

Y.Kato, M.Shimizu, A.Igarashi, M.Ishii, H.Kawaguchi, N.Kamata, M.Sugiyama, H.Kurihara, K.Tsuji, and T.Kawamoto.	Application of Mesenchymal Stem Cells(MSC) to Regenerative Dentistry and Identification of Molecular Markers for MSC	Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry, 2006,		142-146	2006
H.Kawaguchi, H.Hayashi, T.Mizuno, T.Iwata, T.Fujita, N.Hasegawa, H.Shiba, S.Nakamura, T.Hino, H.Yoshino, H.Tanaka, A.Kimura, K.Tsuji, Y.Kato, and H.Kurihara.	Basic and Clinical Studies of Periodontal Tissue Regeneration by Transplantation of Own Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells.	Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry, 2006,		147-150	2006
Yoshida S, Shimmura S, Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K.	Serum-free spheroid culture of mouse corneal keratocytes.	Invest Ophthalmol Vis Sci	46	1653-1658	2005
Shimmura S, Miyashita H, Konomi K, Shinozaki N, Taguchi T, Kobayashi H, Shimazaki J, Tanaka J, Tsubota K.	Transplantation of corneal endothelium with Descemet's membrane using a hydroxyethyl methacrylate polymer as a carrier.	Br J Ophthalmol	89	134-137.	2005
Kaneko,S.	Human sperm processing in assisted reproduction technology	J. Mamm. Ova Res	22	224—228	2005
Zhang X, Mitsuru A, Igura K, Takahashi K, Ichinose S, Yamaguchi S, Tsuneo A. Takahashi	Mesenchymal progenitor cells derived from chorionic villi of human placenta for cartilage tissue engineering.	Biochem Biophys Res Commun	340号	944-952	2006
Okada H, Nagamura-Inoue T, Mori Y, Takahashi TA	Expansion of Va24+Vb11+ NKT cells from cord blood mononuclear cells using IL-15, IL-7 and Flt3-L depends on monocytes	Eur. J. Immunol	36号	236-244	2006
Yasurake M, Zheng Y, Nagamura-Inoue T, Akagawa E, Tokushima Y, Terashima S and Takahasi TA.	SCID-repopulating activity of human umbilical cord blood-derived hematopoietic stem and/or progenitor cells in a nonobese diabetic/Shi-SCID mice serial xenotransplantation model and immune cell activities in vitro: a comparative study of the filter method and the hydroxyethyl starch method.	Transfusion	45号	1899-1908	2005

## IV 研究成果の刊行物・別刷り

日本臨牀 第64巻・第2号（平成18年2月号）別刷

特集：ナノテクノロジーと医療

## ナノレベルイメージングによる 分子構造と機能の解析

盛 英三 望月直樹 武田壮一  
井上裕康 中村 俊 土屋利江

## ナノレベルイメージングによる 分子構造と機能の解析

盛 英三<sup>1</sup> 望月直樹<sup>1</sup> 武田 壮一<sup>1</sup>  
井上裕康<sup>2</sup> 中村 俊<sup>3</sup> 土屋利江<sup>4</sup>

### Nano-level imaging for analyzing protein structure and function

<sup>1</sup>Hidezo Mori, <sup>1</sup>Naoki Mochizuki, <sup>1</sup>Soichi Takeda,

<sup>2</sup>Hiroyasu Inoue, <sup>3</sup>Shun Nakamura, <sup>4</sup>Toshie Tsuchiya

<sup>1</sup>National Cardiovascular Center Research Institute

<sup>2</sup>Faculty of Human Life and Environment, Nara Women's University

<sup>3</sup>National Center of Neurology and Psychiatry

<sup>4</sup>National Institute of Health Sciences

### Abstract

The present manuscript outlines the nano-level imaging project, which is under promotion by the three national research institutes and supported by a research grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare (nano-001). This research project targets collecting fundamental information regarding comprehensive understanding of cardiovascular, neurological and the other disorders, developing new diagnostic and therapeutic methods by visualizing protein structure and function in atomic(sub-nano level) or molecular(nano-level) resolution. The results of the current projects will be extended into drug design, clinical diagnostic technology and medical materials in near future.

**Key words:** nano-technology, structural biology, drug design, protein crystallography, tailor-made medicine

### はじめに

21世紀の医療の社会的課題として提唱されているテーラーメイド医療の達成には、標的となる蛋白の構造を患者ごとに確定し(分子診断)、最適な薬剤の構造を選択し(分子治療)、薬剤と生体蛋白の相互作用を分子レベルで観察する(分子評価)などの医療基盤技術の育成が求められる。ナノレベルイメージングプロジェクトでは、蛋白分子の構造と機能の解析を通じてテー

ラーメイド医療実現のための基盤技術の形成を目指している。

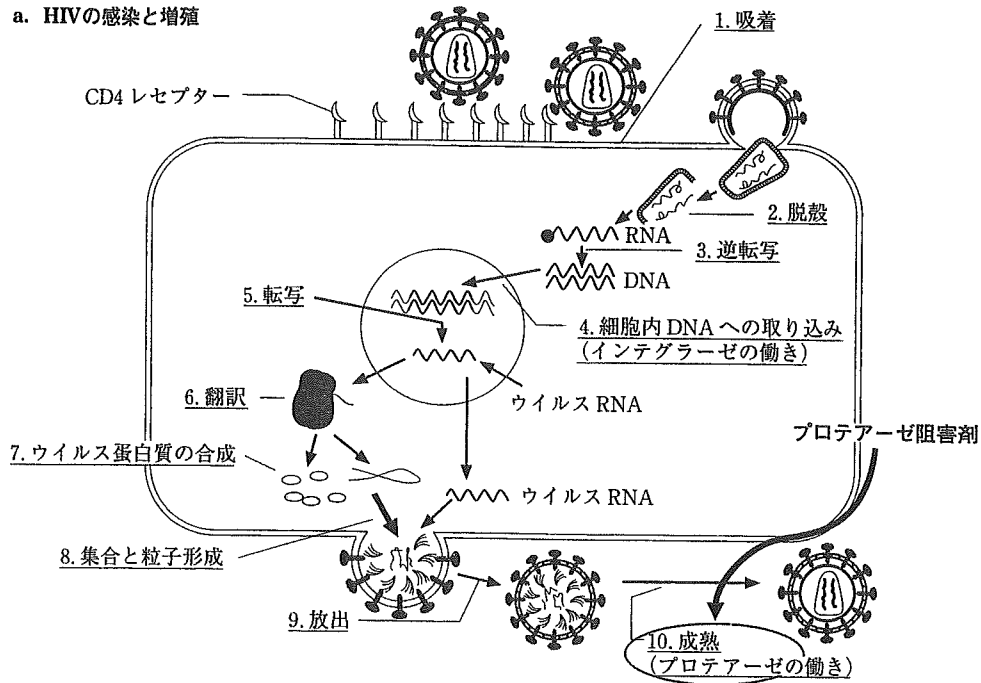
本稿では蛋白構造イメージングを中心に概説する。

### 1. 創薬に貢献した分子構造イメージング

近年、放射光を用いたX線回折法の発達により原子レベルの解像度で蛋白結晶の構造を決定できるようになった。構造に基づく薬剤設計の具体的な成功例として、AIDS治療薬(HIVプロ

<sup>1</sup>国立循環器病センター研究所 <sup>2</sup>奈良女子大学生生活環境学部 <sup>3</sup>国立精神神経センター <sup>4</sup>国立医薬品食品衛生研究所

a. HIVの感染と増殖



b. HIVプロテアーゼの構造と阻害剤の設計

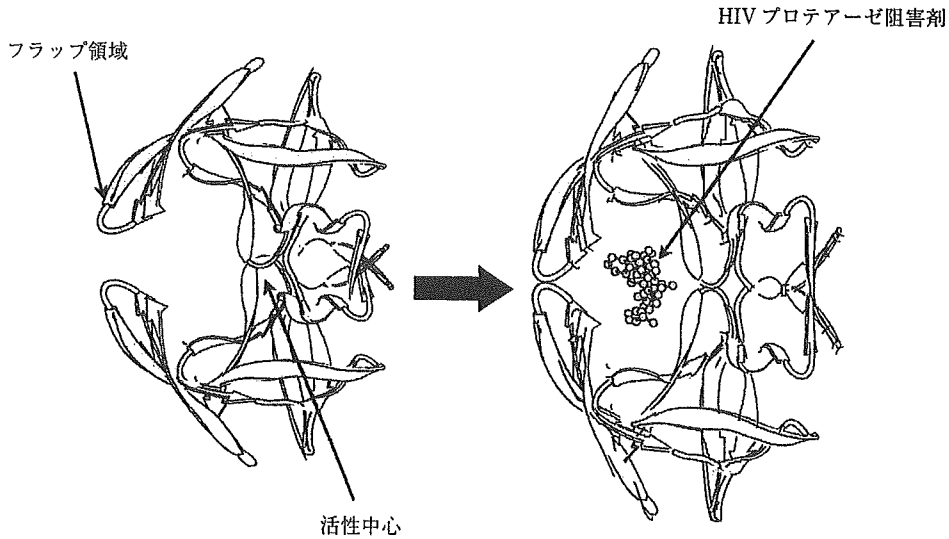


図1 AIDSウイルスの増殖過程と蛋白構造に基づく HIVプロテアーゼ阻害薬の作用機構

テアーゼ阻害薬), 白血病治療薬(グリベック)について以下に述べる。

AIDSウイルス, HIVは活性化外殻蛋白 gp120によりCD4陽性Tリンパ球に感染し, 自己増殖をする。その際自己由来のプロテアーゼによって前駆体蛋白から活性化外殻蛋白を得る(図1-

a)。この HIVプロテアーゼの構造に基づいて設計され, その活性中心を選択的に阻害する目的で設計された薬剤が HIVプロテアーゼ阻害薬である(図1-b)。本剤は AIDSの発症を遅らせることに貢献した<sup>1)</sup>。

