

粒子を作るために必要であった多くの専門分野にわたる取り組みと、この研究に伴って生じ得る新しい工夫のいくつかを紹介するために、同氏は、同氏のグループがターゲティング物質として葉酸を使用して試したが、さまざまな *in vitro* 試験と *in vivo* 試験でことごとく失敗に終わった経験を語った。しかし、分子モデリングの専門知識があるピッツバーグ超伝導センターの研究者らの助力によって、この失敗の原因がわかり、同氏らのグループはこの知見に基づいたデンドリマーを設計した。その結果できあがったナノ粒子は非常によく腫瘍を狙い、画像化と治療に使用できる粒子を現在開発中であるという。今のところ、マウスで得たデータは期待できるような同氏は述べた。

次の発表者、オハイオ州立大学の William Carson III は、悪性黒色腫を治療するためのナノチャネル送達システムについて語った。現在の外科治療は、より積極的な療法と組み合わせる手術を行い、手術の施行回数と施行時間を少なくする傾向にある。同氏らが開発しているナノチャネル送達デバイスは、薬剤の一定量を持続的に放出できるようにするものである。この研究で克服しなければならない主な課題は、チームのコミュニケーション、デバイスの限界、デバイスの構築、そして臨床パラメータの理解であると Dr. Carson は述べた。

続いて、カレッジパークにあるメリーランド大学の Reza Ghodssi が、MEMS センサーおよびアクチュエーター研究室で研究を続けている学際的チームについて討議した。このチームはバイオマイクロシステム環境（バイオ MEMS）で多段階生化学プロセスシーケンスを開発中である。この研究の構想は、50 nm という極小の形状を作り出すことができるトップダウン法を採用して、高度な空間的局在性を伴うさまざまな刺激を使用してシステムを探ることができるデバイスを構築することにある。同氏はこれに対比させて、バイオテクノロジーはボトムアップ法で約 5 nm までを操作するものであると述べた。現在のところ、この研究者グループは天然ポリマーであるキトサンの利用法を探究しており、キトサンは確定したパターンの陰極表面上に pH 依存性のメカニズムで堆積するはずである。これができれば、空間的制御機能の良好な MEMS デバイスの範囲内で、不安定な生体構成成分を組み立てることが可能になる。

ニューメキシコ大学癌研究治療センターの癌センター顕微鏡施設の共同所長を務める Bridget Wilson は、シグナリング・プロセスによる分子の空間-時間的組織化を通してシグナリングの問題を探究している同氏の研究について検討した。同氏は、シグナルが細胞膜で始まって広がることを説明しながら、シグナリング異常は癌細胞のひとつの特徴であり、細胞膜はナノスケールのサブドメインから構成されていると述べた。さらに、動的プロセスではシグナリング・プロセス時に細胞膜の再組織化も起こる。

同氏らのグループは、シグナリング時の細胞膜の研究に伴う問題に対処するために、界面活性剤を使わずに細胞から細胞膜を分離することを試みている。同氏は、顕微鏡のカバーガラスと電子顕微鏡のグリッドの間にサンドイッチ状に1個の細胞を挟むという方法を採ったと説明した。この方法を正しく行い、サンドイッチを引き離せば、細胞膜のさまざまなサブドメインがグリッドに突き刺さる。この技術を使用して同氏のグループは、いくつもの束が群がったEGFR受容体とともにこの受容体のプールが存在することを示すことができた。このような研究の限界のひとつは、脂質に適したプローブがないことである。そこで同氏らは、セラミックのコアを用い、形状と金属を基にした電子顕微鏡研究のために新しいプローブを開発することにした。これまでのところ、同氏らのグループは、正常時に細胞内に見つかるホスファチジルセリンのためのプローブを作製した。同氏とそのチームは現在、これらのプローブの有用性を検討するために、サンディア国立研究所の研究者と一っしょに研究を行っている。

最後に同氏は、学際的チームをつくるひとつの方法は、興味深い問題から開始し、チームの各専門分野で使用されるあらゆる言語を学ぶために、チームのメンバーと定期的に会合を開くことであると述べた。このような取り組みを行うには、学習用のフォーラムと複数の専門分野の講座を提供することと同様に、学生を募集することが重要である。同氏はまた、異なる部門からの学生を歓迎すれば、このようなチーム指向型研究に実際に拍車をかけることができるとも述べた。ニューメキシコ州は、州のさまざまな機関の研究者たちの間に協力関係を育てるために、科学的会合を定期的に開催していると付け加えた。

(癌研究を前進させる)

この日の最後のセッションは、NCIの新たなナノテクノロジー参入者について参加者に情報を伝えるために計画されたものであり、Dr. Maciej Zborowskiが司会を務めた。このセッションは、NCIのナノテクノロジー特別専門家、オハイオ州立大学の健康科学とコミュニケーションの副総長でもあるDr. Mauro Ferrariの話から始まった。同氏は、「NCI癌ナノテクノロジー計画」を再検討する前に、既に臨床応用されていたり、ツールとして十分に開発されているナノスケールの多数の技術について簡単に述べた。薬物を送達するリポソーム、癌の重要な分子を検出できる新しい範囲の感度を提供するために使用できるナノチャンネルおよびカンチレバーなどのナノスケール・テクノロジー、治療薬送達前後の悪性病変の分子画像化に使用するためのナノ粒子、画像化と腫瘍を死滅させる用途に有用であることが立証されているナノシェルなどである。

続いて同氏は、以下に示すように、ナノテクノロジーによって癌分野で可能になるとNCIが期待している事項を検討した。

- ・ 癌の徴候を早期に発見すること
- ・ 癌の進展を視覚化すること
- ・ 薬剤効果の早期のシグナルを捉えること
- ・ 治療効果が高く、副作用が少なく、個の医療が可能な改善された癌治療薬を送達すること
- ・ ナノベースと標準ベース両方の治療薬の審査を加速すること
- ・ 生活の質を改善すること

