

NIMS NOW 6

NATIONAL INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE

2022
No.

からだマテリアル いのちと暮らしを守るモノ



からだマテリアル

いのちと暮らしを守るモノ

私たちは、マテリアルと生きている。

特に、うんとからだに近いモノ、例えばコンタクトレンズは快適な暮らしを支えている。

人工骨やペースメーカーともなれば、“からだそのもの”とさえ感じられる存在だ。

そうしたからだに触れて働くモノを「バイオマテリアル」と呼ぶ。

医療の進歩は、バイオマテリアル抜きには語れない。

医療製品の充実により治療の幅は広がり、患部だけを狙い打つからだにやさしい医薬品も生まれている。

さらに、いちから細胞を育て、失われたからだの一部を再生できる時代に突入したいま、

その舞台裏でも、材料が細胞の成長を促す役目を担うなど、八面六臂の活躍を見せている。

いまなお、バイオマテリアルの進化は止まらない。

材料と細胞一つ一つとの関係性に目をこらし、

互いへの働きかけを積極的に利用するという新たな考え方が生まれているのだ。

からだと生きるマテリアル。

NIMSの最新研究から、その実力と未来の医療が見えてくる。

宇都甲一郎独立研究者が4Dプリンティング*で作製した、形状記憶高分子から成る治療用デバイスのサンプル。生体や細胞における「力」の役割について研究する宇都は、細胞や組織に力をかけて治癒を促す、“薬によらない治療”の可能性を模索している。

*4Dプリンティング…縦・横・奥行に、時間による形状変化という軸を加えた積層造形技術。

マテリアルで 守りたいいのちがある。

ここ数十年で、著しい進化を見せるバイオマテリアル(生体材料)。いまや材料科学の一大分野となっている。これまでの歩み、そしてNIMSが目指す新世代のバイオマテリアルとは？ 医師との共同研究に多数取り組み、実用化を見据えたバイオマテリアル研究を推進してきた荏原充宏に聞いた。

既存材料の応用から 専用材料の開発へ

傷ついた身体を治す。生きるための術として、古代エジプトでは傷口を植物の繊維で縫い、マヤ文明では抜けた歯の代わりに貝殻を利用したという。

その後、他の用途で開発された様々な材料が医療応用されていった。特に、第一次・第二次世界大戦を経て、その流れは大きく加速。パラシュート素材の丈夫で切れにくい性質に着目して人工血管が、割れた戦闘機の窓の破片が目に入っても炎症が起こらなかったことから眼内レンズが誕生したと言われている。

やがて、さらなる治療効果の向上を目指して、既存材料の応用ではなく、初めから医療応用を目指した材料開発が始まった。「それら“生体と内外問わず接触する材料”は『バイオマテリアル』と呼ばれ、医療の革新と生活の質の向上をもたらしてきました」と荏原は語る。

狭くなった血管を拡張するためのステントや人工関節、血液や尿の検査キットなどの医療製品から、化粧品やヘアケア用品まで、多様な展開を見せている。

バイオマテリアル開発、 三つの契機

もともと、医療応用を目指したバイオマテリアルの開発は、人工臓器の素材探索な

ど医師側のニーズを受けて始まった。

人間の身体には、異物を排除しようとする生体防御反応が備わっている。人工臓器を埋め込もうとすると身体が異物と判断して、血液が凝固してしまうのだ。そこで、血液が凝固しない「抗血栓性材料」をはじめとした、生体適合性の高い材料開発が創世記のテーマとなった。最も成功した例の一つが、石原一彦氏(NIMS Award 2022 受賞、P.14 参照)が開発した「MPC ポリマー」で、世界一優れた抗血栓性材料として、数々の医療製品のコーティングに用いられている。

「バイオマテリアル開発の歴史は、これを第1世代として、その系統ごとに第2世代、第3世代として語られてきました」と荏原は説明する。

第2世代は、生体と材料との相互作用をうまく利用することがテーマとなった。そうした発想のもとに生まれた材料に、「高分子ナノカプセル」がある。カプセルで薬剤を包み、患部まで届けた後、生体反応を利用して薬剤を放出させる、ドラッグデリバリーシステムが確立されている。また、岡野光夫氏(NIMS Award 2022 受賞、P.13 参照)の「細胞シート」は、体外でシート状に培養した細胞を移植する日本発の再生医療技術で、細胞外の空間を充填する「細胞外マトリックス」と材料との相互作用の変化を利用することでシート化を実現している。

第3世代は、材料の機能をさらに高度

化し、材料自体に病気を治す機能を持たせることがテーマである。

「その背景には、高分子の合成技術の向上に加え、分子生物学や遺伝子工学の技術が高度化したおかげで、緻密な材料設計が可能になったという点があります。まだ研究段階ではありますが、私自身、免疫細胞の活性を抑え、炎症を鎮める作用がある『抗炎症プラスチック』の開発を進めています」と荏原。そして、こう付け加えた。「ただし、各世代の定義は“研究の区切り”を意味するものではありません。第1世代で掲げられた『生体適合性』はバイオマテリアル開発の根源的なテーマですし、現在も各世代でそれぞれの課題と向き合い、同時並行で研究開発が進んでいるのです」

“第4世代”への挑戦

NIMSでも、第1世代から第3世代まで、幅広く研究を推進している。扱う材料も、金属材料やセラミックス、高分子と多岐にわたる中で、セラミックスを使った人工骨が製品化された実績もある。

そうした中、新型コロナウイルスの蔓延によりバイオマテリアルの重要性が改めて浮き彫りになったことを受け、2023年4月、NIMSにバイオマテリアルの研究者と高分子の研究者を結集した新たな拠点が誕生する。ターゲットの疾患や研究のステージ、バックグラウンドが異なる研究者たちの“化学反応”に期待が高まる。

荏原はそこから「“第4世代”のバイオマテリアルを世に出したい」と意欲を語る。「近年、医療のモダリティ(治療手段)に、明確な変化が見られます。一つの例が『薬』の定義の変化です。その軸が低分子化合物から、抗体医薬品などの生体分子へと移ってきているのです」

