

プロジェクト事後評価報告書

評価委員会開催日：平成24年1月27日

評価委員：（敬称略、五十音順）

秋吉一成 京都大学大学院 工学研究科 教授

井奥洪二 東北大学大学院 環境科学研究科 教授

田中 賢 山形大学大学院 理工学研究科 教授

確定年月日：平成24年3月16日

プロジェクト名	ナノバイオ技術による機能性生体材料の創出
研究責任者の所属・役職 ・氏名	国際ナノアーキテクトゥクス研究拠点 ナノバイオ分野コーディネーター（元生体材料研究領域コーディネーター） 青柳隆夫
実施期間	平成18年度～平成22年度
研究目的と意義	<p>国民が安全・健康で快適に暮らせる社会の実現に向けて、再生医療、低侵襲治療等の次世代医療技術や細胞センサーやバイオエレクトロニクスなどの診断・安全性評価技術の進展に貢献することを目的とする。ナノテクノロジーを活用して、遺伝子発現・制御の視点から、また材料科学と生物科学の融合領域を系統的に研究することで、各種疾患治療等に役立つような革新的な機能を有するナノバイオ材料とデバイスを設計し、大学医学部や医科大学との連携を密に取りながら、臨床の場で利用できる製品を開発する。</p> <p>現在、わが国の医療用材料、デバイス、機器の多くは欧米の技術・製品に依存している。本プロジェクトにより、新市場の創出、基本特許取得、技術力向上を進め、わが国の医療産業の国際競争力向上を図ることを目的とする。</p>
研究内容	<p>材料科学と生物科学の融合領域を系統的に研究し、新規の生物機能性ナノ材料及びデバイスを開発する。これにより、再生医療・セルセラピー、低侵襲性治療、臨床検査などの次世代医療技術の進展に貢献する。具体的には、セラミックス材料を中心とした配向性制御複合材料、高分子材料を中心とした多孔質生体材料の創製に関する研究を推進する。また主に呼吸器系を対象にしてナノ粒子を用いた吸入ドラッグデリバリーシステム(DDS)の材料技術の研究、解析・評価技術として細胞の遺伝子発現を制御した細胞センサーや網羅的遺伝子発現解析技術による細胞と材料との相互作用の研究を進める。材料構造をナノレベルで制御して細胞機能を促進させる生物機能性材料の開発を目指す。</p>
ミッションステートメント (具体的な達成目標)	<p>以下の目標を達成するために、8サブテーマに分けて研究開発を推進する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サブテーマ1：材料のナノトポロジーを制御して、細胞外マトリックスに類似し、生体機能を制御することのできるナノ構造体を構築し、再生医療に応用する。 ・サブテーマ2：新規な医用金属材料である生体吸収性金属材料のための材料信頼性・安全性評価技術を開発する。 ・サブテーマ3：細胞-細胞、細胞-材料間の相互作用を促進するよう高度化した高次構造生物機能性材料を創製し、再生医療用足場や医療用具を開発する。 ・サブテーマ4：ポリ乳酸などの生体吸収性合成高分子やコラーゲンなどの天然高分子を用いて、組織形成に有用な高分子多孔質材料を開発する。 ・サブテーマ5：発光・蛍光タンパク質の遺伝子を組み込んだセンサー細胞を用いて、生体材料の細胞毒性を簡便、迅速、高感度に測定するシステムを開発する。 ・サブテーマ6：高感度に遺伝子塩基配列を解析するバイオセンシングデバイス、生体内の環境下でゾルからゲルへ変化する in situ ゲル材料、および分散性に優れたナノ～マイクロ粒子を用いた経肺投与用の製剤調製技術を開発する。 ・サブテーマ7：遺伝子発現などの生物学的な知見を蓄積し、材料の表面特性と生物学的知見との相関を解明し、それにより理論的な材料開発を目指す。

