

NIMS NOW

NATIONAL INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE

No. 3
2015

いのちを救う

ナノバイオマテリアル、医療材料の新時代



A close-up photograph of a baby sleeping peacefully, curled up in a white, fluffy blanket. The baby's face is partially visible, showing closed eyes and a serene expression. The background is a soft, out-of-focus white, creating a warm and gentle atmosphere.

私たちの研究によって
救えるいのち、
救えるからだは、
まだたくさんあると思う。

ナノバイオマテリアル 医療材料の新時代

医学と工学の研究者が連携しながら新たな医療の可能性を切り拓く医工連携。ナノテクノロジーと医学や生物学の知識・技術が融合することによって、今、医療は飛躍的に進歩しています。NIMSには生体組織再生材料ユニット、生体機能材料ユニットがあり、ドラッグデリバリーシステム、再生医療などに関わる材料「ナノバイオマテリアル」の研究開発を日々おこなっています。彼らは材料の限界を突き詰めながら、だれもが簡単に治療が受けられるシステムの実現を目指しています。想いは一つ。「私たちの研究によって、いのちを救いたい、からだを救いたい」。

医療を進化させるバイオマテリアル NIMSが 果たすべき使命

The Path to Success of Biomaterials Science

バイオマテリアルサイエンスのこれまで、そしてこれからを語りつくす。再生医療、人工臓器、ドラッグデリバリーシステム(DDS)、バイオチップなどの実用化が進む中、これらを扱う「バイオマテリアルサイエンス」の重要性が今後ますます高まっていくものと予想される。今回はこの分野をけん引する3人の研究者に、バイオマテリアルサイエンスの過去、現在、将来、そしてNIMSが果たすべき役割について語ってもらった。



筑波大学
数理物質系物質工学域 教授
長崎 幸夫

公益財団法人・国際科学振興財団・理事
再生医工学バイオマテリアル研究所 所長
(東京工業大学名誉教授)
赤池 敏宏

物質・材料研究機構
MANA ナノライフ分野コーディネーター/PI (主任研究者)
生体組織再生材料ユニット/生体機能材料ユニットユニット長
陳 国平

医療を進化させるバイオマテリアル

NIMSが 果たすべき使命

The Path to Success
of Biomaterials Science

バイオマテリアルサイエンスの歴史

陳: 赤池先生は、「バイオマテリアルサイエンス」が第1期、第2期を経て、現在は第3期に入りつつあるとおっしゃっています。約40年間にわたり、バイオマテリアルサイエンスに携わってきた第一人者のお一人として、その歴史を振り返っていただけますでしょうか。

赤池: 分かりました。まずは創生期である第1期からお話しましょう。日本におけるバイオマテリアルサイエンスは、人工臓器の研究開発に端を発します。1960年代のことです。当時、「鉄腕ア

トム」のお茶の水博士のモデルの1人になったことでも知られる東京大学の渥美和彦先生、またそのお弟子さんの故・桜井靖久先生など東京大学の外科医が中心となって、人工心臓や人工肺、人工腎臓を作る研究を始めたのです。

その後、1975年に鶴田禎二先生の激励を受けて私が高分子材料工学の分野から初めて正式の医学系研究スタッフとして東京女子医大 桜井靖久先生の研究室で開始されたバイオマテリアル研究に参加しました。引き続き「細胞シート」を使った再生医療で有名な東京女子医科大学の岡野光夫先生や、DDSで、薬剤を患部に届ける役割を担う「高分子ミセル」で有名な東京大学の片岡一則先生など多くの新進気鋭の工学者がこの分野に入ってきました。こうしてバイオマテリアルサイエンス研究の第2期が始まったわけです。

長崎: 片岡先生は、東大の学生時代に、鶴田先生の講義に魅せられて鶴田研究室の門を叩き、高分子ミセルの研究を始めたと同っていま

す。実は、私も、東京理科大学の学部3年生の時に着任された鶴田禎二先生の講義に魅せられて、高分子化学の世界に入ったのです。

赤池: その通りで、第1期の先生方に影響を受けた人々が第2期・第3期の潮流を作ります。第2期は、東京大学、東京女子医科大学、早稲田大学等々が中心となって進められていましたね。一方、西では日本の高分子科学研究の父ともいべき故桜田一郎教授の薫陶を受けた岡村誠三先生(故人)、中島章夫先生(故人)、今西幸男先生、筏義人先生等々の諸先生方が1980年に京都大学内に医用高分子研究センターを設立され、現在活躍中の岩田博夫教授、田畑泰彦教授や現在、理化学研究所の主任研究員である伊藤嘉浩先生などが当時の京大グループのバイオマテリアル研究を実質的に担っておられました。

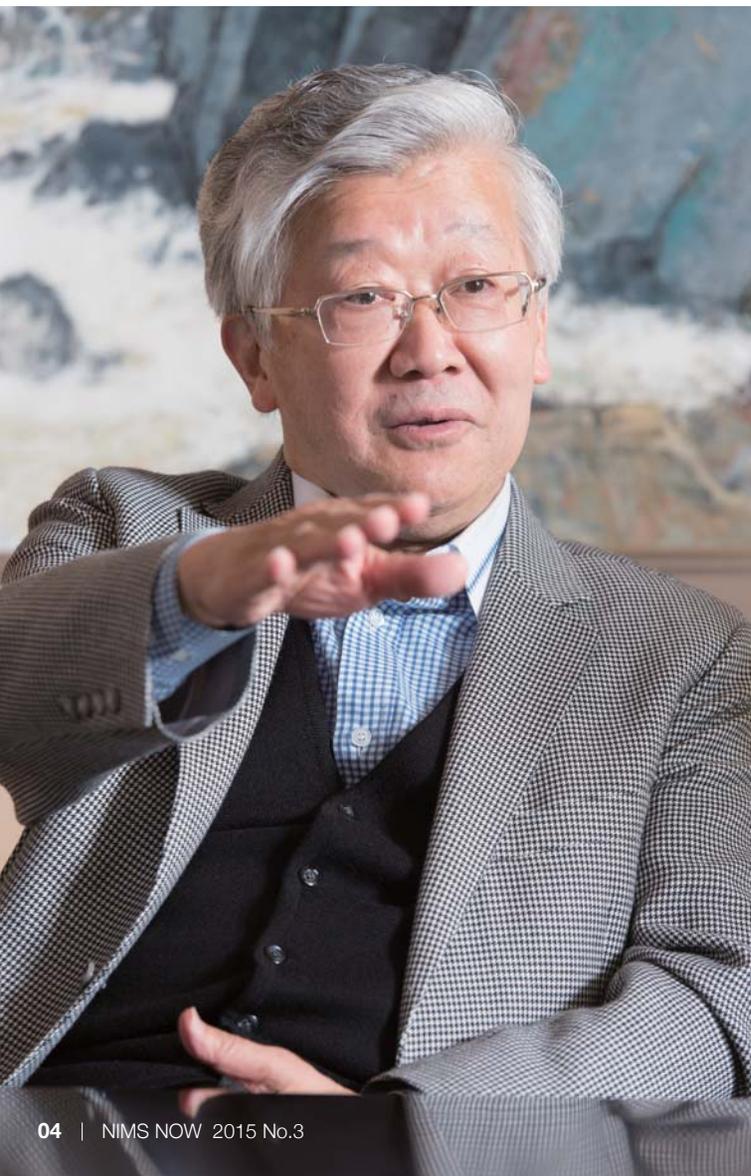
陳: まさに、今西先生と伊藤先生は私の京大時代の先生です。偉大な先生たちの系譜に、私も入れていただけそうですね。