実際に、新型コロナウイルスワクチンは、mRNAと呼ばれるDNAから転写される生体分子が投与されている。抗がん剤もまた、患者の細胞自体を投与する時代になっている。しかし、新たな課題も見えてきた。「抗体医薬品の場合、その値段もさることながら、1回目の投与で薬剤自体に対する抗体ができてしまうため、2回目の投与までに一定期間、間隔をあげなければなりません。投与後に副反応が生じることもあります。それを越えるテクノロジーが、間違いなく必要です」

課題を克服する“第4世代”のテクノロジー。荏原はそのキーワードに、「バイオアダプティブ」を挙げる。

「第1世代では、いわば“生体に無視される材料”を目指していました。しかし、無視させ続けられる期間には限界があります。ですから、第4世代では“生体と相互に応答して仲良く共生する材料”を目指します。例えば、母親のお腹の中にいる胎児は、母体にとって別の遺伝子を持つ“異物”です。でも、排除されることはありません。腸内細菌も同じです。このような共生を、材料でも実現したいのです」

例えば、欠損した体の部位を再生するための材料であれば、材料から細胞に働きかけて再生を促す一方、細胞から出る酵素で材料自身の力学特性が変化していったり、分解物が薬として働いたりする——そうした生体と材料間での相互のコミュニケーションが実現すれば、ワクチン開発からバイオセンサーまで、医療のモダリティは大きく変化するに違いない。

医療を世界の隅々まで届けたい

荏原は新拠点に、高分子の専門家が集うことにも大きな期待を寄せている。その背景には、世界中に届く医療「グローバルヘルス」を目指し、医師と密に連携しながらバイオマテリアルの研究開発に邁進してきた荏原自身の思いがある。

「プラスチックは環境汚染の一因として、今すぐ問題になっていますよね。ただ、ニュースで山の頂上や孤島にプラスチックが散乱している映像を見たとき、私は『プラスチックが世界中に行き渡っている』と、別の感慨を覚えたのです。つまり、世界の末端に医療を届けようと思ったら、安価な材料であるプラスチック、すなわち高分子は極めて有用な材料だということです。新拠点に結集する高分子の研究者は、バイオを主眼に置く研究者とは視点が異なりますし、高度な合成技術を持っています。ぜひ、彼らとも一丸となってグローバルヘルスを実現したい。そして、『バイオマテリ

アルと例えば、NIMS』と言われるように、次世代医療の足がかりとなるような研究成果を発信していきたいと考えています」と荏原。人がよりよく、幸福に生きるための材料の実現へ。NIMSは新たな一步を踏み出そうとしている。

(文・山田久美)



荏原 充宏

Mitsuhiko Ebara

機能性材料研究拠点
ポリマー・バイオ分野 スマートポリマーグループ
グループリーダー

医療を変える バイオマテリアルを

NIMSのバイオマテリアル開発において、活躍が期待される4人の若手研究者たち。それぞれの経験に裏付けられた研究者の個性が、発展の起爆剤となりそうだ。



西口 昭広

Akihiro Nishiguchi

機能性材料研究拠点
ポリマー・バイオ分野
バイオポリマーグループ
主任研究員

吉富 徹

Toru Yoshitomi

機能性材料研究拠点
ポリマー・バイオ分野
生体組織再生材料グループ
主任研究員

山本 翔太

Shota Yamamoto

機能性材料研究拠点
ポリマー・バイオ分野
メカノバイオロジーグループ
研究員

宇都 甲一郎

Koichiro Uto

機能性材料研究拠点
独立研究者/
ポリマー・バイオ分野
スマートポリマーグループ
主任研究員

NIMSに至る4人の歩み

西口 私は大学院生の頃に、3次元のミニ臓器を試験管の中でつくる研究をしていました。細胞接着性のバイオマテリアルを開発することで、薬効予測に有用な様々なミニ臓器を作製しました。ドイツでの2年間のポストドクを経て、「治療」を見据えた研究をしたいと考えて、2017年にNIMSに来ました。今は、手術創部において周辺組織との癒着を防ぎつつも傷口を塞ぐ接着剤の開発をはじめ、基礎研究と応用研究の両輪で進めています。

吉富 私は今、がんの治療薬の局所投与や、外科手術で患部のマーキングに使える材料の開発に注力しています。大学院時代にはバイオマテリアルを扱っていましたが、前職では一転、植物の研究をしていました。しかし、やはり自分の研究成果を医療応用できる形でまめめたいと、2020年にNIMSに来てからは再びバイオマテリアルに取り組んでいます。

宇都 私は、2010年にポストドクとしてNIMSに来て以来、形状記憶高分子の研究開発に携わってきました。最近は「メカノバイオロジー」と呼ばれる、生体や細胞における「力」の役割とその仕組みを明

らかにする学問へと展開し、生体や細胞を操作可能なバイオマテリアルの開発に取り組んでいます。そのきっかけは、岡野光夫先生（NIMS Award 2022 受賞者、P.13 参照）が率いた最先端研究開発支援プログラム（FIRST）に参加したことです。岡野先生のグループでは幹細胞から心筋細胞をつくる研究をされていて、私たちは様々に分化した細胞の中から心筋細胞だけを選別するための材料開発を担当しました。細胞を扱うのはそれが初めてでしたが、研究を通じて細胞の働きを高分子の力で制御できる可能性に魅力を感じ、バイオを材料開発の一つの出口として見据えるようになりました。

山本 私も宇都さんと同じで、学生時代には細胞やタンパク質などの生体物質を扱ったことはありませんでした。やっていたのは、光を当てると分解する化合物の有機合成です。この化合物は工業的には有機薄膜トランジスタに、バイオマテリアルと組み合わせれば光を使った治療に、と様々な用途があります。初めてNIMSを訪れたのは学生のころで、2011年に「NIMSインターンシップ制度」を利用して2カ月ほど滞在しました。現所属のグループリーダーである中西淳さんと、当時の指導教官

