

「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」
事後評価報告書

平成23年3月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

平成23年3月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
理事長 村田 成二 殿

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会 委員長 西村 吉雄

NEDO技術委員・技術委員会等規程第32条の規定に基づき、別添のとおり
評価結果について報告します。

目 次

はじめに	1
分科会委員名簿	2
審議経過	3
評価概要	4
研究評価委員会におけるコメント	8
研究評価委員会委員名簿	9
第1章 評価	
1. プロジェクト全体に関する評価結果	1-1
1. 1 総論	
1. 2 各論	
2. 個別テーマに関する評価結果	1-24
2. 1 三次元複合臓器構造体の対象となる臓器と研究開発	
① 運動器	
2. 2 三次元複合臓器構造体の対象となる臓器と研究開発	
② 体表臓器	
2. 3 三次元複合臓器構造体を実現するための要素技術開発	
3. 評点結果	1-47
第2章 評価対象プロジェクト	
1. 事業原簿	2-1
2. 分科会における説明資料	2-2
参考資料1 評価の実施方法	参考資料 1-1
参考資料2 評価に係る被評価者意見	参考資料 2-1

はじめに

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構においては、被評価プロジェクトごとに当該技術の外部専門家、有識者等によって構成される研究評価分科会を研究評価委員会によって設置し、同分科会にて被評価対象プロジェクトの研究評価を行い、評価報告書案を策定の上、研究評価委員会において確定している。

本書は、「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」の事後評価報告書であり、第25回研究評価委員会において設置された「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」（事後評価）研究評価分科会において評価報告書案を策定し、第28回研究評価委員会（平成23年3月30日）に諮り、確定されたものである。

平成23年3月
独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

「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」

事後評価分科会委員名簿

(平成22年12月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	うへだ のり 上田 実	名古屋大学 大学院 医学系研究科 頭頸部・感覚器外科学講座 教授
分科会長 代理	おち みつお 越智 光夫	広島大学 理事(医療担当) 病院長 大学院 整形外科学 教授
委員	いわた ひろお 岩田 博夫 *	京都大学 再生医科学研究所 教授
	なかむら まこと 中村 真人	富山大学 大学院 理工学研究部(工学) 教授
	まつした たかし 松下 隆	帝京大学 医学部整形外科学講座 主任教授
	もりた いくお 森田 育男	東京医科歯科大学 理事(研究担当)・副学長 大学院医歯学総合研究科 教授

敬称略、五十音順

注* : 実施者の一部と同一組織であるが、所属部署が異なるため（実施者：京都大学大学院医学研究科）「NEDO 技術委員・技術評価委員規程（平成22年7月1日改正）」第34条（評価における利害関係者の排除）により、利害関係はないとする。

審議経過

● 第1回 分科会（平成22年12月24日）

公開セッション

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法について
4. 評価報告書の構成について
5. プロジェクトの概要説明

非公開セッション

6. プロジェクトの詳細説明
7. 全体を通しての質疑

公開セッション

8. まとめ・講評
9. 今後の予定、その他、閉会

● 第28回研究評価委員会（平成23年3月30日）

評価概要

1. 総論

1) 総合評価

本プロジェクトは、臨床医の視点から実際の移植用の人体組織に近い皮膚、骨を再生しようとする臨床の現場ニーズをしっかりと汲み取ったチャレンジングな再生医療研究である。実用化できる技術に主眼を置いて、実用できる材料を用いることだけで三次元複合組織を作製することを目指し、テトラポッド人工骨や軟骨細胞の再分化培養技術、DANCE タンパク(別名 fibulin-5)含有基材による弾性線維化技術など、現状を越える有効性が期待できる再生医療技術が生まれている。また、多様な研究者をよく取りまとめて研究成果を挙げており、大型ではないが、複合臓器構造体を臨床に使用できる見通しが立つところまで実現した点は、評価できる。

しかしながら、三次元複合臓器の技術的な壁である組織構造体の内部細胞への酸素や栄養の供給の課題を克服することがこの事業の本質であったが、その本質的な技術の壁の克服には課題が残されている。再生医療としては、臨床応用にどこまで近付けられたかが重要なポイントとなる。しかし、その多くが構造体の形態・物性評価のみで、その機能の評価が十分になされていないため、その実用化への道筋ができたとは言い辛い。また、NEDO のプロジェクトであるので、参画民間企業から事業化判断スキームと順を追った事業化判断基準などを示して欲しかった。

2) 今後に対する提言

三次元複合臓器構造体は、再生医療の重要な課題である。実現すれば大きな波及が見込め、構築するための革新技術、ブレイク技術の創出に果敢にチャレンジする取り組みは、今後もぜひ必要である。新規の材料や新規ブレイク技術を創出し、今後はそれらの新技術を再生医療の現場、臨床で使えるようにすることこそ、再生医療の進歩と産業化にとって最も必要である。

プロジェクトの採択に際し、NEDO はテーマ選択をもっと慎重に行ってもらいたい。より焦点を絞った研究計画が当初から必要であり、NEDO が事業の目標などをより明確にすべきである。例えば、三次元複合臓器構造体として、もう少し統合性の良い研究班で構成すべきで、無理に寄せ集めた形でのプロジェクトでは、最終的な目的達成は4年間では不可能である。産業化につなげるためには、関連各省庁との横の連携を十分に取り、すみやかな審査、承認過程が望まれる。そうでなければ、現在、国際的にも競争力を持つ成果が徐々に時代

遅れのものとなる。また今後、新しい再生医療を普及させて行くためには、現在のように有効性・有用性の証明を強く求める医療機器承認法の見直しが必須であり、安全性のみが証明できれば、先ず先進医療として認可し、早期に臨床応用できる仕組みを作るべきである。日本の再生医療の産業化には、日本での実用よりも、むしろ世界での実用化を先に視野に入れた戦略的な展開が必要ではないか。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

再生医療では、iPS 細胞を始め、幹細胞、細胞分化の研究が大きく注目を集めている。一方では、細胞からいかにして大きな組織・臓器に育てるのかという組織工学技術にも大きなブレークスルーが求められている中、三次元複合臓器構造体研究開発のテーマを取り上げ設定したのは、時期を得た重要技術の促進事業として適切である。この技術が完成すれば QOL の向上や健康寿命の延伸にきわめて有用であり、NEDO の事業として健康安心イノベーションの目的に合致したもので、妥当である。また、再生医療は医療という特殊な、且つ市場自体がまだ熟していない領域であることから、営利企業やベンチャーには投入しなければならない金銭的・人的資産が大きく、民間活動では参入し難く、NEDO の関与が必要である。

しかしながら、本研究期間終了後、その延長に JST プログラムが予定されているように、本事業で目標設定したものが、実用化という点で相応しくない。再生医療研究は、文科省と厚労省の研究費で手当てし、経産省-NEDO は治療用また診断用デバイス開発に特化するスキームもありうる。日本の工学の強みでもあるロボット生産技術などを活かすことにより、再生医療機器による新産業分野を拓くだろう。今後はNEDOのテーマ設定においても、再生医療のビジネス化という観点からのテーマ設定が重要である。また、再生医療に対する認可基準が日本は厳しすぎ、このままでは諸外国との競争に勝てないを考える。再生医療に対する許認可の方法を根本から検討し直すことが必要であろう。

2) 研究開発マネジメントについて

200 μ m 以上の厚みのある組織の構築の壁がある現在、1L の体積を目指し、かつ複合組織を目指した本研究は、ブレークスルー技術への大きなチャレンジに位置付けられる。臨床医のプロジェクトリーダーの視点からの日本の臨床ニーズに基づいた目標設定のもとで、日本臨床においての実用化、事業化を目指している。研究成果に対する評価をするための評価技術の開発を一つの研究開発項目としている点も研究開発マネジメントとして評価される。また、個々の

研究開発テーマは、非常に有能な研究集団で構成されており、その目標設定も明確である。

しかし、実現可能な戦略性は欠いている。つまりあまりに高い目標が設定されている。三次元複合臓器構造体の再生医療で最も重要な技術は、大きな組織内部の細胞の維持と異種組織を複合化あるが、太い血管から毛細血管までの連結や複合を実現させるため取り組みや、異種の組織の複合化技術での三次元複合臓器を組み立てるための新技術開発に精力的に取り組まれたようには思えない。また、もう少しコストダウンした予算でも可能であったのではないか。実用化、事業化につなげる戦略は今後の課題である。今回の事後評価結果が後継プロジェクトの採否に影響が及ぶようにするためには、プロジェクトの最終年度の開始時に評価を行うべきである。

3) 研究開発成果について

研究開発成果としては、当初の目標は概ね達成されている。臨床での実用化を第一に進められ、関節の骨軟骨再生に使用されたMSC（間葉系幹細胞）の移植材料や、DANCE タンパクによる皮膚の弾力化などが臨床実用へ向けて着実に進んでいる。サイズは小さいが、移植可能な三次元構造体が完成しており、確実に一つのマイルストーンに到達したといえる。また、超音波検査装置は生体皮膚組織の形状を調べられる装置を実現させ、事業化、製品化へ進めている点は評価できる。特許出願はその戦略性からも適切に行われ、成果のアウトカムである論文発表は確実になされている。

しかし、インプラント型再生軟骨やTECなど、細胞が入った再生組織を商品化しようとしているものの、さらに積極的に細胞を含んだ再生医療製品の産業化に取り組んで欲しかった。個々の技術において、材料の新規性、技術の新規性という面から、すべての要素技術が世界最高水準の技術とは言えない。大きな三次元構造体を作るために必須である血管を作るあるいは血管と組み合わせる技術の開発が不十分であり、大きな三次元組織の再生への本質的な解決策は見出されていない。

4) 実用化の見通しについて

臨床の現場で必要とされていることが研究の出発にあるので、各々、実用化、産業化のタイムスケジュールが提示され、医療への出口は明確になっている。各パーツで医師主導治験、実用化を計画しており、上手く使用用途を限れば、MSC 軟骨材料や DANCE タンパクなど本プロジェクトで開発された多くのものが、臨床で使用されるようになるであろう。

しかしながら、本プロジェクトは要素技術の複合化が上手くいっていない。

最終製品がモザイクになっており、実用化は難しい。特許の権利範囲、ビジネスモデル、規制緩和など困難な問題が多い。再生医療が医療の現場で使われるためには、従来の方法に比べ、安全である、安価である、もしくは今までは方法がなかった場合に限られるため、現時点では本事業の実用化には困難を伴うことも予想される。

研究評価委員会におけるコメント

第28回研究評価委員会（平成23年3月30日開催）に諮り、了承された。
研究評価委員会からのコメントは特になし。

研究評価委員会

委員名簿（敬称略、五十音順）

職 位	氏 名	所 属、役 職
委員長	西村 吉雄	学校法人早稲田大学大学院 政治学研究科 (科学技術ジャーナリスト養成プログラム) 客員教授
委員長 代理	吉原 一紘	オミクロンテクノロジージャパン株式会社 最高顧問
委員	安宅 龍明	オリンパスビジネスクリエイツ株式会社 事業企画本部 戦略探索部 探索2グループ シニアマネージャー
	伊東 弘一	学校法人早稲田大学 理工学術院総合研究所 客員教授（専任）
	稲葉 陽二	日本大学 法学部 教授
	大西 優	株式会社カネカ 顧問
	尾形 仁士	三菱電機エンジニアリング株式会社 相談役
	小林 直人	学校法人早稲田大学 研究戦略センター 教授
	小柳 光正	東北大学未来科学技術共同研究センター 教授
	佐久間一郎	国立大学法人東京大学大学院 工学系研究科 精密機械工学専攻 教授
	菅野 純夫	国立大学法人東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 教授
	架谷 昌信	愛知工業大学 工学部機械学科 教授・総合技術研究所所長
宮島 篤	国立大学法人東京大学 分子細胞生物学研究所 教授	

第1章 評価

この章では、分科会の総意である評価結果を枠内に掲載している。なお、枠の下の「○」「●」「・」が付された箇条書きは、評価委員のコメントを原文のまま、参考として掲載したものである。

1. プロジェクト全体に関する評価結果

1. 1 総論

1) 総合評価

本プロジェクトは、臨床医の視点から実際の移植用の人体組織に近い皮膚、骨を再生しようとする臨床の現場ニーズをしっかりと汲み取ったチャレンジングな再生医療研究である。実用化できる技術に主眼を置いて、実用できる材料を用いることだけで三次元複合組織を作製することを目指し、テトラポッド人工骨や軟骨細胞の再分化培養技術、DANCE タンパク(別名 fibulin-5)含有基材による弾性線維化技術など、現状を越える有効性が期待できる再生医療技術が生まれている。また、多様な研究者をよく取りまとめて研究成果を挙げており、大型ではないが、複合臓器構造体を臨床に使用できる見通しが立つところまで実現した点は、評価できる。

しかしながら、三次元複合臓器の技術的な壁である組織構造体の内部細胞への酸素や栄養の供給の課題を克服することがこの事業の本質であったが、その本質的な技術の壁の克服には課題が残されている。再生医療としては、臨床応用にどこまで近付けられたかが重要なポイントとなる。しかし、その多くが構造体の形態・物性評価のみで、その機能の評価が十分になされていないため、その実用化への道筋ができたとは言いがたい。また、NEDO のプロジェクトであるので、参画民間企業から事業化判断スキームと順を追った事業化判断基準などを示して欲しかった。

〈肯定的意見〉

- 臨床家の視点から、実際の移植用の人体組織に近い皮膚、骨を再生しようとする試みは評価できる。チャレンジングな仕事である。
- 運動器三次元複合臓器構造体：グループの成果は国際レベルであり、産業化への出口も見えている。
- 期間内の目的である三次元複合臓器構造体の作製という観点からいえば、その目的は達成したといえる。また、個々の科学的レベルの高さは、その論文の質・量および特許申請の数からも明らかである。本研究が、支援期間後も継続して行われることにより、将来、再生医療分野に新たな考え方を導入できる可能性は高い。
- 臨床の現場ニーズをしっかりと汲み取った再生医療研究になっている。
- テトラポッド人工骨や軟骨細胞の再分化培養技術、DANCE タンパク含有基材による弾性線維化技術など、現状を越える有効性が期待できる再生医療技術が生まれてきた。
- 多様な背景を持つ研究者をよく取りまとめて研究成果を挙げています。

- 二つのグループがそれぞれではあるが、着実に実用化に向かって歩を進められているのは評価できる。
- 大型ではないが、三次元の複合臓器構造体を臨床に使用できる見通しが立つところまで実現した点は、高く評価できる。
- 体表臓器三次元複合臓器構造体：皮膚構造体、皮下軟骨、三次元超音波いずれも産業化に適しているが、産業化のための市場性はそれ程大きくないかも知れない。
- 臨床医の視点から、実用化できる技術に主眼を置いて、実用できる材料を用いることと材料だけでの三次元複合組織を作製することを目指し、結果として、医師主導で臨床実用を目指せる成果をあげた。これにより、他の部位から自家骨を採取することなく骨や皮膚の再建ができるようになると、広く患者 QOL (Quality of Life) の向上が期待できる治療技術となるので、臨床応用の認可、治療の実践、治療ガイドラインにまで進むことを期待したい。
- 基本計画に基づき、臨床医のリーダーの方針に則って、着実に事業が進められた。
- また、本研究は、その研究の評価法の開発を研究開発目標に加え、それなりの成果を上げたことは高く評価される。
- それぞれの各パーツで、医師主導による実用化、および企業ベースでの製品化、臨床治験への計画が立てられていることも評価できる。使える実績のある材料のみで、細胞を入れるわけでもないのに、実用化のハードルも高くないと思われる。ぜひ NEDO の成果として臨床応用まで実現して欲しい。

