

(健康安心イノベーションプログラム)

「再生医療評価研究開発事業／三次元複合臓器構造体研究開発」基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

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・生物科学と三次元成型技術、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構造体(以下、「三次元複合臓器構造体」という。)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にする。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(Self-induction)を実現するために必要な、母床の血行再建について実現する。

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、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。

(2) 研究開発の目標

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300 ml (10 cm×10 cm×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: 表面形状が一樣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

(10 cm×10 cm×10 cm)、体表臓器で厚さ 10 mm 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—再生組織間をつな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)

(3) 研究開発の内容

上記の目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画①に基づき研究開発を実施する。なお、本研究開発において、臨床試験に関しては対象から除外する。

研究開発項目①「三次元複合臓器構造体研究開発」

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(以下、「NEDO技術開発機構」という。)が、単独ないし複数の原則、本邦の企業、研究組合、公益法人等の研究機関(原則、国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な場合はこの限りではない。)から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究契約等を締結する研究体を構築し、委託して実施する。共同研究開発に参加する各研究開発グループの有する研究開発ポテンシャルを最大限に活用することにより効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体にはNEDO技術開発機構が委託先決定後に指名する研究開発責任者(プロジェクトリーダー)を置き、その下に研究者を可能な限り結集して効率的な研究開発を実施する。

(2) 研究開発の運営管理

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、経済産業省およ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、外部有識者の意見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こと等を行う。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の実施期間は、平成18年度から平成21年度までの4年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義ならびに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の自主中間評価を平成19年度、事後評価を平成22年度に実施する。なお、評価の時期については、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

5. その他重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

得られた研究開発成果については、NEDO技術開発機構、受託者とも普及に努めるものとする。委託研究開発の成果に関わる知的財産権については、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第25条の規定等に基づき、原則として、すべて委託先に帰属させることとする。

(2) 基本計画の変更

NEDO技術開発機構は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済的状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等について、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

(3) 根拠法

本プロジェクトは、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき実施する。

(4) 成果の産業化

- a) 委託者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するとともに、立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行う。
- b) 受託者は、上記a)で立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

6. 基本計画の改訂履歴

- (1) 平成18年3月策定。
- (2) 平成19年3月改定。
- (3) 平成20年3月改訂。平成20年1月開催の自主中間評価結果の反映によるもの。
- (4) 平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改訂。

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目①「三次元複合臓器構造体研究開発」

1. 研究開発の必要性

現在の日本において、総人口に対する 65 歳以上の高齢者の割合は 20%であり、今後、2015 年には 26%、2040 年には 33%に達することが予想される(2005 年高齢者白書)。少子高齢化に伴い国民の疾患構造は変化し、加齢性疾患、循環器系疾患や癌・悪性腫瘍術後の機能再建が重要な課題となっている。

一方で、ティッシュ・エンジニアリングは、1990年代前半より萌芽し、クローン動物の作製やヒトES細胞の樹立などの報告がなされたことも相俟って、万能な医療ツールとして臨床現場に提供されるものと高く期待された。しかし、現在、臨床応用されてきた分野は歯槽骨再生、限局的な軟骨再生、皮膚表皮再生、角膜上皮再生、臍島再生などであり、いずれも厚さ 100 ミクロン程度のシートあるいは 1ml 程度の細胞懸濁液といった形状であり、対象疾患も限られる。

このように、臨床現場で、しばしば遭遇する、厚さが 10 mmを超えるような、あるいは体積が 1L を超えるような大型な複合組織欠損に対しては、いわゆる再生組織へのライフライン(血管など)を有しない従来のティッシュ・エンジニアリングでは解決できないのが現状である。また、再生医療の対象となりうる移植床は、手術、外傷、放射線、炎症などにより血行不良に陥っている場合が多く、再生された大型組織を移植する場合、その生着、自己組織化(Self-induction)を達成するためには、移植組織の母床となる血行再建が必須となり、移植を実現させるためには、この開発も同時に進める必要がある。本研究開発では、三次元複合臓器構造体の臨床応用を目指した研究開発を行う。これにより、QOL の向上を求められる少子高齢社会型の医療産業を育成する。社会問題になりつつあるこれらの疾患の治療、および疾患解消後の機能回復について、取り組む緊急性は極めて高い。

