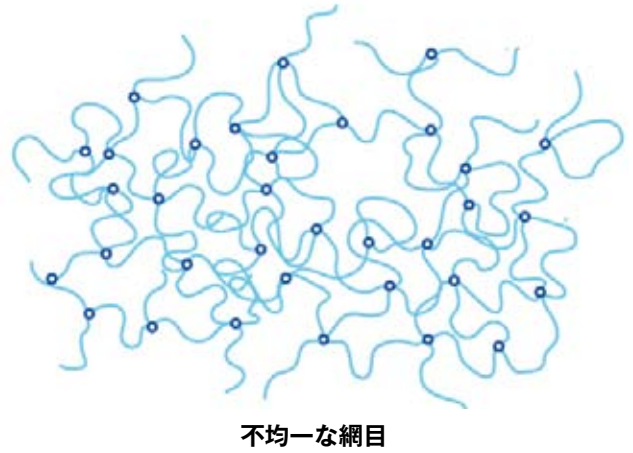
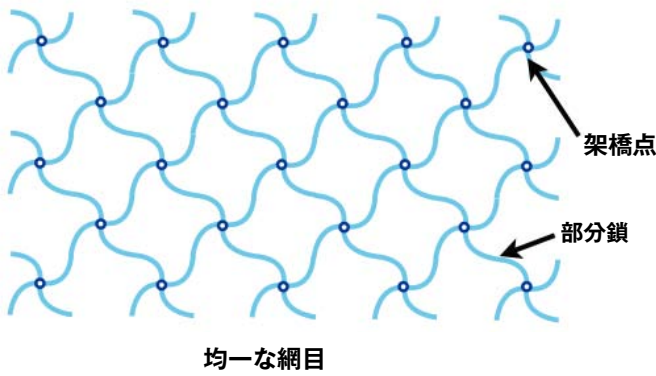
*1 PEG (poly(ethylene glycol))

非イオン性かつ水溶性の高分子であり、タンパク等の生体由来物質に吸着しにくい性質を有し、また免疫原性や細胞毒性も非常に低いことが知られている。結果として、様々なバイオマテリアルやドラッグデリバリーシステムの開発に活用されている。

参考文献

- [1] ゲルハンドブック、長田義仁、梶原完爾、NTS社、(1997)
- [2] M. Shibayama, Macromol. Chem. Phys., 1-30, 199, (1998)
- [3] T. Sakai, T. Matsunaga, Y. Yamamoto, C. Ito, R. Yoshida, S. Suzuki, N. Sasaki, M. Shibayama, U.I. Chung, Macromolecules, 41, 14, 5379 (2008)
- [4] T. Sakai, Y. Akagi, T. Matsunaga, M. Kurakazu, U. Chung, and M. Shibayama Macromolecular rapid communication, 31, 1954-1959 (2010)

