

疾病の低侵襲制圧を目指すナノ診断-治療法(ナノメディシン)の開発を目指して

国立循環器病センター研究所 盛英三部長

- 1) 循環器学は、従来は主に micrometer(μm)オーダー程度の分解能で分る基礎医学的イメージングの下に展開してきた。いわば、マイクロ循環器イメージング、又はサブマイクロ循環器学であったとみなすことかてきる。
- 2) 今日では、分子イメージングが可能となり、さらには monometer 以下のサブナノメートル精度で、正化学現象が捕捉可能となっている。
- 3) これらのナノイメージングを元にすれば、ゲノム創薬を超え、分子創薬、タンパク創薬が可能となる。
- 4) これは、サブナノレベルによる分子構造の決定、ナノ振動子DDS、細胞内分子動物などの可視化に係わる。
- 5) 例えば、分子活性の可視化にも成功した。肥大型心筋症に対するトロポニン下の遺伝子異常の解明などにも関与するものとなる。

(技術シーズ側)

大型放射光施設 SPring-8 を用いた高分解能X線イメージング

放射光研究所 八木直人主席研究員

ナノイメージングを支える、最も高分解能技術として、X線イメージング法及び放射光施設(SPring-8)について説明された。

SPring-8 は、文科省の管轄にあり、世界で最も微細な分解能を擁するX線装置で、様々な解析・分析に供されている。その用途は、走査型X線顕微鏡、単純投影法、三次元CT、結像型X線顕微鏡、位相差X線イメージングなどに供される。また、分子の動きを動的に示すことも可能で、今日、X線によるナノレベルのイメージングは、世界を凌駕する施設となっている。前処理には、時間や経費を要する場合もあるが、ナノメディシンの発展には、不可欠な技術シーズになっている。すでに数多くの生物学的、生化学的、分子動態学的イメージングを提供している。

3D-TEM システムと最新応用

(株)日立サイエンスシステムズ 中澤英子主任技師

ナノメディシンのなかでも、サブマイクロレベルまで(ナノレベルまで)可視化可能な三次元投下型電子顕微鏡技術について紹介された。

今日では、SEM像、TEM像、の三次元化が可能であり、なかでも3D-TEMシステムは、ナノレベルの高精度の立体像を提供し、ナノメディシンにおける不可欠な形態学的情報提供シーズとなっている。3D-TEMによる生態の超微細形態像は、ナノレベルで

の形態学的解明を医学系研究者や工学系研究者、さらには薬学系研究者の共通言語として活用されるものと期待されるところ極めて大である。

マルチフォト・イメージングによる細胞・組織の生理機能解析

慶應義塾大学 南谷晴之教授

光イメージングによる細胞・組織の生理機能解析について実用性の高いサブマイクロレベルのナノメディシン研究状況について紹介された。

マルチフォト・イメージングによる血液中の赤血球、白血球結晶中の分子などのイメージングの例を事例をあげて説明し、波長の異なる多数の光源が血液凝固、内皮細胞変化、好中球の接着性、活性酸素、細胞内カルシウムイオン変化、炎症性変化等々について有効であることを示した。波長サイズとしては、サブマイクロオーダーであるが、それによって得られるイメージングは、循環生理学的な意味で、極めて重要なイメージ情報を提供し得ることを示した。

ナノイメージングのまとめ

今回のナノイメージングフォーラムにおいては、ナノイメージング技術が既に活用可能なレベルに達しており、同時にニーズとしての臨床側の要望も健在化していることが明らかとなった。ナノイメージングは、ナノメディシンにおける不可欠な要素技術と考えられ、今後益々ナノイメージング技術と臨床ニーズを結合させることが21世紀のナノメディシンの実現に大きく寄与することと考えられる。加えて、ナノイメージングに関するシーズニーズに関する情報を「ナノメディシンデータベース」に搭載し、多くの関係者がこのデータベースを元に、シリコニックフォーラムを展開することかナノメディシンの実用化に大きく貢献することか再確認された。

7.3 nano tech 2004 (国際ナノテクノロジー総合展・技術会議) へのブース出展

ナノメディシンデータベースの認知度向上を図る目的から nano tech 2004 (国際ナノテクノロジー総合展・技術会議) へのブース出展を行った。国内のナノテク関係者(大学、企業、政府機関など)の他、海外(イギリス、カナダ、オランダ、韓国、フランス、デンマーク、ドイツ、ブラジル)のナノテク関係者と情報交換・交流などを行うことができ、非常に有意義なものとなった。

また、nano tech 2004 開催中(2004/3/17~19)に、nano week 併催イベント(nano week coference)として、同施設(東京ビッグサイト)内でナノメディシンフォーラム NMF2003