赤池: もちろんです。さて、第2期は、医者が中心だった第1期とは異なり、工学者の立場から、生体材料として利用できる高分子材料を研究開発しようという、より科学的なアプローチになりました。医学と工学が融合した新たな研究分野ということで、非常に活気があり、夢と希望に満ちあふれていました。いわゆる革命前夜のような雰囲気でした。現在、NHKで大河ドラマ「花燃ゆ」が放送されていますが、まさに、そこに出てくる初期の松下村塾のような雰囲気です。この新たな研究分野を、故・桜井靖久先生は「材料生化学」と名付けました。これがのちに「バイオマテリアルサイエンス」と呼ばれるようになりました。

長崎: 第2期は、バイオマテリアルに適した材料の探索を行っていた時期です。その中で、大変多くの材料が試されたり、開発されたりしました。その代表例が、ポリエチレングリコールなど生体適合性ポリマーです。また、来年には、片岡先生が長年にわたり、研究開発されてきた高分子ミセルがよいよ実用化されます。バイオマテリアルはこのように、何十年にもわたる試行錯誤の繰り返しの中で、徐々に最適化が進み、その結果、実用化が果たされる材料です。材料研究の中でも、バイオマテリアルは開発に時間がかかるのが特徴の一つと言えるかもしれません。

第3期の幕開け

赤池: さらに、1990年代に入り、分子生物学や細胞生物学、再生医療が急速に発展してきたのに伴い、これらの研究分野との融合が始ま



NIMSは
バイオマテリアル研究分野の松下村塾たれ!

赤池敏宏



この分野における 人材育成の重要性を強く認識してほしい

長崎幸夫

りました。第3期が始まるのがこの頃です。例えば、組織や臓器に対する材料の生体適合性を、細胞内物質とくに、遺伝子のレベルで解析・制御して、人工臓器・バイオマテリアルを実現しようという研究などが出てきました。それが、新しい研究分野として花開こうとしている「マテリアルジェノミクス」です。

第3期に入るまでの流れを駆け足で話しましたが、その中で、第2期から活躍し、第3期に向けても多に活躍が期待されているのが、今回、同席されている長崎さんと陳さんですね。

長崎：私は最初からバイオマテリアルの研究に特化していたわけではなく、当初は高分子合成を研究していました。具体的には、新しい高分子合成法の開発やガス透過・分離材料など機能性高分子の開発をしていたのです。そんな中、片岡先生が理科大に着任してこられました。そこで初めて、私が合成した分離膜が、人工肺などの生体材料にも使えることを知ったのです。私はバイオマテリアルの研究に面白みとやりがいを感じて、軸足を移しました。

現在は主に、がんや老化、脳梗塞などの原因となる「酸化ストレス」を除去するようなバイオマテリアルの研究開発に注力しています。アンチエイジングに加え、放射線障害や環境分野など応用範囲が広く、将来性の高い材料であると考えています。

陳：私は、学生時代から、バイオマテリアルと細胞の相互作用に関するメカニズムの解明と、再生医療における足場材料の開発の2本柱で研究を進めてきました。なぜなら、細胞が育ちやすい最適な足場を開発するためには、細胞と足場との界面でどのような相互作用が起こっているのかを明らかにすることが必要だからです。

再生医療を米作りにたとえると分かりやすいでしょうか。細胞が種だとすると、足場が田んぼ、細胞成長因子などが肥料ということになります。いくら種があっても、田んぼがなければお米は作れないように、足場がなければ大きな組織を再生することはできません。細胞と足場の相互作用を解明し、細胞が育ちやすい足場を開発することで、再生医療の発展に寄与していきたいと考えています。

積極的に医工連携を進めるNIMS

赤池：さきほど長崎さんが、「バイオマテリアルの開発には時間がかかる」と言われましたが、おっしゃる通りだと思います。私自身も、生体内で抗体や酵素など細胞を認識する機構がものすごく発達していることに着目し、1986年以来、

“細胞認識・機能制御性バイオマテリアル”の開発を進めてきましたが、それから30年を経た最近になってようやく、実用化の目途が立ってきました。今後、バイオマテリアルサイエンスは実用化という点で、非常に重要な転換期を迎えるのではないかと考えています。

一方で、陳さんが取り組まれている再生医療に関しては、業界全体として、医学と工学、とりわけ化学工学との融合があまり進んでいないように見受けられますが、実情はいかがなのでしょう。強固に融合していけば、第3期のバイオマテリアルサイエンスが大きく開花するのではないかと期待しているのですが。

陳：NIMSに関して言えば、再生医療用材料の開発に限りませんが、医工連携には大変積極的で、現在、20件以上のプロジェクトが進行しています。特に、筑波大学医学医療系との連携は密で、手術の様子を見学するツアーや、臨床の先生方による講演会を定期的に開催しています。それにより、交流を図ると同時に、お互いの理解を深める努力をしています。

医療の現場では一体何に困っているのか、医療従事者の現場の声を聞くことは極めて重

要です。ですから、基礎研究から臨床に持っていくというよりも、臨床の現場から、求められる材料を見つけ出し、開発していくというアプローチの方が合理的かつ高効率だと考えています。そのためにも、医工連携は不可欠であり、より一層の強化を図っていく必要があります。

長崎：医工連携も、実際は、医学と工学の者が話しをすると言葉が通じないところから始まるものです。工学系の若手研究者はまず医師の言葉を理解する努力を地道におこなって欲しいと思いますね。また、医師は肺なら肺、心臓なら心臓と自分の専門領域があるわけです。実は、幅広い領域を網羅しているという点では、麻酔医と組むのが効率的です。このように様々な角度から広くコラボの可能性を広げていくことが真の材料開発には必要かと思っています。

一人では無理でも「NIMSでならぬ」

陳：NIMSには、生体材料の研究開発に関して、無機、金属、高分子、生物のそれぞれの分野に強みをもつ研究者が在籍し、お互いに密に連携しながら研究開発を進めています。ここまで

