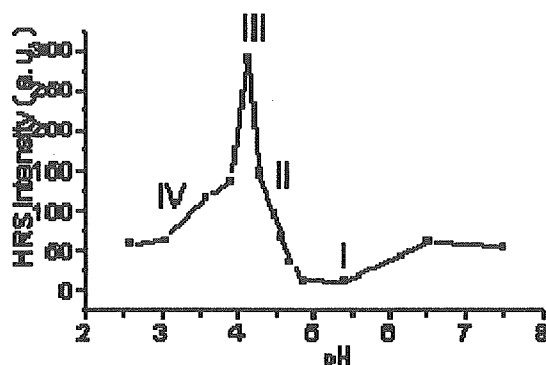
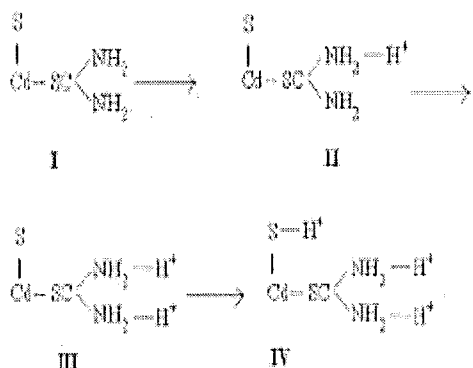


Hyper-Rayleigh scattering (HRS) 技術が表面修正された半導体ナノ粒子の連続表面の2次非線形光特性を調査するのに使われ、その表面効果が広く研究されている。

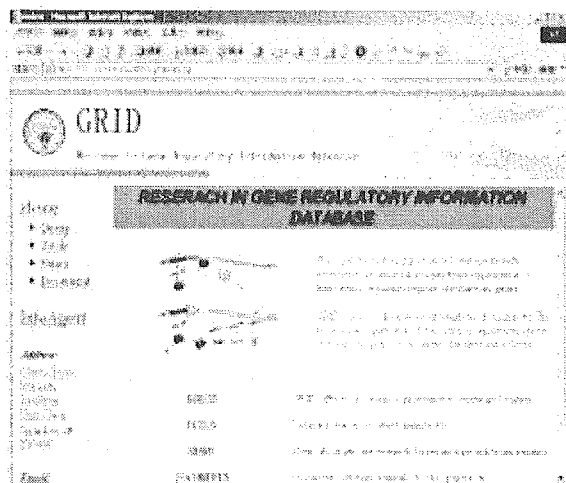
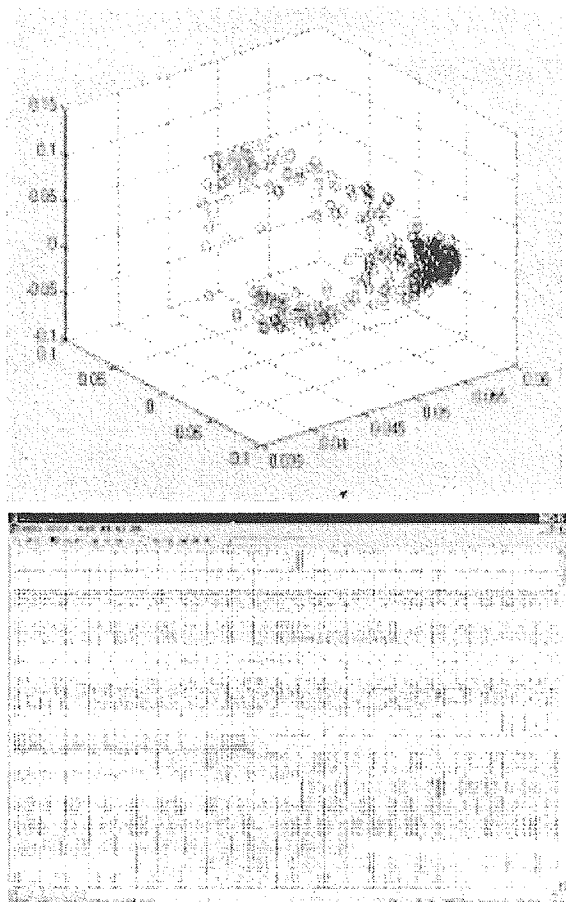


### ○DNA マイクロアレイの為のバイオインフォマティクス (1999-2003)

DNA マイクロアレイの単純なベースのミスマッチの区別できる能力を改善できる DNA マイクロアレイデザインの斬新なアルゴリズムを提案した。また、アレイ加工の質を改善するための高濃度の DNA マイクロアレイでアレンジするプローブ構築の方法やマスクの数を減らし、アレイ加工の効率を増加するためのチップの最適化に関する方法も提案した。オリゴヌクレオチドのプローブデザイン、DNA マイクロアレイの最適化、画像プロセッシングやデータ分析の機能を持つ、DNA マイクロアレイのデザインのソフトウェアシステムや実験データ分析法が開発された。

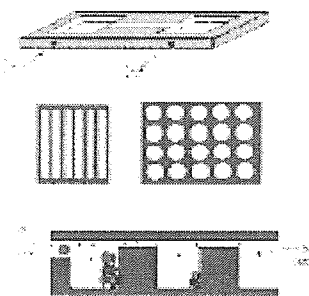
### ○遺伝子調節情報の分析 (2001)

遺伝子発現データ分析や調節要素発見のための方法を詳細に調査し、スペクトルアルゴリズムや調節要素発見のための修正された Gibbs サンプリング法に基づいた遺伝子群生のようないくつかの新しい方法を提案した。また、遺伝子調節情報の統合されたデータベースシステムを開発した。データベースは、遺伝子配列、プロモーター領域、転写因子、遺伝子発現などに関するデータを含む。また、データクエリ・データ分析・データ視覚化のためのツールも含む。この統合されたデータベースシステムは、遺伝子調節情報分析のためのプラットフォームとして、使うことができる。



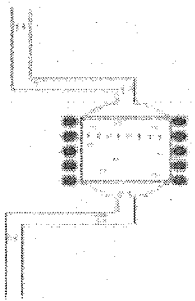
○体内の除去機器におけるがん細胞の開発 (2004)

癌は、人間の健康に脅威である不治の病の一つになっている。血液やリンパ節における癌の広範囲の浸透や転移は、90%以上の死を引き起こす患者の末期の前兆となる顕著なシンボルである。血液循環システムは、体の焦点から遠方へ転移する癌において、主なチャネルである。このグループは、通常細胞と癌細胞を隔離するために MEMS によるマイクロデバイスを作らせる免疫吸着療法の原理をコントロールしたサイズをふるう効果や力学磁気領域に応用し、2 種類の癌細胞の除去装置を開発した。つまり、血液から効果的に癌細胞を消去し、浸透スピードを延期し、癌患者の命を長くするものである。この方法は、うまくいけば小さい側の効果と共に効果的な治療法になることが期待される。



