

図 3.1-12 CdSe/ZnS QD による optical coding (左) と tagged beads (右)

- Michael Hill (Univ. Missouri)
 - “Novel Imaging Approaches Provide A Driving Force To Advance The Field of Vascular Cell Mechanotransduction “ (48)
 - Ban-An Khaw (Northeastern Univ.)
 - “Nao-Lipid Vesicles (NLVs) and Nano-Polymers (NPs) in Targeted Cardiovascular Imaging and Therapy” (49)
 - Igor V Yaminsky (Moscow State University)
 - Three Dimensional Image Analysis in Biomedical scanning Probe Microscopy”(53)
 - Joseph P. Y. Cao (Univ. Maryland Biotechnology Institute)
 - “Controlling Biology with Light” (107)
 - Patrick Hunziker (Univ. Hospital of Basel, Switzerland)
 - “A nanotoolbox spanning from in-vitro to bedside to in-vivo diagnosis”
- SPR 発明の国らしく、スイスにおける多様な STS や AFM の利用を紹介 (図 3.1-13)。



図 3.1-13 関節顕微鏡 AFM のプロトタイプ

また、イメージングに関しては日本のアクティビティの紹介として、東北大学、大内グループ (図 3.1-14)、NTT 鳥光グループ、分子研小澤グループの成果もまとめて宇理須により報告された。

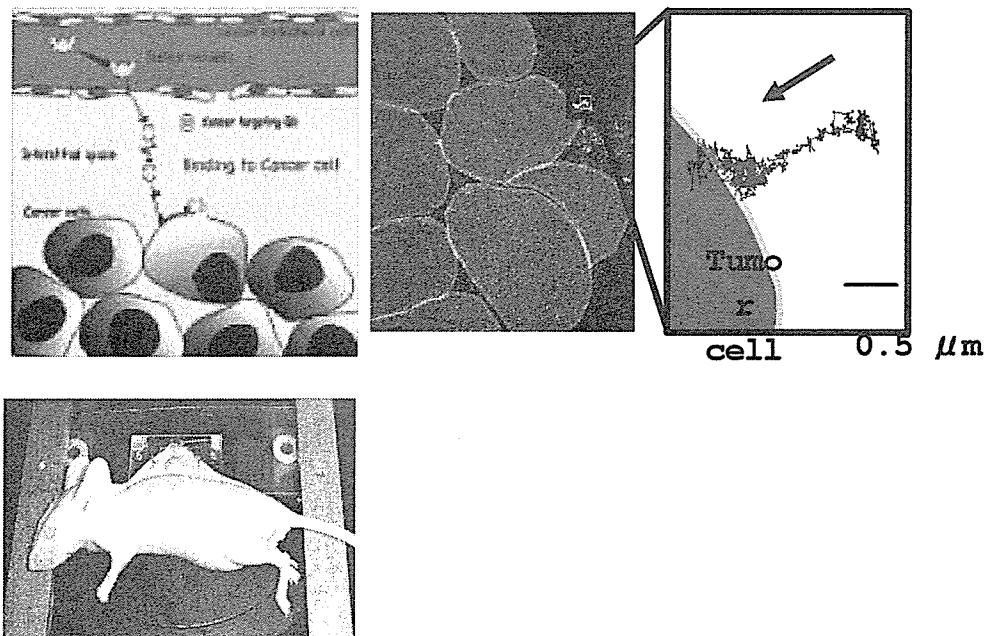


図 3.1-14 単一量子ドットの in-vivo トラッキング
 欠陥注入から腫瘍細胞の内部に運ばれるまでを追跡。

バイオセンサー関連は診断応用が期待されるものの、多くが研究開発段階と言える。Si ナノワイヤーを利用するもの、細胞を利用するもの、磁性微粒子を用いるもの、カーボンナノチューブを利用するものなどが報告された。

- Gengfeng Zheng (Harvard Univ.)

“Nanowire biosensors: a tool for medicine and life science.”(27)

ハーバード大 Charles M Lieber のグループの研究成果として、Si ナノワイヤーに抗原を

固定し、抗原抗体反応により表面電荷が変わることによりコンダクタンスが変わることを利用したバイオセンサーや神経細胞の電位計測に利用する研究が報告された (図 3.1-15)

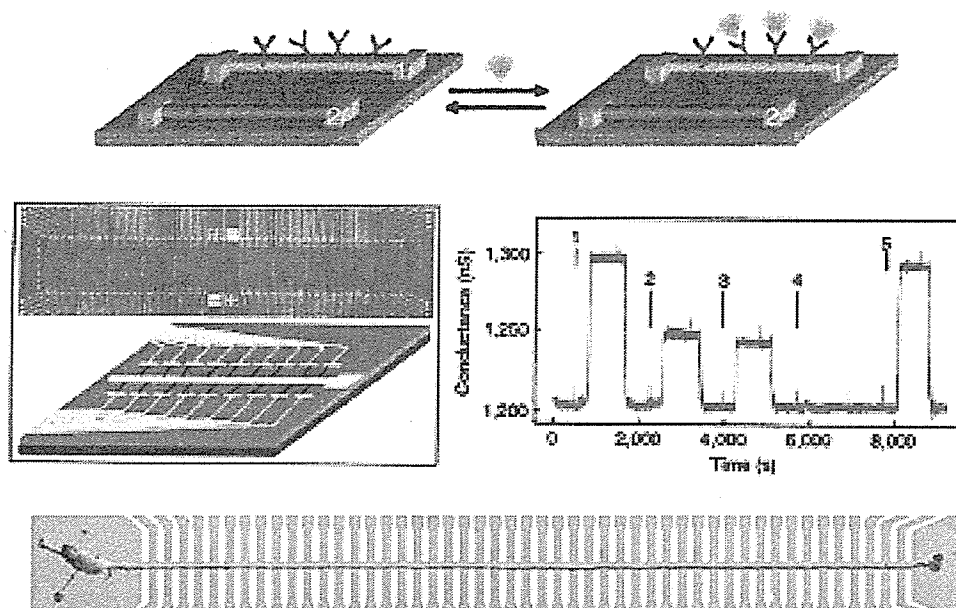


図 3.1-15 Si ナノワイヤー表面に抗原を固定し、抗原抗体反応によるインピーダンスの変化を読み取る原理図 (上)、それを集積回路化し、特性を測定 (中)、また、Si ナノワイヤーをアレイ化し、そこに神経細胞を培養、アクソンを刺激あるいは、その膜電位変化を高速に取り取る素子 (下)

- Hidetaka Uno et al.(Institute for Molecular Science)
“Si-Based Planer Type Ionchannel Biosensor”(28)
- Shan Wang et al. (Stanford Univ.)
“Magneto-Nano Biosensors for Medicine” (29)

磁性微粒子を用いて DNA シーケンスを読み取るデバイスを製作 (図 3.1-16)