〈問題点・改善すべき点〉

- 骨・軟骨に関しては三次元複合臓器構造体と考えられる大きな構造体とは言えず、今後は血管網・血管組織を含めたより大きな構造体、しかも十分な力学的強度を有するものが初期の目的であったと考えるが、現在のものはその目的を達成するには到っていない。
- 血管新生の方法について、プロジェクト参加者が英知を結集して取り組んだ形跡が余り見えなかった。困難なのは理解できるが、そこは何とかもう一苦勞して欲しかった。
- その結果、従来技術を少し高めた程度以上の革新技术が見られず、最も期待された三次元複合臓器構造体の技術の壁を破る革新的な再生医療技術が生まれた、とは言い難い。酸素要求のきわめて少ない軟骨のみでの成果であり、それ以外の細胞組織では、相変わらず技術の壁が存在している。

- 東大の研究グループと阪大の研究グループが同じ軟骨再生を目的にし、それぞれ立派な研究成果を挙げているが、二つのグループが同じプロジェクトに居ることの相乗効果が見えなかった。地理的に離れていて交流は難しいかもしれないが、もっと積極的に交流する取り組みがあってもよかった。
- 初期の目的を達成するには、研究メンバーに常に研究目的を明確にする仲良しクラブ的でないリーダーシップが求められる。
- 三次元複合臓器構造体という組織工学・再生医療の重要なキーワードのもとで進められた事業であったが、そもそも三次元複合臓器の技術的な壁は、分厚い三次元の組織構造体の内部の細胞への酸素や栄養をいかに供給できるか、内部の細胞をいかに生存させられるか、というところにあり、その克服がこの事業テーマの本質であったのではないかと思う。しかるに、今回の成果は、日本の臨床での実用を第一に置いたがために、既存の材料、既存の技術、材料のみの埋め込みによる体内での作製方法にこだわり、その本質的な技術の壁の克服へは向かわなかったのが残念に思われる。
- 機能的に同種移植に代わる程度の三次元複合臓器構造体は一部実現できたと言っても良いが、自家移植に代わる程の高い機能を持った真の三次元複合臓器構造体の実現できたとは言えない。
- 細胞を入れたら認可が困難だからといって、避けていたのでは細胞を用いた本来の再生医療技術を進歩・発展させることには全くなならない。国際競争力アップどころか、本来の再生医療技術でますます日本が世界から遅れをとってしまうことが危惧される。
- NEDO のプロジェクトであるので、参画民間企業から事業化判断スキーム（事業化判断#1：社内テーマ提案の実施、事業化判断#2：前臨床データ取得を開始、事業化判断#3：治験実施、事業化判断#4：製造承認申請実施）と順を追った事業化判断基準などを示して欲しかった。
- また、我々が本プロジェクトに期待した大きな組織という点、三次元という点から考えると栄養、酸素の供給が必須であることより、bFGF（塩基性線維芽細胞増殖因子）という既存の血管新生因子の放出のみでは不可能であると考ええる。
- 再生医療としては、臨床応用にどこまで近づけられたか、すなわち実用化に近づけられたかが重要なポイントとなる。しかし、今回のプロジェクトに関しては、その多くが、構造物の形態・物性評価に主眼が置かれており、その機能評価が十分になされていないため、本期間内で、その実用化への道筋ができたとは言いがたい。

〈その他の意見〉

- いくつもの多様なプロジェクトを 1 つの大きなプロジェクトに無理に合わせるものではなく、小さなプロジェクトで身の丈に合った規模で行うべきであったと思われる。
- 日本の再生医療技術の産業化を強く意識して、成果を世界展開して日本に外資をもたらす、というほどの士気で臨むことが必要であると感じた。
- 再生医療用のバイオマテリアルを商品化するのみで、細胞を組み込んだ再生医療デバイスの商品化を諦めているような感触であった。
- 中核研究者の研究の進捗が、中間評価までは順調に進んでいたが、プロジェクト後半はどうも研究プロジェクト管理に忙殺されて研究が思うように行えなかったような印象を受けた。中核研究者をプロジェクト管理に使わざるを得ないのは問題である。
- プロジェクトリーダーの関与率が知りたい。
- 日本の臨床での実用のみを考えていたが、世界の臨床(世界市場)での実用を考えた場合でも、今回のように既存材料と既存技術にこだわって「細胞なし」で取り組む方針でよかったのか。
- 今回のテーマは三次元複合臓器構造体であったが、材料を売るというビジネスプラン、産業化プランで良かったのか。三次元複合組織構造体を構築してビジネスとする、の戦略が必要ではないのか。
- 厚労省は細胞を使うところを医療に押し込み医師の責任で再生医療を行わせようとしているように思われる。これでは再生医療が一般的な医療として定着しないし、再生医療の産業は成り立たない。
- 本来、骨、軟骨、皮膚に関しては他の再生医療も存在することより、その新規性、実用性が重要なポイントになる。本プロジェクトは、実用性を担保するため奇を狙わず、実用化を念頭に組み立てられているが、実用化までにあと 10 年というのは、当初念頭に置いた考え方からすると、時間がかかりすぎる感がある。現在の科学の進み方からすると、10 年で新たな再生医療が創生される可能性を考慮すべきであろう。

2) 今後に対する提言

三次元複合臓器構造体は、再生医療の重要な課題である。実現すれば大きな波及が見込め、構築するための革新技術、ブレーク技術の創出に果敢にチャレンジする取り組みは、今後もぜひ必要である。新規の材料や新規ブレーク技術を創出し、今後はそれらの新技術を再生医療の現場、臨床で使えるようにすることこそ、再生医療の進歩と産業化にとって最も必要である。

プロジェクトの採択に際し、NEDO はテーマ選択をもっと慎重に行ってもらいたい。より焦点を絞った研究計画が当初から必要であり、NEDO が事業の目標などをより明確にすべきである。例えば、三次元複合臓器構造体として、もう少し統合性の良い研究班で構成すべきで、無理に寄せ集めた形でのプロジェクトでは、最終的な目的達成は4年間では不可能である。産業化につなげるためには、関連各省庁との横の連携を十分に取り、すみやかな審査、承認過程が望まれる。そうでなければ、現在、国際的にも競争力を持つ成果が徐々に時代遅れのものとなる。また今後、新しい再生医療を普及させて行くためには、現在のように有効性・有用性の証明を強く求める医療機器承認法の見直しが必要であり、安全性のみが証明できれば、先ず先進医療として認可し、早期に臨床応用できる仕組みを作るべきである。日本の再生医療の産業化には、日本での実用よりも、むしろ世界での実用化を先に視野に入れた戦略的な展開が必要ではないか。

〈今後に対する提言〉

- ・ 産業化に繋げるためには関連各省庁との横の連携を十分に取り、すみやかな審査、承認過程が望まれる。そうでなければ、現在国際的にも競争力を持つ成果が徐々に時代遅れのものとなる。
- ・ 日本の再生医療の産業化には、日本での実用よりもむしろ世界での実用化を先に視野に入れた戦略的な展開が必要ではないか。現在、再生医療の研究では、本チームを含めて、日本は世界の最先端にいるのだから、「先行者利益」を狙える立場を活かして、最初から世界市場を視野に入れ世界展開を想定して研究や事業を進める視野も持つべきであると思われる。
- ・ NEDO はテーマ選択をもっと慎重に行ってもらいたい。テーマ選択の段階で、今日の結果はおおよそ予想できたのではないか。
- ・ 実用化をうたうなら薬事法上の規制環境の緩和が必須である。経産省と厚労省のより強力なバトルが必要。
- ・ 三次元複合臓器構造体は再生医療の重要な課題であり、実現すれば大きな波及が見込め、国際競争力も絶大で、再生医療の産業化には適したテーマである。三次元複合臓器構造体を構築するための革新技術、ブレーク技術

の創出に果敢にチャレンジする取り組みは、今後もぜひ必要であると思われる。

- 大学の研究室によっては本当に爪に火を灯すような研究費の使い方で行研究をし、さらに学生の教育を行っている。10億円と言えば、膨大な研究費である。再生医療研究の裾野を広げる1千万円/年程度の研究を5,6つ同時に採択して欲しかった。
- 本日の発表会で行った研究の一部しか発表されなかったため、10億円研究の全貌が見えないので費用対効果の評価は出来なかった。事務方で、費用対効果をもう少ししっかり管理する方法の確立が必要なのでは。
- 新しい材料を使わず、細胞を使わず、新しい技術を使わずに再生医療を進めようとするのには限界が来ており、それが三次元複合臓器構造体を構築することを困難にしている。世界もその壁に直面している。そのことに早く気付いて、新規の材料、新規ブレーク技術を創出して、それらの新技術をどんどん再生医療の現場、臨床で使えるようにすることこそ、再生医療の進歩と産業化にとって最も必要なことだと思う。
- 大きな複合臓器構造体を生体に移植するには血流の確保が必須である。現時点では、血管誘導法によって血流を確保しているが、真に大きな三次元構造体を生体に移植するためには、動静脈付き複合臓器構造体を開発する必要がある。
- 今回のような複合組織構築の研究は、iPS細胞などの日本の優れた幹細胞研究やこれまでの再生医療研究の資産や成果を大きく発展させるにつながるものである。「細胞なし」にいつまでもこだわっている、臨床も産業も世界の再生医療の流れからどんどん遅れをとるのではないかという危機感を感じた。
- 本研究リーダーは「特区」での臨床研究ができる日本でも選ばれたきわめて貴重な立場の人材なので、ぜひその立場を活かして、NEDOの新技术はもちろん、日本および海外に眠っている有望な新規材料や新技术を見出して、積極的に日本の臨床で使えるように取り組んで欲しい。きっと日本の再生医療が再びブレークする。
- 今後は、更に大きな三次元複合臓器構造体を作る方法を開発する必要がある。
- このような新しい再生医療を普及させて行くためには医療機器承認法の見直しが必須と考える。現在のように有効性・有用性の証明を強く求めていると、認可までに開発者に時間的にも金銭的にも大きな負担をかけ、我が国には再生医療は育たない。安全性のみが証明できれば、先ず先進医療として認可し、早期に臨床応用できる仕組みを作るべきである。先進医療

で有効性が確立し、コストが下がってから保険適用すれば良い。

- すべての計画は一応目標達成になっているが、実用化を考えた場合、機械的強度、費用など越えなければならないハードルが高い。そのためには、すべての研究を横並びで行うことより、より実用化しやすい研究を行うべきであると考え。また、事業化を考えるうえで、現在の企業側のパートナーの選択も視野に入れる必要がある。

〈その他の意見〉

- 事業責任者に言うべき話ではないが、研究推進に当たって、より焦点を絞った研究計画が当初から必要であり、NEDO が事業の目標などを、より明確にすべきであった気がする。
- 医療技術は資源のない日本が立国するための最も重要な技術の一つである。再生医療に関する技術や研究は世界でもトップクラスにあり、この強みを日本の産業政策に利用すること自体は絶対に間違いではない。とはいえ、再生医療の産業化を進めるには、再生医療の分野はまだ市場も十分開けておらず、製品開発期間も長く、リスクも大きい。営利企業の自主性に任せても積極的参入は期待できず、ベンチャー企業も体力が伴わない。したがって、市場が熟すまでは、積極参入する勇気ある企業を国家プロジェクトで大事に育て、市場の拡大も含めて、上手く誘導して、産業化を長期支援し続ける必要があると思う。
- プロジェクトの採択に際して、三次元複合臓器構造体としてももう少し統合性の良い研究班で構成すべきで、無理によせ集めた形でのプロジェクトでは最終的な目的達成は4年間では不可能である。
- テトラポットは本プロジェクトの成果ではなく、この前に実施者が参画されていたプロジェクトの成果ではないか。考え方によるが、前プロジェクトの成果をさらに発展させたポジにとるのか、成果の混合とネガにとるのか。
- 日本の臨床応用の出口は厚労省の管轄であるため、経産省だけではどうしようもないが、海外事業展開ならば経産省だけでも可能なのではないか。海外で治験を実施する日本企業への支援があってもよいと思う。
- このプロジェクトとは関係ないが、ISO や JIS などの標準化に取り組める人材育成を行う必要がある。

1. 2 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

再生医療では、iPS 細胞を始め、幹細胞、細胞分化の研究が大きく注目を集めている。一方では、細胞から如何にして大きな組織・臓器に育てるのかという組織工学技術にも大きなブレークスルーが求められている中、三次元複合臓器構造体研究開発のテーマを取り上げ設定したのは、時期を得た重要技術の促進事業として適切である。この技術が完成すれば QOL の向上や健康寿命の延伸にきわめて有用であり、NEDO の事業として健康安心イノベーションの目的に合致したもので、妥当である。また、再生医療は医療という特殊な、且つ市場自体がまだ熟していない領域であることから、営利企業やベンチャーには投入しなければならぬ金銭的・人的資産が大きく、民間活動では参入し難く、NEDO の関与が必要である。

しかしながら、本研究期間終了後、その延長に JST プログラムが予定されているように、本事業で目標設定したものが、実用化という点で相応しくない。再生医療研究は、文科省と厚労省の研究費で手当てし、経産省-NEDO は治療用また診断用デバイス開発に特化するスキームもありうる。日本の工学の強みでもあるロボット生産技術などを活かすことにより、再生医療機器による新産業分野を拓くだろう。今後はNEDOのテーマ設定においても、再生医療のビジネス化という観点からのテーマ設定が重要である。また、再生医療に対する認可基準が日本は厳しすぎ、このままでは諸外国との競争に勝てないと考える。再生医療に対する許認可の方法を根本から検討し直すことが必要であろう。

〈肯定的意見〉

- 三次元複合臓器再生構造体作製理念は、将来に向けて極めて興味深く、国際的競争力の視点、市場からも事業の方向性はほぼ適切である。
- 健康安心イノベーションの目的には合致している。
- 本研究開発テーマ設定は、健康安心イノベーションプログラムに適したテーマである。特に、日本では診断技術よりも治療技術での国産技術が乏しいことが問題になっているので、日本の再生医療技術を向上させるプロジェクトはとても重要。
- また民間では到底、再生医療の実用化は不可能なので NEDO の関与もいたしかたない。
- JST との兼ね合いがあるが、今後もこのような再生医療のブレーク技術への取り組みは必要で、ぜひ続けるべきと思う。
- 本プロジェクトでは骨再生用のテトラポット型のスキャフォールド、皮膚

再生用のコラーゲンスポンジの事業化と決して細胞が入った物を商品化しようとしていない。事業化を考えるといい戦略だ。米国 J&J 社の人の話「我が社は細胞を含んだ再生医療商品は販売しない。しかし、再生医療でも何らかのデバイスが必ず必要である。そのデバイス開発のために、再生医療研究の動向は注意深く見ている。」を思い出した。肯定的な意見であると共に、再生医療を引っ張る本プロジェクトの戦略であれば少し悲しい。