○磁性粒子の力学免疫吸着療法による血液浄化 (2004)

最近の 10 年間、新しい臨床治療法が、血液を浄化するために、免疫吸着療法によって血液中の有害な物質を消すために生まれている。この開発計画は、血液あるいは原形質が二重の免疫吸着療法のコラムの 1 つを通り抜けるが、血液循環バイパスをセットアップすることによって、人体内の環境浄化や病気の治療を実現し、患者の血液から体外に病原菌を除去する。この研究グループでは、血液親和性材料や特殊な免疫吸着療法反応で修飾されたナノサイズの磁性ビーズでそのコラムや内壁を満たした。磁性領域を変えることは、有害な細胞、ウイルス、血液中の小分子を消去する連続的な血液吸着においてビーズや血液浄化の動きをコントロールするのに利用した。



● 遺伝子発現マイクロアレイ技術に基づいた金属イオン毒害/カニズムの研究 (2001)



Fig. Cell of negative control (HEK 293)

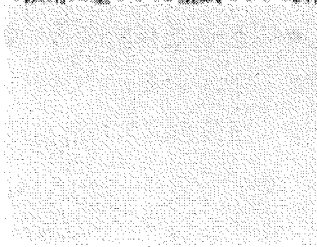


Fig. Cell after 24h 200μM/L Ni2+ treated

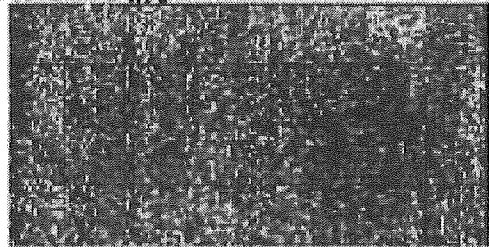


Fig. Microarray image of L02 cells treated by Ni2+ solution under the concentration of 200 μM/L for 24h

● 吸着剤修繕のための自然材料の研究 (2000)

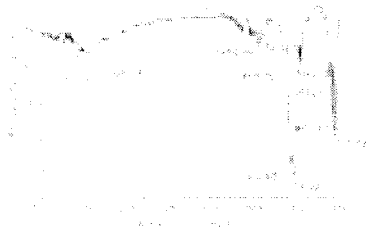


Fig. 1X spectrum of natural hydroxyapatite

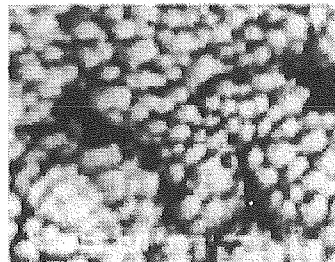


Fig. 2 Nanostructures of natural hydroxyapatite

中国におけるキーとなる企業

中国において、中核的な企業は、下記の通りである。

- ①Capital Biochip Corporation (博奥生物芯片有限責任公司)

- 世界をリードするバイオチップ企業

② Hua Zhong Technology University Nanomedicine Co. Ltd

- 医学に基づいたナノ粒子、漢方

③ Zhejiang Medicine Co., Ltd

- DDS, 経口ポリペプチドのナノ運搬技術の研究と新薬の開発

④ ANSON Nanotechnology Group (安信納米生物科技有限公司)

- 医学に基づいた銀ナノ粒子

⑤ Shanghai Stone Nano Technology Port Co., Ltd (上海四通納米技術港有限公司) - 健康製品用のナノセレン

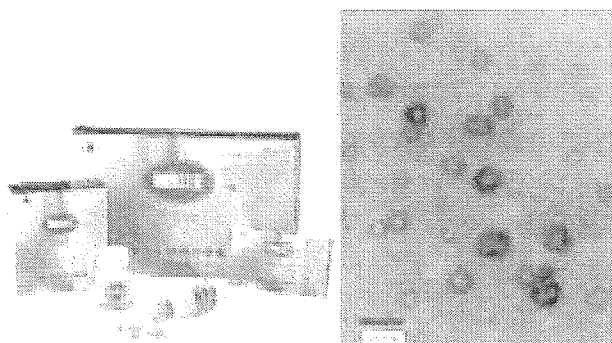
(1) Shanghai Stone Nano Technology Port Co.,Ltd

Shanghai Stone Nano Technology Port Co.,Ltdは、中国の 973 の国のナノ研究プロジェクトに基づいたナノテクノロジー企業であり、国内・海外のいくつかの資本によって支援されている。

この企業は、上海科学技術公園に位置し、ナノメーターや近代生物学技術における優れた科学者を有する。また、R&D センターを立て、近代生物学と環境保護技術をもったナノテクノロジーを結びつけ、社会へナノテクノロジーの産業化を図ることを狙っている。

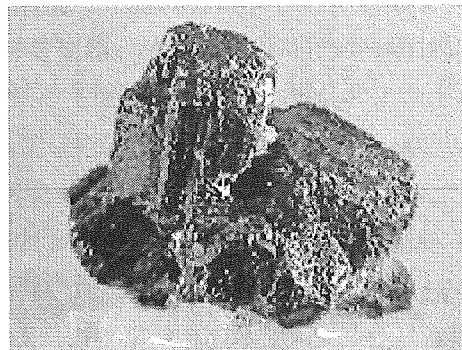
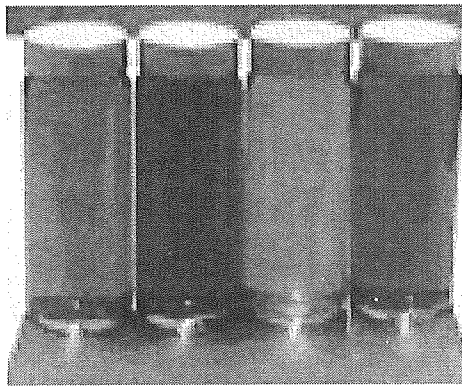
ナノセレンカプセル

この製品は、健康ケアサプリメントに関して、主な成分の液体セレンに基づいている。ナノセレンは、ナノテクノロジーによって製造された。この製造プロセスは、国際的には最初の新しく開発された技術として認められている。ナノセレン製品は、現在、中国における国家級新製品として認められ、中華人民共和国の特許登録されている。