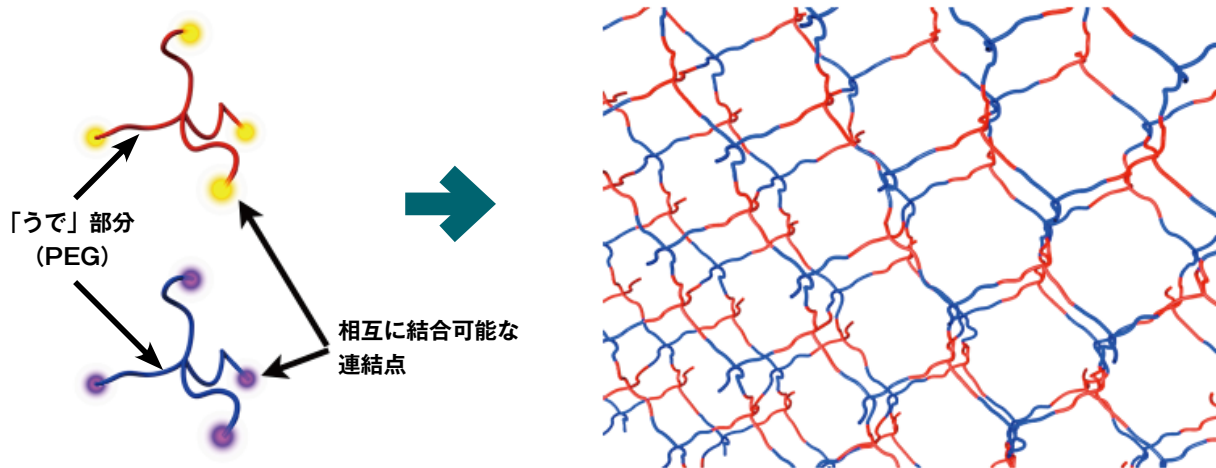
図-1 均一な網目と不均一な網目



網目という綺麗な網目を想像しがちであるが、実際のゲルはむしろ不均一な網目の絵に近い構造をしていることが種々の実験から明らかになってきている。不均一な網目構造に

おいては、網目全体で力を分散させることができず、網目にかかった外力が最も弱い部位に集中してしまうために、均一な網目よりも容易に破壊が起こってしまう。

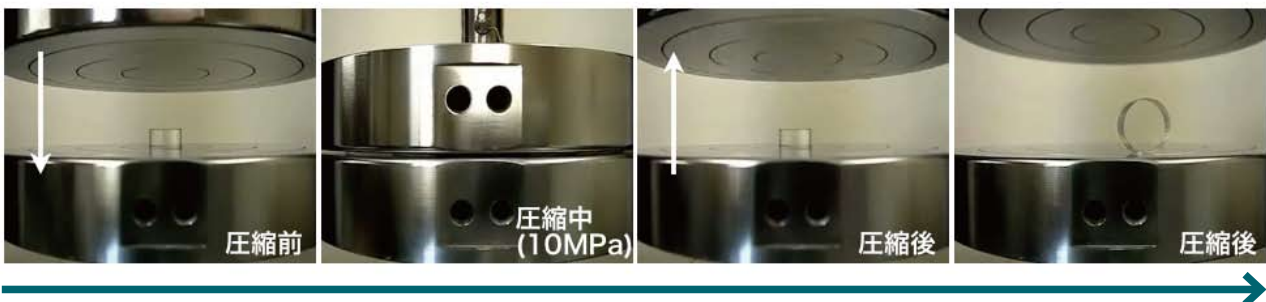
図-2 Tetra-PEGゲルの網目構造とその構成単位である四分岐高分子



二種類の四分岐高分子は各々長さの等しい四本の「うで」と、お互いに結合可能な官能基をその末端に有している。よって、各々の高分子を溶媒に溶かし、混合することにより、

網目構造を形成することができる。形成された網目は、均一な長さの部分鎖と均一に分散した架橋点を有することが種々の実験により明らかになっている。

図-3 Tetra-PEGゲルの圧縮試験



Tetra-PEGゲルに膝軟骨の最大破断強度である10 MPa (1cm²に対して100kgの荷重を加えることに相当する圧力)の圧力を加えた実験の様子。圧縮後も完全に元の状態に戻り、破壊が起こっていないことが示された。

骨・軟骨形成性低分子化合物の 同定と組織再建への応用

効率的な組織再建法には分化誘導因子の使用が必要不可欠である。我々は、生体内においても安定して効果を発揮する低分子化合物に着目し、骨・軟骨形成性低分子化合物の同定とその骨・軟骨再建への応用を進めてきた。これまでに同定した化合物のうち、*in vitro*^{*1}において低用量で骨・軟骨分化作用が確認されたものについては、動物モデルを用いた組織再建効果の検証がすすんでいる。



大庭 伸介
Shinsuke OHBA

東京大学大学院医学系研究科
附属疾患生命工学センター
臨床医工学部門 特任講師

広範な骨欠損や軟骨欠損が生じた場合、身体が有する自然治癒力によって元通りに修復されることはほばないに等しい。そのため、このような骨・軟骨の欠損に対しては、組織移植と人工材料による治療が従来から行われてきたが、どちらも現状のままでは形状・術中操作性・侵襲・安全性・組織再生誘導能等の全ての要件を満足しているとは言いがたい。これらの要件を満たす治療法を確立するためには、分化誘導因子を安全かつ効果的に使用する必要がある。しかしながら、こうした因子を組換えタンパク質の投与により生体に適用する場合はタンパク質の変性・分解等による生理活性の低下の問題が付きまとう。そこで我々は、生体内においても安定に効果を発揮する低分子化合物による組織再建法の開発を進めている。これまでに、骨・軟骨分化検出用細胞センサー(参考文献1, 2)を用いた化合物スクリーニングにより、数種の骨形成性低分子化合物(参考文献3)と軟骨形成性低分子化合物(参考文献2)を同定したほか、ヘリオキサントレン誘導体(TH; 参考文献4, 5)、ヘッジホッグ(Hedgehog-Hh)シグナル作動薬SAGの骨形成活性を検討してきた。骨・軟骨組織再建に特に有望であると考えられる数種の化合物に関する知見を以下に示す。

(1) TH

TH(図-1a)は*in vitro*において、前骨芽細胞系細胞株の骨芽細胞^{*2}への分化を誘導した(図-1b)。また、THを含む

リン酸カルシウム担体をマウス頭蓋部に作製した骨欠損モデルに移植したところ、骨形成が認められた(図-1c)。

(2) SAG

遺伝子改変マウスを用いた検討から、ヘッジホッグシグナルは骨形成を促進することが明らかとなった(参考文献6)。そこで、Hhシグナルを活性化する低分子化合物SAGの骨形成能を検討した。SAGは*in vitro*において間葉系^{*3}細胞株の骨芽細胞分化を誘導した(図-2)。

(3) オキシテトラサイクリン(Oxy)

Oxyは軟骨形成性低分子化合物として化合物スクリーニングにより同定された。*in vitro*で軟骨形成性細胞株の軟骨の初期分化を誘導し(図-3a)、後期分化を抑制した(図-3b)。胎生期の軟骨形成において、軟骨細胞は肥大分化し、骨形成を誘導することが知られている。したがって、永久軟骨の再建には、Oxyのように、初期分化の誘導と後期の肥大分化の抑制の両方の作用を有する低分子化合物の使用が必須である。ほかに同定された軟骨形成性低分子化合物についても、同様の作用を有することが確認されている。

現在、THとSAGの併用による骨組織再建、軟骨形成性低分子化合物の変形性関節症^{*4}への治療効果と軟骨組織再建を検証している。今後は、これらの知見をナノDDS・組織再建用担体と組み合わせることで、組織再建用インプラントデバイスの開発を行う予定である。

用語解説

*1 *in vitro* (インビトロ)

生物学・医学実験において人為的に制御された環境を指す。対立する概念として、実験条件が人工的に作られていない状態、つまり生体内を指す*in vivo* (インビボ)がある。VOL.1 p11 参照。