2. 研究開発の具体的内容

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運動器について

運動器については、最終目標が関節を含む荷重骨(顎関節、大腿骨関節部)であるため、荷重骨に見合う、大型化、3次元構造化、自己組織化、評価法の体系化などの技術が必要である。四肢や頭蓋の骨、関節等を対象に下記内容の開発を行う。

- a. 複合化、大型化(Scalability)に関しては、骨の量として1L(10 cm×10 cm×10 cm)、欠損が関節軟骨におよぶ場合は 100 ml (10 cm×10 cm×1 cm)、を超える軟骨・骨複合再生組織を作製する。
- b. 三次元構造(Structure)に関しては、皮質骨、海綿骨、血管網などを含めた骨の外部および内部構造を構造単位とほぼ同じ大きさの 100ミクロンオーダーで再現する。また、生理的な関節軟骨の下層は石灰化し、徐々に軟骨下骨へと移行する構造をとっているため、軟骨部分の下位には軟骨下骨を配置する。軟骨を生着させるために軟骨部と骨部が強固に結合し、一体化したものを作製する。軟骨の力学的特性に関しては、生理的な軟骨の力学的特性を模して、粘弾性、摩擦係数、圧迫強度を実現する。さらに、関節

として機能するためには軟骨は関節軟骨に特有な曲面を形成しなければならない。したがって、作製する軟骨部がなだらかで生理的曲面を忠実に再現しており、かつその構造が安定して維持されるものを作製する。関節部の軟骨下骨も、上記の骨と同様に、構造、形態の再現が必要で、また、軟骨下骨や骨の維持に必須である血管の誘導技術も開発する。

- c. 自己組織化(Self-induction)に関しては、再生組織の自己組織化と同期させるため、移植後4週頃から周囲から骨と血管を誘導し、次第に分解・再生されて生体組織に置き換わる構造・組成の開発を目指す。関節軟骨部では、軟骨部分を速やかに癒合させ、さらにホストの軟骨との同化を促し、関節軟骨の力学的特性を獲得させ、かつ、滑らかな曲面を形成させる。また、関節軟骨を裏打ちする軟骨下骨部においては、軟骨下骨への血管構築を誘導し、自己組織化誘導力を高め、ホスト骨との同化、骨癒合を実現する。
- d. 製作・評価体系化(System)に関しては、治療期間を考慮し、1ヶ月以内に億細胞オーダーの細胞を高速で培養増殖させ、必要なエレメント量を獲得する。さらにこれらのエレメントを損失することなく、足場素材に均一に、生理的な細胞密度と同等な密度で導入する。また、軟骨・骨エレメントに対し、細胞増殖のみではなく、軟骨、骨それぞれの分化を同時に、*in vitro*で誘導し、機能発現に十分な基質合成を促す。再生組織に関しては、非侵襲的かつ経時的に骨再生、軟骨再生、血流、人工血管の機能の度合いを評価することのできるシステムを構築する。また、再生組織の力学的特性を生体外からモニターできるモニタリング技術を構築する。

②体表臓器について

体表臓器については、最終目標が形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)であるため、顔面凹凸部に見合う、大型化、3次元構造化、自己組織化、評価法の体系化などの技術が必要である。皮膚・付属器および、頭蓋・顔面部の体表突出部においては皮下支持構造も含む器官等を対象に下記内容の開発を行う。