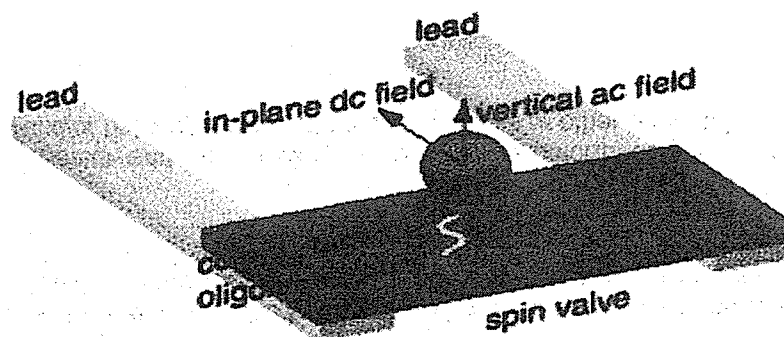


図 3.1-16 sDNA をタグした磁性微粒子を用いた磁性バイオセンサー

- Morinobu Endo (Shnshu Univ.)
“Basic Science and Bio/Medical Application of Carbon Nanotubes”(30)
- Mark J Schuza et al. (Univ. Cincinnati)
“An Impedance Biosensor Based on Carbon Nanotubes”(31)
遠藤はセンサーにかぎらず、カーボンナノチューブの内視鏡応用が実用レベルにあることを報告した。

再生医療関係で注目すべき報告として以下のものがあった。

- Joel Collier (Univ. Cincinnati)
“Modular Nanostructured Peptide Materials for Cell Sheet Regeneration”(18)
2次元、3次元の細胞外マトリックスを構成する目的で色々なペプチドやポリマーのデザインを検討した。システムは β シートの遷移化を基本として、これを用い、上皮細胞の移動、接着、機能などにおいて重要なナノフィブリルを形成した。

- Rutledge Ellis-Behnke (MIT)
“Nano-Neuro Knitting: Using Nanotechnology To Repair The Brain.”(92)
ナノテクの応用は各方面で進んでいるが、脳神経細胞の損傷したアクソンの再生の研究はまだなされていない。組織の損傷のあと瘢痕組織の形成、死んだ細胞の食作用によって生じた神経組織のギャップ、大人になったアクソンの伸長の失敗など、多くのバリアーがある。哺乳類の視覚システムをモデルとして、設計された自己組織ペプチドナノフィブリルの足場がアクソンの再生のみならず脳の組織を編むことを報告した。再生したアクソンは標的組織に十分な密度で再結合する。トキシシテイはナノテクの医療応用で最近重要性が指摘されている領域で、比較的応用が進んでいるナノ微粒子応用において活発な議論があった。注目すべき報告として以下のものがあげられる。

- Nancy A Monteiro-Rivere (North Carolina State Univ.)
“Nanomaterials and the Skin “ (98)
- Gerard A Luty (The Johns Hopkins Hospital)
“In vivo toxicity of nanoparticles for gene therapy in the eye”(99)

創薬関連では以下の報告があった。

- Scott L. Diamond (Univ. Pennsylvania)
“Miniaturized drug discovery and high throughput microarrays for biological discovery”(65)
- Hidezo Mori (National Cardiovascular Center research Inst. Japan)
“Structural biological approach to fundamental protein in human diseases

nanophysiology and nanomedicine” (104)

また、馬場はイメージング、分析、治療応用とナノテクの幅広い展開成果を報告した。

- Yoshinobu Baba (Nagoya Univ.)

Nanobiodevice for Biomedical Application” (106)

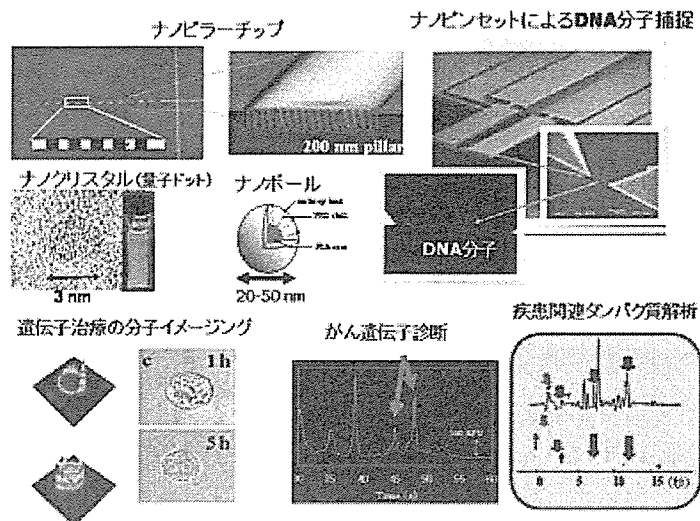


図 3.1-17 馬場グループの提案する各種のナノデバイスとそのメディカル応用

その他、ドラッグデリバリー、イメージング、治療と広い範囲の応用が展開されているものとして、デンドリマー関連の報告が多数あった。代表的な報告を一例あげる。

- Donald A Tomalia (Dendritic Nanotechnologies Inc.)

“Dendrimers: Key Properties of Importance to Nanomedicine”(108)

デンドリマーはその形状の多様性、構造制御性などから、バイオ材料のスcaffoldsあるいはコンテナとして、創薬、ドラッグデリバリーやイメージングなどの色々なメディカル応用が進んでいる。(図 3.1-18)

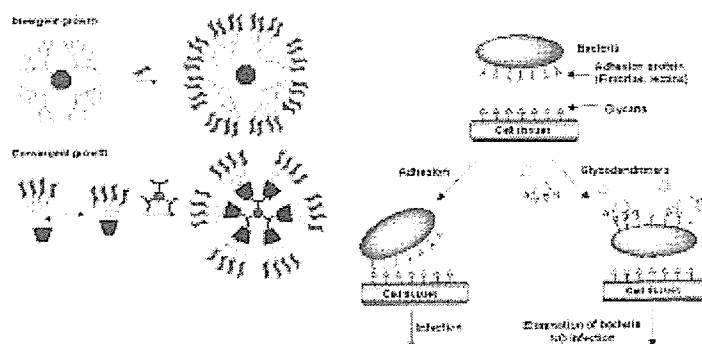


図 3.1-18 デンドリマー製作例と応用例

ナノメディシンは関係する専門分野が非常に多岐にわたる、超学際的な科学技術の新分

野である。聞きなれない用語があふれ十分に理解できない講演が多かったことは否定できない。何度も聞いているうちに何となく慣れてきてしまい、わかったような気になるのが、学問を専門とするものにとって良いことなのか、悪いことなのかすら判断がつかない。しかし、はっきり言えることは、ナノメディシンが今後人類にとって非常に重要な医療技術と成ることはほとんど間違いの無いことであると思われる。また、ノーベル賞級の大発見が現れる確率も極めて高いのではないかと思われる。となると、今後一流の科学者に要求される資質というものも、かわってくるのではないかと考えさせられる。思えば、レオナルドダビンチ、空海など、過去の大天才は、芸術家であると同時に、科学者あるいは技術者で、さらに医術の知識も持ち合わせていたわけで、素直に興味のむくまま専門を越境して活躍できる新しい(あるいは本来の)科学者像がこれから築かれるようにも思われる。また、米国のこの分野の活気と、先導性さらには、世界制覇の野心すら感ぜられることを思うと、科学技術立国をめざす国として、日本における関連諸分野のリーダーシップをもつ研究者の連携と交流の重要性を感ずる。なお、本報告に掲載した図は、アブストラクトあるいはホームページより転載したものである。逆に言えば、そこに載っていないものは、重要であるにもかかわらず漏れている可能性があることをご注意いただきたい。