*2 骨芽細胞

骨において骨形成を担う細胞。間葉系^{*3}の細胞で、1型コラーゲン等の骨基質タンパクを分泌する。骨基質タンパクの配列に応じた石灰化が起こり骨形成は完了する。成体の骨組織においては、骨芽細胞による骨形成と、破骨細胞による骨吸収がバランスをとりながら行われることで、常に新しい骨組織に置き換えられつつ骨量が維持される。骨芽細胞は骨細胞へと最終分化し、骨基質の中に埋め込まれる。

*3 間葉系

個体発生の初期に認められる非上皮性の疎性結合組織を間葉という。多くは中胚葉から生じるが、他の胚葉より生じるものもある。間葉に由来する細胞を間葉系細胞と呼び、骨、軟骨、結合組織、リンパ系、循環器系に分化できるとされる。

*4 変形性関節症

主に過度な負荷により、関節軟骨や周囲組織の変形・破壊が起こり、関節の機能障害をきたした状態を変形性関節症と呼ぶ。痛みを伴う場合が多い。我が国では、X線上的変

形性膝関節症患者は2400万人、このうち痛みを伴う患者が820万人と推定される(東京大学22世紀医療センター疫学研究ROADプロジェクト調べ)。

参考文献

- [1] Ohba S et al. Identification of a potent combination of osteogenic genes for bone regeneration using Embryonic stem (ES) cell-based sensor. *FASEB J* 21, 1777-1787 (2007)
- [2] Hojo H et al. Identification of oxytetracycline as a chondrogenic compound using a cell-based screening system. *J Bone Miner Metab* 28, 627-633 (2010)
- [3] Hojo H et al. Development of high-throughput screening system for osteogenic drugs using a cell-based sensor. *Biochem Biophys Res Commun* 376, 375-379 (2008)
- [4] Ohba S et al. A novel osteogenic helioxanthin-derivative acts in a BMP-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 357, 854-860 (2007)
- [5] Nakajima K et al. Enhancement of bone formation *ex vivo* and *in vivo* by a helioxanthin-derivative. *Biochem Biophys Res Commun* 395, 502-508 (2010)
- [6] Ohba S et al. Patched1 haploinsufficiency increases adult bone mass and modulates Gli3 repressor activity. *Dev Cell* 14, 689-699 (2008)