ナノ構造分析

ナノセレンカプセルは、直径 20-60nm のナノセレン粒子、平均直径 32-36nm の粒子を含む。その結果は、中国の科学大学のマイクロ構造研究センターと同様に、国立マイクロ分析センターでも試験された。



## (2) 中国における CNT 製造について

### ○泉州星輝納米材料科技有限公司 (sunraynano Advanced Science Co.,Ltd)

ナノオーダーの酸化金属粉末製品とあわせて、CNT 及びカーボンナノ粒子を商品化している。SRCT と呼ぶ独自技術で、CNT の収率 90%が実現できるという。米テキサスとロサンゼルスに支社を開設している。

### ○南風化工集团股份有限公司 (Nafine Chemical Industry Co.,Ltd)

1997 年に設立された化学品メーカーで、多数のグループ企業を傘下に持つ。中国清華大学と共同で Tsinghua-Nafine NanoPowder Commercialization Engineering Center を立ち上げ、年産 100t クラスの能力を持っているといわれる。

### ○南昌太陽納米技術有限公司 (Sun Nanotech Co.,Ltd)

南昌大学発のベンチャー企業で、1999 年に設立した。CVD 法を用い、日産 10kg で多層 CNT のみを量産している。単層 CNT の研究も手がけており、コンポジット製品やキャパシタ、水素吸蔵用途などへ供給している。日本では、(株)ニューメタルスエンドケミカルスコーポレーションが販売代理店になっている。

## 【韓国におけるナノメディシン】

### 政府の政策の基本指針

韓国のナノテクノロジープログラムも、学術的な研究や教育に対して、高いプライオリティをおいている。そのナノテク資金調達の大多数は、産業が既に高い競争力を有するナノエレクトロニクス(IT) および ナノ材料の領域に割り当てられている。

韓国では、ナノバイオ領域における R&D や産業は比較的弱く、資金供給するナノバイオテク分野の資金は極めて小さい。ナノテクノロジー(診断法に注目する)における厚生省からの資金供給は、2002 年以来、約 100-200 万米ドルの間である。ナノバイオやナノメディシンのための資金供給は、教育省や人的資源省(MOEH、Brain-Korea 21 プログラム)、科学技術省(MOST)、および韓国科学財団(KOSF)から拠出されている。

韓国政府は、2005 年度の生命工学分野への投資を増額する計画である。科技庁、文部科学省など 8 省庁の投資額は、2004 年度の 601.8 億円に対して、17.8%増額した 708 億円を予定している。この投資については、全額を政府が負担している。

韓国政府は、関連財源を生物情報学・バイオ-IT・ナノバイオテク・システム生物学・新薬・LMO(遺伝子変形生物体)・遺伝子治療など高付加価値の新融合技術分野に集中投入する予定である。こうした施策を行うことで、2012 年までに、生命工学分野における世界市場(約 910 億米ドル)の 5%を占有し、世界 5 位圏国家に浮上する目標を持っている。

韓国政府の省庁別主要生命工学の投資計画	
	主要研究内容 及び研究費
科技庁	21世紀フロンティア研究開発のうち、BT(643)、ナノバイオ研究開発(421)、次世代成長動力事業(10)
文部科学省	情報通信 BT(21)事業(26.4)
農林省	農業生物資源技術開発(23.3)、農業生命工学技術開発(30.8)、農業生命工学情報センター構築(18.3)
経済産業省	バイオアターのトータルソリューション支援(5)、次世代新技術開発(11.3)、BT分野地域協力研究センター(6)
厚生労働省	医療機器技術開発(11.3)、保健医療バイオ技術開発(4.5)、循環生命科学団地建設(1.9)
郵政省	IT・BT融合分野の基礎技術開発(10.2)、情報通信研究基盤建設(4)
環境省	次世代核心環境技術開発(19.5)、第2次全国自然環境調査(1.4)、生物標本保持・管理技法研究(0.4)
海洋水産省	ナノバイオ(1)事業(6.2)、遺伝子変形生物の安定性評価研究(0.00)、海洋生物遺伝子研究センター構築(2)

### 韓国におけるキーとなる R&D プレイヤー

- ① Pohang University of Science and Technology (POSTECH):浦項工科大学
  - 単分子操作とバイオナノテクノロジーセンターでの検出
- ② Yonsei University: 延世大学
  - 化学部門での単分子操作、医学部での画像化と DDS、磁気共鳴
- ③ Seoul National University: ソウル大学
  - ナノバイオエレクトロニクスやシステム研究センター、細胞と組織工学、化学部でのバ

イオチップ、化学工学部での金ナノ粒子を埋め込まれたプラットホームを使ったドラッグデリバリーと DDS

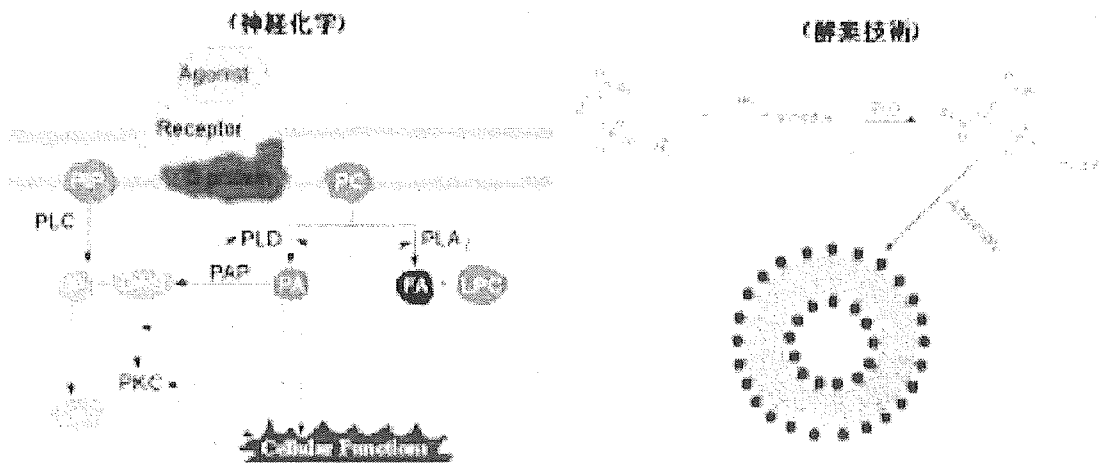
- ④ Dongguk University: 東國大学
  - 化学部門での診断法と医学応用に関するプロテインチップ
- ⑤ Sogang University: 西江大学
  - 化学&生体分子工学科、バイオエレクトロニクスやバイオインフォメーション研究室でのバイオチップ
- ⑥ Korea Research Institute of Standards and Science(KRISS):韓国生命工学研究所
  - 分子検出とセンシング装置
- ⑦ Korea Institute of Science and Technology (KIST): 韓国科学技術研究院
  - DDS、非ウイルス遺伝子配達
- ⑧ Chonbuk National University: 全北大学
  - ナノバイオチップ応用に関して、溶液中の単生体分子検出法と操作
- ⑨ Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST): 韓国科学技術院
  - バイオシステム部門で SPM を使ったドラッグデリバリーと画像化
- ⑩ Ewha Womans University: 梨花女子大学
  - ナノサイエンス科のバイオチップ、画像化と DDS

