

表：科学技術連携施策群「ナノバイオテクノロジー」施策一覧

各省施策	府省名	当該連携施策群の中での位置付け及び政策・成果目標	成果と研究目標の進捗状況	予算額(百万円)				計(百万円)
				H17	H18	H19	H20	
連携施策群 計				8,161+ 「73,680 の内数」	6,135+ 「76,154 の内数」	5,539+ 「77,711 の内数」	4,149+ 「76,804 の内数」	22,884+ 「304,349 の内数」
ナノテクノロジー・材料を中心とした融合新規分野研究開発の一部(ナノバイオインテグレーション研究拠点の形成等)	文部科学省	技術革新が期待されるナノテクノロジー・材料分野の新たな先端融合研究領域において、これまでの基礎研究の成果であるシーズ技術を活かして、ライフ・環境・情報通信分野に役立つバイオナノテクノロジー研究拠点を形成する。形成された研究拠点において、研究開発を推進し、ナノ・バイオの融合による新産業の創成と未来型ナノ医療の実現を目指す。	バイオインスパイアード・ナノマシンの創成、ナノバイオセンシング・システムの創成、セルセラピーのためのナノテクノロジー・材料の創製という3領域の研究とともにこれらを融合した研究を推進し、世界トップレベルの研究拠点と競合できるナノバイオ連携融合拠点ができつつある。現状では、新機能の確認の段階にあるが、一部の課題においては実用化を視野に入れたレベルまで研究が進んでおり、順調に進捗している。	1,450 の内数	2,008 の内数	2,140 の内数	2,000 の内数	7,598 の内数
ナノテクノロジーを活用した人工臓器の開発	文部科学省	材料のナノ構造を制御して細胞活性を維持しつつ、材料の生体適合性を高めるため、人工骨・靭帯等のナノ構造制御適合材料の開発、細胞・生体適合デバイス化(人工すい臓・肝臓)のための異物反応抑制、細胞組み込み、異所性臓器作製等の要素技術の開発、血管化誘導材料の開発を実施。	次世代の人工骨、軟骨再生技術、軟組織・硬組織背着技術などが確立され、一部臨床応用が始まったほか、膵臓、肝臓の機能再生の基礎研究が進み、ナノ構造を制御した生体材料の開発という所期の目的を概ね達成した。	420	370	285	-	1,075
革新的ナノ薬物送達システム(DDS)のための担体材料開発	NIMS(文部科学省)	微粒化技術と徐放化(長時間有効化)技術を融合したナノテクノロジーを活用して、難治性疾患・生活習慣病等を完全に治療するナノ薬物送達システムの担体材料を開発する。医薬工の密接な連携の下にタンパク質・遺伝子・薬剤等の生理機能発現を制御するナノ担体材料の開発、及び得られたナノ薬物送達システム製剤の生体安全性・機能性の実証評価を実施する。	主要設備の導入を行い、事業目標達成に向けてDDS担体開発研究がなされた。サブテーマそれぞれに新規性・市場性が高いと推定される担体開発がなされた。今後細胞実験、動物実験を行って生体安全性を確認する段階に来ている。 さらに、担体素材のナノ薬物送達システムの製剤化のために、細胞実験・動物実験を通して有効性を評価し、医学系大学あるいは製剤メーカーと連携し、動物実験・前臨床研究そして臨床治験へのステップに進む予定である。	300	485 の内数	407 の内数	535 の内数	1,727 の内数

<p>先端光科学研究の一部</p>	<p>RIKEN (文部科学省)</p>	<p>分子から原子・電子の計測・分析・評価・操作のための新しいツールとして未踏の光領域の光源開発を進めるとともに、光に関する応用研究との強力な連携により、新しい科学分野の創成・牽引及び新しい産業技術を支える基盤技術の確立を図る。 具体的には、共焦点蛍光顕微システムや1分子観察手法の高度化を行う。</p>	<p>蛍光プローブの開発や細胞内発現、共焦点レーザー顕微鏡、全反射顕微鏡などにより、細胞内でのタンパク質の動きを観ることによって生命活動の理解を目指す研究を進めている。生きたままの組織や細胞をリアルタイムで観察するための新しい方法論を開発し、可視光の回折限界を越えた超高分解能4次元観察や、生細胞レベルでの蛍光1分子観察を世界に先駆けて行うなど、順調に進捗している。</p>	<p>650 の内数</p>	<p>606 の内数</p>	<p>606 の内数</p>	<p>882 の内数</p>	<p>2,744 の内数</p>
<p>先端計測分析技術・機器開発事業の一部</p>	<p>JST (文部科学省)</p>	<p>将来の創造的・独創的な研究開発に資する先端計測分析技術・機器及びその周辺システムの開発を推進するため、「要素技術プログラム」、「機器開発プログラム」、「プロトタイプ実証・実用化プログラム」を実施する。 具体的には、ファンクショナル熱レンズ顕微鏡、高分解能眼底顕微鏡に係る研究を実施している。</p>	<p>「ファンクショナル熱レンズ顕微鏡」について、非発光性試料の測定が可能な高感度熱レンズ顕微鏡の超小型化と多機能化のための基盤要素技術開発を行うことにより、微小空間における新しい化学・バイオ分析の手法を提供しうるものとして開発は当初目標を達成した。今後はエレクトロニクス等の他分野での応用領域を検討し、開発成果の事業化へ向けた取り組みを引き続き行うことが期待される。 「高分解能眼底顕微鏡」について、現状では困難である生体網膜上の視細胞を直接観察することにより、病眼の眼の中の視細胞の状態や視細胞が死ぬ中間段階を詳しく理解することが可能となる等、眼科疾病の早期診断への適用可能性が示唆された。今後は、早期の製品化を目指し、試作機の完成とともに臨床データと画像を蓄積しつつ、複数の画像から合成修正する画像解析まで着実に推進すべきである。</p>	<p>4,000 の内数</p>	<p>4,200 の内数</p>	<p>4,800 の内数</p>	<p>5,500 の内数</p>	<p>18,500 の内数</p>

<p>萌芽的医療技術推進研究経費：ナノメディシン分野</p>	<p>厚生労働省</p>	<p>超微細技術(ナノテクノロジー)の医学への応用による非侵襲・低侵襲を目指した医療機器等の研究・開発を推進し、患者にとって、より安全・安心な医療技術の提供の実現を図るため、以下の4分野に重点を置いて研究を行う。</p> <p>超微細画像技術(ナノレベル・イメージング)の医療への応用</p> <p>微小医療機器操作技術の開発</p> <p>薬物送達システム(ドラッグ・デリバリー・システム)への応用</p> <p>がんの超早期診断・治療システムの開発</p>	<p>「超微細画像技術(ナノレベル・イメージング)の医療への応用」について、超音波振動子を薄いプラスチック板越しに関心部位に接触させて2次元スキャンし、組織表面の超音波の反射強度の違いを画像化することにより、非侵襲で解像度800nmの生体内イメージング方法を開発するなど、順調な成果を得ている。</p> <p>「微小医療機器操作技術の開発」について、柔軟なフィルム基盤上に流路と電極を配置し、薬液投与機能と神経信号計測機能が統合された微少多点多機能神経プローブを開発するとともに、それを神経インターフェイスシステムに応用するなど、順調な成果を得ている。</p> <p>「薬物送達システム(ドラッグ・デリバリー・システム)への応用」について、炎症性腸疾患やGVHDを対象に、ポリ乳酸マイクロスフェアを用いた、腸粘膜M細胞特異的なドラッグデリバリーシステムの開発をするなど、順調な成果を得ている。</p> <p>「がんの超早期診断・治療システムの開発」について、がんの発生、転移、浸潤に深く関わる低酸素領域や特異的に発現する膜タンパク分子をイメージング標的とする分子プローブを設計し、これをがんを高集積させることにより微少がんを超高感度で検出する方法を開発するなど、順調な成果を得ている。</p>	<p>1,416</p>	<p>1,646</p>	<p>1,937</p>	<p>-</p>	<p>4,999</p>
--------------------------------	--------------	--	--	--------------	--------------	--------------	----------	--------------

<p>医療機器開発推進研究経費：ナノメディシン研究</p>	<p>厚生労働省</p>	<p>ナノテクノロジーにおける超微細技術の医学への応用による非侵襲・低侵襲を旨とした医療機器等の研究・開発を推進し、患者にとって、より安全・安心な医療技術提供の実現を図る。具体的には、 (1)超微細画像技術の医療への応用、 (2)低侵襲・非侵襲医療機器の開発、 (3)患者の超早期診断・治療システムの開発、を行う。</p>	<p>「超微細画像技術の医療への応用」について、 静磁場強度 14.1 テスラの小径ボア内に、傾斜磁場強度 10T/m の傾斜磁場コイル、高感度ソレノイド型受信コイル、緩衝液を循環させ5ミリ角程度までの摘出細胞塊を生きた状態で固定できるガラス管等を用いた超高解像度MRI顕微鏡を開発するなど、順調な成果を得ており、引き続きこの分野における研究を推進していく。 「低侵襲・非侵襲医療機器の開発」について、 「既存の医療技術に比べ、診療ニーズ・患者受益性の向上・改善を旨とした患者に対する侵襲性のより低い新医療機器・技術」と定義した低侵襲医療機器に関し、循環器系疾患(心臓・血管)、がん・神経系疾患、整形系疾患に関する医療技術を中心に情報収集作業を行い、領域横断的な知的基盤の構築と運用による低侵襲医療機器の実現をめざすなど、順調な成果を得ており、引き続きこの分野における研究を推進していく。 「患者の超早期診断・治療システムの開発」について、超早期で微小ながんに正確で安全な診断・治療を行うため、血管や尿管、気管支などの空隙を介して到達し、低侵襲で効果的な微細内視鏡機器装置を開発するとともに、具体的な診断・治療技術の確立をめざすなど、順調な成果を得ており、引き続きこの分野における研究を推進していく。</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>1,783</p>	<p>1,783</p>
-------------------------------	--------------	--	--	----------	----------	----------	--------------	--------------

