

## プロジェクト中間評価報告書

評価委員会開催日：平成26年1月7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  
 加藤隆史 東京大学大学院工学系研究科 教授  
 河本邦仁 名古屋大学大学院工学研究科 教授

確定年月日：平成26年3月4日

プロジェクト名	ナノバイオテクノロジーによる革新的生体機能材料の創出
研究責任者の氏名・所属・役職	青柳隆夫 生体機能材料ユニット長
実施予定期間	平成23年度～平成27年度
研究目的と意義	<p>自己の持つ自然治癒力を高め、病的部位を治していくという発想に基づいて、材料そのものが生体組織治癒効果を促すマテリアルセラピーを可能にする材料創出を行う。近年注目を集めている細胞治療（再生医療）は、患者本人の細胞を採取・培養するがゆえに、高度な設備投資、安全性評価・品質保証の難しさ、急性疾患への不応答などの課題を抱えている。本提案プロジェクトから創出される材料により、既存の細胞移植法に要する時間と費用を削減することができれば、安価で安全な汎用性の高い治療法が可能になると考えられる。</p> <p>材料自身が主役となり、生理活性機能を付加させた材料が主体となる治療システムを創出することにより、細胞治療や薬物治療の欠点を補うことができれば、①莫大な費用（高度な設備投資）、②安全性評価・品質保証などの問題は解決できると考えられる。さらに患者の予後の社会活動も極めて重要な課題である。人口減少、高齢化社会の到来、感染症治療対策など、医療経済の逼迫要因は多岐にわたる。少ない医療費で、細胞治療と同等あるいはそれ以上の効果および回復が可能になれば、患者の生活の質の向上も実現し生産活動に復帰することが可能になるため、社会生産性は向上するものと期待される。</p>
研究内容	<p>本プロジェクトは、①スマート粒子の開発、②高度複合化生体材料の開発、③高次マトリックス材料の開発、の3つのサブテーマから構成される。①では、高脂血症などの慢性疾患の予防を促す粒子や、緊急性の高い急性心筋梗塞などの疾患に対して、早期に自己修復能を賦活化する材料などを開発する。②では、再狭窄を効果的に予防し組織再生を促す生分解性ステントや、安全性や強度に優れた生体接着剤、脊髄や歯周組織などの修復を長期に支援し組織治癒を積極的に促進する材料を開発する。③ではその増殖・分化誘導を積極的に行う高次マトリックス材料を開発する。生体吸収性高分子、天然高分子、生理活性物質や無機材料をナノレベルで構造制御する。</p>
ミッションステートメント （具体的な達成目標）	<p>より厳密な材料の表面構造制御、複合化、生体成分との融合などを行って、バイオインターフェースを厳密に制御することにより、材料自身が積極的に生体に働きかけて疾病を治療する次世代医療技術へと発展させる。材料そのものが半持続的に生体組織治癒効果を促すマテリアルセラピーを可能にする材料創出を、5年間通して行う。力学的評価、物理化学・生物化学的な評価を並行して行うとともに、細胞を用いた in vitro（試験管内）での評価および動物を用いた安全性評価を行う。</p>
	<p>1) 主な研究成果（アウトプット）：</p> <p>1. コレステロールを搭載する様々な脂質集合体微粒子を設計し、微粒子間でコレステロールの受け渡しが起こることを、蛍光プローブを用いて確認した。この過程を制御することにより、生体内の過剰コレステロールを回収できる可能性があるため、コレステロール移動に影響を及ぼす因子を精査中である。</p> <p>2. ポリ乳酸とクエン酸架橋アルカリ処理ゼラチンとを組み合わせることによ</p>