慢性骨髄性白血病ではフィラデルフィア染色

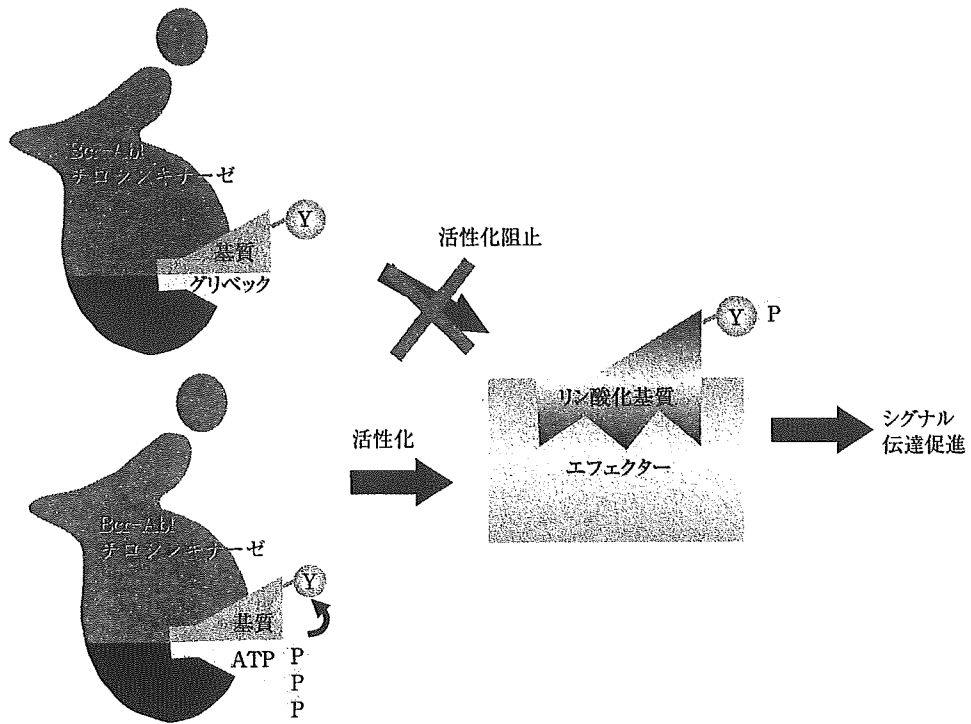


図2 慢性白血病治療薬(グリベック)の蛋白構造に基づく作用機構

体に由来する Bcr-Abl チロシンキナーゼが恒常的な増殖シグナル伝達系の活性化を通じて慢性骨髄性白血病発症の原因になると考えられている。同酵素は ATP と基質に結合し、ATP から切り離れたリン酸基で基質のチロシン残基をリン酸化する。グリベックは Bcr-Abl チロシンキナーゼの ATP 結合部位の詳細な構造に基づいて設計され、基質のチロシンリン酸化を構造特異的に阻害して白血病化を防ぐ(図2)<sup>2)</sup>。

このような構造に基づいて薬剤設計を行うことで標的蛋白との結合の特異性を高め、副作用を減少させることを期待できる。

## 2. ヒト心筋トロポニンの構造解析とそれに基づく創薬の可能性

心筋収縮を調節する心筋トロポニンの中核部分(コアドメイン)の構造は分担研究者である武田と理化学研究所の前田らによって解析され、Nature 誌に報告された(Vol 424, 2003)<sup>3)</sup>。前田らの総説<sup>4)</sup>に基づき、トロポニンの筋収縮調節

メカニズムについて述べる。

筋収縮はアクチンとミオシンの滑り運動による。アクチンフィラメントはアクチン、トロポニン、トロポミオシンを含む複合体であり、それらの3分子は7:1:1の存在比をもつ。トロポニンの存在下でアクチンとミオシンはカルシウムイオン濃度に応じた収縮と弛緩を行う。

図3に心筋トロポニンのコアドメインの構造を示す。トロポニンは TnC, TnI, TnT と呼ばれる3つのポリペプチド鎖からなる。これまでの研究により、TnI は収縮抑制因子、TnC は脱抑制因子、TnT は TnC の脱抑制を弱める因子(カルシウム濃度依存性の付加因子)であることが示されている<sup>5)</sup>。

トロポニンのコアドメインは更に調節頭部と IT アームの2つのサブドメインに分かれる。調節頭部はカルシウムイオンとの結合を通じてトロポニンの構造変化とそれに基づくアクチンとミオシンの滑り運動に対するスイッチの役割を果たす。IT アームは剛性を有するコイルドコイ

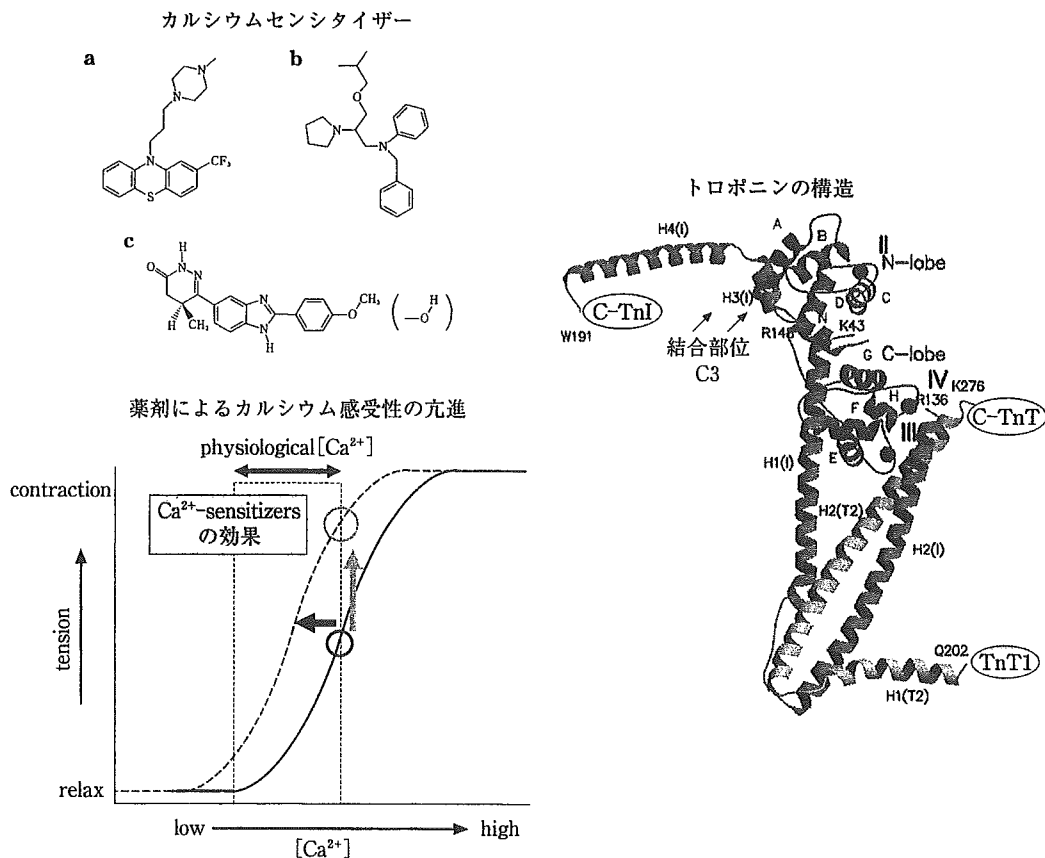


図3 トロポニンコアダメインの構造(文献<sup>3)</sup>より改変引用)

ル構造からなる。TnCはN末端側とC末端側の2つの球状部が $\alpha$ ヘリックスで連結された構造をもつ。カルシウム濃度にかかわらずC末端球状部はTnIに結合し、TnCをトロポニン分子内に常につなぎとめている。一方、TnCのN末端側球状部は細胞内カルシウム濃度が上昇した場合のみ構造が開き、TnIの第二結合部位(両親媒性 $\alpha$ ヘリックスH3)を結合する。これにより、TnIの調節領域全体がトロポミオシン/アクチンより解離し、アクチンとミオシンの滑り運動が始まる。

