

No.	25
研究テーマ	1分子PCRデバイスの開発
責任者	大阪大学 産業科学研究所 高次細胞機能研究分野 野地 博行
所属機関種別	大学
所轄官庁	厚生労働省
研究内容	PCRは遺伝子診断等に広く利用されている手法であり、既にその反応の改良・デバイスの開発等が多数なされているにもかかわらず、1分子単位での反応観察の例は無い(1分子由来のDNA増幅はいくつか報告されているが、計測は分子単位ではない)。その理由は、PCRが90℃以上の高温で行われることに加え、DNA鎖同士の解離会合のためにDNAを固定化できないために、1分子イメージングに適さないことが挙げられる。これまで、我々は生体分子の1イメージング実験や、マイクロ加工を利用して超微量溶液チャンバー(フェムトリットルチャンバー)とマイクロヒーターの開発を行ってきた。本研究では、PCR試薬と一緒にDNA1分子をフェムトリットルチャンバーに閉じ込め、これをマイクロヒーターで加熱してPCRを1分子単位で計測するデバイスを開発する。さらに、増幅されたDNAの1分子イメージからその長さを直接計測する方法を確立することで、電気泳動などを必要としないシンプルなデバイスを実現する。
臨床応用目標	臨床応用を目的としている
共同研究該当	共同研究でない
共同研究(大学)	薬学系, 臨床医学系, 理学系・工学系, 環境系
共同研究(公的機関)	理学系・工学系
共同研究(民間企業)	医療機器専業系, 精密機器系, 電子・電器系
共同研究(上記以外)	
企業共同予定	予定がない
実施期間	2004 - 2006
解決すべき課題	検出デバイスとの統合とパッケージング。
限界打破の方法	
解決のための技術	DNA走査および制御, 微生物検出システム, 生体チップ, 生体分子イメージング, 生体センサーおよび生体検出, イメージング(細胞等), ナノバイオテクノロジー, マイクロアレイ, 生命科学におけるナノ科学, 遺伝治療, 薬剤カプセル, その他, フラワーレン医薬品
関連疾患	特定の疾患を適用対象としていない, 悪性新生物, 血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害, 内分泌, 栄養及び代謝疾患, 眼及び付属器の疾患, 循環器系の疾患, 呼吸器系の疾患, 特定の疾患を適用対象としていない
関連部位	特定の部位を対象としていない, 静脈, 循環器系全般, 呼吸器系, 腹膜, 泌尿器系, 生殖器官系, 腹膜, 内蔵系全般, 内蔵系全般, 特定の部位を対象としていない
特許申請	申請した特許がある, 申請予定の特許がある
段階(現時点)	in silico
段階(終了時)	in silico
試験(現時点)	使用方法を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験, 急性全身毒性試験, 皮膚感作性試験, 刺激性試験, 皮内反応試験, 急性全身毒性試験, 発熱性物質試験, 血液適合性試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 性能を裏付ける試験

試験 (終了時)	性能を裏付ける試験, 苛酷試験, 細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 発熱性物質試験, 臨床試験, 漏えい電流試験, 絶縁抵抗試験, 耐電圧試験, その他の試験, , 懸垂保持強度試験, その他の試験, 照射線量又は最大出力に関する試験, しゃへい能力試験, 漏えい試験, 照射野等に関する試験, その他の試験, 亜急性毒性試験, 遺伝毒性試験, 埋植試験, 慢性毒性試験, 発がん性試験, 理化学的試験 (材質試験、溶出試験), その他の試験, 使用方法を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
成果の実用化時期	10 年以上 20 年未満
取り組むべき課題	
ホームページ	