(4) Materials, Medicine, and Nanotechnology Summit (ナノメディシン関連)

報告者 杉田 洋一 ベイラー医科大学 人工臓器開発センター客員助教授

【学会の概要】

Materials, Medicine, and Nanotechnology Summit は 2006 年 10 月 2 日から 5 日にかけて、米国オハイオ州の Cleveland Clinic に隣接する InterContinental Hotel & MBNA Conference Center で開催された。

<http://www.asminternational.org/mmn/website/location.htm>

本会議は Cleveland Clinic と ASM International との共催で、その目的はワールドクラスの医療機器エンジニア、ナノテクノロジー研究者、cardiology, neurology, oncology, ortopedics の分野で世界の医療をリードする臨床医が一会場に集まり、医療材料、ナノテクノロジーに関する最新の情報交換の場を提供する事にあり、ナノテクノロジーを単なる科学の基礎技術に終わらせるのではなく、いかに医療の現場にフィードバックさせるかに重点が置かれていた。参加者は 6 カ国から約 300 名で、医療機器エンジニア、ナノテクノロジー研究者、臨床医がそれぞれ三分の一ずつと非常に良くバランスのとれた構成であった。

会議は10月3日から5日の3日間で、私は参加しなかったが本会議の前日、10月2日には医療材料と医療機器に関する教育コースが開催された。その内容は、(1) Polymers for Medical Device Design, (2) Basic Metallurgy for Medical Devices, (3) Nitinol for Medical Devices, (4) Fracture, Fatigue and Corrosion for Medical Devices である。それぞれ発表用のスライドが別冊の資料に縮小印刷されており、この教育コースに参加しなくても、この資料を読むだけで大体の基本知識が把握できる様になっている。本会議は一つの会場だけで行われる6つの Plenary Session と二つの会場 (Nanomedicine trac と MPMD trac) で同時に行われる8つの Keynote Session からなり、そのタイトルは以下の如くである。

Plenary Session I : Orthopedics

Plenary Session II : Cardiovascular

Plenary Session III : Neurology

Plenary Session IV : Nanotechnology

Plenary Session V : Engineered Biomaterials

Plenary Session VI : Minimally Invasive Surgery

Keynote Session I : Biomedical Sensors

Keynote Session II : Surface Modification

Keynote Session III : Drug Delivery

Keynote Session IV : Nanoparticles/Nanomaterials

Keynote Session V : Tissue Engineering

Keynote Session VI : Failure Analysis

Keynote Session VII : Nanoscale Diagnostics

Keynote Session VIII : Startup to Commercialization

私はこのうち Plenary Session のすべてと、Nanomedicine trac で行われたすべての Keynote Session I、III、V、VIIに参加したので、そのトピック的な新しい知見を中心に報告する。

Plenary Session I : Orthopedics (3日, 8:30AM~10:00AM)

このセッションでは「Spine Biomechanics –Fundamentals and Future-」 Edwaed Benzel, M.D., Cleveland Clinic Spine Institute,と「Nanomaterials and Nanotechnology for Orthopedic Applications」 Dana J Medlin, Ph.D.,P.E. South Dakota School of Mines and Technology,の二つの演題が報告された。

整形外科、特に脊椎に対する最新の治療方針と整形外科領域で使用される医療材料が報告された。最近米国でも高齢者の増加と共に腰痛の患者は増加傾向にあり、その治療方針の科学的決定の目的で Micro Electronic Pressure Monitoring Sensor を Minimally Invasive Surgery で脊椎に数カ所植え込み、脊椎の動きによる圧の変化を遠隔測定法で連続モニターし、この圧モニターの結果から、患者の脊椎病変を内科的、保存的に治療するか、あるいは積極的な運動療法で治療するか、あるいは外科的に治療するかの方針決定の重要な指針としているとの報告があった。

又整形外科領域での医療材料としては、Metal Alloys, Ceramics, Polymers, Natural Biomaterials などがあり、Metal Alloys の中に Stainless Steel Alloys, Pure Titanium, Titanium Alloys, Cobalt-Chromium Alloys, Zirconium Alloys, Tantalum Alloys, New Alloys(Shape Memory Alloys)等各種あるが、それぞれ一長一短あり、今後、Nanoparticle, Nanocomposite Liner, Nanoparticle Decoloration Material, Nano-texture Surface, Nanomaterial for Bone cement 等の Nanotechnology を利用した新しい医療材料の開発が期待されると述べた。

Plenary Session II : Cardiovascular (3 日, 10:30AM~12:00PM)

このセッションでは「Mechanical Circulatory Support」 Leonard Golding, M.D., Cleveland Clinic Lerner Research Institute, と「An Introduction to Nitinol Medical Devices」 Alan Pelton, Ph.D. J&J Company の二つの演題の発表があった。Leonard Golding, M.D. とは私が Cleveland Clinic にリサーチフェローでいた頃一緒に仕事をした時の上司であり、1980年頃から Professor Nose (現: Baylor College of Medicine) の指導の元で continuous flow (無拍動流) の人工心臓の開発を手掛けていた。現在ではこの continuous flow (無拍動流) の人工心臓が主流となりつつあるが、当時から無拍動流の人工心臓で動物が生存する事ができるかが大きな問題であったが、Cleveland Clinic の Professor Nose のグループが世界で初めて心室細動下の心臓に continuous flow (無拍動流) 人工心臓による両心バイパスを接続し、無拍動流の状態で子牛を 3 か月間生存させる事に成功し continuous flow (無拍動流) の人工心臓の開発の先駆けとなった。

Dr. Golding は現在でも人工心臓の大きな問題点は血栓塞栓症であり、この発現には古くから言われている “Virchow’s Triad” を考慮しなければならない。“Virchow’s Triad” とは 1) Alteration in blood flow, 2) Injury to the vascular endothelium, 3) Alterations in constitution of blood であり、これらを考慮した上で、今後は Nanotechnology を利用した新しい人工心臓用の material を再考する必要があると述べた。

彼は現在 CoaAide という Centrifugal type の Rotary Pump による Mechanical Circulatory Support を開発し、このポンプは主としてヨーロッパで臨床応用されている。

その臨床成績は 21 例に使用し補助循環中に 6 例死亡とあまり良好とは言えない状況である。又、血流と接触するすべての人工臓器は感染源となる危険があり、Nanotechnology を利用した感染に強い新しい人工材料の開発が期待されると述べた。

次に J&J Company の Dr. Pelton は Nitino (形状記憶合金) の Medical Devices への応用について発表した。形状記憶合金はその二大特徴である、Shape Memory(形状記憶)と Superelasticity(超弾性)以外にも以下の様な特徴がある、すなわち Biomechanical Compatibility, Thermal Deployment, Elastic Deployment, Kink Deployment, Constancy of Stress, Biased Stiffness, Dynamic Interference, Fatigue Resistance, Biocompatibility, MR Compatibility などである。これらの特徴を利用して形状記憶合金の医療材料への応用は、歯列矯正ワイヤー、歯科研磨用具、ガイドワイヤー、カテーテル式卵円孔閉鎖用 Device、骨折治療用プレート、Bone-Suture Anchor、脊椎弯曲治療用の Scoliosis Rods 等、急激に増加している。