TnCのN末端側球状部にカルシウムセンシタイザーが結合すると、同球状部は開いた構造をとりTnIの第二結合部位を結合しやすくなる。すなわち、TnCによるTnIの脱抑制が起こりやすくなる。前述のようにTnTはTnCの脱抑制作用にカルシウム濃度依存性を付加することが

できるので、TnCとTnTの制御を組み合わせることで段階的な筋収縮の増強を実現できるかもしれない。近年循環器領域では血管作動性薬剤で優れた新薬が数多く開発されてきたが、ジギタリス以来、これを超越する強心剤が生まれていない。従来の強心剤は細胞内カルシウムイオン濃度を高めて強心作用を誘導するために、細胞に対する負荷(カルシウム overload)が不可避であった。1980年代後半に開発されたカルシウムセンシタイザーと呼ばれた薬剤群はカルシウムイオン濃度-張力関係を左方にシフトさせることにより、低い細胞内カルシウムイオン濃度で高い収縮力を得ることができ理想的な強心剤ではないかと期待された<sup>6)</sup>。しかしながら、これらの薬剤の臨床使用経験から、短期的に心筋収縮力は高まるものの、心不全患者の長期予後の改善に役立つことはなかった。これらのカ

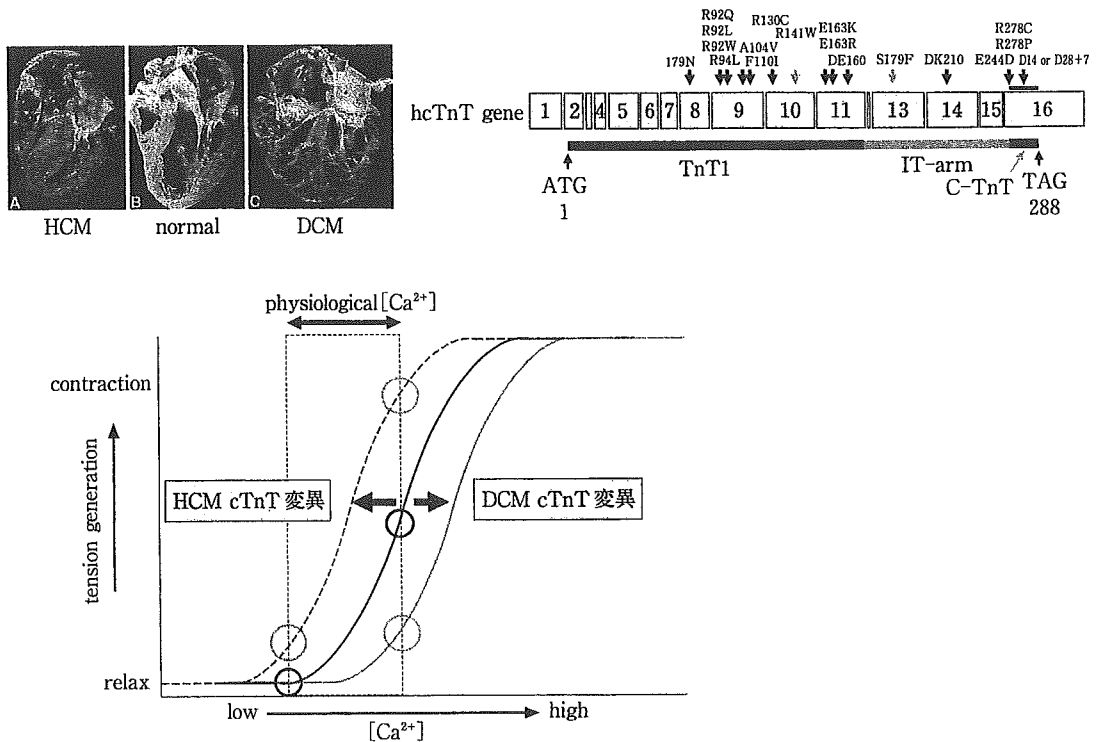


図4 心筋症におけるトロポニンの遺伝子変異と筋カルシウム感受性  
心筋症の遺伝子変異はTnT1, C-TnTに多く、筋カルシウム感受性を修飾する。

ルシウムセンシタイザーは phosphodiesterase の阻害作用も併せてもっており、細胞内 cyclic-AMP の増加によって筋小胞体からのカルシウムイオン放出が増加し、ついにはカルシウム overload となる可能性や<sup>7)</sup>、構造が類似した他の蛋白と相互作用があるなど、薬剤としての標的特異性が低いことが原因として考えられる。拡張型心筋症例では、少なくとも一部の症例でカルシウム感受性の低下と収縮不全の関連が示唆されている。これらの事実はTnCやTnTを特異的に制御する化合物の設計により、新たな強心剤の開発の可能性を示している。

一方、肥大型心筋症(HCM)ではトロポニンの遺伝子変異によりカルシウム感受性が亢進することが発病に関連する可能性が示唆されている。同患者の遺伝子解析によると、約15%の患者にTnTの遺伝子変異が認められる。大概らによれば<sup>5)</sup>トロポニンがアクチン/トロポミオンと直接接触する部分(TnT1, C-TnT, TnI

調節領域)に変異が多く認められ、コアドメインには変異は少ないという(図4)。変異TnTの交換導入を行った心筋スキンドファイバーを用いた研究で、カルシウムイオン濃度-張力関係の左方シフト、すなわちカルシウム感受性の亢進が認められた。この結果からTnTの変異により、カルシウム感受性が亢進し、収縮増加と弛緩不全という肥大型心筋症に特有の症状が発症するという有力な仮説が生まれる。TnTの変異によるカルシウム感受性亢進のメカニズムを原子構造で解明すると、肥大型心筋症に特異的に作用する薬剤の設計を期待できる。原因となる遺伝子変異ごとに構造が異なる薬剤設計が求められる可能性もある。言い換えれば、心筋トロポニンの変異に基づく肥大型心筋症の治療法の開発はテーラーメイド医療のモデルケースとなる可能性がある。



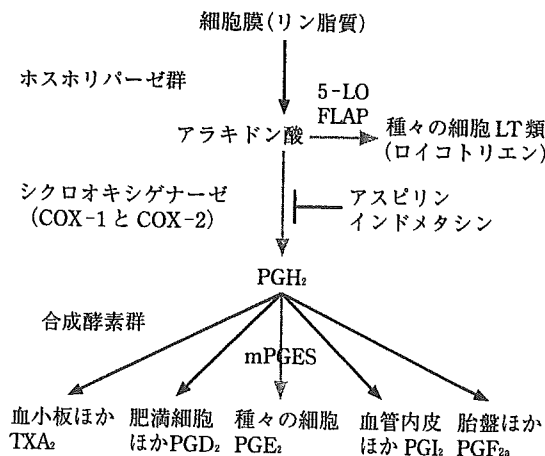


図5 プロスタグランジン産生系

### 3. 創薬の標的として注目されている プロスタグランジン合成酵素群の 構造解析

シクロオキシゲナーゼ(COX)はプロスタグランジン(PG)を生合成する律速酵素として知られている(図5)2種類のアイソザイムが存在する。COX-1はconstitutive enzymeと呼ばれ、ほとんどの細胞で常時発現しており、生体の安定性を維持する役割を果たす。一方、COX-2はinducible enzymeとして、単球、線維芽細胞、滑膜細胞などの炎症にかかわる細胞で発現し、炎症性サイトカインなどによって誘導される。従来の非ステロイド系抗炎症剤は、COX-1とCOX-2の両方を阻害するために炎症巣のPGだけでなく、胃粘膜や腎でのPG(特にPGE<sub>2</sub>)産生を抑制し胃や腎の副作用を合併する。そこで、炎症に深く関与していると考えられるCOX-2だけを選択的に阻害する薬剤の開発が進められてきた。このようにして開発されたCOX-2阻害薬は胃潰瘍を起こしにくい鎮痛剤として好んで投薬されていた。しかしながら、2004年末、米政府は、これらのCOX-2選択的阻害薬の3剤を心筋梗塞や脳梗塞の危険性を高める恐れがあるとして、心臓病患者への処方や多量の長期使用を避けるよう勧告した。COX-2の下流に位置するプロスタサイクリン合成酵素の作用も

抑制するために、同酵素に由来する抗血栓性作用や血流増加作用が損なわれることが原因ではないかと考えられている<sup>9)</sup>。図5に示したようにCOX-2の下流には多くの合成酵素があってそれぞれの作用を有する蛋白を合成している。個々の合成酵素を選択的に阻害する薬剤の開発が次世代の創薬の標的として注目される。PGE<sub>2</sub>の産生にかかわるmPGESを阻害する薬物の開発は血管内血栓形成を伴わない理想的な抗炎症剤となる可能性がある。TXA<sub>2</sub>産生を阻害する薬剤の開発は血管内血栓形成の予防、局所血流増加作用を通じて脳梗塞、心筋梗塞の予防薬や治療薬として期待できる。PGI<sub>2</sub>は既に難病といわれた原発性肺高血圧症の治療に有効であることが知られている。PG関連薬剤の開発は構造に基づく創薬の最大の標的の一つになっており、ナノメディシンプロジェクトでも複数の関連酵素の構造解析に取り組んでいる。