図-1 骨形成性低分子化合物 TH

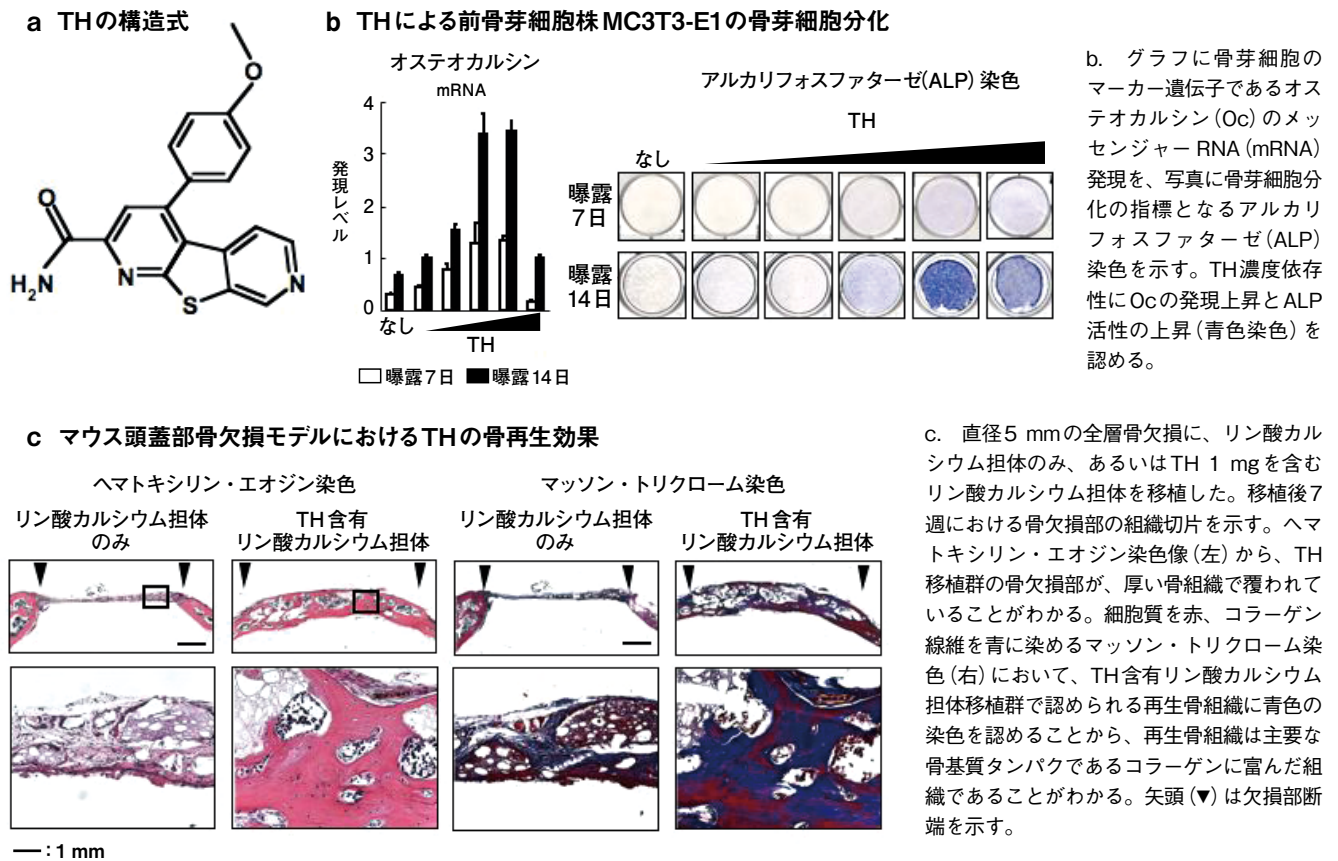


図-2 骨形成性低分子化合物 SAG

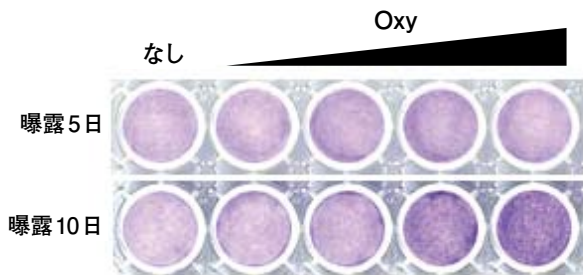


SAGによる間葉系細胞株 C3H10T1/2の骨芽細胞分化

骨芽細胞分化の指標となるアルカリフォスファターゼ (ALP) 染色、石灰化を検出するフォンコッサ染色を示す。SAG曝露7日でALP活性の上昇 (青色染色) を認め、曝露14日で石灰化が誘導された (フォンコッサ染色で茶色に染色)。

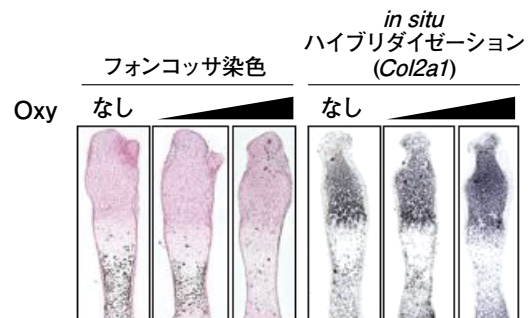
図-3 軟骨形成性低分子化合物 Oxy

a Oxyによる軟骨形成性細胞株 ATDC5の軟骨細胞分化



a. 軟骨基質を特異的に染めるトルイジンブルー染色を示す。Oxy濃度が増えるにつれて、トルイジンブルー染色性 (紫色) の増大を認め、軟骨分化がすすんでいることがわかる。

b マウス中足骨器官培養系におけるOxyの軟骨後期分化抑制効果



b. 胎生15日齢マウス胎児由来中足骨において、Oxyを5日間曝露した。軟骨の後期分化を示す石灰化領域 (フォンコッサ染色) はOxy濃度が増えるにつれて縮小し、軟骨初期分化マーカーである Col2a1 遺伝子の発現領域は増大している。

ナノテクノロジーを使った がんの早期診断デバイスの実現に向けた戦略とは？

ナノバイオファーストでは、医薬品や医療機器（診断機器、治療機器）を融合したコンセプトの製品開発を重点的に行っています。社会還元部門では、4つのサブテーマそれぞれについて、今後の研究開発のポイントや薬事・臨床開発を含めた開発戦略を各研究者と議論しています。今回は、サブテーマI（ナノ診断システムの創成）のリーダーであり、がんの早期診断デバイス開発の中心的存在である、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の一木隆範准教授にデバイス開発の今後の方向性を聞きました。



一木
隆範
Takahiro ICHIKI

本プロジェクト
サブテーマIリーダー
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 准教授



畑中
綾子
Ryoko HATANAKA

本プロジェクト
社会還元部門特任研究員
東京大学政策ビジョン研究センター
特任研究員（兼任） 修士（法学）

——サブテーマIの目標と、そこに至る研究開発のポイントを教えてください。

がんの克服に向けた早期診断を、現在よりも簡易に、かつ高感度で実現できるデバイスの開発を目指しています。がん細胞が増殖すると、そのがんの特徴的な物質が産出されることがあります。これら物質は血液などの体液に流れるため、これらを血液中から測定することで、がんの診断ができます。この体液中で測定可能な物質は「がんマーカー」あるいは「腫瘍マーカー」とよばれます。本研究テーマでは、がんマーカーとして細胞から分泌される小胞（エキソソーム）に包まれて血液などの体液中で安定に存在するマイクロRNAに注目しています。微量の血液等の体液からマイクロRNAを精製し、解析を行うまでに一般的に手間と時間がかかるのですが、実用化に向けては、手軽に早く、そして安価に行えるデバイスの開発が必要となります。

——研究開発の第一ステップはどのようなものでしょうか？

まずは、血液中にある物質とがんを結びつける「がんマーカー」の発見が鍵となります。がんマーカー研究は、様々なところで行われていますが、マーカーの特定やその信憑性の高さをいうことはなかなか難しい状況にあります。サブテーマIでは、国立がん研究センターの落谷孝広先生のがんマーカー研究と連携して、デバイスを開発しています。前立腺がん、乳がん、子宮頸がん、肺がん、喉頭がん、膀胱がんなど複数のがんをターゲットにしていますが、現在のところ、最も有力なマーカーが発見されているのは前立腺がんです。

——信頼性の高いがんマーカーが見つれば、デバイスの開発は進むのでしょうか？

信頼性の高いがんマーカーの発見は、このテーマの重要な要素ですが、この検出方法の理論が確立しても、それが実社会で使用できるデバイスとなるまでには距離があります。現在のがんマーカーでは、早期診断に使用できるというものはまだ十分確立していません。治療中のがんについて、治療が功を奏しているかをチェックするのに役立つという段階です。本テーマでも、まずはがん治療の効果について事後的に診断するデバイスとして実用化していくという道もあるかもしれません。