成功の鍵は、活気に満ちた学際的チームに発展させることにあり、これは臨床への応用によって引き出されるものであると同氏は述べた。「癌ナノテクノロジー計画」と新たに発表された「癌におけるナノテクノロジーのためのアライアンス」は、民間セクターと共同で行われている標的開発研究を統合する重要な機会を提供するものであると同氏は付け加えた。こうした努力は、規制的な観点から絶えず検討することが必要である。

次に、「癌におけるナノテクノロジーのためのアライアンス」を監督している NCI テクノロジーおよび産業関係オフィスの Travis Earles が、この「アライアンス」について詳細を述べた。同氏は、NCI がさまざまな領域の研究者から貢献を受けたことを強調しながら、「アライアンス」の作成に必要なだった 18 カ月間のプロセスを再検討した。「アライアンス」は「癌ナノテクノロジー計画」の実行の第一歩であると述べ、焦点を合わせるべき次の 6 つの重要な領域を提示した。

- ・ 分子画像化と早期発見
- ・ in vivo 画像化
- ・ 効果のレポーター
- ・ 多機能治療学
- ・ 予防と制御
- ・ 研究の成功要因

基礎研究に重きを置いた「NIH ナノメディシン・ロードマップ」とは対照的に、「アライアンス」の活動は臨床応用によって推進されることになる。この目的のため、「アライアンス」の主なプログラムには Centers of Cancer Nanotechnology Excellence、博士課程終了後研究員および上級研究員の研究賞のための訓練助成金を使用した学際的研究チーム、生

体工学研究プログラムをモデルとした個々のプロジェクトを使用した癌研究のためのナノテクノロジー・プラットフォームの開発、ならびに Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL) があり、NCL は、ナノテクノロジー主導の診断法、造影剤および治療法の臨床開発と規制当局の許可に向けた道筋を確立する予定である。

次に、NCL の所長である Dr. Scott McNeil が NCL の任務を簡単に説明した。その任務とは、この研究開発共同体が癌ナノテクノロジー計画の構築によって確認した障害を克服することにある。こうした障害には、標準化されたナノ材料がほとんど入手できないこと、生物学的特性決定の方法がほとんどないこと、規制当局の許可に向けた道筋が確定していないことなどがある。こうしたハードルに対して、NCL は次の4つの目的を持つことになる。

- ・ 体内でのナノ材料の挙動に関連した重要なパラメータを確認して特性を決定すること
- ・ ナノ材料の特性決定のための測定カスケードを確立し標準化すること。これによって癌の臨床試験に向けたナノデバイスに対する規制当局の迅速な審査が促進される
- ・ ナノスケールの治療、診断および検出プラットフォームの多成分/コンビナトリアルな側面の生物学的特性を調査すること
- ・ 前臨床試験で得られたナノ材料のパフォーマンス・データと挙動に関して学術機関と企業の情報を分かち合うことを保証し、これを促進すること

続いて同氏は、開発中の測定法のいくつかを詳細に説明し、NCL は、材料を受け入れて試験を行う準備ができていると発表した。質問に答えて同氏は、材料が提出されてから 18 カ月以内に特性決定/測定カスケードを完了することが NCL の目標であると述べた。

午後のセッションの最後の発表者は NCI の Dr. Daniel Gallahan で、同氏は新たに開始された癌生物学総合プログラム (ICBP) について述べた。ICBP の目標は、計算論的モデルや数学的モデルを作成して癌の理解と管理に適用する予定のある個々のセンターの連合体を設立することにある。さらに ICBP は、この新興の領域に広範で長期的な影響を与えるために訓練・福祉プログラムの作成と実行も行う予定である。このプログラムの初年は、完全に準備が整った 6 つのセンターと計画中の 3 つのセンターに資金を提供する予定であり、生物学的システムの疾患として癌を理解するために必要になる反復研究を促進するために、これらのセンターは互いに連携し合い、NCI のプログラム担当者とも連携をとることになる。

(6) 3rd Sweden/Japan Workshop on Nanobiotechnology

2005年2月28日～3月2日にスウェーデンのルンドにて開催された 3rd Sweden/Japan Workshop on Nanobiotechnology の動向を調査した。

3rd Sweden/Japan Workshop on Nanobiotechnology は、スウェーデンの Swedish Foundation for Strategic Research と日本の文部科学省の主催により開催されている会議で、スウェーデン大使館および文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクトセンターの後援で開催された。本会議は、日本の進んだナノテクノロジーとスウェーデンの進んだバイオテクノロジーの研究者が一同に介して、それぞれの国の大学・ベンチャー企業・大企業からの発表を行うことで、ナノバイオテクノロジーの研究の振興を行うとともに、両国間の交流・共同研究開発を促進することが目的である。

1回目はスウェーデン、2回目は日本で開催され、今年は3回目としてスウェーデンで開催された。発表内容は、ナノバイオテクノロジー、マイクロフルイディクス、ナノ生体分子、分子操作・分離、タンパク質プローブ、ナノバイオニクス、ナノバイオ医デバイス、DDS、再生医療などをテーマに日本とスウェーデンから26件の発表が行われ、活発な議論が進められた。

この会議のプログラムのうち、特にナノメディシンに関連の深いと思われる発表について掲載した。また、これらの中から、非常に重要と思われる発表内容について、プログラムの後に詳細を掲載した。

(プログラム)

Nanobiotechnology

Prof. Masuo Aizawa, President, Tokyo Institute of Technology

Bio-Nanotechnology Evolution for Health and Safety

Dr. Keiichi Torimitsu, NTT Basic Research Laboratories

Information processing in neuron and molecular function

Dr. Daniel Filippini, Linkoping University

Bioanalytical use of natural nanosystems

Microfluidic based nanobioanalysis

Jon Sinclair, Chalmers University of Technology

Microfluidic strategies for ion channel monitoring.