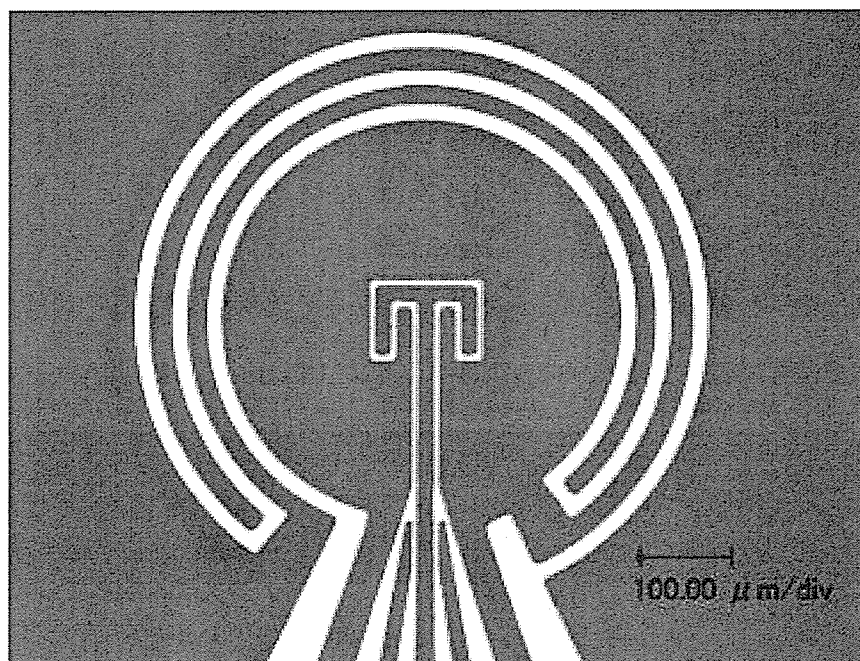


図 25-1: 顕微鏡上で PCR サイクルを実現するためのマイクロヒーター

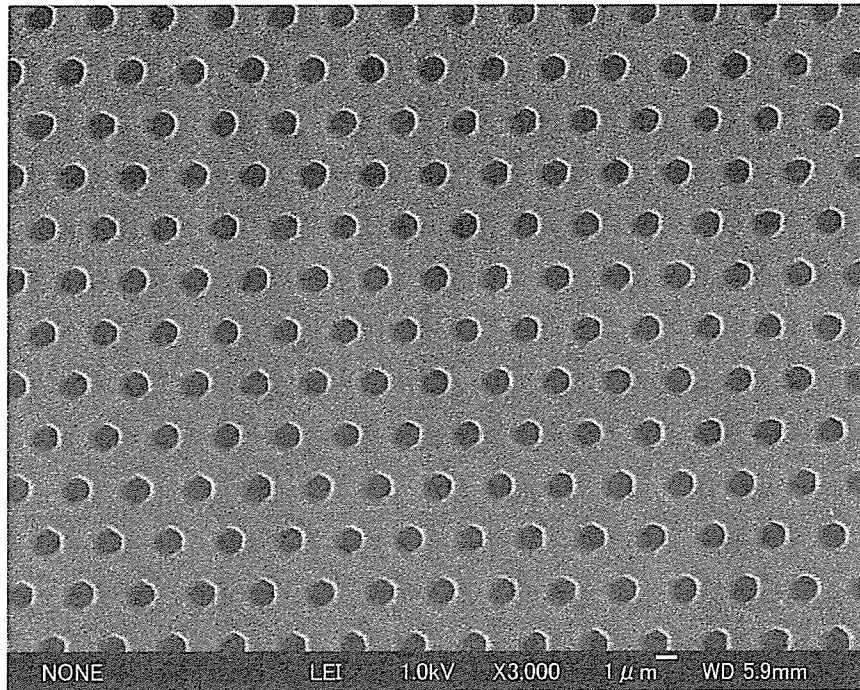


図 25-2: 1fL の容量を持つフェムトリットルチャンバー。ここに DNA1 分子を閉じこめて PCR 反応を行う。

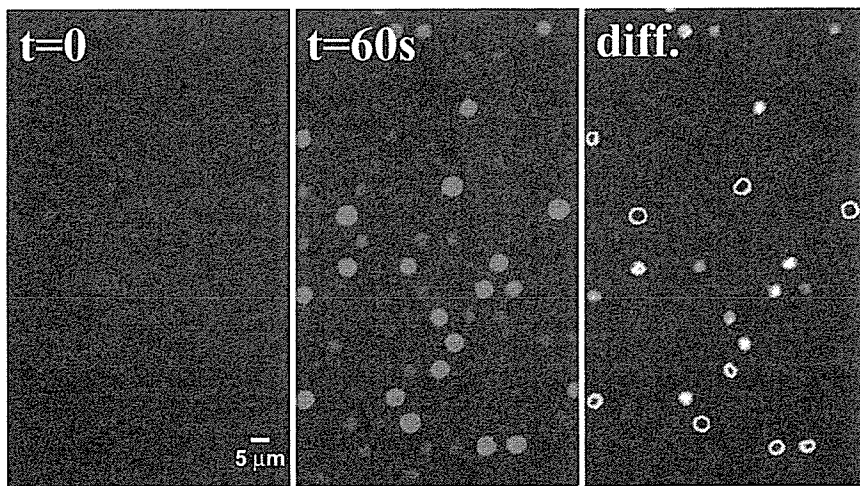


図 25-3: フェムトリットルチャンバー内での酵素反応 (β -ガラクトシダーゼ) のイメージング。各チャンバーにおいて、酵素分子 1 個または 2 個、3 個を閉じこめ、酵素反応をイメージングした。

No.	26
研究テーマ	がん新生血管を標的とした Allinone デバイスによる革新的 siRNA デリバリーシステムとがん治療法の開発
責任者	徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 石田 竜弘
所属機関種別	大学
所轄官庁	厚生労働省
研究内容	がん新生血管に siRNA を選択的に導入し、RISC(RNA-induced silencing complex) の発現を抑制させ、結果的に細胞死 (アポトーシス) を誘導させることによりがん新生血管の破壊とがんの退縮を実現させうる革新的治療法とそれを実現しうるデリバリーシステム (All in One デバイス) の開発を目指す。本治療法の利点は、非選択的な毒性の発現が抑制でき、患者の QOL の向上が可能であること、全ての固形がんに適応可能であること、である。
臨床応用目標	臨床応用を目的としている
共同研究該当	共同研究である
共同研究 (大学)	薬学系, 臨床医学系, 理学系・工学系, 環境系
共同研究 (公的機関)	理学系・工学系
共同研究 (民間企業)	医療機器専業系, 精密機器系, 電子・電器系
共同研究 (上記以外)	
企業共同予定	予定がある
実施期間	2005 - 2007
解決すべき課題	前臨床試験に進むための大量調製法 (GLP, GMP レベル) の確立および施設の確保、資金の確保。前臨床試験に対応しうる組織・体制の確立。
限界打破の方法	できるだけ低い侵襲度で標的部位内の有効薬物濃度をモニタリングしながら投薬できるシステムを開発する。
解決のための技術	機能性薬剤搬送, ナノ粒子, 生体分子イメージング, イメージング (細胞等), ドラッグデリバリー, 薬剤カプセル, 人工細胞およびリポソーム, マイクロアレイ, 生命科学におけるナノ科学, 遺伝治療, 薬剤カプセル, その他, フラワーレン医薬品
関連疾患	悪性新生物, 悪性新生物, 血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害, 内分泌, 栄養及び代謝疾患, 眼及び付属器の疾患, 循環器系の疾患, 呼吸器系の疾患, 特定の疾患を適用対象としていない
関連部位	肺循環, 体循環-動脈, 静脈, 呼吸器系, 消化器系, 泌尿器系, 生殖器系, 腹膜, 内蔵系全般, 内蔵系全般, 特定の部位を対象としていない
特許申請	申請した特許がある, 申請予定の特許がある
段階 (現時点)	in vivo 小動物
段階 (終了時)	in vivo 小動物
試験 (現時点)	その他の試験, 細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 亜急性毒性試験, 効能を裏付ける試験, 皮内反応試験, 急性全身毒性試験, 発熱性物質試験, 血液適合性試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 性能を裏付ける試験
試験 (終了時)	その他の試験, 細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 亜急性毒性試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 漏えい電流試験, 絶縁抵抗試験, 耐電圧試験, その他の試験, 懸垂保持強度試験, その他の試験, 照射線量又は最大出力に関する試験, しゃへい能力試験, 漏えい試験, 照射野等に関する試験, その他の試験, 亜急性毒性試験, 遺伝毒性試験, 埋植試験, 慢性毒性試験, 発がん性試験, 理化学的試験 (材質試験, 溶出試験), その他の試験, 使用方法を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験

成果の実用化時期	5年以上10年未満
取り組むべき課題	薬剤の作用部位における濃度を精密にコントロールできれば、最小限の投与量で最大の効果が得られると共に、副作用発現の頻度・程度も抑制する事ができる。しかし、現実には、作用部位での厳密な濃度測定法は確立されていない。
ホームページ	http://www.ph.tokushima-u.ac.jp/?&rf=112