——実用化はいつごろになるのでしょうか？

プロジェクト終了時の2014年3月までには、前立腺がんの早期診断デバイスを作ることが目標です。しかし、デバイスが完成してもそれから実用化に結び付けるには企業パートナーは必須です。知的財産の登録や大量生産の技術、採算のとれる製品価格など、大学での研究とは別の要素が必要となります。サブテーマIでは、研究開発の段階から、企業パートナーに入ってもらっているのは心強いです。

——研究開発を進める上で気を付けていることはなんですか？

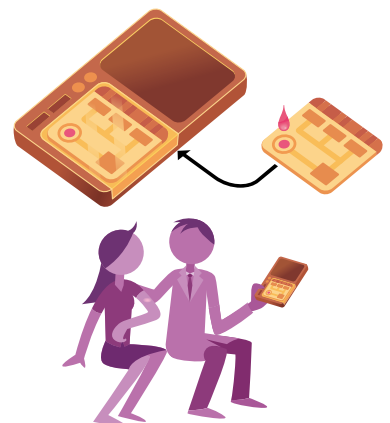
高感度といっても、血中のどんな微量な物質でも検出できる性能があればいいというものではありません。診断の結果、がんの可能性があると知った患者さんはとても不安な気持ちになるでしょう。早期に診断がついても、その段階では経過観察という場合もあります。がん細胞そのものはどん

な人も持っているので、あまりに高感度で偽陽性（本当は陰性なのに、陽性反応がでること）の多いデバイスは社会には望まれないでしょう。治療が必要な段階とはどのあたりか、がんマーカーの定量評価の研究や、早期・微小がんの治療技術との連携も必要となると考えています。

——最終的な目標を教えてください。

現在開発中でのデバイスでは、前立腺がんの疑いのある方に対し、身体への侵襲なくより精緻な検査を行うもの、あるいはがん治療を進めている患者さんに治療効果が上がっているかを可視化できるツールとして役立つものになるという段階です。将来の目標としては、より早期の診断が必要となる難治がん、例えば大腸がんや膵がんなどのマーカーを発見し、それを一つのデバイスに組み込むことです。さらに目標をいえば、このデバイスが手軽で早く低価格に診断できるものであれば、一般のがん検診での利用も可能となるかもしれません。その際、デバイスの開発はもちろんですが、社会全体として検診受診率の向上なども必要ではないでしょうか。

（記：畑中綾子）



ナノバイオファーストでは、各サブテーマで開発された技術や製品の迅速な社会還元に向けた活動を推進し、さらに開発された技術・製品が医療・社会システム全体に及ぼす影響を評価・研究しています。このページでは、社会還元推進研究の立場から、研究と社会との接点を深めていく情報を発信していきます。

日本がイノベーションで世界を先導するための処方箋

出席者

ナノバイオファースト第4回全体会議（2012年1月20日開催）では、社会還元部門の企画として、日本の医療・医療機器産業で活躍される企業の方をお招きしパネルディスカッションを行いました。日本がイノベーションで世界を先導するために何が必要か、最先端科学技術をいかに社会に届けるかなどの点について、多くの示唆に富む意見が飛び交いました。



モデレーター
木村廣道
社会還元部門
リーダー



パネリスト
竹中登一
アステラス製薬株式会社
最高科学アドバイザー



パネリスト
大川滋紀
武田薬品工業株式会社
取締役



パネリスト
三澤裕
テルモ株式会社
研究開発本部
主席研究員

パネルディスカッションに先立ち、竹中氏より「産学連携による医薬品研究開発の活性化」のテーマで基調講演をいただきました。

【基調講演要旨】

1960年代から現在に至るまでの50年の間に、日本の技術水準や社会的背景に大きな変化があった。当初、合成と製剤の技術しかもたなかったといってもよい日本の製薬産業が、病態の研究開発への投資を進め、さらに大学との連携によって研究開発を前進させてきた。また、1961年国民皆保険制度の導入や、1990年代のライフサイエンスへの国家的な投資が、製薬産業の大きな飛躍につながってきた。

そして現代、医薬品に求められる技術水準は、さらに複雑で高度になっている。特に重要部分ともいえるニーズの高い、あるいは科学的新規性をもった研究開発の源は、大学やベンチャー企業が担っている。これら関係者とのネットワークを育てるオープンイノベーションをさらに進めていく必要がある。

【ディスカッション】（敬称略）

木村：オープンイノベーションを進めるうえでの鍵となることは何でしょうか？

大川：企業間あるいは産学間のコラボレーションを進めるにあたって、双方が何を求めるかのニーズの明確化はもちろん、何が提供できるのかというコア技術の「見える化」が重要です。この「見える化」に加えて、もう一つ提案するとすれば、複数企業間において研究開発の情報がある一定の時期まで共有し、その後それぞれの企業に分かれて事業化まで進めるプレコンペティティブ・コラボレーション・リサーチ（pre-competitive collaboration

research）を進めることが鍵となるかもしれません。ただ、難しいのはどこまでがpre-competitive（競争の前段階）で、どこからがcompetitive（競争的）なのかの境界がわからないということです。どうやったらうまくいきそうかの日本モデルの構築が今後必要です。物理的には連携する研究機関や企業同士が近い位置にあって、連携しようと思えばいつでも連携できる環境にすることです。