広範囲の材料をカバーできている研究機関は世界でもまれです。

我々は、材料が細胞にどのような影響を与えるかをナノレベル、マイクロレベルなどさまざまなスケールで解明しようと試みていますが、例えば、金属と生体との相互作用を最適化するには、金属の表面を修飾する必要があり、そのためには、高分子材料に関する知識と技術が不可欠です。このような点からも、NIMSは最高の環境を整えていると自負しています。

赤池：NIMSは、世界的に見ても物質・材料に関する超一流の研究機関なわけですから、バイオマテリアル分野においても、将来をしっかりと見据えつつ、強固な組織体制と強い使命感の下、成果を上げていってほしいと切に願っています。

一方で、現在のバイオマテリアルの研究分野が抱える課題も多いですね。長崎さんのお考えはいかがですか。

長崎：私が強い危機感を抱いているのは、研究すべきテーマが山ほどあるにも関わらず、研究者が足りないということです。興味を抱く学生も多いのですが、バイオマテリアルの研究は、資金、動物、各種装置、そして、ある程度のスペースが必要です。そのため、若手にとってはハードルが高い分野なのです。

この点に関しても、NIMSの果たすべき役割は大きいと感じます。NIMSには、分析装置や電子顕微鏡など最新の設備が揃っていますし、十分なスペースもあります。また、あらゆる物質・材料の専門家が揃っていますので、いつでも助言や支援を受けることができます。1人では難しいテーマでも、「NIMSであれば、できるのではないかと」と若手に思わせるに足る環境が整っていると私は思っています。特にMANAは、WPIプログラムの一拠点なわけですから、NIMSには国内外を問わず、より多くの優秀な若手研究者を集めていただきたいと思っていますね。

赤池：特に、今後は、再生医療やDDSの実用化が加速していきますから、バイオマテリアルサイエンティストは確実に必要とされます。非常に将来性が高く、期待が持てる成長分野であるということですね。

長崎：それは、製薬企業が、高分子化学やバイオマテリアルの出身者の採用を増やし始めていることから明らかだと思います。加えて、フィルムメーカーや繊維メーカーもこの分野に進出し始めています。

実際、米国では、ほとんどの大学が、バイオエンジニアリング専攻を設置しています。それだけ将来、人材が必要とされる分野であるということです。ですから、日本政府も、この分野における人材育成の重要性を強く認識してほしいと思いますね。

陳：私自身は、バイオマテリアルサイエンスの研究者は、徐々にではありますが、増えてきているのではないかと感じています。人は誰でも、いつまでも若々しく、健康であり続けたいと願うものです。その夢を実現する上で欠かせないのが、バイオマテリアルです。大昔には不老不死の研究が行われていましたが、不老不死とはいかないまでも、バイオマテリアルには、そんな人類の永遠の夢を実現してくれるのではないかと思わせる魅力があります。ですから、ある程度、根気と忍耐が必要な研究分野ではありますが、是非、若手の研究者に参入していただきたいと思っていますね。

長崎：若手研究者の、バイオマテリアルサイエンスへの参入のハードルという点では、第1期、第2期、第3期と、各研究分野との融合が進む中で、学際領域が非常に広がったため、勉強し切れない、理解し切れないということも挙げられると思います。無機材料や金属材料を研究している若手研究者の中にも、バイオマテリアルを研究してみたいと思っている人も少なくありません。私は、そういった人たちに対して、赤池先生のような時代を切り拓いて来たお方がセミナーを開くなどして、教育を支援していけばよいのではないかと思います。いかがでしょうか。

赤池：やはり、第2期の揺らん期の頃のような、夢と希望に満ちあふれた活気ある環境を誰かが作るしかありませんね。私ももちろん協力しますが、NIMSには是非とも、バイオマテリアルサイエンス研究分野における松下村塾を立ち上げていただきたい。これが、私が今NIMSにお伝えしたい一番のメッセージです。

陳：NIMSのバイオマテリアルサイエンスの研究者としては、お二人の先輩方のアドバイスを真摯に受け止め、行動に移していきたいと思っています。本日はありがとうございました。

健康であり続けたいと願う人類の夢を バイオマテリアルで実現する

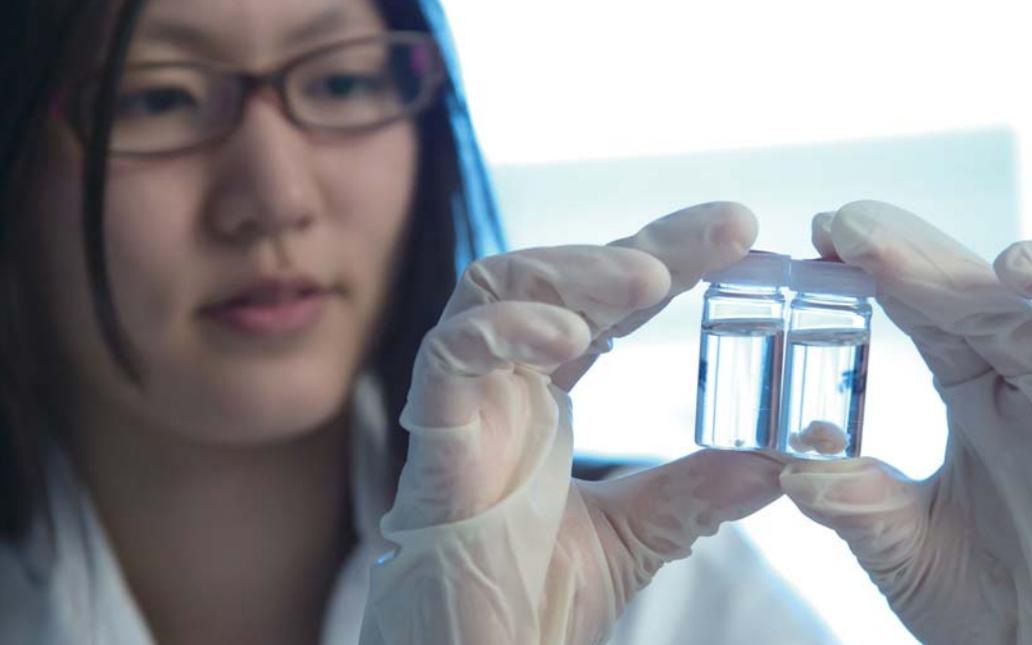
陳国平



がんと闘う ナノファイバー

Nano-fiber to fight against cancer

体内のがん細胞に直接貼ること
で、温熱療法と化学療法を同
時に実現する。それが、NIMS荏原充
宏が開発している材料、ナノファイバー
シートだ。圧倒的な治療効果のある
優れた材料であるこのシートの開発
成功について、荏原は「人に恵まれた」
と語る。医師である大阪大学医学部
附属病院未来医療センターの李千
萬特任准教授との連携もその一つだ。
実用化を目指す荏原の今を追った。



マウスのガンのサンプル。シートを貼った左側とシートを貼らなかった右側では、目に見えて大きな差が出た。シートを貼ったガンは、圧倒的にガンが死滅したことがわかる。サンプルを持っているのは荏原のチームに所属する、筑波大学大学院修士課程1年の新山瑛理さん。