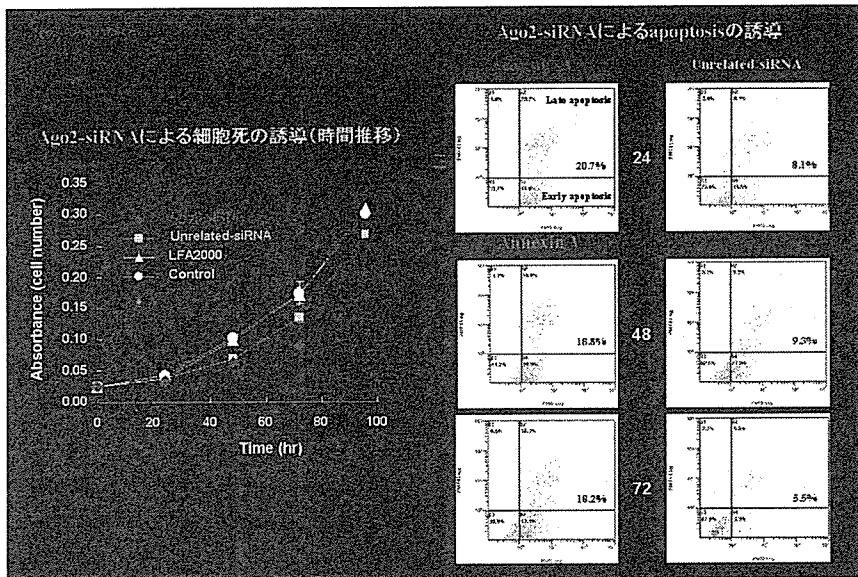


図 26-1: Argonaute2-knockdown により apoptosis が誘導された。

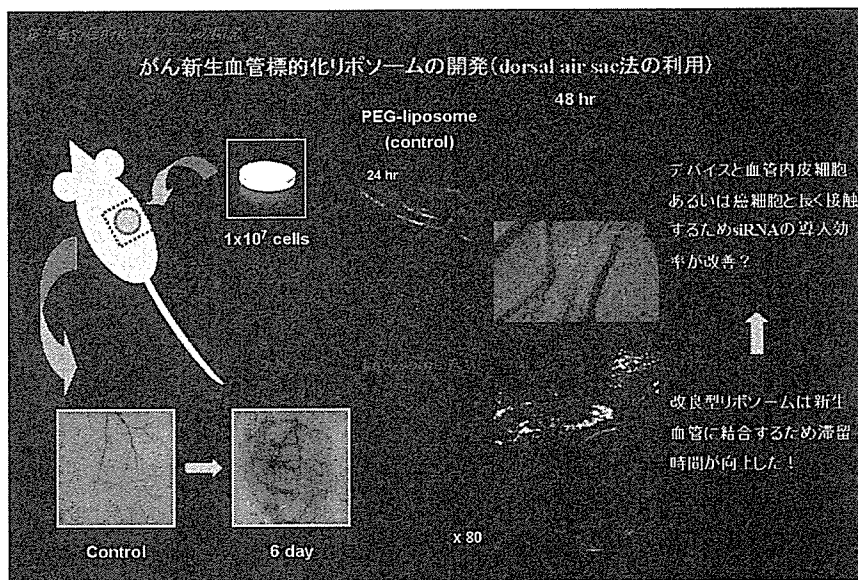


図 26-2: がん新生血管に親和性の高いキャリアが得られた。

No.	27
研究テーマ	ナノ無機・有機複合塩を用いた遺伝子送達システムの開発
責任者	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 木村 剛
所属機関種別	大学
所轄官庁	厚生労働省
研究内容	遺伝子と水素結合性高分子に pH 応答性ナノ無機粒子を超高圧法により付与した「ナノ無機粒子/遺伝子/水素結合性高分子複合体」の創出により、低毒性、高遺伝子発現効率なナノ無機・有機複合型遺伝子ベクターの開発を目的としている。
臨床応用目標	臨床応用を目的としていない
共同研究該当	共同研究である
共同研究(大学)	薬学系, 臨床医学系, 理学系・工学系, 環境系
共同研究(公的機関)	基礎医学系, 理学系・工学系
共同研究(民間企業)	医療機器専業系, 精密機器系, 電子・電器系
共同研究(上記以外)	
企業共同予定	予定がない
実施期間	2005 - 2007
解決すべき課題	遺伝子治療の安全性、効率性の確立と、倫理的課題の解決。
限界打破の方法	動脈硬化部位への炎症性細胞の集積をターゲットとして、炎症性細胞特異的貪食による炎症性シグナル伝達の抑制と自己修復へのスイッチング方法の開発。
解決のための技術	ナノ粒子, 生体適合表面, ドラッグデリバリー, 遺伝治療, ドラッグデリバリー, 薬剤カプセル, 人工細胞およびリポソーム, マイクロアレイ, 生命科学におけるナノ科学, 遺伝治療, 薬剤カプセル, その他, フラワーレン医薬品
関連疾患	特定の疾患を適用対象としていない, 悪性新生物, 血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害, 内分泌, 栄養及び代謝疾患, 眼及び付属器の疾患, 循環器系の疾患, 呼吸器系の疾患, 特定の疾患を適用対象としていない
関連部位	特定の部位を対象としていない, 体循環-動脈, 静脈, 呼吸器系, 消化器系, 泌尿器系, 生殖器系, 腹膜, 内蔵系全般, 内蔵系全般, 特定の部位を対象としていない
特許申請	申請予定の特許がある, 申請予定の特許がある
段階(現時点)	該当無し
段階(終了時)	該当無し
試験(現時点)	その他の試験, 細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 亜急性毒性試験, 効能を裏付ける試験, 皮内反応試験, 急性全身毒性試験, 発熱性物質試験, 血液適合性試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 性能を裏付ける試験
試験(終了時)	その他の試験, 細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 亜急性毒性試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 漏えい電流試験, 絶縁抵抗試験, 耐電圧試験, その他の試験, , 懸垂保持強度試験, その他の試験, 照射線量又は最大出力に関する試験, しゃへい能力試験, 漏えい試験, 照射野等に関する試験, その他の試験, 亜急性毒性試験, 遺伝毒性試験, 埋植試験, 慢性毒性試験, 発がん性試験, 理化学的試験(材質試験, 溶出試験), その他の試験, 使用方法を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
成果の実用化時期	10年以上20年未満
取り組むべき課題	微小血管における動脈硬化の抑制・防止・治療法はない。
ホームページ	

No.	28
研究テーマ	マイクロロボティクスを応用したナノテク心筋の開発
責任者	東北大学 加齢医学研究所 病態計測制御分野 白石 泰之
所属機関種別	大学
所轄官庁	厚生労働省
研究内容	心不全治療のメタコンセプトは心筋収縮を補助することにあると置き、微細形状記憶合金を応用したナノテク人工心筋を開発している。重症心不全治療に用いられる補助人工心臓は、血液との直接的な接触があることから、人工物の表面やシステム構造がその適用においては十分に考慮されなければならないが、人工心筋は心臓を外部から力学的に補助するシステムであるため、血液適合性や常時駆動による耐久性の問題は少ない。近年組織工学を応用した生体心筋シートなどが臨床試験を開始したが、これらは生体独自の制御系に則って十分に収縮機能を発揮しうるか未解決の問題もあるように思われる。心筋収縮を生体心臓の収縮拡張挙動を障害せず有効に補助するためには、対象とする心筋の構造と機能の両面から人工心筋開発研究を進めており、その有効性を確認しつつある。
臨床応用目標	臨床応用を目的としている
共同研究該当	共同研究である
共同研究(大学)	基礎医学系, 臨床医学系, 理学系・工学系, 情報科学系
共同研究(公的機関)	基礎医学系, 理学系・工学系
共同研究(民間企業)	精密機器系, 電子・電器系, 電子・電器系
共同研究(上記以外)	
企業共同予定	予定がない
実施期間	2005 - 2007
解決すべき課題	事業化の方策。企業化もしくは内外企業との連携。治験申請エリア(国内、アジア、ヨーロッパ、アメリカ)に関する戦略マネジメント。その他開発における生産管理。
限界打破の方法	国内の卓越したものづくり技術を応用した、リスクも十分に考慮したデバイス選択のためのシステム開発およびシステムデザイン。
解決のための技術	生体適合表面, 内視鏡ロボットおよびマイクロスコープ, ナノセンサー, 埋込型材料およびデバイス, 埋込型生体 MEMS, チップおよび電極, 人工組織, 医療用 MEMS, MEMS 外科用デバイス, 組織工学, 生物ロボティクスおよびバイオドット, DNA デバイスおよびナノロボット, その他, フラワーレン医薬品
関連疾患	眼及び付属器の疾患, 循環器系の疾患, 呼吸器系の疾患, 消化器系の疾患, 筋骨格系及び結合組織の疾患, 先天奇形, 変形及び染色体異常, 呼吸器系の疾患, 特定の疾患を適用対象としていない
関連部位	心臓, 肺循環, 体循環-動脈, 消化器系, 泌尿器系, 泌尿器系, 生殖器系, 腹膜, 内蔵系全般, 内蔵系全般, 特定の部位を対象としていない
特許申請	申請予定の特許がある, 申請予定の特許がある
段階(現時点)	in vivo 大動物
段階(終了時)	in vivo 大動物
試験(現時点)	長期保存試験, 材質劣化試験, その他の試験, 最大出力に関する試験, 耐圧試験, 埋植試験, 血液適合性試験, 理化学的試験(材質試験, 溶出試験), その他の試験, 性能を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験