<p>平成23年度～平成25年度中間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>	<p>り、内皮細胞接着性および血栓形成抑制効果を有する複合マトリックスを開発し、冠動脈ステントへのコーティングにも成功した。さらに、得られた薬剤溶出性ステントは、4週間にわたり薬剤を徐放できることを明らかにした。</p> <p>3. ニッケルフリー高窒素ステンレス鋼（HNS）、Co-Cr合金、SUS316Lに結合するペプチドを複数種類見出した。Co-Cr合金表面へペプチドが効果的に吸着していることも蛍光ラベル法で確認した。また、HNS結合性のペプチドのHNSに対する結合能に関して解析を行った結果、血清中でもほとんど脱着せず、安定であった。</p> <p>4. ガン治療を目的としたナノファイバー不織布を開発し、抗ガン剤の徐放と温熱効果による効果的な殺細胞活性を見出した。</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）：</p> <p>1. に関しては、高脂血症を超早期に治療する材料開発の基礎技術として、またHDLやLDLなどの機能解明の観点からも、極めて有用である。2. は再狭窄抑制効果を長期間発現させるのに有効であり、心筋梗塞ステント治療に効果的である。また、3. に関しては、開発したペプチドは目的の異種材料の接合に利用できるばかりでなく、これまで困難であった金属表面のバイオ分子固定化などへの応用も可能である。4. についてはガン切除術後の再発防止、上皮性ガンの治療への応用が期待される。</p>
<p>中間評価時の進捗状況及び自己点検・評価</p>	<p>中間評価時の進捗状況：          ほぼ予定通りの進捗である。最終的に目標を達成できると考えている。</p> <p>自己点検・評価：          材料自身が治療効果を発揮できる分子デザイン、ナノ・マイクロレベルの材料設計を行い、医療へ貢献することを目標に研究を進行させている。スマート粒子の研究から、創出されたガン治療を目的としたナノファイバーの開発など予想外の進展をみせた成果もある。その他、高度な複合材料の創製を目的に進めているNIMSオリジナルのニッケルフリー高窒素ステンレス鋼を利用した再狭窄を防止する薬物放出ステントの高機能化、そのニッケルフリー高窒素ステンレス鋼材料に特異的に結合するペプチドの開発など、生体と材料との界面に注目した生体用接着剤などの研究も進展してきている。これらの成果は目標達成に大いに貢献すると期待される。</p>
<p>【評価項目】</p>	<p>コメント</p>
<p>①研究計画、実施体制、マネジメント、連携          （研究開発の方向性・目的・目標の見直し、計画・ロードマップの問題点、実施体制・マネジメントの改善、連携のあり方、ほか）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・従来の細胞治療や薬物治療の欠点を補うシステムとして、材料そのものが生体組織治療効果を促すマテリアルセラピーを可能にする材料を創出するという研究の目的は、明確かつ的確である。</li> <li>・生体機能材料・医療材料に対して、本プロジェクトが掲げる大きなスローガンに関しては、まだ達成が見えない状況であるが、研究は着実に進展していると考えられ、今後期待したい。</li> <li>・階層的なサブテーマ設定とその連携、マネジメントも良くなされ、計画通り順調に進んでいる。</li> <li>・ほぼ計画通り進められている。実施体制の中で役割分担が良く見えない部分があるが、外部との連携も良く行われており、マネジメントも概ね良好である。</li> <li>・化学材料系・超分子系の研究者も、研究参画者に入っているが、今後、この連携の効果も出てくることを期待している。</li> <li>・研究責任者は他のプロジェクトとも共同研究を多く行っており、そのような中から新しい展開に進むことが期待される。</li> </ul>

<p>②研究開発の進捗状況及び進め方  (進捗状況の把握、研究責任者の自己点検・評価の妥当性、進め方の見直し(継続・変更・中止等)、研究資源(資金・人材)の再配分、ほか)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実用化を目指すバイオマテリアルの現状は十分に把握され、本研究チームの自己点検・評価も客観的に行われ、それを踏まえた研究戦略、展開がなされつつある。</li> <li>・ 各サブテーマとも研究は順調に計画通り進んでいる。</li> <li>・ 結果も着実に始まっており今後の期待される。</li> <li>・ サブテーマのターゲットが階層構造的になっているが、サブテーマ間の連携協力の状況が良く見えない。それぞれの材料研究の成果は挙がっているものの、これらを階層的に総合して何をするかという視点をもう少しクリアに示して研究を推進してほしい。</li> <li>・ 最初にスローガンとして掲げたバイオマテリアルとの差別化の点はまだ進んでいない。</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)  (研究成果の質は世界レベルか、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どうか、セレンディピティー、ほか)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多くの学術論文が高IF(インパクトファクター)ジャーナルに発表されている。学会発表も国際会議を含めて多数行われ、特許出願も積極的に行われていて、高水準の成果が挙げられていると見られる。</li> <li>・ プロジェクトの規模が比較的小さいにもかかわらず、投稿論文は質の高い国際雑誌に数多く受理され、特許出願もよく行われていることは評価に値する。</li> <li>・ 論文もある程度は出ており、レベルも水準を超えた成果が出始めている。今後の展開に期待したい。</li> <li>・ マテリアルセラピーという新規な概念による材料設計の重要性が実証されつつある。</li> <li>・ NIMS 発の材料である HAp/Col(ヒドロキシアパタイト/コラーゲン) ナノ複合体が認可され実用化されたことは高く評価される。さらにこの材料の波及効果を期待したい。</li> <li>・ 冠動脈ステントのための複合マトリックスの創製も新規薬剤徐放性ステントの開発に向けて有用性が明らかになりつつあることは評価し得る。</li> </ul>	
<p>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、問題点等があれば追加してコメント)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ マテリアルセラピーは興味ある、そして意義あるバイオマテリアル設計概念であるので、その成果を世界に広く発信し、この分野での優位性を実証してほしい。</li> <li>・ 着実に成果が出ており評価できる。しかし、最初に掲げた「他を凌駕する全く新しい生体機能材料を創る」というスローガンのレベルにはまだ達していない。今後の展開に期待したい。</li> <li>・ 全体としてはまとまっているように見えるが、もう少しサブテーマ間の連携を見直して、融合領域へ踏み込む視点を持って新たな材料開発に取り組んでほしい。</li> </ul>	
<p>各委員の総合評価点  (10点満点)</p>	<p>9、8、7(順不同)</p>	
<p>総合評価点平均  (10点満点)</p>	<p>8.0</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。  計画を変更することなく継続すべきである。</p>
<p>9</p>		
<p>8</p>	<p>A</p>	<p>総合的に優れている。  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>7</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>

3		計画を見直して継続すべきである。
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る。 大きな問題があり、継続を中止すべきである。
1		