(1) Seoul National University

○Choi, Myung-Un (教授)

○Biomembrane Biochemistry Lab., School of Chemistry

○現在の研究関心：プロテイン化学、ホスホリパーゼ、細胞膜の力学、酵素技術



(出典) Biomembrane Biochemistry Lab., Seoul National University  
<http://chem3.snu.ac.kr/~k.tam.choi/normal/research.html>

(2) Seoul National University

- Park, Jong-Sang (教授)
- Biopolymers & Medical Nanomaterials Lab., School of Chemistry
- 現在の研究関心： 真核細胞の非ウイルスベクターの開発(ポリマーペプチド)、pH 敏感な生分解性ポリマー、生分解性生体材料、膝島に特異的な遺伝子のクローニングと特性の評価



(出典) Biopolymers & Medical Nanomaterials Lab., Seoul National University  
<http://chem.snu.ac.kr/~ufasark/research.html>

(3) Korea Advanced Institute of Science and Technology

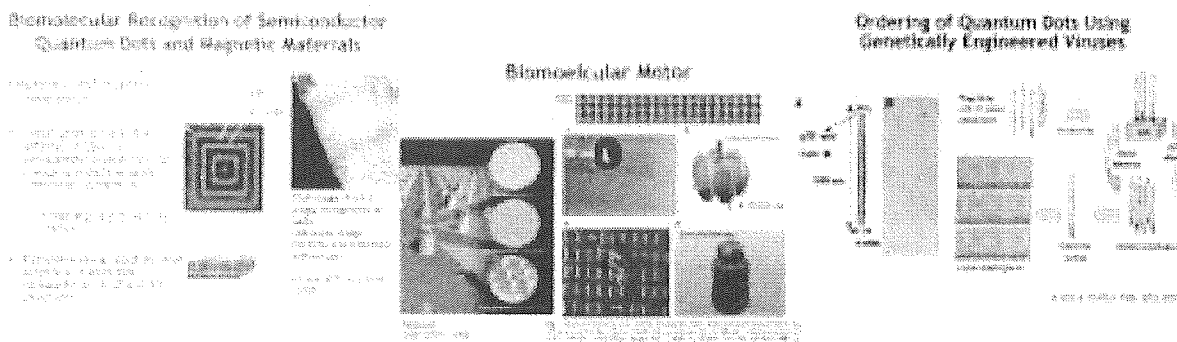
- Je-Kyun Park (助教授)
- NanoBiotech lab., Department of BioSystems, Korea Advanced Institute of Science and Technology
- 研究領域:
  1. ナノバイオテクノロジー (ナノバイオセンサ)
  2. BioMEMS (生体流体デバイス、ラボオンチップ、微小流体バイオプロセス)
  3. バイオエレクトロニックデバイス (DNA/プロテインチップ、バイオチップ、BioPDA、バイオインターフェイスのための装置)
  4. 細胞ベースの微小バイオシステム(細胞ベースの HTS/HCS システム、ADME/Toc や幹細胞のための統合された細胞培養システム)

(4) Korea Advanced Institute of Science and Technology

- Jong-Chul Ye (助教授)
- Bio Imaging Signal Processing Lab., Department of BioSystems, Korea Advanced Institute of Science and Technology
- 研究テーマ：分子画像化応用のための周波数領域拡散光トモグラフィー(アルゴリズムおよびシステム開発)、マクロ分子の Cryo-TEM3 次元復元(ウイルス、プロテイン複合物など)、MRI 信号処理(パラレル画像化、時系列サンプリング、

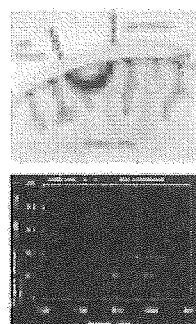


k-t サンプリング etc)、脳画像化のための近赤外線分光法、CT コンビーム復元アルゴリズム、統計的信号処理、一般的な逆問題。



(出典) NanoBioTech lab, Department of BioSystems, KAIST  
[http://nanobio.kaist.ac.kr/20040720\\_WEB.pdf](http://nanobio.kaist.ac.kr/20040720_WEB.pdf), <http://nanobio.kaist.ac.kr/>

(脳研究のための近赤外線分光法)



- 100nm, 500nm
- Advantages for Brain
  - Compact, safe (daily brain monitoring)
  - Monitoring the hemoglobin oxygenation level (EOLB signal)
  - Sitting or reclined posture with small motion is ok
  - Better temporal resolution than fMRI
- Research plan
  - Imaging "initial dip of EOLB signal"
  - Multimodality study with EEG and fMRI to see their correlation

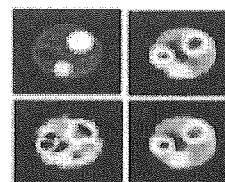
(出典) Bio-Imaging Signal Processing Lab, Department of BioSystems, KAIST  
<http://bisp.nanobio.net/research.html>

(体内の光分子の画像化)