1981年以来、日本人の死因の第1位を占めるがん。現在も年間30万人以上の日本人ががんで命を落としている。世界的に見ても、2030年までにがん患者数は今の75%以上増えると推計されている。荏原のチームの中にも、家族をがんで失った研究員がいる。決して遠い話ではない。

荏原が2013年、がん治療に高い効果を示す新たな材料として発表したのは、抗がん剤を使った“化学療法”と、熱を使った“温熱療法”の2つを同時に行うことができるというナノファイバーシートだ。熱に弱いがん細胞を加熱して弱める温熱療法は、化学療法などと併用することで抗がん剤の効果が向上することは既にわかっている。しかし実際には、同じ場所に同じタイミングで両方の治療法を制御しながら行うことは困難だと言われていた。そんな中、荏原が開発しているナノファイバーシートは、がん細胞に直接貼ることで、細胞を温めながら抗がん剤を放出させることができるため、がん細胞を効率的に死滅へ導くことができる。現在、荏原は、シートの実用化を目指して、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの李千鳥特任准教授と共同研究をおこない、多い時には月に一度のペースで動物実験を続けている。

“化学療法”と“温熱療法”を同時に操る

シートは、直径約500ナノメートルのナノファイバーでできた不織布だ。一見、何の変哲もないただの薄手の布のように見えるが、ナノファイバー1本1本の中には抗がん剤と磁性粒子が含まれている。

がん細胞を死滅させるしくみは次の通りだ。

まず、磁性粒子に外部から交流磁場を印加する。すると、IHヒーターと似た原理で、磁性粒子が発熱する。がん細胞は正常な細胞に比べて熱に弱い性質を持つことから、まず、熱によってがん細胞の活性が抑制される。同時に、熱によってナノファイバーが収縮し、中から抗がん剤がしみ出して、がん細胞を攻撃する。この2段攻撃により、単に温熱だけや抗がん剤だけの場合に比べて、かなりの相乗効果を発揮するという。

「がんを体内に保有しているマウスを使って、1回15分の治療を週1回、2カ月間続けたところ、治療しない群ではがんの大きさが10倍以上になったが、治療群では5分の1以下まで小さくなりました。想像以上の結果でした」と荏原。

動物実験を始める前、荏原は、シャーレに培養したがん細胞を使って実験し効果を確認していた。その時点で、それなりの手応えを感じてはいたものの、実際にマウスを使うまでは、これほど高い効果を示すとは予想していなかった。

これだけの効果のある材料だが、作り方は難しくはない。まず、温度によって分子構造が大きく変化する高分子（ポリマー）と、ポリマー同士をつなぎ合わせる架橋剤、抗がん剤、そして磁性粒子の4種類を有機溶媒に溶かす。この溶液に高電圧を与えながらノズルから噴射していくと、ナノファイバーとなって出てくるというしくみだ。それを単に積層させていくだけで、シートが完成する。ただし、その機能はナノメートル単位で精密に制御されている。

抗がん剤と磁性粒子はポリマーが架橋する際に、ナノファイバーの内部に閉じ込められる。抗がん剤は小さいため、隙間から出ることがで

きるが、磁性粒子は大きいので、出ることができない。

ナノファイバーが収縮する温度は約43℃。これは、がん細胞は弱まり始めるものの、正常な細胞にとっては影響がないという絶妙な温度だ。しかし、45℃を超えてしまうと、正常な細胞もダメージを受ける。「特定の温度で応答するポリマーを選ぶことも、生体材料を開発する上では極めて重要です。生体の場合、たった1℃の違いが大きく影響するのです」と荏原は語る。

ナノアーキテクトニクスに基づいた性能

実は、生体にとって都合が良い温度で応答することから、このポリマーはすでに再生医療などさまざまな用途への応用が進められている。それに対する荏原の強みは、非常に精密に分子設計を行い、その設計図に忠実にポリマーを合成していることにある。

「これは、私が所属する国際ナノアーキテクトニクス研究拠点(MANA)の基本思想そのものです。ナノアーキテクトニクスとは、その名の通り、ナノレベルで分子をデザイン、構築、制御しようという思想です。この考え方を身につけたことが、私がNIMSで学んだ最大の成果です」と荏原は語る。

例えば、建物を建築する場合、骨組みの構造や柱の本数、太さや長さを厳密に算出し設計する。同様に分子も、ナノサイズレベルで骨組みや柱を設計し、合成することで初めて、本当に得たい性能を実現することができる。ただし、ナノの世界は一筋縄ではいかない。

「私が開発したナノファイバーは、その1本1



荇原充宏

生体機能材料ユニット 複合化生体材料グループ
MANA研究者



李 千萬

大阪大学医学部附属 病院未来医療センター
特任准教授

本が、ジャングルジムのような構造からなり、そのジャングルジムの枠の中に抗がん剤と磁性粒子が入っているというイメージです。ここで、温度が43°Cになったときに、最適な量の抗がん剤がしみ出るようにするには、ジャングルジムの柱を何本にすればよいか、隙間や柱の高さはどれくらいにすればよいかなどを細かく算出して、分子構造を設計しています」と荇原は説明する。

さらに、合成後も物性評価を頻繁に行い、想定通りの構造になっているかどうかを厳しくチェックする。仮に想定通りの構造になっていなければ、再度、構造を検討し合成、解析を行う。この工程を繰り返すことで、荇原は自分が求める性能に徐々に近づけていった。

医学と工学が同じ目線で

「李先生は、私たちと同じ目線に立ってくれています」荇原は李医師との出会いに幸運を感じていた。「工学の者がその世界の中だけで進めていると、どうしても性能向上ばかりを追ってしまいます」と荇原は医工連携の重要性を語る。マウスを使った実験は、李医師の協力がなければ順調に進まないのはもちろん、李医師は、材料の使い勝手の良さなど臨床の現場に基づいた外科医ならではのアドバイスを忌憚なく荇原に伝える。この二人のタッグによって、研究開発が大幅に進み、実用化の可能性が見えてきたのだ。

荇原と李医師との出会いは、約8年前にさかのぼる。学生時代から「スマートポリマー」と呼ばれる、優れた機能を持つ高分子材料を研究開発し、医療分野への応用を模索してきた

荇原は、2007年、李医師が所属する未来医療センターに就職し、臨床研究を肌で感じていた。こうした経験を得て、スマートポリマーの研究開発に本腰を入れたいと考えた荇原は、材料研究で世界トップクラスの研究所であるNIMSへの移籍を決意した。2009年のことだった。そこで最初に着手したのが、このナノファイバーシートの開発だった。そして、1日も早い実用化を目指し、李医師に共同開発を依頼したのである。

