

## プロジェクトプレ終了評価報告書

評価委員会開催日：平成22年3月30日

評価委員：（敬称略、五十音順）

赤池敏宏 東京工業大学 フロンティア研究センター 教授

秋吉一成 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授

加藤隆史 東京大学大学院 工学系研究科 教授

確定年月日：平成22年6月7日

プロジェクト名	繊維配向性を制御した革新的生体組織再生材料
研究責任者の所属・役職・氏名	ナノテクノロジー融合センター 副センター長 花方信孝
実施予定期間	平成20年度～平成22年度
研究目的と意義	<p>【目的】生体組織を再建するためには細胞外マトリックスの機能・構造を再現・凌駕する高分子配向構造体を材料科学的に創り出す必要がある。本研究では、再生機能・能力の乏しい<u>神経・靭帯・角膜実質などの失われた組織再建を可能とする革新的分子配向性材料の創製を目的とする</u>。分子配向性材料の有効性・安全性および材料による細胞機能制御に関して、時系列的な細胞メカニクス基盤技術により実証を行い、分野融合研究を推進する。</p> <p>【意義】本プロジェクトにより、再生能力の乏しい組織（神経・靭帯・角膜実質）を再建する革新的生体組織再生材料の開発が達成できる。我々の身体では標的とする生体組織以外に骨・歯・皮膚などの配向秩序構造が存在する。そのため、本研究開発成果を有効に活用することでこれら生体組織再建にも応用できる。また、強磁場関連の産業育成・熾烈な国際競争を繰り広げる国内医療産業の育成につながり、その社会的効果はきわめて高い。再生医療分野では、細胞操作技術・分化誘導技術の急速な進展が見込まれ、本プロジェクトで開発する材料と組み合わせることで再生医療産業への貢献が可能である。</p>
研究内容	<p>1) <u>分子配向生体組織再生材料の開発</u>：天然・合成高分子繊維構造体を作製し、その高次形状を制御したナノ生体材料を開発する。①強磁場を利用し、材料物性に基づいた自己組織化構造の形成、②核形成・成長過程を制御した成型プロセス、③積層化・鋳型法による高次形状制御を行う。</p> <p>2) <u>細胞メカニクス材料基盤技術開発</u>：細胞外マトリックスを模倣したナノ分子配向材料を用いて、①ナノ材料刺激（直径・密度）による発生的組織誘導に関するデータベース構築、②細胞成長因子を組み合わせた細胞メカニクスによる機能実証を行う。</p>
ミッションステートメント（具体的な達成目標）	<p>①靭帯組織を再建するため、引張り強度100MPa以上のコラーゲン等を基材とする1×10×0.1cm以上の大きさの配向繊維材料を実験室レベルで作製する。</p> <p>②配向材料と二次元における線維芽細胞の形態変化を明らかにする。</p> <p>③配向繊維材料のナノ構造と細胞接着の界面を透過型電子顕微鏡・共焦点レーザー顕微鏡・原子間力顕微鏡により明らかにする。電子線トモグラフィー測定により、材料の立体構造を明らかにする。</p>
平成20年度～平成22年プレ終了評価時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>1) 主な研究成果（アウトプット）：          磁場（6T、12T）内でブタ真皮由来コラーゲンを作製し、乾燥させてその引張強度を行った。厚さ500μm程度の短冊状（1cm×8cm）に成型した。その際、長軸方向にコラーゲン線維軸を合致させた。その結果、12Tで配向させた材料が最も高い値を示し、磁場強度に依存した引張強度となった。また、歪量は、12Tで最大の値を示した。</p> <p>セラピアうるココラーゲンを、強磁場（6Tと12T）内で線維化（pH7.2、D-PBS、28℃）させ、その構造・機械的物性の計測を行った。6Tと12Tではコラーゲン線維が磁場方向に対して90度配向した構造を形成した。また、化学架橋を導入するこ</p>