が共同研究をされていて、自分が合成した光分解性分子がどのようにバイオマテリアル研究に活用されているのかが興味を湧かしたのです。その後、NIMSと東京大学の研究室でそれぞれポストドクとして働き、再びこの4月にNIMSに戻ってきたという経緯です。東大では、ノーベル賞で大きな話題を呼んだ「CRISPR-Cas9システム」と呼ばれるゲノム編集技術を扱っていました。今後、所属グループのメインテーマである、がん細胞を選択的に殺傷するバイオマテリアルを開発すると共に、異分野を渡り歩いてきた経歴を生かして、今までNIMSで行われてこなかったような新しい研究の方向性を模索しているところです。



Akihiro Nishiguchi

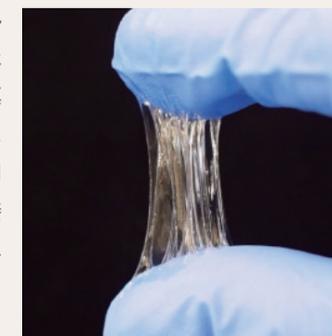
NIMSのバイオマテリアル研究①

温めて塗るだけ! 傷口を塞ぎ癒着も防ぐ医療用接着剤

西口 昭広

傷口をしっかり塞ぐ接着力に加え、手術時の扱いやすさが求められる医療用接着剤。現在、フィルム型や2液混合型の接着剤が使われているが、接着力が低かったり、調合過程で混合ムラが生じたりと課題が残る。そんな中、西口が着目したのが「ブタ腱ゼラチン」だ。温度変化に応じ、傷口の充填に適したゾル（液体）からゲルとなり、高い接着力を発揮する。ただし問題は、転移温度が低いことだ。そこで西口は、ブタ腱ゼラチンにUPy基*を導入。UPy基の数を調整することにより、温めて傷口に塗った後、自然と体温のもとでゲル化する接着剤を実現した。しかも、ゲル化に伴いその表面は接着性を失うため、周辺組織や臓器との癒着防止にも有効だ。1液型で扱いやすい上、体内で自然に分解・吸収されるため治療後の除去が不要と、多数のメリットを持つ新材料が誕生した。

*UPy基…ウレイドピリミジン基





貪欲に原理を追究する

西口 基礎と応用の両輪で研究を進めていると言いましたが、基礎研究としては、再生医療に用いるハイドロゲルの研究に取り組んでいます。ハイドロゲルは、三次元網目構造の高分子の内側に水を蓄えた材料です。これに細胞を封入した上で患部に注入し、欠損した組織の再生を促します。すると、ゲルを足場として細胞が増えていく一方、ゲル自体は分解されて無くなっていきます。まだ詳しくはお話しできないのですが、このハイドロゲルのナノ・マイクロ空間を制御したり、細胞特性の制御機能を

持たせたりしたとき、封入した細胞にどんな現象が起こるかという点に注目して研究を進めています。興味深いデータが取れてきたので、宇都さんと共同研究を始めたところですよ。

宇都 西口さんのデータを見せてもらった面白い細胞現象が現れていて、そのメカニズムに、メカノバイオリジックなアプローチで深く迫れるんじゃないかと思ったのです。メカノバイオリジックは、「臓器チップ」の開発などで著名なイングバー先生（NIMS Award 2022 受賞者、P.15 参照）がその礎を築いた分野です。身近な例には、矯正歯科治療があります。専用の器具で歯の組織に力がかかることで骨芽細胞と破骨細胞の働きが制御され、歯並びを調節することができる。このように、細胞に力を与える、もしくは細胞内の力学状態を変えることによって細胞の振る舞いは変化します。そのメカニズムを分子レベルで解明することが、メカノバイオリジックの命題なのです。西口さんのハイドロゲルでは、ハイドロゲルの設計に応じて細胞の生物学的な機能が発現する現象が見られています。その原理が分かれば、また新しい材料の開発につながっていくことができるはずですよ。

山本 西口さんが材料をつくって、宇都さんがそれを評価する。僕はその流れの中に、ゲノム編集のような細胞を操作する技術も取り入れていくべきだと思っているんです。この技術の利点は数多くあるのですが、一番有名なものとしては細胞の遺伝子を欠損させることです。例えば、細胞からある遺伝子の機能を失わせた状態で力がかけたとき、細胞の生命現象や機能に変化が起これば、その遺伝子が関与していると分かる。因果関係を特定するには強力なツールだと思うのです。

西口 山本君が言ったゲノム編集だけでなく、解析技術の進歩は目覚ましいものがあります。観察できるスケールが、組織から1細胞、1分子にまで及んでいます。そうした技術を、積極的に材料の評価に取り入れていく姿勢は重要です。例えば、ゲルに100個の細胞を入れて培養したとき、遺伝子発現量の平均値は同じでも、そのうちの10個の遺伝子発現量が高く90個は低いのか、100個とも同じなのかによって、その後の戦略は変わります。一細胞レベルで解析して初めて糸口を見いだせることが多々あるので、自分の研究に新しい手法を取り入れることに貪欲でありたいと思っています。

医療応用に欠かせない コラボレーション

吉富 医療応用を目指すなら、ターゲットの疾患を決めるためにも、見当違いな方向に向かわないためにも、医学部の先生との共同研究は必須です。もともと、僕が大学院生時代に所属していた研究室は、医学部とのコラボレーションが盛んでした。そのうちの一人に消化器内科の先生がいらっちゃって、がんをターゲットとした「光線力学療法（PTD）」の臨床現場を見せてもらう機会がありました。PDTは、光増感剤を点滴で注射し、がんの一部の光増感剤が溜まったところで赤色レーザーをがん組織に照射し、がんだけを死滅させる治療法です。侵襲性が低いという利点がある一方で、全身に広がった光増感剤が原因で、治療後に光線過敏症が起こるといった問題を抱えています。だから看護師さんも、「廊下は何ルクス」と、照明の影響にも常に注意を払っていました。僕がお会いした患者さんは75歳のおじさんだったのですが、PTD治療後には二週間暗い部屋で過ごし、さらに一か月間も部屋にこもらなければいけないことを知りました。治療自体の負担もさることながら、高