- QOL の向上や健康寿命の延伸にきわめて有用であり、NEDO の事業として相応しい。また一旦完成すれば大きな利益をあげられると考えるが、それまでに投入しなければならない金銭的・人的資産が大きく、民間活動では不可能である。この点からも NEDO の事業として相応しい。
- 再生医療の市場は、医療という特殊な領域であり、且つ市場自体がまだ熟していない領域である。営利企業やベンチャーには参入し難く、NEDO の関与が必要。
- 再生医療では、iPS 細胞を始め、幹細胞、細胞分化の研究はどんどん進み、細胞治療が大きく注目を集めている。その一方で、細胞から如何にして大きな組織・臓器に育てるのかという組織工学技術にも大きなブレークスルーが求められている。世界中がこのブレーク技術に関心を持っているところなので、本 NEDO 研究プロジェクトで三次元複合臓器構造体研究開発のテーマを取り上げ、設定したのは時期を得た重要技術の促進事業としてとても適切であったと思われる。
- 再生医療研究は、既存の民間活動のみでは、そのリスクの高さ、資本回収の点、特許など、どれをとっても遂行が不可能な場合が多く、当然のこととして公費が必要となる。その意味から、本事業も公的資金の導入は必要である。

〈問題点・改善すべき点〉

- 幾つもの興味深い研究が並列して走っていてそれぞれは国際的にも評価されうるものであるが、本来の目的の三次元複合臓器再生構造体の作製との関連性、統合性が判りにくい。
- 事業の妥当性に欠ける。つまり期間中に実用化するのは不可能です。はじめに到達目標を下方提案していれば魅力的なプロジェクトとはいえなくなりますのでやむを得ないことでしょう。
- 中間審査でも指摘があったが、世界でも既に幾つもの商品が出回り、既に医師主導型臨床研究も進んでいる皮膚、軟骨、骨を三次元複合臓器構造体の対象に限った理由がわからない。材料のみでも何とかなる皮膚、軟骨、骨ではなく、難易度は上がるが、むしろ、諸外国も実現していない組織や臓

器を対象とすべきであったのではないか。

- 近々に再生医療の産業化が行われるとはほとんどの人が思っていない。再生医療研究は、文科省と厚労省の研究費で手当てし、経産省-NEDO は治療用また診断用デバイス開発に特化してはどうか。
- 費用対効果の事項では、新市場の創出として国内市場だけを想定して述べられていたが、ぜひ世界市場を見て取り組むべきである。再生医療技術は、技術立国日本のきわめて貴重なシーズ技術になると思う。
- 海外に目を向けると、韓国、中国などは国策として医療技術を推進している。韓国では財閥と呼ばれる大手企業に国が援助して国の援助を得た大企業が猛スピードで世界展開を行っている。このような状況から、日本企業の海外展開もスピードが要求されると考えるべきで、日本の再生医療企業の体力をつけ、世界戦略、海外展開を目指せる企業へ一刻も早く育つよう、国からの大きな後押しが必要である。その意味では、NEDO の関与はぜひ必要と思う。
- 軟骨、骨を次の商品として開発を進めてきている日本の再生医療企業を後押しするのではなく、大学研究に投じた理由がわからない。NEDO は、ある意味、日本の再生医療企業を強靱に育成するという視点が必要なのではないのか。日本で初めて培養組織を製品化にこぎつけた企業が、いきなり学会で「生き残りをかけて・・・」と発言していた。リスクにチャレンジしてようやく製品化にこぎつけた本来なら成功企業であるはずの企業がいきなり厳しい状況になること自体、日本の再生医療産業は危機的状況であると思う。
- この技術は、自家移植が基本であるから製品発売という形での事業化は考え難い。自家細胞を用いた再生医療の新しいビジネスモデルを作らなければ技術的に完成しても商業化が困難である。
- 本研究期間終了後、その延長に JST プログラムが予定されているように、NEDO が本来、本事業の目標設定したものが、実用化という点でふさわしくなかった、もしくはそこまで達成しなかったという結論が出されても仕方がない。本来、事業展開という点を考えれば、科学研究費—JST—NEDO が順当であり、一般論として NEDO 事業としての妥当性を考えるべきであろう。総予算、4年間で10億8千万円である NEDO 事業として、実用化にあと10年、産業化にあと15年以上かかることの説明責任は必要であると思われる。

〈その他の意見〉

- ・ 国際的に見て再生医療の市場規模は大きなものではない。その理由は自家

細胞を使用するビジネスモデルを基本にするからである。今後は同種細胞を基本戦略にしたビジネスモデルしかありえない。同種細胞の安全性は多方面から実証されているので、同種細胞は危ないという古い「イメージ」の問題に拘泥すべきではない。NEDO のテーマ設定においても、再生医療のビジネス化という観点からのテーマ設定が重要である。

- 4年間の事業としては産業化までの道のりが少し遠い。
- 「テトラポット型のスキャフォールド、皮膚再生用のコラーゲンスポンジの事業化」のプロジェクトではNEDOから10億円もの研究開発費を出したであろうか。
- 三次元複合臓器構造体をテーマにして再生医療産業が活性化される方法を考えると、三次元複合臓器構造体自体を構築する工学技術や複合化技術、そこに関わる装置技術など、いずれも未開拓領域である。ロボット生産技術は日本の工学の強みでもあるので、それを活かして、これらのテーマに立ち向かえば、日本の企業の国際競争力は絶大となり、先行者利益、世界での優位を掌握できると思う。日本の産業の中でも再生医療機器による新産業分野を拓けるのではないかと思われる。
- 「三次元複合臓器構造体の作製（技術）」と「成果の実用化（医師主導）」と「成果の事業化（産業化）」は、それぞれの間には距離があるのを感じた。今回日本臨床での実用化を強く意識して進められたが、そのために「三次元複合臓器構造体の作製」に重要な新技術へのチャレンジが敬遠された。また、今回の成果も担当医師による臨床実用は達成できるだろうが、市場は日本臨床の一部しかなく、企業が事業化して収益をあげるのは相当難しそうな気がした。
- 再生医療の市場は決して日本の臨床だけにあるわけではなく、事業化を考えると、世界の臨床、さらに、世界の病院、研究施設、製薬企業、再生医療企業、材料加工企業、いずれもすべて市場になることを認識すべきではないか。
- 結果論だが、今回は、終始、使える材料、細胞なし、体内で再生にこだわってプロジェクトが進められた。新規材料や細胞が入った場合「認可」という高いハードルがあるがため、日本の臨床での実用化優先に進めるとそうならざるをえなかったというやむをえない状況であることも理解はできる。
- 再生医療に対する認可基準が日本は厳しすぎ、このままでは諸外国との競争に勝てないを考える。再生医療に対する許認可の方法を根本から検討し直す必要がある。
- この事業そのものの設定が、まったく異なる2つのプロジェクトである運

動器と体表臓器の再生医療という点、理解に苦しむところである。ともに、再生医療として重要な組織であるが、その手法そのものに共通性がなく、単に2つのプロジェクトの寄せ集めになっている感が強い。この点に関しては、事業推進者の問題ではない気もするが、総予算は同じにして、2つの別個のプロジェクトとして動かすべきであった気がする。

2) 研究開発マネジメントについて

200 μm 以上の厚みのある組織の構築の壁がある現在、1Lの体積を目指し、かつ複合組織を目指した本研究は、ブレイクスルー技術への大きなチャレンジに位置付けられる。臨床医のプロジェクトリーダーの視点からの日本の臨床ニーズに基づいた目標設定のもとで、日本臨床においての実用化、事業化を目指している。研究成果に対する評価をするための評価技術の開発を一つの研究開発項目としている点も研究開発マネジメントとして評価される。また、個々の研究開発テーマは、非常に有能な研究集団で構成されており、その目標設定も明確である。

しかし、実現可能な戦略性は欠いている。つまりあまりに高い目標が設定されている。三次元複合臓器構造体の再生医療で最も重要な技術は、大きな組織内部の細胞の維持と異種組織を複合化あるが、太い血管から毛細血管までの連結や複合を実現させるため取り組みや、異種の組織の複合化技術での三次元複合臓器を組み立てるための新技術開発に精力的に取り組まれたようには思えない。また、もう少しコストダウンした予算でも可能であったのではないか。実用化、事業化につなげる戦略は今後の課題である。今回の事後評価結果が後継プロジェクトの採否に影響が及ぶようにするためには、プロジェクトの最終年度の開始時に評価を行うべきである。

〈肯定的意見〉

- 技術、方向性に関しては適切である。
- 研究開発目標の妥当性はある。しかし実現可能な戦略性は欠いている。つまりあまりに高い目標が設定されている、ということである。ただし要素技術の中には国際的に通用する優れたものがあり、個別の事業として推進すべきである。
- 研究動向、厚労省との交渉、スーパー特区などの社会情勢の変化によく対応してプロジェクトを推進されていると思った。
- また、個々のプロジェクトの実施という面からすると、非常に有能な研究集団で構成されており、その目標設定も明確である。
- 200 μm 以上の厚みのある組織の構築の壁がある現在、1Lの体積を目指し、かつ複合組織を目指した本研究は、ブレイクスルー技術への大きなチャレンジに位置付けられる。ブレイク技術が産み出されれば、国際競争力も絶大で、十分大型予算の意味がある。公共（日本の再生医療産業・医療機器産業等）への波及性も十分期待できる事業である。
- 2年目に中間評価を入れて外部からの意見を収集したのは良かったと思う。

本事業や取り組みに対して、的確で正当な良い意見が出されている。

- 臨床医のプロジェクトリーダーの視点からの日本の臨床ニーズに基づいた目標設定のもとで、日本臨床においての実用化、事業化を目指しており、その実用化シナリオの通りに研究開発が着実に進んだと評価できる。
- 比較的多方面にわたる開発を、プロジェクトリーダーを中心に、よくまとめて来ており評価できる。
- 本プロジェクト終了後に、各パーツにおいて、企業が実用化、製品化を目指すフェーズに着実に進んでいることは評価できる。ぜひ臨床治験、実用に進んで欲しい。
- 研究成果に対する評価をするための評価技術の開発を一つの研究開発項目としている点は、研究開発マネジメントとして高く評価される。しかも、その評価技術の開発を、東北大学、産総研という実際に事業展開に直接関与していない機関に委託していることも、その中立性という面からすると高く評価される。

〈問題点・改善すべき点〉

- 実用化、事業化につなげる戦略は今後の課題である。
- 当初の計画通りの研究であった、研究上の大発見や意外の出来事がなく、淡々と研究が進んでいる。何か物足りない。
- プロジェクトリーダーが常に目的をメンバーに認識させ、研究を統括する必要がある。また技術を受け継ぐべき企業が複数あり、相互のすみわけ役割が不明確である。またビジネスモデルもはっきりしない。NEDOのプロジェクトであることの意義がわからない。
- 全体を十分統括するプロジェクトリーダーが不在であり、最終的目標が十分達成されたとはいえない。
- 三次元複合臓器構造体は、心臓や肝臓、腎臓、筋肉、血管、など全臓器での重要課題である。これをブレイクする技術は全臓器に及ぶものなので、公募時点から皮膚、軟骨、骨をの対象に限った理由がわからない。
- もう少しコストダウンした予算でも可能であったのではないか。
- 軟骨細胞は最も酸素要求が少ない細胞であるので、今回の研究開発技術が他の組織や臓器へ波及することはまず不可能である。
- 研究者の入れ替わり、若手研究者が巣立って行っていない。いつのメンバーが手馴れた研究を着実にこなしている。これはこれなりに評価できるが、もっと若手を育て欲しかった。
- 従来技術だけでは長い間大きな三次元複合組織が作れなかった。だからこそブレイクする新技術が求められており、今回の三次元複合臓器構造体の

研究開発プロジェクトへの期待も高かったと思われる。結果論ではあるが、公募の時点から「新規材料」「組織構築技術」「培養技術」など、世界で求められているブレーク技術をもっと強く表に出して、本事業を企画、運営すべきではなかったか。

- 三次元複合臓器構造体の再生医療で最も重要な技術は、大きな組織内部の細胞をいかに維持するかと、いかに異種の組織を複合化するかが鍵である。
- 現在の技術だけでは実現しないところには新たなテクノロジーを積極的に加える必要があったのではないか。
- 言うまでもなく血管誘導は前者の鍵技術である。なのに、中間評価まで小口径の人工血管を対象としており、血管網誘導に着手していなかった。実際には、太い血管から毛細血管までの連続性が必要であるのだが、その連結や複合を実現させるための言及や取り組みも見られていない。
- 幾つかのプロジェクトを無理に一つにした感がある。少なくとも体表臓器と運動器とは切り離れたプロジェクトにしても良かったのではないか。遠い将来には体表臓器と運動器とを組み合わせた三次元構造体を作る日が来ると思われるが、当分の間は別のプロジェクトとして進めていいのではなかろうか。この二つを合わせて一つのプロジェクトとしたメリットはあまり感じられない。
- 異種の組織の複合化技術に関しても、三次元複合臓器を組み立てる工学技術が重要な要素技術と思われたが、新技術開発に精力的に取り組まれたようには思えない。足場材料のみの3Dプリンターによる造形、多孔質や鋳型作製による造形技術ならば、諸外国でもすでに行われている技術である。
- サブリーダーを設けてリーダーの意図を徹底するのは良かったのかもしれないが、リーダーと同じ臨床医だった。それとは別に、事業化に長けた経営者的な人材がプロジェクト運営で発言権を持って活躍できたら別の視点から事業の発展性、事業化、産業化を検討することができてさらに良かったのではないかと思う。
- せっかくながら確かな意見が聴取できた中間評価であったが、もう少し反映されたら良かった。中間評価の時点で、既存の基材を体内に埋めて作る戦略や従来材料の寄せ集めでは他への波及も期待できないとの指摘があったし、「新規材料」の必要性も多く意見が出ていた。それらへの取り組みと成果が最後まで無かったように思う。
- また、研究計画書作成時においても、テーマ間連携、プロジェクトリーダーのマネジメントが十分行われることは困難であり、今後、他のプロジェクトのテーマ設定の際の問題として提起されるべきである。
- 再生医療研究のアウトプットは、医療現場で用いられるということにある。

その意味から、本事業の目標設定が、単に生体類似組織の構築といっても、その構造物が生体に使われることが大前提となる。その意味から、設定した目標が、事業者の考えているものと、評価者が期待した目標が、同じ言語でありながら、大きな隔たりがあったと思わざるを得ない。また、中立性という面からすれば、評価技術の開発も重要であるが、一般的な評価は既存の技術を用い、それ以外の評価をするために、評価技術の開発をするプロジェクトにすべきである。

〈その他の意見〉

- ・ 中間評価で、企業の参加がお付き合い程度の参加、との批評があったが、今回の報告においても、企業の世界戦略やビジネスプランが語られることがなかった。世界水準を作るという話もなかった。結局、日本の臨床しか市場を見ていないのではないか。現在の日本の再生医療の現状を見ると、世界戦略での収益を見込む必要があるはずと思われる。
- ・ 現在の日本の臨床での実用化を目指したため、結局、細胞を使ってのリスクを回避する結果になった。規制の範囲内で実用化できるようにと目標設定が低くなってしまい、開発リスクについては、ローリスク、研究開発の難易度も既存技術の延長で十分達成できるテーマに終始してしまったと思われる。イノベーションの点からも将来の大化けを期待させる成果も乏しいと言わざるを得ない。
- ・ 自家細胞を使用する今のビジネスモデルでは儲けの出る事業は不可能。同種細胞の使用が必須である。しかし現在の規制環境で同種細胞を臨床使用するのは困難である。したがって研究が予定通り進捗しても、事業成功のシナリオ自体が今のままでは成り立たないといえる。