Prof Goran Stemme, Royal Institute of Technology

Chip-based fluidics for DNA-analysis and cell studies

Prof. Shuichi Shoji, Waseda University
Micro/Nano Flow Systems for Biological Cell Analysis

Nanoengineered biomolecular systems

Prof. Tetsuya Haruyama, Kyushu Institute of Technology
Molecular interface design based on nano-biotechnology use in bioanalytical technology

Prof. Karin Caldwell, Uppsala University
Surface immobilised bioreactive nanoparticles.

Dr. Osamu Niwa, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
Biomolecules Sensing Using Electrochemical Interface

Prof. Bengt Kasemo, Chalmers University of Technology
Applications of the Quartz Crystal Microbalance with dissipation monitoring (QCM-D) method to study biointerfaces.

Microfluidic systems and applications

Prof. Teruo Okano, Tokyo Women's Medical University
Intelligent Surfaces for Thermal Valve of Water Flow

Associate Prof. Johan Nilsson, Lund University
Dynamic arraying – An acoustic technology for non-contact trapping of cells and microbeads in microfluidic systems.

Prof. Hideaki Matsuoka, Tokyo University of Agriculture and Technology
High Throughput and High Precision Microinjection of Biofunctional Molecules into Intracellular Nano-space

Molecular separation

Prof. Staffan Nilsson, Lund University
A paradigm-shift in Chromatography? Nanoparticles used as stationary phase in Electrochromatography

Dr. Izumi Waki, Central Research Laboratory, Hitachi, Ltd.
Nano-Flow Liquid Chromatography/Mass Spectrometry for Proteomics

Klaus Mosbach, Lund University
Molecular Imprinting – Applications including Drug Discovery

Protein probing

Dr. Shozo Fujita, Fujitsu Laboratories Limited

Functional nano-parts to be used for protein detection
Prof. Olle Inganas, Linköping University
Probing and printing at the nano scale with conjugated polyelectrolytes
Dr. Amelie Eriksson Karlstrom, Royal Institute of Technology
Affibody Ligands and Their Use in Protein Array Technologies

Nanobio systems

Prof. Takehiko Kitamori, The University of Tokyo
Micro and NanoFluid Systems on Chip for Bio and Analytical Chemistry
Dr. Juan Astorga, Karolinska Institute
Molecular and fluidic handling using electrocapture technology
Prof. Yoshinobu Baba, Nagoya University
Nanobiodevices: From Genomics/Proteomics to Cancer Therapy
Dr. Mats Nilsson, Uppsala University
Single molecule detection using molecular probing and amplification reactions
in thermoplastic microfluidic systems
Prof. Kazunori Kataoka, The University of Tokyo
Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery
Prof. Magnus Willander, Chalmers University of Technology
Manipulation of water and molecules in water by nanostructured materials
Dr. Jonas Tegenfeldt, Lund University
Nanofluidics for DNA analysis

①マイクロ構造によるバイオ応用

スウェーデンの王立研究所のグループは、半導体技術に基づく微細加工技術を駆使して、様々なバイオ応用可能な構造を開発した。

図 3.1-47 (左) は、数マイクロメートルの間隔で細い柱状構造を作成したもので、マイクロフルイディクスと融合させることにより、マイクロピーズをこの構造中に閉じこめて様々なバイオ応用の反応を行うもので、既に、パイロシークエンシング、SNPs 解析、抗原・抗体反応などをマイクロ化し、反応の高速化と微量化を達成している。

図 3.1-47 (中央) は、蚊の針先にヒントを得て、無痛針を設計・作成したもので、マイクロデバイスを血液検査に応用する際に、極微量の血液を痛みを感じずに採取するものである。この針を使うことにより、1 滴の数十分の 1 程度の血液量でも簡単に採取することが可能であり、また、痛みもほとんど感じることなく血液採取が可能になった。

図 3.1-47 (右) は、超小型血圧計をマイクロ技術により開発したものである。デバイス

は、小さなコインの上に乗せてあることから分かります、この血圧計は、血管の中に入れることも可能であり、カテーテルの中に入れて、血管中にカテーテルを挿入している際に、その場で血圧を測定できるものである。

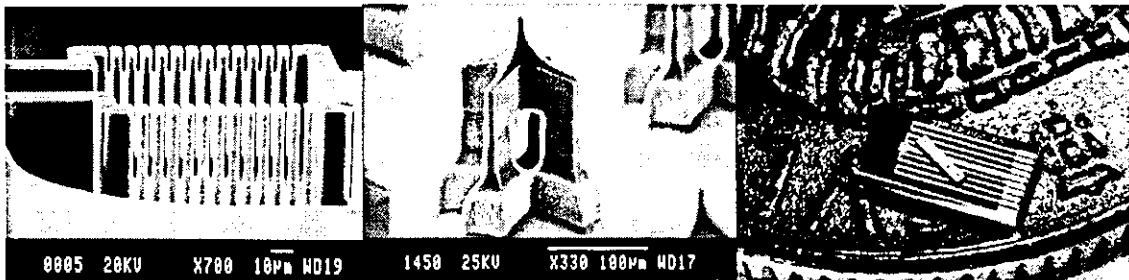


図 3.1-47 マイクロ構造によるバイオ応用

②遺伝子検出反応のバイオデバイス化

ウップサラ大学のグループは、図 3.1-48 のような全く新しい DNA プローブである padlock プローブを開発し、このプローブが、下記の論文などで、遺伝子の超高感度検出に応用可能であることを示している。

Science 265, 2085-2088 (1994). Nat. Genet. 16, 252-255 (1997). Nat. Biotechnol. 18, 791-793 (2000). Nat. Biotechnol. 21, 673-678 (2003)., Nat. Methods, 1, 227-232 (2004).