Fluorescence Correlation Spectroscopy



Multi-Color or 3D/4D

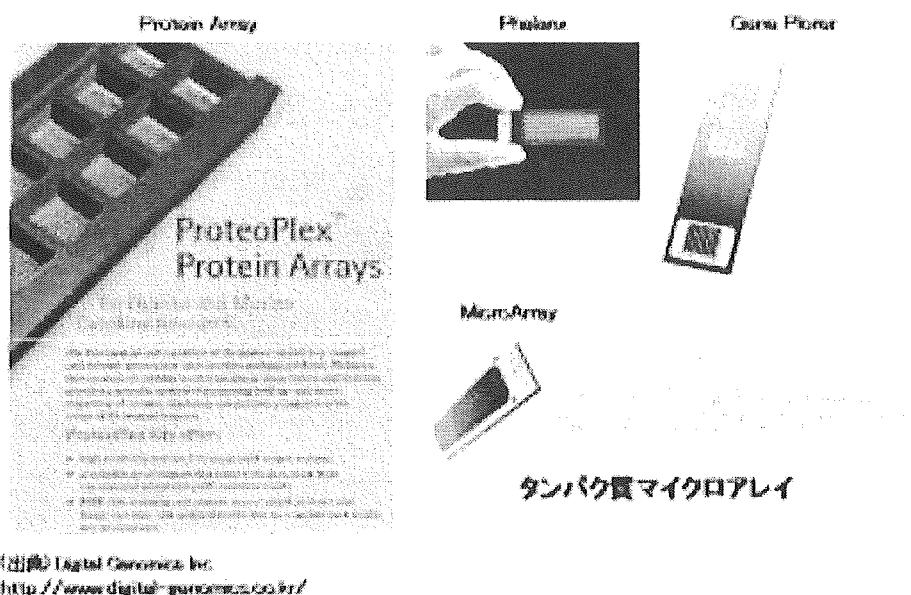


韓国におけるキーとなる企業

- ① Samsung Advanced Institute of Technology (SAIT):三星総合技術院
  - 診断法、DNA 検出、バイオチップ
- ② Nanohybrid Co., Ltd
  - ナノ無機キャリアを伴った DDS
- ③ Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd
  - 治療たんぱく質デリバリーシステム
- ④ Digital Genomics Inc.
  - バイオチップ、診断法 (延世大学のスピンオフ)

(1) Digital Genomics Inc.

以下のような製品を開発している。



### 【台湾におけるナノメディシン】

#### 政府の政策の基本指針

ナノバイオテクノロジーは、AEP 下の 6 つの研究領域の 1 つであり、AEP プロジェクトの約 23%は、ナノテクノロジーエリアの領域である。

1. ナノスケールの生物探知機とバイオチップ
2. バイオセルとナノ材料間の相互作用
3. 生体分子の自己集積と操作
4. 操作、検出、測定
5. ドラッグデリバリーのための応用とナノ材料
6. マイクロセンサー
7. マイクロ流体

なお、「ナノ中国メディスン(ナノ漢方)」も、台湾で、特に産業界でポピュラーな分野である。

#### 台湾におけるキーとなる R&D プレイヤー

##### ① Academia Sinia (AS)

- ナノバイオエレクトロニクス、生体分子の検出、単分子マイクロ流体デバイス

##### ② National Taiwan University (NTU): 国立台湾大学

- 画像化に基づいたナノ粒子、デザイン・合成・検出・応用を含む生体分子/ナノ構造認識システム

- ③ National TsingHua University (NTHU): 国立清華大学
  - 進歩した磁気共鳴技術(酸化鉄ナノ粒子を使ったナノ MRI 探査)を使った高解像度の生細胞画像化と生体分子の 3 次元構造分析、単分子操作技術を使った斬新な DNA ナノ線量計測の開発
- ④ National Taiwan Normal University (NTNU): 国立台湾師範大学
  - 検出/センシングに基づいた磁気ナノ粒子、機能化された珪酸ナノチューブ、生細胞へのドラッグデリバリーのための金ナノ粒子と量子ドット
- ⑤ Chung Yuan Christian University (CYCU): 中原大学
  - 量子ドットを使った細胞構造と活動のモニタリング
- ⑥ National Yang-ming University (NYMU): 国立陽明大学
  - アクティブな生体分子の検出
- ⑦ National Cheng-Kung University (NCKU): 国立成功大学
  - 磁性ナノ粒子を使った遺伝子治療
- ⑧ National Chung Cheng University (NCCU): 国立中正大学
  - マイクロ流体バイオセンシングと診断
- ⑨ National Chiao-Tung University (NCTU): 国立交通大学
  - 金ナノ粒子を使った生体分子の検出
- ⑩ National Health Research Institute (NHRI): 國家衛生研究院
  - 抗癌治療技術と顕微鏡を使った肝細胞 & 組織工学技術と DDS
- ⑪ Industry Technology Research Institute (ITRI): 財団法人工業技術研究院
  - バイオチップ、単分子検出

#### (1) National TsingHua University (台湾)

台湾で最初のライフサイエンス部門として、1991 年に設立された。この部門は、化学、物理、数学、および生物学のプログラムにおいて、ライフサイエンスの様々なエリアの探求を行っている。

2002 年現在、ライフサイエンス学部は、ポスト遺伝子時代における様々なプログラムを提供するため、分子および細胞生物学研究所・バイオインフォマティクスおよび構造生物学研究所、分子医学研究所、バイオテクノロジー研究所など、4 つの研究所から構成される。部門は、先進研究に関して、必要な背景をもった学生に知識を設けるため、学部学生のプログラムに集中し始めた。

最近現れたバイオテック産業への 2 つ以上の学問分野のアプローチを採択する専門家の養成のために励む一方で、この部門もまた、ライフサイエンスの理論的・応用的エリアで、リベラルな教育アプローチを提供している。学部学生のコースは、清華大学で提供される応用・統合工学や科学的訓練を行っている。また、細胞生物学、生化学、分子生物学、物理生化学、バイオインフォマティクス、構造生物学、ゲノミクスおよびプロテオミクス

を含むコースもある。

## (2) National TsingHua University

ここでは、結合した X 線構造解析/生化学アプローチによるマクロ分子の構造機能研究に関心がある。二酸化炭素やアンモニアの放出とともに、D アミノ酸を作り出すため、N-カルバモイル D アミノ酸の加水分解に触媒作用を及ぼす N-カルバモイル D-NCAse の結晶構造は、1.95Å 解像度、R-factor 18.6% で引き出され、精製されたキセノンや金を使った異常分散効果を利用した単一重原子同形置換法によって決定され、2 つの  $\alpha$  ヘリックスによって一方側に束ねられた 6 本の要素をもつシートで組まれた 4 層の  $\alpha/s$  を示す。それぞれのサブユニットで提案された Cys172-Glu47-Lys127 active 活性中心は、1 つのダイアド軸に近い C 端フラグメントに接近するいくつかの長い環によって囲まれ、N-CSHase の Cys-Asp-Lys サイトに類似している。

さらに、触媒のメカニズムや基質の結合様式を調査する。既知の結晶構造に基づいて、増加した安定性、活動性、改変した基質特殊性、あるいは高いエナンチオ選択性にアプローチする合理的なデザインによる D-NCAse のエンジニアリングが試みられる。