	<p>とで、コラーゲン線維の相転移（コラーゲン⇒ゼラチン）温度を50℃から67℃まで高くすることができた。つまり、コラーゲン線維配向材料は、生体材料として十分に使用に耐えられる材料であることを実証した。</p> <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）：  本プロジェクトは、物材機構内の異なるユニット（センター）から専門分野の異なる研究者が集まり、有機的連携のもと進めている。既に、魚鱗コラーゲンの抽出技術・化粧品原料などへの実用化を行っている。さらに強磁場を用いた配向材料は、機械的物性（引張強度・粘弾性特性）を向上させることができ、今後、靱帯・角膜・骨などの代替材料として期待されるとともに、再生医療用の細胞の足場材料として有効である。</p>
<p>プレ終了評価時の進捗状況とそれから予測したプロジェクト終了時の目標の達成度合い及び自己点検</p>	<p>本プロジェクトではコラーゲンを中心とした配向材料の創出を行っている。引張強度は既に当初目標を大幅に超え、現在報告されている再線維化プロセスを用いたコラーゲン材料では最大強度を示している。しかし、大きさが10cmを達成するためには、超電導磁石の装置改良などが必要となり、8cm程度までの大きさしか実現できていない。さらに配向性を向上させるため、磁場内で回転反応容器を導入すべく研究を進めており、さらなる高強度・配向性を高めた材料の創出が期待できる。また、磁場内で反応させることができるため、コラーゲン以外の材料への適応も期待できる。一方で、配向線維が細胞機能制御にどのような影響を及ぼすのかに関しては、いまだ未解明のままである。</p>
<p>【評価項目】</p>	<p>コメント</p>
<p>①研究計画、実施体制、マネージメント、連携  （計画はきめ細かったか、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、など）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ロードマップにおいて達成目標が明確に示されていない。</li> <li>・所内外の他分野との交流がやや不足している。交流が不十分なことが、課題設定がやや不適切な理由であろう（なぜコラーゲンか、なぜ魚鱗か、なぜ磁場か、等）。</li> <li>・磁場と生体分子を組み合わせること自体はあまり例がなく、アプローチとしては評価できる。ただ目標をどこにおいているか、若干分かりにくい面がある。</li> <li>・磁場による配向という問題をやるのか、バイオへの応用をどの程度やるのか、少し分かりにくい。</li> <li>・他分野との積極的な意見交換により、新しい切り口を期待する。</li> <li>・強磁場を利用した繊維配向性の制御は、大変興味深い課題である。</li> </ul>
<p>②研究開発の進捗状況及び具体的目標の達成度  （研究責任者の自己評価を踏まえて、進み具合はどうだったか、目標は達成されそうか、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、など）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・目標設定があまり戦略的に明確ではなかった。世界レベルで見た目標を明確にすべきである。</li> <li>・目標設計に最も有効な方法論が適用されていない可能性がある。</li> <li>・機械的強度の向上は理解できた。ただ、単に強度を上げるだけが目標なのか。どこを世界一にするのか、明確さが必要である。</li> <li>・配向した材料により、従来にはなかった細胞機能制御が具体的に可能なのか、興味深い。</li> <li>・着実に成果は挙げられている。</li> </ul>

<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、など）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 成果、効果、波及効果のいずれも、NIMSにしては不満足である。</li> <li>・ 論文は波及効果のある、よりレベルの高いメジャーな論文誌への投稿を期待する。</li> </ul>	
<p>④総合評価</p> <p>（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）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 残り一年で、出口のオリジナリティー（方法論、応用展開、最高性能の達成 等々、と/または、これだけは誇りうると言えるもの）を中心に明確化すべきである。</li> <li>・ 磁場とコラーゲンという組み合わせの目標設定も理解できるが、アウトプットとしては、どこに最大のアピールポイントを置くかについて、検討が必要である。</li> <li>・ 材料としてのセラピアのうろこのコラーゲンの構造特性の解明は、どこまで明らかになっているのか興味深い。他のコラーゲンとの違いを明確に打ち出すべきではないか。</li> <li>・ 磁場を用いる研究は、大変興味あるアプローチなので、世界レベルでの評価に耐え得る目標に向かって展開することを期待する。</li> <li>・ 着実な研究の進展は見られており、評価できる。</li> </ul>	
<p>総合評価点 （10点満点）</p>	<p>6.3（小数第二位以下四捨五入）</p>	
<p>各委員の評価点 （10点満点）</p>	<p>7, 4, 8（順不同）</p>	
<p>評価点</p>	<p>評価</p>	<p>評価基準</p>
<p>10</p>	<p>S</p>	<p>全ての点において模範的に優れている。</p>
<p>9</p>		<p>計画を変更することなく継続すべきである。</p>
<p>8</p>	<p>A</p>	<p>総合的に優れている。</p>
<p>7</p>		<p>一部計画を見直し継続すればS評価になる可能性がある</p>
<p>6</p>		<p>平均的なプロジェクトである。</p>
<p>5</p>		<p>継続は認めるが、継続する時に、一部計画を見直した方が良い点がある。</p>
<p>4</p>	<p>B</p>	<p>期待されたほどではない。</p>
<p>3</p>		<p>計画を見直して継続すべきである。</p>
<p>2</p>		<p>大きな問題があり、継続を中止すべきである。</p>
<p>1</p>	<p>C</p>	<p>プロジェクトの見直し、計画の抜本的な変更が必要である。</p>