試験 (終了時)	その他の試験, 細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 亜急性毒性試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 漏えい電流試験, 絶縁抵抗試験, 耐電圧試験, その他の試験, 懸垂保持強度試験, その他の試験, 照射線量又は最大出力に関する試験, しゃへい能力試験, 漏えい試験, 照射野等に関する試験, その他の試験, 亜急性毒性試験, 遺伝毒性試験, 埋植試験, 慢性毒性試験, 発がん性試験, 理化学的試験 (材質試験, 溶出試験), その他の試験, 使用方法を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
成果の実用化時期	10 年以上 20 年未満
取り組むべき課題	循環器系外科治療の最適化。生体内の血行動態、とくに拍動も含めた過渡的な変化はその機序が未解明な部分も多く、現時点で最先端の臨床の内科的もしくは外科的治療を併せて考慮した上で患者 ADL 向上のための技術およびシステムもしくは環境の提供が必要と思われる。
ホームページ	

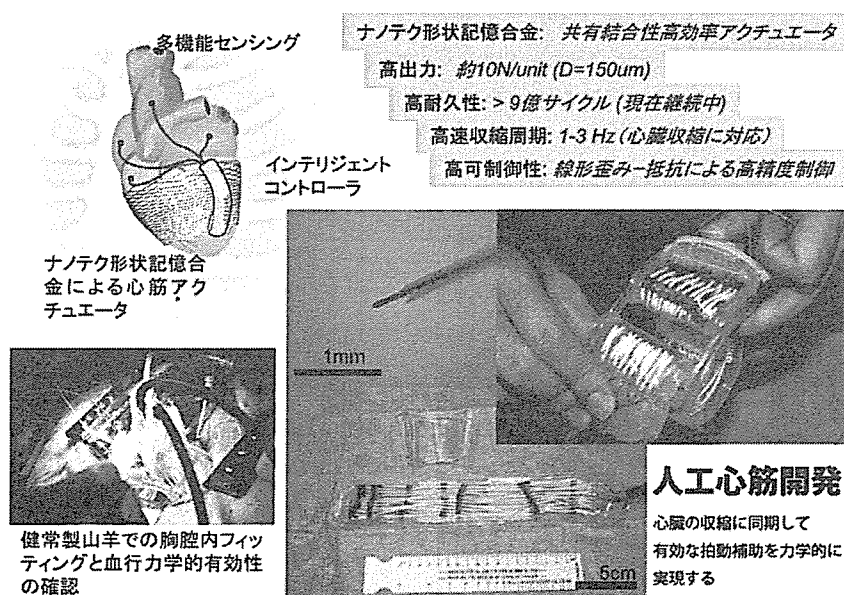


図 28-1: 微細形状記憶合金を用いた人工心筋を開発している。ナノテク技術を応用し、一般的な形状記憶合金よりも、高出力、高耐久性、高速収縮周期、高可制御性をもつ素材をシステム要素として、心臓の拍動に同期して有効な拍動補助を実現するシステムの研究開発を進めており、その有効性が確認されつつある。

No.	29
研究テーマ	微小流路を備えた柔軟神経電極の開発
責任者	東京大学 大学院情報理工学系研究科 鈴木 隆文
所属機関種別	大学
所轄官庁	厚生労働省
研究内容	本研究は、柔軟なフィルム基板上に流路と電極とを配置した微小多点多機能神経プローブの開発とそれをを用いた神経インタフェースシステムの試作を目的とする。これにより薬液投与と神経信号計測の統合など、次世代の神経プローブに求められる様々な機能が実現可能になると考えられる。具体的には以下の課題を遂行する。(A) 流路による薬液注入・吸引(サンプリング)技術の確立。(B) 流路内外に配置した電極による神経信号計測技術の確立。(C) 流路を利用した刺入時硬化と刺入後の柔軟化方法の検討。(D) 流路への再生神経軸索の誘導の検討。(E) 神経インタフェース試作システムによる評価・実証。本研究は、柔軟な流路と神経電極と統合し、さらに多点化を目指す点が特色である。従来は微細ガラス管で短時間でのみ可能であった薬液注入等が、慢性的にかつ多点で実現可能になるだけでなく、流路への物質注入によるプローブ硬化手法や、流路を神経再生電極に利用することなど、次世代の神経インタフェースデバイスとしての様々な可能性を有するものである。
臨床応用目標	臨床応用を目的としている
共同研究該当	共同研究である
共同研究(大学)	理学系・工学系, 臨床医学系, 理学系・工学系, 情報科学系
共同研究(公的機関)	基礎医学系, 理学系・工学系
共同研究(民間企業)	精密機器系, 電子・電器系, 電子・電器系
共同研究(上記以外)	
企業共同予定	予定がない
実施期間	2005 - 2007
解決すべき課題	安全性など上記リストの課題。
限界打破の方法	糸状の多数のプローブを刺入し、個々のプローブが神経細胞を認識して信号の入出力を行うようにする。
解決のための技術	人工表面(粘着性), 人工表面(非粘着性), 生体適合表面, 生体センサーおよび生体検出, 埋込型材料およびデバイス, 埋込型生体 MEMS, チップおよび電極, 微小流体, 医療用 MEMS, MEMS/ナノ材料補てつ, 知覚支援(人工網膜等), 薬剤カプセル, その他, フラレン医薬品
関連疾患	精神及び行動の障害, 神経系の疾患, 循環器系の疾患, 筋骨格系及び結合組織の疾患, 尿路性器系の疾患, 先天奇形, 変形及び染色体異常, 呼吸器系の疾患, 特定の疾患を適用対象としていない
関連部位	上肢の筋, 下肢の筋, 脊髄, 脳神経, 脊髄神経, 神経系全般, 神経系全般, 感覚器全般, 心臓, 内臓系全般, 特定の部位を対象としていない
特許申請	申請予定の特許がある, 申請予定の特許がある
段階(現時点)	in vitro
段階(終了時)	in vivo 小動物
試験(現時点)	長期保存試験, 材質劣化試験, その他の試験, 最大出力に関する試験, 耐圧試験, 埋植試験, 血液適合性試験, 理化学的試験(材質試験, 溶出試験), その他の試験, 性能を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験

試験 (終了時)	その他の試験, 細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 亜急性毒性試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 漏えい電流試験, 絶縁抵抗試験, 耐電圧試験, その他の試験, , 懸垂保持強度試験, その他の試験, 照射線量又は最大出力に関する試験, しゃへい能力試験, 漏えい試験, 照射野等に関する試験, その他の試験, 亜急性毒性試験, 遺伝毒性試験, 埋植試験, 慢性毒性試験, 発がん性試験, 理化学的試験 (材質試験, 溶出試験), その他の試験, 使用方法を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
成果の実用化時期	10 年以上 20 年未満
取り組むべき課題	できるだけ多数 (1000 個以上) の神経細胞の信号を独立して計測・刺激する技術が, プレインマシンインタフェースには必須であるが, いまだそのような技術は無い.
ホームページ	http://www.mels.ipc.i.u-tokyo.ac.jp/