齢であれば、認知症やせん妄といった別の懸念も出てきます。これを材料で解決できないか、というのが僕の研究テーマの出発点となりました。

西口 バイオマテリアルは、やはり患者さんに使ってもらってなんぼですから、まず現場のニーズを知らなくてはなりませんね。とはいえ、吉富さんのように医学部と強い接点を持つ例はまれで、一緒にやってくれる人を見つけるのは大変です。私は、情報収集も兼ねて医学系の学会に参加しています。また、5月には医療用接着剤についてはプレスリリースを出したのですが、反響は大きく、まもなく医学部の先生との共同研究が始まりそうです。世の中に自分の研究を知ってもらうためにも、発信していくことは重要なだと改めて感じています。

宇都 以前、日本医療研究開発機構（AMED）のプロジェクトに参加した際に、医療や生物学を専門とするたくさんの方々と知り合いました。彼らは調べたい生体現象や欲しい機能はあるのに、そのための材料ツールを持っていないことがほとんどです。一方、材料研究が得意な私たちは、彼らが必要とするツールを開発し、提供できます。誰がどのような材料を必要としているか知ることができれば、材料で日本の

医学研究をサポートできる。今でも、このとき知り合った先生方と共同研究をしています。医師との共同研究は医学や生物学の知識の吸収にもつながります。

山本 コミュニケーションが一番のツールですね。もちろん、論文や教科書を読んで得るものも大きいですが、そこに書かれている実験をやろうとしても文章だけでは理解できない実験者のコツなどもあり、ドツポにはまることもあります。生の声を聞くことで得られる情報や知識量はずっと多いのです。だからNIMSにいい先輩や、他分野の研究者がいることは大きなアドバンテージです。



Shota Yamamoto

NIMSのバイオマテリアル研究②

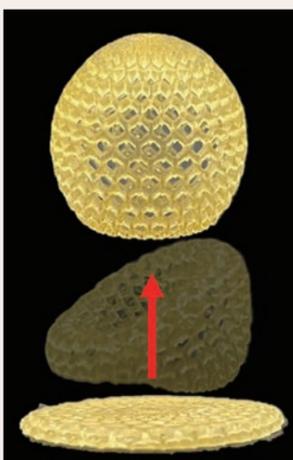
形状記憶高分子の高機能化で生命現象を解き明かす

宇都 甲一郎

生分解性の形状記憶高分子の代表格、PCL*。宇都はPCLの分岐数や鎖長、架橋方法などを変化させることで、複数形状の記憶をはじめとした多彩な機能を実現してきた。特筆すべき機能の一つが、鋭敏な応答性だ。一般的な温度応答性の形状記憶高分子の場合、形状変化の完遂には10℃程度の温度変化を要するが、宇都の開発材料は4～5℃と世界で最も狭い。

宇都はこれをバイオ研究にも活用している。細胞培養皿の上に形状記憶高分子で微細な溝をつくり、32℃から37℃への変化に応じて表面に溝が消失・出現させながら細胞を培養。構造力学的な要因が細胞に及ぼす影響を調べるなど、生物学的な知見の蓄積にも貢献している。そのほか、材料の幾何学構造と機能との関係を調べるなど、宇都は形状記憶高分子の可能性を追究しつづけている。

*PCL…ポリ(ε-カプロラクトン)



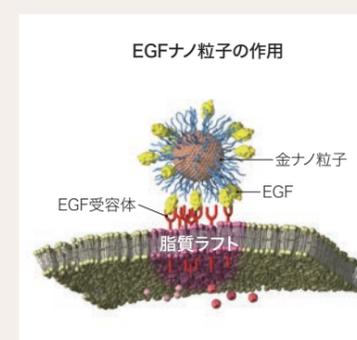
NIMSのバイオマテリアル研究③

がん細胞の“死”のスイッチを押すナノ粒子の開発

山本 翔太

細胞膜表面の受容体と結合し、細胞の“成長”を促す生体分子「上皮成長因子（EGF）」。これを金ナノ粒子に固定化し、がん細胞に投与すると一転、細胞を“死”に導くという奇妙な現象が起こる。その作用機序を詳細に調べた山本は、EGFナノ粒子が、がんの細胞膜の「脂質ラフト」と呼ばれる領域にEGFの作用を限定させるよう働いた結果、活性が“成長”から“死”へと転じたことを突き止めた。

山本は、このEGFナノ粒子が様々ながんを死滅させ得ると考え、投与実験を行った。すると、がん細胞の中でもEGF受容体を過剰発現する性質のものを“死”に導いた一方で、正常細胞に投与してもほとんど影響しないことが分かった。今後、詳細な解析を進め、「生体分子と材料を複合化することで、本来の活性を変換する」という戦略に基づく新たな抗がん剤の開発を目指す。





高機能化が求められる バイオマテリアル

吉富 私がここ数年でもっとも衝撃を受けたのは、コロナワクチン、つまりmRNAワクチンの実用化でした。mRNAは元来不安定で、体内に入るとすぐ分解されてしまいます。この課題を打ち破ったのが、mRNAを「脂肪の膜」で包んで保護し所定の細胞まで届けるという、ドラッグデリバリーの技術でした。地道に基礎研究を行って、実用化目前まで準備をしていた人がいたからこそ、有事に対応できたわけです。このワクチンは、「バイオマテリアル研

究は花開けば世界を救う技術になる」ことを示してくれました。同じ分野の研究者として誇らしく思ったと同時に、自分たちもこうした技術を目指さなくてはいけないのだなと痛切に感じました。

山本 僕たちのグループでは、生命現象と力の関係を詳細に調べるという基礎研究に力を入れています。将来的に花咲かせるには、やっぱりこうした地道な基礎研究を積み重ねて、いざというときに役に立てるようすそ野を広げておくのも重要です。他にも、最近タンパク質などの生体高分子と合成高分子を結合させたハイドロゲルが登場するなど、他分野との融合も始まっています。生体高分子は合成高分子とは振る舞いが異なりますから、材料に持たせられる機能の幅も広がります。そして何より、タンパク質はもともと細胞の中にたくさん存在するものなので、生体適合性が高い材料を作ることができます。幅広い視野を持つことで、バイオマテリアルはうんと豊かになるはずですよ。