	<p>・サブテーマ8：刺激応答性高分子によるナノ構造制御材料を用いて、バイオ分子及び細胞との相互作用を“on-off”で制御可能なシステムを構築する。</p>
<p>平成18年度～平成22年度までの主な研究成果（アウトプット）及び研究成果から生み出された（生み出される）効果・効用（アウトカム）、波及効果（インパクト）</p>	<p>1) 主な研究成果（アウトプット）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・微細な柱状氷結晶を気孔のテンプレートとして利用するユニークな手法を用いて、一方向に配列した管状気孔を有するアパタイトセラミックスを作製する技術を開発した。クラレメディカル（株）、筑波大学整形外科との連携によって実用化を進め、平成21年7月に「リジェノス®」の商標で厚生労働省の薬事承認を取得し、限定販売を開始した。 ・糖分子を特異的に捉える機能性分子としてフェニルボロン酸化合物を利用し、トランジスタのゲート表面にナノ構造を構築したグルコースを検出するバイオトランジスタを考案・実証した。 ・自己組織化膜の末端にフェニルボロン酸基を導入し、糖鎖末端のシアル酸基を定量する新しいセンサーを開発した。細胞の疾病（癌、転移、糖尿病、自己免疫病）と関係して変化する血液中のシアル酸の簡便な定量法は大変有効である。 ・細胞を非常に敏感なセンサーとして利用するために、環境変化にตอบสนองして蛍光発光するタンパク質を発現する遺伝子を組み込んだセンサー細胞が作られた。毒性を有するDNAを切断する薬物（エトポシド）に対して従来法に比べ約50倍、高感度だった。薬物やナノ材料の毒性試験には好適である。 ・再狭窄を効果的に防ぐ薬物放出型ステントの開発研究を遂行した。肥厚化を抑制する薬剤を徐放し、さらにステントの生体組織適合性を改善した材料開発に成功した。健常な血管の表面と同程度の組織が安定に形成されることが確認され、長期間にわたって再狭窄を抑制することが動物実験で実証された。 <p>2) 研究成果から生み出された（生み出される）効果・効用（アウトカム）、波及効果（インパクト）：</p> <p>体に安全で臨床応用可能な材料やデバイスの創製を最終目標に掲げ、金属・無機・有機材料およびそれらの複合材料の設計、調製、評価を行ってきた。ナノ構造、マイクロ構造が制御されたヒドロキシアパタイトは厚生労働省の認可を受け、人工骨として臨床応用されている。また、従来のステント治療の欠点を克服する薬物溶出ステントは動物実験が進んでいる。さらに、新たに開発されたグルコース、シアル酸の簡便な定量を行うバイオトランジスタの創製は検査診断の領域への貢献度が高いと考えている。また、遺伝子導入により確立されたセンサー細胞の創製は将来的なナノ材料の毒性試験に利用され、量子ドットなどの生体応用に貢献できる。このような結果を踏まえ、進歩が著しい再生医学の進展と相俟って、生体材料研究への期待度や重要度は益々高まると考えている。</p>
<p>プロジェクトの目標の達成度合い及び自己点検・評価</p>	<p>プロジェクトの目標の達成度合い：</p> <p>当初の目標を上回る成果を挙げた。</p> <p>自己点検・評価：</p> <p>継続的な研究成果が実り、一方向に配列した管状気孔を有するアパタイトセラミックスはクラレメディカル（株）や筑波大学整形外科との連携によって平成21年7月に「リジェノス®」の商標で厚生労働省の薬事承認を取得し、臨床応用されている。このアパタイトセラミックスと細胞親和性が高いコラーゲンとを組み合わせた新しい複合材料は、2年以内で薬事承認をほぼ得られる見通しである。</p> <p>さらに薬物溶出ステント実用化に向けた企業との共同研究も順調に進んでいる。この研究はJSTの最先端研究開発支援（FIRST）プログラムへの参画が決定し、動物実験、臨床試験へとさらに研究を加速させることが確実となった。</p> <p>また、複合化生体材料グループの、ダイナミックに材料の堅さを変化させる材料を用いた細胞機能制御に関する研究もJSTのFIRSTプログラムに参画した。その他、グルコース、シアル酸の簡便な定量を行うバイオトランジスタの創製は検査診断の領域への貢献度が高い。センサー細胞の創製はカーボンナノチューブ、フラーレン、量子ドットなど、将来的なナノ材料の毒性試験に極めて有望である。</p>