3) 研究開発成果について

研究開発成果としては、当初の目標は概ね達成されている。臨床での実用化を第一に進められ、関節の骨軟骨再生に使用されたMSC（間葉系幹細胞）の移植材料や、DANCE タンパクによる皮膚の弾力化などが臨床実用へ向けて着実に進んでいる。サイズは小さいが、移植可能な三次元構造体が完成しており、確実に一つのマイルストーンに到達したといえる。また、超音波検査装置は生体皮膚組織の形状を調べられる装置を実現させ、事業化、製品化へ進めている点は評価できる。特許出願はその戦略性からも適切に行われ、成果のアウトカムである論文発表は確実になされている。

しかし、インプラント型再生軟骨やTECなど、細胞が入った再生組織を商品化しようとしているものの、さらに積極的に細胞を含んだ再生医療製品の産業化に取り組んで欲しかった。個々の技術において、材料の新規性、技術の新規性という面から、すべての要素技術が世界最高水準の技術とは言えない。大きな三次元構造体を作るために必須である血管を作るあるいは血管と組み合わせる技術の開発が不十分であり、大きな三次元組織の再生への本質的な解決策は見出されていない。

〈肯定的意見〉

- 関節の骨軟骨再生に使用されたMSCの移植材料はこの事業全般のなかでもっともすぐれた成果である。事業化も近い。同種細胞に展開すべきである。DANCE タンパクによる皮膚の弾力化も興味をひいた。
- 当初の目標は達成されており評価できる。
- それぞれの研究グループの成果（市場性、知的財産、論文）は、世界的に最高水準からまずまずのものを含め、ある程度得られている。
- 「三次元複合臓器構造体を製造する」という設定目標は、臨床実用化できる範囲でおおむね達成できている。
- 臨床での実用化を第一に進められ、臨床実用へ向けて着実に進んでいる。ぜひ臨床治験へと進めて欲しい。
- 生体類似組織の構築という目標値のクリアおよび記述されている目標値は達成されている。
- TEC（Tissue Engineered Construct）細胞、スフェロイド複合体、弾性線維皮膚は、国際特許を出願して国際展開も視野に入れているので、ぜひ企業による世界での事業展開を進めて欲しい。
- 弾性線維層の形成の成果は、評価に値する。DANCE タンパクを主体とした特許を複数出願しており、実用化、事業化に向けて進めていると評価で

きる。

- 超音波検査装置は生体皮膚組織の形状を調べられる装置を実現させ、事業化、製品化へ進めている点は評価できる。
- 4年間という比較的短期間で、三次元構造体を移植できるレベルまで開発できたのは十分な成果と考える。
- 特許出願は計28件なされており、その戦略性からも適切に行われている。
- 成果のアウトカムである論文発表は確実になされており、研究開発成果としては問題ないと思われる。

〈問題点・改善すべき点〉

- 血管新生、テトラポット骨補填材料には新規性が感じられない。
- 細胞を含んだ再生医療製品の産業化を目指しているようには思えなかった。もっと積極的に細胞を含んだ再生医療製品の産業化に取り組んで欲しかった。
- ペルナック（アテロコラーゲンを組成とする人工真皮）との複合化が新規性といえるが、画期的とはいえない。
- 本事業の成果としては、再生医療の現場で実際に使われる技術がアウトプットされるかにあるが、現時点において、このままの技術で実用化されるかといえば、難しいと言わざるを得ない。また、個々の技術においても、材料の新規性、技術の新規性という面から、学問的に飛躍的にアップしたというものがあるわけではないことより、世界最高水準の技術にはなり得ない。その意味からすれば、いかに早く実用化という点が評価するポイントになるが、その点でも不満が残る。
- ただそれぞれのグループ成果を上手くシンクロナイズし、大型の三次元複合臓器構造の作製にまでには達していないと考える。今後それぞれの成果を適切に合体させ、より広範囲の骨軟骨欠損に対応し得る再生医療品の完成が望まれる。ある程度の欠損サイズであれば、従来の方法でも何とか対処可能であろう。
- DANCE タンパクそのものの発見は、このプロジェクトとは直接関係しない。
- 実用にはつながるだろうが、革新技術が乏しく、多くは他の競合技術と比較して優位性もさほどあるとは思えず、本成果で市場の拡大、或いは新たな市場の創造につながることも期待できない。
- テトラポットスキャホールドとコラーゲンスポンジの商品化だけではさびしい。
- 開発目標に「達成」と記載されているが、報告された内容には、6cm×6cm

×6cm の報告はあったが、10 cm×10 cm×10 cm（1L）のサイズの完成物の報告はなかった。チタンメッシュの長管骨がそうだったのかも知れないが、数値目標をあげた以上、その達成を明示して欲しかった。また、申請書の計画では、内部外部構造とも 100μm オーダーで再現するともあったが、生体内で作製するという手法で、それが再現できたのか。

- 大きな三次元構造体を作るために必須である、血管を作るあるいは血管と組み合わせる技術の開発が不十分であると考ええる。
- 三次元複合組織の再生医療における最も大きな課題は、内部細胞の維持であり、血管網誘導はきわめて重要なテーマであるはずであった。しかし、無細胞スキャフォールドの埋め込みに終始したので、血管が新生しようがしまいが問題にならなかった。これが解決策なのか。大きな三次元組織の再生への本質的な解決策は、依然、糸口も見出されていない。
- 実績のある材料、細胞なしに拘ったため、目標自体は殆どが実現可能な低い目標であったと言わざるをえない。
- 投入された予算に見合った成果かについて、中間審査での意見にもあったが、新規材料や新規技術の認可を取るための作業に進んでいけば波及性が期待できたのだが、従来品の流用で終始終わっているのでは、疑問が残る。
- 論文や学会発表（報告書：18年度 52 件、19年度 73 件、20年度 151 件、21年度 101 件、合計 377 件）に比べ、特許出願 27 件、そのうち国際特許への申請はわずか 3 件しかないが、異常に少なくないか。（パワーポイント資料では特許 18 件、発表 363 件）海外展開を視野に入れているようにはとても思えないが。

〈その他の意見〉

- ・ プロジェクトを達成するために 10 億円の予算が必ずしも必要であったか否か疑問。
- ・ プロジェクトの構成上不可能であったのかもしれないが、もう少し少額の幾つかのグラントプロジェクトにした方が望ましかったのではないか。
- ・ 当初の目標を低く設定すれば事後評価は高くなる。絶対評価を導入すべきではないか。絶対評価は、評価者のレベルも試されるので、真剣に評価するようになる。
- ・ NEDO も独自に、事業化判断スキーム（事業化判断#1：社内テーマ提案の実施、事業化判断#2：前臨床データ取得を開始、事業化判断#3：治験実施、事業化判断#4：製造承認申請実施）と順を追った事業化判断基準など持って、絶対評価を行うべき。
- ・ 特許なら一週間で 10 個程度苦もなく申請できる。審査も受けていない特

許申請を評価の基準にするのは余り意味がない。

- 事後評価は、目的にもよるがプロジェクトが終了した後5年後に行ってもいいのでは。そのころには、研究の評価も定まり、特許の審査もある程度終わり、育成した若手研究者の就職も決まる。評価しやすい。または、事後評価結果が後継プロジェクトの採否に影響が及ぶようにするためには、プロジェクトの最終年度の開始時に評価を行うべきである。今回の時期は事後評価には中途半端だと思う。
- 再生医療のビジネスモデルが立てられるよう、NEDOや経済界からの指導や働きかけが必要ではないか。
- 合計377件もの発表の多さは、逆に、どの成果を発表しているのだろうか。すべて今回の研究テーマの成果なのか。特許を侵害していないのか。企業が本気で実用化、事業化に取り組む研究では、こんなに発表が多いのはあり得ないのではないか。
- 成果に関する自己評価に関し、単に、達成、未達成という評価ではなく、達成度の尺度を入れて、5段階の評価をお勧めする。

4) 実用化の見通しについて

臨床の現場で必要とされていることが研究の出発にあるので、各々、実用化、産業化のタイムスケジュールが提示され、医療への出口は明確になっている。各パーツで医師主導治験、実用化を計画しており、上手く使用用途を限れば、**MSC** 軟骨材料や **DANCE** タンパクなど本プロジェクトで開発された多くのものが、臨床で使用されるようになるであろう。

しかしながら、本プロジェクトは要素技術の複合化が上手くいっていない。最終製品がモザイクになっており、実用化は難しい。特許の権利範囲、ビジネスモデル、規制緩和など困難な問題が多い。再生医療が医療の現場で使われるためには、従来の方法に比べ、安全である、安価である、もしくは今までは方法がなかった場合に限られるため、現時点では本事業の実用化には困難を伴うことも予想される。

〈肯定的意見〉

- **MSC** 軟骨材料や **DANCE** タンパクは、上手く使用用途を限れば今後何らかの方法で実用化されるであろう。ビジネスモデルの再構築が望まれる。
- 実用化に向けて、パテントを含め出口イメージは明確になっている。
- 今後は、大きさを大きくすること。十分な血流を確保する方法を開発することが目標となる。
- 臨床の現場で必要とされていることが研究の出発にあるので、本プロジェクトで開発された多くのものが臨床で使用されるようになるであろう。「臨床で使用される」が実用化であれば、十分目的を達成している。
- 臨床での実用を第一としてきており、各パーツで医師主導治験、実用化を計画しており、それは評価できる。ハードルも高くないので、医師主導治験までは十分期待ができる。
- 技術的な出口は臨床応用であり、明らかになっていると言える。
- サイズは小さいが、移植可能な三次元構造体が完成しており、確実に一つのマイルストーンに到達したといえる。
- 各々、実用化、産業化のタイムスケジュールが提示されており、医療への出口は明確になっている。また、開発企業との連携が取れていることより、その実用化への道は一部ではあるが示されている。
- また、可能かどうかは別として、三次元複合臓器構造体に関しては、多くの期待が集まっていることより、今後の研究により、多くの波及効果が期待される。

〈問題点・改善すべき点〉

- 本プロジェクトは要素技術の複合化が上手くいっていない。最終製品がモザイクになっており、実用化は難しい。特許の権利範囲、ビジネスモデル、規制緩和など困難な問題が多い。
- それぞれがばらばらであり、既存の技術から一歩大きく踏み出した新規性はなく、それ程大きな経済的波及効果は期待できないかも知れない。
- 実用化の意味を「それなりのレベルにある医師が当該治療を行おうとした時に、必要なものが手に入り、その治療がさほどの苦労もなく行えること」と考えると、そこまで研究・開発は進んでいない。また、そこへ至る戦略も示されていない。
- テトラポット形状の TPC(リン酸三カルシウム)やコラーゲンスポンジを販売するだけでは、それ程の産業が開けるとは思えない。
- 臨床での医師主導での応用を1つのマイルストーンとすると、次のマイルストーンが企業主体の製品化、事業化、治験、産業化となるが、参加企業の立場からの戦略プランが見え難い。長期的な展開、世界戦略までを見据えた展望を示して欲しかった。
- 今回の一番の成果であるはずの大型「三次元複合臓器構造体」は、実用化に果たして進むのか。産業化に至ってはもっと先が見えない。
- しかし、商業化する方法については、現在の法制度の下では極めて困難であり、検討が必要である。
- 残念ながら、本成果をもって、実用化、産業化への出口が出来上がったとは言えない。一般論であるが、再生医療が現場で使われるためには、従来の方法に比べ、安全である、安価である、もしくは今までは方法が無かった場合に限られるため、本事業が現時点で実用化への道を進んでいるとは言い辛い。
- また、本事業が現時点で新しい産業化の芽を創造した、人材養成の道を開拓したということもないことより、現時点での波及効果は少ない。

〈その他の意見〉

- ・ 数十人の患者に使われるのと一般的な医療として定着するのとは全く意味が異なる。実用化とは何を問うているのかわからない。
- ・ 技術的・経済的・社会的、すべての面で、世界戦略的に発展させようとの情熱、取り組み、意識が盛り上がっていない気がする。
- ・ 本来、このような事業の社会波及、社会貢献としては、社会への発信が挙

げられる。しかし、残念ながら、本研究のプレスリリースは中間（2年目）の6件に限定されており、成果に基づいて後半多くなるという状態になっていない。

2. 個別テーマに関する評価結果

2. 1 三次元複合臓器構造体の対象となる臓器と研究開発

①運動器

1) 成果に関する評価

臨床的なニーズを前面に出した関節などの大規模な骨再生は、海外の事例を見ても成功例のない、まことにチャレンジングなプロジェクトである。各要素技術の成果は素晴らしいものであり、一応全体としてほぼ三次元複合臓器構造体と呼べるものに仕上がっている。BMP-2(bone morphogenetic protein-2)、インスリン、T3(甲状腺ホルモン)の3つの組み合わせによる軟骨の再生促進や粘着性細胞外マトリクスと軟骨細胞の複合体も新規で臨床上も意義が高い。関節軟骨に関しては、目標の達成度、成果の意義は十分にクリアしている。

しかし、大きな三次元組織の構築に必須の血管再生研究にはさほど大きな展開が無かったのは残念である。実用化へ注力し過ぎたためか、中間評価以降の研究にさほど目を見張る研究成果が無く、骨再生研究は、そのレベルが単なる研究レベルから脱していない。非常に興味深かったテトラポット型スキャフォールドや、細胞移植なども新規性に乏しいものになってしまった。現状の材料と技術で出来得る範囲、細胞を含まない材料のみでの三次元複合臓器の研究を目指したため、複合化組織をテーマにした研究にもかかわらず、複合化に効果的な新技術の検討が少なくなり、結局、従来技術を寄せ集めての複合で終わってしまった。あまりにも大きな山に備品を整えずにアタックするようなもので、到達目標自体が高すぎたのかもしれない。「実現すれば素晴らしい」という希望的観測で研究費の支給をしてもよいものか。ただし要素技術の中には輝くものもあり、個別事業として継続して欲しい。

〈肯定的意見〉

- 関節や大規模な骨再生はまことにチャレンジングな仕事であり、海外の事例を見ても成功例はない。臨床的なニーズを前面に出したプロジェクトである。
- 各要素は素晴らしいものであり、一応全体としてほぼ三次元複合臓器構造体と呼べるものに仕上がっている。
- BMP-2、インスリン、T3の3つの組み合わせで軟骨の再生が大きく促進されるのは非常に意義のある発見である。
- 粘着性のある細胞外マトリクスと軟骨細胞の複合体も新規で臨床上も意義が高い。