さらに、このグループは、この方法をマイクロ技術によって、高スループット化するための研究を発表した。まずは、図 3.1-49 (左) のような概念図に基づいて、20 mm 程度の空間で、数百の遺伝子検出反応を行うデバイスを設計・開発し、これを CD 状のデバイスの上に試作を行った (図 3.1-49 (右))。

このデバイスによって、超高感度ではあったが、時間を必要としていた反応について、極微量のサンプルから 1 時間以内に遺伝子検出反応を行うことに成功した。このデバイスを活用することにより、SNPs 解析などが可能になった。

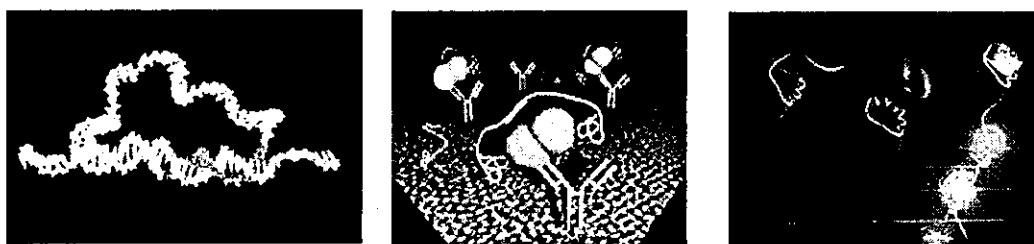


図 3.1-48 padlock プローブ

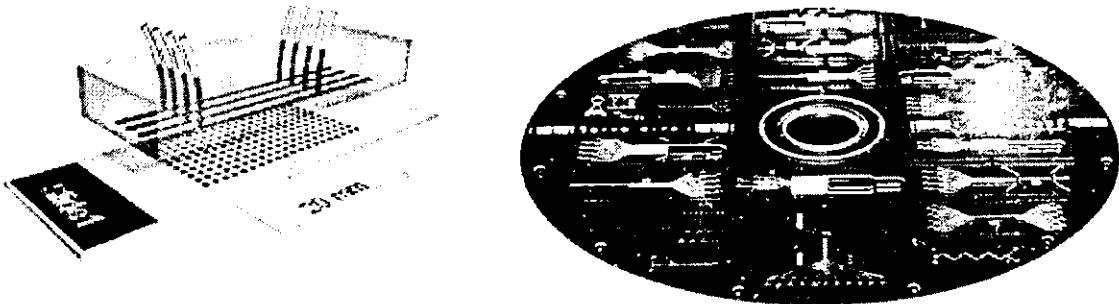


図 3.1-49 数百の遺伝子検出反応を行うデバイス

(7) France / Japan Workshop on Micro and Nano Systems

2005年3月7日～9日にフランスのパリにて開催された France / Japan Workshop on Micro and Nano Systems の動向を調査した。

France / Japan Workshop on Micro and Nano Systems は、東京大学とフランス国立科学研究センターが共同で実施している LIMMS (集積化マイクロメカトロニックシステム研究所)の開所 10 周年と LIMMS のフランス側責任者である Dominique Collard 先生 (フランス国立科学研究センター教授・東京大学教授) が、LIMMS での研究業績によってフランス政府から学術勲章を受章されるお祝いを行うために開催された。LIMMS は、日本の国立大学としては、初めて、東京大学の研究室をパリに設けるとともに、フランス国立科学研究センターの研究室を東京大学内に設けて、相互の研究者・院生を派遣して共同研究を行うシステムであり、日本の文部科学省、日本学術振興会およびフランス政府およびフランス国立科学研究センターが後援している。

フランス国立科学研究センターは、12,000 人の常勤研究員と 14,000 人の常勤技術者および 4,000 人の非常勤研究員の総勢 30,000 人を擁する世界最大級の科学研究センターであり、LIMMS は、フランス国立科学研究センターが注力している 7 つの国際ジョイント研究ユニットの一つであり、アジア唯一の研究ユニットとなっている。研究領域は、電気、電子、通信、半導体、マイクロマシンからこれらのバイオ・医療応用まで幅広い領域を対象としており、本会議においては、25 件ほどの研究が発表された。

この会議のプログラムのうち、特にナノメディシンに関連の深いと思われる発表について掲載した。また、これらの中から、非常に重要と思われる発表内容について、プログラムの後に詳細を掲載した。

(プログラム)

Shigefumi NISHIO , IIS/ Director

Robert PLANA , CNRS/STIC deputy Director

Introductory remarks

Takehiko KITAMORI, Tokyo University

Microsystems for Biology and Chemistry

Patrick TABELING, ESPCI Paris,

Microfluidic systems

Yoshinobu BABA, Nagoya University,

Genome and proteome research using bio chips

Christophe VIEU, LAAS/CNRS,

Micro/Nanosystems for biopatterning and integrated biodetection.

Hidetoshi KOTERA, Kyoto University,

RF MEMS

Jean-Louis LECLERCQ, LEOM, Lyon

MEMS for optical telecommunications

Hiroshi TOSHIYOSHI, Tokyo University,

Optical MEMS

Pierre BLONDY, IRCOM,

MEMS for RF and Microwave applications

Hiroyuki FUJITA, University of Tokyo

Microfabricated Arrays of Femtoliter Chambers for Single Molecule Enzymology

Yasuyuki SAKAI, University of Tokyo

Tissue Engineering for Biocompatible Microsystems

Shoji TAKEUCHI, University of Tokyo

Utilization of Cell-Sized Lipid Containers for Nanostructures and
Macromolecules Handling in Microfabricated Devices

①生物活性測定デバイスの開発

LIMMS のグループは、微細加工技術により、生物機能に関連する生体分子の解析デバイスの開発に成功した。図 3.1-50 は、生体膜をデバイスのマイクロ空間に再構築し、そこに、レセプターなどの膜タンパク質を形成し、医薬品候補物質とレセプターとの相互作用を簡便に調べることを可能にし、医薬品のスクリーニングに応用可能なデバイスを構築した。