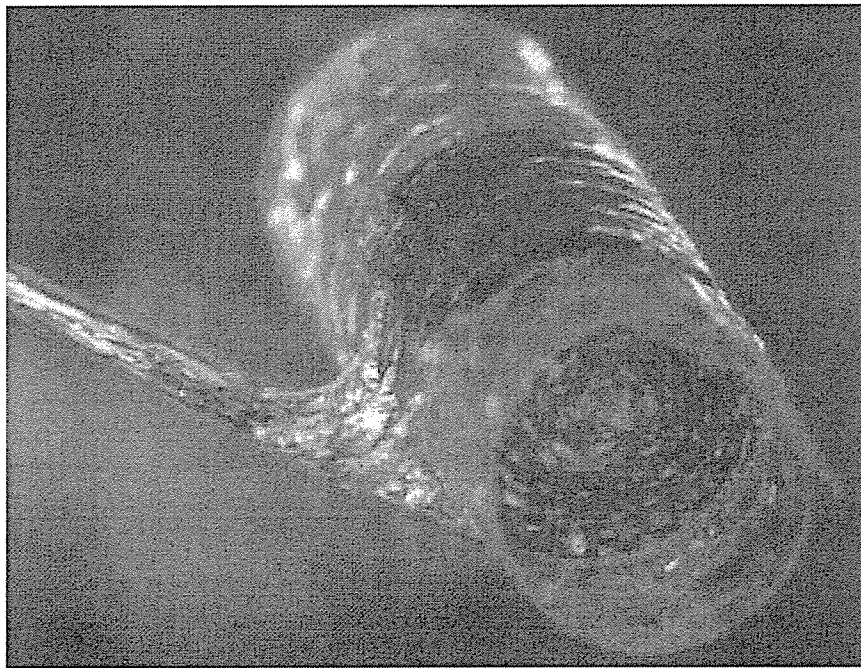


図 29-1: 束状の流路を神経軸索再生の誘導路として利用. 内部に電極を配置.

No.	30
研究テーマ	生体超微細 1 分子可視化技術によるナノ DDS とがん標的治療
責任者	東北大学 大学院医学系研究科 大内 憲明
所属機関種別	大学
所轄官庁	厚生労働省
研究内容	がんは死亡原因第一位の疾患であり、がん対策基本法においてもがんの克服に向けて、基礎的及び学際的な研究を推進することが謳われている。我々は、機能性ナノ粒子を分子設計し創製する材料合成チーム、分子生物学的に可視する生体動態解析チーム、生体での応用を試みるナノ DDS 医療応用チームから成る異分野融合研究グループであり、これまでに新規開発ナノマーカーを用いて、がん細胞への分子標的薬の到達経路を 3 次元高速イメージングにて可視化することに成功した。本研究では新たな高機能ナノ粒子を作製し、そのナノ粒子に抗体やタンパクを結合させ、タンパク・薬物の動態及び機能を 1 分子レベルで分析することにより、がん細胞への薬物到達過程の解明と高効率化を図る。さらに蛍光、X線または MRI イメージングにて高い腫瘍到達性を検討し、がん医療への応用を目指す。ナノ DDS による細胞可視化技術を発展させ、より効率的ながん標的治療の研究開発をおこなう。
臨床応用目標	臨床応用を目的としている
共同研究該当	共同研究である
共同研究 (大学)	理学系・工学系, 臨床医学系, 理学系・工学系, 情報科学系
共同研究 (公的機関)	理学系・工学系, 理学系・工学系
共同研究 (民間企業)	医療機器専業系, 電子・電器系, 電子・電器系
共同研究 (上記以外)	
企業共同予定	予定がある
実施期間	2006 - 2008
解決すべき課題	ナノテク材料の安全性に関する課題・医療応用を視野に入れた研究では最初に解決されるべき・多くのナノ材料がこれまでにない材料であり、生体への予測し得ない影響が懸念される。・ → 何をすればいいのか、どこに相談すればいいのか解決策：それぞれの材料について安全性試験の体系化、安全管理ならびに情報公開の徹底が必要。国家レベルでのガイドラインの作成
限界打破の方法	研究体制に関する課題・ナノ医療は学際的な研究→異分野融合による学際的研究体制の構築が最大の課題・分野間では、それぞれ専門用語を使うため、相互理解が困難：ナノ医療最大の障壁・医師は工学を、工学者は医学についての知識、用語を知らないためお互いの意見交換、技術の導入には精神的な障壁が存在する。解決策：1) 横断的教育システムによる知識・用語の共有化が必要。2) ナノテクコーディネーターの育成・トランスレーショナルリサーチ (特に診療) を行う施設が少ない。解決策：地域ごとに拠点を形成する構想を。・特に化学合成技術の醸成がナノレベルでの構造制御技術に不可欠。解決策：横断的研究体制の構築を行うための技術情報交換を行う場を作る (学会専用サイト等)。
解決のための技術	ナノ粒子コーティング, 生体分子イメージング, ドラッグデリバリー, 生体センサーおよび生体検出, 埋込型材料およびデバイス, 埋込型生体 MEMS, チップおよび電極, 微小流体, 医療用 MEMS, MEMS/ナノ材料補てつ, 知覚支援 (人工網膜 等), 薬剤カプセル, その他, フラワーレン医薬品
関連疾患	悪性新生物, 神経系の疾患, 循環器系の疾患, 筋骨格系及び結合組織の疾患, 尿路性器系の疾患, 先天奇形, 変形及び染色体異常, 呼吸器系の疾患, 特定の疾患を適用対象としていない

関連部位	特定の部位を対象としていない, 下肢の筋, 脊髄, 脳神経, 脊髄神経, 神経系全般, 神経系全般, 感覚器全般, 心臓, 内蔵系全般, 特定の部位を対象としていない
特許申請	申請予定はない, 申請予定の特許がある
段階 (現時点)	in vitro
段階 (終了時)	in vivo 大動物
試験 (現時点)	長期保存試験, 材質劣化試験, その他の試験, 最大出力に関する試験, , 耐圧試験, 埋植試験, 血液適合性試験, 理化学的試験 (材質試験、溶出試験), その他の試験, 性能を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
試験 (終了時)	長期保存試験, 細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 亜急性毒性試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 漏えい電流試験, 絶縁抵抗試験, 耐電圧試験, その他の試験, , 懸垂保持強度試験, その他の試験, 照射線量又は最大出力に関する試験, しゃへい能力試験, 漏えい試験, 照射野等に関する試験, その他の試験, 亜急性毒性試験, 遺伝毒性試験, 埋植試験, 慢性毒性試験, 発がん性試験, 理化学的試験 (材質試験、溶出試験), その他の試験, 使用方法を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
成果の実用化時期	5年以上10年未満
取り組むべき課題	がんは、わが国において死亡原因第1位であることから、がんに関する専門的、学際的及び総合的な研究を推進する必要がある。ナノメディシン研究は、がんの予防、診断及び治療等に活用できるポテンシャルを有するが、具体的に医療へ応用するには、具体的なロードマップが必要である。
ホームページ	