西口 生体適合性は、バイオマテリアル開発の大命題ですね。どんなに安全であっても、バイオマテリアルはしよせん異物ですから、体は反応します。ならば、生体との相互作用を積極的に利用し治療に活かそうと

いうことで、NIMSが今後、「バイオアダプティブ」な材料に力を入れるというのは当然の流れといえます。

宇都 西口さんと共同研究しているハイドロゲルの場合、ただ単純に化学的に安定なゲルの中で細胞を培養するだけでは十分でなく、細胞が分泌する酵素や細胞が発生する力に応答し、ゲルが分解されたり、リモデリングされたりして細胞本来の機能が引き出される、ということがあります。こうした現象を目の当たりにすると、細胞と材料が相互に応答しているのがわかりますし、細胞にとって居心地のよい材料が求められていると感じます。

吉富 mRNAワクチンの話で言うと、ワクチンを打って副作用が出ることはめずらしくありません。これをバイオアダプティブな観点で考えて、なぜ起こってしまうのか材料の観点からきちんと理由付けし、解決策を導いていく。これも僕たち科学者がやらなくちゃいけない仕事かなと思っています。

NIMSで夢を叶える

吉富 僕は、大学院の頃から医療のモダリティ（治療手段）を変えるような材料をつくりたいと考えていました。材料を得意

とするNIMSに来て、その思いは強くなっています。前職では生物学と材料科学を融合させた研究をしていましたが、材料評価のために、企業に装置を借りに行っていました。材料の合成・解析から動物実験まですべて自分たちでできる今の研究環境は、とても恵まれていると感じます。

西口 その通りで、バイオマテリアルの場合、データを医学部の先生方のところに持って行っても、動物実験がやられていないと医療応用の見込みがあるかどうかを判断できないと言われるので、動物実験室を含めた一連の施設が整っていることは重要です。

宇都 施設の充実もそうですし、他材料の知見を取り入れやすい環境であることも研究を強く後押ししてくれます。実際に、

スピントロニクス分野や構造材料分野の研究者との共同研究も進んでいます。まだまだ基礎研究の段階ですが、弾性熱量効果やメカニカルメタマテリアルなど、形状記憶高分子の新たな展開が生まれつつあります。また、バイオマテリアルのために開発された材料も、体に入れることが利用のすべてではないと思っています。医療に限らず、もっと広く捉えていいのです。

山本 僕は学生時代から振り返ると、有機合成からバイオマテリアル、ゲノム編集と様々な研究分野に身を置いてきました。その中で、それぞれの分野の得手不得手を知るなど、視野を広げることができたのは貴重な経験でした。今、またバイオマテリアル研究の場に戻ってきて、NIMSの恵

まれた研究環境の中、これまでの経験がどのように生きるのか純粋に楽しみです。まずは、一步一步進みます。

西口 来年、NIMSには新たにバイオマテリアル研究を推進する拠点が設けられます。今以上にNIMS内のバイオ系研究者の距離が近くなり、コラボレーションもたくさん生まれるでしょう。これまでに、NIMS発で実用化に至ったバイオマテリアルはいくつかありますが、実はどれも無機材料か、有機との複合材料です。今度は我々、高分子材料の研究者がそれに続きたい。周りの期待が大きくてプレッシャーもありますが、好奇心を失うことなく常に新しいものを吸収しながら邁進したいと思います。（文・池田亜希子）



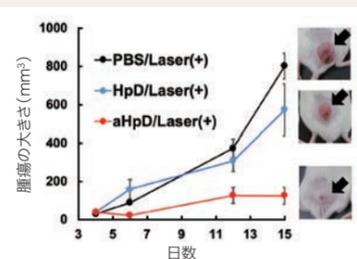
NIMSのバイオマテリアル研究④

高い抗がん作用と副作用低減の切り札、組織接着性の光増感剤

吉富 徹

低侵襲ながん治療法として知られる「光線力学療法（PDT）」。光増感剤を全身投与し、がん細胞に蓄積したところをレーザー光で狙い撃ち、がん細胞だけを死滅させる治療法だ。ただし術後は、皮膚や眼に残存した光増感剤による炎症（光過敏症）を避けるため、1か月以上にわたり光を避けた生活を強いられる。これでは、働きながらの治療も難しい。

そこで吉富は、局所投与可能な光増感剤の設計に取り組んだ。ポルフィリン光増感剤に正電荷を持つ高分子を修飾した「aHpD」を開発。負電荷を有する細胞表面や細胞外マトリックスに接着し、一週間近くがん組織に残ることが特徴だ。動物実験で、高い抗がん作用を示し、光過敏症が生じないことを確かめた。また、組織への接着という性質を活かし、手術前の患部のマーキングに用いるといった活用法も模索している。



吉富が開発した「aHpD」（赤）と従来の光増感剤（青）の治療効果と、未治療の場合（黒）との比較。aHpDは最も高い抗がん作用を示した。



受賞者インタビュー

材料科学分野において飛躍的な成果を挙げた研究者に贈る NIMS Award。
医療技術の革新的進歩に寄与した受賞者3名の特別インタビューをお届けします。

Research Summary

岡野 光夫 氏

東京女子医科大学 名誉教授／ユタ大学 教授

岡野氏は、温度に応じて接着性が変化する高分子材料を表面にナノレベルの厚さでコーティングした細胞培養皿の開発に成功。シート状に培養した細胞を、酵素を用いることなく、温度を下げるという簡単な操作だけで培養皿から回収できる技術を世界に先駆けて開発した。さらに、作製した「細胞シート」を再生医療へと展開。「筋肉の細胞からつくった細胞シートを重症心不全患者の心臓に貼ると、人工心臓を外して元気に歩けるまでに回復する」といった夢の医療を実現した。ほかにも、角膜・歯周組織の再生、食道がん切除後の狭窄防止など、様々な疾患を対象に試験が行われており、日本発・世界初の最先端医療として今後ますますの発展が期待されている。 **P.13**へ