(Ⅲ) を開催することが出来たため、ナノメディシンフォーラムは医療関係者以外を含めた分野横断的参加者により実施することが出来た。

期 間 平成 16 年 3 月 17 日 (水) ~ 19 日 (金)

会 場 東京国際展示場 東京ビッグサイト 東 4・5 ホール

展示物 データベースデモ用パソコン 2 台

60 インチプラズマディスプレイ 1 台 (電子顕微鏡写真と海外企業情報)

パネル 6 枚 (資料 6 のとおり)

来訪者 延べ約 350 名 企業、大学、海外政府機関など



【ブースの風景】

nano tech 2004 国際ナノテクノロジー総合展 技術会議は nano tech 実行委員会により行われるビジネスの領域に近いイベント 総合展示会で今回が 3 回目。3 日間合計来場者数 32 475 名 <http://www.ics-inc.co.jp/nanotech/>

nano tech 2004 への出展により得られた海外情報のうち 2 事例を報告する。

1) biomaterials org uk

Biomaterials & Tissue Engineering CIC (Center of Industrial Collaboration), バイオマテリアル ティッシュエンジニアリング産学連携センター(英国)の Commercial Manager の Dr John Egan から紹介された「biomaterials org uk」という Web サイト

(<http://www.biomaterials.org.uk/>) の概要を記載する。ニーズデータベースのコンセプトと類似するものが存在する。

①概要

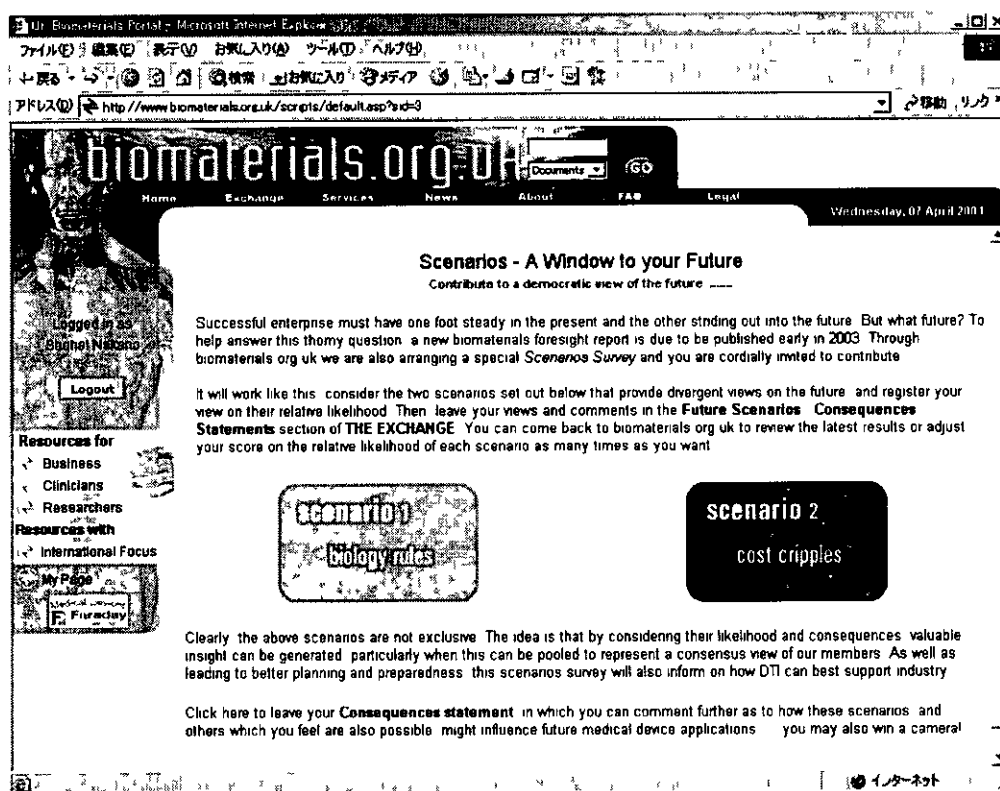
「biomaterials.org.uk」は、英国の生体材料に関する産業の育成と競争力の促進のために作られたデータベースで、臨床医側と産業側が参加し、このデータベース内の情報により、英国のバイオマテリアル産業の利益の向上やサプライチェーンの最適化、製品開発のベストプラクティスの推進、マテリアル設計と製造能力の強化、グローバル・マーケットのアクセス機会の増加などを目的としている。リーズ大学、シェフィールド大学、ヨーク大学が協力し、専門知識と施設の提供も行っている。一部を各コンテンツのうちから抜粋した。