<p>生物機能の革新的利用のためのナノテクノロジー・材料技術の開発</p>	<p>農林水産省</p>	<p>農林水産分野において開発されつつある基盤的な技術を活用して、ナノ構造制御技術による新機能素材の開発、水や生体分子の機能・構造のナノレベル解析、微細加工技術と生物機能を活用したマイクロバイオリアクター(生物機能を利用した超小型反応装置)の構築を行う。</p>	<p>食品産業や再生医療分野において、新たな技術展開が期待されるマイクロ空間細胞培養チップを開発した。本チップでは立体構造上で培養を行えること、さらに培養液の循環が可能であることから、より生体環境に近い培養が期待できる。機能性脂質等均一なマイクロ粒子(平均径; 10 ~ 100 μm、変動係数; 10%以下)の効率的作製技術を開発した。さらに作業効率は低い、粒子サイズを大幅に小さくした 100nm 以下の粒子の作製に成功した。これらの技術により、粒子サイズによる腸管吸収性の差異等、薬物送達システムに有効な基礎知見が得られている。</p> <p>生体分子を利用したセンサー用脂質二重膜チップの量産化技術として、数 10 ~ 100 μm の微細な形状を作製する技術を開発した。放射線を利用した水動態のリアルタイム高感度計測技術を開発し、植物体の導管内での水の流速や漏出量を明らかにした。また、食品加工分野で使われる加熱蒸気中の水分子の動態を明らかにした。</p> <p>マイクロバイオリアクターとして、家畜の体外受精等細胞の配列と様々な反応・操作を行う技術を開発し、家畜の効率的な体外受精卵育成システムの基盤技術が完成した。</p>	<p>155</p>	<p>129</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>284</p>
---------------------------------------	--------------	---	--	------------	------------	----------	----------	------------

<p>食品素材のナノスケール加工及び評価技術の開発</p>	<p>農林水産省</p>	<p>農林水産分野ではナノバイオテクノロジーによる基盤技術が開発されつつあり、これらを世界に先駆け食品分野へ展開させることで、従来にない新産業の創出が期待されるが、一方で、ナノ粒子における安全性も考慮する必要がある。食品分野において新技術が健全に活用されるよう、食品素材の超微粒子加工技術並びにナノスケール計測技術の開発を進めるとともに、ナノスケール領域における食品素材の新機能を解明しつつ、加工適性に加え、安全性についても科学的に検証する。</p>	<p>新加工食品の創出や穀類の利用率向上が期待される穀類表層部の酸化脂質層を除去できるナノスケール研削装置を開発した。穀類の微粉碎では、平均粒径約3μmの米粉を得て粉碎素材の連携機関へ供試を行い、当初の目標を達成した。また、ナノエマルジョン系では、当初計画の数100nmよりも細かい30-70nmの大きさのナノ粒子の作製を実現した。ナノスケール食品素材に対する動物投与試験に有用な各種障害モデル動物試験系を作成した。走査型プローブ顕微鏡(SPM)及びマイクロナノ化学システム等の計測技術を改良し、従来手法では計測困難なマイクロ・ナノスケール食品素材粒子(主に固体)の構造・物理特性を解析する技術を開発した。従来の樹脂包埋切片法を改良し、米微粉碎試料(数μm~100μm)の表面及び内部の超微細構造を可視化する技術が開発された。これにより、粒子内部損傷の可視化が実現され、食品ナノ粒子の有用な評価技術になると想定される。テラヘルツ分光システムを構築し、微粉碎した精米及び玄米試料の粒径の違いや玄米、精米の別を変化として捕らえることに成功した。</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>204</p>	<p>153</p>	<p>357</p>
-------------------------------	--------------	---	---	----------	----------	------------	------------	------------

<p>安全・安心な畜産物の生産技術の開発の一部</p>	<p>農林水産省</p>	<p>動物用医薬品の使用低減のため、ナノテクノロジーを活用した微量の薬剤を特定部位(臓器・組織)に効率的・選択的に作用発現させるドラッグデリバリーシステム(薬剤運搬システム)技術の開発を行う。</p>	<p>牛の乳房炎について、リポソームを用いたサイトカインの運搬による治療効果、鼻腔接種用ワクチンによる予防効果の向上、また、ケトシスの治療について、W/O/W エマルションによる徐放効果を確認した。特に、鼻腔接種用ワクチンによる乳房炎の予防技術については、実験レベルではあるが、簡易で予防的なワクチン接種により、乳房炎の治療が不要となることを示す成果を得ており、実用化できれば、大幅な動物医薬品使用量の低減が見込まれる。</p>	<p>148 の内数</p>	<p>118 の内数</p>	<p>106 の内数</p>	<p>-</p>	<p>372 の内数</p>
<p>鉱工業の科学技術に関する研究開発並びにこれらに関連する業務(内、ナノバイオテクノロジー部分)</p>	<p>AIST(経済産業省)</p>	<p>21世紀の高度情報化社会、高齢化社会での安全・安心な生活及び環境と調和した持続可能な社会の実現を支える技術基盤の確立のため、先端技術・革新技術による産業競争力強化と新産業創出ならびに国が自ら取り組むべき困難で長期的な課題解決に向けた鉱工業の科学技術に関する研究開発を行う。 具体的には、マイクロ化学チップ、生体高分子合成マイクロリアクター、血管狭窄予防 DDS の研究開発を実施。</p>	<p>各種生体分子の迅速・簡便測定のためのバイオチップの作製を進めている。DNA1分子からの一塩基多型解析、血液中のプロテオーム高速解析、有害タンパク質の高感度検知、尿糖値測定による糖尿病の在宅診断、唾液中一酸化窒素測定によるストレス計測のためのそれぞれについて基礎データを取得し、実用化に向けて臨床データの蓄積や装置の改良を進めている。また、アクティブターゲティング DDS を用いた血管狭窄予防システムの作製、軟骨再生足場材料として期待できるハイブリッド多孔体の合成など、疾患治療に向けた研究を進めている。さらに、再生医療への応用を目指し、ナノ針を使用した細胞を生きのまま操作する技術の開発を行うなど、全体として順調に進捗している。</p>	<p>67,432 の内数</p>	<p>66,437 の内数</p>	<p>65,682 の内数</p>	<p>64,237 の内数</p>	<p>263,788 の内数</p>
<p>ナノテク・先端部材実用化研究開発</p>	<p>NEDO(経済産業省)</p>	<p>大学等が保有する革新的な技術を民間の商品開発技術等とマッチングさせ実用化支援研究を行うことにより、ナノテクノロジーを産業化するための基盤的技</p>	<p>ナノカーボンを強化材として複合した高耐久性の人工関節用新規摺動部材の開発、低侵襲性かつ剛性のあるダイヤモンド・ナノ針及び細胞操作ダイヤモンド・ナノ針の精密な位置制御法</p>	<p>800</p>	<p>2,300 の内数</p>	<p>3,970 の内数</p>	<p>3,650 の内数</p>	<p>10,720 の内数</p>

異分野 異業種 融合ナノ テクチャ レンジの 一部	NE DO (経 済産 業 省)	術を確立する。具体的には、(1)ステージ(先導的研究開発)においては、最終目標とする特性の目処がつくサンプルの作製技術を確立、(2)ステージ(実用化研究開発)においては、ステージで確立した技術をさらに発展させ、最終目標の特性を有するサンプルをラボレベルで提供できる技術を確立する。	の開発、術後に自然治癒を誘導する操作性の良い癒着防止膜ニーズに応える孔径制御された生分解性高分子からなる非対称ナノハニカム膜の開発、等、バイオ分野にナノテクノロジーを適用し産業化を進めるための基盤技術開発テーマを採択し、それぞれに着実に開発を進めているところ。	-	-				
分子イメージング 機器研究開発 事業	NE DO (経 済産 業 省)	悪性腫瘍等について、分子レベルの機能変化を検出することが可能な分子イメージング技術を診断と治療に応用するため、疾患に特異的な生体分子の動き等を可視化して画像化する装置等の研究開発を行う。具体的には、(1)悪性腫瘍等支援分子イメージング機器開発、(2)生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器開発、(3)新規悪性腫瘍分子プローブの基盤技術開発を行う。	悪性腫瘍等の早期診断を実現するため、超高解像度のDOI検出器や高分解能PET-CT/MRIシステムの開発について、装置の試作、評価、医学的評価等において一定の成果を得ている。また、分子イメージングに有効な分子プローブの開発も並行して着実に開発しているところ。	310	1,030	1,200	960	3,500	
次世代 DDS型 悪性腫 瘍治療 システム の研究 開発事業	NE DO (経 済産 業 省)	小型粒子加速器(FFAG)とナノレベルの薬物送達システム(DDS)の融合によって、体内のがん細胞のみを選択的に消滅させるがん治療システムを開発する(平成19年度終了テーマ)。また、平成18年度に行ったフィージリテスタディの成果を踏まえ、平成19年度からは、DDSと超音波や光等の外部エネルギーとを組合せることで、比較的深部に生じた難治性がんを対象とした次世代DDS型治療システムを開発する。	病院内に設置可能なホウ素中性子捕捉療法を実現するため、従来より小型の中性子源用FFAG加速器を開発すると共に、腫瘍集積性の高いホウ素含有型DDSの基盤技術を開発した。また、次世代DDS型治療システムを実現するため、DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム及び相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システムの開発において、要素技術の確立、機器装置の仕様検討、小動物を用いた有効性等の評価において、一定の成果を得た。	380	1,010	1,060	460	2,910	