石原 一彦 氏

大阪大学大学院工学研究科 特任教授／東京大学 名誉教授

石原氏は、細胞膜表面の構造と機能に着想を得た生体構造模倣型ポリマー「2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマー」の創製に貢献した。MPCポリマーは、生体親和性や超親水性を示すMPCモノマーと、目的に応じた機能モノマーから合成され、自由な分子設計を特徴とする。同氏はMPCポリマーが、タンパク質吸着や血液凝固反応、細菌の接着・増殖などを抑制する機能を持つこと、体内に長期間埋め込んで使用する医療機器をこのポリマーで被覆すると性能が飛躍的に向上することを実証。モノマーの大量生産法の確立から、様々な医療機器への適用に至るまで、一貫貫貫のバイオマテリアル開発を実現した。 **P.14**へ

ドナルド・E・イングバー 氏

ハーバード大学Wyss研究所 Founding Director／ハーバード大学医学大学院 ボストン小児病院 教授

イングバー氏は、建築の構造モデルにヒントを得て、生体細胞の骨格が「テンセグリティ構造^{*}」であることを提唱。細胞を狙ったかたちで形成する「マイクロパターンング技術」を用いて、物理的な力が働いたときの細胞の応答を観察することにより、細胞の生存や死が力によって調節されていることを実証した。また、デバイス内に人間の臓器と同様の環境を人工的に作り出す目的で、呼吸や脈拍などに伴う細胞の変形を再現しながら細胞を培養する技術を開発。臓器チップ「Organ-on-a-chip」として実用化し、動物実験によらない創薬開発やオーダーメイド医療実現への道を切り拓いた。 **P.15**へ

* テンセグリティ構造…張力等の力のつり合いによって全体構造を安定化させた構造。建築学上のモデル。

失われた臓器・組織の再生へ「細胞シート」で“夢の医療”を

岡野 光夫 氏

Dr. Teruo Okano

東京女子医科大学 名誉教授
ユタ大学 教授

— 温度応答性高分子材料を用いた「細胞シート」の作成に至った経緯をお聞かせください。

私はもともと早稲田大学で高分子化学を学んでいましたが、博士課程のときに、東京女子医科大学（以下、東京女子医大）の医用工学研究施設で行われていた人工臓器やバイオマテリアルの研究に興味を抱き、出向して研究する機会を得ました。そして、米・ユタ大学薬学部でドラッグデリバリーシステム（DDS）や「温度応答性ハイドロゲル」の研究に従事した後、恩師と共同研究者の誘いを受けて、東京女子医大に戻ることを決意。帰国後、「細胞シート」の作製手法の確立に至りました。

「細胞シート」は、シート表面を接着性のタンパク質が破壊されることなく覆っています。だからこそ、「治療部位にはりつけるだけ」という簡便な細胞の移植医療が実現するのですが、従来は細胞を培養皿から剥離・回収するために酵素が用いられていました。酵素を利用する方法では、細胞と培養皿を接着させているタンパク質のみならず、細胞間のタンパク質までも酵素によって破壊されてしまいます。そこで、酵素の代わりに温度応答性の高分子を用いて細胞シートの回収を行うという発想に至りました。この高分子は32℃を下回ると、疎水性から親水性に変化します。細胞は親水性の表面から剥離しやすいため、37℃程度で細胞を培養した後、20℃近くまで温度を下げるだけで細胞シートの回収が可能です。まず、温度応答性の高分子を電子線照射によって培養皿に固定化して第1世代の温度応答性培養皿を完成させました。そして、

あらかじめ分子をデザインし、コーティングにより微細構造を持つ薄膜を形成させる方法を取り入れ、様々なスマート表面を実現していきました。さらに、各細胞腫のシートを作製するには、培養皿の表面をそれぞれに適した微細構造に設計する必要があるため、様々な細胞の培養と剥離特性の評価を繰り返しながら、最適な構造と作製法を追求し第2世代温度応答性培養皿を開発しました。これは、細胞培養技術と表面科学の技術結集によって実現したもので、異分野の技術を融合させることの重要性を示す好例となりました。

— 細胞治療やバイオ医薬品が台頭する中、材料科学の重要性についてどのようにお考えでしょうか。

治療や予防、診断などの新領域を開拓していくには、人間の身体に備わる異物反応を、細胞、組織、個体レベルで回避可能なバイオマテリアルの開発が必須です。今、埋め込み型の人工臓器や生体内センサといった革新的な診断・治療に大きな期待が寄せられていますが、その実現には、生体内で中長期に機能を維持して利用できる材料の開発が欠かせません。コンピュータにおける半導体のように、先端医療の核を成すのがバイオマテリアルであり、今後も医療に革新を起こすものと確信しています。

— 日本が医療に革新を起こす技術を生み出していくために、どのような環境・体制づくりが必要でしょうか。

現在の医療は、いわゆる“タテ割り型”



1979年、早稲田大学にて博士号取得後、東京女子医科大学で助手を経て、1984年よりユタ大学で研究に従事。1988年より東京女子医科大学で助教授、1994年より教授。1999年に同大学・医用工学研究施設の施設長に就任。2000年、先端生命医学専攻を開設し系統的な医工融合大学院教育を開始。2008年からは、早稲田大学との連携施設「先端生命医学研究教育施設(TWIns)」を創設し所長を務めた。2014年に定年退職した後、2016年、ユタ大学で「細胞シート再生医療センター」を設立。センター長として研究を推進している。

の中で行われていますが、現状のバイオテクノロジーや医学的手法の限界を大きく飛躍させていくには、科学概念と理工学技術の融合、つまり医学・薬学と理工学といった異種の学問領域の融合が不可欠です。これまでも「医工連携」の重要性は言われてきましたが、そこからさらに一步踏み込んだ「医工融合」のもとでこそ、理想的な未来医療が実現されると確信しています。ですから、日本にそうした集学的なアプローチを可能にする研究開発基盤や教育体制を整備する必要があります。私自身、そうした考えの実践として、2008年には東京女子医大と早稲田大学から成る「先端生命医学研究教育施設(TWIns)」を立ち上げました。まずそうした基盤があって、その上で各人が創造的なテーマに挑戦することが重要です。

