

平成 2 1 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 1 5 条第 1 号第 2 号

3. 背景および目的・目標

本研究開発は、遺伝子やタンパク質等の生体分子の機能・構造解析等を行うとともに、それらの研究を強力に推進するためのバイオツールやバイオインフォマティクスの開発、成果を高度に利用するためのデータベース整備や先端技術を応用した高度医療機器開発等により、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、今後、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「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 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20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に関する研究開発

①運動器

実施計画どおり、膝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した。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検討を行った。また、これら構造体へ血管網誘導技術、血流システムを適用するための実験を行った。これらにより大動物へ移植する複合臓器構造体の製造技術確立に目処をつけた。

（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、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、開発・評価を行った。特に弾性線維再生のためには、基材や化学的性質について最適条件を検討し、その仕様決定、製造を行った。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した。さらに、これら構造体へ血管網誘導技術、血流システムを適用するための実験を行った。これらにより実験動物へ移植する複合臓器構造体の製造技術確立に目処

をつけた。

(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

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

平成 19 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した。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、骨、軟骨、皮膚組織に対応する再生エレメントを構成する材料の作製条件を最適化した。

(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・環境の設定を行った。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であることを検証し、軟骨細胞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、最適化を行った。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、最適材料作製条件により軟骨再生エレメントの集積化を確認した。

(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

平成 19 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た。具体的には軟骨組織エレメントを用いて、膝関節 CT 画像から抽出した軟骨組織と同等の 3 次元形状を有する培養モールドあるいは、軟骨下骨に相当する骨プラットフォームを製造した。これらにより、生体（関節）をシミュレートした臓器構造体の設計を行い、三次元複合化のための素材技術ならびに培養技術を開発した。

(実施体制：東京大学－再委託 (株) ディーメック)

④再生組織への栄養血管網誘導技術の開発

平成 19 年度までに開発した血管新生誘導材料を骨・軟骨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た。In vivo 動物実験を繰り返すことにより、データの蓄積を行った。

(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を連続的にモニタリングできるプロセス評価を実現する非侵襲・低侵襲的評価法の確立

骨軟骨および血管の再生を評価できる非侵襲計測法を確立した。その計測法を取り入れた装置を作製し、評価した。また、組織作製過程での *in situ* 計測

法を検討し、その技術性能を評価を行った。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った。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	平成 20 年度
実績額推移 一般勘定 (百万円)	2 1 8	3 1 9	2 6 7
特許出願数 (件)	5	4	3
論文発表数 (報)	5 1	6 6	5 2
フォーラム等 (件)	1	1	2

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 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 2 1 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に関する研究開発

①運動器

荷重部の骨および軟骨や軟骨下骨に対応する再生エレメントの大量製造を実施し、それらを複合化するための培養技術をもとに、大容量で荷重にも耐えうる運動器複合再生臓器構造体を作製し、骨、関節の構造体をそれぞれ実現する。さらに作製した複合臓器構造体を実験動物へと移植し、実証実験を行い治療効果及び有効性の評価を行う。最終的には、体積1L(10cmx10cmx10cm)。3種類以上の組織からなる複合顎関節、大腿骨関節に移植可能な臓器開発を行う。

(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

形態、皮下構造が複雑な体表臓器の再建・再生のため、DANCE 蛋白の含有及び弾性繊維や脂肪、付属器などの複合組織含有三次元体表臓器構造体を製造し、皮膚複合構造体に①で作製した軟骨構造体を複合化させる。これらの複合体においては、実験動物に移植し、実証実験を行い治療効果及び有効性の評価を行う。さらに、皮膚幹細胞から付属器への分化誘導条件については、多くの種類の細胞に、より効率的に分化誘導可能な培養条件を確定し、分化可能性を有する幹細胞を含有した次世代再生エレメントも開発する。具体的には、厚さ 10mm 以上、3種類以上の組織からなる複合組

織を顔面凹凸部に移植可能な臓器開発を行う。

(実施体制:東京大学-再委託 京都大学、(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

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

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った新規素材を用いて複合臓器構造体を作製し、動物実証実験の素材を上記(1)の研究開発担当部署に提供する。

(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技術を確認し、材料との複合化、高度化及び集積化に必要な条件・環境の設定を終える。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を作製し、スフェロイドが安定維持できる細胞培養条件・環境特性、材料特性を確定する。さらに集積化の最適材料条件で作製したスフェロイドを用いて複合臓器構造体を作製し、動物実証実験の為のエレメントまたはその製造技術を上記(1)の研究開発担当部署に提供する。

(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

再生エレメント構築技術を用いて集積化技術を確認し、軟骨組織エレメントを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に再構築する。さらに、生体をシミュレートした臓器構造体複合化を行い、複合臓器構造体を作製し、動物実証実験に必要な構造体及び技術を上記(1)の研究開発担当部署に提供する。

(実施体制:東京大学-再委託 (株)ディーメック)

④再生組織への栄養血管網誘導技術の開発

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、宿主血管と連結した血管網をもつ再生組織の構築技術を確認する。これらの技術を用いて複合臓器構造体を作製し、動物実験における実証実験を終える。

(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を連続的にモニタリングできるプロセス評価を実現する非侵襲・低侵襲的評価法の確立

平成20年度まで開発した、骨軟骨および血管の再生を評価できる非侵襲計測装置を用いて生体組織を評価する。また、組織作製過程を、*in situ*計測法で評価する。軟骨を構成する組織要素の基礎的評価が可能な超音波インピーダンス計測法及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

ング法の開発を行う。また、微小血管の直接可視化により、皮膚および再生臓器の血管床の評価を行う。これらの評価システムを用いて複合臓器構造体を計測し、動物実験における有効性や実用性を検証する。

(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21年度事業規模

委託事業

一般勘定 280百万円 (継続)

※事業規模については、多少の変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価の方法

平成21年度は実施しない。事後評価を平成22年度に実施する。

(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。

7. スケジュール

平成22年2月まで・・・開発委員会 (3回開催予定。)

8. 実施方針の改訂履歴

(1) 3月5日、制定。