木村：そのような連携は可能でしょうか。

大川：日本の各社が自社で製品化までできるとまだ、思い込んでいるところがあります。社会のニーズは変わってきています。単独ではできない現実もあるのを認識しないとダメです。現在の産学連携でも、まだ産学の立場双方に遠慮があります。患者さんのために一緒にやるんだとマインドを変えていかないとダメです。

三澤：共通の価値観を持って研究開発をオープンに行っていくことが求められますね。一方で、社会の取り組みという視点も必要でしょう。日本の製薬産業の持つ要素技術のポテンシャルや、研究者数と特許出願数、研究開発投資額は世界でもトップ水準にあります。にも関わらず、現段階での企業活性化には十分つながっていません。臨床研究の環境や薬事制度にも課題があります。これを乗り越えるには、産学連携の強化やこれらをつなぐ人材の育成のほかに、規制緩和を目指し、それに対応した社会の仕組みづくりも含めて考えていかなければならないで

しょう。

木村：企業や業界としてできることは何でしょうか？

竹中：今の業界は新陳代謝ができていないですね。企業は新しいものを作り出さないといけない。危機感をもたない会社が生き残っていく社会ではほんとはだめなんです。今売っている薬の特許が切れたら生きていけないという危機感と競争原理をもっと取り込むことも必要ではないでしょうか。

三澤：行政自体も産業保護に偏りすぎてきたといえるかもしれません。行政も経営者も技術者も新しいことに目をむけていかなければならないですね。

大川：今まで日本の企業は薬事制度のもとで守られてきた面もあります。海外企業の参入が事実上阻まれてきました。しかし、この状況はいつまでも続きません。今のうちに創薬のルールを作って自分たちの立ち位置を確認しておかなければなりません。もうひとついえば、世界規模で標準化、規格化が求められています。標準化の議論に最初から入っている人がリーダーとなりますから、今からリーダーシップをとっていくことが日本の産業に求められる重要な使命でしょう。

木村：ナノバイオファーストは、ナノバイオの世界標準を作ることを目指し、今後も色々な形での働きかけをしていきたいと思います。本日はありがとうございました。

（コーディネーター：安西智宏）

（文責：畑中綾子）

永久軟骨再生を目指した 軟骨細胞分化シグナル制御因子の同定と最適化

平田 真

Makoto HIRATA
東京大学大学院医学系研究科
附属疾患生命工学センター
臨床医工学部門 特任助教



骨形成の一つの形態として知られる軟骨内骨化過程において、軟骨細胞は未分化間葉系細胞より分化し、増殖しながら2型コラーゲンなどの基質を産生する。その後、増殖を停止し10型コラーゲンを産生する肥大軟骨細胞へと分化する。さらに肥大分化した軟骨細胞は周囲の基質の石灰化を促しつつ基質分解酵素、血管内皮細胞増殖因子などを分泌して血管を誘導して最終的にはアポトーシス（プログラムされた細胞死）を生じ、骨へと置き換わる（図-1）。この過程において軟骨細胞の一部は関節軟骨形成に関わり、永久軟骨として肥大分化、アポトーシスを起こすことなく生涯その形態を保つことが知られている。これら一連の軟骨細胞分化の過程において多くのシグナル因子が関与することが明らかとなりつつあるが、軟骨再生において必須の要件である軟骨細胞への分化を促しつつ肥大分化は抑制

し永久軟骨の形態を保つためのシグナル制御因子の同定はなされていない。そこで永久軟骨再生を目指したシグナル因子同定のため、リアルタイムに軟骨分化をモニタリングできるシステムを用いて様々な低分子化合物、遺伝子、タンパクの網羅的探索を行っている。これまでの検討で低分子化合物の一つ（Compound-A）が軟骨細胞分化を促しながら肥大分化を抑制し、永久軟骨再建に向けてのシグナルを制御する因子の一つとなりうることを明らかにした（図-2）。さらにマウス、イヌなどの動物において関節軟骨欠損モデルを作製し、この因子を添加した軟骨細胞シートを移植することで良好な軟骨再生が得られることを確認した。現在は上記網羅的探索を継続しながら、Compound-Aの標的タンパク質を解析検討中である。

図-1 軟骨内骨化の概略図

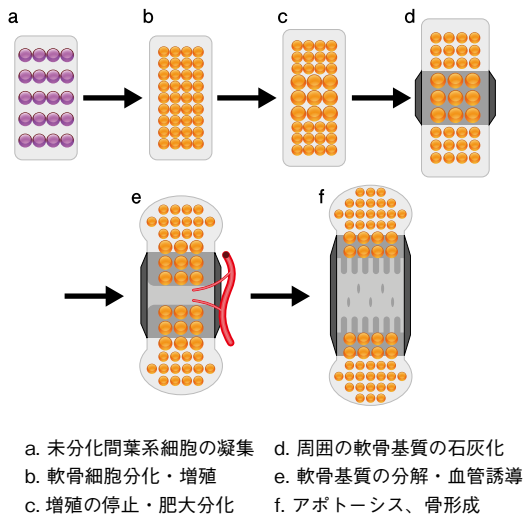
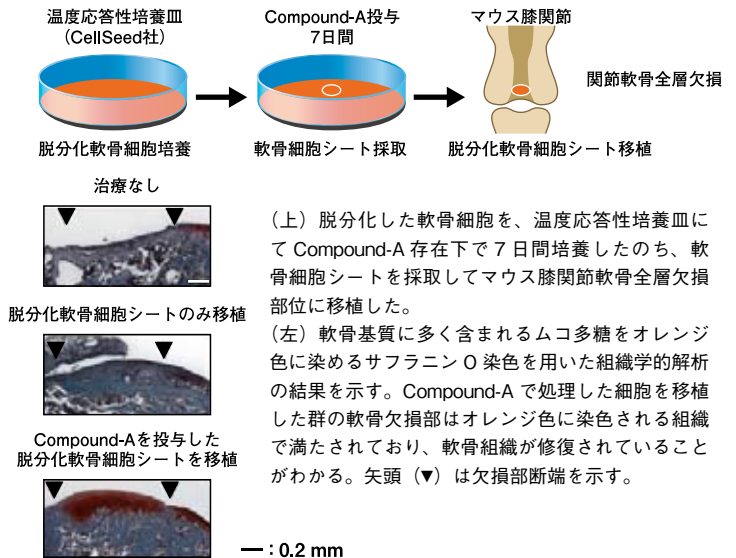