最近、大腿動脈の狭窄病変に対する Cordis 社の形状記憶合金ステント(SMART)による治療の臨床治験 (SIROCCO) が行われ、18 か月の開存率 85%と良好な結果を得ている。しかし Stent Fracture という予想外の現象も 18%に発生している。他のメーカーの形状記憶合金ステントでは 31%~52%とかなりの高率で Stent Fracture が発生しこれが再狭窄の原因となっているものもあり、今後ステントの形状にさらなる改良が必要であると述べた。

最後に *“The human body is a series of tubes just waiting to be stented”* by Dr. Paul S. Teirstein, 1998 の言葉どおり、今後ステントは循環器系分野だけではなく消化器系等の他の医療分野への臨床応用は急激に増加するであろうと述べた。

Plenary Session III : Neurology (3 日, 1:30PM~3:00PM)

このセッションでは「Deep Brain Stimulation」 Ali Rezai, M.D., Cleveland Clinic Center for Neurological Restoration と「Neurological Materials」 Ramakrishna Venugopalan, Ph.D., J & J Company の二つの演題の発表があった。「Deep Brain Stimulation」は今回の Materials, Medicine, and Nanotechnology Summit の中で最も新鮮な驚きのあった演題であった。

“ついに医学は人間の頭脳をコントロールできる様になってしまったか”

Cleveland Clinic の Dr. Rezai は、いわゆる Brain Pacemaker (Deep Brain Stimulation, Neurostimulator) を開発し *“Neuromodulation”* という新しい治療概念を提案した。今まではリハビリ療法か薬物療法しかなかった領域に、脳内に Brain Pacemaker 電極を挿入し左右の胸部に植え込んだ Pacemaker で脳を刺激し治療するという画期的なものである。特に私が驚いたのはパーキンソン病でヨチヨチ歩きしかできない中年の男性が、左右の胸部に植え込んだ Pacemaker の刺激を体的に ON にすると、突然スイスイと普通の人と同じ

スピードで歩きだした映像のビデオを見た事であった。ついに パーキンソン病が Brain Pacemaker で治療できる時代になってきたのかと、これはすなわち 18 世紀の産業革命に匹敵する、Nanotechnology による “21 世紀の医療革命” の始まりの息吹を感じた一瞬であった。

Dr. Rezai は パーキンソン病以外にもこの Deep Brain Stimulation で Epilepsy, Tourette's Syndrome, Tremor, Traumatic Brain Injury, Depression, Mental Illness, Headache, Addiction for alcohol, eating or shopping 等の治療が可能と述べた。現在、パーキンソン病に対する Brain Pacemaker による治療は 49 例に施行し 5 年で 70% の患者が改善していると報告した。この臨床成績は 2006 年の New England Journal of Medicine に報告され、現在パーキンソン病に対する Brain Pacemaker による治療の Randomized Study が進行中であると述べた。又、Depression に対する Brain Pacemaker の治療は 10 例に施行され 2/3 の患者が Depression Score で 50% の改善があり治療薬の減量が可能となり、治療薬の副作用の軽減に有効であったと報告した。最後に、この様に脳神経疾患に対する Brain Pacemaker による治療のコンセプト “*Neuromodulation*” は確立しつつあると述べた。

次に、J & J Company の Ramakrishna Venugopalan, Ph.D., はこの “*Neuromodulation*” に対して、ビジネス的側面及び技術的側面から今後の発展について発表した。まず “*Neuromodulation*” の市場規模は 2006 年現在の 20 億ドルから 2010 年には約 50 億ドル近くまで拡大する事が予測される。現在認められている適応は、パーキンソン病、Essential tremor, Dystonia, Pain, Depression であるが、近い将来、適応は Stroke, Obesity, Angina, Headache, Epilepsy, などに拡大され、さらに長期的展望では、Traumatic Brain Injury, アルツハイマー病、Addiction, Eating disorders, 糖尿病、高血圧等に適応は拡大されるであろうと述べた。

又、技術面としては現在の Brain Pacemaker の Operation Mode は二種類あり、一つは Constant Voltage Mode でこれは組織のインピーダンスの変化に関係なく一定のエネルギーを送るモードであり、もう一つは Constant Current Mode でこれは組織のインピーダンスの変化に対応してエネルギーを調整して送るモードである。Brain Pacemaker として現在使用可能な製品は Medotronic 社製の Soletra, Kinetra, Itrel, Synergy, SynergyPlus, SynergyCompact, ANS 社製の Genesis, GenesisXP などがあり、又、Rechargeable の製品は Advanced Bionics 社製の Precision, Medotronic 社製の Restore, ANS 社製の GenesisRC などがある。これらの Brain Pacemaker はすべて心臓用の Pacemaker を改変したものであり、これからは患者の病態に対応して電気刺激を調整できる、Brain Pacemaker 専用のシステムの開発が必要であろうと述べた。

Plenary Session IV : Nanotechnology (3日, 3:30PM~5:00PM)

この Nanotechnology のセッションでは「Nanotechnology and Clinical Medicine : Where are we now and where are we going?」 Michael Gertner, M.D., Stanford University と 「Molecularly targeted nanoparticles for imaging and enhanced drug delivery」 Samuel A. Wickline, M.D., Washington University Center For Applied Nanomedicine と 「Development of Surgical Systems for Detection of Optical Nanoparticles」 Steven A. Toms, M.D., Cleveland Clinic と 「Commercializing Nanotechnology」 Michael N. Helmus, Ph.D. Advance Nanotech Inc. の四つの演題の発表があった。

Stanford 大学の Dr. Gertner の発表は現在の Nanotechnology の内科領域及び外科領域への関与とその未来像についての総論的発表であった。まず Nanotechnology とは、「目的とする性質、機能、効能を 100nm 以下のスケールで達成するための技術」と定義した。Nanotechnology が最初に創出した製品は nanoparticle である。Nanoparticle はそのサイズが小さいというだけでユニークな特徴を有している。すなわちそのサイズに基づくある特異的波長にのみ反応する蛍光特性などが良い例である。又この nanoparticle にある化学的特性を付加させることも可能であり、この化学的特性を付加させた nanoparticle をコーティングすることで material の表面特性を希望する特性に改変させることも可能となってきた。

この最も成功した例が現在 50 億ドルの市場といわれる drug eluting stents である。しかしながらこの drug eluting stents も長期の抗血栓性という面ではまだ問題があり、近い将来新しい Nanotechnology を利用した、長期の抗血栓性も兼ね供えた次世代型 drug eluting stents が開発されるであろう。又最近、癌治療用の magnetic nanoparticles が開発され、この magnetic nanoparticles を前立腺癌に注入しその部位に磁場をかけることにより magnetic nanoparticles が発熱し、その熱で癌を治療する技術も開発されている。この様に 2010 年頃には癌治療も従来の外科医がメスで癌を切除する時代は終わり、Nanotechnology を十分に活用する新時代を迎えるであろうと述べた。

