

平成20年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：プログラム名 健康安心イノベーションプログラム
(大項目) 再生医療評価研究開発事業
(中項目) 三次元複合臓器構造体研究開発

2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構第15条第1号第2号

3. 背景および目的・目標

本研究開発は、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現することを目指す「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施する。

従来、外傷、悪性腫瘍の術後の大型欠損あるいは先天形態異常による複合組織欠損に対する再建の方法としては、マイクロサージャリーを用いた自家組織移植再建が用いられた。しかしこの術式は、ドナー部位に大きな侵襲が及ぶのに加えて、移植後の審美的・機能的問題が残り、患者側にとってまだまだ改善すべき余地は多い。また、整容的な観点から、人工補綴物を体の表面に取り付けるエピテーゼ再建法が選択される場合もあるが、患者とのインターフェースにトラブルが多く、広く普及するには至っていない。

本研究開発では、最新の材料・生物科学、三次元成型技術及び非侵襲評価技術を駆使して、形態的にも機能的にも生体に類似した三次元複合臓器構造体を実現し、現在のティッシュ・エンジニアリングでは実現が難しいサイズの拡大、解剖形態に即した臓器構造体の再現、工学技術を導入した機能補完を可能とする。また同時に、臨床応用に即し、再生された三次元複合臓器構造体の生着、自己組織化を実現するために必要な、母床の血行再建についても実現する。本研究開発により、現在の移植外科、人工臓器医療（義肢、人工関節、人工臓器）に加えて、生体適合性、機能性、生体類似性を兼ねそろえた構造体を医療導入し、Quality of Life (QOL) の向上を求められる少子高齢社会型の医療産業の育成を図る。

中間目標（平成19年度末）：

従来のティッシュ・エンジニアリングの単層構造を積層化し、再生組織は、運動器で構造体積が300ml（10cm×10cm×3cm）、体表臓器で厚さ3mm以上、含有組織は従来の単一組織から2種類の複合組織含有化を目標とする。

- 運動器：非荷重骨（顔面骨）・小関節（顎関節）

- 体表臓器：表面形状が一様で皮下構造に軟骨を含まない体表臓器（四肢体幹体表部）

最終目標（平成21年度末）：

従来のティッシュ・エンジニアリングによる再生組織を凌駕する、大きな体積を有し、生体に近い力学的強度、粘弾性を有し、血管系を始めとする付属器官なども含有した生体類似組織を構築する。そのために、従来の単層構造から三次元臓器様構造へと構築することにより、再生組織は運動器で構造体積が1L（10cm×10cm×10cm）、体表臓器で厚さ10mm以上、含有組織は従来の単一組織から3種類以上の複合組織含有化を目標とする。また、再生組織のホストへの生着を促す目的で、ホスト移植母床の血行改善を誘導するシステムやデバイスを開発するとともに、母床—再生組織間を繋ぐ血流インターフェースの構築技術も開発する。加えてこれらの機能を有する生体類似組織を効率的に設計、製作、評価できる非侵襲計測・製作・評価技術を確立する。

- 運動器： 関節を含む荷重骨（顎関節、大腿骨関節部）
- 体表臓器： 形態、皮下構造が複雑な体表臓器（顔面凹凸部）

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

東京大学医学部附属病院 ティッシュ・エンジニアリング部長 高戸毅氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施した。

4. 1 平成19年度委託事業内容

1) 三次元複合臓器構造体の対象となる臓器と研究開発内容

①運動器

実施計画どおり、顔面の骨や指の骨を想定した非荷重部の骨や顎関節のような小関節を想定した再生エレメントを作製し、それらを複合化することにより、運動器三次元複合臓器構造体を製造した。これらの構造体の形態学および組織学的組織特性を動物実験により実証した。小口径人工血管開発では、vasa vasorum誘導技術、人工内弾性板、人工血管用スcaffolds（足場）の仕様を決定し、それに基づいた試作品を作製・評価した。

（実施体制：東京大学、大阪大学—再委託 工学院大学）

②体表臓器

実施計画どおり四肢体幹体表部を想定した、表面形状が一様で皮下構造に軟骨を含まない体表臓器を再生、再建するための再生エレメントの仕様検討、試作、さらにそれらの複合化を実現した。表皮・真皮・脂肪層の三層を含む厚みのある再生エレメントを試作し、ヌードマウスを用いた実証試験に成功した。また、活性型Dance蛋白の精製ならびに弾性繊維を含有する体表臓器再生エレメントの作製に成功し、付属器分化能を持つ皮膚幹細胞の単離にも成功した。小口径人工血管開発では、vasa vasorum誘導技術、人工内弾性板、人工血管用スcaffoldsの仕様を決定し、それに基づいた試作品を作製・評価した。