図-2 Compound-A を用いた軟骨再生



テトラポッド型顆粒状人工骨の 開発

骨と同様な成分であるリン酸カルシウムは顆粒状人工骨の材料として広く使われている。人工骨には生体適合性、生体吸収性、生体力学的強度、適切な気孔率などが要求され、これまではハイドロキシアパタイト (Hap) やβ型リン酸三カルシウム (β-TCP) などが広く使われてきた。しかし、これらの人工骨は生体における低い吸収性 (Hap) や低い力学的強度 (β-TCP)、また低い気孔率 (Hap、β-TCP) などの問題点がありその応用範囲が限られているのが現状である。そこで、従来の顆粒状人工骨の問題点を解決するために、テトラポッド形状の顆粒状人工骨、いわゆるテトラボーン®を開発した。テトラポッド構造は、加わる応力を4つの足に分散させることで力学的に安定であり、積み重ねる時に構造物間に均一な連通路が形成される。このような特徴を人工骨に応用することにより生体力学的強度や気孔率の改善が期待される（図-1）。また、人工骨の表面にリン酸八カルシウム (OCP) 処理を行い、人工骨の強度を高めるだけでなく、生体吸収性を改善させて、その有用性を検討した。その結果、テトラボーン®は従来の人工骨よりも高い強度を持つだけでなく、移植後もその強度を保つことが確認された。また、動物への移植実験において、テトラボーン®の間に均一な骨組織が形成されており、細胞や血管が侵入しやすい効率的な気孔を持つことが確認された（図-2）。今後は、生体吸収性の評価やDDS担体としての機能を評価する予定である。

崔 成真

Sungjin CHOI
東京大学大学院医学系研究科
附属疾患生命工学センター
臨床医工学部門 特任助教

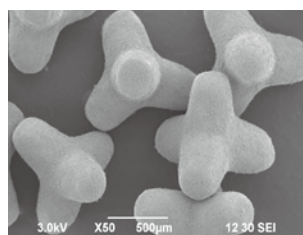


図-1 テトラボーン®の電子顕微鏡画像
4つの足を持つ大きさ1mmのテトラボーン®は生体において力学的安定性を保つことが可能である。また、積み重ねる際に顆粒間に効率的に気孔が形成され、生体において細胞や血管が侵入しやすい環境を提供する。

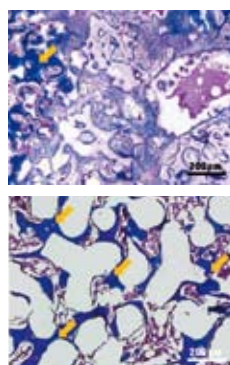


図-2 動物移植実験

細胞質を赤、コラーゲン線維を青く染めるマッソン・トリクローム染色像を示す。従来型人工骨の移植群では、青色に染色される骨組織（★）が不均一に形成され、骨組織がない空間が存在する（上）。しかし、テトラボーン®移植群では、欠損部全体において均一に骨組織（★）が形成されている（下）。移植したテトラボーン®は組織切片作製時の脱灰処理により消失している（白く抜けた部分）。

トピックス

2011年10月～2012年3月

- 2011年10月3日：日経新聞で国立がん研究センターの落谷孝広分野長と東レ株式会社とで共同開発したがんの診断技術について紹介されました。
- 2011年10月18日：放射線医学研究所にてInternational “Nano” Imaging Symposiumを開催しました。
- 2011年10月24日：東京大学大学院工学系/医学系研究科 片岡研究室の「高分子ミセルのサイズ効果：精密粒径制御に基づく難治すい臓がん治療」の研究がNature Nanotechnologyに掲載されました (Published online: 23 October 2011; doi:10.1038/nnano.2011.166)。また、本成果が毎日新聞、産経新聞、読売新聞などで紹介されました。
- 2011年11月22日：東京大学大学院医学系研究科 位高啓史 特任准教授が、平成23年度 日本ハイオマテリアル科学奨励賞を受賞しました。受賞タイトルは「生体適合性遺伝子ナノキャリアの開発研究と疾患治療への応用」です。
- 2011年11月25日：東京大学大学院医学系研究科 比留間瞳特任研究員が、第32回日本レーザー医学会 総会賞を受賞しました。受賞タイトルは「デンドリマーポリフィリンミセルのPDD・PDT効果の検証」です。
- 2012年1月10日：東京大学大学院工学系研究科 安楽泰孝主任研究員が、第21回インテリジェント材料/システムシンポジウムにて、高木賞を受賞しました。受賞タイトルは「汎用性の高い DDS キャリアを指向したポリオンコンプレックス型中空粒子Nano-PICsomeの開発」(共著者：岸村顕広、片岡一則)です。
- 2012年3月23日：中心研究者の東京大学大学院工学系研究科 片岡一則教授(医学系研究科教授 兼任)が、ドイツのアレクサンダー・フォン・フンボルト財団より、本年度のフンボルト賞を授与されました。