次に Washington 大学の Dr. Wickline は、分子標識した nanoparticles による画像診断と drug delivery system について発表した。血管内の微小血栓の早期発見の目的で、フィブリンを認識するリガンドを付加した nanoparticles ^{19}F を使い 1996 年 Lanza らは犬の頸動脈内の微小血栓を超音波にて検出する方法を発表した (Circulation 1996)。又、Angiogenesis を標的とした ^{19}F の Paramagnetic Nanoparticles を使用し MRI による動脈硬化の超早期診断法が動物実験で研究されている。同様の方法で微小癌の MRI による早期発見法も動物実験で研究されている。この方法を応用すれば、将来直径 2~3 mm の微小癌も診断可能となるであろう。次に drug delivery system に関しては、nanoparticle に取り込ませた Doxorubicin (抗癌剤) を C32 Melanoma Cells に高濃度に導入することに成功し

ている。又 Antiangiogenic Drug である Fumagillan を付着させた nanoparticle をウサギの大動脈壁に導入することに成功している。この方法を使えば将来動脈硬化が Nanotechnology で治療できる時代が来るであろうと述べた。

さらに最近ではこの分子標識した nanoparticles の目標とする細胞への接着性 (Nanoparticle – Cell Interaction) 及び、nanoparticles drug delivery system を超音波が増強するという報告もあり、今後分子標識した nanoparticles による画像診断及び治療は動物実験の段階から臨床応用への時代が近づきつつあると感じた。

次に、Cleveland Clinic の Dr. Toms は Fluorescent Nanoparticle (蛍光ナノ粒子) の臨床応用について報告した。Fluorescent Nanoparticle (蛍光ナノ粒子) として使用可能な nanoparticles としては Quantum dots (QDot) がある。Quantum dots (QDot) の成分は 100~150 の金属原子の集合体で、紫外線あるいは青色光に蛍光を発する Cadmium-selenid が一般的である。QDot は四層構造をしており、生物学的にも安定した物質である。この Fluorescent Nanoparticle (蛍光ナノ粒子) は 1) Tumor localization, 2) Medical imaging, 3) Surgical navigation として使用可能である。この Fluorescent Nanoparticle を使うことで、脳腫瘍の MRI による術前診断及び術中の腫瘍切除部位の決定がより正確に行うことが可能である。又ある種の nanoparticles (磁性体微粒子、oxide particle, Qdot) は静注するとマクロファージに貪食され網内系に吸収されることが確認されている。この技術を使うことで肝臓、脾臓、リンパ節内の微小腫瘍の診断が可能になる。さらに組織内の Qdot は optical spectroscopy で検出可能である。この技術を利用した Human Brain Biopsy 用の Spectroscopic System が開発され、最初の臨床使用が近々予定されていると述べた。

最後に Advance Nanotech Inc. の Dr. Helmus は企業の立場からナノテク産業の現況と将来についての発表があった。Coronary Artery Disease に対する治療の進歩を例にとってみると、1970~1980年代は Bypass Surgery の時代、1980年代は Angioplasty の時代、1990年代は Stenting の時代 2000年代は Drug Eluting Stents の時代であり、これから先 21世紀は Stent で Coronary Artery Disease を治療する Nanoenabled Drug Eluting Stents の時代となるであろう。今後、開発及び臨床応用が期待される Nanomaterial としては、診断、治療を目的とした脳血液関門を通過できる Nanoparticles, Molecular Imaging 用の Quantum Dots, Tumor Ablation 用の Gold Shell Nanoparticles, 人工透析、プラズマフェレーシス、人工肺用の Nanoporous Filters 等が考えられる。

次に Biosensor 用の新しい Nanomaterials として期待されているものは、Self-cleaning hydrogen sensors 用の Titania nanotubes, “Nanoantennas” 用の Metallic nanowires and nanospheres, Nerve-gas sensors 用の Tin-Oxide platinum electrodes sandwich, Implantable glucose sensors 用の Polymer electron exchange with glucose oxide, O₂, PH, Glucose の連続モニター用の Nitric oxide-releasing polymers, Colorimetric biosensor 用の DNA-gold Nanoparticles Glucose 測定用 Nanoscale sensor として Protein-encapsulated single-walled carbon nanotubes 等がある。又これらの

Nanomaterials が備えるべき条件としては、(1)Anti-infectives, (2)Thromoresistant, (3)Reduced inflammation, (4)Reduced hyperplastic response, (5)Recellularization, (6)Neogenesis of Tissue 等が考えられる。いずれにしても、これらの Nanomaterials から新しい Bionanotechnology が開発され、それが Nanomedicine に臨床応用されるという流れが基本であると述べた。

Plenary Session V : Engineered Biomaterials(4 日, 8:30AM~10:00AM)

この **Engineered Biomaterials** のセッションでは「Hyaluronan-Structure & Biological Role in inflammation」 Vincent C. Hascall Ph.D., Cleveland Clinic, Lerner Research Institute と「Biocompatible Hydrogels for Tissue Repair」 Anthony Calabro, Ph.D., Cleveland Clinic, Lerner Research Institute と「Nanophase Bone Substitute」 Jonathan Z. Baskin, M.D., Case Western Reserve University の三つの演題の発表があった。

Cleveland Clinic の Dr. Hascall はヒアルロン酸の構造と炎症時の生体における役割についての報告があった。ヒアルロン酸は、ほとんどすべての組織の細胞外基質の中にあり、特に目の硝子体や関節の滑液包に多く存在 (3mg/ml) している。ヒアルロン酸は、細胞-細胞接着時に細胞同士を架橋する仲介として働き、その細胞表面のヒアルロン酸レセプターが CD44 である。

CD44 は炎症サイトカインである IL-1 で発現上昇し、ヒアルロン酸の結合、取り込み、分解能を増加させると報告した。

次に Cleveland Clinic の Dr. Calabro は組織修復用の生体適合性のある Hydrogels について報告した。この Hydrogels は Tyramine を主成分とするタンパク質で外部からの圧力に耐えうるだけの組織保持力を持っている。この素材を使って耳介の成形、組織欠損部の補填、人工僧帽弁組織、人工関節組織を作成する試みが行われている。

次に Case Western Reserve University の Dr. Baskin は Nanophase の人工骨組織について発表した。現在使用可能な人工骨組織としては、mineralized Collagen Sponge である Healos(Orquest), Bone Cement である Norian(Synthes) Purified marine coral である Pro Osteon(Interpore)がある。Dr. Baskin は直径 1.5nm, 長さ 280nm の人工 collagen の集合体からなる人工骨を新しく開発し、その In-Vitro Study が進行中であると述べたが、詳細については特許申請中のため控えさせてほしいとの事であった。

Plenary Session VI : Minimally Invasive Surgery(4 日, 10:30AM~12:00AM)

この **Minimally Invasive Surgery** のセッションでは「Minimally Invasive Surgery -

Cerebrovascular Disease」 Peter Rasmussen, M.D., Cleveland Clinic と「Endovascular Treatment of Aortic Pathology」 Roy Greenberg, M.D., Cleveland Clinic と「Role of Materials Technologies in Convergence of Drug and Devices」 Sanjay Shrivastava, Ph.D. Abbot Vascular Devices の三つの演題の発表があった。