個別化医療の実現のための技術融合バイオ診断技術開発	NE DO (経済産業省)	我が国が有するナノテク等の強みを活かし、これをバイオ分野の技術と融合させ、ゲノム・染色体構造や特定の遺伝子配列、タンパク質を生体サンプルから高精度かつ迅速、安価に解析するためのツール開発を産学官連携により一体的に進め、競争力の高いバイオツール産業を創出する。	現在までに、日本人 BAC ライブラリー 3 万タ イリングアレ用 11 万 BAC クローンの両端塩 基配列解析終了(ゲノ ムの 85%をカバー)、3 万 BAC アレイ作製外注 のための条件設定終了 しており、平成 21 年度 においては全ゲノムカ バー率を上げるため 5 万クローンの両末端解 析、11 万クローンからタ イリング用のクローンの 設計から、DNA の大量 合成および精製、試作 へと進展する。また、臨 床診断用全自動染色体 異常解析システムの開 発プロジェクトにおい て、本システムの基盤と なる既存特許(2色法) を克服する Dual ハイブ リ法を新規に開発して おり、この新規技術を 組み込んだ、分散型 全自動染色体解析装置 ならびに 集中型全自 動染色体異常解析装置 のプロトタイプを完成さ せ、平成 21 年度には、 実用化可能な全自動機 の作製と実検体を用い た評価を行う。	-	650	400	340	1,390
マイクロ分析・生産システムプロジェクト	NE DO (経済産業省)	研究・開発段階から 生産段階までのスピ ードアップを目的と して、高機能材料創成 に係る実験室レベル での研究結果をその まま生産プロセスに 移行することを可能 とするマイクロ化学 プラント技術、マイク ロ化学チップ技術を 開発すると共に、こ れら技術を活用した システムの早期実現 化を図る。さらに、両 技術を統合し共通基 盤化するためにマイ クロ化学技術の体系 化を行う。	プラント技術に関して は、高速混合・精密温 度制御・精密滞留時間 制御が関係するマイク ロリアクターの技術開 発等を行った。またチ ップ技術に関しては、 流路技術、MEMS 技術、 表面物性技術等の要素 技術の検証ができ、ま たチップだけでなく周辺 マイクロ部材も開発し た。さらに、これらを統 合した知識データベー ス構築と実用化支援に 成果が得られ、個別で の条件に敏感でノウハ ウによるところの大きい マイクロ化学反応に対 して、統合型シュミレー ションができるようになるなどマイクロ化学技 術の体系化を行った。	1,190	-	-	-	1,190

<p>微細加工技術利用細胞組織製造技術の開発</p>	<p>NE DO (経済産業省)</p>	<p>循環器系疾患を対象とし、感染症や毒性等のない安全な移植用ヒト心筋細胞について、自動大量培養する技術及び培養装置等を開発する。また、この技術・装置は心筋細胞だけに限らず、汎用性の有るものを目指す。</p>	<p>再生医療の早期実現を目指し、ヒト心筋細胞について、分化誘導・培養技術と装置の開発を行うと共に、心筋シート作製に関わるデバイス製造、積層システムを構築し、自動積層化装置を設計・試作する等、我が国が強みを有する微細加工を活用したヒト細胞に関わる基盤技術を開発し、一定の成果を得た。</p>	<p>430</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>430</p>
<p>先進ナノバイオデバイスプロジェクト</p>	<p>NE DO (経済産業省)</p>	<p>必要十分な臨床検査項目について安価・簡便・迅速かつ正確なその場臨床検査を可能とする「POCTマルチバイオセンサ」実現のためのデバイスを開発する。</p>	<p>無細胞タンパク質合成に用いる分子量分画膜を組み込んだタンパク質合成槽を製作し、1時間以内で目標量以上のタンパク質を合成した。微細流路形成については、厚膜フォトレジストを用いた微細鋳型作製法と、シリコンラバーを用いた鋳型転写法を立ち上げ、チップを構成する各機能デバイスを製作し、各機能部位の機能実証を行った。表面修飾については、基板材料と表面修飾に用いるポリマー材料を選択し、基材表面へのタンパク質吸着が最小となる組み合わせを決定した。また、ハイスループット・タンパク質解析チップを構成するタンパク質合成槽、精製部位、染色部位、分離分析部位、分取機能等の機能部位等の要素機能を構築し、必要な機能部位を組み合わせることでマイクロ流路で連結することによって、生体試料からタンパク質を分取するプロテオーム解析支援チップ、および無細胞タンパク質合成から分析までの一連の機能を連続的に動作させる集積化チップの2種類のチップを試作した。</p>	<p>380</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>380</p>

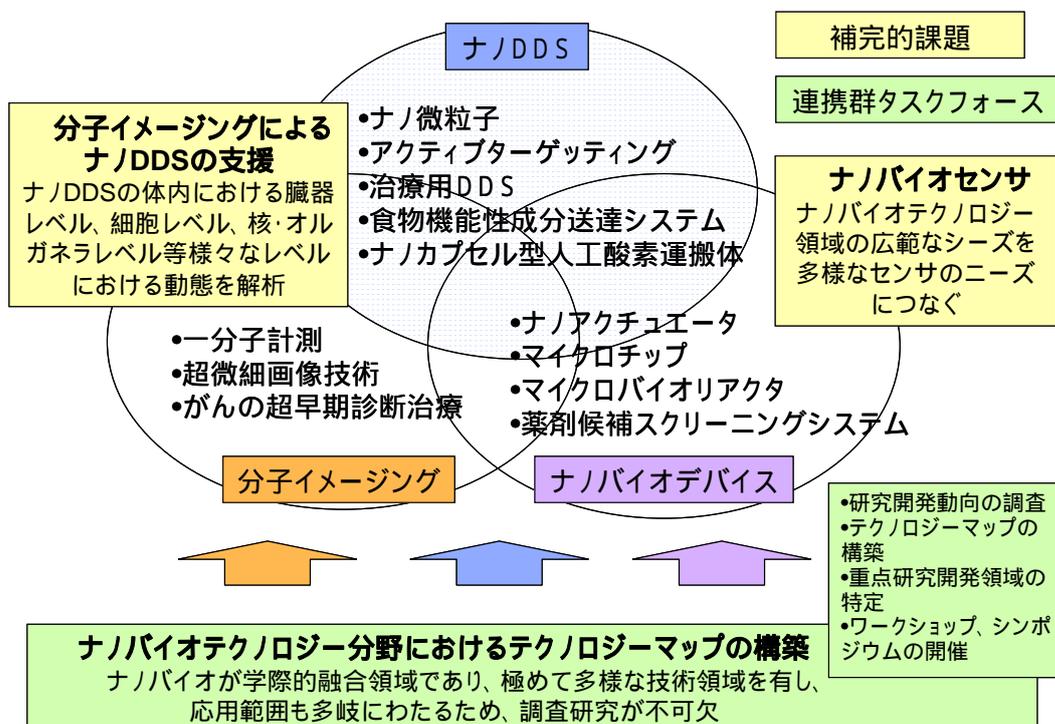
<p>ナノカプセル型人工酸素運搬体製造プロジェクト</p>	<p>NE DO (経済産業省)</p>	<p>現行の輸血用血液製剤は過誤輸血やウイルス感染のリスク有り。また、有効期間の関係上、緊急時や大規模災害発生時の輸血対応が困難。 そのため、長期保存が可能で、血液型を問わずに使用可能、かつ、ウイルス感染の心配のない人工酸素運搬体制剤の製造技術を開発する。 具体的には、ナノカプセル型人工酸素運搬体に関して臨床応用可能な製剤を製造する技術を開発する。さらに、ナノカプセル型人工酸素運搬体を用いて虚血性疾患等に対する酸素供給による治療法に関して、動物実験を実施して有効性の評価を行う。</p>	<p>Hb の酸素運搬機能を利用し、輸血感染リスクを低減しうる、ナノカプセル型人工酸素運搬体を開発するため、その製造技術の開発、製剤の特性試験及び非臨床試験による安全性等の評価及び虚血性疾患等に対する酸素供給による治療法の有効性の評価等、一定の成果を得た。</p>	<p>340</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>340</p>
<p>タンパク質相互作用解析ナノバイオチッププロジェクト</p>	<p>NE DO (経済産業省)</p>	<p>創薬スクリーニングツールとして有効な生理活性物質とタンパク質の相互作用を解析するチップ及び癌診断ツール等に有効な微量のタンパク質を高感度に検出するチップの開発を行う。</p>	<p>抗体チップでは、癌の早期診断に有効である癌特異的抗原ターゲット分子をトランスクリプトーム解析により検索する技術を開発し、肝癌・肺癌や胃癌等で新規マーカーとなりうる新規分子を多数同定した。血液サンプルで癌マーカー分子を高感度に検出するために 10⁻⁹M以下の解離定数をもつ高親和性抗体の効率よいスクリーニング法を開発した。微量タンパク質を少量サンプルから高感度に検出するマルチプレックスチップを達成するため、低吸着の基板と微粒子を開発し、サンプルの洗浄と濃縮が可能なチップを開発した。チップ中の液体を自動制御する装置とチップ用の蛍光測定自動画像解析ソフトを同時開発し、本技術により約 10pg/ml の検出感度を有する抗体チッププロトタイプを作製した。</p>	<p>400</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>400</p>