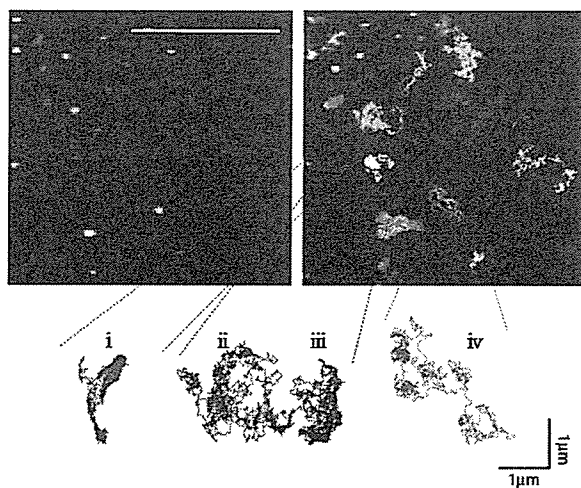


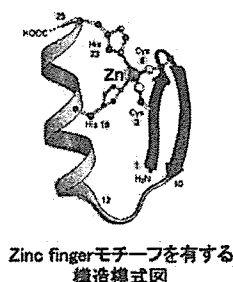
図 30-1: 乳がん生細胞における抗がん剤-Qdot 複合体の単一粒子追跡：がん細胞での抗がん剤（トラスツズマブ）の挙動を単一粒子レベルで観察し、長時間連続追跡に成功した。この結果は、生細胞での単一粒子解析やタンパク質動態の解析、ドラッグデリバリーシステムの可視化などの研究への応用が期待される。(Li-Shishido S, Watanabe TM, Tada H, Higuchi H, Ohuch I N. Reduction in nonfluorescence state of quantum dots on an immunofluorescence staining. Biochem Biophys Res Commun., 351: 7-13, 2006)

No.	31
研究テーマ	細胞内元素アレイ解析の臨床応用に向けた基盤研究
責任者	国立国際医療センター研究所 難治性疾患研究部 志村 まり
所属機関種別	国立病院等
所轄官庁	厚生労働省
研究内容	これまでに走査型蛍光 X 線顕微鏡 (SXFM) を用いた細胞内元素の高分解画像化を可能にし、癌細胞株でのシスプラチン耐性能と Zn の関連性を明らかにした。さらに、分化段階の異なる細胞の混合体である骨髄細胞では、亜鉛、鉄、カルシウム等の細胞内含有量が高い傾向が認められるのに対して、最も未分化とされる骨髄細胞 AC133 では、全般に元素が低値を示す特徴的な元素変動 (元素アレイ) を得た。これらの結果は、元素変動と骨髄細胞の分化過程との関連を示唆する。これまでの分化基準に加えた詳細な分化機構が解明される可能性を探求するために、本研究ではヒト骨髄細胞および多能性幹細胞の各分化条件での細胞分化と元素アレイを関連づける。分化過程に異常があると考えられる疾患での元素アレイを用いた難病診断の有用性について検討する。難病疾患モデル動物組織切片での元素アレイ解析についても進行中である。また、これらの元素変動に関わる細胞動態の機序について明らかにするために、培養細胞を用いた細胞内小器官別での、特に核とミトコンドリアの元素機能解析の基礎的研究を行う。一方、上記の情報を正確に得るために、現行の SXFM の改良は必須である。現行では細胞を固定し SXFM 測定を行っているが、細胞固定による影響は無視できない。そこで、細胞凍結装置等の基板開発は、初年度には必須と考える。その他、画像分解能の増大、高速計測、ナノスケール CT システムを構築し、生体用ナノスコーピーシステムを完成させる。また、次世代放射光源を用いた場合の当該手法の拡張性を検討している。
臨床応用目標	臨床応用を目的としていない
共同研究該当	共同研究である
共同研究 (大学)	理学系・工学系, その他, 理学系・工学系, 情報科学系
共同研究 (公的機関)	基礎医学系, 臨床医学系, その他
共同研究 (民間企業)	医療機器専業系, 電子・電器系, 電子・電器系
共同研究 (上記以外)	
企業共同予定	予定がない
実施期間	2006 - 2008
解決すべき課題	本研究課題での実用化とは、診断目的の患者検体を得ることである。診断価値があると認識された際に、倫理諮問委員会の許可が得られれば可能と思われる。応用としての治療薬等の開発の可能性については、上記検体の集積情報と基礎研究が肝要であると思われる。
限界打破の方法	高輝度放射光に匹敵する X 線発生装置の小型化を図ることにより、研究速度は大幅に増大すると思われる。
解決のための技術	イメージング (細胞等), 臨床診断, ナノ生物学, その他, 埋込型材料およびデバイス, 埋込型生体 MEMS, チップおよび電極, 微小流体, 医療用 MEMS, MEMS/ナノ材料補てつ, 知覚支援 (人工網膜等), 薬剤カプセル, その他, フラールン医薬品
関連疾患	感染症及び寄生虫症, 悪性新生物, 血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害, 神経系の疾患, 消化器系の疾患, 症状、徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの, 損傷, 中毒及びその他の外因の影響, 特定の疾患を適用対象としていない
関連部位	特定の部位を対象としていない, 下肢の筋, 脊髄, 脳神経, 脊髄神経, 神経系全般, 神経系全般, 感覚器全般, 心臓, 内蔵系全般, 特定の部位を対象としていない

特許申請	申請予定はない, 申請予定の特許がある
段階 (現時点)	該当無し
段階 (終了時)	該当無し
試験 (現時点)	長期保存試験, 材質劣化試験, その他の試験, 最大出力に関する試験, , 耐圧試験, 埋植試験, 血液適合性試験, 理化学的試験 (材質試験、溶出試験) , その他の試験, 性能を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
試験 (終了時)	長期保存試験, 細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 亜急性毒性試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 漏えい電流試験, 絶縁抵抗試験, 耐電圧試験, その他の試験, , 懸垂保持強度試験, その他の試験, 照射線量又は最大出力に関する試験, しゃへい能力試験, 漏えい試験, 照射野等に関する試験, その他の試験, 亜急性毒性試験, 遺伝毒性試験, 埋植試験, 慢性毒性試験, 発がん性試験, 理化学的試験 (材質試験、溶出試験) , その他の試験, 使用方法を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
成果の実用化時期	5年以上10年未満
取り組むべき課題	蛍光エックス線顕微鏡を使用する為の SPring-8 施設使用に制限があること。そのため、同レベルでの研究進行の律速となる。
ホームページ	http://www.imcj.go.jp/imcjhome.htm

細胞代謝に必要な代表的元素

Minerals	役割
Zn	補酵素・転写因子
Cu	ミトコンドリア電子伝達系での酸化酵素合成 活性酸素代謝
Mg	補酵素・リン酸化酵素
P	ATP,リン酸代謝, 核酸



細胞代謝の指標の可視化

図 31-1: これまで報告されてきた生体代謝活性に必要な元素を一部表に示してみた。これらの元素を細胞内レベルで直接可視化することができれば、既知の蛋白や遺伝子発現との対応も可能となる。これまでに同研究グループは、走査型蛍光 X 線顕微鏡を用いることで、細胞内レベルでの可視化を可能とした。本研究ではさらに、生体に不可欠な元素動態を解明し、病態解明への糸口とする。