- 関節軟骨構造体：軟骨細胞の脱分化、再分化を BMP+インスリン+Thyroid Hormone (T3) の効果を示した。
- TEC：欠損軟骨部への充填によりきれいな軟骨形成を実現した。
- チタンサポートにより強度を付加したチタンとテトラポッド形状人工骨のハイブリッド化による過重骨への対応、b-FGF(basic fibroblast growth factor) 添加コラーゲンによる体内での血管誘導の効果を動物実験で示した。
- 現状の材料と技術でできうることを動物実験でも実証するレベルまで行ったことは評価できる。
- 全体的に目標達成度は高い。
- 大きさはともかく、移植可能な三次元構造体を完成させたことは大いに評価できる。
- 関節軟骨の中程度の病変に関し、スキャフォールドなしの構造体の作製技術、スキャフォールドありの構造体の作製方法など、新規性が高く、非常に素晴らしい研究であり、その開発成果も納得できるレベルにある。その意味から、関節軟骨に関しては、目標の達成度、成果の意義は十分にクリアしていると思われる。

〈問題点・改善すべき点〉

- あまりにも大きな山に備品を整えずにアタックするようなもので、到達目標自体が高すぎたのかもしれない。「実現すれば素晴らしい」という希望的観測で研究費の支給をしてもよいものか。ただし要素技術の中には輝くものもあり、個別事業として継続して欲しい。
- そのサイズは従来の方法でも何とか構築しうるサイズであり、より一層大きなサイズのものが望まれる。
- 大きな三次元組織の構築に必須の血管再生研究にはさほど大きな展開がなかったのは残念である。この分野の焦眉の問題であり、世界中誰も解決できていないので仕方がないことではあるが、苦労した痕でも見せて欲しかった。
- 数値目標の 10 cm×10 cm×10 cm (1 L) のサイズ、内部外部構造とも 100 μ m オーダーで再現するという数値目標は達成できたのか。
- 現状の材料と技術でできうる範囲、細胞を含まない材料のみでの三次元複合臓器の研究を目指したため、複合化組織をテーマにした本研究にもかかわらず、複合化に効果的な新技術の検討が少なくなり、結局従来技術を寄せ集めての複合で終わってしまった。
- テーラーメイドと題して必要な形状に合わせて CAD-CAM 技術（光造形）でモールドを作製するのなら、初めから必要な形状に合わせて β TCP を一

体造形して作ればモールドフリーでできる。また、モールドに六角柱を組み込むというが、六角柱の組み合わせで作れる形状は限られているし、曲面も困難だし、隙間（死腔）も生じる。Z軸でも見るからに大きな隙間がある。足場素材の六角柱βTCPエレメントを貼り合わせる戦略についてはまだ検討の余地があると思われる。

- βTCPエレメント同士の接着についても、一体造形するなら接着技術は必要がない。一体造形の技術もこのプロジェクトで取り組んでいて、実際に一体造形でいい成果をあげていたように思う。
- 骨プラットホームの作製も結局モールド法であり、モールドによる三次元造形も、そのままでは新しい技術ではないので、成果と考えるならば、進歩性をもっと示す必要がある。
- TECについては、事業化を担う企業が必要。しかし、院内での用事作製ならば、どう企業が参入して事業化するかが問題。ビジネスモデルを作るべきである。
- 大体積が実現できていない。
- 関節軟骨と骨との複合構造体は完成しているが、少なくとも靭帯と関節包も加えた複合体を完成させなければ、関節を作ったとは言えない。
- 関節軟骨研究に比較し、骨再生研究は、そのレベルが単なる研究レベルから脱していない。非常に興味深かったテトラポット型スキャフォールドや、細胞移植なども途中で効果なしということで、単にチタンインプラントネット構造物と従来他の血管新生治療で用いられていたb-FGFとの組み合わせという新規性に乏しいものになってしまった。しかも、その強度など構造物の性質に関しては、開発された評価技術もなく、その成果に汎用性があるかどうかの評価もできない。

〈その他の意見〉

- ・ 実用化へ注力しすぎたためか、中間評価以降の研究にさほど目を見張る研究成果がないのは残念である。
- ・ 複合化組織をテーマにした本研究にもかかわらず、複合化技術の検討が少ない気がする。
- ・ 六角柱βTCPの足場同士の接着を検討するよりも、むしろ足場と生体、足場と軟骨細胞ペレットとの接着技術の検討が重要課題であると考えられる。その技術への言及がなかった。
- ・ 関節下骨の足場材と軟骨細胞との接着面の形状や表面処理の工夫についての説明がもっと欲しかった。
- ・ チタンメッシュハイブリッド人工骨：チタンと生体との複合組織であるが、

チタンと組織との間の複合化技術の検討も報告がなかった。チタンと骨の接着を進めたらいいのか抑制したらがいいのか。緩みが出ないのか。メッシュに骨がはまり込まないのか。最終的に外すとのことだが、外す場合、チタンと骨の接着を進めたらいいのか抑制したらがいいのか。など、複合化に関して重要と思われる再生医療技術が何ら示されなかった。それとも従来技術で十分なのか。

- 複合化にはチタンメッシュの形状や表面性状加工が重要と思われるが、それを含めて、チタンメッシュプレートのテーラーメイド加工が可能なのか。チタン加工は高価と聞くので、採算の合うビジネスになるのかが気にかかる。
- 傾斜孔径を持つ β TCP 多孔質骨プラットフォームは、この上に TEC または軟骨細胞ペレットを置いて培養することになるのだが、この傾斜勾配多孔質もオーダーメイド形成が可能なのか。どんな多孔質設計をすべきなのか。
- 再生骨構造体への栄養血管の誘導方法には疑問が残る。
- 現在、使わなくなった方法を事後評価で、あたかもその方法を使っているように説明することは避けるべきである。

2) 実用化の見通しに関する評価

MSC 軟骨材料、DANCE タンパクは実用化できる。実用化のためには MSC は同種細胞に期待したい。従来の再生医療技術で作製した再生軟骨のものより硬度が高い再生軟骨など、あまり大きい構造体でなければ、個別の方法の実用化は近いかもしれない。

しかし、軟骨再生に関しては、自家軟骨再生技術が臨床試験に入っている J-TEC のアテロコラーゲンとの比較が必要である。一方、骨再生技術に関しては、骨再生用のスキャフォールドは商品化されるのであろう。構造体中央部まで血流を確保できる方法を確立しなければこれ以上大きな構造体を実用化することは困難である。臨床的なニーズを発想の起点にしたのはよいが、医療としての費用対効果、特許戦略、市場規模、使用する細胞の種類などに関する戦略的なアドバイザーが必要である。また三次元複合臓器構造体となると、多くのプロセスがあり、どこで（誰が）どこからどこまでをどのようにしてビジネスとするのが課題で、臨床医、基礎研究者、それらを統括するビジネスマネージャーが必要である。これらのプロセスを引き受ける企業もしくはベンチャー企業が必要であり、どのように事業化するのかがまだ見えない。さらに医療承認のための法整備がなければ実用化は不可能に近い。

〈肯定的意見〉

- MSC 軟骨材料、DANCE タンパクは実用化できる。実用化のためには MSC は同種細胞に期待したい。
- 従来の再生医療技術で作製した再生軟骨のものより、今回の再生軟骨の方がより硬度が高いので、将来性はある。
- 骨再生用のスキャフォールドは商品化されるのであろう。
- スキャフォールドのみの埋め込みで対処できる分は、ほとんどハードルがなく、実用化は十分期待できる。
- あまり大きい構造体でなければ、技術的には実現性は大きいにある。
- 軟骨再生とくにスキャフォールドなし型に関しては、非常に実用化の見通しが高い。中程度までの軟骨損傷には、用いられる可能性が高い。

〈問題点・改善すべき点〉

- 臨床的なニーズを発想の起点にしたのはよいと思うが、ビジネスにつなげるのは、戦略的なアドバイザーが必要である。医療としての費用対効果、特許戦略、市場規模、使用する細胞の種類。など。臨床医、基礎研究者、それらを統括するビジネスマネージャーが必要である。

- 個別の方法の実用化は近いかもしれないが、産業化に至るまでは各省庁間の大きな壁があるかもしれない。
- 実用化の目標を「骨再生用のスキャフォールドは商品化」のように低く設定しすぎ。
- 医師主導で実用化はできても、ずば抜けた有効性がどれくらいあるか。「認可」に向かって進むのか。また適応患者数がどれくらいかなどの要素が入ると、事業化、産業化は微妙ではないか。
- 構造体中央部まで血流を確保できる方法を確立しなければこれ以上大きな構造体を実用化することは困難である。
- 軟骨再生に関しては、J-TECのアテロコラーゲンを用いた自家軟骨再生技術が臨床試験に入っていることより、実用化に関しては、その比較が必要であった気がする。
- 一方、骨再生技術に関しては、その実用化に関し見通しが明るいとはいえない。

〈その他の意見〉

- ・ 骨再生用のスキャフォールドと体表組織再生のコラーゲンスポンジと2つが実用化の成果であるのは、10億円のプロジェクトの実用化商品では少しさみしい。
- ・ 三次元複合臓器構造体となると、多くのプロセスを経なければならない。CT→モールド作製→多孔質スキャフォールド作製→b-FGF 添加コラーゲンを孔周囲へコーティング→細胞ペレットまたはスフェロイドを培養→体内埋め込みの多くの過程がある。どこで（誰が）、どこからどこまでをどのようにしてビジネスとするのかが課題。これらのプロセスをすべて病院側が一手に行うことを想定しては、普及はもちろん、ビジネス化は不可能。これらのプロセスを引き受ける企業もしくはベンチャー企業が必要であろう。どのように事業化するのがまだ見えない。
- ・ 医療承認のための法整備がなければ実用化は不可能に近い。
- ・ 一つのプロジェクトの中での軟骨再生法が、スキャフォールドありとなしがあり、その使用範囲の違いが明確でない。その意味から、どちらかの方法に焦点を絞ったプロジェクトの遂行が必要であろう。

3) 今後に対する提言

NEDO の最終目標が事業化であるなら、技術の成熟度、市場規模、代替医療の有無などを検討し、もう少しフォーカスを絞ったプロジェクト設定が必要である。近未来を考えるのであれば、三次元複合臓器構造体というより、各研究グループの成果を個別に実用化するのが良い。

骨、軟骨という対象組織分野では、日本からたちあがった材料メーカーのベンチャー企業のほとんどが撤退した。その原因は、「認可」に関わる企業の負担と時間が大き過ぎるところにある。薬の認可と同様、再生骨、軟骨は、その効果の従来法に対する優位性の比較が示されない限り、再生医療現場で使用される可能性は少ない。実用化、産業化としてのコストパフォーマンスを考え、従来法をいつも視野に入れた研究開発が必要であろう。ぜひ、再生医療認可に対する法整備を急ぐ必要がある。海外での臨床や研究施設への波及などもぜひ視野に入れて、しっかりしたビジネスプランを立てて事業化へ向かって欲しい。

〈今後に対する提言〉

- NEDO の最終目標が事業化であるなら、もう少しフォーカスを絞ったプロジェクト設定が必要だったのではないかと。技術の成熟度がどの程度か、市場規模、代替医療の有無、などが検討されるべきだった。
- 近未来を考えるのであれば、三次元複合臓器構造体というより各研究グループの成果を個別に実用化するのが良いと思われる。
- JST の PO のようにプロジェクトの全期間に渡ってかなり力を持って研究グループへ助言できる人が必要では。このプロジェクトだけのことではないが、中間評価が終わると少し集中力が切れてくる。それを締める人が必要です。
- 医師主導での実用化をしっかりと進めることをお願いしたい。そのデータは「認可」への重要なデータともなる。
- しっかりしたビジネスプランを立てて事業化へ向かって欲しい。その際には日本のわずかな狭い臨床だけでなく、世界の臨床や研究施設への波及などもぜひ視野に入れて、事業化を進めて欲しい。
- 大構造体の中央部まで血流を確保する方法を開発することが喫緊の課題である。
- 薬の認可でも同様であるが、骨、軟骨再生に関し、その効果の比較が従来法となされない限り、再生医療現場で使用される可能性は少ない。その優位性が示された後に、実用化、産業化としてのコストパフォーマンスを考えることになる。その意味から、従来法をいつも視野に入れた研究開発が

必要であろう。

〈その他の意見〉

- 論文も少ないが、マスコミを通じた情報発信が他のプロジェクトに比べて少ないように思う。
- 骨再生用のスキヤフォールドの市場の大きさは数億円程度ではないか。「再生医療」開発だから10億円の研究費がついたが、人工骨材料開発プロジェクトでは数千万円のプロジェクトであろう。プロジェクト立ち上げ時にもっと議論すべきであった。
- 何をもって実用化とするのかははっきりしなかった。
- 骨、軟骨という対象組織では、日本からも幾つもの材料メーカーが新産業創出に立ちあがってベンチャーを立てていたが、ほとんどが撤退した。それぞれ、今回の成果にも劣らない実用化レベルの技術を持っていたにもかかわらずである。その反省がなければ、今回の成果も同じ運命をたどることを危惧する。
- 再生医療ベンチャーが撤退する原因は、「認可」に関わる企業の負担と時間が大きすぎるところにある。ぜひ、ここへメスを入れて欲しい。
- 再生医療認可に対する法整備を急ぐ必要がある。
- すべての技術に共通の概念はあるが、方法論が異なる以上、より焦点を絞って今後の研究を遂行すべきであると考えている。

2. 2 三次元複合臓器構造体の対象となる臓器と研究開発

②体表臓器

1) 成果に関する評価

形成外科領域の長年の懸案を正面から捉えた壮大なトライアルである。皮下軟骨構造体を作製しようとするコンセプト自体がユニークであり、小規模な欠損に対するアプリケーションとしては、その成果および評価方法の開発に関しても十分評価に値する。DANCE タンパク含有基材による弾性線維化技術は三次元複合臓器構造体に重要な要素技術となる新しい成果である。DANCE タンパクを主体とした特許を複数出願しており、積極的に実用化、事業化に向けて進めている点も評価できる。また、新たな皮膚幹細胞を見つけられたのも評価できる。

しかしながら、三次元の汗腺組織や毛髪、皮刺脂腺組織が自在に作れたわけでもなく、培養細胞を使つての複合化ではあるものの、複合化自体は、従来技術を組み合わせての複合組織以上のものではない。シート状の層構造のみでは目標達成（事業化）にははるかに届かない。また、3つの方向で新たな人工皮膚の開発を進めているが、少し総花的になり過ぎている。DANCE タンパクに絞って一点突破して欲しかった。

〈肯定的意見〉

- これも形成外科領域の長年の懸案を正面からとらえたチャレンジである。
- 体表臓器作製に関して壮大なトライアルであり、いずれにおいても着実な成果を挙げている。
- 臨床医として現行の培養表皮の機能に不満を持ち、新たな人工皮膚（付属組織含）の開発に取り組み、それを実現しているのは評価できる。
- 新たな皮膚幹細胞を見つけられたのも評価できる。
- DANCE と最近の研究成果を積極的人工皮膚の再生に取り込んでいる。
- 実績のある材料に異種細胞を培養して、重ね合わせて複合化を実現した。
- DANCE タンパク含有基材による弾性線維化技術は新しい成果と評価できる。DANCE タンパクを主体とした特許を複数出願しており、積極的に実用化、事業化に向けて進めている点も評価できる。
- 皮膚由来幹細胞も有用な知見である。
- チームが力を合わせて、皮下軟骨の複合化にも成功した。
- 皮膚、皮下軟骨とも十分な成果が出ている。
- 評価方法もとても良い成果が出ている。
- 皮下軟骨構造体を作製しようとするコンセプト自体がユニークであり、小