<p>ナノ微粒子利用スクリーニングプロジェクト</p>	<p>NE DO (経済産業省)</p>	<p>ナノ磁性微粒子を用いて莫大なタンパク質や化学物質の中から、医薬品等の候補など産業上有用な物質を高速・高度にスクリーニングする技術を開発するとともに、それを自動化する装置の開発を行う。</p>	<p>ナノ磁性微粒子の開発に関してはタンパク質の非特異的吸着がほとんど無く、高分散性と高磁気応答性の両方の物性を持ち、かつ有機溶媒中での耐性を示すほぼ均一な粒径(～200nm)のナノ磁性微粒子の開発に成功した。また、磁性ビーズの改良により、従来製品より強い磁化を持ち、St-GMA で被覆されたフェライト・ナノビーズの作製法、およびさらに強い磁化を持つ金属 Fe ナノ粒子の大量合成法を確立した。Ni ワイヤを用いた高速磁気セパレータを開発した。更に、非特異吸着抑制能、リガンド結合能、有機溶媒耐性において SG ビーズと遜色ない、磁力で回収可能なミクロスフェアを得ることができた。本プロジェクトにて新たに開発したナノ磁性微粒子を利用したスクリーニング操作の標準化について検討し、スクリーニング操作方法の最適化のための有用な情報を得た。</p>	<p>300</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>300</p>
<p>ナノ医療デバイス開発プロジェクト</p>	<p>NE DO (経済産業省)</p>	<p>我が国の強みであるナノテクノロジーと世界的シェアを持つ内視鏡技術とを組み合わせることにより、次世代の光診断分野を拓く医療機器(次世代内視鏡)を開発する。具体的には、ナノテクを利用した光学基盤技術(光学素子や計測評価技術)を開発し、それを組み合わせた次世代内視鏡による、きわめて初期のがん診断の実現を図る。将来的には、この次世代内視鏡とがん特異タンパク質の検出技術とを組み合わせることにより、更なるがんの早期診断をめざす。</p>	<p>より早期段階のがんの検出・診断を内視鏡下で実現するため、がん由来する自家蛍光の変化や、がん診断用蛍光プローブの発する蛍光等、複数の蛍光を検出することが可能な分光イメージング装置の開発及び内視鏡への組み込み技術を開発するとともに、診断・検出に有効な種々の蛍光プローブの探索・評価を行い、一定の成果を得た。</p>	<p>150</p>	<p>150</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>300</p>

細胞内ネットワークのダイナミズム解析技術開発	NE DO (経済産業省)	生体組織の構築・機能発現の基となる細胞内生体分子のネットワークの時間的・空間的な動態変化を細胞が生きている状態で効率的に計測し、機能解析を可能とする技術の確立を目的として、生体分子の標識技術、生体分子の細胞内導入・発現制御技術、細胞内複数種生体分子の同時解析装置の開発を行う。	発光・蛍光利用識別技術開発では、細胞について同時に3つの遺伝子の発現を検出する手法は世界初の技術で、複数の分子を同時に長時間にわたって追跡できるようになった。その技術を用いて、「生物発光イメージング装置」を開発し、数日間に渡る遺伝子発現の検証を実証した。「超高感度高速リアルタイム3次元顕微撮像システム」開発では、3種類の蛍光分子を識別しながら光学顕微鏡分解能の理論限界を大きく超える約50nmの分解能を可能とする技術を確認し、「薄層斜光照明顕微鏡」開発では、細胞内の分子濃度を定量化する技術と1分子レベルでの識別技術、そして、70nmの2点間識別技術を確認した。また、これら確認した技術をシステム化し、3次元マルチカラー分子イメージング技術も確認した。	790	750	-	-	1,540
ナノテクノロジーを活用した環境技術開発推進事業	環境省	環境のモニタリングや分析、リスク評価、有害物質の除去等の環境技術においては、機器等の小型化、高感度化、手法の簡易化等が課題となっており、ナノテクノロジーの活用によりブレークスルーが期待されている。ナノテクノロジーと環境研究のノウハウを結合して、高機能で効果的な環境技術・システムの開発を推進する。	バイオナノテクノロジーを活用したヒトの健康多角的評価システムの開発において、環境応答細胞の可能性、基板上での疑似マトリックスを用いた人工組織構築技術の開発を行った等一定の成果を上げている。	400	400	453	453	1,706

補完的課題の成果概要

ナノバイオテクノロジー連携施策群の対象施策の精査を行い、20（当時）の対象施策を67の研究テーマに細分化し、分子イメージング、ナノバイオデバイス、ナノドラッグ・デリバリー・システムへの分類を行った。分類結果を参考に欠落領域を選定し、平成17年度及び平成18年度において、「分子イメージングによるナノドラッグ・デリバリー・システムの支援」においては2課題、「ナノバイオセンサ」においては3課題を採択した。



図．ナノバイオテクノロジー連携施策群における補完的課題の位置づけ

【採択した補完的課題】

- 分子イメージングによるナノドラッグ・デリバリー・システムの支援
 - () 「超臨界ハイブリッドイメージングと治療法」(平成17年度～19年度)
 - () 「1遺伝子可視化法による遺伝子ベクター創製」(平成18年度～20年度)
- ナノバイオセンサ
 - () 「独創的ホール検出システムと磁性ナノビーズを用いた超高感度バイオセンサーの開発」(平成17年度～19年度)
 - () 「生体内分子を可視化するナノセンサ分子開発」(平成18年度～20年度)
 - () 「精密構造識別型の電気・光応答バイオセンサ」(平成18年度～20年度)

それぞれの補完的課題の成果概要は以下の通りである。

- 分子イメージングによるナノドラッグ・デリバリー・システムの支援
 - () 「超臨界ハイブリッドイメージングと治療法」(平成17年度～19年度)
 - ・課題の概要

イメージング診断及び薬効評価法の開発を目的として、

- 1)ハイブリッド量子ドット(ハイブリQD)の創生:これまでにない、生体無害で生体環境で完全分散するハイブリQDを、研究参加者が開発した超臨界法を用いて作成し、
- 2)薬剤タギング:そのハイブリQDに組織標的分子・ペプチド・蛋白質をタギングさせ、
- 3)薬剤デリバリー:肺、腎など疾患臓器に特異性をもったハイブリQDに薬剤を結合させた薬剤提示QDを各臓器に集約させる特異的薬剤を運搬し、
- 4)臓器・細胞局所にて有効作動:肺・腎臓など標的臓器・細胞局所のみで有効に作動する薬剤提示QDを臓器にいる炎症細胞の好中球マクロファージから分泌されるライソゾーム酵素により薬剤の遊離・活性化させるシステムを開発する。
- 5)薬剤の体内動態の非侵襲イメージングモニタリング:同時にイメージングによる非侵襲モニタリングを可能にし、定量的なリアルタイムイメージング評価法を確立する。

・成果の概要

水溶液中で長期間安定に良分散し、蛍光、X線、MRI感応の水溶性ハイブリッドQD(ハイブリQD)を創製し、また、臓器・細胞・細胞内小器官へ特異的に運搬できるように、シグナルペプチドや抗原・抗体分子、薬剤等を、機能・活性を低下させることなく適切量をハイブリQD表面にタギングする技術を開発した。そのハイブリQDに、薬剤や特異ペプチドを結合させ、肺・腎臓に高い特異性をもち、標的臓器に集約させる臓器特異的QDの開発を進めた。また、肺、腎の難治性疾患を対象として、臓器特異的分子のスクリーニングを行い数種のペプチド候補を絞り込んだ。これらのQDを用いて、標的臓器において、薬剤が遊離して活性化させるシステムを作り、イメージング診断及び薬効評価法の開発を進めた。さらに、薬剤の体内移動に最適な時にイメージングする非侵襲モニタリング方法を開発・研究しており、薬剤を臓器局所のみで有効に作動させる手法に重点を置いて研究した。