Scenarios - A Window To Your Future 将来の仮説を提示し、参加者の意識調査が可能
Statements of Clinical Need 臨床側のニーズの記載が可能。

②Scenarios - A Window To Your Future

特定テーマに対する仮説（シナリオ）を提供し、インターネット投票により意識調査を行っている。これによりそれぞれのシナリオの相対的な実現見込を知ることができる。

現在募集中のテーマは biology rules と cost cripples。



【Scenarios の画面】

シナリオ1 バイオロジーの法則 (biology rules)

医療費問題と許認可問題は、市場の参入障壁を高くして、中小企業の参入機会を制限しているか。

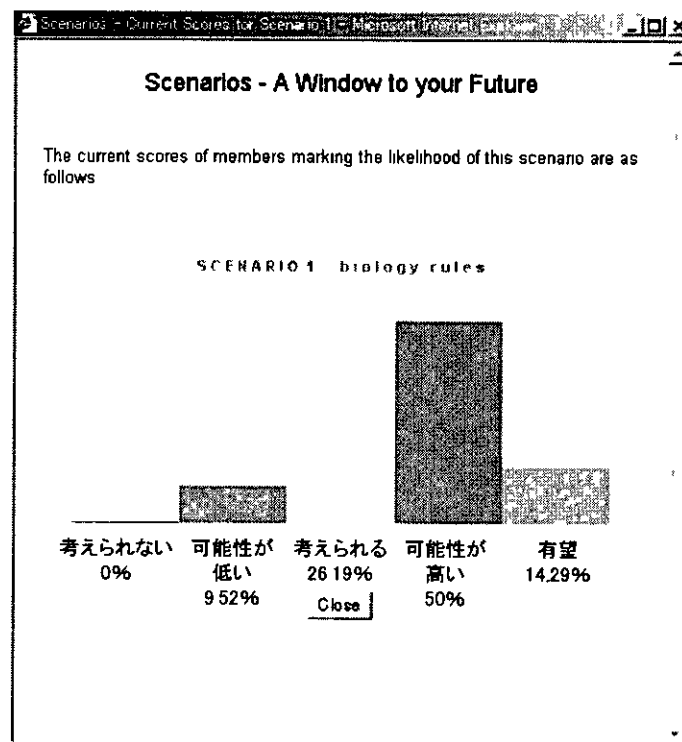
scenario 1
biology rules

Advances in understanding disease biology and pharmacology together with genetic and proteomic knowledge will fundamentally effect the market of biomaterials and their related medical devices. Genetic screening will precede and indicate appropriate biomaterial use. Biomaterials that will influence the biology and genetics of tissue repair, tissue engineering and biomaterials with drug delivery properties will become the norm. The conventional biomaterial devices of today will become increasingly marginalised into low reimbursement and low value categories. Regulatory barriers will be high so that market entry cost will be high and limit small company opportunities.

Improbable Unlikely Possible Likely Probable

Here are members' responses so far:

投票画面



2004年3月末時点の結果

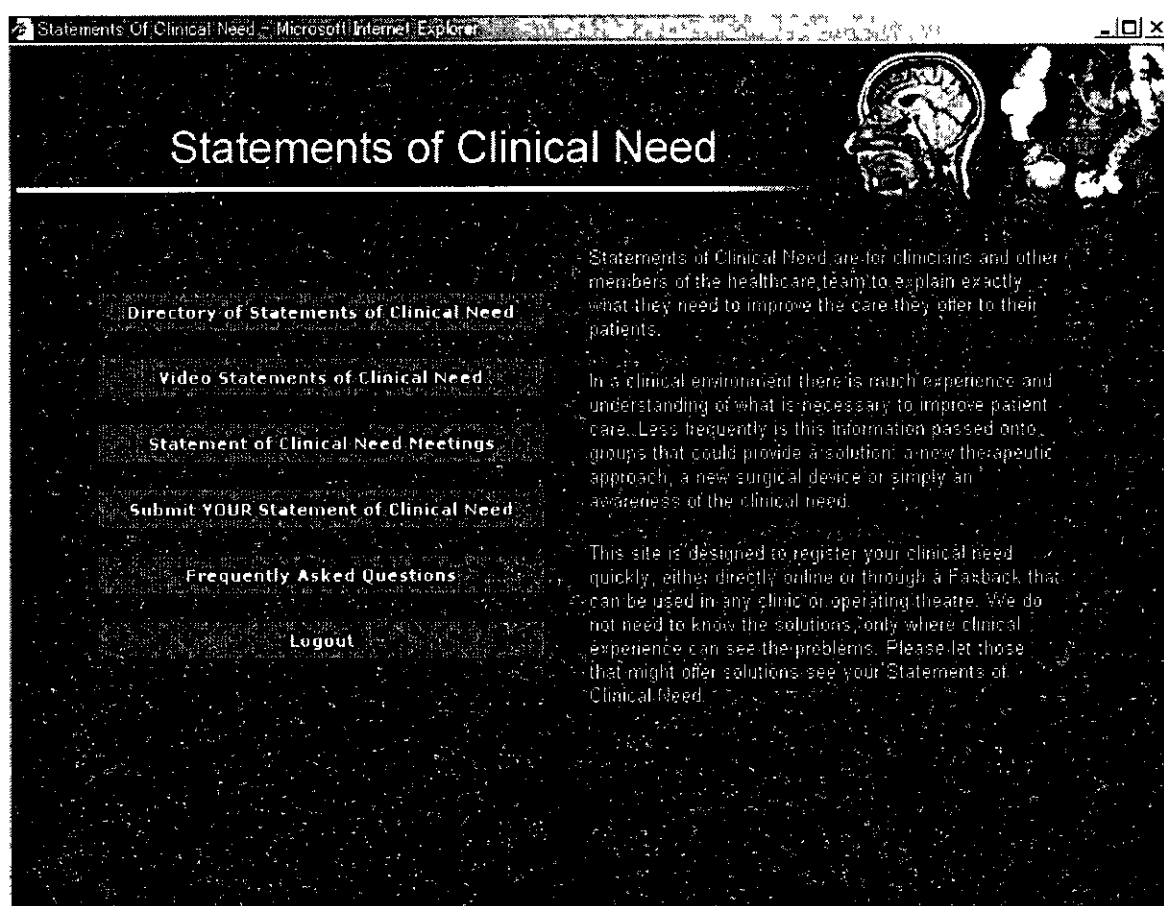
③Statements of Clinical Need

臨床ニーズを収集・紹介するためのデータベースである。

掲示板形式による自由書込や、臨床医に対するインタビュー記録をビデオ映像で提供している。

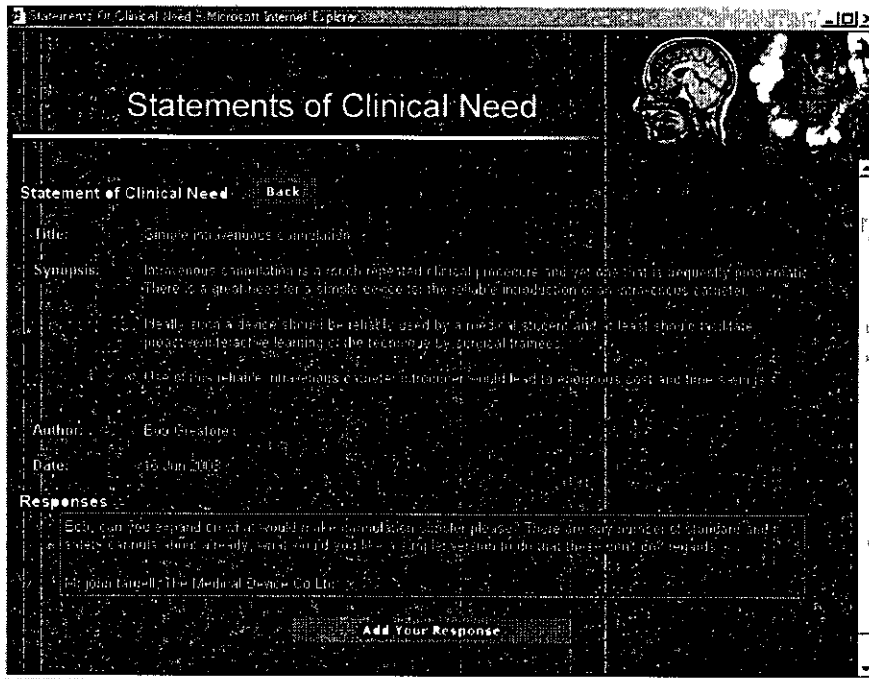
掲載件数は、自由書込のものか7件(2002年1月～)、ヒデオか3件(2002年12月～)。