規模な欠損に対するアプリケーションとしては、その成果および評価方法の開発に関しても十分評価に値する。さらに、弾性を持った皮膚の作製にチャレンジするなど、その研究レベルの高さ、およびその発展性も期待できる。

〈問題点・改善すべき点〉

- 目標達成（事業化）にははるかに届かない。DANCE タンパクに絞って一点突破して欲しい。
- 種々の試みがあり、少し総花的になり過ぎている。
- 3つの方向で新たな人工皮膚の開発を進めているが、どれが本命なのか、または、適用疾患ごとに合わせて開発されているのか見えなかった。
- 臨床上どの程度意味のある違いが出るのかの明確なコメントが無かったのは残念であった。
- 人工皮膚と軟骨の複合化が、取って付けたようにスライド一枚で示されたのは残念であった。
- 培養細胞を使っての複合化ではあるものの、複合化自体は、従来技術を組み合わせての複合組織以上のものではない。
- 厚さの限界の問題にどう対処するのか。
- 皮膚一体の有形の皮下軟骨にしても、Vacanti と Langer らのネズミの耳の従来技術との本質的な違いがわからない。埋め込んだ場所に骨の支持組織があったかなかったか、だけであるのなら、それがわかったのはプラスではあるものの、技術の進歩はほとんどないのではないか。三次元の汗腺組織や毛髪、皮刺脂腺組織が自在に作れたわけでもないので、三次元とは言え、シート状の層構造のみ。
- 皮膚については、もっと厚い、弾力性の高いものがあればもっと良い。
- DANCE をターゲットにしている点は評価されるが、実際の臨床においては、タンパク導入は不可能であり、論文作成の域を脱していない。その意味から、DANCE に関する研究のレベルの高さは評価される一方、再生医療からは離れていると言わざるを得ない。

〈その他の意見〉

- ・ 再生外耳の研究についてのプロジェクトリーダーの発言、すなわち、「皮膚と軟骨の相互作用で再生外耳軟骨の運命が決まる。」この方向の研究をもっと積極的に進めて欲しかった。
- ・ DANCE タンパク自体は他者の技術かもしれないが、それを導入したのは評価できる。

- 弾性線維の走行制御技術も進めて欲しい。三次元複合臓器構造体に重要な要素技術となると思われる。
- 皮下軟骨構造体の作製に関し、PLLA (Poly L-lactic acid) を用いる方法は他の研究者がすでにおこなっていることであり、その新規性が高いわけではない。また、アテロコラーゲン内の軟骨細胞培養も J-TEC が行っており、その組み合わせだけでは、特許性もない。

2) 実用化の見通しに関する評価

皮膚構造体に関しては、他の方法では医師指導治験が開始されている。本研究は、その延長線上の研究であり、その実用化の見通しは高いといえる。人工真皮は実用化されており、自己細胞を採種したものは次世代を見据えており、実用化に極めて近いと考えうる。また DANCE タンパクによる弾性線維を含めた特許も複数申請してあり、実用化への積極的な取り組みがみられる。

しかし、毛細血管 (VEGF)、骨補填剤 (テトラポット) などは既存技術の改良というべきもので新規性を感じない。弾性線維再生の足場に関して、DANCE タンパクや添加剤は臨床応用可能な物質であるのか否かが現時点では不明であり、実用化までの道のが判りにくい。また、皮膚の細胞のソースが限られ、その増幅方法も限界があることより、非常に小範囲の皮膚再生であると言わざるを得ない。DANCE タンパクの薬としての認可と材料としての認可と上手く進めて欲しい。

〈肯定的意見〉

- 軟骨材料にしぼって同種細胞移植を前提にするならば事業化は可能かもしれない。
- 人工真皮は実用化されており、自己細胞を採種したものは次世代を見据えており、実用化に極めて近いと考えうる。
- 臨床で使われると思う。
- 複合によるハードルもないので、実用をぜひ進めて欲しい。
- DANCE タンパクによる弾性線維を含めた特許も複数申請してあり、実用化への積極的な取り組みがみられる。
- 技術的には十分実用化できる見通しが立っている。
- 皮膚構造体に関しては、すでに他の方法ではあるが、医師指導治験が開始されており、その延長線上の研究であると考えれば、その実用化の見通しは高いといえる。

〈問題点・改善すべき点〉

- 毛細血管 (VEGF)、骨補填剤 (テトラポット) などは既存技術の改良というべきもので新規性を感じない。
- 弾性線維再生の足場に関して、DANCE タンパクの安全性を早期に確認し、実用化までの道のをより明確にして欲しい。
- 関係会社の事業化計画を聞いたかった。
- 皮膚由来幹細胞の可能性は期待できるが、臨床応用は医師主導で可能であ

ろうが、事業化、産業化にはどう取り組むのか。良いビジネスモデルを作らなければ商業的になりたない。

- 皮膚の細胞のソースが限られ、その増幅方法も限界があることより、非常に小範囲の皮膚再生であると言わざるを得ない。さらに、医師指導治験が行われている方法は、本事業とは全く異なる方法であることより、実用化という面ではまだまだ大きな難関がある。
- 皮下軟骨に関しては、従来法の枠を脱していないこともあり、特許侵害の恐れもあることより、その実用化が可能であるかどうかという恐れも感じている。

〈その他の意見〉

- ・ 臨床で使ったときのコスト・ベネフィットについての議論が欲しかった。
- ・ DANCE タンパクの薬としての認可と材料としての認可と上手く進めて欲しい。
- ・ DANCE タンパクの徐放化技術を DDS として利用すると美容用に売れるのではないか。
- ・ 商業的に成り立ち、国際競争に勝つためにも法整備が必要である。
- ・ 皮膚構造体と皮下軟骨構造体を一体型で考えることが、本事業としては理想であり、皮膚を再生したのち、軟骨構造体を埋入する方法にはギャップを感じる。

3) 今後に対する提言

層状の構造、すなわち Z 軸の制御が可能となった点は大きな成果である。今後、XY 軸の十分な制御を可能とする取り組みが期待される。自己細胞を用いた再生医療の法整備をし、良いビジネスモデルを作り、美容整形などを含め海外への再生医療ビジネス展開を期待する。今後、各プロジェクトを一つずつ実用化、産業化に結びつけていくことが望まれる。

〈今後に対する提言〉

- ・ 各プロジェクトを一つずつ実用化、産業化に結びつけていくことが望まれる。
- ・ 企業の研究者から事業化判断スキーム（事業化判断#1：社内テーマ提案の実施、事業化判断#2：前臨床データ取得を開始、事業化判断#3：治験実施、事業化判断#4：製造承認申請実施）を聞いたかった。
- ・ 三次元組織と言いながら、まだ層状の構造、すなわち Z 軸のみの制御で、XY 軸の制御はできていない。毛髪、汗腺、毛細血管等を含む三次元体表組織には、本当の三次元の技術が必要と思われる。
- ・ 厚みの壁もブレイクする技術が必要。毛細血管が鍵。
- ・ 海外への再生医療ビジネス展開を期待する。
- ・ 中国韓国の富裕層が日本へ来て美容整形を受けるような医療ツーリズムビジネスがある。それらを考慮に入れた取り組みも必要か。いずれにせよ大々的な世界展開を考えて取り組んで欲しい。
- ・ 自己細胞を用いた再生医療の法整備をし、良いビジネスモデルを作ること。
- ・ 申請者らは、これまでもすぐれた皮膚再生方法を考案してきたことより、その延長上で、より高度な機能を持った皮膚を考案すべきである。軟骨に関しては、その特許申請がなされていないことから考えても、従来法との差異があるのか否かを明らかにしたうえで、研究を遂行するかを再考していただきたい。

〈その他の意見〉

- ・ 種々の外部資金で行っている研究に関しては、その発表も含めて明確に区別して記述すべきである。

2. 3 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) 成果に関する評価

概念的には素晴らしいコンセプトで行われており、全体的に目標達成度は高い。しかし、再生医療目的のための要素技術という点で考えると、問題が無いわけではない。

① 新規材料の開発

骨形成因子(BMP)を用いた培養技術、DANCE タンパク含有基材による弾性線維化技術も優位性がある。TEC (Tissue Engineered Construct) は有効性が期待できる細胞と評価できるので、海外特許も申請しており、産業化を進める意味で、企業による世界展開を進めて欲しい。

② 再生エレメントの設計、製造、製造装置技術の確立

関節軟骨構造体（スキヤフォールド有り）では、軟骨細胞再分化誘導因子の組合せも臨床応用において意義深い成果である。しかし、骨・軟骨また各エレメント間の生物学的癒合は十分期待できるのか否か。また、関節軟骨構造体（スキヤフォールド無し）も臨床応用も間近であるが、タイムゼロでは荷重に耐え得るだけの強度を有していない。

③ 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

骨構造体は、多孔連通性のため臨床に使用しやすい。皮膚構造体、皮下軟骨構造体も一定の成果が得られている。しかし、十分な体積を持つ構造物の複合化技術とは言えない。複合化技術といっても、人の手作業で足場材に細胞を交えたものを重ねる技術に留まっている。

④ 血管網誘導技術、血流を担保するためのシステムやデバイスの開発

b-FGF の投与のみで、新規性に欠ける。さらに、この程度の血管新生で、広範囲の再生領域をカバーできるだけの血流を担保できない。中間評価で、小口径血管が外れたのは残念だった。

⑤ 非侵襲・低侵襲的評価法の確立

三次元超音波顕微鏡の開発は、国際的にも競争力を有するレベルの成果である。再生皮膚の評価のみではなく、他にも応用があり評価できる。細胞分布の評価までできるレベルまで進めて、世界の標準装置となることを期待する。一方、積極的にその有用性を探索や、ポータブル機器開発も望まれる。

〈肯定的意見〉

- 全体的に目標達成度は高い。

①新規材料の開発

- DANCE タンパク、MSC 軟骨材料に尽きる。
- テトラポッド人工骨の発想はユニークで利点も多い。
- BMP+インスリン+T3 を用いた培養技術も評価できる成果である。
- TEC：有効性が期待できる細胞と評価できるので、海外特許も申請しており、ぜひ産業化を進める意味で、企業による世界展開を進めて欲しい。
- DANCE タンパク含有基材による弾性線維化技術も優位性がある。
- テトラポッドが優れている。
- 新規材料の開発については、多孔質ポリマーの作製、およびその使用法は評価される。(より詳細な説明が必要である)。

②再生エレメントの設計、製造、製造装置技術の確立

- 関節軟骨構造体（スキャフォールド有り）：コンセプトは極めて有意義で軟骨細胞再分化誘導因子の組合せも臨床応用において意義深い成果である。
- 関節軟骨構造体（スキャフォールド無し）：大変ユニークなアイデアに基づく成果で、国際競争力もあり、臨床応用も間近であると思われる。
- 関節軟骨構造体（スキャフォールド有り、無しとも）が荷重に耐える構造体を完成させており優れている。

③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

- TEC の技術が優れている。
- 骨構造体：人工骨の特性として形状の均一性と高い弾性率を有し、多孔連通性のため臨床に使用しやすい。また、チタンプラントとの組み合わせも興味深い成果である。
- 皮膚構造体：従来的人工皮膚とは全く異なるコンセプトであり、生体皮膚に近い人工皮膚であり、有意義な成果である。
- 皮下軟骨構造体：特殊な細胞増殖法で、増殖させた軟骨細胞と自在な形状を有するスキャフォールドの組み合わせで、一定の成果は得られている。
- チタンメッシュ：強度を補強したハイブリッド人工骨と言える。

④血管網誘導技術、血流を担保するためのシステムやデバイスの開発

- 栄養血管網誘導の為に b-FGF の使用はある程度効果的と考える。

⑤非侵襲・低侵襲的評価法の確立

- 現在使用している評価方法を上手く組み合わせている。
- 三次元超音波顕微鏡は国際的にも競争力を有するレベルの成果であると考えられる。
- 超音波顕微鏡の開発は、再生皮膚の評価のみではなく他にも応用があり、評価できる。

- 様々な方法で組織の品質を評価しようとしている点は評価できる。東大、京大、病院という設備に恵まれた立場を大いに活用している。ただ、ほとんどは既存の技術で既存の生体情報を見ているだけでしかないが。
- 超音波計測は、自分たちで企業と組んで装置開発をしているので、評価できる。また、超音波は無侵襲計測なので、細胞分布の評価までできるレベルまで進めて、世界の標準装置となることを期待する。
- 三次元超音波顕微鏡の技術開発が優れている。
- 非侵襲・低侵襲的評価法の確立については、三次元超音波顕微鏡を試作し、ハンディータイプの機械による低侵襲的評価法を確立したことは高く評価される。

〈問題点・改善すべき点〉

①新規材料の開発

- テトラポッド人工骨：研究用途でもいいから製品化を進めているのか。また、海外展開も是非進めて欲しい。

②再生エレメントの設計、製造、製造装置技術の確立

- 関節軟骨構造体（スキャフォールド有り）：骨・軟骨また各エレメント間の生物学的癒合は十分期待できるのか否か。
- 関節軟骨構造体（スキャフォールド無し）：軟骨硬度の改良はあるものの、タイムゼロでは荷重に耐え得るだけの強度を有していない。
- 運動器の項で述べたが、一体成型する技術を実際を使って関節下骨の足場を造形したことを成果としながら、その一方でこのアプローチを進めた意味が理解できない。このサイズの六角柱だと、表面はがたがたで、曲線の描出は不可能。Z軸はどう高さを整えるのか。結局、死腔が増える。

③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

- 骨構造体：大きな骨欠損に対する移植において、新生血管誘導法がこの方法で十分か否か。
- 皮膚構造体：コンセプトは極めて価値の高いものであるが、果たして毛包等の皮膚付属器まで再生可能であるのか。弾性もどれ程正常に近づけられ得るのか。
- 皮下軟骨構造体：皮下に移植された皮下軟骨構造体が長時間の経過のうちに骨にまで分化しないか否か不明。
- チタンメッシュについては、前述運動器の項で述べたとおり、形状や表面加工などを含めて、テーラーメイド加工が可能なのか。高価なチタン加工でのテーラーメイドビジネスが期待できるのかが心配。
- 大体積が実現できていない。

- 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に関しては、十分な体積を持つ構造物の複合化技術とは言えない。

④血管網誘導技術、血流を担保するためのシステムやデバイスの開発

- 中間評価で、小口径血管が外れたのは残念だった。組織内の血管網の再構築と血管吻合による移植が組織再生の基本技術なので。
- 血管誘導技術：b-FGFには血管誘導作用があることは周知の事実で、血管誘導は当たり前としか言えない。また、b-FGFは線維芽細胞に対して最も働く因子で、実際、提示された組織標本の写真でも線維芽細胞が盛んに増殖していた。結局、血管は入ったとしても、骨よりも線維性の組織になってしまうのではないか。一般に骨の再生の場合、癒痕組織が骨欠損部に入ると骨の再生が妨げられるので、逆に線維芽細胞が入らないように隔離して骨再生スペースを確保する方法がとられている。
- 血流担保するシステムやデバイスと記載があったがそれは何のことか。結果報告がなかったが。
- 六角柱エレメントを合わせるという戦略が、もしその間隙を血管新生させたいからというのであれば、貫通型空隙を持つ多孔質スキャフォールドではダメなのか。そのようなスキャフォールドを作る技術はいろいろあると思われるが。
- 大きな三次元構造体の中央部まで血流を確保する方法がまだ実現できていない。
- 血管網誘導技術、血流担保するシステムやデバイスの開発に関しては、従来、臨床応用や他の組織再生で用いられている b-FGF の投与のみで、新規性に欠ける。さらに、この程度の血管新生で、広範囲の再生領域をカバーできるだけの血流を担保できるとは思えない。