### 4. ナノメディシンプロジェクトの そのほかの研究

本プロジェクトでは分子構造イメージングに関連して上記のほかに、細胞内イオン環境や、血管新生にかかわる蛋白など幾つかの蛋白構造についても研究を進めている(国立循環器病センター研究所)。国立精神神経センターではin-silicoスクリーニング法によるParkinson病の治療薬探索に蛋白構造情報を応用する研究を進めている。国立医薬品食品衛生研究所では原子間力顕微鏡を用いて蛋白表面の詳細な構造を解析することなどを通じて、医用材料作成に向けた応用研究に取り組んでいる。

一方、分子機能イメージングの領域では、国立循環器病センターの望月らが増殖因子(EGF)刺激に伴うRas分子の活性化をFRET法で可視化できることをNature誌に報告した<sup>9)</sup>。ナノメディシンプロジェクト開始後も血管内皮の走化運動にかかわるRap1蛋白の可視化に関する研究などにFRET法による分子イメージングを展開している。国立精神神経センターの研究グループでは分子機能イメージング技術を応用してシナプス機能、プリオン蛋白質の機能の評価に

取り組み Proc Natl Acad Sci などの雑誌に研究成果を報告している<sup>10)</sup>。

子診断・分子治療・分子評価を包含するテーラード医療の基盤形成に貢献したい。

### おわりに

本ナノメディスンプロジェクトでは循環器治療の中核施設である国立循環器病センター内に構造生物学ラボを立ち上げ、分子特異的な治療薬の開発を目指している。ナノ DDS 技術や分子機能イメージング技術に関する研究を併せて推進することで、特異的分子治療薬の分子輸送技術開発と他の分子との相互作用の可視化技術を推進することが可能となる。これにより、分

謝辞 本原稿の執筆内容は本研究グループの成果を元にしております。国立循環器病センター研究所若林繁夫分子生理部長およびユースフ・ベン・アマー同研究員、増田道隆循環器形態部室長、柴田洋之心臓生理部同室員、五十嵐智子同研究員、松原孝宜同研究員、大阪大学月原富武教授、理化学研究所宮野雅司主任研究員に感謝いたします。また、本原稿編集と英文作成に協力していただいた東本弘子女史、松尾千重女史に感謝します。

### ■ 文 献

- 1) Patick AK, et al: Activities of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease inhibitor nelfinavir mesylate in combination with reverse transcriptase and protease inhibitors against acute HIV-1 infection in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* **41**: 2159-2164, 1997.
- 2) Drucker BJ, et al: Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* **2**: 561-566, 1996.
- 3) Takeda S, et al: Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca<sup>2+</sup> saturated form. *Nature* **424**: 35-41, 2003.
- 4) 前田雄一郎ほか: トロポニンの結晶構造とカルシウム調節のメカニズム. *蛋白質核酸酵素* **48**: 500-512, 2003.
- 5) 大槻磐男: 筋収縮カルシウム受容調節の分子機構と遺伝性機能障害. *日薬理誌* **118**: 147-158, 2001.
- 6) Lee JA, et al: Effects of pimobendan, a novel inotropic agent on intracellular calcium and tension in isolated ferret ventricular muscle. *Clin Sci* **76**: 609-618, 1989.
- 7) Nieminen MS, et al: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The task force on acute heart failure of the European society of cardiology. *Eur Heart J* **26**: 384-416, 2005.
- 8) Mukherjee D, et al: Risk of cardiovascular events associated with selective cox-2 inhibitors. *JAMA* **286**: 954-959, 2001.
- 9) Mochizuki N, et al: Spatio-temporal images of growth-factor-induced activation of Ras and Rap1. *Nature* **411**: 1065-1068, 2001.
- 10) Itami C, et al: Brain-derived neurotrophic factor-dependent unmasking of silent synapses in developing mouse barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**: 13069-13074, 2003.

# 座談会

## バイオマテリアルと未来社会

司会者

東京医科歯科大学生体材料工学研究所助教授

米山隆之

企画者

日本ライフライン株式会社開発生産本部長

川端隆司

発言者

東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長

岡野光夫

大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻合成化学講座教授

明石満

国立医薬品食品衛生研究所療品部長

土屋利江

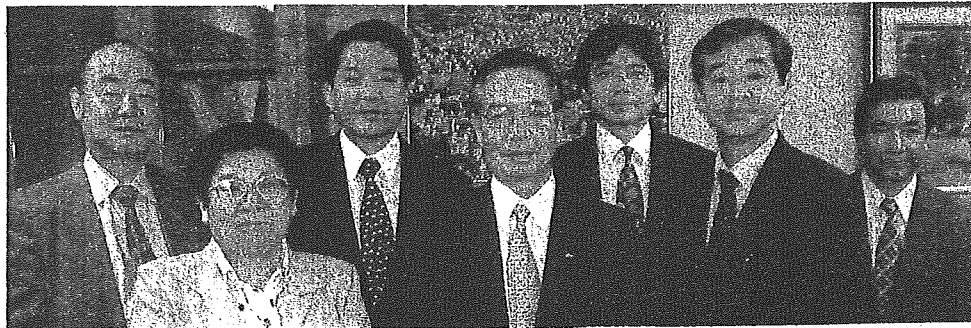
京都大学再生医科学研究所ナノ再生医工学研究センター教授

堤定美

中部大学生命健康科学研究所教授、  
前・日本メディカルマテリアル株式会社顧問

松下富春

(発言順)



この座談会は2005年10月4日(火)東京医科歯科大学生体材料工学研究所にて収録致しました。

米山 本日はお忙しいところお集まりいただきましてありがとうございます。学会誌「バイオマテリアル」の企画として、特集「バイオマテリアルがいま面白い」を編みました。特に未来に着目して、若手の研究者あるいは他分野の先生方の参考になるような忌憚のないご意見をお聞かせいただければと思います。



### 注目のバイオマテリアル技術

米山 まずは、現在この領域で研究されている、あるいは実際の応用を進めている先生方が、いま注目されているバイオマテリアルの技術あるいは研究内容、テーマというのはどのようなものでしょうか。



岡野 ウイルスも含めて、いままでである生物がわれわれの体内に入ってきたときには、古くから免疫系が

関与することが知られ、その研究が非常に進みました。しかし、バイオマテリアルという新しい人工材料が体内に入ったらどんなことが起きるのかということは、まさにここ30~40年の間に一気に進んだ研究分野です。われわれの体のなかに人工物を使って治療することが多数出てきていますし、診断、治療が大変な勢いで進んでいます。そういう局面がますます増えてくるなかで、本当にバイオマテリアルの研究あるいはバイオマテリアルが重要となる時代になったと思います。ある材料を使ってなにかをやるという時代から、界面で起こる問題を予知し、それを制御して材料を設計して使っ

ていくという時代に突入してきています。そのなかでバイオマテリアルの役割の重要性がますます大きくなってきております。

この日本バイオマテリアル学会はそういったことにチャレンジする研究者の集団で、つぎの時代の新しい局面をつくっていくと私は信じています。いま注目される技術や研究でどんなことがあるかという具体的な問題について、私が注目しているタイプのものをお話します。

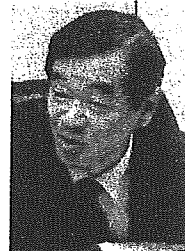
一つは、血管ステントです。狭窄していた血管のなかに持って行ってぱっと開くものは、やはり再狭窄の問題が起きてきます。その表面から薬を徐放させることで、圧倒的に再狭窄の少ないステントができるようになってきました。すると、マテリアルと薬と界面の問題をどこまで制御できるのかというテクノロジーの重要性をこの例が示していて、このデバイス治療はどんどん売り上げも上がっています。そういう点では、薬の放出を制御するというDDSテクノロジーとバイオマテリアルというのは切っても切れません。武田薬品社のリュープリンはバイオマテリアルとDDS設計の成功例です。バイオデグラダブルな高分子の200 $\mu$ のビーズのなかに、ペプチドLH-RHのアナログ、リュープロライドを封入し、徐放させることによってがんの縮小、特に前立腺のがん治療に使われるような製剤が開発されて、1商品で1,200億円もの売上げをするヒット商品になっているのです。バイオマテリアルと薬が完全に一体化した新しいシステムとして使われているので、こういう使い方がやはりバイオマテリアルの一つの重要なポイントだと思います。

さらに、薬の点でいうと、最近、東大の片岡一則先生や、いまは神奈川県科学技術アカデミーに移った横山昌

幸先生と一緒に、ポリエチレングリコールと疎水性連鎖でブロック共重合体を利用すると高分子のミセルで人工のウイルスのような小さな粒子をつくることを示しました。そのなかに抗がん剤を入れることで、がんのところへ集積できるタキソールのミセル製剤というものが、いまphase Iがようやく終わるところまで研究が進んでいまして、かなりがん治療に効果があるとのことが臨床的にわかりつつあります。

薬と材料、バイオマテリアルを合わせていって、いままでの薬でもデバイスでもないような、新しいタイプの新しいフィールドがどんどん切り拓かれてこようとしています。私は、埋め込み型のデバイスあるいはDDSのフィールドにバイオマテリアルは必須だと思っています。