書込に対して、企業側から回答が書き込まれている事例もある。



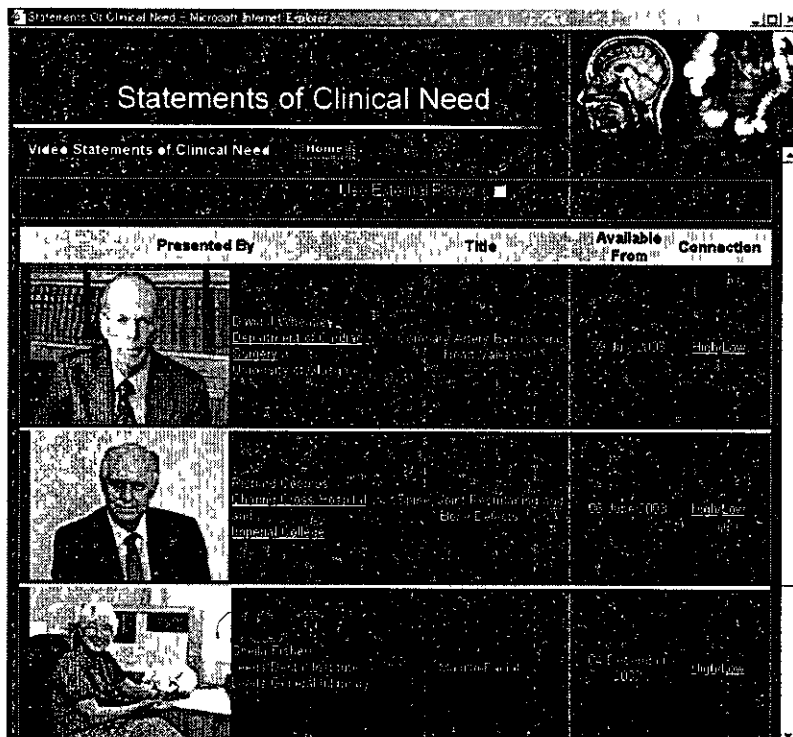
【臨床ニーズ・ステートメントのトップ画面】

自由書込による事例・・・タイトル Simple intravenous cannulation



【Directory of Statements of Clinical Needの例】

Video Statements of Clinical Need



【Video Statements of Clinical Needの画面】

2) RegenerativeMedicine ca

nano tech 2004 への出展後、カナダ大使館を通じて、Institute of Neurosciences, Mental Health and Addiction (INMHA) の研究者が (財) 医療機器センターを来訪した。

INMHA は、カナダ連邦政府の機関 Canadian Institutes of Health Research (CIHR) の一研究機関であり、カナダのナノメディシン研究の Network (RegenerativeMedicine ca) 構築を行っている。

日 時 平成 16 年 3 月 31 日 (水) 13 30~14 30

場 所 (財) 医療機器センター会議室

来訪者

Dr Remi Quirion

Scientific Director, Institute of Neurosciences,

Mental Health and Addiction (INMHA)

Canadian Institutes of Health Research (CIHR)

Dr Anthony Phillips, Professor, University of British Columbia

(Chair, Advisory Board, INMHA)

阿部のりこ カナダ大使館 科学技術プログラムオフィサー

目 的

- ・ 脳研究の日加協力推進のため
- ・ カナダにおけるナノメディシンの研究の Network 構築を予定のため
- ・ ナノメディシンデータベースの開発状況を学ぶため
- ・ 日本のナノメディシン分野における研究状況を学ぶため

概 要

ナノメディシンデータベースについて説明した後、Dr Quirion により CIHR の取り組みが説明された。CIHR の戦略としては、ナノメディシンと再生医療を中心軸としながら、遺伝子治療 (Gene Therapy)、ナノメディシン/ナノヘルス (Nanomedicine / Nanohealth)、幹細胞 (Stem Cells)、再生工学と人工臓器 (Tissue Engineering and Artificial Organs)、リハビリテーション (Rehabilitation)、社会問題/倫理問題 (Societal / ethical issues) などについて研究しているようであった。

また、CIHR では、過去 2 回のワークショップを開催し、カナダにおけるナノメディシン研究の推進を図っている。概略などは、Web サイトから入手出来る。

- ・ 第 1 回 2003 年 2 月 13~14 日 (Delta Montreal Hotel)

NanoMedicine / NanoHealth Workshop

- ・ 第2回 2004年2月26~27日 (The Metropolitan Hotel・Toronto)
Second Annual Nanomedicine Workshop Focus on Biophotonics

今後とも情報交換を続けていくことを互いに確認した。シーズ情報に反映させるべく、カナダのナノメディシン研究者、企業情報を紹介していただくこととなった。

Dr Remi Quirion は、カナダ・ナノビジネス連合 (Canadian Nanobusiness Alliance) が発表した Nanomedicine Taxonomy の作成などにも企画段階から深く関係した人物であり、産学官が密接に結びつきながら本分野を推進している様子が理解できた。

INMHA [http //www cihr irsc gc ca/e/institutes/inmha/8602.shtml](http://www.cihr.irsc.gc.ca/e/institutes/inmha/8602.shtml)

CIHR [http //www cihr irsc gc ca/e/193.shtml](http://www.cihr.irsc.gc.ca/e/193.shtml)

RegenerativeMedicine.ca の Web サイト

[http //www regenerativemedicine ca/index e htm](http://www.regenerativemedicine.ca/index_e.htm)

Welcome to
RegenerativeMedicine.ca

A number of leading research organizations sharing a common strategic priority in regenerative medicine and nanomedicine have come together with the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) to help create a Strategic Initiative in Regenerative Medicine and Nanomedicine. The purpose of this website is to provide updates for the participants of the CIHR sponsored workshops in Regenerative Medicine. For further information on each of the workshops please click on the links below.