	<p>経口投与や注射による薬物投与の欠点を克服する目的で、経肺吸収システムの開発を行った。肺深部到達性に優れた粒子設計と、それを実現させる経肺投与DDSデバイス開発の両方が必要であるが、患者の吸引能力に左右されずに機能する吸入デバイスの開発を行った。また噴霧乾燥を利用した様々な粒子設計技術の開発にも成功した。</p> <p>以上、基礎から臨床応用まで、研究を大きく進展させることができた。</p>
【評価項目】	コメント
<p>①研究計画、実施体制、マネージメント、連携</p> <p>(計画はきめ細かかったか、ロードマップに問題はなかったか、実施体制は十分だったか、マネージメントの是非、連携の範囲や連携課題、連携の成果はどうだったか、どこが問題なのか、ほか)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・国民からのニーズの極めて高い健康・福祉分野において、本研究開発の目標は、戦略的で明確に設定されていた。 ・研究開発計画、研究開発実施の事業体制についても、概ね妥当であった。 ・研究計画は具体的で、目標も明確で、ロードマップも妥当であったと思われる。 ・サブテーマが離れすぎず、適切な位置関係にあり、よくマネージメントできていた。 ・研究開発マネージメントは概ね良好であったが、各グループ内での連携をより強化することが望ましい。 ・サブテーマ間の連携による成果はどうであったかを示してほしかった。 ・国内外の大学および企業との積極的な連携体制は評価できる。 ・医学系との連携も適切と判断できるが、より密接であれば、更に良かったかも知れない。 ・企業と医療現場との連携を強化してほしい。
<p>②研究開発の進捗状況及び具体的目標の達成度</p> <p>(研究責任者の自己点検・評価を踏まえて、進み具合はどうだったか、目標は達成されたか、目標は具体的であったか、世界レベルで見て目標は高かったか・低かったか、問題点は何か、ほか)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・目標はほぼ達成している。 ・目標は具体的に設定されており、かなり達成されていると判断できる。おそらく、新たな目標が続々と生まれてきているはずであり、大切にしてほしい。 ・サブテーマ全体でも概ね順調に成果が挙がっている。 ・基礎研究にある程度のウェイトを置きたいという目標があるのであれば、サイエンス誌やネイチャー誌に発表されるレベルの成果があれば良かったと考えるが、学術誌に多くの論文が掲載されたことは評価できる。 ・個々の要素技術についても種々のイノベーションが見られ評価できる。国際水準を超えている技術成果もある。 ・製品化されたものが1件、製品化に近いものが1件あり、良好な成果が得られている。 ・独自の材料であるアパタイト人工骨の実用化は特筆すべき成果であるといえる。 ・日本発の薬物溶出ステントの実用化に向けた試みも評価することができる。 ・世界的にレベルの高い刺激応答性ポリマーを用いたDDS材料開発など今後の進展を期待したい。 ・競争がより激化すると予想される分野なので、国際競争力向上のために、臨床ターゲット(具体的な疾患)がより明確になるとよい。
<p>③論文・特許等の直接の成果(アウトプット)、効果・効用(アウトカム)、波及効果(インパクト)</p> <p>(世界レベルの質の成果が出たか、どのような効果・効用あるいは波及効果が出たか(期待されるか)、研究タイプを考慮した費用対効果は、問題点は何か、ほか)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・世界的にレベルの高い雑誌に数多くの論文が報告され、実用化に向けた研究とともに基礎的な研究での成果も挙がっている。 ・プロジェクトの年数が限られているため難しい点もあるかとは思いますが、サイエンス誌やネイチャー誌に報告される成果があれば良かったと考える。費用対効果という観点からも惜しまれる。一方では、Biomaterials誌に複数の報告があり、世界レベルの標準を上回っていると判断できる。 ・知的財産権の取得、論文の発表などの成果普及は適切に行われていると判断できる。 ・知的財産権取得も確実に実施しており、研究発表、新聞/雑誌等への掲載も多数あり、成果の普及、情報発信ができています。 ・100件以上の特許出願と約70件の特許登録は評価できる。今後特許戦略の体制を整え、企業との連携により実用化を推進してほしい。 ・プレス発表をさらに促進し、世界への発信をより強化することも重要かと思われる。

		れる。 ・エンドポイントで国際シンポジウムを開催し、グローバルに成果をアピールできるとよい。
④総合評価 (研究全体に対する総合的所見、及び上記評価項目①～③に含まれない、その他の評価ポイントがあれば追加してコメント)		<ul style="list-style-type: none"> ・総じて、我が国の国際競争力を維持する上で大きな成果があったと判断できる。 ・NIMS発の優れた材料が数多く開発され、世界的レベルの基礎研究も展開され、今後の発展が大いに期待できる。これらの成果をさらに積極的にアピールして世界に発信してほしい。 ・材質と構造に独創性があり、NIMSオリジナルの環境応答性生体材料が主役となる医療技術開発に期待している。 ・生体材料の特定のパラメーターと細胞挙動との相関・理論体系を確立し、材料設計指針へフィードバックしてほしい。 ・製品化に成功したものに関しては、論文等のバックアップをしっかりと行い、大きな世界シェアを獲得し、医療製品の貿易赤字が少しでも改善できるように、官の支援をお願いしたい。 ・社会に向けて、大学や産業技術総合研究所の研究とはどこが異なるのか、どのような協力ができるのか、といった存在意義を強く発信してほしい。 ・大学や産業技術総合研究所などとの人事交流を積極的にすべきである。次世代の研究者育成のために、特に若手研究者同士の人事交流は重要であろう。新しい研究の芽が生まれてくると考える。 ・大学医学系分野に設置済みの医工連携のラボでの人事交流を積極的に行ってほしい。
各委員の総合評価点 (10点満点)		8、8、8
総合評価点平均 (10点満点)		8.0
総合評価点	評価	評価基準
10	S	全ての点において模範的に優れていた。
9		多くの点において非常に優れていた。
8	A	総合的に優れていた。
7		優れたプロジェクトであった。
6		平均的なプロジェクトであった。
5	B	一部の計画の見直しが必要であった。
4		期待されたほどではなかった。
3		計画を見直して継続すべきであった。
2	C	プロジェクトの見直し、計画の抜本的な変更が必要であった。
1		大きな問題があり、プロジェクトを中止すべきであった。