() 「1 遺伝子可視化法による遺伝子ベクター創製」(平成18年度~20年度)

・課題の概要

遺伝子の細胞内動態を1分子の素過程のレベルで定量的に解明し、ウイルスベクターを凌駕する革新的なデリバリーシステムを創製することを目的とし、以下の研究を行う。

新しい可視化システムの開発として、核内に送達した遺伝子の decondensation 過程に目標を設定し、産総研と共同で量子ドットを可視化システムに組み込み、解析能力を飛躍的に促進した可視化システムを開発する。

さらに、北大、北陸先端大、東大の3極がこれまでに独自で開発を進めてきたDDSを、1遺伝子の細胞内動態解析システムを用いて評価し、各システムへフィードバックを行い、それぞれのシステムの最適化を図ることで、より強力かつ安全な遺伝子デリバリーシステムへと発展させる。最終的には、本プロジェクトで創製された新規DDSを実用化に繋げる。

- ・成果の概要

イメージングの観点からは、共焦点レーザー顕微鏡による画像解析法に量子ドットとFRET法を応用することにより、核内へ送達した遺伝子が decondense する過程を定量的に評価する系を確立し、特に核内サブドメインにおける decondense の過程を可視化し、かつ、定量的に評価することに世界で初めて成功した。

また、新規人工遺伝子デリバリーシステムの開発においては、各機関がこれまでに独自に開発したデリバリーシステムの細胞内動態を可視化し、定量的に解析を行うことにより律速段階を解明した。本解析により得られた情報を新規 DDS 開発へとフィードバックすることにより各システムを最適化し、*in vivo* で高い機能を発揮する革新的人工遺伝子デリバリーシステムの開発に成功した。

2. ナノバイオセンサ

() 「独創的ホール検出システムと磁性ナノビーズを用いた

超高感度バイオセンサーの開発」(平成 17 年度～19 年度)

- ・課題の概要

半導体加工技術によって作成される小型・集積型ホール磁気センサーとナノ磁性粒子を組み合わせることで、高速で高感度の集積されたバイオセンサーを開発する。ホール磁気センサー表面に固定化された生体分子と、ナノ磁性粒子表面に固定化された生体分子により、検出対象の生体分子をサンドイッチ型で挟み込み、ナノ磁性粒子から生じる磁場をホール磁気センサーにより検出するシステムを開発する。

- ・成果の概要

高精度・高感度で磁性微粒子を検出できるセンシングシステムの開発に成功した。このシステムをベースとし、アレイ化したホールセンサの設計と作製を行った。

また、磁力(磁化)の大きい磁性ナノ粒子・粒径が制御された球形磁性ナノ粒子の作製と評価を行うことができた。

さらに、センサー(基板)上、ナノ磁性ビーズ上への生体分子の効率的な固定化、生体分子の相互作用を利用したナノ磁性ビーズのセンサー(基板)上への効率的な固定化とセンシング、など数多くの特筆すべき成果を得ることができ、低コストで作製できる高速、かつ高感度・高精度のホールセンサによるバイオ検出装置のプロトタイプを構築することができた。

() 「生体内分子を可視化するナノセンサ分子開発」(平成 18 年度～20 年度)

- ・課題の概要

研究実施者らはこれまでに、生体内分子の機能を生きたまま可視化するため蛍光センサー分子を開発し実用化してきた。本研究ではさらに汎用性の高い機能解明を行うため、蛍光を用いた細胞内分子可視化にとどまらない新技術、さらには個体そのままの可視化解析を可能とする化学センサー分子を開発する。具体的には、1)水中で進行する反応を応用した蛋白質相互作用解析技術の開発、2)アルツハイマー病と関連した蛋白質 アミロイド(A)について、重合体の生体脳における変化をガドリニウム(Gd³⁺)錯体を用いた MRI (Magnetic Resonance Imaging)を用いて可視化す

る技術を開発、3)機能性ガドリニウム(Gd³⁺)錯体を用いた個体レベルでの遺伝子発現可視化システムの開発を行う。いずれも、蛍光顕微鏡を用いて解析を行ってきた既存の蛍光性可視化センサーを用いた計測技術の概念を、分子対象の応用性の拡大そして測定生物の応用性の拡大(細胞から個体へ)の両方の面において脱するもので、本研究による化学センサー分子開発によって新たな分子機能評価方法論を供出する。

・成果の概要

酵素とその基質が特異的に相互作用する現象を利用して、タグタンパク質特異的に低分子蛍光色素を修飾するシステムの開発に成功した。これにより、目的蛋白質にタグタンパク質を介して修飾することが可能であった。このとき、ラベル化する蛍光分子の化学構造に工夫をすることによって、蛋白質に修飾される前は無蛍光であったものが、蛋白質に修飾されると蛍光性になるような分子の開発に成功した。

また、A 集合体のうち最も毒性が強いとされる粒径10～15nmのアミロスフェロイド(ASPD)に着目し、その認識抗体にMRI造影剤として知られるGd(ガドリニウム)錯体を修飾した。また、広範囲なA 集合体に結合することが知られているチオフラビンT誘導体にGd錯体を修飾したMRIプローブの合成も行なった。これらのプローブ分子が試験管内でA 集合体に結合することを確認した後、モデル動物脳内におけるA 集合体の検出に取り組んだ。

さらに、レポーター蛋白質(酵素)としてβ-ガラクトシダーゼを選択し、β-ガラクトシダーゼの活性をMRIによって検出する手法の開発に取り組んだ。独自に開発した加水分解酵素活性のMRI検出プローブの原理を応用し、β-ガラクトシダーゼ活性のMRIによる可視化に成功した。

() 「精密構造識別型の電気・光応答バイオセンサ」(平成18年度～20年度)

・課題の概要

本研究実施者らは、従来のバイオプローブとは概念的に異なる“実施者オリジナル”なバイオプローブの開発に着手し、その基礎的成果を得ている。電気化学活性なフェロセンを共役でDNAに連結した電気応答DNAプローブ、光反応基であるジアジリンを生理活性物質に搭載したタンパク質プローブ、などである。これらの精密構造識別型のバイオプローブをデバイス上で用いるための最適化を行い、ゲノム創薬において真に実用に堪えるバイオセンサを構築することが本研究の目的である。

・成果の概要

電気応答DNAプローブの研究においては、電気応答部位の合成を短縮し、プローブ合成の大幅な簡略化を達成し、安価で短時間に多量のプローブが得られるようになった。また、予め電極上にプローブを固定化して“DNAチップ”を作成し、そのチップ上に検体DNAの溶液を載せるだけで測定が行えるSNPs検出法へと展開した。これにより、診断が必要なSNPs毎に予めDNAチップが準備できる上に、簡便な操作で検出が行えるため、より実践的な検出プロトコルへと展開出来たと言える。さらに、医療現場で重要な“遺伝子型”を見極めるために、本電気化学的SNPs検出法に改良を加え、新規な遺伝子型判定法を開発した。以上の最

適化研究を通じて、採取した検体DNAに修飾を施す必要なく、電気化学測定を1回行うだけで、SNPsに関する遺伝子型情報を簡便に取得できるようになった。加えて、ナノオーダーで平らな表面をもつ電極の作製法を開発した。このような原子・分子レベルで平滑な電極を用いることで、電気化学測定における高い測定再現性が約束され、より信頼性の高い遺伝子型判定法へと展開することが出来た。

また、光応答タンパク質プローブの研究においては、微量なペプチドを扱う新技術の開拓を目的として、プローブおよび精製システムの簡略化を達成した。生体機能異常に変異の関連が高いタンパク質を念頭に、その主要なシグナル伝達物質である核酸、アミノ酸（ペプチド）の光プローブ化を進め、シンプルな構造ながらも多機能を有し、しかも汎用性の高いプローブを作成した。従って途中で新たに機能付加する必要がなく、操作ステップの大幅な高速化を達成した。別途、切断機能を付加した固相を作成し、最終的には対象タンパク質のトラップからラベル化、洗浄、消化、単離に至る一連の操作を同一固相上で行うことで短時間でかつ移し換え操作に伴うロスを最小限に抑えたシステムを構築した。実用化に向けて、プローブ固定から質量解析までの全ての操作を、簡便に数日間で達成可能な質量分析用解析基盤の作成に成功した。

さらに、最適化したそれぞれのプローブを併用して、「薬剤投与前副作用検出システム」のプロトタイプを実践した。抗がん薬として現在臨床試験中のゲルダナマイシンに光反応基を搭載した光応答タンパク質プローブを作成し、薬剤作用部位のSNPs検出システムを稼働させた。

（3）ナノバイオテクノロジー連携施策群の成果と研究目標の進捗状況の評価

ナノバイオテクノロジー領域の研究開発の目的である超早期診断や低侵襲医療を実現するためには、大学や医療機関の先進的技術と民間企業との連携を進めることが課題である。このような課題に対処するため、厚生労働省「医療機器開発推進研究事業-ナノメディシン研究プロジェクト」と経済産業省「分子イメージング機器研究開発プロジェクト」において、製品開発（産業）と臨床研究（医学）とのシームレスな連携を図るため、同一の研究計画に対し「産」に対しては経済産業省（（独）新エネルギー・産業技術総合開発機構）から、「医」に対しては厚生労働省からの研究費補助（マッチングファンド）が行われ、医学の高度な専門知識と民間企業の先端的な工学技術との融合が促進された。