New for 2004

- Second Annual Nanomedicine Workshop Toronto February 26-27 2004

Archive for 2003

The Program Announcement for the Strategic Initiative **Regenerative Medicine and Nanomedicine. Innovative Approaches in Health Research** is available on the CIHR website (June 23 2003). Please see the CIHR website for more details and for the Request for Applications for this Strategic Initiative.

- NanoMedicine / NanoHealth Workshop
- Tissue Engineering and Artificial Organs Workshop

This site is a work in progress and updates to the information pages for each of the workshops will be made frequently. Please check back soon!

For more information please contact Dr. Eric Marcotte at eric.marcotte@regenerativemedicine.ca

Please visit the [Canadian Institutes of Health Research](#) home page

Francis Site last updated on February 25 2004

7.4 今後の課題

ナノメディシンフォーラムは、ニーズとシーズのマッチングを図るという点で、本データベースの根幹をなすものである。このような取り組みは継続してこそ意義がある。さらに書き込みを増やし、活発な活動とするためには、関連する学会との連携などの手法が有効と考えられる。今後、下記を行なうことを提言したい。

- ・ 生体適合性材料など未開催テーマに関するフォーラムの実施
 - ・ 日本エム・イー学会などの関連学会との連携
- 近年欧米で盛んに議論されるようになってきた社会的影響に関するフォーラムの開催

8 まとめと今後の課題

本年度は、昨年度に行なったナノメディシンフォーラムおよびデータベースの基本検討およびデータベースの試作を受けて、具体的な技術シーズおよびニーズ調査を行い、これらのマッチングを図ることを目的として3回のナノメディシンフォーラムを開催した。

ナノテクノロジーを医療技術に応用し、臨床現場で使用できるレベルまで到達するためには、ナノ医療産業が形成・発展することを描いた明確なビジョンとそれを実現する戦略が必要である。

データベースを通して我が国のナノメディシン研究を牽引する場合に、単に、データベースを構築すればよいというものではなく、シーズ情報とニーズ情報を併せて、両者のマッチング機能が重要となる。そこで本年度は、臨床現場が真に望む技術開発（ニーズ指向型研究）を行うべく、ニーズとシーズのマッチングのためのインターネットフォーラムを開始した。ニーズにはある種の段階が存在し、患者ニーズ、臨床ニーズ、医療研究ニーズに大別出来るか、本年度のフォーラムでは、既にナノ領域に踏み込んだ研究者を中心として、医療研究ニーズとシーズのマッチングにフォーカスして行った。

今後はその先にある、より現場に近い臨床ニーズとシーズのマッチングにより、ナノメディシンに関する新技術の概念創出に繋がっていくことを目指すべきかと考える。そのためには臨床ニーズの収集が必須で、本年度マイクロ調査として実施したヒアリングは今後極めて有用である。なお、このヒアリング結果は、論点を整理した上で、ナノメディシンデータベースに登録し、一般に公開することを予定している。次年度以降は本格的なニーズヒアリングや調査を実施する必要がある。またナノメディシンが先端研究であることや、ターゲットが分子・細胞レベルであることから、近年欧米で盛んに議論されるようになってきた社会的影響などもテーマに取り上げたフォーラムを開催する必要も考えられる。

データベースのもう一つの使命として、研究関係者の自己評価を促進し、国際的競争力のある技術開発に発展させるという面がある。シーズ情報データベースから国内外の技術動向を知り、研究内容、研究遂行スピードなどについて適切に研究運営することかてきよう。また、ニーズ情報データベースをガイドとして独創的な研究を効果的・効率的に推進することか可能となろう。これらはわが国におけるナノメディシン研究の活性化に大きく貢献するものである。

本年度は、試行的にデータベースを運用してみたという位置付けにあったか、データベースはあくまで使われて意味を持つものであり、その意味からも積極的な広報活動も必要である。本データベースの最終形態としては、シーズ、ニーズともに研究者側或いは臨床家側からの自己書き込みを狙っており、現在の情報収集は呼び水の初期調査と位置付けて