Cleveland Clinic の Dr. Rasmussen は脳血管病変に対する Minimally Invasive Surgery について報告した。治療対象となる疾患は 1)脳動脈瘤、2)異常脳動静瘻、3)頭蓋内動脈硬化、4)急性虚血性脳卒中である。脳動脈瘤は破裂するとクモ膜下出血を起こし、患者の三分の一はその場で死亡し、10%は病院で死亡し、生存率は 50%であるが長期にわたる療養が必要である。発症率は 1/10,000 である。この疾患に対する Minimally Invasive Surgery による治療は Endovascular 法による Coil or Liquid 塞栓術である。Coil 塞栓術に使用する Coil には脳動脈瘤の形態に対応して各種あり、Boston Scientific 社の GDC Coil には、Standard, SR, 3D Shape, 2 Diameter, TriSpan, Soft, Ultra-Soft 等がある。将来 nanotechnology を利用した Coil として HydroCoil が試作中である。この Coil は Hydrogel polymer を Platinum でサンドイッチ状に挟んだ 3 層形態で、血液に触れると中の Hydrogel polymer の直径が 3 倍になり脳動脈瘤を塞栓する。その他、炎症、成長ホルモン、化学物質に反応する “Active” Coil も開発中である。Liquid 塞栓術としては、バルーンで遠位側の塞栓を予防しつつ Liquid で動脈瘤を塞栓する方法も開発されている。

異常脳動静瘻は破裂すると脳卒中を引き起こし、その死亡率は 80% にも達する。その発症率は 1/100,000 である。この疾患に対する Minimally Invasive Surgery による治療は Stereotaxic Radiosurgery(SRS)と Endovascular 法による Coil or Liquid 塞栓術である。Coil としては Particle PVA Coil が使われている。頭蓋内動脈硬化による狭窄脳動脈血管に対する Minimally Invasive Surgery として 1.5mm X 15mm の Gateway angioplasty balloon で拡張後、3.5mm X 9mm の Wingspan self-expanding stent を留置する方法の臨床治験も行われている。また、急性虚血性脳卒中に対する Minimally Invasive Surgery として Concentric Retriever System を使って急性期に血栓除去を行う方法も開発され臨床応用され始めていると述べた。

次に、Cleveland Clinic の Dr. Greenberg は大動脈瘤に対する Minimally Invasive Surgery である大動脈内ステントグラフトについて発表した。当初、腹部大動脈瘤に対する Minimally Invasive Surgery として開発された大動脈内ステントグラフトは近年その適応が徐々に拡大し、胸部大動脈瘤、胸腹部大動脈瘤、急性解離性大動脈瘤の治療に使用されている。この適応拡大の要因には、超音波ドップラー、CT, MRI 等の診断技術の進歩と大動脈内ステントグラフトのデリバリーシステム自体の改良によるところが大きい。又、大動脈内ステントグラフトは重要分枝血管を閉鎖してしまうので、その適応が制限されていたが、最近、重要分枝血管を閉鎖しない Fenestrated Stent Graft が開発されたので、その適応はさらに拡大してゆくであろう。又これまで適応外であった上行大動脈瘤に対しても、大動脈内ステントグラフトによる治療が Cleveland Clinic では試みられ始めており、

近い将来、上行大動脈から胸部大動脈、腹部大動脈まで、すべての大動脈がこの方法で治療できる日がくるであろうと述べた。

このセッションの最後は、Abbott Vascular 社の Dr. Shrivastava は企業側の立場から Minimally Invasive Surgery の進歩を支える Material Technology について、特に Stent Material についての発表があった。現在主として使用されている素材は、316 L Stainless Steel, Co-Cr Alloys(L605 and MP35N, Elgiloy), NiTi(Self Expanding Stent)であり、その他に Tantalum, Titanium, Platinum, Magnesium, Bioabsorbable Polymers 等がある。最近では Tantalum を 316 L Stainless Steel, でサンドイッチ状に挟んだ 3 層構造の Stent も開発されている。現在は冠動脈の再狭窄予防の目的で使われている Drug eluting stent は Nanotechnology の進歩により近い将来、Drug delivery system の大きな武器となるであろう。抗癌剤を塗布した Stent で癌を局所的に治療する時代もそのうち来るであろうと述べた。

Keynote Session I : Biomedical Sensors (4 日 1:30PM~3:00PM)

この Biomedical Sensors のセッションでは「BioMEMS and Bionanotechnology : Integrated Devices & Systems for Biology and Medicine」 Rashid Bashir , Ph.D., Purdue University と「A Bio-Fluidic Transdermal Sampling Device」 Mak Paranjape, Ph.D., Georgetown University と「High Resolution Tissue Characterization Using Ultrasonic Imaging」 Aaron Fleischman , Ph.D., Cleveland Clinic の三つの演題の発表があった。

Purdue University の Dr . Bashir は現在開発中の、細菌及びウイルス検出用の Biomedical Sensors について報告した。通常、喀痰、血液、組織等からの細菌の検出、培養同定には 48~72 時間を要しているが、現在開発中の Biomedical Sensors を使えば、Impedance Microbiology の技術を応用する事により、それが 4 時間以内に短縮できると云う。細菌量が多ければ多いほど短時間で検出可能である。細菌培養用のディッシュに検出用チップを取り付け、細菌を培養しながら検出できる。さらに検出能力を高めた、Micro-fluidic Polymer Devices for Culture of Bacteria and Spores も開発中である。又ウイルス検出用の Nano-Mechanical Sensor も同時に開発中でこの電極は Ag/AgCl であり、この電極は Single Molecules, DNA 等の検出用としても利用できる。これ等の技術は将来、食品工場での衛生管理、輸血機関、疾患の診断、公衆衛生等の分野で幅広く応用可能であると述べた。

次に Georgetown University の Dr . Paranjape は 皮膚 Patch による Bio-Sensors について報告した。この Bio-Sensors は 3 層構造からなり、皮膚に接触する下層が Sacrificial base layers on glass 部分 中層が Etch mask(AL) and heater(Cr/Au)部分、上層が PMMA

membrane and electrodes(Cr/Au)となっている。測定原理は、中層の heater 部分で皮膚を約 130°Cで加熱しナノレベルで皮膚表層を破壊し組織内の毛細血管から微量の血液を毛細現象により吸い上げ上層の電極で測定する。現在 glucose 用と lactate 用の Bio-Sensors が開発されており、動物実験（ブタ）で glucose と lactate の連続、同時モニターに成功している。今後はこの技術を応用して、他の biomolecules、cancer biomarkers, proteins(proteomics) の測定や、transdermal drug delivery,

Monitoring therapeutic intervention, electrochemical detection technique using conducting polymers and different enzymes として使用できる可能性がある」と述べた。