（実施体制：東京大学—再委託 京都大学）

2) 三次元複合臓器構造体を実現するための要素技術開発内容

①自己組織化機能を有する素材であるとともに、プロセス制御のための情報ネットワークあるいは自律系機能体を構築できる新規材料の開発

細胞成長因子と生体吸収性合成高分子メッシュとの複合材料、コラーゲンスポンジをメッシュで被覆した複合材料を開発した。また、高い連通性をもつコラーゲン多孔質体を作製する方法を開発した。

(実施体制：東京大学－再委託 (独) 物質・材料研究機構、(株) グンゼ、(株) オリンパステルモバイオマテリアル)

②複合形成により高度化、集積化が可能な再生エレメントの設計、製造、製造支援にかかわる技術全般およびその製造装置技術の確立

構造体形成に関わるエレメントを設計し、複合化、高度化、集積化に必要な条件・環境の設定および材料技術の開発を行った。構造体形成の素子となる再生エレメントについて、再生エレメントであるスフェロイドを効率的に形成する培養基板、異種細胞同士の接着技術、細胞凝集体の動的多量形成技術の開発を通じて、高度化、集積化の基盤となる再生エレメント構築技術の開発を行った。

(実施体制：東京大学－再委託 東京理科大学)

③三次元臓器造形、血管化を含む再生組織の複合組織構築技術などにより多細胞、多因子、大体積、高次元構造を実現する複合化技術の確立

生体をシミュレートした臓器構造体複合化の設計を行った。また、構造体製造を目指した三次元複合化技術、構造体血管化技術、移植母床血管化技術の基盤技術開発を行い、最終的に顎関節の構成組織である下顎頭の組織造形に成功した。

(実施体制：東京大学－再委託 (株) ディーメック)

④作製過程あるいは移植後生体内での変化が連続モニタリング可能なプロセス評価を実現する非侵襲・低侵襲的評価法の確立

作製過程あるいは移植後生体内での、骨軟骨および血管の再生度を評価できるそれぞれの非侵襲計測法を装置に組み込み、実験室評価した。また、組織作製過程での *in situ* 計測法を検討し実験室評価を行い、再生エレメントインターフェースの評価が可能であることを示した。皮膚組織を 10 ミクロンの解像度で可視化可能な 100 MHz の三次元超音波顕微鏡装置の試作を行い、血流部位の同定および組織の自動分類のアルゴリズムを開発した。また、血流および組織分類のアルゴリズムについても評価を行った。

(実施体制：東京大学－再委託 (独) 産業技術総合研究所、東北大学－再委託 福島大学、愛知工業大学、本多電子(株))

4. 2 実績推移

	平成 18 年度	平成 19 年度
--	----------	----------

実績推移 一般会計（百万円）	220	<u>320</u>
特許出願数（件）	5	<u>4</u>
論文発表数（報）	51	<u>66</u>
フォーラム等（件）	1	<u>1</u>

5. 事業内容

東京大学医学部附属病院 ティッシュ・エンジニアリング部長 高戸毅氏をプロジェクトリーダー、東京大学医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部 特任准教授 小山博之氏をサブプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施する。実施体制については、別紙を参照のこと。

(1) 平成20年度事業内容

1) 三次元複合臓器構造体の対象となる臓器と研究開発内容

①運動器

大腿骨関節部を想定した荷重部の骨および軟骨や軟骨下骨を含む関節に対応する再生エレメントを試作する。また、それらを複合化するための培養容器である造形モールドを試作し、骨の複雑な形状や軟骨の生理的曲面を忠実に再現することを目指す。そして最終的には、運動器三次元複合臓器構造体の最終目標へ向けて開発・評価を行う。また、これら構造体へ血管網誘導技術、血流システム・デバイスを適用するための実験を行う。

（実施体制：東京大学、大阪大学－再委託 工学院大学）

②体表臓器

顔面凹凸部を想定した、形態、皮下構造が複雑な体表臓器の再建・再生のため、DANCE 蛋白の含有ならびに弾性線維や脂肪、皮脂腺等の付属器などの複合組織含有三次元体表臓器構造体の製造を目指し、最終目標に向けて開発・評価を行う。特に弾性線維再生のためには、基材そのもの材質や化学的性質について最適条件を検討し、その仕様決定、製造を行う。また、皮膚幹細胞から付属器への分化誘導条件の検討を引き続き行い、これらの細胞を含有した再生エレメントの仕様を検討する。さらに、これら構造体へ血管網誘導技術、血流システム・デバイスを適用するための実験を行う。