明石 いま岡野先生がご指摘になった、バイオマテリアルの分野でどういうところがポイントで、なにを目指していくかということについてはまったく同感です。たんなるデバイスだけではやはり面白みもないし、展開もできないだろうし、将来性もないし、それこそ産業基盤をつくるようなことにもならない。といって、創薬の分野とは違うと思う。そのあたりにポイントを絞って開発していくと、企業がよりさまざまなことができるでしょうし、われわれ研究者もやっつけける気がします。たんなる組み合わせだけのデバイスではなく、といって合成化学の粋を駆使するような創薬分野ではないようなところに、新しい、いまも進んでいると思いますが、バイオマテリアルの充分に将来展望可能な領域がはっきりみえてきたような気がしています。



それが、岡野先生がご指摘になったような高分子ミセル系の話でしょうし、私も今日CRESTのヒアリングを受けてきたところですが、実際に樹状細胞のなかに組み立てた純合成ではないですが、工夫して組み立てたような免疫賦活剤を開発して送り込むようなところは、けっして製薬メーカーからは出ないような、マテリアルをやっている人でないと絶対出てこないような発想がどうもあるようです。いま、岡野先生の話を知っていて、同じようなことを感じながら研究をされていると思いました。

**米山** 材料単独ではなくさらにそれにつけ加える機能、特にドラッグデリバリーという方面で最近大きく展開している点と、岡野先生がはじめのほうでご指摘になった材料と界面のところがよくわかってきたという点、マテリアルの複合化に関して二つの話が出てまいりました。



**土屋** 複合化という点で、DES (ドラッグエリユエティングステント) が医療機器として、厚生労働省では医療材料部会で審議され、承認されています。ですからこれからは医療材料の分野のなかでかなり複合化されたものが評価される時代になる。というのは、医療機器・医療材料をよく知っている人でないと、薬が組み込まれたものの評価もなかなか難しいということが、先行きみえてくるのです。

実際、骨や血管といった物理的な補強、そういうものを埋め込む従来型の人工物や人工血管といわれているものを使用される患者さんの骨や血管は、通常病的な状態となっており、薬を飲みながら治療をしているのです。薬というものは、それを治療すべき部位に持っていくまでに多く

のテクノロジーが要ります。薬の場合、一般的に効き目が速い代わりに副作用も強い。そういった場合に、直接治療すべき部位にその薬を局在させる、まさしくデバイスが必要な部位に薬を同時に存在させることは、経口あるいは静注による全身への副作用を低減化させることが可能となる。巧みなドラッグリリースのシステム設計が材料屋の技術レベルとして求められるところです。このようなタイプの医療機器は、治療器としての効率的な治療効果からも、これからはまさしく医療側の医師、それから患者も望む医療機器であると思います。大量の薬を飲まなくても治療すべき部位に薬が存在し、不具合を低減化でき、かつ有効性が高い治療法となる。再生医療の分野でも効果が早く、よく効き目のあるものがこれからはどんどんつくられていくと思います。

再生医療の場合、ただスキャフォールドがあって、細胞を組み込んで *in vitro* で培養物ができればそれでよいというものではありません。材料そのものがよくなければ、いくらよい細胞をそこにせっかく分離して、きれいにして、培養しても、結局その細胞の機能を低下させることがあるわけです。ですから、すぐれたスキャフォールドの開発は、再生医療品の効果の開発をも促進することになります。

**米山** 次世代の先進医療機器のなかで、材料の果たす重要性が明確になるようなお話がつつぎに出てきますね。

**堤** バイオマテリアルのそういう生物医学的・科学的・薬学的性能が非常に向上して、それが患者さんに非常に貢献をして



いるのです。全体としての長期的な寿命を支える一つの大事な要因として、やはり物理的なことも忘れてはならないと思います。生体そのものが生体材料から受ける影響と生体から材料に与える影響を、物理的な側面にも若い人たちに大いに参加してもらって、総合的な性能を向上させる研究がより必要になってくると思います。

その一つとして、私たちは体のなかに入った生体材料の長期の状況を予測したり、不具合症例を再現する生体力学的シミュレーションを研究しています。動物実験も一つのシミュレーションですから、計算シミュレーションだけではなく体のなかでの現象を追跡できるシミュレーターを実現したく思います。もっともっと開発しなければならないのですが、技術がかなり発展してきましたので、これから応用が大いに期待されています。予測技術、また失敗例からの改善技術をどんどん開発していくことによって、よりよい医療器具に発展することを期待します。

**米山** 薬剤などと組み合わせると、局所で特に効果を発揮するお話とはまた違って、生体全体を構成している硬組織を再建するといった応用に関する、最近の注目技術エリアについてお話いただきました。

**堤** 硬組織だけではなくて、やわらかい組織、それから血管や血液の流れなどもシミュレーションの対象です。

**岡野** こういう人工材料が空気雰囲気下 1 気圧で外に置かれているのと、体のなかに入れられるのとではまったく違う環境です。生体内の環境でどのようなことが起きるかという、いままでわれわれが予測しなかったようなことが起きるわけです。それは体のなかにイオンがあったり、脂質があったり、蛋白があったり、さ

さまざまな細胞との関わりのなかで材料が機能を果たしていくわけですから、それをいま堤先生がおっしゃったように、かなり正確にシミュレートできるようなテクノロジーができれば、われわれはそういう材料やデバイスが体のなかでどんな寿命を持っているかとか、あるいは体がどんな影響を受けるかということがしっかり描けるわけです。そうすると、やはり長期治療や、埋め込みでなにか治療していくような局面では非常に大事なテクノロジーになります。

バイオマテリアルは材料が高分子とか金属とかセラミックスとかそういうものだけではなくて、堤先生のように機械工学的な立場からみたり、もう少し生物細胞との病理学的な側面からみたり、解剖学的な面からみたり、さまざまな総合学問として捉えなくてはいけないのではないのでしょうか。

米山 実際の製品をつくっていらっしゃる立場からはいかがでしょう。



松下 たとえば一つの関節をシステムとして使うときは、総合工学的あるいは科学的でなければいけないというのはそのと

おりだと思えます。

一方で、先ほど岡野先生がおっしゃった、界面がどこまで設計できるかとか、あるいはどこまでコントロールができるかという点については、たとえばインプラントと硬組織を考えたときに、従来はアパタイトなどの生体活性材料は骨と引っつくということで捉えられました。しかし私は金属屋ですから、たとえばチタン材料を骨と引っつけるためにはどうしたらよいか、あるいはバイオイナートセラミックスを引っつけるた

めにはどうしたらよいかと考えて取り組みました。

チタン材料については中部大の小久保 正先生のアルカリ処理技術があります。チタン表面に最終的にOH基が来ると、それをベースにしてアパタイトが生体内で出来て骨と引っつくというものです。それが公表されて以降、その発想をさまざまな材料に適用していくと、結構チタン以外の金属とも引っつくようになりました。一つの現象がわかると基本的な情報として、それが波及的にさまざまところへ広がっていきます。

また、骨は微細な空隙に対して侵入する特性を持っているという情報もあります。結果的には数年かかっていますが、バイオイナートなジルコニアセラミックスと骨は引っつかないと思われませんが、表面をマイクロ凸凹構造にすると結果的にはちゃんと引っつくんです。従来は骨セメントを使って引っつけていたものを、今度はそういうものを使わずに、表面を微細構造にするだけで骨がそのなかに入り、結合します。そうするとセメントレスのインプラントとして実際に使えるようになる。そういう意味で、界面の現象を追求すること自体が、バイオマテリアルの本質を引き出してくる重要な課題になっていると考えます。

明石 材料工学かなにかの学会で、もともと冶金、金属工学の阪大の馬越先生・中野先生のお話を聞きました。ストレスのかからないところには骨が出来ない。これはわれわれが材料を一方的な方向からみていると出てこないような発想です。実験結果をとると、ストレスがかかるようなところにテープを巻く。応力緩和みたいな感じです。そのようなことで骨は出来ていくのだという結果を出されていきました。マテリアルの分野にも、物それ自体でもない、界面で

もないこのような考え方があるのだと思いました。

岡野 古くから知られた現象で、われわれの骨というのは、やはり圧力をかけていかないと、カルシウムが抜けていってしまうのです。

明石 私が疑問だったのは、たんにサイトカインを出してアパタイト系のものをつくっても、陥没したところに骨ができるのは当然ですが、上に骨を接ぐことができるかどうかという点です。その結論からすると出来ないのです。ですから歯科インプラントをしたいときには、土台の骨をしっかりつくりたい。本来はその人の必要としないところにはやはり骨は出来ません。そうするとどうなるのですか。

堤 歯が抜けてしまった跡に人工歯根を植えなければ歯槽骨はどんどん減っていきます。骨を維持するためには咬合力の刺激が必要です。

明石 骨を高く積むということですね。

堤 力学的刺激をなんらかの形で与えれば骨は維持できます。

明石 たとえば、もっといいですよ、背が高くなるのでしょうか。

堤 その治療法をイリザロフ法骨延長術といいます。骨に切れ目を入れて、そこにピンを打ち込んで、毎日少しずつ引き離していくと、1日0.1mm程度で、延べ15cmぐらいは伸ばせます。