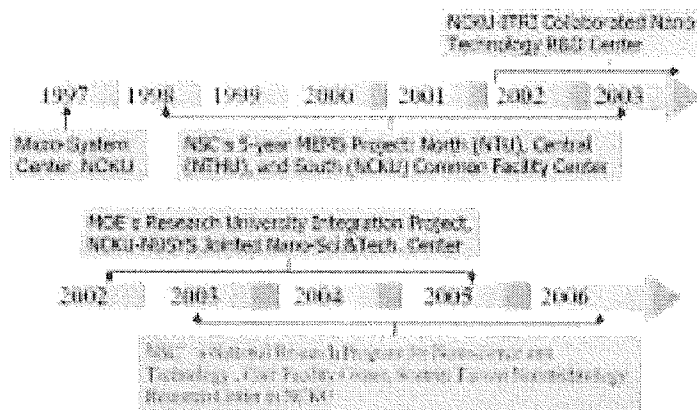
(出典) 国立清華大学(NTHU) 生命科学院(College of life sciences)

分子與細胞生物研究所(Lab of Biochemistry and Macromolecular X-ray Crystallography)

<http://www.life.nthu.edu.tw/%7Eelabwwc/2/2.html>

## (3) National Cheng-Kung University

微奈米科技研究中心は、NSC が資金供給する南台湾微奈米科技中心のトップに立てられた国立成功大学に組み入れられた。CMNTR センターは、1997 年に設立されて以来、ナノテクノロジーに対して注力してきた。ここにおけるプロジェクトにおける PI や co-PI は、プロジェクトの実行や指導することに責任がある。アカデミーにおいて、すべての調査者は、それぞれのグループに関してコーディネーターを持ち、訓練に応じて 7 つの大きなグループに参加する。そのコーディネーターらは、領域内の研究活動のプロモーション、研究テーマの推奨、センターのコア機能に責任がある。



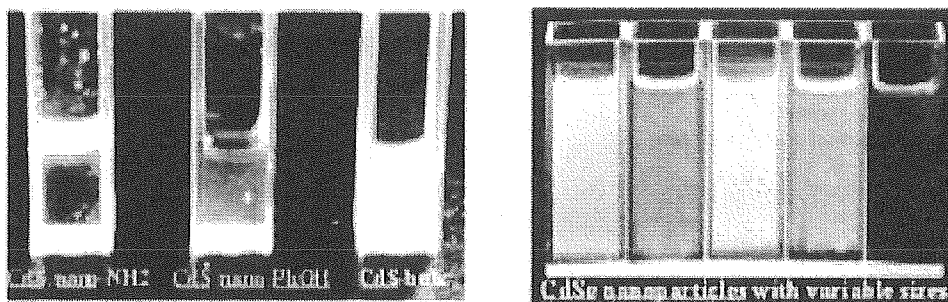
(出典) 國立成功大學(NCKU) 微奈米科技研究中心(Micro/Nano Technology Research Center)

<http://140.116.176.21/www/english/index.htm>

#### (4) Industry Technology Research Institute

ナノ材料やナノ加工における先進の技術を理解するとともに、半導体・酵素や細胞小器官を理解することによって、新しい治療法、先進の材料、改善された分子画像化技術の開発が可能になる。ITRI は、生体医療の画像化や診断の応用のためのナノ粒子合成やプローブ設計に重点を置いている。

2002 年中に、増幅された蛍光・分光特性をもったいくつかの金や半導体ナノ粒子(CdSe や Cds)が合成された。それから、IgG 抗体のような若干の機能的プロテインが粒子表面にくっつくために設計された。これらのバイオ機能化されたナノ粒子は、一塩基多型の正体や改善された効率を持つ他の DNA 不適正塩基を見出すために使うことができた。



### Semiconductor Nanoparticles for Bio-Assay

(出典) 財団法人工業技術研究院 (Industry Technology Research Institute:ITRI)

[http://www.itri.org.tw/eng/research/bio/re-bio-e005.jsp?tree\\_idx=0300](http://www.itri.org.tw/eng/research/bio/re-bio-e005.jsp?tree_idx=0300)

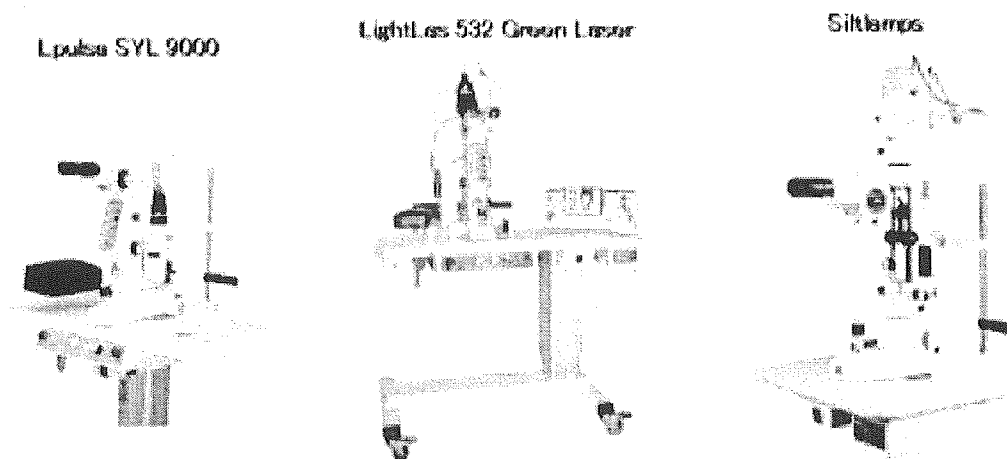
台湾におけるキーとなる企業

① TTY Biopharm Company Limited: 台湾東洋薬品

- ナノ漢方、DDS
- ② Advanced International Pharmaceutical Nanotech Inc (AIPN)
  - リポソームやナノ乳液デリバリーシステム、及びナノ肺デリバリーシステムを含んでいる DDS
- ③ LightMed Corporation
  - Norwood Abbey の OEM パートナー。ドラッグデリバリーシステムを支援するレーザー

### (1) LightMed Corporation

LightMed Corporation は、医療機器製造領域における国際企業で、米・日を含めた多くの国で専門的判断を下す医療領域で 15 年に渡る経験を持っている。また、将来のレーザー治療製品に関して、医療装置を開発している。全職員は、レーザー・可視・エレクトロニクス・メカニカル領域で医療装置産業において、多くの経験を持っている。



(出典) LightMed Corporation  
<http://www.lightmed.com/index.htm>

### 【総括】

- ・ ナノメディシンは、まだ、ほとんどのアジアの国々の間で、我が国と比べて国家的なプログラムを実施しているレベルではない。関連したプログラムはバイオナノ、あるいはナノバイオや基礎研究のカテゴリーに属している。ここで見てきたナノメディシンの研究領域は、ナノテクノロジーベースの診断法(バイオチップやたんぱく質チップ、センシング、遺伝子デリバリー、画像化を含む分子検出)、ターゲットドラッグデリバリーシステム(DDS)、および再生医学(幹細胞や組織工学)である。