⑤非侵襲・低侵襲的評価法の確立

- 評価方法の開発：現在使用可能なものの組み合わせであり、強い新規性は認められない。
- 評価方法の開発：据え置き型ではなく、ポータブル型の使用が望まれる。
- 超音波顕微鏡がもっともその性能を発揮するのは皮膚でしょうか。もっと積極的にその有用性を探索して欲しかった。

〈その他の意見〉

- ・ 概念的には、素晴らしいコンセプトで行われており、その要素技術に関しても高い評価はなされるべきである。しかし、再生目的のための要素技術という点で考えると、問題がないわけではない。

- 再生皮膚の評価に超音波顕微鏡がどうしても必要だとは思えない。他の事情で皮膚再生のプロジェクトに融合させられた印象を持った。
- マイクロ CT、赤外分光、……………超音波、MRI,MRS,MRE、粘弾性試験、どれも重要な情報が得られることはわかるが、これだけ多種の、しかも、特殊な装置での検査はどこでもできるものではない。一般的装置での許容基準を作るための特殊な装置であって欲しい。
- ATR によるエバネッセント計測法が報告されているが、プローブ表面からほんのわずかなナノの領域しか計測できないが、これで何を見るのか。センチメートルの厚みのある三次元組織の評価法としていかに使うのか。ATR によるエバネッセント計測法が成果報告されているが、プローブ表面からほんのわずかなナノの領域の計測手法なので、cm の厚みのある三次元組織の評価法としていかに使うのか、これから具体的な実施例を示して欲しい。

2) 実用化の見通しに関する評価

テトラポッド人工骨、TEC、チタンメッシュによるハイブリッド人工骨などの骨構造体が各々の中で実用化される日は最も早く、関節軟骨構造体（スキャフォールド無し）、関節軟骨構造体（スキャフォールド有り）、皮下軟骨構造体、皮膚構造体では **BMP+インスリン+T3** を用いた培養液や **DANCE** タンパク含有基材などが実用化が期待できる。また評価方法の開発では、皮膚直下の血流、皮脂腺の定量評価法が開発され実用化は十分なされたと考えられるが、ポータブルタイプが使用可能となれば価値は大きくそれなりの需要は有ると考える。

しかし、チタンメッシュハイブリッド人工骨では採算性の問題で事業化には困難が予想される。関節軟骨構造体や皮下軟骨構造体はその市場は大きくないかもしれないし、皮膚構造体では **DANCE** タンパクありのものは、実用化までに毒性試験等が、必要ではないか。

〈肯定的意見〉

- 三次元複合組織の実用化ははなはだ困難である。
- 技術的にはすべての技術について実用化の見通しが立っていると言って良い。
- テトラポッド人工骨、**BMP+インスリン+T3** を用いた培養液、TEC、チタンメッシュによるハイブリッド人工骨、**DANCE** タンパク含有基材ともに、実用化が期待できる。ぜひ日本企業による産業化や世界展開を進めて欲しい。
- 関節軟骨構造体（スキャフォールド有り）：実用化までの道のりは近い。
- 関節軟骨構造体（スキャフォールド無し）：実用化は極めて近い。
- 骨構造体：各々の中で実用化される日は最も早いと考える。
- 皮膚構造体：**DANCE** タンパクを有しないものに関しては、実用化までの道のりは近い。
- 皮下軟骨構造体：実用化まではそれ程時間はかからないであろう。
- 評価方法の開発：ポータブルタイプが使用可能となれば価値は大きい。
- 評価方法の開発：既に実用化されているものもある。
- 超音波顕微鏡：問題なく実用化されるであろう。
- 皮膚直下の血流、皮脂腺の定量評価法が開発されたことは、その実用化は十分なされたと考えられる。

〈問題点・改善すべき点〉

- 要素技術にいくつかに対象を絞って実用化を目指すべき。

- 要素技術の中には、その要素技術が、実用化に近いということはなく、すでに実用化されているもの、もしくは実用化されているものの組み合わせであり、より新規性の高いものでなければ、各要素が実用化される可能性は低い。
- 関節軟骨構造体（スキャフォールド有り）：産業化までには時間もかかるし、思いのほか、その市場は大きくないかもしれない。
- 関節軟骨構造体（スキャフォールド無し）：市場性に関してそれ程大きくない。
- 骨構造体：市場性は軟骨に比し大きいですが、産業化の際、どの程度までのパテントをカバーしているのか不明。
- 皮膚構造体：DANCE タンパク有りのものは、実用化までに毒性試験等、種々必要ではないか。
- 皮下軟骨構造体：産業化し得ても日本だけでは市場性は低い。
- チタンメッシュハイブリッド人工骨：実用化はできるだろうが採算が合うのか。事業化には困難が予想される。
- 評価方法の開発：ポータブルタイプが使用可能となれば、それなりの需要は有ると考える。
- 超音波顕微鏡の事業化計画が述べられなかったのでは。当然考えておられると思うが、老婆心より。

〈その他の意見〉

- ・ 超音波断層装置や超音波顕微鏡自体はすでに古くから存在している。微細評価ができる超音波検査装置へ発展させ、海外製の3D超音波装置をぜひ性能で凌駕して欲しい。もしくは、日本の超音波装置メーカーの復活のアイテムとして貢献を期待したい。

3) 今後に対する提言

関節軟骨構造体(スキャフォールド有り)では、より大きな欠損に対する構造体の作製に向けた方向性を、関節軟骨構造体(スキャフォールド無し)では国際的レベルでの治験が産業化には近道であろう。皮膚構造体では完成したものから、次々と実用化していき、最終的にはそれぞれの手術の適応を考えるのが良い。皮下軟骨構造体では市場性から国際的レベルでの展開が必要である。

各シーズにおいて、しっかりしたビジネスプランを立てること、特に世界展開を視野に入れたビジネスモデルを立てて実用化、事業化を進めることが必要である。企業の事業を世界展開することをサポートする体制が必要である。また、プロジェクトのテーマの設定や実施機関の選定に際しては、選考委員の刷新や海外の有識者の採用などを行い、より慎重であることが必要である。

〈今後に対する提言〉

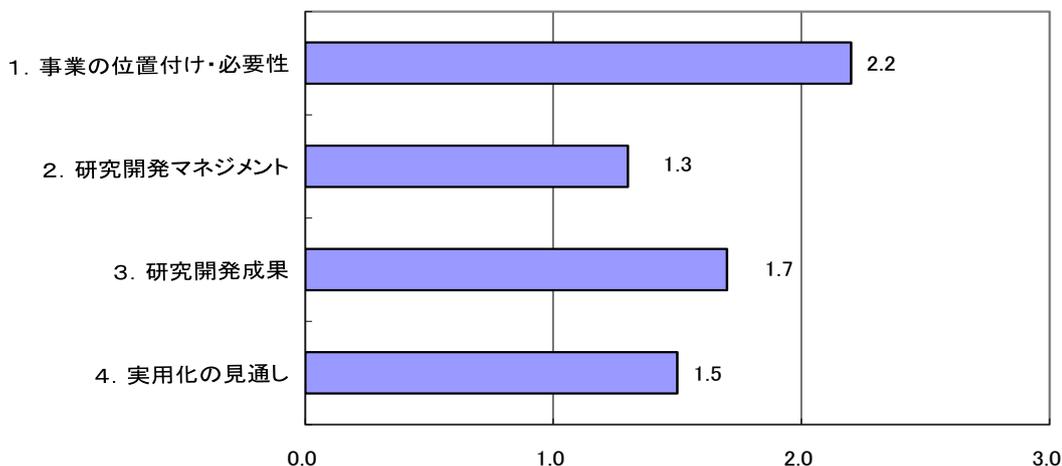
- ・ 今回の最終評価をして、プロジェクトのテーマ設定、選考により慎重になるべきと感じた。具体的には、選考委員の刷新、海外の有識者の採用などである。
- ・ 各シーズにおいて、しっかりしたビジネスプランを立てること、特に世界展開を視野に入れたビジネスモデルを立てて実用化、事業化を進めることが必要。
- ・ 企業の事業を世界展開することをサポートする体制が必要ではないか。
- ・ 関節軟骨構造体（スキャフォールド有り）：より大きな欠損に対する構造体の作製に向けた方向性。
- ・ 関節軟骨構造体（スキャフォールド無し）：国際的レベルでの治験が産業化には近道であろう。
- ・ 骨構造体：一刻も早い産業化が望まれる。
- ・ 皮膚構造体：完成したものから、次々実用化していき、最終的にはそれぞれの手術の適応を考えるのが良い。
- ・ 皮下軟骨構造体：市場性から国際的レベルでの展開が必要。
- ・ 褥瘡の治療ひとつを取り上げても、b-FGFは肉芽組織の再生には効果があるが、血管再生という面では効果が弱く、広範囲の三次元組織への血流の担保という意味では不十分で、その代替法の開発が必要であろう。
- ・ 評価方法の開発：より一層の進展と一刻も早い産業化が望まれる。
- ・ (このPJにおいて超音波顕微鏡の研究開発)は何か取って付けたような印象を受ける。何故この様になったのか反省が必要。

〈その他の意見〉

- ・ 組織複合体を作製する場合、すべての要素が新規である必要はなく、ある部分は既存の方法であっても全く問題がない。しかし、その場合には、それら既存の方法の発明者なり、発明した大学・企業を紹介し、本事業で得られたものと区別する必要がある。
- ・ 今後の研究においても、大いに他の優れた方法を導入しつつ、オリジナリティーの高い汎用性のある再生医療法の確立を行うべきである。

3. 評点結果

3. 1 プロジェクト全体



評価項目	平均値	素点 (注)					
		A	B	A	A	C	C
1. 事業の位置付け・必要性について	2.2	A	B	A	A	C	C
2. 研究開発マネジメントについて	1.3	B	A	C	C	C	D
3. 研究開発成果について	1.7	A	B	B	C	C	C
4. 実用化の見通しについて	1.5	C	B	C	B	B	C

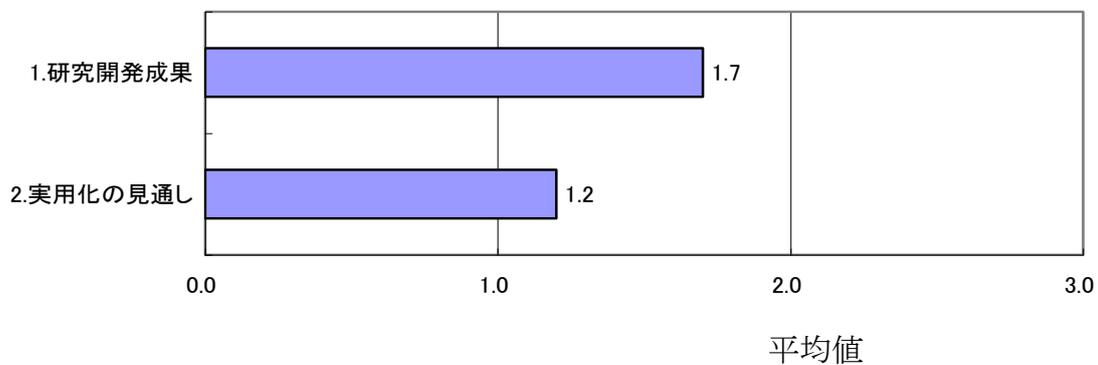
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

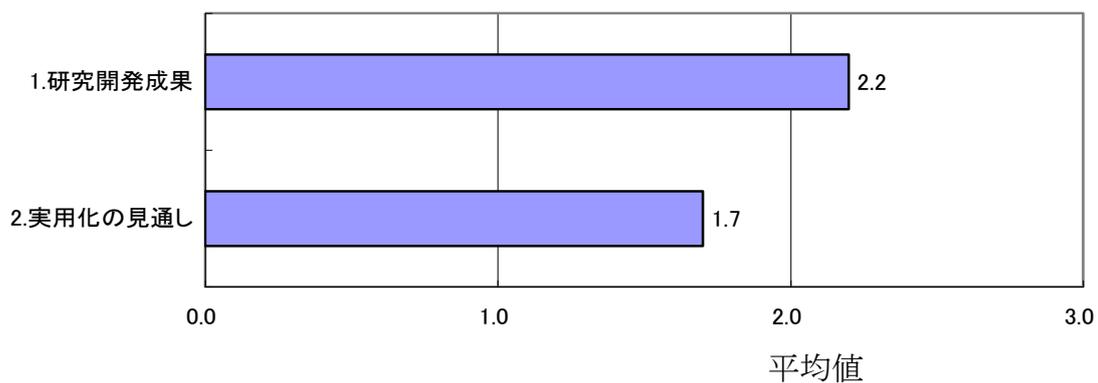
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

3. 2 個別テーマ

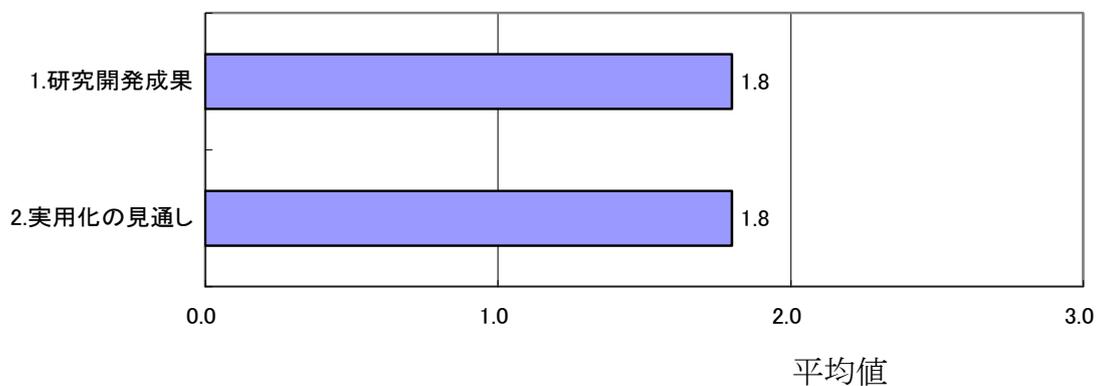
3. 2. 1 三次元複合臓器構造体の対象となる臓器と研究開発 ①運動器



3. 2. 2 三次元複合臓器構造体の対象となる臓器と研究開発 ②体表臓器



3. 2. 3 三次元複合臓器構造体を実現するための要素技術開発



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点 (注)					
三次元複合臓器構造体の対象となる臓器と研究開発		①運動器					
1. 研究開発成果について	1.7	B	A	B	C	C	C
2. 実用化の見通しについて	1.2	A	C	C	C	C	D
三次元複合臓器構造体の対象となる臓器と研究開発		②体表臓器					
1. 研究開発成果について	2.2	A	A	B	B	B	C
2. 実用化の見通しについて	1.7	B	C	B	B	B	C
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. 研究開発成果について	1.8	A	B	B	B	C	C
2. 実用化の見通しについて	1.8	B	B	B	B	B	C