最後に Cleveland Clinic の Dr . Fleischman は Minimally invasive surgery 用の Ultrasound transducer について発表した。理想的な Minimally invasive surgery 用の Ultrasound transducer は、(1)手術野の邪魔をしない位小さい事、(2)値段が安く基本的に single use である事、(3)視野が広い事、(4)解像力が良い事、(5)Subsurface imaging が可能な事、(6)組織の性質の鑑別が可能で情報量が多い事、の諸条件を満たす事が必要である。現在開発中の Miniaturized Transducer は catheter の先端に取り付け可能な体積 0.5mm³ 以下で、Silicon Chip, Washer Mount, Polymer Film からなり、その spherically shaped sections には air pressure を利用している。この Transducer の pulse echo は非常に小さく、その Axial resolution は FWHM が 28ns の時 21μm である。これを使った IVUS では Plaque の形態が、Necrotic Core, Fibro-Fatty, Dense Calcium に鑑別が可能であり、臨床上非常に有用であると述べた。

Keynote Session III : Drug Delivery (4 日 3:30PM~5:00PM)

この Drug Delivery のセッションでは「BioMEMS for Drug Delivery」 John T Santini, Jr. Ph.D., MicroCHIPS, Inc. と 「Micromachined Delivery Devices : The Impact of geometry on Oral Drug Delivery」 Tejal Desai, Ph.D., University of California と 「Think Small : DNA nanoparticles for Gene Therapy」 Pamela B. Davis, M.D., Ph.D., Case Western Reserve University の三つの演題の発表があった。

MicroCHIPS, Inc. の Dr . Santini は Reservoir-based の Drug Delivery System について報告した。Reservoir-based の Drug Delivery System の利点は、(1)drug および biosensor の保護、安定性、安全性に優れている、(2)種々の drug および biosensor に適応できる、(3)制御性に優れている、(4)複数の drug を投与可能、(5)体内式も体外式の両方可能である。MicroCHIPS 社の Reservoir Technology には、Active type と Passive type がある。Active Drug Delivery は Parathyroid hormone for osteoporosis, Cardiology drug delivery, Neurostimulation に使用されている。Active Biosensing は Glucose monitoring, Cardiac biosensing に使用されている。Passive Drug Delivery は整形外科領

域、歯科領域、Stent, Oncology に利用されている。

又、Active Implantable Devices の形態としては、Subcutaneous Delivery Device, Ophthalmic Delivery Device, Modular Biosensing Device, Catherter-based Delivery Device の4種類ある。Passive Implantable Devices の形態としては、Orthopedic Delivery Device, Intravascular Delivery Device(i.e., Stent), Ophthalmic or Vaccine Delivery Device, Urological Delivery Device 等がある。Active Controlled Exposure Technology で使用される素材は従来、Au, Pt, Au-Si alloy, Ti, であったが、最近では Pt-Ti-Pt stack が使用されている。

Active type の Drug Delivery System の動物実験では、Beagle 犬を使った In-Vivo の実験で Leuprolide の Active Drug Delivery に成功している。

Passive type の Drug Delivery System の実験では、³H-heparin & ¹⁴C-dextran の In-Vitro の実験及び¹⁴C-BCNUのマウスを使った In-Vivoの動物に成功していると述べた。

次に University of California の Dr. Desai は Micromachined Delivery Devices の技術を利用した Oral Drug Delivery について報告した。Oral Drug Delivery の利点は、非侵襲的である事と自己管理可能な事の二つである。これまでも、Oral Drug Delivery は以下の如く、最適な薬物濃度を得るための効果的な投与方法の工夫がなされてきた。(1)Complex Controlled Release : SPH/SPHC Shuttle System(Dorkoosh et al.,2001), 3-D printing(Rowe et al.,2000) (2)Nanoparticle Absorption(Hussain,2001; Lamprecht et al.,2001; Florence et al.,1995; Scherer et al 1993; Sakuma et al., 1997), (3)Floating Units(Fisher et al.,1987; Ichikawa et al.,1991; Desai and Bolton,1993; Lannuccelli et al.,1998; Moes. 1993), (4)Bioadhesive : Mucoadhesive Films(Eaimtrakam et al., 2001), Semisolid/Liquid(Young and Smart, 2000; Riley et al., 2002), Mucoadhesive Hydrogels(Peppas and Sahlin, 1996; Huang et al., 2000).

これは Oral Drug Delivery と呼んでいいのかわからないが、最近 Gastrointestinal Patches というものが開発されている。これには、GI-MAPS, Microsphere Patch, Insulin Patch, Hydrogel Gste 等がある。Silicon Oxide や Silicon/Porous Silicon による Gastrointestinal Micropatches が最近開発されていると述べた。

最後に Case Western Reserve University の Dr. Davis は DNA nanopaticles for Gene Therapy について報告した。DNA nanopaticles for Gene Therapy に求められる条件としては、(1)必ず標的とする細胞に到達しなければならない、(2)細胞分裂していない核に必ず到達しなければならない、(3)効果の発現が十分である事、(4)無害である事、(5)効果が年単位で続く事である。現在開発中の DNA nanopaticles は PEG-CK30 と Plasmid DNA の複合体で、その特徴は、単一の DNA molecule であり、再生可能であり、生食中で凝集しない、12mg/ml 以上の DNA 成分を含み、生食中で3年以上安定しており、その直径は約 25nm である。この DNA nanopaticles は細胞の cytoplasm への maicroinjection 及び nucleus への maicroinjection が可能である。両者を比較すると nucleus への maicroinjection のほう

が効率が良いという In-Vitro の結果が得られた。

さらに、この DNA nanoparticles は aerosolization(噴霧投与)でも効果がある事が In-Vitro 及び In-Vivo の実験で確認された。この DNA nanoparticles をマウスの気道に投与したところ、DNA nanoparticles は airway epithelium に到達し、細胞分裂していない核に到達している事が確認された。さらに人間の鼻粘膜に噴霧器で 0.8mg(2 patients), 2.7mg(4 patients), 8mg(6 patients)投与した結果、鼻の epithelial cells からこの DNA が検出できた割合は Low dose では3日後で 6/6, 14日後で 3/6, High dose では3日後で 6/6, 14日後で 5/6 であり、この方法の有効性が人間で確認できた。副作用はほとんど無く、一例の患者で IL-6 の軽度上昇が見られたが、直ぐに元に回復しており、今のところ本法は安全であると述べた。

Keynote Session V : Tissue Engineering (5日 8:30AM~10:00AM)

このセッションでは、「Nanotechnology and Renal Replacement」 William H Fissell, M.D., University of Michigan と「Cell-Based Strategies for Bone Repair, Maintenance, and Regeneration – Current Strategies for Clinical Practice」 George Muschler, M.D., Cleveland Clinic と 「Molecular Surface Design – Surface modifications and design of molecular interfaces for tissue engineering and drug delivery applications」 Horst von Recum, Ph.D. Case Western Reserve University の三つの演題の発表があった。

University of Michigan の Dr. Fissell は Novel Technologies Reinventing Dialysis について報告した。End-Stage Renal Disease (ESRD)は米国において急速に増加傾向にあり現在全米で 35 万人以上の ESRD の患者が人工透析により生命を維持している。この内腎移植のリストに載っているのは 20%以下であり、さらに移植を待っている間に 3/4 は死亡しているのが現状である。「この悲惨な状況を改善するにはどうしたら良いのか？」と考えてみると、その一つの解決策は Nanotechnology を利用して、roller pump ではなくて自己の動脈圧で透析可能な永久植え込み式人工透析システムを開発する事である。さらにこの永久植え込み式人工透析システムには、血中 K, Cr, BUN 測定用の Bio-Sensor が組み込まれており、そのデータに基づき自動的に透析を開始し終了する。すなわち、心室細動を感知して自動的に除細動を行う、植え込み式除細動装置と同様のコンセプトである。このコンセプトに基づき Nanotechnology を利用して permanent implantable “smart” hemofiltration membrane を開発している。