- ・ 中国の中央政府は、第 10 期 5 ヶ年計画(2001-05 年)間のナノサイエンス・テクノロジーに約 2 億 3000 万米ドルを投資し、ナノバイオは、そのナノテックプログラムにおいて、キーとなる領域の一つである。中国は、ナノメディシンにおいて、統合された、あるいは同格の国家的なプログラムを持っていないが、国家納米科学中心 (NCNST)によってリードされたプログラムが、現在進行中である。
- ・ 韓国は、ナノテクノロジーの世界 5 位圏国家になることを狙って、2001-10 年の期間に、ナノテクノロジー促進のための 10 年計画を政府(9 億 8350 万米ドル)や産業(5 億 150 万米ドル)から委託された 14 億 8500 万米ドルのプログラムとしてスタートしている。このナノテクノロジープログラムは、インフラ/設備建物の建設、戦略的 R&D や教育に注力している。韓国は、現在、IT とナノテクノロジー間の融合に強い重点化を図っている。その関連するサイエンスや技術開発においても IT に強い関心を持っている。韓国の一人当たりのナノテック投資が、アジア太平洋経済の中で日本の次、2 番目に高いことに注目する必要がある。
- ・ 台湾は、国家ナノテクノロジープログラムを 2002 年から開始し、2003-08 年の 6 年間に渡る約 6 億 3000 万米ドルに及ぶその予算は、全国学術審議会(NSC)、経済情勢省(MOEA)、教育省(MOE)、厚生省(MOH)、原子力審議会(AEC)、そして環境保護局(EPA)を含む台湾におけるすべての基金の機関によってまかなわれている。総予算の 13.8%は、NSC によって資金が提供される学術的優越性プログラム(AEP)に投入され、政府プログラムの 1.6%は、ナノバイオやナノメディシンに焦点を置いている 1000 万米ドルの教育省によって資金提供される。台湾は、学際的な研究へ注力している。

## (7) ナノテクノロジーに対する米国 FDA の取り組み

報告者 箭内 博行 財団法人医療機器センター専務理事

米国の医薬品や医療機器の規制当局である FDA (食品医薬品局)におけるナノテクノロジーの取り組みについて調査した。

本資料は、Nanobusiness Conference (2005 年 5 月) : FDA Perspective on Nanomaterial-Containing Products (Nakissa Sadrieh, Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research, FDA) の講演内容を中心にまとめたものである。

FDA (<http://www.fda.gov/>) は米国連邦保健福祉省 (Department of Health and Human Services) 内の機関である。

(ミッション)

ヒトおよび動物用医薬品、生物学的製品、医療機器、国内食料供給、化粧品、および放射線放出製品の安全性、効能、および安全保護を保証することで公衆衛生を保護する責任を有している。FDA はまた、医薬品および食品をより効果的かつ安全に、より簡単に入手できるように開発促進を支援することで公衆衛生を向上させる責任を有し；国民が健康向上のため必要としている医薬品および食品に関する正確で、科学に裏付けられた情報を得られるよう支援する。

(組織)

次の 8 つのセンター及び事務局から構成される。

- ・ 生物学的製剤評価研究センター(CBER)
- ・ 医療機器放射線保健センター(CDRH)
- ・ 医薬品評価研究センター(CDER)
- ・ 食品安全応用栄養センター(CFSAN)
- ・ 動物用医薬品センター(CVM)
- ・ 国立毒性研究センター(NCTR)
- ・ コミッショナー事務局(OC)
- ・ 規制問題事務局(ORA)

FDA に規制される製品群は次のとおり。

- ・ 食品
- ・ 食品添加物
- ・ 化粧品
- ・ 栄養補助食品
- ・ 動物用飼料
- ・ 医薬品
- ・ 医療機器
- ・ 放射線放出電子製品
- ・ ワクチン
- ・ 血液製剤
- ・ 組織
- ・ 滅菌剤
- ・ テロ対策製品



また、概ね次のような区分ごとに規制している。

- ・ 市販前承認 (Pre-market approval)  
市場に出る前に FDA の承認を必要とする製品。
- ・ 市場認可 (Market clearance)  
以前に認可された製品に類似した製品、あるいは認可済みの仕様書に基づき作製された製品。これらの製品に対する FDA の審査過程は市販前承認を必要とする製品よりも迅速である。
- ・ 市販後調査 (Post-market review)  
これらの製品に関しては、市場参入および流通は製造業者の裁量に任せられており、FDA はこれら製品の様子を監視する。有害事象が起きた場合は規制措置をとる。

なお FDA は、「テクノロジー」を規制せず、製品審査過程は常に同じではない（より良い方法にする）、規制している産業に対し援助を行うなどを規制のスタンスとしている。

#### 【ナノテクノロジーの定義】

現在の FDA は次の条件すべてを満たす場合のみ、FDA は“ナノテクノロジー”であると定義している。

- ① FDA により規制されている研究および技術開発、あるいは製品が原子、分子、あるいはマクロ分子レベルであり、さらに製品の機能に影響を与える少なくとも1つの寸法が1~100nm の範囲にある。
- ② その小型およびあるいは中型であることにより新規な性質や機能を有する構造、機器とシステムが作製および使用されている。
- ③ 原子スケールでコントロールあるいは扱うことができる。

ナノ粒子の薬剤開発および生物学への応用事例 (Nanomarkets (2005年3月) を引用) として、蛍光生物学的マーカー、タンパク質の検出、DNA 構造の究明、生物学的分子および細胞の分離および精製、MRI コントラスト増強、熱による腫瘍破壊、組織工学、薬物および遺伝子の送達などを想定している。特に、ナノ粒子の開発の傾向として、医薬品へのナノ粒子の応用は医薬品開発および薬物送達 (量子ドット、金ナノ粒子、ラマン分光法用ナノシェル、ナノバーコード粒子) に向かっており、将来の目標はナノ粒子を多機能にし、外部シグナルあるいは局部環境により制御可能 (ナノデバイス) にすることである。