さらに、図 3.1-51 にあるように、タンパク質を分子レベルで操作し、デバイス状の任意

の位置に、極微量のタンパク質分子を固定化したプロテインチップ作成のための新たな技術開発が行われた。

また、図 3.1-52 にあるように、リポソーム溶液をマイクロデバイス中でハンドリングし、DDS 材料としての評価や細胞との相互作用の評価システムが開発された。

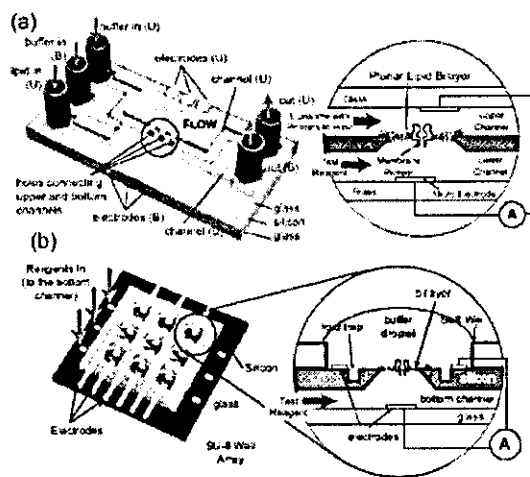


図 3.1-50 医薬品のスクリーニングに応用可能なデバイス

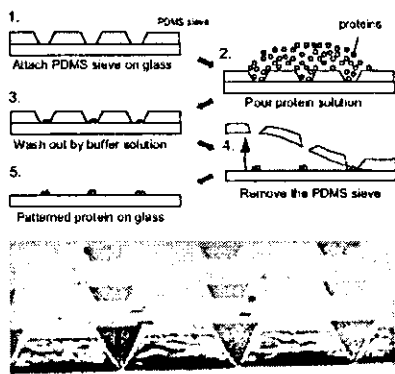


図 3.1-51 プロテインチップ作成のための新たな技術

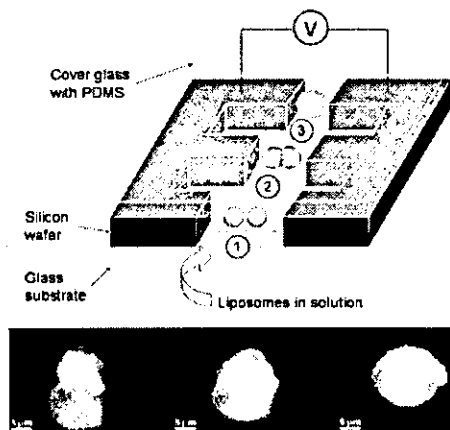


図 3.1-52 評価システム

②フェムトリットルチャンバー

LIMMS と東京大学のグループは、マイクロ技術により、フェムトリットル程度の極微量の溶液をハンドリングできるデバイスの開発に成功した (図 3.1-53)。このフェムトリットルチャンバーにより、1分子のタンパク質を閉じこめて、タンパク質の活性を測定できるシ

ステムの開発に成功した。

閉じこめられたタンパク質の活性を測定すると、図 3.1-54 のように、フェムトリットルチャンパー内には、異なる強度の蛍光が測定された。この強度について、ヒストグラムを測定すると、図から明らかなように、フェムトリットルチャンパー中には、1分子のタンパク質のみが閉じこめられているのではなく、場合によっては、2分子、3分子、4分子のタンパク質が閉じこめられたチャンパーも形成していることが明らかとなった。この成果は、論文 (Nat Biotechnol. 2005 , 23(3):361-5) に発表された。

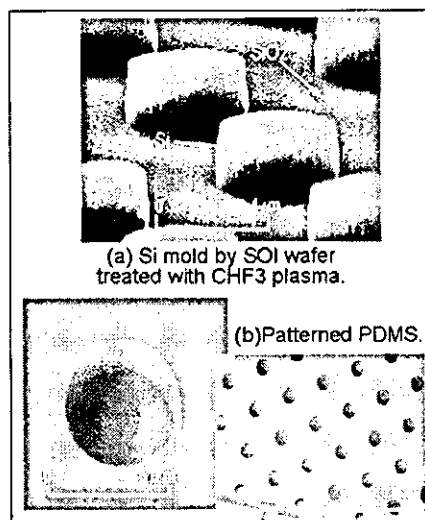


図 3.1-53 フェムトリットル程度の極微量の溶液をハンドリングできるデバイス

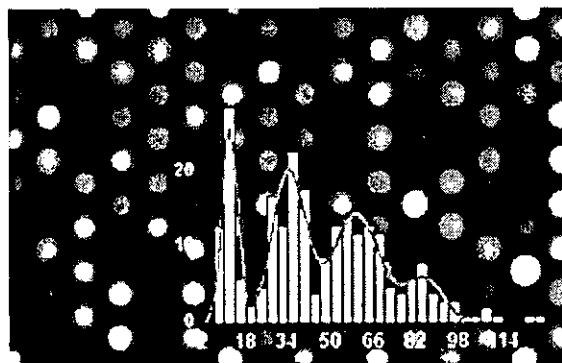


図 3.1-54 タンパク質の活性の測定

③ATPase による ATP 合成

LIMMS と東京大学のグループは、フェムトリットルチャンパーの技術とマイクロマグネット技術を融合することにより、フェムトリットルチャンパー内に閉じこめられた1分子のF1-ATPaseの活性を利用した高効率ATP合成システムの開発に成功した(図3.1-55)。

F1-ATPase は、分子の中央にあるサブユニットが回転することで、1 回転あたり、3 分子の ATP を加水分解することが知られている。同グループは、このサブユニットに、磁気マイクロビーズを結合させ、フェムトリットルチャンパー内に1分子を閉じこめた(図 3.1-56)。さらに、フェムトリットルチャンパーの上部に超小型の磁気マイクロビーズを回転させるためのマイクロ構造を構築した。この新たな技術により、このサブユニットを ATP 分解の場合とは逆方向に回転させ、ADP を与えることにより、ATP を合成できることを見いだした。さらに、その合成効率は、マイクロ化したために非常に効率が非常に高いことが明らかになった。本研究成果は、既に、論文 (Nature. 2005;433(7027):773-7) として発表されている。

