

プロジェクト事後評価報告書

評価委員会開催日：平成28年12月22日

評価委員：（敬称略、五十音順）

岸本 昭 岡山大学大学院自然科学研究科 教授

河本邦仁 豊田理化学研究所 フェロー

芹澤 武 東京工業大学物質理工学院応用化学系 教授

確定年月日：平成29年2月20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
研究責任者の所属・役職・氏名	国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・MANA 主任研究者・陳 国平
実施期間	平成23年度～平成27年度
研究目的と意義	<p>生体の持つ自然治癒力を高めることによって病変部位を治療するという発想に基づき、材料自体が治癒を促す「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は、患者本人の細胞を採取・培養する必要があるため、高度な設備投資、安全性評価・品質保証の難しさ、急性疾患への不適應などの問題を抱えている。そこで、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が可能になると考えられる。</p> <p>材料自体が主役となり、生理活性機能を付加し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。さらに患者の社会復帰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治療効果および回復が可能になれば、患者の生活の質も向上し、社会復帰することが可能になるため、労働生産性が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を予防するために、生体由来分子や生体親和性分子を利用した分子集合体や、新規機能性高分子材料、機能性粒子などを設計し、薬物を用いないか、あるいは薬物との併用によって治療できる材料を開発する。②では、血管の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、生体親和性と機械的強度を兼ね備えた外科用生体接着剤を開発する。③では細胞の増殖・分化を積極的に誘導する高次マトリックス材料を開発する。本材料では、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・マイクロ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い、バイオインターフェースを厳密に制御することにより、材料自体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を開拓する。材料自体が治癒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。開発した材料の力学的評価、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での評価および動物を用いた安全性評価を行う。</p>