李医師は普段は外科医としてがん細胞の摘出手術を数多く手掛けている。がん細胞はいくら摘出しても、再発したり転移したりするケースが少なくない。再発や転移を抑えるには、手術に加え、何らかの補助療法が不可欠だ。李医師は、荇原が開発したナノファイバーシートに、補助療法という観点から高い将来性を感じ、共同開発を快諾した。

李医師はこう振り返る。「まず、化学療法と温熱療法を同時に行えるという点に、強い関心を抱きました。しかも発熱を外部から自由にオン・オフできるという点に、実用性の高さを感じました。発熱のコントロールによって、抗がん剤の投与のタイミングや量も制御できるからです」。

「今後も、李医師との強い連携の下、5年後を目標に臨床試験を開始し、早期実用化を果たしたい」荇原は意気込みをこう語る。

早期実用化が難しい業界にあって、それに挑む荇原の意欲はどこから来るのか。「人の命を救う医療に格差があってはならない。世界の医療過疎地域で、ナノファイバーメッシュを貼るだけの治療を実現することで、医療格差をなくし、一人でも多くの命を救いたい」。発展途上国や被災地など、高額な薬や大掛かりな

医療機器が無い地域でも、「材料」一つで何か解決に繋がれば、という思いが荇原の根底にはある。

荇原一人の挑戦ではない。李医師、学生たち、NIMSのチーム、みなが一丸となり、その先の目指す場所へと駆けていく。



荇原が開発したナノファイバーシート。一見、なにげない不織紙だが、抗がん剤と磁性粒子を含む。

海の中のあるものが、 私たちの肺を救う。

田口哲志

生体機能材料ユニット
MANA研究者

佐藤幸夫

筑波大学医学医療系
呼吸器外科教授

肺や血管など伸縮する臓器に開いた穴を接合する材料として、高い接着力、伸縮性および生体吸収性を併せ持つ医療用接着剤を開発したのが、NIMSの田口哲志だ。

脱「フィブリン接着剤」

近年、中高年の男性を中心に、肺気腫患者が増えている。主な原因は加齢と過度の喫煙だ。PM2.5（微小粒子状物体）などによる大気汚染の影響も懸念されている。

肺気腫になると肺がもろくなり、場合によっては肺に穴が開いて空気が漏れ出してしまう。しかし、縫合手術で穴をふさぐと、さらに縫い目の穴から空気が漏れ出す心配がある。

そこで、現在行われているのが、穴を接着剤で閉鎖する方法だ。既存の接着剤としては、血液の凝固反応を利用した「フィブリン接着剤」が一般的だ。フィブリノーゲンという血しょう中の糖タンパク質と、トロンビンと呼ばれる血液凝固因子を組み合わせることで、フィブリンを生成して凝固させ、接着する。血液製剤であるため、生体親和性が高く、毒性が低いという長所がある。その一方で、この接着剤はいくつかの課題も抱えている。まず、接着力が低く、伸

縮性がないため、手術をしてもすぐにはがれてしまう。また、高額である上、C型肝炎や未解明の病原因子混入の危険性ははらんでいる。そのため、長年にわたり、フィブリン接着剤に代わる新たな接着剤の開発が切望されていた。このニーズに応えるべく、2011年、新たな接着剤の開発に成功したのが、NIMSの田口哲志だ。

田口が約10年の歳月をかけて開発したこの接着剤。冷水魚由来のゼラチンと、ポリマーの一種であるポリエチレングリコールを材料としている。いずれも身体に無毒で、生体親和性が高いのはもちろん、できあがった接着剤は、フィブリン接着剤に比べて12倍近い耐圧強度を持つ。接着力と伸縮性も極めて高い。田口は次のように語る「接着力と伸縮性も極めて高いため、あらゆる臓器の接着剤として利用できる可能性があります。特に、呼吸によって大きく伸縮する肺には最適です」。また、生体内分解性があり、手術後は酵素によって徐々に分解されていくのも特徴だ。

「ゼラチン疎水化」というひらめき

この接着剤が、高い接着力と伸縮性を持つ最大の理由は、ゼラチンの“疎水化”にある。そのメカニズムは次の通りだ。

まず溶液中で、ゼラチンが持つアミノ基やカルボキシル基など親水性の官能基の一部を、水に溶けにくい脂溶性分子、すなわち疎水基に置き換える。次に、ポリエチレングリコールを主成分とする架橋剤を加えながら、手術の際、接着したい臓器の表面に噴霧すれば、ゼラチン同士がポリエチレングリコールによって架橋されて、臓器の表面で固まる。その際

に、一部の疎水基が生体組織内に浸透し、船のアンカーのような役割を果たす。その結果、まずは接着力が高まる。

一方、残った疎水基は、自己組織的にお互いに集まり合い、結合する。しかし、結合と



田口哲志

言っても、分子間相互作用という弱い力によって集合しているだけだ。そのため、臓器が伸縮した際に、この集まった疎水基同士がくっついたり離れたりして、臓器の動きに追従する。その結果、高い伸縮性を示すのである(図1)。

とはいえ、疎水基の数は多ければ多いほどよいというものではない。多過ぎると、疎水基同士で集まり過ぎて、アンカーとしての役割を果たす疎水基が自己集合してしまうため、接着力が弱まる。





「疎水基の最適な割合を見つけることも、研究課題の1つでした」と田口は語る。現在は、約10%の割合で疎水化することで、接着力と伸縮性の絶妙なバランスを保っているとのことだ。✓

ブタより魚!ゼラチンの固まる温度が 実用化へのカギに。

加えて、この接着剤において、忘れてはならないもう1つの特徴に、冷水魚のゼラチンを採用したことがある。

実は田口は最初、ブタのゼラチンを使って材料開発を進めていた。しかし、ブタのゼラチンは、固体から液体に変わる“相転移温度”が36.5℃と高く、常温ではゼリー状の固体だ。そのため、手術の際には予め温めて、液体にしておく必要がある。これでは、時間との戦いでもある手術において、課題が残る。それに対し、田口は、常温で液体のゼラチンがないか、ゼラチンを取り扱っている企業に相談した。その結果、たどり着いたのが、冷水魚だったのだ。

ある冷水魚のゼラチンの相転移温度は約13.8℃と低く、常温では液体だ。そのため、予め温めておく必要がなく、手術中、即座にゼラチンと架橋剤を混ぜ合わせて噴霧することができる。しかも、哺乳類のものよりも安価であるため、実用化という点では、一石二鳥の材料だ。

現在、田口はこの医療用接着剤の1日も早い実用化を目指し、2013年より、筑波大学医学医療系で、呼吸器外科を担当する佐藤医師との医工連携をスタートさせた。

共同開発の依頼を受けた佐藤医師は、ブタ摘出肺に形成した胸膜欠損部を閉鎖するためにこの接着剤を使い、接着力と伸縮性の高さに驚いたという。

佐藤医師はこう語る。「この接着剤は、伸縮が激しい肺はもちろんのこと、心臓血管外科や消化器外科などあらゆる臓器に有用だと感じました」。もちろん、実用化に向けては、さらなる改良が必要だ。それは医学と工学の連携でしか乗り越えられない。田口は、医工連携の重要性について、こう語る。「我々生体材料の研究者の多くは、医療従事者が思いもつかないよう