ナノテクノロジーの応用で医薬品の粒子サイズを小さくすることにより、表面積が増加する、溶解性が増大する、溶出率が増加する、経口生物学的利用率が増加する、標的指向

性などの医薬品の性質が改善され、必要投与量が減少する、より良い副作用プロファイル、より使用しやすい薬剤型の開発などの変化が起こるのではとの見解を示している。

### 【規制の窓口】

各々の製品の場合は特定の製品センターであるが、医薬品と医療機器の組合せのような複合製品の場合は、医療機器登録料・近代化法（MDUFMA）のもと 2002 年に設立した複合製品担当部門（Office of Combination Products）がナノテクノロジー製品に対する規制の枠組みを調整する窓口となる。

複合製品（コンビネーションプロダクト）とは、次のように定義している。

- ・ 複合製品は複数の構成要素からなる：物理学的あるいは化学的に組み合わせた、キットに同封ないしクロスラベルされた製品で分封された薬物と医療機器、薬物と生物製剤、医療機器と生物製剤あるいは薬物と医療機器と生物製剤。
- ・ すべての要素がシステムとして働き、期待される治療効果を得るのに必要。

また、他のセンターとの協議をしながら規制・審査等を行うこととし、FDA 内では、コミッショナー事務局(OC)内の Office of Science and Health Coordination が調整し、機関内で定期的なディスカッションも行っている。

FDA は他機関とナノマテリアルに関する政策調整も行っており、1) FDA は米国科学技術会議（NSTC）技術専門調査会のナノスケール科学工学技術（NSET）小委員会のメンバーであり、2) FDA はこれら製品の安全性評価のための新規試験法を確立するために NIOSH と共にナノテクノロジーの環境・衛生影響に関する NSET ワーキンググループの共同議長であり、3) FDA は NIEHS および NTP によってサポートされているマテリアルの毒性評価に貢献するなど米国内の横断的な組織作りに取り組んでいる。

また、政府省庁間腫瘍学作業部会ナノテクノロジー 小委員会と FDA・NCI（国立がん研究所）・NIST（国立標準技術研究所）間で協力体制も構築している。

### 【ナノテクノロジー製品の審査】

FDA ではナノサイズの粒状物質を有する多くの製品をこれまでも認可してきた。ほとんどの医薬品が体内への吸収過程でナノサイズになると考えられるからである。また、過去に粒子サイズによって安全性が問題となったことがないといわれている。

これまでの安全性評価のための現行の前臨床試験は、

- ・ 薬理学
- ・ 安全性薬理
- ・ 毒物検査（臨床病理学および病理組織学的研究を含む）

- ・ ADME
- ・ 変異原性
- ・ 発生毒性
- ・ 免疫毒性
- ・ 発癌性
- ・ その他

などであり、現行の前臨床試験で現在のところ充分であると考えられている。その理由は、高用量の複数回投与、少なくとも 2 つの動物種が用いられている、ほとんどの臓器における広範な病理組織学試験、機能テスト（心臓、神経、呼吸器、生殖器、免疫システムなど）、治療期間の延長（発癌性試験では 2 年間まで）などが行われており、FDA の製品に対する安全性試験の要求水準は非常に高いと認識しているからである。

結果として、現在、ナノテクノロジー製品のみには特別に必要な試験はないとしている。さらに、FDA は近いうちにナノマテリアルに関する新規ガイダンス文書を作成することは考えておらず、ナノマテリアルの承認過程は同様の申請をしている他の製品に対するものと同じであると考えている。

しかし、もしナノマテリアルに特異的な毒性学的危険性が研究によって明らかになれば、さらなる試験を要求することが必要となるであろうとの認識も一方で示している。

なお、ナノテクノロジー製品は FDA が推進する Critical Path Initiative<sup>1</sup>の対象となっている。

#### 【FDA におけるナノテクノロジーの取り組み】

##### ① ナノテクノロジーに対する一般的懸念事項

前述のようにナノテクノロジー製品の審査スタンスは示しているものの、欧米内で起こっているナノテクノロジーに対する一般的懸念として、安全性、材料の品質/特徴づけ、環境が取り上げられる。

このため、FDA ではナノテクノロジーに対する研究を各評価センターで実施している。

（安全性に関する懸念）

粒子サイズが小さくなるにつれ、活性に対するサイズによる効果があるかもしれない、例えば：

---

<sup>1</sup> Critical Path Initiative は、近年のパイプライン問題分析を FDA 自らが行い、2004 年 3 月に提言したイニシアチブ (<http://www.fda.gov/initiatives/criticalpath/>)。目的は、医薬品等の設計および開発における障害を減らし、先端技術の有用な成果を出来るだけ早く社会に還元する仕組みを作り、患者及び産業界のためにならない負の規制を出来るだけ減らすこと。

- ・ より大きな粒子では迂回されてしまう組織および細胞にナノ粒子が到達できるようになるか？
- ・ ナノ粒子が一度組織に入った場合、どのくらい長く残存し、どのように排除されるか？
- ・ 細胞にナノ粒子が入った場合、細胞および組織の機能にどのような効果があるか？
- ・ 異なる細胞のタイプに対して異なる効果があるか？
- ・ ナノ粒子とより大きな粒子で ADME プロフィールにどのような違いがあるか？
- ・ 危険性を確認するのにどのような前臨床スクリーニング検査 を用いると良いのか(in vitro あるいは in vivo) ？
- ・ “Omics”のような新規テクノロジーを潜在毒性の確認に用いることができ、このような方法がいかに既存の検査を補うことができるのか？
- ・ ナノ粒子を皮膚に用いた場合、体循環に入ることができるのか？
- ・ ナノ粒子が皮膚細胞に入った場合、細胞機能に影響はないか？

(特徴づけに関する懸念)

- ・ どのような粒子形で宿主、細胞および小器官に存在するのか？
- ・ 残留溶媒、作業変数、不純度および賦形剤を含む物理学および化学的性質の中で何が重要なのか？
- ・ この特徴づけに用いる基準ツールは何か？
- ・ 組織、医療用製品、食品および機器中のナノ粒子を検出、定量するのに有効なアッセイは何であるか？
- ・ 物理学の性質がいかに製品の品質および性能に影響するか？
- ・ ナノマテリアルの長期および短期安定性をいかに測定するか？

(環境に対する懸念)

- ・ ヒトあるいは動物に対してナノ粒子を用いた後、環境に放出されるか？
- ・ どのような方法で、環境中に放出されたナノ粒子の性質を同定し、存在量を定量するか？
- ・ ほかの種に対してどのような環境的影響が考えられるか (動物、魚類、植物、微生物)？

② FDA におけるナノテクノロジー研究

FDA 内の CDER、CBER、NCTR、CFRAN でのナノテクノロジーの研究例を次に示す。

(CDER におけるナノテクノロジー研究例)