いる。書き込み数の増加を促進すべく、次年度以降も積極的に情報収集することが必要である。

次年度は、特許情報の追加、国内企業情報の収集と海外企業情報の更新、ニーズのヒアリング、生体適合性材料など未開催テーマやナノメディシンの社会的影響など多角的テーマによるインターネットフォーラムの開催、データベースの利便性向上、日本エム・イー学会などの関連学会との連携等が重点課題として考えている。

付属資料

- 1 ナノメディシンデータベースのインタフェース
- 2 特許データベースのコンテンツについて
- 3 海外企業情報について
- 4 ニーズヒアリング
- 5 ナノアトミーのSEM写真
- 6 Nano tech 2004 展示資料

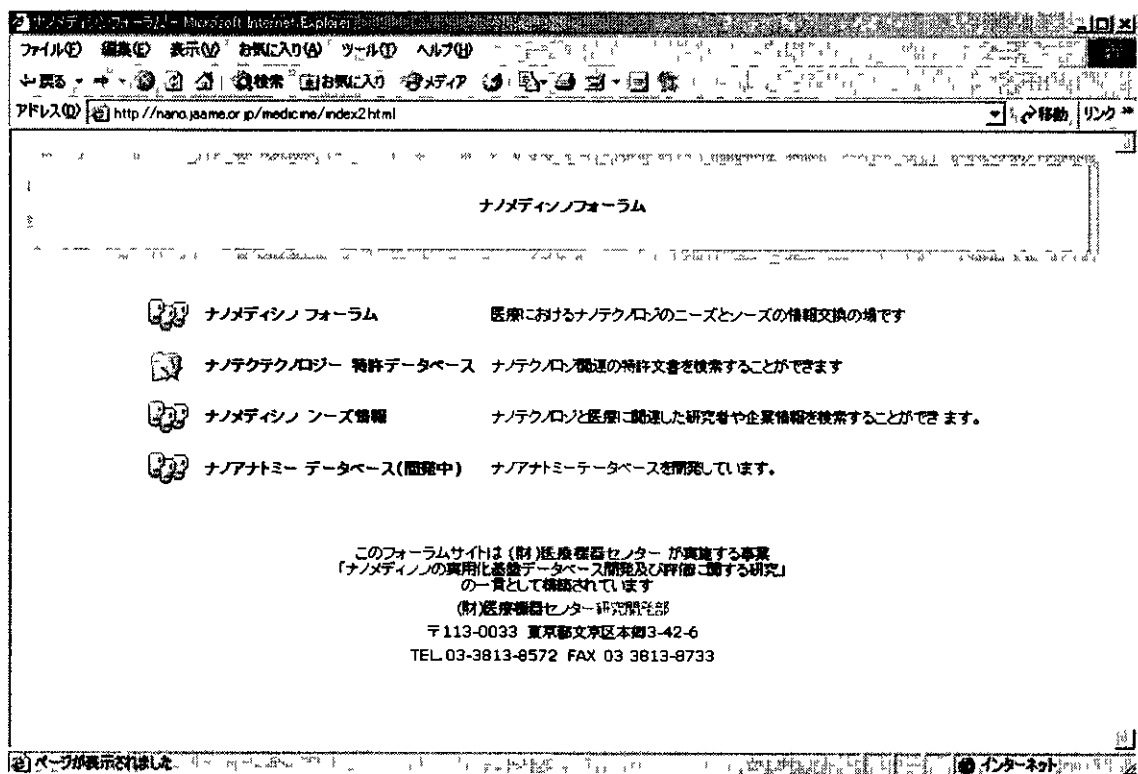
1. ナノメディシンデータベースのインタフェース

1 ナノメディシンデータベースのインタフェース

ナノメディシンデータベースのトップページのURLは以下のとおりである。

`http://nano.jaame.or.jp/medicine/index2.html`

ここから、①ナノメディシンフォーラム、②ナノテクノロジー・特許データベース、③ナノメディシン・シーズ情報、④ナノアナトミーデータベースに入ることが出来る。



2. 特許データベースのコンテンツについて

2. 特許データベースのコンテンツについて

特許データベースには、現在、1,936 件の特許がインデックス化されている。これは、下記の URL から検索することができる。

http://nano.jaame.or.jp/medicine/seeds/patent/namazu.cgi

ナノメディシン特許データベース

現在 1936 の特許がインデックス化されています。
 インデックスの最終更新日 2004-02-15

検索式 Search

キーワード全文検索 表示件数 表示形式 ノート

検索対象 日本特許庁 (421 件) 米国特許庁 (1516 件)