この取組により、がんの超早期診断を対象とした分子イメージング研究において、がんを短時間で撮像する手法の開発や、がんへの高集積性の確認、微小がんの診断に繋がる撮像装置の検出感度の向上等が図られ、がんの超早期診断の実現に近づいているほか、アルツハイマー病の早期診断技術等も進展してきている。

また、文部科学省により実施されているナノテクノロジー・材料を中心とした融合新興分野研究開発（研究拠点形成型）により、医工連携、産学連携の研究・教育基盤が整備され、世界トップレベルの研究拠点と競合できるナノバイオテクノロジー連携融合拠点ができつつあり、文部科学省の拠点施策や農林水産省、経済産業省の一部施策などでは、他省管轄の公的機関とも協力し研究開発に取り組むことにより、効率的な成果活用も図られてきた。

さらに、ナノバイオテクノロジーに関する研究開発は、医療関連分野のみならず、食品の開発や生体に各種の影響を及ぼす毒物、病因・環境物質の測定など関連する研究も多岐にわたっており、着実に成果が得られてきている。各省施策の研究課題の議論等を踏まえ、農林水産物のナノ粒子加工技術及びナノスケール評価技術の開発や食品ナノ粒子の新機能や安全性・加工適性等を明らかにするための施策である「食品素材のナノスケール加工及び評価技術の開発」等が開始されているなど、新規研究領域の創成にも寄与してきている。

関係各省の施策における研究成果と進捗状況は前述の施策一覧表の通りであるが、それぞれの施策において、上述の成果を含む所期の目標達成に向けた取組が着実に進められているところである。

以上の通り、第3期科学技術基本計画における個別政策目標である「バイオテクノロジーとITやナノテクノロジー等を融合した新たな医療を実現する。」や、「バイオテクノロジーを駆使する医薬と医療機器・サービスを実現し、産業競争力を強化する。」の達成に向けて、まだ実用化にこそ至っていないものの、これらに繋がる大きな成果が着実に得られてきている。

また、成果報告会や課題データベースの公開は、分野別推進戦略（ナノテクノロジー・材料分野）においても推進方策として位置づけられている「国民への研究成果の説明」に大きな役割を果たしたといえる。

しかしながら、これらの目標の実現に当たっては、今後とも取組むべき課題は多く、以下の課題にも取組むことにより、ナノバイオテクノロジー領域の研究開発の更なる発展が期待できる。

（４）今後の課題

平成20年度末をもって、連携施策群としての活動は終了するが、今後、さらに以下の取り組みを進めることが重要である。

国民への研究成果の発信

ナノテクノロジー・材料分野の成果の多くは、基礎研究に属するため、その成果が社会から直接見え難いことから、積極的に研究の成果をわかりやすく国民に発信し、国民の理解を得る取組が必要である。こうしたことから、国民への研究成果の説明は、第3期科学技術基本計画の分野別推進戦略（ナノテクノロジー・材料分野）においても推進方策として位置づけられている。

このような状況下において、連携施策群の成果報告会の実施や、課題データベースの公開といったアウトリーチ活動はナノバイオテクノロジーに関連する研究課題の国民への発信に大きな役割を果たしたといえる。

今後も、こうした取組を進め、ナノバイオテクノロジー領域の特徴をわかりやすく説明することにより、国民理解の一層の推進に努める必要がある。

拠点形成、人材育成

これまでの取組において、医学・工学融合領域での研究・教育体制の整備が進展し、DDS、イメージング、ナノデバイスの各分野において、拠点発のベンチャー企業の創

出等、期待のできる成果が着実に得られてきている他、教育活動も含めナノバイオテクノロジー領域の将来を担う若手研究者の育成も進んでいる。

今後のさらなる取組として、例えば、オールジャパンでの体制づくりのために、全国に広がってきているナノバイオテクノロジー研究のポテンシャルの結集を図る目的で、ナノバイオテクノロジー研究を強力に推進している研究機関を中核とした、ネットワーク型の研究拠点への発展と若手人材の一層の活躍を促すための取組が望まれる。

現在、文部科学省においては、ナノバイオテクノロジー領域も含め、ナノテクノロジー・材料分野の今後の施策の在り方について検討をしていくため、「次世代ナノテクノロジー融合戦略検討会」を開催しており、これまでのバイオナノテクノロジー研究拠点等の成果を踏まえ、上述のような研究・教育体制のさらなる整備についての検討が望まれる。

また、医療分野における将来の事業化を見据えた際に、大学等の研究機関から企業に対して、成果の受け渡しをスムーズに行うことを可能とするため、医・薬・工等の学問領域の連携の推進に当たっては、事業化を見据え臨床での有効性や安全性の評価についても自ら考えることができる医師・工学研究者等の育成も望まれる。

さらなる連携の推進と実用化を目指した継続的な研究支援

本連携施策群及びその前身の府省連携プロジェクトの取組等により、厚生労働省と経済産業省によるマッチングファンドを始めとした各種の取組がなされるなど、組織の枠を超えた連携を行うための基盤が構築されたといえる。また、個別の研究活動についてもその成果は結実しつつある。例えば、最先端の再生医療、医薬品・医療機器の開発・実用化を促進することを目的とし、ライフサイエンス分野において府省連携により創設された「先端医療開発特区（スーパー特区）」においては、公募により採択された課題の中には、ナノバイオテクノロジー・生体材料領域の研究開発課題も複数含まれていることから、本領域の研究が将来的な実用化が期待できる段階まで進展してきていると評価できる。

ナノバイオテクノロジー領域の研究開発は、その応用の幅が広く、医療分野だけでなく、食品、環境分野などにも広がりを見せており、本研究領域の研究開発に関しては、継続的な研究支援等を図ることにより、今後とも、画期的な研究成果を生み出し続け、国民保健の向上や産業競争力の強化に寄与していくことが望まれる。様々な分野の研究者間の連携を進めていくに当たっては、上述の各種連携方策を含め複数の府省の連携が必要となってくることが想定されるが、こうした際には、本連携群で構築された連携基盤等を活かし、柔軟に連携を構築していくことが期待される。

科学技術振興調整費 「科学技術連携施策群の効果的・効率的な推進」
平成 17～19 年度実施「超臨界ハイブリ QD イメージングと治療法」成果の概要

研究代表者 国立感染症研究所 科学技術特別研究員 鈴木 和男

1) 研究目的

DDS 研究の課題には、局所限定の薬剤作動、リアルタイム薬剤運搬モニタリングがあるが、それを達成するためには、高輝度・高安定なナノキャリアーとナノマーカを用いる必要がある。本研究では、1) ハイブリッド量子ドット(ハイブリ QD)の創生：これまでにない、生体無害で生体環境で完全分散するハイブリ QD を、研究参加者が開発した超臨界法を用いて作成し、2) 薬剤タギング：そのハイブリ QD に組織標的分子・ペプチド・蛋白質をタギングさせ、3) 薬剤デリバリー：肺、腎など疾患臓器に特異性をもったハイブリ QD に薬剤を結合させた薬剤提示 QD を各臓器に集約させる特異的薬剤を運搬し、4) 臓器・細胞局所にて有効作動：肺・腎臓など標的臓器・細胞局所のみで有効に作動する薬剤提示 QD を臓器にいる炎症細胞の好中球マクロファージから分泌されるライソゾーム酵素により薬剤の遊離・活性化させるシステムを開発する。また、5) 薬剤の体内動態の非侵襲イメージングモニタリング：同時にイメージングによる非侵襲モニタリングを可能にし、定量的なリアルタイムイメージング評価法を確立することにより、イメージング診断及び薬効評価法の開発を目指す(図1)。

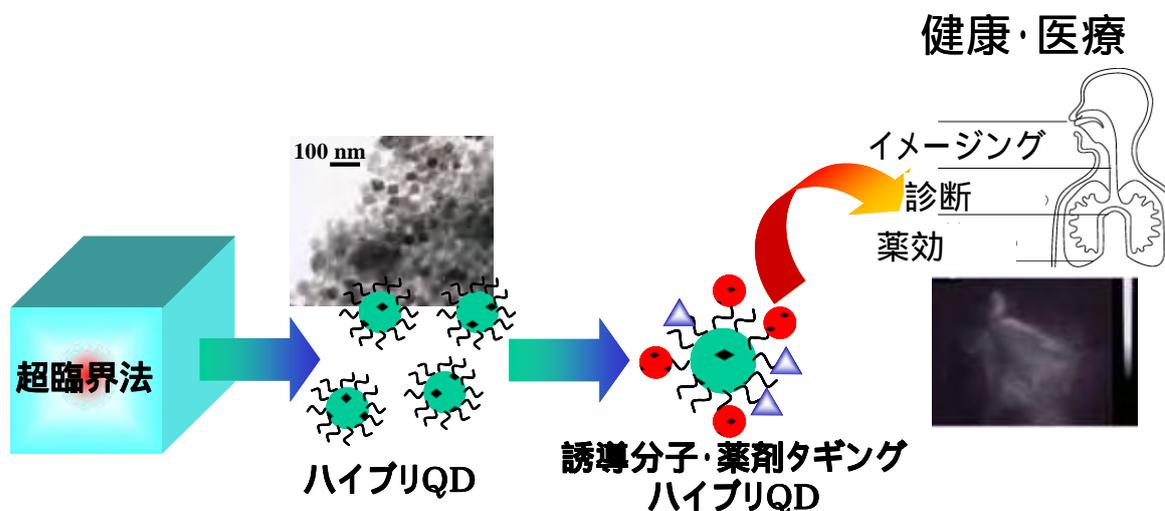


図1. プロジェクトの目的とゴール

薬剤を病巣のみに運搬することは、必要最小限の薬剤使用による効率的治療だけでなく、薬剤副作用等の身体の負担を軽減させるために重要である。そのため、DDS 研究が現在盛んに行われているが、薬剤運搬をモニタリングする技法が現在欠けており、実際のデリバリー状況が把握できないことが DDS 研究の大きな障害となっている。そのため、イメージング技術による薬剤モニタリングの開発は急務である。