— 今後、ご自身の研究をどのように発展させていきたいですか。

世界に先駆けて発明した細胞シート再生医療の実現と普及を達成するためには、研究開発チームに加え、臨床研究チーム、規制科学対応チーム、新産業創出チームをバランスよく配置した体制が必要です。より良いチームの在り方を追求し、いまだ治す術のない疾患の治療まで可能にする再生医療拠点を整備したいと考えています。そして、現在の薬のような対症療法から、根本治療を可能にする再生医療を、誰でも受けられる医療にしたい。細胞シートを通じて、世界の医療に貢献し、難病や障害に苦しむ患者を救済して行きたいと思っています。

生体を模倣したポリマーで異物反応の壁を突破

石原 一彦 氏

Dr. Kazuhiko Ishihara

大阪大学大学院工学研究科 特任教授
東京大学 名誉教授



1984年、早稲田大学にて博士号取得。卒業後、財団法人(現・公益財団法人)相模中央化学研究所で研究に従事。1987年より、東京医科歯科大学にてMPCポリマーの研究開発をスタート。1998年、東京大学大学院工学系研究科に助教授として着任し、2000年より教授を務めた。2021年より現職。

— MPCモノマーの大量生産法の確立に至った経緯をお聞かせください。

1987年に東京医科歯科大学に赴任し、細胞膜表面のリン脂質構造に注目して設計されたMPCポリマーの研究に着手しました。当時MPCポリマーに関する報告はあったものの、合成されたMPCモノマーの純度が悪く、収量も少なかったためMPCポリマーのバイオマテリアルとしての機能はまったく認められていませんでした。しかし、同様の構造を有するリン脂質分子が製剤などに利用されつつあったこと、学生時代から細胞膜の構造や機能に強い関心を抱いていた中で、血液適合材料としての可能性を感じたこともあり、まず高純度モノマーの合成を目指しました。

約3ヶ月間の研究の結果、フラスコ内でMPCモノマーを純度98%以上の白色結晶として合成できるようになりました。一方、実際にMPCポリマーを医療応用するには安定供給や品質保証が不可欠です。そこで、製造元となる国内企業を探し始めましたが、新材料で市場が未開拓なため難航していました。

そうした中、国際学会で講演した際に、英国のベンチャー企業の研究者から声をかけられました。MPCポリマーの性能を高く評価してくれて、その場で「モノマーを5年後に2トン欲しい」というのです。そこで急いで再度、製造を国内企業に依頼することになりました。プラントでの製造に至るまでには、工業的規模で使用できる試薬・溶媒の制限、排ガスの処理といった様々な課題がありました。提携企業

と連携してプラントを設計しました。1999年から運用が開始され、年間数トン単位での製造が可能になりました。

— MPCポリマーを設計する上でポイントとなった点は。

研究室で自ら合成していたときはモノマーが希少だったため、MPCポリマーを設計する上では、少ないポリマー量でも性能評価が可能で、合成や処理が簡単であることが重要なポイントの一つでした。前提としたのは、一般的な医療機器の構成材料に被覆でき、かつ、その機器の使用環境で被覆層が安定であることです。例えばコーティング処理ではポリマー濃度が0.5wt%程度(ポリマー5gで溶液が1000mL調製可能)で、エタノールのように比較的安全な溶媒を使用できるよう分子設計しました。

バイオマテリアルは、種類あたりの使用量は限られる一方で、使用環境が多岐に渡るため、いくつもの機能が求められます。しかし、求められる機能の数だけポリマーを揃えるのは工業的には困難です。そこで、使用環境を選ばず優れた性能を発揮するユニバーサルデザインが不可欠です。その点、MPCポリマーには、水和特性や潤滑性といった機能を分子レベルで加算できる利点があります。また、シリコーンゴムなどの基材を処理する際には、表面の官能基からモノマーをグラフト重合したり、ポリマーを基材と化学結合したりと用途に応じた選択も可能です。英国でコンタクトレンズの素材に採用されたことを皮切

りに、冠動脈ステントや人工肺、日本では人工股関節の表面被覆材として臨床使用され、25年以上にわたり世界的スタンダードであり続けています。

— 研究開発において持つべき姿勢や、NIMSへの期待をお聞かせください。

患者が回復し笑顔になる手助けをするためには、基礎研究の充実はもとより、使用環境や使用期間を具体的に限定した上で研究開発を進める必要があります。そのためには実際に医療現場に飛び込んで課題を明確にしなければなりません。

また、海外のようにサイエンスデータを重要視する文化では、基礎研究と臨床研究のいずれにおいても正確なデータを積み重ねています。ところが日本では、企業のノウハウだから公表を控えるなど、データを蓄積する上で障害が多い点は改善を要します。私は「共にゴールを見据えて着実に歩みを重ねていけるか」という観点から、共同研究を取捨選択してきました。

バイオマテリアルの臨床応用には極めて長い期間を要します。事実、MPCモノマーをフラスコ内で合成してから、MPCポリマーを利用した人工股関節が臨床使用されるまでには24年の歳月を要しました。プロの研究者が主体であるNIMSでは、比較的長期間にわたるテーマの設定や、企業との連携体制も築きやすいはずです。そうした利点を活かし、日本のバイオマテリアル研究の拠点になってほしいと期待しています。

細胞と「力」の関係解明から臓器チップ開発まで

ドナルド・E・イングバー 氏

Dr. Donald E. Ingber

ハーバード大学Wyss研究所 Founding Director、
ハーバード大学医学大学院ポストン小児病院 Judah Folkman Professor of Vascular Biology、
ハーバード ジョン A. ポールソン工学応用科学スクール Hansjörg Wyss Professor of Bioinspired Engineering