Principles of SXFM Measurement

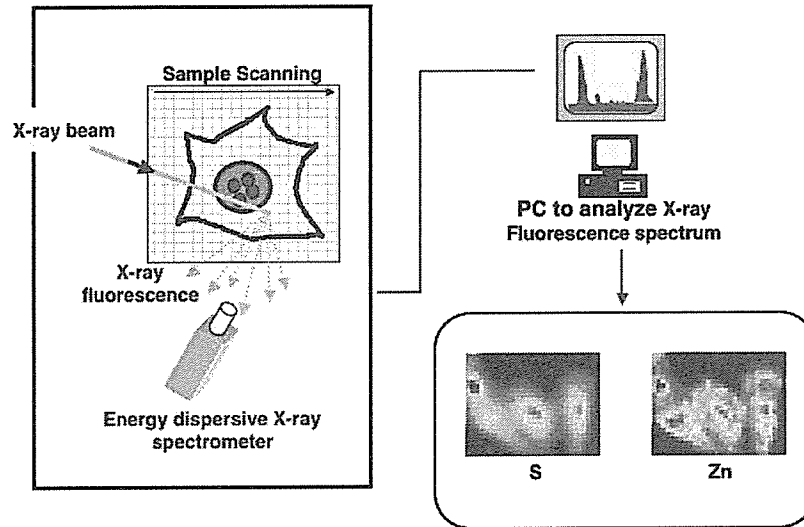


図 31-2: 走査型蛍光 X 線顕微鏡の模式図を示す。顕微鏡の光源は、播磨理研 Spring-8 の高輝度放射光を使用している。細胞に照射された放射光は、細胞内に存在する元素固有の蛍光エックス線エネルギーを跳ね返す。蛍光エックス線エネルギーは、高感度ディテクターにより検出され、照射領域（1 ピクセル）に存在するすべての元素エネルギースペクトルがコンピューター内に保存される。さらに、細胞領域についてスキャンすることで、細胞領域のすべての元素情報が構築される。特定の元素のみの情報を取り出すと、細胞内元素分布画像となる。

SXFM Analysis after CDDP Treatment

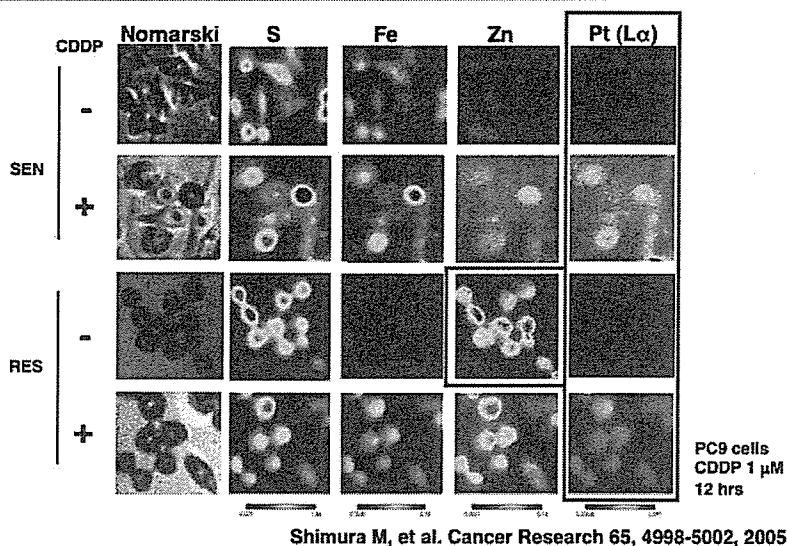


図 31-3: 元素アレイ解析の一例を示す。代表者 (志村) は、哺乳類細胞での元素高分解画像化を世界に先駆けて可能した。Pt 製剤 (シスプラチン; CDDP) に対する耐性獲得機序を明らかにする目的で、Pt 製剤耐性がん細胞の SXFM 解析を行った。耐性細胞 (RES) では、Pt の取り込み量は通常 (SEN) の 2.7 倍低く、亜鉛は約 3 倍高い値を示した。また、シスプラチンの投与に従い、亜鉛と Pt は逆相関する傾向を示し、亜鉛は還元グルタチオンとの相関が高いことを示した。そこで、細胞内亜鉛を亜鉛のキレート剤で減少させたところ、グルタチオンの低下と共にシスプラチンの取り込み量が増大し、耐性細胞の致死率も増大する結果を得た。SXFM の医学領域での有用性が示唆された。(図は Shimura et.al.Cancer Research 2005 より引用)

No.	32
研究テーマ	難治性循環器疾患を克服する超小型ナノ神経センサー兼刺激治療装置の開発
責任者	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 神谷 厚範
所属機関種別	国立病院等
所轄官庁	厚生労働省
研究内容	慢性心不全は増加しており、死亡率は依然として高い。慢性心不全は、その自律神経異常（交感神経増加・迷走神経低下）を是正する神経治療が、死亡率を改善する。この治療には、神経の刺激装置やモニタ装置の開発が必要である。そこで本研究では、MEMS技術を駆使して、超小型の神経センサー兼刺激装置を開発する。本装置は、低侵襲的で安全であり、迷走神経心臓枝（頸部）や交感神経活動（下肢）を高選択モニターでき、且つ迷走神経を高選択刺激できる。本装置を、別途開発中の自律神経制御装置や循環動態治療装置と融合した、新しい心不全治療システムに発展させる。
臨床応用目標	臨床応用を目的としている
共同研究該当	共同研究でない
共同研究(大学)	理学系・工学系, その他, 理学系・工学系, 情報科学系
共同研究(公的機関)	基礎医学系, 臨床医学系, その他
共同研究(民間企業)	医療機器専業系, 電子・電器系, 電子・電器系
共同研究(上記以外)	
企業共同予定	予定がある
実施期間	2006 - 2008
解決すべき課題	装置の安定性・安全性の確立
限界打破の方法	
解決のための技術	モニタリング, 埋込型生体 MEMS, チップおよび電極, ナノ生物学, その他, 埋込型材料およびデバイス, 埋込型生体 MEMS, チップおよび電極, 微小流体, 医療用 MEMS, MEMS/ナノ材料補てつ, 知覚支援(人工網膜等), 薬剤カプセル, その他, フラールン医薬品
関連疾患	循環器系の疾患, 悪性新生物, 血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害, 神経系の疾患, 消化器系の疾患, 症状・徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの, 損傷, 中毒及びその他の外因の影響, 特定の疾患を適用対象としていない
関連部位	神経系全般, 神経系全般, 心臓, 循環器系全般, 循環器系全般, 神経系全般, 神経系全般, 感覚器全般, 心臓, 内蔵系全般, 特定の部位を対象としていない
特許申請	申請予定の特許がある, 申請予定の特許がある
段階(現時点)	in silico
段階(終了時)	in vivo 小動物
試験(現時点)	長期保存試験, 材質劣化試験, その他の試験, 最大出力に関する試験, 耐圧試験, 埋植試験, 血液適合性試験, 理化学的試験(材質試験, 溶出試験), その他の試験, 性能を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
試験(終了時)	長期保存試験, 細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 亜急性毒性試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 漏えい電流試験, 絶縁抵抗試験, 耐電圧試験, その他の試験, 懸垂保持強度試験, その他の試験, 照射線量又は最大出力に関する試験, しゃへい能力試験, 漏えい試験, 照射野等に関する試験, その他の試験, 亜急性毒性試験, 遺伝毒性試験, 埋植試験, 慢性毒性試験, 発がん性試験, 理化学的試験(材質試験, 溶出試験), その他の試験, 使用方法を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
成果の実用化時期	わからない
取り組むべき課題	
ホームページ	http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuu/jigyuu/hojokin-gaiyo06/02-02-02.html