明石 ここで先ほどの話です。力のかかっていないところに自然に骨は出来るのですか。

堤 カルシウムや生化学的な要因で再生することはできるけれども、力学的な刺激がなければやがて消えてしまいます。

土屋 それはいま再生医療で、力学的刺激を導入した培養法などさまざまところで研究されています。軟骨も力学的刺激がないと分化や強度、

微細構造などがどうかになるとかいった研究も進められています。

**明石** 騙してつくることはできるけれども、結局、出来ないということですか。

**岡野** 吸収されて安定性がわるいということですか。

**米山** 離れたままですと骨は出来ませんが、ちょうどよい具合に離れつづけると、その間がなくなったら困ると認識されて骨が添加されていきます。

**明石** なくなったら困るという場所では出来るので、本来盛り上げることというのはきわめて難しい。

**米山** はい、盛り上げることは難しいです。

## 医療技術とサイエンス

**米山** いま、エリアの違う松下先生のお話でも、以前の研究、たとえばミクロのレベルの材料研究から一歩進んで、徐放性のものや、表面に何基が出ているかというような微細構造の話になりますと、いまはやりのナノエリアの研究に入ってきていると思います。やはり界面と、徐放性のような機能性の分子という2方面がメインでしょうが、先生方のご意見はいかがですか。

**岡野** 物理的な接着の強さ・弱さというのが、表面の上で反応基があって反応するかしないといったことはもちろん起きます。一方、やはり生体の側のレスポンスというのは代謝を使って変化します。ですから細胞が表面をみて形態変化していきますから、異物として認識するのとか、表面上でどういう接着をしているかというような現象に関し、代謝が関与する世界だとかなり通常の物理化学的現象と違います。それがバイオマテリアルの非常に面白いところですか。これがコントロールできる

ようになれば、表面で生体を刺激したり、細胞を刺激したりできるので、これまでは受身的に材料の安定がどうかといった面ばかりが強調されてきましたが、今度は逆に、表面を使って生体を刺激して病気を治すことに使うような話までがいま出てきているのです。そういう意味では、この表面がどのくらい強い相互作用があるのかとか、スペシフィックなシグナルが入るかとか、そういった問題が非常にホットになってきています。これに関連し、さまざまなことがわかってきて、応用が広がっていくのではないかと思います。

**土屋** そういう意味で界面の反応として、細胞側の生体適合性評価指標としてギャップジャンクションが一つの指標になるのではないかとということで数年以上研究をつづけています。アメリカの規格協会ASTMからギャップ結合細胞間連絡に関する標準化文書をつくってくださいと依頼されており、会議に出席している外資系企業の質問などを受け関心の高さがわかりました。

細胞間情報伝達はギャップジャンクション構成蛋白分子のみがキーとなり行われるわけではないのです。エキストラセルラーマトリクスなどが絡んでギャップジャンクション機能が上がるわけです。いくつもの候補因子があるなかで、やはりなにが生体適合性や安全性においてキーポイントになるかということ効率よく適切に絞らないと非常に時間と費用がかかると思います。そういう意味ではギャップジャンクションは一つのマーカーになるのではないかと思います。

岡野先生の再生医療で、心筋再生ではこのギャップジャンクション蛋白の発現や局在性機能を心筋再生の指標としての評価においても発表されています。これからは細胞と材

料の相互作用として、細胞・組織の形態のみでなく細胞間・細胞内の情報伝達・シグナル伝達を考慮した設計に基づく医療機器開発の重要性が明らかになり、国際的な開発戦略としてさまざまなところに広がっていくと思います。

**堤** わかるという意味では、特に再生医療などで、計測技術や計測パラメーターを抽出して、体のなかに入れてしまった細胞や組織がどのように反応していくのかを追跡する技術というのが、これからは非常に望まれてくるだろうと思います。私は先ほどからシミュレーションが必要と言っていますが、シミュレーションも嘘であってはいけないので、バリデーションが非常に大切です。信頼性を上げるために、体内でなにが起こっているかを追跡できる計測技術が、もっと必要になってくるだろうし、望まれる技術だと思います。

**土屋** 堤先生のおっしゃられるシミュレーション技術ですが、すでに米国では、審査のなかでの自主基準ですけれども、ごく一部分は承認申請書に使用されはじめています。

米国の不具合の40%強は設計上に原因があるといわれています。新技術が科学的な根拠に基づいて適切に導入される必要があります。わが国もそういう意味でも、堤先生がリードしてこられたものを、より育てて、耐腐蝕性、精密化、寿命、デザインとしての適切性などが的確に数字として出せるような技術レベルになるよう大いに期待します。それをやっていただかないと安全性を担保し、コスト面で合理性を追究するメーカーも困ると思います。

**堤** そのときに必要な臨床のデータベースがまだ不十分ですので、皆の力で構築していかなければなりません。よい例は当然データベースとして客観的に洗い直し、わるい例は

もっと大事ですから、さらに慎重に調べて蓄積していくのです。そこから重要な因子を絞り出していきます。シミュレーションのよいところは因子を抽出して、純化できる点です。特定の因子だけを追及すればどうなるかとか、分類できるというのは大事な特色の一つであろうと思います。審査基準や標準化にもっていくためには、計測技術と臨床データベースの構築が必須ですから、これから学会をあげての取り組みを望みたいと思います。

**明石** エリアのどういうサイエンス、どういうテクノロジーと組み合わせるかということ整理する必要が出てきているのではないのでしょうか。そうしないとマテリアル研究に焦点が当たらずに、たんなる組み合わせだけになってしまって、マテリアル研究に反映されないようなことになる可能性があるように思います。

**松下** 先ほどのシミュレーションのお話ですが、われわれメーカーの立場ですと、構造解析や変形解析に数値シミュレーション技術を活用し、データを蓄積していますので、申請書類にシミュレーションの結果を、これは工学的にできることですから、それなりの経験に基づいた数値を付けているのですけれども、なかなか信用してもらえないのです。それはおそらく、先ほど堤先生がおっしゃった臨床成績とその数値シミュレーションの結果が合っているかところが充分理解されていないかと思います。結果的には、実験したデータをも付けています。それを何回もやることではじめて、このシミュレーションも信用できるということになるようです。

**土屋** そこはまさしく、バイオマテリアル学会や医療機器フォーラムで主題に取り上げています。審査官

側の方に活用していただけるような整理、蓄積、そういったものを目にみえる形で行ったほうがよいと思います。

**松下** 現状ではそれでかなりの回数、書類のやり取りを行っています。

**岡野** 結局それはサイエンスだと思っています。たとえばシリコンみたいなものと、脂質がじわじわ入っていくって、屈折のところが弱くなります。しかし、親水性のものだとそんなに入っていきません。ところが今度はカルシウムが入ってきて、石灰化が起きて固くなってしまいます。それは材料にもよります。そうするとシミュレーションといいながらも、そのような影響を勝手にないようにしてしまったり、勝手にあるようにしたりということが行われないうも限りません。どこまでリアリティーがあるのか。そういう意味では堤先生がおっしゃるように、ある仮定のもとでおいたシミュレーションは生体のなかの現象をこれだけ反映している、というデータが必要です。

しかしいま、そこがないから必ずしも信用できないので、そこをみんなで集めていく必要があります。界面でどういうことが起きていて、この現象はこの材料に限っては無視できるけれど、この材料に関してはこういう成分の影響は考えなくてはいけないというのを、もっときれいに整理していくことが重要だと思います。結局は界面のサイエンスをわれわれがどこまできちんと把握できるかで、やはり企業の人たちも含めた会員のなかで、そういうデータベースを全員で構築していくという雰囲気重要ではないでしょうか。

**松下** 重要だと思います。シミュレーションの前提がなにであるかを明確にしてデータを蓄積する必要があります。そこが曖昧であれば結果の信用度がぐらついてしまいますか

ら。

**岡野** 結局日本のバイオマテリアルのレベルを上げるためにも、バイオマテリアル学会できちんとそういうことをやっていくというのは重要です。

**土屋** 昨年5月のASTMで、有限要素法のWGがありました。40~50人の米国系や海外の企業の人々が参加していました。非常に注目されていると思いました。しかし日本からは私以外誰も参加していなかったのです。メーカーが大変優秀で全部できるのならよいですけれども、そうでなければ、やはりトップと常に一緒に情報収集するというのが非常に重要だと思います。彼らは、すでに数社以上で validation study を行っており、結果について活発に議論していました。われわれ厚生労働省の国立医薬品食品衛生研究所としては、再生医療をどうやって早くするかとなると、結局はそのなかで一番トップの人をよんでやっていると、とてもではありませんが早く進みません。その分野の人がいればよい、数が集まればよい、そういったことではなくて、先端医療となるとやはりポイントとなる人を集めてつくっていくことが非常に重要だと思います。