<p>平成23年度～平成27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)： 高脂血症などの慢性疾患を予防するために、リン脂質で構成される治療用粒子や、ホスファチジルセリンを利用した抗炎症ポリマー、抗酸化力を持つ無機ナノ粒子等を開発した。コレステロール関連疾患の治療等、幅広い薬物治療に利用可能な薬物担体として開発された多孔性レシチン粒子の効果を細胞培養実験と動物実験で確認した。また、当初の目標に加え、がんの再発・転移防止をめざした「貼る」ナノファイバーメッシュの開発にも成功した。循環器疾患の内科的処置に適応する複合化生体材料として、血管内皮形成能と抗血栓性をもつ高分子マトリックスを用いた薬剤溶出性ステントを創出した。ブタ冠動脈において2週間以内に内皮が形成された。また、ゼラチンのリシン残基に脂溶性分子を結合した疎水化ゼラチンを合成し、これをクエン酸由来架橋剤で架橋した多孔膜を開発した。この接着効果を小動物実験で確認した結果、開発した多孔膜は、軟組織への接着強度が従来の多孔膜と比べ最大で約3倍向上した。本多孔膜接着剤は、高い接着強度のみならず、材料のみで生体反応を制御する高次機能性材料として血管新生の促進効果も示した。骨や筋肉などの組織再生を促進する材料として、生体模倣のリン酸カルシウム基材料および複合化パターン化材料を創製した。類似ナノ構造のHAp/Colコーティング層は、従来の3倍の早さで材料と骨の結合を実現した。筋肉細胞の配向・集合を制御する三次元パターン化材料の開発にも成功し、筋組織再生にきわめて有用であることがわかった。骨類似ナノ構造のHAp/Colコーティング材料は従来よりもすぐれた機能を示した。</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)： 開発した材料は高脂血症や循環器系疾患などの予防及び治療に有効であることが細胞培養及び動物実験で確認され、本プロジェクトで掲げる「マテリアルセラピー」のコンセプトが実証された。けがや病気を材料で治療するマテリアルセラピーは、生体反応や細胞の分化を安価且つ容易に誘導する材料の創出により実現できると考えられる。その結果、既存の細胞移植に要する時間と費用を大幅に削減することが可能となる。さらに、緊急性の高い症例に対しても適用が可能で、汎用性の高い治療法になりうると考えられる。また、細胞を用いずに炎症を抑え、且つ自己修復能を賦活化することで組織を再生するという戦略は、体内すべての組織の再生に共通の基本技術として応用が可能で、その波及効果は広範囲にわたると考えている。</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：順調に進展し目標を達成できた。</p> <p>自己点検・評価： 脂質異常症の治療を目的とする材料や組織再生のための三次元パターン化材料では、世界でも類を見ない材料技術を駆使することにより、高次機能を実現した。血管内皮形成能と抗血栓性を兼ね備えた高分子マトリックスを用いた薬剤溶出性ステント、湿潤組織接着材、「貼る」ガン治療用ナノファイバーメッシュ、骨類似ナノ構造のHAp/Colコーティング材料は、従来材料の機能を凌駕するものであった。このようにマテリアルセラピーのコンセプトに基づいて従来の材料より優れた機能と治療効果が期待できる材料が開発され、その効果は細胞培養実験及び動物実験により確認された。研究開発は順調に進展し、当初の目標を達成できた。</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 (事前・中間評価の結果を受けて、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)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ロードマップにしたがって実施されており、必要十分な実施体制と評価できる。 ・ロードマップ、実施体制には問題なく、マネージメントも適切に行われている。 ・企業や医学部との共同研究が積極的に行われ、良好なマネージメントが実施されている。 ・特許出願・論文発表・プレス発表がシームレスに行われており、知財の問題を気にすることなく発表することができている。 ・外部研究機関との連携も、発表論文の共著者を見る限り幅広く行われており、成果に繋がっていると考えられる。 ・サブテーマ間の連携も十分に行われており、一定の成果が得られている。
<p>②プロジェクトの具体的な達成度 (目標は達成されたか、学術的価値、社会的価値、経済的価値の創造につながったか、技術レベルの向上につながったか)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・それぞれのテーマで先導的な新規生体材料が生み出されており、当初の目標を達成している。 ・計画通り進められており、目標はほぼ達成されたかに見える。 ・当初の目標を達成している。 ・材料の特性を利用した治療に関する成果は高い社会的価値につながる可能性がある。 ・将来社会的価値の創造や医療技術の向上に繋がる材料開発ができたと言える。 ・DDS(Drug Delivery System)や組織再生についての技術レベルの向上につながる可能性がある。
<p>③研究開発の進捗状況 (研究により得られた成果は、世界レベルで比較して高いか、予算に見合った成果が得られたか、将来の新しい研究の芽が得られたか)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・世界と競っている分野での優位性が示されており、臨床研究へのステップアップが期待される。 ・材料の特性を治療に利用する特徴的な研究であり、世界レベルの成果を多く含んでいる。 ・世界レベルの研究成果と言ってよい。 ・多孔性のレシチン粒子など製剤に関する新たな研究シーズが得られており評価できる。 ・多孔性レシチン粒子、ナノファイバーメッシュ材料、疎水化ゼラチン多孔膜、3次元マイクロパターン化材料など新しい材料の創製に成功しており、将来の医療応用の芽を開発している。 ・予算に見合った成果と言える。
<p>④見込まれる直接の成果(アウトプット)、効果・効用(アウトカム)や波及効果(インパクト) (質の高い論文・特許が多く出たか、新技術や実用材料につながるか、思いがけない成果があったか、他分野への波及効果はあるか)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・生体関連のトップジャーナルのほか、化学、材料のリーディングジャーナルに多く投稿されている。 ・質の高い論文が出ており、生体機能材料に関する新技術および実用材料の創製につながる成果である。 ・サブテーマ間で温度差が認められるが、全体として質の高い論文の数が少ない印象を受ける。ただ、医療応用に資する実用材料を開発するという明確な目標があり、魔の川渡河型研究や応用研究に力点が置かれているので致し方ないと思われる。 ・非常に多くの特許出願がなされている。 ・生体材料・医用材料の研究開発は長期間に亘って地道にやらねばならないので、短期のプロジェクトで凄い成果を上げるには限界があると思われる。 ・このことを考慮すると、将来波及効果が期待される一定の成果が得られていると言える。 ・分子集合体形成について魅力的な成果が得られており、他分野への波及効果が期待できる。
<p>総合評価点平均 (10点満点)</p>	<p>8.3点 (小数第二位四捨五入)</p>
<p>その他 研究全体に対する総合的な</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・マテリアルセラピーの考え方は面白いが、そのために開発すべき材料をどうというコンセプトあるいは設計指針に基づいて創製していくかという視点が

<p>所見、①～④に入らない所見、問題点、あるいはプロジェクトに対する印象など自由にご記入ください</p>	<p>若干弱かった印象である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・いくつかの新しい材料を開発されたが、それらを総合して材料セラピーをやるためにどんな材料をどう構築していくかという設計戦略を築いていってほしい。 ・対象とする病気・疾患を明示して、それを治すための材料開発をやっているということを積極的に分かり易くアピールされる姿勢が必要と感じる。
---	---

第3期中長期計画プロジェクトの事後評価基準

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		多くの点において模範的に優れていた。
8	A	総合的に優れていた。
7		顕著な成果が出た優れたプロジェクトであった。
6		
5	B	平均的なプロジェクトであった。
4		一部の計画の見直しが必要であった。
3		
2	C	期待されたほどではなかった。
1		計画を大幅に見直して実施すべきであった。