な素晴らしい新材料を開発することで、医療に貢献したいと考えています。その一方で、医療従事者が何に困っているのかをきちんと知っていなければ、いくら新材料に、最先端の科学技術を搭載したとしても、無用の長物になりかねません。そういった齟齬を起こさないためには、医療現場の生の声を聞き、本当に役立つ材料を開発することが不可欠です。

佐藤医師もこう語る。「まったく同感です。私も日々医療に携わる中で、『ここがこう改善されたいのに』と思うことが多々あります。その点で、同じ筑波エリアに、NIMSという世界屈指の物質・材料の研究機関があるわけですから、連携をおこなうには最適な環境といえます。

また、医療機器に関しては、欧米メーカー製が大半を占める中、少なくとも生体材料に関しては、日本の高い技術力を生かして素晴らしい製品を開発していただき、世界に打って出してほしいと願っています。

田口と佐藤医師は、5年後の臨床試験の実施を目標にしている。田口は、今後も、医療の現場が求めるものをつきつめ、それに応える材料を開発していく。



佐藤幸夫

田口がゼラチンの疎水化を思いついたのは、以前から疎水化した高分子が細胞の表面に付着しやすいことを経験上知っていたからだ。そこで、ゼラチンを疎水化すれば、接着力が高まるのではないかとひらめいたのである。

「この発想が、接着剤の開発に成功した最大の要因です。しかし、実は伸縮性が高まるということまでは、当時は想定していませんでしたので、うれしい誤算でした」と田口は振り返る。

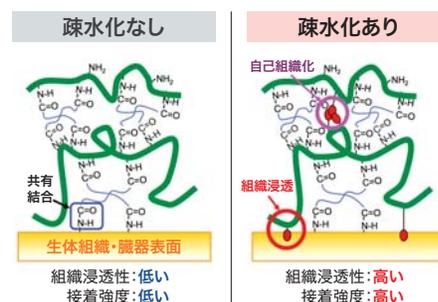


図1 疎水基の有無による接着性の違い



川上 亘作

生体機能材料ユニット
複合化生体材料グループ
MANA研究者

生体に優しいDDS基盤材料を開発

薬物治療への材料研究からのアプローチ

必要最小限の薬を、必要な場所に必要なタイミングで運ぶドラッグデリバリーシステム(DDS)は、次世代医療で期待される技術の一つだ。患者の薬物治療に対する負担を軽減するため、DDSにおいて薬物の運び手となる材料の開発を進めているのが、NIMSの川上亘作だ。

薬物治療の中には、抗がん剤治療のように強い副作用を伴うものや、糖尿病患者が自分で行うインスリン注射のように、患者に大きな負担を強いるものが少なくない。川上は、このような課題を材料開発によって解決しようと研究を進めている。特に力を入れているのが、ドラッグデリバリーシステム(DDS)の“運び手(担体)”となる材料の開発だ。

その一例が、2015年3月にプレス発表した、生体成分だけで作製した薬物担体だ。この担体、5～20マイクロメートルと非常に小さな粒子でできている。その内部には“メソポーラス”と呼ばれる2～50ナノメートルの微細な孔(メソ孔)を無数に有する。この担体に薬物を保持することで、効率よく薬を運ぶことができる。これまでも、シリカやカーボンなどを用いてメソポーラス粒子が作られてきたが、固い材料のため生体内における安全性が懸念されていた。それに対し、川上が開発したメソポーラス粒子は、生体成分のリン脂質のみで構成されているため、極めて安全性が高い。またリン脂質はすでに医薬品添加剤としての使用実績もあるため、実用化に際して許認可のハードルも低い。

さらに、密度が低く、液体に溶かさず粉体のまま使用できるため、例えば肺を通して薬物を投与する粉末吸入剤としての利用が可能だ。これまで、生体にやさしい担体として、同じリン脂質で構成されるリポソームが実用化されているが、液体として使用しなければならないため、その特長を活かせるのは注射剤のみであった。

「近年、市場が拡大しているバイオ医薬品も、分子が大きく口からの投与ではほとんど吸収されないため、ほとんど注射剤としてのみ使用されています。これらの薬剤は、表面積が広く毛細血管が密に存在し吸収がよい、肺からの投与が期待されています。今回開発したメソポーラス粒子は、安全性も高く粉末吸入剤として利用することができます。そのため、バイオ医薬品の担体として使用できれば、肺を投与経路として利用することによって、患者の負担を軽減できると期待されます」と川上は語る。例えば、経口投与ができないインスリンも経肺投与にすることで患者の負担が減るなど、一般的に経肺投与への期待は広がっている。川上のこのアプローチの背景にあるのが、製薬会社での経験だ。「私は製薬会社で、約13年間、医薬品の製品化に携わってきました。その中で、患者さんが日々負担に感じている薬物治療を、少しでも楽にしたいと思うようになりました。」そして、そのためには、新材料の開発が不可欠であると考え、NIMSに移籍してきた。

さらに川上は「私たちのメソポーラス粒子は作り方も簡単なので、工業化が容易なことも重要です」とつけ加えた。これも企業で製品化に長く携わり、実用化を重視する川上ならではの視点だ。今回のメソポーラス粒子は、有機溶媒にリン脂質を溶かし、凍結乾燥するだけで作ることができる。さらに、薬剤は凍結乾燥する際に添加するだけで粒子に取り込ませることができ、有機溶媒に水を添加するかしないかで、親水性と疎水性の両方の薬物に利用可能となるなど、さまざまな物性の薬物の担体として機能する。

本材料へのDDS担体としての期待が高まる中、川上は現在、製薬企業との連携を図ることで、早期実用化を目指している。「今後も、製薬会社での経験を生かしながら、NIMSでしかできない材料開発を通して、患者さんの薬物治療に関する負担の低減に尽力していきます」。

マグネシウムの溶解を制御する

骨折の治癒と共に体内に吸収されるプレートの実現へ



骨折した箇所を固定するプレートには、現在、チタン合金が使われている。しかし、治癒後に再手術を要し、患者にとって大きな負担となっている。そこで、取り出す必要のない「生体吸収性金属材料」の研究に取り組んでいるのが、NIMSの廣本祥子だ。

骨折をすると、治癒するまでの間、「ボーンプレート」と呼ばれる医療用材料を使って骨を固定しておく場合がある。現在、ボーンプレートには、耐食性に優れ、強度の高いチタン合金が多く使われている。

一方で、体内で溶けてなくなるボーンプレートの実用化を待つ人は多い。例えば、顔面骨折にチタン製プレートが使われた場合、治癒後に取り出す際に再手術を要するため顔を2度手術しなければならず、傷跡とともに心理的苦痛に繋がる。体内で溶けるポリ乳酸製のボーンプレートも存在するが、強度が低く実用範囲が狭いという問題がある。