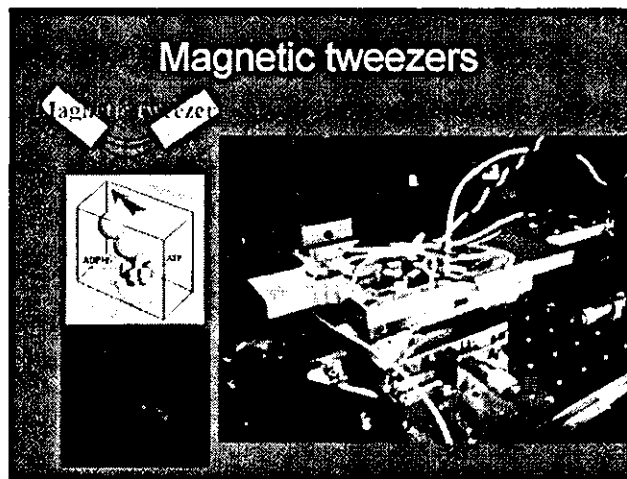


図 3.1-55 高効率 ATP 合成システム

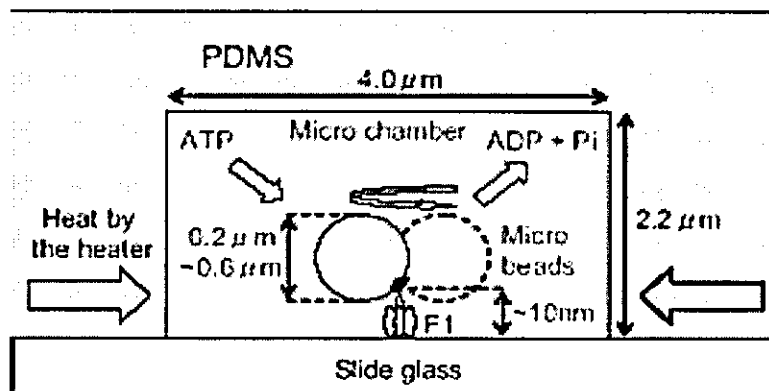


図 3.1-56 フェムトリットルチャンパー内に閉じこめられた1分子

④アクチンの駆動力を利用したマイクロ運搬技術

LIMMS と東京大学のグループは、筋肉の駆動力を生み出す分子であるアクチンフィラメントをマイクロ構造中に、整列させることに成功し、人工構造中で、一方方向の駆動力を発

揮できるシステムの開発に成功した（図 3.1-57）。

このシステムを活用することにより、微細加工技術により人工的に作成したマイクロ構造をアクチンの駆動力を利用することで一方方向に動かすことに成功した（図 3.1-58）。

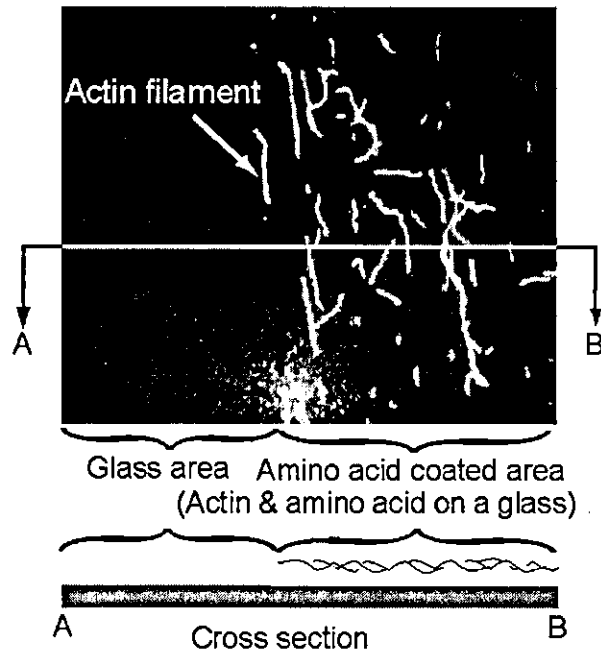


図 3.1-57 マイクロ構造中にアクチンフィラメントが整列している様子

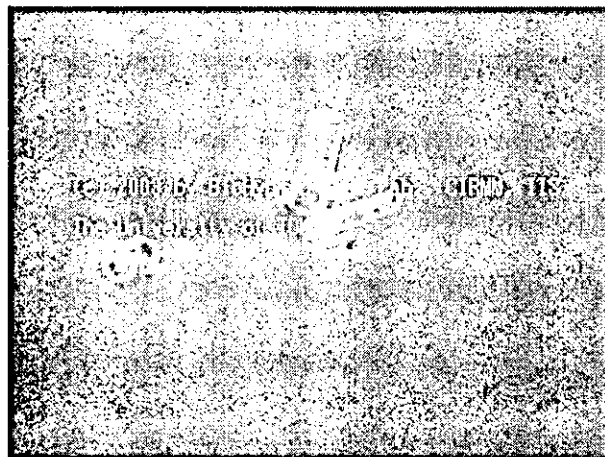


図 3.1-58 マイクロ構造を一方方向に動かしている様子

本稿（3.2（5）～（6））の写真・図については、スウェーデン王立研究所 Stemme 先生、ウップサラ大学 Nilsson 先生、LIMMS・東京大学藤田先生、竹内先生、野地先生のホームページから掲載させていただきました。この場を借りて御礼申し上げます。

(8) 欧州におけるナノメディシンの将来展望

欧州では、欧州科学財団 (European Science Foundation) が方針説明として「ナノメディシンの科学的将来展望 (ESF Scientific Forward Look on Nanomedicine)」を発表した (2005年2月23日)。