現在、耐久性・感度ともに有機マーカに対して格段に利点のある無機材質の量子ドット(QD)が開発され、単分子蛍光計測等に用いられ始めている。現在は、水溶性 QD を作成する技術が確立されていないため、薬剤運搬に QD を応用する動きはない。しかし、

本研究の参画者は、超臨界法と in-situ 表面修飾技術を組み合わせて、水中で完全分散する無機ナノ粒子を合成することに成功しており、水溶性無機ナノ粒子の開発については、世界を大きくリードしている。早急にイメージング技術とドッキングさせて、薬剤モニタリングの技術開発をすることは日本発の技術創出だけでなく、DDS 研究においても世界をリードする立場を取れる。

水溶性ハイブリッド QD は、東北大・多元研、神戸大院工（文科省）、マグネットビーズはマグナビート株式会社（企業）が開発する。その医用応用開発は、国立感染研、国立衛研（厚労省）および千葉大・院医・免疫（文科省）の産官学が連携して担当する。このように、それぞれ化学工学、バイオイメージング、医療分野の連携がされており、これまで個々の分野で高い業績をあげてきた分担者が連携して開発する。また、産総研（経産省）、東京大学院農、東京大学院薬、大阪大学、昭和大学薬学部、浜松医科大学、広島大学大学院（文科省）などの強力な一線研究者が協力者として加わっている。その背景には、日本化学工学会および日本バイオイメージング学会が数年にわたる連携協議による綿密な準備を行って来たことがあり、本提案は学会のバックアップを備えた社会性の高いものである。

2) 研究成果の概要

本プロジェクトでは、DDS の最重要課題を解決するハイブリッド QD を開発することができた。特に、課題となっていた「薬剤の生体内運搬」、「運搬状況のリアルタイムトレース」、「局所に特化した有効的な薬効」に向けた開発に焦点を絞って、新たなハイブリッド QD の創生することができた。本研究は、日本バイオイメージング学会と日本化学工学会との融合学理に基づいて、主たるメンバーにより推進し、DDS 用のハイブリッド QD の創生に関する多くの成果をあげた。

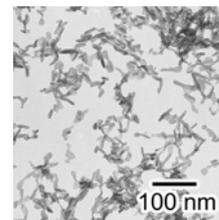
本プロジェクトでの当初の目標は、「DDS 研究の課題には、局所限定の薬剤作動、リアルタイム薬剤運搬モニタリングがあるが、それを達成するためには、高輝度・高安定なナノキャリアーとナノマーカーを用いる必要がある。本研究では、1) ハイブリッド量子ドット(ハイブリッド QD)の創生：これまでにない、生体無害で生体環境で完全分散するハイブリッド QD を、研究参画者が開発した超臨界法を用いて作成し、2) 薬剤タギング：そのハイブリッド QD に組織標的分子・ペプチド・蛋白質をタギングさせ、3) 薬剤デリバリー：肺、腎など疾患臓器に特異性をもったハイブリッド QD に薬剤を結合させた薬剤提示 QD を各臓器に集約させる特異的薬剤を運搬し、4) 臓器・細胞局所にて有効作動：肺・腎臓など標的臓器・細胞局所のみで有効に作動する薬剤提示 QD を臓器にいる炎症細胞の好中球マクロファージから分泌されるライソゾーム酵素により薬剤の遊離・活性化させるシステムを開発する。また、5) 薬剤の体内動態の非侵襲イメージングモニタリング：同時にイメージングによる非侵襲モニタリングを可能にし、定量的なリアルタイムイメージング評価法を確立する。

各項目の成果は、

(1)ハイブリッド量子ドット(ハイブリッド QD)の創生

超臨界水を反応場として、有機分子を単層表面修飾した高性能・高結晶無機ナノ粒子の合成に成功し、医療用水溶性有機化合物の表面修飾法として、高強度蛍光体酸化物の

母体となる $Gd(OH)_3$ 粒子形成温度および有機物分解温度を考慮した流通式装置による連続 2 段階修飾法を確立し、この方法にて実際に表面修飾ナノ粒子を合成し、水中分散粒径を評価することで未修飾粒子と比べて凝集抑制能が遥かに高いことを明らかにした。また、修飾反応時の pH を調節することで、グルコン酸修飾量の最適化し、pH がグルコン酸 pKa (3.64) と粒子等電点(7.3) の間で修飾量が最大(2.5 分子/nm²)となることが明らかとなった。これにより、官能基提示手法の最適化ができるようにした。



・水中完全分散と安定性向上：透過電子顕微鏡観察から、その粒径は粒子合成段階で制御された 30 nm を維持していた(図 2)。グルコン酸を修飾させることで、凝集性を大きく改善することができる。

図 2 . 透過顕微鏡写真

・官能基提示手法の最適化：流通式装置による連続 2 段階修飾法を用いて、修飾時の pH を変えることで修飾条件最適化を行った。グルコン酸と粒子間に働く力は、粒子等電点(pH 7.3)より高い領域では反発力であり、低い領域では引力となる。pH が 7.3 より高い領域ではほとんど修飾されず、7.3-3.64 の間で修飾量が最大になる。3.64 より低い pH 領域では再び修飾量が減少する。このように、反応系中の pH を修飾剤の pKa と粒子等電点の間に制御することで、表面修飾量を最適化できた。独自に提案・開発してきた流通式超臨界水熱プロセスによる機能性無機ナノ粒子の合成法を発展させた有機・無機多元ナノ粒子の合成を行い、生体イメージングへ適用できるハイブリッドナノ粒子のために必須な、有機 無機の強固な化学結合の形成、単分散性に優れたナノ粒子



の合成、溶媒への良分散を達成した(図 3)。

図 3 . PEG 修飾された酸化鉄ナノ粒子

(2) 薬剤タギング：そのハイブリ QD に組織標的分子・ペプチド・蛋白質を結合

細胞死を誘導するサイトカインである TNF- と QD655 を 3 種類の方法(リンカーを介する結合、介さない結合、抗体を用いた部位特異的な結合)で結合させ、TNF- 結合活性有した状態で QD 標識することに成功した。これらの QD-TNF- を細胞に適用し、蛍光顕微鏡観察を行なった結果、リンカーを介さない結合においては非特異的な結合が見られ、細胞実験のためにはリンカー等により親水性を高めることが重要であることが明らかになった。リンカーを介して QD 標識した TNF- は速やかに TNF 受容体に結合しその後の解離は少ないこと、時間経過に伴いおそらく TNF 受容体のインターナリゼーションと共に細胞内に輸送されることを明らかにした。

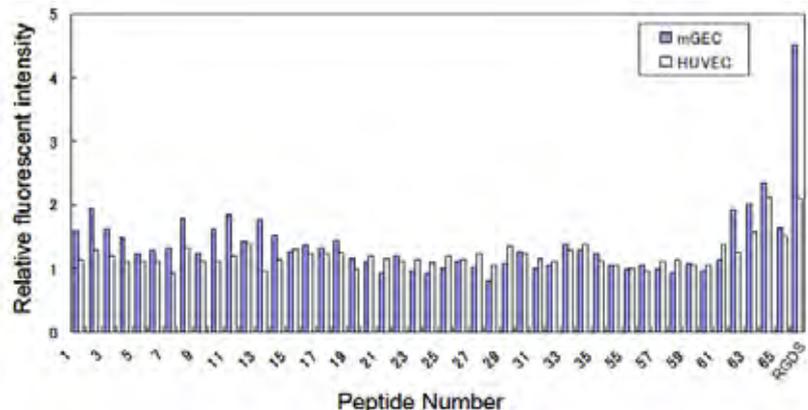
(3) 薬剤デリバリー：肺、腎など疾患臓器に特異性をもったハイブリ QD に薬剤を結合させた薬剤提示 QD を各臓器に集約と有効作動