中心研究者の片岡教授、フンボルト賞の授賞式にてフンボルト財団理事長の Prof. Helmut Schwarz と。

全体会議報告

第4回全体会議

2012年1月20日(金)～22日(土)、ラフォーレ強羅に於いて全体会議が開催されました。

会議は本プロジェクト初の1泊2日でのリトリート形式での開催となり、初日の冒頭、中心研究者である東京大学 片岡一則教授の挨拶の後、企業からの研究者4名を含む18名から、サブテーマ毎に研究の進捗状況および今後の展開について発表がありました。ここでは、プロジェクトの3年度目を締めくくり、後半のラストスパートへ向けた活発な議論がなされました。

また、今回は新たな試みとして、ポスターセッションおよびパネルディスカッションも合わせて開催されました。ポスターセッションでは若手研究者から多数発表がなされ、ここでもまた活発な議論が交わされました。サブテーマを4つ抱え、かつ、参加者が他機関に渡る本プロジェクトにおいて、今回のポスターセッションはサブテーマ間の新たな連携が生まれる場として、大変有意義なものとなりました。パネルディスカッションについては、p13の特集のとおりです。

会議初日から大雪に見舞われたにもかかわらず、参加者のほぼ全員が揃い、夜中まで研究の各論について議論が行われていました。研究者の本プロジェクトに対する情熱が感じられ、今後の成果がますます期待されます。



会議初日はあいにくの大雪。



会議終了後、パネルディスカッションのパネラー、アドバイザーおよび中心研究者にて。

編集後記

本プロジェクトは「難病の超早期発見から根本治療までを低侵襲かつシームレスに実現する」という出口目標が設定されています。医療現場や患者さんのニーズに応える形で成果の応用が常に考えられており、特に、サブテーマIVにおいては医師主導の元、研究成果がいち早く臨床に応用されつつあります。そこで、ナノバイオフィアーストニュースレターの第3号は、サブテーマIV「ナノ再建システムの創成」を取り上げました。

サブテーマIVでは骨(と軟骨)の再生を目指した、いわゆる再生医療の研究が行われていますが、再生医療というと真っ先に思い浮かぶES細胞もiPS細胞も登場しません。どのような研究かについては「研究トピックス」や「若手研究者から」で紹介していますので、再生医療にはそのようなアプローチもあることがお分かりいただけると思います。

今回の鼎談は、サブテーマIVリーダーの鄭教授、臨床医でもある星特任准教授、企業で創薬研究に携わる近藤室長にお願いしました。本プロジェクトの試みが、治療そのものだけでなく人材の育成などにも発展してきています。私が言うのも何ですが、本音ベースの大変面白い鼎談ですので、是非お読みいただければ幸いです。その後続く「研究者に聞く」では、臨床の第一線で活躍されている高戸教授より、ご自身の研究を始められたきっかけから、先の展望までをお話いただきました。医師が医療の現場で病態に真摯に向き合い、どのように難題をクリアしてきたか、また、“東大病院の教授”という立場にありながら、いかに謙虚な心構えを持って研究されているかを感じていただけたと思います。高戸教授のインタビューには私も同席しました。臨床の第一線にいる医師の本音が覗えたように思います。

さて、プロジェクトの大きなトピックスとして、中心研究者の片岡一則教授がドイツのフンボルト賞を受賞したことをご紹介します。この賞は、人文、社会学を含む各科学分野において特に優れた業績を上げ、かつ今後も活躍が期待される国際的に著名な研究者に授与されるもので、授賞式がつい先日、3月23日にドイツで開催されました。受賞の対象となったのは「高分子ナノテクノロジーに基づく標的指向型ドラッグデリバリーシステム(DDS)の創出」であり、特に、高分子型医薬の難治がん治療における優れた効果の実証を通じて、ナノ医療(ナノメディシン)という新分野の確立をもたらしたことが高く評価されたものです。これは、片岡教授が長年行って来た研究であり、また、今まさにナノバイオフィアーストで続けられている研究でもあります。「トピックス」に掲載している片岡教授の写真は、授賞式の直後にドイツの片岡教授から届いた大変ホットなものです。受賞の喜びがあふれ出る臨場感のある写真でしたので、そのままニュースレターに使いました。

プロジェクトも4年度目に入りました。今年は中間評価の年でもあります。ラストスパートへ向けて、益々邁進するであろう本プロジェクトのこれからが楽しみです。この楽しみを、ニュースレターで読者の方と分かち合えますと大変に幸いです。

次回は2012年10月頃発行の予定です。ご期待ください。

(編集長 ナノバイオフィアースト支援事務局 山本祐子)

発行：ナノバイオテクノロジーが先導する
診断・治療イノベーション(ナノバイオフィアースト)
〒113-8656 東京都文京区弥生 2-11-16
東京大学 浅野キャンパス武田先端知ビル 205
TEL 03-5841-1818 FAX 03-5841-1510
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/nanobiof/>

編集：ナノバイオフィアーストニュースレター編集委員会
編集責任：山本祐子
インタビュー：小島あゆみ
カメラ：田中亜紀
デザイン：(株)スタジオエル

本ニュースレターは、最先端研究開発支援プログラムの一環として発行しています。