（実施体制：京都大学－再委託 (株) グンゼ）

2) 三次元複合臓器構造体を実現するための要素技術開発内容

①自己組織化機能を有する素材であるとともに、プロセス制御のための情報ネットワークあるいは自律系機能体を構築できる新規材料の開発

前年度までに開発した複合化技術、多孔質構造の制御技術を用いて、高強度で多孔質構造を精密に制御した複合多孔質材料を作製する。生体外での細胞培養実験および動物実験により、多孔質材料の機能を評価し、材料作製条件の最適化を行う。

（実施体制：東京大学－再委託 (独) 物質・材料研究機構、(株) オリンパス

テルモバイオマテリアル)

②複合形成により高度化、集積化が可能な再生エレメントの設計、製造、製造支援にかかわる技術全般およびその製造装置技術の確立

細胞の集合体形成に関わるエレメントを設計し、材料との複合化、高度化及び集積化に必要な条件・環境の設定を行う。まず、前年度までに調製した材料表面のパターニングによってスフェロイドアレイが作製可能か否かの検証を行う。次に、細胞種に応じてスフェロイドが安定維持できる細胞培養条件・環境特性、材料特性の分析、最適化を行う。さらにスフェロイドの集積化に関わる材料設計を行い、その機能及び組織形成の評価によって、材料作製条件の最適化を行う。

(実施体制：東京大学—再委託 (独) 物質・材料研究機構、東京理科大学)

③三次元臓器造形、再生組織の複合組織構築技術などにより多細胞、多因子、大体積、高次元構造を実現する複合化技術の確立

前年度までに開発した再生エレメント構築技術を用いて、集積化技術の開発を進める。具体的には軟骨組織エレメントを用いて、X-CT画像から抽出した軟骨組織と同等の3次元形状を有する軟骨組織3次元再構築技術の開発を進める。生体をシミュレートした臓器構造体複合化の設計を行う。また、構造体製造を目指した三次元複合化技術の基盤技術開発を行う。

(実施体制：東京大学—再委託 (株) ディーメック)

④再生組織の血管網誘導技術、及び再生組織への血流を担保するためのシステムやデバイスの開発

前年度までに開発した新生誘導材料を再生エレメントやその周囲に複合的に適用することにより、ホスト血管と連結した血管網をもつ再生組織の構築を進める。ホスト移植母床の血流を改善するため、血管新生因子のデリバリーによる移植母床の血管新生誘導システムを開発する。移植母床の血行再建用デバイスとしての小口径人工血管の開発を継続し、逐次、試作品の *in vivo* 評価を実施する。血管新生誘導材料を適用することにより、血管誘導技術および自己組織化促進技術を開発し、*in vivo* 実験で評価する。小口径人工血管開発では、要素技術開発のための *in vivo* 実験を継続するとともに、それらを融合する技術の仕様決定と評価実験を行う。

また、これら構造体へ血管新生誘導材料を適用することにより、血管誘導技術および自己組織化促進技術を開発し、*in vivo* 実験で評価する。小口径人工血管開発では、要素技術開発のための *in vivo* 実験を継続するとともに、それらを融合する技術の仕様決定と評価実験を行う。

(実施体制：東京大学)

⑤作製過程あるいは移植後生体内での変化が連続モニタリング可能なプロセス評価を実現する非侵襲・低侵襲的評価法の確立

作製過程あるいは移植後生体内での、骨軟骨および血管の再生度を評価できるそれぞれの非侵襲計測法を装置に組み込み、生体組織で評価する。また、組織作製過程での *in situ* 計測法を検討し生体組織で評価を行う。軟骨を構成する組織要素の基礎的評価、および再生過程から移植後の臨床的評価までが可能

な三次元超音波イメージングの開発を行う。また、皮膚および臓器の血流評価について、標的コントラスト剤の使用によるイメージングを行う。

(実施体制：東京大学－再委託 (独) 産業技術総合研究所、
東北大学－再委託 福島大学、愛知工業大学、本多電子(株))

(2) 平成20年度予算規模

一般会計(交付金) 266百万円(委託・継続)

*事業規模については、多少の変動があり得る。

6. 事業の実施方式

6.1 公募

追加公募は実施しない。

7. その他重要事項

(1) 評価

平成20年度は実施しない。

(2) 運営・管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDO技術開発機構は、経済産業省及び研究開発責任者と密接な関係を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、必要に応じて、NEDO技術開発機構に設置する委員会及び技術検討会等、外部有識者の見解を運営管理に反映させる他、四半期に一回程度プロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について報告を受ける等を行う。

(3) 複数年度契約の実施

平成18年～平成21年度の複数年度契約を行う。

(平成20年度に2年間の延長契約を行う。)

8. スケジュール

平成21年3月までに開発委員会を3回開催する。