そこで、ある程度高い強度を持ちながら、生体内で徐々に溶解していき、治癒後も取り出す必要がない「生体吸収性金属材料」の実用化を目指して研究をしているのが、NIMSの廣本祥子だ。廣本が2008年に開発に成功したのは、マグネシウム合金の表面に、骨の主成分である“水酸アパタイト”を被覆した金属材料だ。

「マグネシウムは体内で4番目に量の多い必須元素です。マグネシウム合金は、チタン合金ほど高強度ではありませんが、軽量で、弾性率が骨に近く、骨に適度に荷重を分配するという特徴を持つため、上肢や顎など比較的多くの部位に使用可能で極めて有用です」と廣本は語る。

生体吸収性のボーンプレートとして有望視されてきたマグネシウム合金だが、既存のものは、体内に埋め込むと水と反応して水素ガスと水酸化物イオンを発生し、すぐに溶解してしまうため、実用化には至っていない。そこで、多くの研究者が取り組んできたのが、マグネシウム合金の表面を溶解しにくい材料で被覆することだ。中でも水酸アパタイトで被覆するこ

とができれば、骨との親和性が高く、徐々に骨に吸収されていくので都合が良い。ちょうど骨折が完治した頃にボーンプレートもなくなっているという理想的な治療が実現できる。さらに、被覆を水溶液中で行えたとしたら、基材の形状を選ばず低コストとなる利点もある。

「しかし、水溶液中でマグネシウム合金を水酸アパタイトで被覆するのは、不可能と考えられてきました」と廣本。なぜなら、マグネシウム合金を表面処理溶液に浸けると、マグネシウムイオンが溶け出して、水酸アパタイトの前駆体であるリン酸カルシウムと反応してしまい、リン酸カルシウムは水酸アパタイトになることができなくなるからだ。

それに対し、廣本は、「溶液中にカルシウムイオンが豊富にあれば、マグネシウムイオンが水酸アパタイトの生成を阻害することはないのでは」と考えた。

そして、試行錯誤の末、カルシウム-エチレンジアミン四酢酸という金属錯体とリン酸塩溶液を使い、そこに、マグネシウム合金を浸してみた。その結果、表面に、水酸アパタイトの層を被覆させることに成功したのだ。

廣本は、この被覆したマグネシウム合金と、被覆していないマグネシウム合金の2種類をマウスの皮下に埋め込み、16週間の状況も確認した。その結果、被覆していない方は、すぐにマグネシウムが溶解してしまい、体内で水素ガスが発生して皮膚が盛り上がりつつあった上、周囲組織も炎症を起こしていたのに対し、被覆した方は、水素ガスの発生も炎症も起こしていないことを実証した。

「水溶液中で不可能だといわれたマグネシウム合金の表面を水酸アパタイトで被覆するという目標は、達成できました。初期の強度の確保はできましたが、実用化を目指すためには、骨が接合したタイミングでの溶解を実現する必要があります。今後、NIMSの他部門との協力や、外部との連携にも取り組んで、マグネシウム合金のボーンプレートとしての実用化を実現したいですね」。



廣本祥子
生体機能材料ユニット
複合化生体材料グループ
MANA研究者

金属元素の価数の違いで細胞増殖を制御する

細胞

細胞組織や臓器を人工的に構築することを目指す生体組織工学。その中でも細胞の成長や増殖を促す「足場材料」の開発・改良は、重要な要素の一つである。この足場材料の素材となる生分解性ポリマーに、酸化セリウムのナノ粒子を分散させると、その材料に接着した細胞は増殖を促進させる可能性が報告されていた。しかし、そのメカニズムは不明であった。MANA研究者の長沼 環は、この細胞増殖に関わるメカニズムの解明や新たな因子の発見に挑んでいる。

酸化セリウムはセラミックスの一種で、主に、燃料電池や酸素貯蔵材料、排ガス触媒として、研究が進められてきた。近年では、さらに、生体医療分野における治療応用への研究も始まっている。その理由は、酸化セリウムが金属酸化物の中でも低毒性で、ガンや糖尿病に関わる活性酸素を分解する疑似酵素として働くためである。

それに対し、MANA研究者の長沼 環らは、酸化セリウムのナノ粒子を生体組織工学における「足場材料」の“表面修飾”に用いることを提案している。表面修飾とは、材料の表面に官能基や分子などを付与し、表面を改質するための方法である。足場材料の表面は細胞と接触するため、その修飾は細胞の成長や増殖に対して重要な意味をもつ。

これまでに、酸化セリウムのナノ粒子を足場材料の素材となる生分解性ポリマーに分散させると、その材料に接着した細胞は増殖を促進させる可能性が報告されていた。しかし、酸化セリウム自体が細胞増殖に関わっているのか、あるいは、ナノ粒子を分散させたことで変化した材料の表面の形状や特

性によるものなのか、細胞増殖の因子は分かっていた。なかった。

そこで、長沼は、セリウム(Ce)の価数に着目した。そして、Ceの価数が細胞増殖に影響を与えているか否かを明らかにするため、次のような新たな表面修飾を行った。

まず、接着細胞と酸化セリウムの相互作用を調べるため、生分解性ポリマーの表面を酸化セリウムナノ粒子の層で覆った。次に、Ceの3価と4価それぞれの高濃度領域を、隣り合わせに形成した(図1)。

「ここでは、安定で高濃度のCeの3価を形成できたことが、大きな鍵となりました」と長沼は語る。通常、酸化セリウムはCeの3価と4価の混合価数をもつが、約20:80の比率(%)で4価の方が多い。Ceの3価は大気中で容易に酸化され、4価に戻ってしまうからだ。

そこで、長沼は、粒子層を数十ナノメートルまで薄くし、さらに、アルゴンイオン照射でナノ粒子内に酸素欠陥を生成した。その結果、安定で高濃度のCeの3価を酸化セリウムナノ粒子内に形成することに成功した。この材料を用いることで初めて、Ceの価数の影響を調べられるようになったのである。

そして、この材料の上で細胞を培養すると、4価の領域に接着した細胞は、急速に増殖したのに対して、3価の領域に接着した細胞は、逆に、増殖が抑制されるという驚きの結果が得られた(図2)。

「これにより、酸化セリウムのCe価数の違いによって、細胞の増殖を促進または抑制できることが明らかになりました。このことは、金属元素の価数の違いが、細胞増殖に関わる新たな細胞外因子になり得ることを示唆しています」と語る。

この現象は、生体内に存在する他の金属元素の価数によっても起こり得ることが想像できる。つまり、金属元素の価数の違いを利用することで、細胞の外側から増殖を制御できる可能性があるというわけだ。