No.	33
研究テーマ	がん診断・治療両用高分子ミセルターゲティングシステム
責任者	財団法人 神奈川科学技術アカデミー 高分子ナノメディカルプロジェクト 横山 昌幸
所属機関種別	財団法人
所轄官庁	厚生労働省
研究内容	ナノサイズの高分子ミセルをキャリアーシステムに用いることで、固形がん組織にMRI造影剤と抗がん剤を選択的に送達（ターゲティング）する。このターゲティングにより、微小がんを検出できるMRI診断法の開発、およびがん化学療法の飛躍的な進歩をもたらすことで国民医療の向上に貢献することを目的とする。さらに、分子標的薬、分化誘導剤を封入した高分子ミセルキャリアーによる新規がん化学療法の創成を目指す。
臨床応用目標	臨床応用を目的としている
共同研究該当	共同研究である
共同研究(大学)	基礎医学系, 薬学系, 理学系・工学系, 情報科学系
共同研究(公的機関)	臨床医学系, 臨床医学系, その他
共同研究(民間企業)	医療機器専業系, 電子・電器系, 電子・電器系
共同研究(上記以外)	
企業共同予定	予定がある
実施期間	2006 - 2008
解決すべき課題	製品の規格化と動物を用いた副作用・安全性試験
限界打破の方法	本プロジェクトで開発する高分子ミセルMRI造影剤によって臨床的画像を蓄積する
解決のための技術	ナノ粒子コーティング, 機能性薬剤搬送, MRI 走査法(ナノ粒子), ナノ粒子, 人工表面(非粘着性), 生体適合表面, ナノ生物学, 生命科学におけるナノ科学, ドラッグデリバリー, 薬剤カプセル, スマートドラッグ, 高分子ミセル, フラワーレン医薬品
関連疾患	悪性新生物, 悪性新生物, 血液及び造血管の疾患並びに免疫機構の障害, 神経系の疾患, 消化器系の疾患, 症状・徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの, 損傷, 中毒及びその他の外因の影響, 特定の疾患を適用対象としていない
関連部位	内蔵系全般, 神経系全般, 心臓, 循環器系全般, 循環器系全般, 神経系全般, 神経系全般, 感覚器全般, 心臓, 内蔵系全般, 特定の部位を対象としていない
特許申請	申請予定の特許がある, 申請予定の特許がある
段階(現時点)	in vitro
段階(終了時)	in vivo 小動物
試験(現時点)	細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 効能を裏付ける試験, 最大出力に関する試験, , 耐圧試験, 埋植試験, 血液適合性試験, 理化学的試験(材質試験, 溶出試験), その他の試験, 性能を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
試験(終了時)	細胞毒性試験, 急性全身毒性試験, 亜急性毒性試験, 効能を裏付ける試験, 効能を裏付ける試験, 滅菌試験, 漏えい電流試験, 絶縁抵抗試験, 耐電圧試験, その他の試験, , 懸垂保持強度試験, その他の試験, 照射線量又は最大出力に関する試験, しゃへい能力試験, 漏えい試験, 照射野等に関する試験, その他の試験, 亜急性毒性試験, 遺伝毒性試験, 埋植試験, 慢性毒性試験, 発がん性試験, 理化学的試験(材質試験, 溶出試験), その他の試験, 使用方法を裏付ける試験, 性能を裏付ける試験
成果の実用化時期	5年未満
取り組むべき課題	ヒトの固形がんの血管の透過性が定量的に把握されていない
ホームページ	http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuujigyoku/hojokin-gaiyo06/02-02-02.html

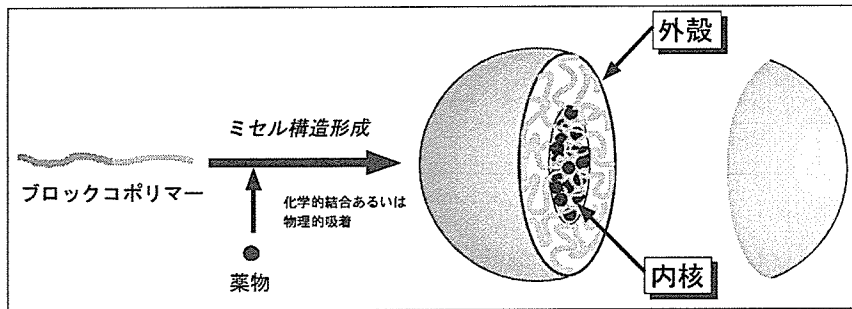


図1 高分子ミセル薬物キャリアシステム

図 33-1: ブロックコポリマーから形成する高分子ミセル構造の内核に疎水性薬物を封入した高分子ミセル薬物キャリアシステム

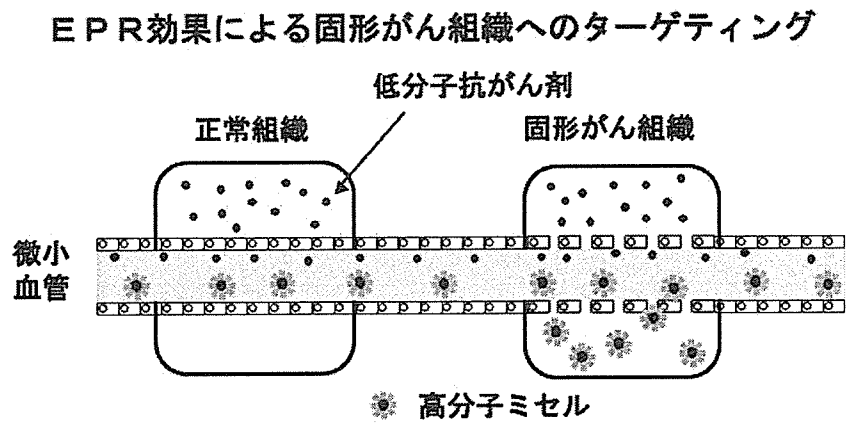


図 33-2: 固形がん組織の血管透過性が亢進している現象によって高分子ミセルがターゲティングされる

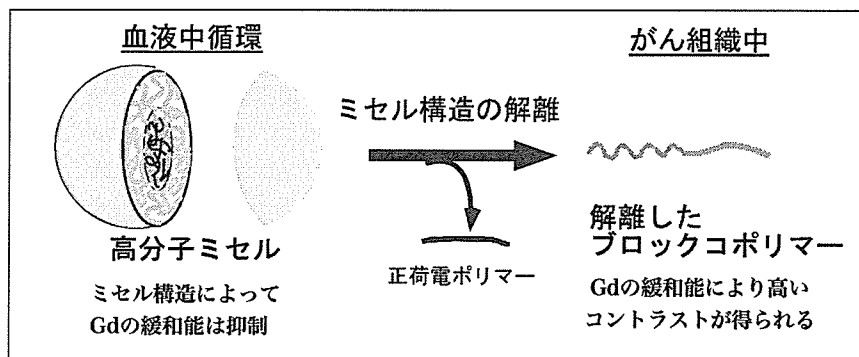


図 ミセル構造解離による緩和能の発揮

図 33-3: がん組織内で高分子ミセル構造を解離させることによってがん選択的に造影能を与えるMRI造影剤