- a. 複合化、大型化(Scalability)に関しては、表皮・真皮は勿論のこと、皮下脂肪をも含み、十分な厚さ(真皮のみで1cm、皮下脂肪を含むと3cm)も持った皮膚の三次元複合臓器構造体を開発する。頭蓋・顔面部の体表突出部の場合には、小耳症の治療を想定すると、表面を覆う皮膚の三次元複合臓器構造体に加え、体表突出部を支持する再生軟骨が必要である。再建に必要な皮膚10 cm×10 cm (100 cm²) および軟骨に相当する突出部支持構造6 cm×5 cm×1 cm (30 ml) を作製する。
- b. 三次元構造(Structure)に関しては、基底膜の再構築を誘導し、バリア機能を有した表皮形成を促進し、真皮部分は、高い生体親和性を持った担体の中で細胞が自由度を持って増殖、分化し、新規複合化素材の存在と弾性線維再生により、移植人工皮膚の拘縮を防止する。また、皮神経・付属器(汗腺、皮脂腺、毛包)の一部を含んだ、皮膚の微小構造単位を構築し、真皮深部には皮下脂肪も含む。毛細血管網を組み込むこと(血管化)により、上記のような複雑な多次元構造を持つ場合も、移植組織全体に血液が供給され、生着可能となるような、高度に複合、集積化された三次元複合臓器構造体を開発する。頭蓋・顔面部の体表突出部においては、支持構造の形成のため、生理的な軟骨の三次元形態(耳介や鼻の軟骨の三次元形態)を有し、かつ生理的な軟骨と同等の粘弾性、圧迫強度などの力学的強度を有し、また軟骨膜が形成され、再生組織の生体内での永久的な維持に耐えうる再生複合組織を作製し、皮膚の三次元

複合臓器構造体とともに用いる。

- c. 自己組織化(Self-induction)に関しては、再生組織の自己組織化と同期させるため、1週間以内に血管網ならびに基底膜の構築、マトリックスの産生、3週間以内に付属器の再生等を促し、さらに、DANCE 蛋白を徐放した新規人工素材を開発して、本来の皮膚組織に誘導、同化させる。汗腺の細胞や毛包の細胞などにも分化する皮膚由来の多能性幹細胞を活用する。体表突出部の支持構造では、再生させる軟骨膜の血管化を誘導し、再生軟骨への物質交換を促し、軟骨組織の同化、恒常性維持を図る。
- d. 製作・評価体系化(System)に関しては、皮膚の三次元複合臓器構造体を構築するため、細胞を増殖させ、皮神経・付属器(汗腺、皮脂腺、毛包)の一部を含んだ、皮膚の微小構造単位を高効率に構築するエレメントを作製するシステムを構築する。また、軟骨細胞に関しても、培養増殖させ、必要なエレメントを作製するシステムを構築する。さらに細胞増殖のみではなく、軟骨の分化を同時に、*in vitro*で誘導し、機能発現に十分な基質合成を促す。また、非侵襲的かつ経時的に、皮膚の再生あるいは皮下・支持組織の再生度、およびその血行状態、代謝状態、人工血管の機能を評価することのできるシステムを作製する。皮膚および皮下・支持組織の弾性、粘弾性、圧迫強度などの力学的特性を生体外からモニターできる技術を構築する。

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
- 速やかに自己組織化(Self-induction)され、かつ大型化に必要な血管、導管を具備でき、*in vivo* モニタリングを実現しうる生体適合性素材を開発する。
- 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
- 機能的にも、構造的にも集約可能な再生エレメントを設計し、製造のための条件・環境を設定するとともに、大量製造法を開発する。
- 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
- 再生エレメントの接着、癒合、複合化を行う技術を開発し、生体をシミュレートした三次元形態、高次元機能を再現する技術を開発する。
- 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
- 再生エレメントを複合化することより三次元化・大型化した再生組織内部の血液循環を担う血管網を誘導するとともに、宿主移植母床の血管網との血流インターフェースを構築する技術を開発する。また、宿主移植母床の血流を改善するために、母床における血管新生誘導システムや、血行再建用デバイスとしての小口径人工血管を開発する。
- 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

深部組織の無侵襲代謝計測や微小循環の血管・血流分布を測定し、複合構造体の再生、生着、自己組織化(Self-induction)の評価を行う技術を開発する。

3. 達成目標

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 300 ml (10 cm×10 cm×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: 表面形状が一樣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 1 L (10 cm×10 cm×10 cm)、体表臓器で厚さ 10 mm 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)