「今後はCeの価数の違いが細胞増殖にどのように関わっているのか、より詳細なメカニズムの解明に向けて尽力していきます。このメカニズムが解明されれば、正常細胞の増殖促進だけでなく、癌細胞に対する増殖抑制に関わる新たな知見が得られるかも知れません」と長沼は語る。

今回の研究成果を基に、今後、医工連携の下、画期的な生体材料が生み出されることに期待したい。

長沼 環

生体機能材料ユニット
複合化生体材料グループ
MANA研究者

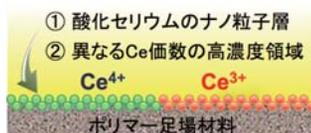


図1 生分解性ポリマー表面に酸化セリウムナノ粒子層と高濃度Ce³⁺/Ce⁴⁺領域を形成(断面図)。

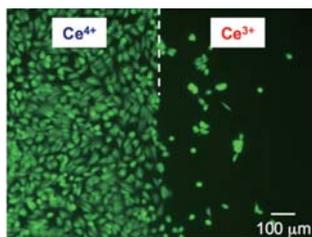


図2 Ce³⁺/Ce⁴⁺領域上の骨芽様細胞(生細胞を染色、材料表面を上から観察した写真)。細胞増殖挙動が明らかに異なる。(Biomaterials 2014, 35, 4441-4453.)

生きものものづくりに学ぶ

文:えとりあきお

題字・イラスト:ヨシタケシンスケ

豊かな生活をして行くために、私たちはたくさんのものをつくっています。自動車、電気製品、時計やカメラ、医療や家などなど。こうした品物をもっともすぐれた機能や性質をもっているのは、何といてもそれがつくられたときでしょう。つまり、新品のときに品物は一番いい状態で、使い出して時間がたつにつれて、劣化してしだいに性能が落ちていくのです。

ところが、生きものの場合には事情がちよっと違います。もちろん、どんな生き物でも時がたてば老化していつか死んでしまうという運命にあることに間違いはありません。違うのは、生命が誕生したときが、その生き物にとって最上の状態であるかということ、そうではないということです。高等な生きものは、生まれたばかりのときはまだひ弱で、ほとんど何もできません。生きものが最高の状態になるのは、栄養を吸収して成長し、一人前の大人になったときです。

人工的につくられたものと、自然がつくり出した生きものとのこうした違いは、どこから生まれるのでしょうか。

その一つの主な理由は、両者をつくる「材料」にあるということです。

私たちがものをつくる場合、自然の中にある土や石それに木などを材料に使います。文明が発達すると、鉄や銅のような金属を精錬して使うようになり、さらにプラスチックなどの人工的な材料も利用するようになりました。

こうした材料は用途に合わせて大きさや形をととのえることが必要なので、大きなかたまりや板、管などをつくって、それを適当なサイズに切って使うというやり方

このタネを土に埋めて
水と肥料をやるよ。
3ヶ月で自動車に
「成長」します!



をしました。私たちの使う製品は、一定の形や重さをもっていたり、できるだけ長い時間使えるものが望ましいので、材料にもある程度のかたさや持久力が必要です。材料そのものが変化しないということがものづくりの条件だったわけです。

一方、人間のよう生き物の方はどんなにつくられ方になっているのでしょうか。生き物をつくる単位は細胞です。たった1個の細胞(人間でいえば卵子)が受精することによって2つ、4つと分裂をはじめ、やがて一人前のからだになります。細胞の主な成分はたんぱく質で、このタンパク質をつくるために遺伝子が活躍します。デオキシリボ核酸(DNA)とその上についているA.G.C.Tが遺伝子の本体で、いわばどんなタンパク質をいつ作ればよいかを指示する命令書です。

ふつうの大人ではおよそ60兆個の細胞で成り立っているといわれますが、この細胞、じじゅう古いものが死に、新しいものに置き換わっています。

このように、遺伝子というプログラムによって体のあらゆる部品が極めて精緻につくられる。生き物の基本単位である細胞は、寿命のとても短いもので、体のい

ろいろな部分をつくっている細胞は、つぎつぎに新しいもの変わっていく、というのが生きものにとっての材料の使い方になります。

人間のような高等な生物は、全体のしくみがあまりに複雑でとても無理なのですが、原始的な海面動物は、ばらばらにして溶液のなかに放り込むと、自分の体をもとどおりに組み立てる方法をみいだし、ふたたび海面動物の姿にもどることができます。

ふつうの人工的なものづくりを、適切な大きさや形をつくるという点でトップ・ダウン方式と名づけたとすれば、生きものはプログラムにしたがって小さな粒(タンパク質)を複合させて大きなものをつくっていくので、ボトム・アップ方式ともいことができます。

実は、ナノテクノロジーは、生きものがおこなっているボトム・アップ方式のものづくりを可能にする方法なのです。やがて、この方式を完成させて、医療に大いに貢献できるような技術が実現するかも知れません。

えとりあきお：1934年生まれ。科学ジャーナリスト。東京大学教養学部卒業後、日本教育テレビ(現テレビ朝日)、テレビ東京でプロデューサー・ディレクターとして主に科学番組の制作に携わったのち、『日経サイエンス』編集長に。日経サイエンス取締役、三田出版株式会社専務取締役、東京大学先端科学技術研究センター客員教授、日本科学技術振興財団理事等を歴任。

NIMS Conference

2015 Materials Innovation Driven by Advanced Characterization



July 14

NIMS Award Ceremony & Lecture

To be announced

Plenary Lectures

Prof. Ernst Bauer, Arizona State University, USA
Prof. Yoshiaki Kiyonagi, Nagoya University, Japan
Prof. Shik Shin, The University of Tokyo, Japan
Prof. Michelle Simmons, University of New South Wales, Australia

July 15, 16

Technical Sessions

TS-1: 3D/In-Situ Electron Microscopy
TS-2: High Resolution Electron Microscopy
TS-3: Advanced Probe Microscopy
TS-4: Microscopic Imaging of Spin and Magnetism
TS-5: Advanced Synchrotron Radiation Analysis
TS-6: Advanced Neutron Beam Analysis
TS-7: Advanced Solid-state NMR
TS-8: Materials Informatics by Advanced Characterization
TS-9: GREEN Innovation by Operando Characterization

Poster Session

Contributed Papers

2015 7/14-16 [Tue]-[Thu]

Tsukuba International Congress Center
EPOCHAL TSUKUBA

演題募集締切り日: 2015年5月22日

参加登録費: 無料

オンライン参加登録締切り日: 2015年6月26日

Abstract Submission Deadline: May 22nd, 2015

Registration free: Free

Online Registration Deadline: June 26th, 2015

<http://www.nims.go.jp/nimsconf/2015>



NIMS NOW vol.15 No.3 通巻152号 平成27年5月発行

国立研究開発法人 物質・材料研究機構



古紙配合率100%再生紙を
使用しています



植物油インキを
使用し印刷しています