ナノメディシンの科学的将来展望は、下記の運営委員会と、学術機関および企業に所属する専門家から構成される複数の小グループが参加する5つの一連の専門作業部会 (2004年3月1~5日、アムステルダム：オランダ) のほか、学術機関、企業、私立財団および科学研究を支援する行政機関から70名を超える代表者が参加した最終的なコンセンサス会議 (2004年11月8~10日、ル・ピッシェルベルグ：フランス) を経て作成された。

(運営委員会メンバー)

- **Ruth Duncan**, Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, UK (議長)
- **Walfgang G. Kreyling**, GSF, Neuherberg/Munich, Germany (副議長)
- **Patrick Boisseau**, CEA-LETI, Grenoble, France
- **Salvatore Cannistraro**, INFN, Università della Tuscia, Italy
- **Jean-Louis Coatrieux**, INSERM, Université de Rennes 1, France
- **João Pedro Conde**, Instituto Superior Tecnico, Lisboa, Portugal
- **Wim Hennink**, Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Netherlands
- **Hans Oberleithner**, Institute of Physiology, University of Münster, Germany
- **José Rivas**, Departamento de Física Aplicada, Universidad de Santiago de Compostela, Spain

ナノメディシンの科学的将来展望の概要は次のとおり。

(背景)

ナノメディシンは、ナノサイズのツールを使用して疾患の診断、予防および治療を行うほか、疾患の根底にある複雑な病態生理学の理解を深める技術である。最終的な目標は生活の質を改善することにある。

ナノメディシンの目的は、大まかにいえば、人工のデバイスとナノ構造体を使用して人間のあらゆる生体システムを包括的に監視し、修復し、改善して、医療利益を達成することであると定義できるだろう。ここでいうナノスケールとは、1 nm から数百 nm の大きさの活性成分や物体を指す。これより大きいデバイスの枠組みの範囲内で生じるナノスケールの相互作用もこれに含まれる。

ナノメディシンに適用されるナノテクノロジーの重要な要素 (図 3.1-59) は次のものである。

- ・ 疾患の分子的基础、患者の素因および治療効果のより良い理解をもたらし、分子レベル、細胞レベルおよび患者レベルでの画像化を可能にする分析ツールおよびデバイスの使用
- ・ より効果の高い治療法を生み出すナノサイズ化した多機能治療法と薬物送達システム的设计

これらの領域を支えるのは、材料科学とデバイス組立（「ツールボックス」）の領域のほか、環境への影響と製造工程に関する安全性および毒性問題の領域の基礎研究である。ナノメディシンを日常診療に持ち込むには、学際的なアプローチが必要であり、臨床的、倫理的かつ社会的理解を慎重に考慮したうえでこれを行う必要がある。

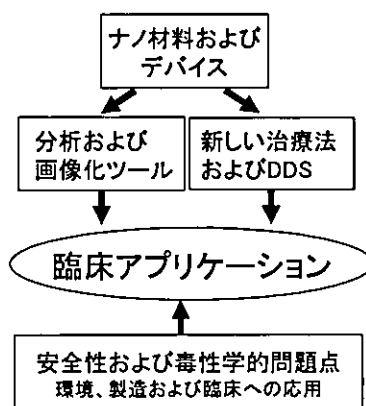


図 3.1-59 医療の改善に向けたナノメディシン

1. 科学的動向

(ナノ材料およびデバイス)

ナノ構造体の物理・化学的組立と薬物送達のためのコロイドおよびポリマー化学は、欧州が特に得意とする領域である。原則として、ナノ材料とデバイスの今後の研究は、ナノ材料科学において最近発達した技術を使用しながら応用に焦点を合わせたプロジェクトを確立するものでなければならない。

全般的方向性：

- ・ 特定のナノメディシンの課題に合うように既存のテクノロジーを最適化すること
- ・ 標的を定めた薬物送達のために、立体規則的で構造の多様な多機能の新しいシステムを開発すること

- ・ スケールを拡大した製造、特長づけ、再現性、品質管理および費用対効果の専門知識を強化すること

具体的な開発項目：

- ・ in vitro 測定用の複数の複雑な検体を検知するための新しい材料を開発すること
- ・ 再生医工学、再生医学および複数の生体分子シグナルの 3-D ディスプレーなど、臨床応用に向けた新しい材料を開発すること
- ・ 遠隔測定用に制御された機能的な可動式 in vivo センサーおよびデバイスを開発すること
- ・ 診断および複合薬物送達（治療的診断）に向けた立体規則的で構造の多様な多機能システムを構築すること
- ・ 単一分子分析に向けた生物分析法を発展させること

(ナノイメージングおよび分析ツール)

欧州の企業は、造影剤のデザインなど画像化技術開発の先駆者である。ナノイメージングと分析ツールの最終目標は、ごく初期の段階で病気に起因するプロセスを検出し、治療法の有効性をモニタリングすることにある。

具体的な開発項目：短期

- ・ 疾患の始まりと進行を理解するために正常な組織と病的組織に既存のナノ技術を使用し、これを改良すること
- ・ 細胞プロセスおよび分子プロセスを in vivo でリアルタイムにモニタリングするために、さらに、病的プロセスの in vivo での研究に向け感度と解像度が改善された分子イメージングのために、新しいナノ技術を開発すること
- ・ イメージング、分析ツールおよび治療のための新しい生物学的標的を同定すること
- ・ ナノスケールのツールを使用した分子イメージングに基づいた研究を動物モデルから臨床応用に転換させること
- ・ 分子および細胞テクノロジーと臨床診断ナノテクノロジーとの間のギャップをなくすこと

具体的な開発項目：長期

- ・ ナノイメージングテクノロジーに向けた多元的アプローチを開発すること
- ・ 疾患の注意信号を発する前駆症状への使用、いくつかの分子の同時検出、あらゆる非細

胞成分の分子レベルでの分析、さらに、他の分析技術での検出試薬のような抗体の置換に向け、再現性、感度および信頼性の高い非侵襲性 *in vivo* 分析ナノツールを設計すること