## 新技術とこれからの医療

**米山** 実際に応用される医療用具の開発のところまでサイエンスは必要であるというお話で進んできましたが、ではそういう新しい技術が、実際に社会の未来にどのような貢献をするかという観点からお話しいただけますか。

**土屋** 従来の医療機器に関するイメージが非常に変わると思います。薬以上に劇的に効く、例外はありますが、従来型の医療機器ですと、使用



しても思ったほど治療効果が出ないなど、大手の有名な外国製品も少なからず不具合が出ています。

**米山** 用具、薬というのが分かれている状況とはまったく違う応用や、治療が可能になるということでしょうか。

**土屋** 新たな夢のある治療法として、薬以上に効くデバイスができるというように変わると思います。

**米山** そうなると、これまでは材料を入れて治していたのではないところに、材料を入れて治すということもありえますか。

**土屋** どちらかというとは昔は工業製品を入れて、埋めていたという感じですが、いまは、しだいにさまざまな技術なり、材料側も通常化学物質としての作用や、薬など多くの tool となりうる化学合成品や天然由来成分の特性や活性などの作用がわかってきました。それから材料と細胞とのインターアクション、メカニズムがわかってきました。なにが異物反応を起こしてくるのか、どういうものが病気を起こしているのかということが昔にくらべ、格段とわかってきています。それにどのような化学物質なり材料を持ってくればよいのかということが、先生方、企業などのなかにもアイデアとしてあるはずですが、ですからやはり次世代には、いまの医療機器以上のものをつくっていただきたいと思います。

**米山** それは改良されるものというだけでなく、まったく新しいところに医療用具を使うということも含めてですか。

**土屋** 少なくともいまの医療機器でもよいものはありますが、従来型のものより進んだものを出していただきたいと思います。認められているものはすべてよい、というわけではありません。ほかにないから使用している場合もあるのです。

**米山** 高齢化ということで、そのようなテクノロジーがどんどん活かされてくると考えられますか。

**松下** はい。いままでだったら、疾患があるので、それを治すために入れざるをえないという話であったのが、今度はむしろそれを自分で取り入れていって治していこうという、自発的な治療という発想になるのではないのでしょうか。

**岡野** これまでは薬の研究が非常に進みました。ペプチドのようなバイオテクノロジーが出てきて、生理活性物質というのが非常に大量に合成できる時代に突入したのです。しかしあまりにも活性の切れ味がよいために、ターゲットの場所に持っていないことには副作用ばかりが大きくなってしまいます。そうすると、薬を標的部位に送達する DDS ではバイオマテリアル抜きではつぎの新しい世代が出ないのではないのでしょうか。DDS はまさにバイオマテリアル抜きには考えられない時代に来ていますし、組織工学、ティッシュエンジニアリングのように、細胞で組織をつくるというのも、やはりどのように一体化していくかで、バイオマテリアル抜きの応用は考えられません。

いま、ES細胞、ステムセルなどの新しいテクノロジーがどんどん出てきています。ではES細胞をちょっと体のなかに入れると、一瞬にして心臓ができて、体に瞬時につながってしまうかということ、そんなことはできません。それを治療に使うためには、バイオマテリアルとどうやって複合させていくかというシステムで考えていかなければいけません。

バイオマテリアルというのは、これまで医療のなかにつくられてきたベーシックなテクノロジーをブレイクスルーしていく一つの大切な手法になりつつあるのではないかと思う

のです。“材料”というと物の塊のようにみえますが、そうではなくて、そこに表面、あるいは内部から薬を出して、機能を伴っていて、そういう全体の設計論がバイオマテリアルの本質であり、これからさまざまな治療や診断をブレイクスルーして、われわれが予想しなかったような新しいものをつくり出す可能性のある新材料であると考えればよいと思います。

**米山** 治療方法自体が変わってしまうということですか。

**岡野** はい。

**土屋** バイオマテリアル単独では炎症を起こすような材料でも、そのバイオマテリアルにあるものを、たとえば薬まではいかなくても炎症を抑えるような普通の化学物質を添加することによって、その材料の力学的な特性を活かせる材料の創生ということがかなりあります。ですから多少わるいといわれたからといってあきらめないでいただきたい。デグラデーションというのは大変重要な組織置換型のよい性質があるわけですから、工夫すればできる可能性もあるのです。非常に領域が広がるので、ぜひチャレンジするべきだと思います。

**堤** 再生医療でのバイオマテリアルというと足場材料だけが強調されますが、いま、お二人の先生がおっしゃったように、場や環境として、生体との間で対話する大事な場だということです。そこにはさまざまな環境因子が必要だし、物理的な力学の場、電磁の場なども入ってくるでしょうし、そういう場を提供するのです。体のなかで夢の舞台となる場をつくるのがバイオマテリアルです。夢の大きい分野だと思います。

**米山** マテリアルなしには有効なターゲティングのできる場の提供が困難ですから。

**明石** 三つポイントがあると思

研究環境を、きちんと整備していくというのが急務だと思います。

**米山** 先生方の研究所のように、医学部と工学部の融合したような場所をもっと増やすというようなことでしょうか。

**岡野** 東京女子医大はそうやって頑張っていますし、東京医科歯科大も生体材料工学研究所をつくっています。堤先生のところの京都大学再生医科学研究所はいかがですか。

**堤** 私はそういう意味ではラッキーで、いま私は医学研究科の教授であり、工学研究科の教授でもあるので、大学院生は両方から来ています。一つの研究室、実験室のなかで、2分野の学生が一生懸命討論して、面白いものをつくろうと頑張っています。交流と協力のありかたを問いかけていかなければいけないのではないのでしょうか。

**米山** 医学・工学両方の講義を受けるからといって学生が育てられるというわけではなくて、やはり普段から一緒に研究することが重要です。

**松下** 企業でもそうです。従来は、自分が機械工学を知っていて、お医者さんとおつき合いをしていけば物が生まれるという感じでしたが、しだいに創造的になってくると、ケミカルもわからないといけなし、医師がなにをニーズに持っているかわからないといけない。それらが全部要るのです。そうすると、これまでの企業体系のなかではおそらく対応できませんので、新人を採用するときは、医学知識を持っていて、なおかつ工学に興味があるという学生を採用したくなるわけです。企業にいる人材で、機械系で入ってきた人を大学に留学させて医学を勉強させたり、体験させたりしていると、時間的にも費用的にもとても間に合いません。ですからそういう医学的な知識を持った、先ほど岡野先生がおっ

しゃったようなダブルメジャーな学生さんだったら、喜んで採用したいというニーズを企業も持っているという気がします。

**明石** 大阪大学も、インターファカルティー教育という言い方で、積極的に、医学部の方は工学部のこのカリキュラムをとってくださいとカリキュラムを提示して、いくつか取るとライセンスを発行するようなシステムにしました。さらに、工学部の先生方には、医学部の学生さんが必ず何名か来ますからそれを考えて講義を組み立ててくださいと、医学部の先生方には、工学部の学生さんたちが聞きにくることを前提にして講義をしてくださいとして、一つずつそのような講義をつくりました。ある程度の単位をそこで修得すると、それにライセンスを出すということにしました。

**米山** どういったライセンスを出すのですか。

**明石** 臨床医工学融合研究教育センターの修了証書です。そして、そのようなものを取っている学生は見てほしいと企業の方にお問い合わせ。きちんと教育を受けて、このような単位を取っているのだということになれば、そこにどんどん人が入っていきますし、できればそこを独立させて大学院をつくりたいのです。ここでドクターコース、あるいは修士を出す。教員の配置もする。そうしますと、岡野先生が実践されているようなことを、各大学でできてくると思います。古い体質の大学に新しいものをつくるのはきわめて難しいですが、一つずつでもやっつけようと思っています。

**岡野** やはり日本というのは、産業があつて、産業のために大学があつたわけです。さまざまな産業があつて、どのくらいの人数がそこに必要かで各学部の大きさが決まっ

ていました。そうすると、現在ない産業を誰がつくるのかという問題があります。改良はやっていけるのですが、新産業というのはなかなかできないのです。

ところがアメリカは、1970年代の後半から80年代にかけて、すでに50もの大学でバイオエンジニアリングやバイオメディカルエンジニアリングの学部や学科が出来ているのです。リソグラフィーをやっている人たちに必修で遺伝子を教えてしまいます。つまりバイオとエンジニアリングを合体させる教育をやっていたわけですが、彼らはそのときに産業があるわけでもなんでもなかったのです。このような教育を受けた人たちが未来の産業をつくるのだということを信じて、そういう人たちをつくってきたのです。それで21世紀に突入すると、遺伝子チップや新しいバイオテクノロジーの新産業をそのような人たちがつくりはじめています。

そのことをそろそろ日本も本気でやらなければいけない時代に来ていて、産業があるから人をつくるのではなくて、未来のために産業をつくり出すような人をつくっていかなければいけません。そのプロセスのなかで、工夫の仕方によって企業はいくらでもメリットを出していけると思います。そういう課題をきちんと持って教育されてきた人たちは、おまけを出しながら目標に向かっていきますから、場の設定ということをそろそろみんな本気に考える時代が来たのではないかと思うのです。

**明石** 間違いなくそのようになっています。松下先生が言われましたが、若い人はそのような分野をやりたいから、大きな会社ではなくて新しい会社にどんどん来るようになってきている。間違いなく、若い人は自然にそのようなところに集まってきているのです。先ほどお話しした臨