◎ 単一単語検索	<p>調べたい単語を一つ指定するだけの最も基本的な検索方法です。</p> <p>例 fullerene</p> <p>ある単語とある単語の両方を含む文章を検索します。検索結果を絞り込めるのに有効です。3つ以上の単語を指定することも可能です。単語と単語の間を and を選びます。</p>
◎ AND検索	<p>例 nano and medicine</p> <p>and は省略できます。単語を空白で区切って羅列するとそれらの語すべてを含む文章をAND検索します。</p>
◎ OR検索	<p>ある単語とある単語のどちらかを含む文章を検索します。3つ以上の単語を指定することも可能です。単語と単語の間を or を選びます。</p> <p>例 nanotube or nanoparticle</p>
◎ NOT検索	<p>ある単語を含み、ある単語を含まない文章を検索します。3つ以上の単語を指定することも可能です。単語と単語の間を not を選びます。</p> <p>例 drug not material</p>

ページが表示されました

3. 海外企業情報について

3. 海外企業情報について

海外企業の情報は、シーズデータベースからアクセスすることができる。

<http://nano-jaame.or.jp/medicine/seeds/business/index.pl>

ここでは、下記の画面から情報検索を行なうことができる。

ナノメディン シーズデータベース
ナノメディン技術と企業情報

このデータベースにはナノメディンに関係する企業、研究グループ、研究者の情報が収集されています。
企業、研究者の名、キーワード、分野分類から検索することができます。
現在 273 件のナノメディンシーズ情報が登録されています。

社名 研究者名

キーワード

分野 Biopharmaceutics(生物薬剤) 12+ 件
 Implantable Materials(生体埋込材料) 14 件
 Implantable Devices(生体埋込機器) 17 件
 Surgical Aids(外科機器) 2 件
 Diagnostic Tools(診断機器) 106 件
 Understanding Basic Life Processes(基礎生命プロセス解明) 10 件

国名

ナノメディン Home
(財)医療機器センター研究開発部
〒113-0033 東京都文京区本郷3-42-6
TEL.03-3813-8572 FAX 03-3813-8733

海外企業 205 社分のシーズ情報シート (PDF ファイル) は、次のとおり。

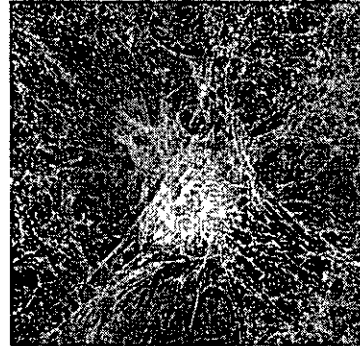
3D Matrix

JAAME

細胞培養、生体産生物質、医療機器、細胞治療研究に必要な専門材料を開発 提供
3次元的に細胞培養が可能な合成細胞外マトリックス (ECM) PuraMatrix を発表し注目を集めた



Do-it-yourself self-assembling nanofibers can be used to form an artificial matrix (Nature 21 Aug, 2003)



β -インテグリン(オレンジ色)によって作られた3次元の細胞培養用網状足場構造の中に存在している細胞 (Nature 21 Aug, 2003)

PuraMatrix は、生体内の細胞外マトリックス(ECM)に似た規模の自己集積型ナノファイバーで作られている。これまでの3D培養製品と異なり、動物由来物質を用いないため殺菌が可能でかつ室温で安定、また大量生産が可能で、品質管理が容易である。

3DM Inc. 108 Auburn Cambridge
MA 02139 USA
<http://www.3divivo.com/>

3M

JAAME

3Mのドラッグデリバリー専門部門が担当し、経皮および経肺投与製剤の開発を行っている。

経肺投与技術

定量吸入器 (MDI)

Canister (1 PSI for solution)
Metering chamber
Mouthpiece

CFC Free Beclomethasone CFC Beclomethasone

32% Oral-96%
33% Lung-6%
16% Exhaled 1%

現在ニコチンおよびヘプチトの経肺投与製剤を検討中 独自のフロノカス不使用技術による薬物の肺送達率の向上

経皮投与技術

Single-layer Drug In-Adhesive Reservoir Multi-layer Drug In Adhesive Matrix

独自の技術により 水溶性 イオン性 高分子化合物の投与を実現
Phase I 試験において 24時間にわたる安定な薬物放出性を確認 (2001)

Schering AG社と経皮投与製剤の Forest Laboratory社と経肺投与製剤の共同研究を行っている
3M社の持つOligolactic acid技術を用い、Glaxo SK社と経肺投与製剤の共同開発 (2001)
Purdue Pharm社とフェンタニルの7日間徐放性経皮投与製剤を共同開発 (2001)

3M 3M Center Building 275 3E 0 1St Paul
MN 55144 1000 USA
<http://www.3m.com/us/healthcare/manufacturers/dds/>