1984年、米・イエール大学医学部および教養学部において博士号取得。卒業後、ハーバード大学、ポストン小児病院にて研究に従事し、1999年からハーバード大学医学部教授、2008年から同大学の生物工学部教授。2009年には、ハーバード大学の一研究部門としてウィース研究所を創設。初代所長を務めた。現在は同研究所で研究を進めるかたわら、7つのベンチャー企業の創業に貢献するなど、産業界でも手腕を発揮している。

— 細胞と建築との構造の類似性に気づいた経緯をお聞かせください。

私のインスピレーション源の一つである建築家、R. バックミンスター・フラーは「自然には物理学、化学、生物学、芸術の垣根はない」という言葉を残しています。この精神を念頭に、芸術にも強い関心を抱きながら学んできたことは、私のキャリアにとって幸運でした。

学部生のころ、芸術専攻の学生がウイルスや分子とよく似た形の模型を手をしているのを目にしました。それが「立体構成」というクラスで作られたものだ聞いて教授のもとに出向き、「生命も分子レベルでは立体構成だ」と説明すると、受講を許可してくれました。

ある日、教授から「ダボ(円柱状の棒)と釣り糸を使って、ダボ同士を触れさせることなく3次元的な模型をつくるように」という課題が出されました。私たちが苦心の末に完成させると、教授はそれが「テンセグリティ構造」という建築システムであり、連続的な張力と局所的な圧縮力とのバランスにより安定性を維持していることを説明してくれました。そして、教授がその模型を上から押し付けると変形し、手を離すと飛び跳ねました。この瞬間、私の脳裏にまさしくその週に初めて培養した細胞が思い浮かびました。力をかけたときの振る舞いがよく似ていたのです。細胞もまた、テンセグリティを使用して自身を構造化している可能性に気づいた瞬間でした。ただ、細胞の場合は分子レベルでそれを実現しているのです。

— 細胞がテンセグリティ構造であることを発見してから、どんな研究へと展開していったのでしょうか。

細胞のテンセグリティに関する私の研究は、細胞が変形したときにかかる力が、細胞の生命現象と機能(成長や分化など)の変化に関与している可能性を示唆していました。しかし当時、そうした細胞の変化は、細胞の表面受容体に対する成長因子の結合量や、細胞表面と接する細胞外マトリックス(ECM)の密度によるといった学説が主流でした。そこで私たちは、高精細パターン印刷の専門家であるジョージ・ホワイトサイズ教授と共同で、細胞の形を作り分けることで力が細胞の機能にもたらす影響を調べる実験に着手しました。

まず、基板上に様々なサイズ・形の接着領域と非接着領域をつくり、接着領域をECM分子でコーティングした上で、細胞を培養しました。細胞は接着領域の条件に応じて、パンケーキのように平たく広がったり、カップケーキのように盛り上がりたりと様々に変形しましたが、どの場合においても細胞の表面受容体は同じ量の成長因子と結合し、同じ密度のECMと接触しており、細胞の形による影響のみを観察する条件が整いました。

するとエキサイティングなことに、細胞の成長と、細胞死の一形態である「アポトーシス」が制御されていることが分かったのです。小さな領域に閉じ込められた細胞にはアポトーシスが起こった一方で、中程度に広がった細胞は分化し、臓器の特殊な機能を発現していました(例えば肝細胞は、

実際の肝臓での働きと同様、高レベルの血液タンパク質を分泌しました)。現在、『サイエンス』誌に掲載された2つの論文は計約1万回引用されています。

— 「Organ-on-a-chip」はどのように実現していったのでしょうか。

ホワイトサイズ教授との共同研究は、分析・診断装置を小型化した「マイクロ流体デバイス」の作製にも及びました。1990年代後半、生体内のような流れのある環境をデバイス内に再現し、細胞を培養する研究をはじめました。そのメンバーとして活躍した高山秀一氏が、その後ミシガン大学で若き教授となり、2000年代半ばに小規模な会議で「Lung-on-a-chip(肺機能チップ)」について発表するのを聞きました。彼は、肺の気道と同じ細さの流路を設けたデバイスに、粘液栓(粘り気が非常に強い痰)を模した液滴を流すテストを行いました。このときデバイスが立てた音に、私はとても感動しました。その音は、私が医学生のとときに患者の肺から聞いた音そのものだったのです。

その後、彼の研究室でチップ開発を担っていた学生が私の研究室に応募してきました。機械的な力が生物学的機能にとって非常に重要であると確信していた私は、肺の呼吸運動と気液界面を再現することでチップを“本物の生きた肺”にする提案を行い、実際に思い描いた通りに作製することに成功しました。そして様々な臓器チップ(Organ-on-a-chip)へと展開していったのです。



ここが、材料進化の最前線。 NIMS WEEK 2022

2022 NIMS Award授賞式・NIMS Awardシンポジウム

Biomaterials × Well-being

2022. **11.14** (月)

10:00~17:50

東京国際フォーラム B5 使用言語: 英語 (日本語・英語同時通訳あり)

NIMS Award受賞記念講演



**温度応答性高分子材料を用いた
細胞シート工学の創製と再生医療への応用**

岡野 光夫 氏

東京女子医科大学 名誉教授 / ユタ大学 教授



生体に啓発されたポリマーバイオマテリアル

石原 一彦 氏

大阪大学大学院 特任教授 / 東京大学 名誉教授



**Living Materials Science: From Cellular
Tensegrity to Human Organs-on-Chips**

Donald E. Ingber 氏

Professor, Harvard University

NIMS Awardシンポジウム招待講演

松元 亮 教授 東京医科歯科大学

Prof. Cole DeForest University of Washington

秋田 英万 教授 東北大学

Prof. Kristopher Kilian University of New South Wales Sydney

参加登録 (10.3開始) はこちら: <https://www.nims.go.jp/nimsweek/index.html>

お問い合わせ: NIMS WEEK 2022事務局 <nimsweek@nims.go.jp>



NIMS NOW vol.22 No.6 通巻197号 2022年11月発行

国立研究開発法人 物質・材料研究機構



古紙配合率 70% 再生紙を使用しています



植物油インキを使用しています

ISSN 2436-3502