床医工学融合研究教育センターでも予想外の人数が集まっています。受講者は、特にまだなにも習いません。ライセンスといっても卒業要件にもなにも入っていないのですが、とにかく学生は来ています。勉強しています。おそらくそのようにして学んだ人は、新しいなにかを生み出してくれるのだけは間違いありません。

**米山** 科学技術立国として、多額の国家予算でそのサポートが行われていますが、先ほど岡野先生がおっしゃったように、未来を見据えてやらなければいけないにもかかわらず、それが充分に行われているかという、なかなか難しい問題があるように思えます。

#### 開発・臨床応用の促進

**米山** 教育の話、若手を育てるといふ話とは少し変わりますが、未来に貢献するような次世代のバイオマテリアルを活かしたデバイスに関して、開発・臨床応用のエリアで、どのようにしてプロモートできるかということで、土屋先生、松下先生からお話しただけですか。

**松下** 土屋先生が日ごろからおっしゃるような標準化が重要な手段だと思います。評価するにしても物をつくるにしても、その基準になるものがオーソライズされていて、そういう意味での標準化がなかったら、やはり速度は上がらないし、無駄が多いと思います。

私は台湾の人達とも若干おつき合いをしていますが、股関節をつくる場合に彼らは、“ISOのこの番号でやっているから間違いはない”と主張します。事実、標準に従っていますから間違いがないわけですし、世界中に通用します。基準や標準は非常に強い力を持っていて、特に物づくりの世界に入った途端に一つの証に

なってしまいますので、非常に大事だと思います。この点日本は整備がずっと遅れています。

**明石** 日本で独自で持つべきなのか、国際的なスタンダードに日本が合わせていくのか、先生方はどのようにお考えですか。

**松下** すでにあるものはそれをいかに取り込むかということでもよいと思いますが、新しい領域に関する場合はやはりそれを手がけて、先駆けてやっているところがそのドラフトを出して行って、それを国際的な標準にしていくということだと考えます。

**明石** 日本が独自のスタンダードを示してでも国際的な標準化を測るべきだということでしょうか。

**松下** そうすべきだと思います。

**土屋** ISOだからすべてよいわけではなくて、かなりいい加減なポリテカルで概念しか示していないものもあります。事実、米国の調査では、医療機器の不具合の40~43%は設計のミスであるといえます。すべて“外国は素晴らしい”ではなくて、もう少し冷静に自分たちも自信を持ってやっていただきたいと思えます。

質問も漠然としているのです。要するに、評価が食い違っていると、なぜPLAは駄目なのかなど、非常に漠然としています。そのところだけで、自分たちで勝手に無理と決めつけて、もうそこから敬遠している。開発しない。私にはそのようにみえます。その場で聞きづらいようであれば1対1で対応したら適切にお答えします。JCH(化学技術戦略推進機構)など、さまざまところの会に呼ばれて行ったのですが、そういう漠然とした質問しかできていないということです。ですから漠然と答えればよいのか、どこのメーカーのあれはこうではないですかと失敗例とし

てあげればよいのか。名前を言ってもよいのか迷うことは事実です。

いわゆるそういう意味で標準化を、なにを優先するのかを考えるべきだと思います。すでにあるものや、でき上がっているものを勉強するために行うのは標準化ではありません。リードしていくもの、日本の医療機器を売れるようにしていくような先導的な標準化というものがあるはずです。まずそれから行くべきだと思います。いわれたから仕方なくつくっているような状況ではいけません。大したものは出来ません。

**堤** ISOも含めてですが、基準が必ずしも品質を保証しているわけではありません。保証するために皆で知恵を出し合って、評価する手順やシステムを示すことなので、基準をパスしたからといって実金であると保証しているわけではないのです。ただ、評価の手法がなにもなければもっと危ないわけです。

**米山** 少なくとも基本要件のところだけは、できるだけ同じ方法でくらべられるようにしようという考え方がまずあります。

**堤** そういう意味では、日本の医療用具はまだほとんど規格化がなされていません。早く国際標準と整合化していき、同時に、いま土屋先生がおっしゃったように、日本から発信するような規格案をつくり、どんどん世界をリードしていくために努力すべきであるのは間違いありません。

**米山** グローバルなマーケットに対して売らないと商売としても成り立たないということになりますと、国際標準のほうが主体になってくると思うのですが、偶然にもISO日本代表の委員長がお二人いらっしゃるようですので、日本の国際標準に対する姿勢や環境ということについて、ご意見をお願いします。

**土屋** ISO国際会議に、日本の医

療機器メーカーはあまりにも出席していません。ISO/TC150の人工血管のWGは誰も出席していない。ステントなどはDESの標準化がスタートし、どんどん進んでいます。そのWGに日本のメーカーの方はどなたも参加されていません。中国からは5名も出席されていました。

**米山** 土屋先生はISO/TC194で生物安全に関して検討していらっしゃると思いますが、そちらはいかがでしょうか。

**土屋** 生物学的安全性についてはISO/TC194国内委員会がしっかりとやっています。30~40名の委員で構成され、中村前療品部長のときに築かれた伝統を引き継いでいまして、医療機器の高度化に伴い、しだいにメンバーが増えてきている状況です。

**米山** その国内委員会における最新の標準の状況などはどのようにして知らせているのでしょうか。

**土屋** TC194国内委員会ホームページ(<http://dmd.nihs.go.jp/iso-tc194/>)に標準化に関する最新の情報を掲載しております。ホームページをみていただければ、これまで開催された国内委員会の議事録がすべて掲載されています。

**米山** 産・官・学連携のフォーラムなどでも公開されていますか。

**土屋** 前回の医療機器フォーラムまではISO/TC194の状況を紹介していましたが、2005年10月の医療機器フォーラムでは動物組織材料のBSE問題をとりあげました。医療用具の場合、コラーゲンや生体弁などがありますので、それらのBSE問題について、大阪大の黒澤 努先生に現在の状況を説明していただきます。国立医薬品食品衛生研究所でもISO/TC194 SCIで作成作業が進められている“動物組織安全性”に関する三つの文書案について専門の方々をお招きして拡大委員会をやることになっ

ています。また、実際そういったものを扱っている国内と外資系企業にも入っていただいた拡大委員会でも議論し、厚生労働省の担当官にもご意見をお聞きして進めていく予定です。

**米山** 堤先生のISO/TC150では医療用具のメインである外科用インプラントを対象に審議されているところですが、どういう状況でしょうか。

**堤** ISO/TC150の国内検討委員会では、参加企業がしだいに増えてきたのですが、全体としてやはり、外科系インプラントそのものを製造する会社が、日本としてはまだあまり多くない。インプラント産業の底上げをしていかないといけません。その原因として、先ほどからさまざまなことが出ていますが、日本の企業体質が医療器具に対してまだまだ積極的でない。若い人がどんどん企業に入っていくって、日本独自の外科用インプラントを開発していただくというのが本当に望まれます。

**米山** 環境という面では、前よりもよくなっている部分もありますが、依然として十分に整っているわけではないので、これからのバイオマテリアルを活かした次世代の医療用具開発につながるような研究開発をますます推進していくためには、さらに環境も整えていかなければいけませんし、残っている問題もかなりあります。

**土屋** このところ約2年間は、認証基準のためのJISや規格づくりを中心に進めていただいていたのですが、いまは承認審査ガイドラインづくりが中心になっています。現在は月1回程度、規格・基準づくりなどのための会議を開いています。医療機器・医療材料の合同部会は3カ月に1回ありますが、合同部会での審議にターゲットを絞って可及的に早くガイドラインなどの文書が公開されるように進めています。

**米山** そのガイドラインに従って行えばすぐ承認にもつながるような、労力を省けるようなものでしょうか。

**土屋** はい。承認審査ガイドライン(案)も厚生労働省のホームページで公開し、コメントを募集後、修正し、最終版となります。これらは月に2回発行される薬事行政の本に掲載されています。

今年度から次世代医療機器評価指標策定事業を経済産業省と一緒に行うことになり、再生医療、ナビゲーション医療、生体親和性インプラント、体内埋め込み型電動型機器、リポソームなどのデリバリーシステムの五つのWGで次世代的医療機器の評価指標作成のための事業が行われることになりました。それぞれ五つのWGにおいて、関連学会からの委員も入っていただくことになっています。そのような状況のなかで評価指標が整備されていきますと、今後は企業側の体質が問われる時代になると思います。

## 未来の研究者へのメッセージ

**米山** 企業側の体質も問われるという話が出たところで、将来を背負って立つ若手の研究者、あるいはこれからそうだろうと思っている学生さんたち、企業に入ってくる予備軍、あるいは入ったばかりの人たち、技術者、そういった人たちに対して、こういうところが魅力だ、こういうところは気をつけたほうがよいとか、こういうことをやりなさいというご助言などをいただきたいと思います。

**明石** 教育面から考えると、医学部の先生の理解がかなり進んだような気がします。医学部の先生が嫌がらずに工学部の学生にも講義をしています。松田 暉先生が、工学部の1年生の学生さんに熱心に講義されるという時代が来ているのです。感動