Nanotechnology により membrane の pore size と geometry のコントロールが可能となり、Bio-Sensor の組み込み、耐久性、生体適合性に優れた membrane の作成が可能となる。現在開発中の nanomembrane は Silicon, Si₃N₄, Polysilicon の 3層構造からなり、pore サイズは 9nm である。この nanomembrane の性能を In-Vitro で検討した結果、Hydraulic Permeability(ml/min/kPa/pore)は 1.0x10¹¹~1.0x10¹⁰であり、Apparent Sieving Coefficient

は Molecular weight(kD)が 20~30 のものは 0.8~1.0, 60~70 のものは 0.5~0.6, 200 のものは 0.4~0.5 であった。この nanomembrane は臨床上、人工透析用として使用できる可能性がある」と述べた。

次に、Cleveland Clinic の Dr. Muschler は Nanotechnology による骨移植、人工骨、骨の修復、再生について報告した。骨腫瘍や骨折等の外傷で生じた骨欠損の治療には、患者の健常部から採取した骨による「自家骨移植」が行われている。しかし「自家骨移植」では採取できる骨の量、形状、強度などの点で問題がある。そこで最近では、セラミックなどの人工骨が用いられてきているが、人工骨は骨再生条件の良い比較的小さい骨欠損部に限られ、長期的には強度が劣化し骨折を起こす危険がある。そこで自家骨と同じ様に吸収され、新しい骨に変わる骨材料の開発が期待されている。そこで我々は、組織工学の Cell Therapy 理論に基づいて、新しい骨材料の開発を進めている。ここでは、Stem Cell Concept, Musculoskeletal Cell Therapy Strategies, Practical Examples について報告する。

組織工学の基本となる 3 要素は、(1)Cell, (2)Matrix, (3)Agents, である。これに基づいて、Bone Grafting Materials について考えてみると、(1)Cell としては ACB, Marrow, Muscle, Fat, Perivascular があり、(2)Matrix としては、Bone, DBM, CaPO₄, CaSO₄, Collagen, Gelatin, Hyaluronan があり、(3)Agents, としては、BPM-2, BPM-7, Platelet Products がある。我々のコンセプトはこの 3 要素を同時に採取、混合し、骨欠損部に注入して骨を再生する事であり、現在 Bone Marrow Injection 法として臨床応用されている。さらに最近では、Nanotechnology を利用して、PDMS(Polydimethylsiloxane)による 3 次元構造の Scaffold(人工的 Matrix)の開発を進めていると述べた。

次に Case Western Reserve University の Dr. Recum は Molecular Surface Design について報告した。近年、患者自身の細胞を培養して、組織・臓器を再生させる次世代技術として「組織工学」が注目を集めている。しかし未だに問題点も多い。一つは細胞接着、移動、分化を的確に制御する事が困難である点、その原因として、細胞接着、移動、分化の過程で情報伝達の signal が失われてしまう事がある。したがって情報変換技術の開発が必要であり、そのためには、情報を的確に伝える事ができる、small molecules の delivery system の開発が必要となる。さらにこれらの small molecules は spatial or temporal な形態にアレンジする必要がある。これらのいくつかの問題点は、我々が現在開発を進めている、reversible, high-affinity surface modification の技術で解決されつつある。

Biomolecules の細胞表面への接着性は、細胞接着因子、組織の癒合分化、局所の血管ネットワークにより亢進し、繊維化による Capsule Formation, Wear Debris Zone, Foreign Body Giant Cells の存在で抑制される。細胞接着因子として特に有名なものに RGD 因子がある。これは、Arginine - Glycine - Aspartic Acid のアミノ酸配列であり、この RGD 因子の発見後、その亜種として “XRGDSY”(1986)、“GRGD”, “GREDV”, “GYIGSR”(1989)、“YIGSR”, “CDPGYIGSR”, “DPGYIGSR”, “GTIGSR”(1992)が発見されている。

現在我々は以下の 4 種類の cell attachment surfaces を開発している。

- a) RGD-SH covalently bonded b) RGE-SH(controls) covalently bonded,
c) RGD-SH reversibly bonded d) RGE-SH(controls) reversibly bonded

それぞれ質量分析の結果 surface 上に RGD 及び RGE の存在を確認している。GFP でラベルした細胞の接着性を検討した結果、RGE surface と control surface には GFP でラベルした細胞はほとんど接着していないのに対して、RGD surface には良好に接着していた。また、新しい surface の開発が、酸化蒸着法、プラズマ蒸着法、オゾン蒸着法、Chemical Deposition 法、フッ素化法、Silanization 法などの手法を使って進められている。また自己集積化単分子膜（自己組織化単分子膜）として、Thiols on gold(1988)、Silanes on silica (1977)、Phosphates on Ti (1990)、Hydrophobic Block Co-polymers(1990)、Surfactants(1992)等が開発されている。今後、幅広い分野に応用可能な細胞接着因子の delivery system の開発が望まれると述べた。

Keynote Session VII : Nanoscale Diagnostics (5 日 10:30AM~12:00AM)

このセッションでは「Polymer Microdevices for Cellular Forces」 Dereak Hansford, Ph.D., Ohio State University と「Magnetic cell separation using nanoparticles for clonal applications」 Maciej Zborowski, Ph.D., Cleveland Clonic と「Microfabricated Tools for Drug Delivery and Cell Mechanics」 Daniel Fletcher, Ph.D., University of California の三つの演題の発表があった。

Dr. Hansford は Cellular Forces を測定する Cell Force Sensor について報告した。彼はまず、今なぜ Micro/Nanotechnology が Biomedical の分野において必要なのかについて述べた。まず第一にほとんどの生体反応は molecular レベル (0.5-50nm) か細胞レベル (5-50 μ m)でおきている事。第二に molecular の反応を機械的あるいは化学的に制御する事で新しい機能素材の開発が可能となる。第三に治療、診断システムに於ける技術革新につながる。第四に Nanotechnology を使う事で、biology における物質相互の反応を支配している surface interactions を正確に制御できる。第五に Microtechnology を使う事で機器の正確な設計と作成が可能となる。

次に Polymer Sensor and Devices の未来について以下の様に述べた。Polymer を使う事で微小な biological force を機械的に測定できる、又選択的な吸収と分析のためのガス拡散を制御できる、さらに構成する基質や材料の特性に幅広いバラエティがある等の利点があり、今後この分野はさらに発展することが予測される。最後に Cellular Forces と Cell Force Sensor について述べた。Cellular Forces とは、細胞骨格内で生じる力であり、transmembrane protein を介して基質に伝達される。細胞が基質に接触する事が情報の形質導入として細胞間に作用し、さらに細胞の biochemical と biomechanical の過程が相互に関与して Cellular Forces が発生する。この Cellular Forces を測定する事で細胞の置か