(新しい治療法および薬物送達システム)

欧州の科学者と企業は、リポソーム、ナノ粒子、モノクローナル抗体、ポリマー-薬物結合体など、第一世代のナノメディシンの多くを世界に先駆けて設計し開発してきた。欧州は、再生医工学、再生医学および幹細胞研究の研究領域で特に力を持っている。

具体的な開発項目：短期

- ・ ナノテクノロジーを適用して、生物学的バリアーを通過する輸送が可能なターゲティング能力または機能性を持った多機能構造材料を開発すること
- ・ ナノ構造化したスキャッフールド（再生医工学）、刺激感受性デバイスおよび物理的に標的を定めた治療法を開発すること
- ・ 癌、神経変性疾患および心血管疾患のほか、局所限局性送達（肺／眼／皮膚）に焦点を合わせること

具体的な開発項目：長期

- ・ 高分子治療薬の細胞内送達に向けた人工の生体反応システムと、生体反応性／自己調節性送達システムの開発（送達システムに連結したバイオセンサーなどのスマートナノ構造体）

(臨床応用と規制上の問題点)

欧州医薬品庁（EMA）の活動で実証されているとおり、欧州は欧州全体で医薬品規制を調和させてきた。今後ナノメディシンを臨床診療に安全かつ迅速に導入するためには、さらに、この領域のトランスレーショナルな基礎臨床研究に影響を与えるためには、適切な規制要件、承認プロセスおよび承認機関をさらに発展させることが不可欠である。

全般的方向性：

- ・ 具体的な臨床応用においてナノメディシンを発展させるためには、疾患に焦点を合わせること
- ・ ナノメディシンの臨床評価と規制上の評価は、ケースバイケースの方法をとること
- ・ 学術機関、企業および規制当局の間で学際的なアプローチで情報伝達と情報交換を行うことを優先順位の高位に置くこと

(毒性)

欧州は既に、環境中または職業性の微粒子／超微粒子の吸入による毒性の領域で高い評判を得ている。

一般的方向性：

- ・ 材料特性と提案された用途に関連したナノメディシンの毒性の意味するところをさらに理解すること
- ・ 環境への影響の可能性、製造工程および最終的な臨床応用を十分に考慮したうえでナノメディシンの毒性を調査すること
- ・ 標的疾患の本質を特に考慮しながら、ナノメディシンの急性効果と長期効果の両方についてリスク-ベネフィット評価を行うこと
- ・ 新たなナノメディシンを発見し開発した場合は、初期の段階でリスク評価から先を見越したリスク管理に移行すること

2. 研究戦略および研究方針

(組織および資金調達)

各国レベルでも欧州レベルでも、全世界的にみても、ナノテクノロジー研究開発への投資の急速な増大は大歓迎されていた。しかし組織の面からみると、欧州におけるナノメディシン領域の活動は現在では断片化しており、現在の資金調達の仕組みにも同じ状況がみられる。このため、有効な研究開発に必要な数量と総合性が達成できない可能性がある。ナノメディシンの学際的な目的は、特に革新的な臨床試験に向けた医学上の境界と必要性を考えれば、実際上のスケールで達成することは困難であるといわなければならなかった。

勧告：

- ・ EUレベル、各国レベルおよび地域レベルで、研究活動と多様な資金源の調整とネットワークを改善すること
- ・ ナノメディシンの成功に不可欠な学際的研究と境界研究の両方をよりいっそう促進するため、ナノメディシンを標的にした新たな資金調達計画を作成すること
- ・ ナノメディシン領域に秀でた欧州施設を設立すること
- ・ 学術集団に限定した申請を許可するため、テクノロジー基礎研究のための資金調達の仕組みを変えること
- ・ 目的の明確な問題に真剣に取り組む研究を可能にするため、短期の資金調達サイクルを続けるのではなく長期の資金調達を行うなど、十分なスケールと見通しがある資金調達

手順を作成すること

- ・ ナノメディシンの経済的かつ社会的有益性を確立し、投資家と一般市民にこれを伝えること

(開発)

欧州の科学者は、迅速な開発を可能にする起業家精神に溢れた商業化を目指した研究を利用する能力に欠けることが多い。ナノメディシンの領域で指導的地位を勝ち取り維持するためには、欧州が技術移転を改善し、研究から市場への時系列を短縮することが不可欠である。

勧告：

- ・ 米国立衛生研究所の中小企業革新研究プログラムの欧州版のような学術的／商業的ベンチャーを支援する仕組みを確立すること
- ・ 個人的な優秀さや業績で選んだ一団または一流のチームを関与させること
- ・ 「医薬品の製造および品質管理に関する基準」に適合する製造施設を増設し、プロジェクトをより迅速に臨床開発に移転させるために中小企業を支援すること

(学際的教育)

欧州の教育および訓練の現場（マリー・キュリー計画などのプログラムを含む）は、背景に相当な強さがある。欧州では、物理学、化学、生物学、薬学および医学の大学教育は修士課程までが一般的な標準課程であり、世界でも最高水準にある。しかし、ナノメディシン領域の出現により、この新たな専門領域に特有の学際的教育と交流の必要性が何倍ものレベルで高まっている。

勧告：

- ・ 分子生物学、コロイド化学、細胞生理学、表面化学および膜生物物理学などの基本的な科学分野を網羅する正式な学際的訓練コースを主に学部課程に設置すること
- ・ ナノメディシン領域の迅速な発展を支援するため、修士課程または大学院課程の早い段階で（医学と科学の両方の訓練を併せた）新しいプログラムを設定すること
- ・ より長期にわたって科学者と臨床医の両方に基本的な科学訓練を提供するために、ナノサイエンスに関する項目を含めた学際的な MD/PhD 学位プログラムを奨励すること

(コミュニケーション)

各国および欧州は学際的研究開発活動をますます重要視するようになってきたが、その