・細胞特異的ペプチドの探索：ペプチドスポットティング方により 300 種類以上のペプチドをセルロースメンブレン上に固相合成し、繊維芽細胞と、間葉系幹細胞 (MSC) の接着を促進するペプチドの探索を実施した。フィブロネクチン上のアミノ酸配列を参考にペプチド探索を行った結果、繊維芽細胞に関しては RYYR など数種類の新規配列を、MSC については ALNGR という新規の配列を発見した。ペプチドスポットティング法により、イメージング用ナノ粒子として酸化亜鉛ナノ粒子を認識するペプチドの探索を実施し、3 残基目、6 残基目のいずれもヒスチジン残基が微粒子の認識に効果があることが判明した。また、フィブロネクチン、ラミニン由来の細胞認識ペプチドの探索から、ドメイン中のループ領

域において、活性の高いペプチドが多く存在し、接着ペプチドを利用しMSCの分化誘導を制御できる可能性が示唆された。

- ・ナノ粒子特異的ペプチドの探索：6残基のランダムペプチド422種類をスポットティングしたランダムライブラリーで探索し、4残基目のアミノ酸の電荷が大きいとき、酸化亜鉛鉛粒子に接着しやすいという粒子認識ルールを得ることができた。得られたルールはZnOナノ微粒子の結合に重要なルールであることが明らかになった。

- ・細胞特異的ペプチドの探索：細胞としては肺・腎臓を標的臓器として、マウス肺・腎臓由来の内皮細胞（それぞれmLEC, mGEC）を用い、臓器特異的ターゲティングが可能なペプチドをスクリーニングし。繊維芽細胞（マウス3T3）、幹細胞（Mesenchymal stem cell）、内皮細胞（HUVEC）を使ってこれまでに探索されてきた18配列につき、スポット合成法でペプチドアレイを作製し、mLEC,



タリングする定量的リアルタイムイメージング評価法を検討することが可能になっている。肺も別のペプチドが挙がっている。本研究のメイン課題の1つである臓器ヘデリバリー可能な分子につなげ、DDS の目標に近づいた。また、肺・肺腎臓に特化した非侵襲イメージング法により薬剤の体内動態をモニタリングする定量的リアルタイムイメージング評価法を検討することも可能になっている。

・気道炎症（喘息）病態診断イメージング：GFP 遺伝子導入マウスを OVA で免疫後、そのマウスから調整した CD4 や CD8T 細胞を正常マウスに移入し、OVA を吸入させて気道炎症（喘息）を起こした。蛍光顕微鏡を用いて、肺での移入 T 細胞のイメージングを行ったところ、喘息肺では CD4 や CD8T 細胞ともに 10-20 倍の集積が起こることが分かった。また、CD69 機能の抑制は気管支喘息の症状を改善した（図 6）

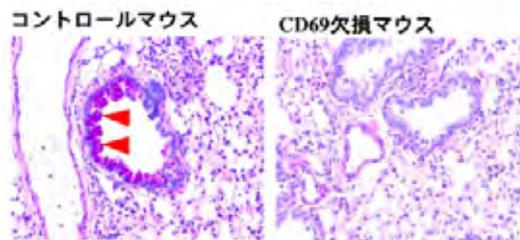


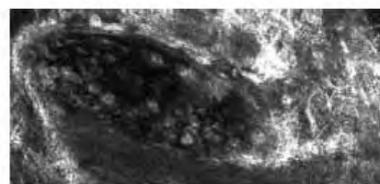
図 6 . CD69 機能の抑制による気管支喘息の症状の改善

・ナノ粒子を用いた気道炎症（喘息）の発症時における肺への Th2 細胞の浸潤の可視化：Th2 細胞をナノ粒子でラベルして同系のマウスに移入し、OVA を吸入させて気道炎症（喘息）を起こし、Th2 細胞の浸潤をイメージング解析した。その結果、GFP 遺伝子導入マウスの CD4 や CD8T 細胞に比べて、ラベルした細胞が早期に肺から消失することがわかった。

・Qtracker655 標識血球によるマウス腎の表層血流イメージング：共焦点レーザー走査型顕微鏡にて連続的に観察し、ゼロタイムの蛍光像では腎組織由来の自家蛍光が比較的強く認められたが、時間経過とともに減弱する傾向を示した。血管内腔部分の平均蛍光強度を数値化したところ、1 時間まで 40% 程度の蛍光強度の低下がみられたが、以後 2 時間半まではほぼ一定であった。1 時間までの蛍光強度の低下は自家蛍光の低下を反映すると考えられることから、Qtracker655 で標識された血球の蛍光強度の低下は軽度なものであった。次に、共焦点レーザー走査型顕微鏡と二光子レーザー走査型顕微鏡で同一標本の腎表層血流の in vivo イメージングを比較した。二光子レーザーで励起した場合は、自家蛍光がほとんど認められず、Qtracker 標識血球細胞の蛍光をコントラスト良く画像化することが可能であった。また、腎臓表面 90 μm の深さにおいては、二光子レーザー走査型顕微鏡でより鮮明に Qtracker 標識血球細胞の蛍光をとらえることが可能であった。

IRM image

Ex: 488 nm
Em: 410-490 nm



F/F₀ image
(Qdot605)

Ex: 488/568 nm
Em: 580-700 nm



・脳血管の血流動：中大脳動脈から分枝する脳血管の血流動態を頭蓋骨越しに共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いて観察し、18 msec/frame のフレーム速度でマウス脳表面（100 μm 以内）の微小血管（直径数-数十 μm ）の血行動態を観察することに成功し、得られた画像から血球循環速度を推定することが可能であった（図 7）。

図 7 . 後大脳動脈のイメージング

・QD を用いたインビボイメージング：水溶性ハイ

ブリ QD を用いた高分解インビボイメージング法の確立をめざして、Qtracker605, Qtracker655 で標識した血球細胞を共焦点レーザー走査型顕微鏡及び二光子レーザー走査型顕微鏡により観察した。マウス腎及びマウス脳の表層における血流のインビボイメージング法による可視化を試み、血球循環速度を評価可能であることを明らかにした。また、既存の生細胞標識に用いられる蛍光プローブ (calcein red-orange) との比較を行い、Qtracker は既存の蛍光プローブである calcein red-orange の約 3 倍の蛍光強度を示し、二光子レーザーによる励起効率が高いことを明らかにした。このような水溶性 QD の蛍光特性は、組織深部のイメージングに有利な二光子レーザー走査型顕微鏡でのイメージングに適したものと考えられた。

・膜透過ペプチドを提示したバイオナノカプセルを用いたイメージング：膜透過ペプチドを提示させたバイオナノカプセルを創製し、そのイメージングを行い、動態を明らかにした。本粒子に EGFR 抗体を提示させ、肝細胞以外の細胞に導入可能かどうか検討を行った。抗 EGFR 抗体と粒子を混合した後、HeLa 細胞へ粒子の終濃度が 70 nM になるように添加して共焦点レーザー顕微鏡で観察した (図 8)。

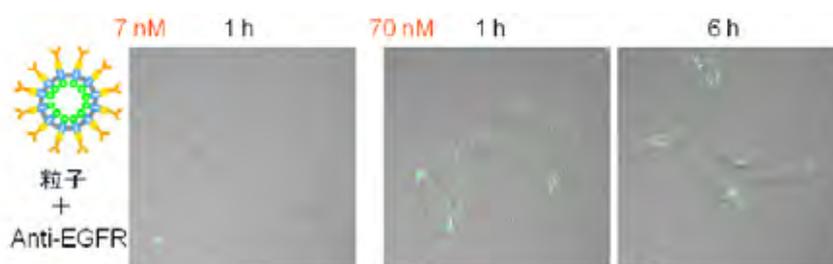


図 8 . 粒子導入後の蛍光像

・膜透過ペプチドを提示したバイオナノカプセルを用いたイメージング：本研究で開発した 3 種類の CPP-BNC は動的散乱法による解析により、直径約 100 nm の粒子を形成していることが確認された。次に、蛍光標識した CPP-BNC を用いて、提示した CPP による細胞内局在の違いを観察した。ヒト肝細胞に特異性をもつ BNC は HeLa 細胞に導入されず、細胞内からの蛍光は観察されなかった。一方で CPP を提示した BNC はそれぞれ細胞内から蛍光が観察され、3 種類の CPP の中でも R8-BNC を用いた時に細胞内からの蛍光が最も強く、導入効率が高いということがわかった。

以上、本プロジェクトにて、薬剤デリバリーシステム(DDS)研究の最重要課題であった 1)「薬剤の生体内運搬」、2)「運搬状況のリアルタイムトレース」、3)「局所に特化した有効的な薬効」の解決と開発の目標について、日本バイオイメージング学会と化学工学会との融合学理に基づき推進し、当初予定の成果にとどまらず、それ以上の成果をあげた。

このように、イメージング診断及び薬効評価法の開発を目指す。」ということであり、臓器特異性を決めるペプチド候補の絞り込みまで目標としていなかったが、臓器由来の血管内皮細胞を調整できたことからペプチドのスクリーニングに成功し、候補の絞りこみができた。また、いきのままの肺、腎、脳のイメージング (in vivo imaging) にも成功し、ハイブリッド QD の応用の基礎検討までできた。

目標達成としては、当初よりはるかに上方修正ができるものであった。