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について

- ・ 非常によい →A
- ・ よい →B
- ・ 概ね適切 →C
- ・ 適切とはいえない →D

2. 実用化の見通しについて

- ・ 明確 →A
- ・ 妥当 →B
- ・ 概ね妥当であるが、課題あり →C
- ・ 見通しが不明 →D

第2章 評価対象プロジェクト

1. 事業原簿

次ページより、当該事業の事業原簿を示す。

「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」

事業原簿【公開】

担当部	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー・医療技術部
-----	--

目次

概 要	i
プロジェクト用語集	iv
I. 事業の位置付け・必要性について	I-1
1. NEDO の関与の必要性・制度への適合性	I-1
1.1 NEDO が関与することの意義	I-1
1.2 実施の効果（費用対効果）	I-1
2. 事業の背景・目的・位置づけ	I-2
II. 研究開発マネジメントについて	II-1
1. 事業の目標	II-1
2. 事業の計画内容	II-5
2.1 研究開発の内容	II-5
2.2 研究開発の実施体制	II-31
2.3 研究開発の運営管理	II-34
2.4 研究開発の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性	II-35
3. 情勢変化への対応	II-36
4. 中間評価結果への対応	II-37
5. 評価に関する事項	II-40
III. 研究開発成果について	III-1
1. 事業全体の成果	III-1
2. 研究開発項目毎の成果	III-2
3. 研究発表・講演、文献、特許等の状況	III-15
IV. 実用化の見通しについて	IV-1
1. 実用化の見通し	IV-1
2. 波及効果について	IV-3
（参考資料）	
イノベーションプログラム基本計画	V-3
「プロジェクト」基本計画	V-15
技術戦略マップ2009	V-23
事前評価関連資料（事前評価書、パブリックコメント募集の結果）	V-24
研究発表・講演、文献、特許等のリスト	V-30

概要

最終更新日 2010年12月

プログラム名	健康安心イノベーションプログラム																																																											
プロジェクト名	三次元複合臓器構造体研究開発	プロジェクト番号	P06043																																																									
担当推進部/ 担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 主査 磯ヶ谷 昌文 バイオテクノロジー・医療技術部 主査 谷口 勝彦																																																											
0. 事業の概要	本研究開発では、最新の材料・生物科学と三次元造型技術、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」）を実現し、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し、同時に、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実現する。																																																											
I. 事業の位置付け・必要性について	1990年代よりティッシュ・エンジニアリング技術の開発がスタートし、関節軟骨欠損、角膜上皮、皮膚表皮などに一定の成果を得ている。一方で、超少子高齢化社会を迎え治療を必要とする疾患に対して、適応できる範囲に限られるのが現状である。循環器系疾患やがん・悪性腫瘍術後の機能再建等への対応は、医療的にも社会的にも重要なテーマであり、従来は、移植外科、人工臓器による置換などが行われてきたが、更なる機能再建が多くの患者より求められている。																																																											
II. 研究開発マネジメントについて																																																												
事業の目標	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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） <p>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、再生組織への血管誘導化速度および自己組織化速度を向上させるとともに、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。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・評価技術を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 運動器：大関節を含む荷重骨（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） 																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>H18fy</th> <th>H19fy</th> <th>H20fy</th> <th>H21fy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) 三次元複合臓器構造体研究開発</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>①運動器</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> </tr> <tr> <td>②体表臓器</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> </tr> <tr> <td>③血管</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> </tr> <tr> <td>2) 三次元複合臓器構造体を実現するための要素技術</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>①新規素材開発</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> </tr> <tr> <td>②再生エレメント技術</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> </tr> <tr> <td>③複合化技術</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> </tr> <tr> <td>④評価技術</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> </tr> <tr> <td>⑤血管網構築</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> <td>→</td> </tr> </tbody> </table>							H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	1) 三次元複合臓器構造体研究開発					①運動器	→	→	→	→	②体表臓器	→	→	→	→	③血管	→	→	→	→	2) 三次元複合臓器構造体を実現するための要素技術					①新規素材開発	→	→	→	→	②再生エレメント技術	→	→	→	→	③複合化技術	→	→	→	→	④評価技術	→	→	→	→	⑤血管網構築	→	→	→
	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy																																																								
1) 三次元複合臓器構造体研究開発																																																												
①運動器	→	→	→	→																																																								
②体表臓器	→	→	→	→																																																								
③血管	→	→	→	→																																																								
2) 三次元複合臓器構造体を実現するための要素技術																																																												
①新規素材開発	→	→	→	→																																																								
②再生エレメント技術	→	→	→	→																																																								
③複合化技術	→	→	→	→																																																								
④評価技術	→	→	→	→																																																								
⑤血管網構築	→	→	→	→																																																								
事業の計画内容																																																												

開発予算 (会計・勘定別に 事業費の実績 額を記載) (単位：百万円)	会計・勘定		H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	総額
	一般会計		218	319	267	280	1084
	特別会計		0	0	0	0	0
	総予算額		218	319	267	280	1084
開発体制	経産省担当原課		産業技術開発局 研究開発課 商務情報制作局 サービス産業課 医療・福祉機器 産業室				
	プロジェクトリーダー サブプロジェクト リーダー		東京大学医学部付属病院 ティッシュ・エンジニア リング 部長 高戸 毅 東京大学医学部付属病院 ティッシュ・エンジニア リング 小山 博之 准教授				
	委託先		東京大学、大阪大学、 東北大学大学院医工学研究 科				
情勢変化への 対応	平成 20 年度からは小口径人工血管開発プロジェクトは中止とし、要素技術開発 として「再生組織への栄養血管網誘導技術の開発」に注力するよう研究計画を変 更した。						
中間評価結果 への対応	研究開発の更なる有機的連携の推進やマネジメント機能の高度化を達成するた め、新たにサブプロジェクトリーダーとして小山 博之准教授を指名した。 「小口径人工血管開発は本プロジェクトにはそぐわず、再生組織への栄養血管誘 導を主眼に置くべき。」という評価を得た。そのため、平成 20 年度からは小口径 人工血管開発プロジェクトは中止とし、要素技術開発として「再生組織への栄養 血管網誘導技術の開発」に注力するよう研究計画を変更した。						
評価に関する 事項	事前評価	平成 18 年 5 月					
	中間評価	平成 20 年 1 月 (自主中間評価)					
	事後評価	平成 22 年 12 月					
III. 研究開発成果 について	<p>大きな体積と複雑な構造を有し、生体類似組織を構築することを目的として、運動器、体表臓器の三次元複合臓器構造体を開発した。</p> <p>骨では、間葉系骨髄細胞をテトラポッド型人工骨上で培養して骨構造体を作製した。大容量の荷重部骨構造体を可能にするため、メッシュ状の表面をもつチタン外殻を作製した。チタン外殻にテトラポッド型人工骨を充填し、イヌ尺骨に欠損部を作製して埋植し、有効性と安全性を確認した。大腿骨に関しても検討を行った。</p> <p>関節においては、軟骨細胞由来の軟骨エレメント、骨、血管誘導素材を配した骨エレメントを複合・連結させることにより、顎関節および膝関節に相当する関節三次元複合構造体を構築した。サイズや構造の目標と照らし合わせ、動物実験でその有用性を実証した。</p> <p>体表臓器では、表皮・真皮・脂肪層を含む三次元体表臓器を作製した。弾性線維再生誘導新規基材を開発し、弾性線維含有構造体を開発した。また、皮膚付属器である皮脂腺様細胞を分化誘導し、動物実験において皮脂腺細胞としての生着、増殖を確認した。また、皮膚幹細胞を担体とともに実験動物に移植し、移植後の組織において毛包を再生誘導した。また、軟骨細胞およびハイドロゲル・多孔体複合足場素材で鼻のサイズと形状(L字型)を示す皮下軟骨構造体を作製し、再生皮膚との複合化を実現し、耳や鼻を想定した複雑な凹凸を有する体表臓器 3 次元複合臓器を構築した。</p> <p>テトラポッド型人工骨や皮下軟骨構造体は、前臨床試験を終えて臨床研究の実施準備段階である。平成 22 年 12 月ごろに臨床研究開始予定である。関節軟骨、皮膚などの構造体も、今後安全性を実証し、臨床研究を開始する予定である。要素技術の新規素材に関しては、DANCE タンパクの三次元足場材料への複合化と徐放化を行い、弾性線維形成能を確認できた。無機素材に関しては、β-TCP を中心に開発した。六角柱からなる再生エレメントを接合することで自由局面を構築する方法と、CT 画像を三次元モデリングし所望形状を作製する方法を確立</p>						

	<p>した。さらに、高分子複合多孔質材料、細胞の漏出を低減させる複合多孔質材料、高い連通性をもつ階層構造多孔質材料を開発した。さらに、小さな再生エレメントを集合させるための接着剤を開発した。</p> <p>再生エレメントに関しては、PEGを用いたスフェロイドパターンニング技術を開発し、軟骨大型化のためのスフェロイド設計指針を確定し、細胞外マトリクスの産生能を長期間維持させた。これらのスフェロイドにおいて、体積にして約10倍という大型化を達成し、培養基板(8平方cm)当たり約1ccの組織を生産することが可能となった。</p> <p>実際的な移植可能な材形へと展開するためのマトリックス材料の設計と合成を行い、動物実験において移植する構造体として十分機能することを示した。複合化に関しては、多量の再生エレメントを形成させる動的培養技術を構築し、三次元的に集積させることにより関節軟骨様組織を再構築する技術を開発した。そして周期的な圧縮応力を負荷するシステムを構築した。</p> <p>栄養血管誘導技術では、血管新生誘導材料を開発し、再生骨構造体に適応することにより、構造体内部への栄養血管網誘導と骨再生の促進に実現した。また、再生皮下軟骨構造体に応用して周囲に肉芽組織様のカプセルを形成することにより、再生軟骨の形状維持に有意な効果を得た。</p> <p>評価技術に関しては三次元複合臓器構造体に対して様々な有効性評価手法で解析を行った。培養された軟骨および骨・軟骨複合体の再生組織の計測評価を実現した。</p>	
	投稿論文	365件
	特許	26件(出願中)
	その他の外部発表 (プレス発表等)	6件
IV. 実用化、事業化の見通しについて	<p>本プロジェクトにおける再生医療は、安全性の観点から比較的厚生労働省認可を取得しやすい自己細胞移植を原則としている。骨に関しては、細胞・血管の侵入を促進する、各々の骨疾患患者に適した人工骨を提供することが可能となると思われる。また、このような人工骨と再生軟骨を組み合わせることにより、人工関節に代わる再生関節やバイオインプラントを目指し、製品化する予定である。体表臓器に関しては熱傷や外傷治癒後の後遺症、さらにはアンチエイジング分野に用途が期待できる。血管に関しては上記の構造体に併用されるものであるが、個別に既存の人工血管に対しても適応され、従来品よりも優れた性能をもった人工血管開発につながる。要素技術に関しては、臨床診断・観察装置としての製品化を図る。なお、それぞれの構造体は生体運動器に類似した「臓器モデル」として、実験ツールとしても活用が期待できる。</p>	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成18年3月制定
	変更履歴	<p>平成19年3月改訂</p> <p>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</p> <p>平成20年7月改訂：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</p>

プロジェクト用語集

Scaffold

Tissue Engineering において、コラーゲンやポリ乳酸などの高分子によって構成される細胞外マトリックスで、細胞の増殖や分化の足場となる。細胞との接着性に優れ、細胞の活性を維持できること、一定の強度を有し組織等が再生されるまで形態が安定に保たれること、さらにスキャフオールド自体あるいはその分解産物に毒性がないことなどの特徴があげられる。素材は、ポリ乳酸やポリグリコール酸などの合成高分子や、リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、コラーゲンなどの無機物質や天然高分子の多孔質基盤材料が用いられる。

Spheroid

スフェロイドとは細胞が多数集合して形成された三次元(球状やぶどうの房状)の細胞凝集体を指す。細胞培養法としては従来は2次元、すなわち単層(モノレイヤー)での培養が常識であった。しかし、生体内では細胞は三次元的に存在しており、現在、生体内(in vivo)の状態に近いと考えられる三次元細胞培養技術が求められている。また、既存のスフェロイド培養では高度かつ煩雑なテクニックが必要となり、簡便かつ大量に、そして均一な接着スフェロイド形成できる培養手法の確立は困難と考えられていた。したがって、単層培養手法と同様な培養操作で簡単にスフェロイドが形成できることが実用化には不可欠である。本課題では、体内に近い活性を有するスフェロイド形成技術を確立し、再生医療に広く応用することを目的としている。

Mold

元来は鋳型の意味であるが、本プロジェクトにおいては三次元造形で臓器の形状に一致した培養容器を指す。これを鋳型にして、組織を培養して、再生組織に三次元形状を付与する。

β -TCP

リン酸三カルシウム(TCP: tri-calcium phosphate)は、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ を基本単位とする白色の結晶である。TCPには、高温で安定な α 相と低温で安定な β 相が知られている。 β -TCPは、自家骨に置換する人工骨材料として用いられ、良好な臨床成績が報告されている。

コラーゲン

コラーゲン(Collagen)は、真皮、靭帯、腱、骨、軟骨などを構成するタンパク質のひとつで、多細胞動物の細胞外基質(細胞外マトリクス)の主成分である。体内に存在しているコラーゲンの総量は、ヒトでは、全タンパク質のほぼ30%を占める程多い。化粧品、医薬品などにも様々に用いられている。

生分解性ポリマー

PLLA (Poly L-lactic acid)、PLGA(Copoly lactic acid/glycolic acid)は、生体親和性、生分解性に優れている。再生組織の足場素材として有用な材料である。生物由来ではない安全な生体吸収性材料であることから、細胞培養の足場材 (Scaffold) 用の素材として検討されている。

RP

ラピッドプロトタイピング (Rapid Prototyping) とは、製品開発において用いられる試作手法である。英語の綴りの如く、高速 (Rapid) に試作 (Prototyping) することを目的としている。三次元造形。

TEC

Tissue Engineered Construct の略。組織工学的手法にて作成された構成物。

I. 事業の位置付け・必要性について

1. NEDO の関与の必要性・制度への適合性

1.1 NEDO が関与することの意義

ライフサイエンスは、科学技術基本計画において優先的に資源を配分することとされた特に重点的に研究開発を推進すべき分野（重点推進4分野）として位置づけられている。また、再生医療については技術革新戦略ロードマップが作成され、将来計画が示されている。

再生医療評価研究開発事業のうち、三次元複合臓器構造体研究開発では、個々人の欠損部位に対し欠損前の自己組織と同様の再建を行う事を目標としている。このため、例えば従来の人工関節にみられた耐用年数の問題がなくなり、人工関節の再置換術は不要となる。また、自己組織と同様の再建を行う事で、QOLの飛躍的上昇が期待できる。したがって、組織再建後に高いQOLを長期間維持できる三次元複合臓器構造体研究開発は、高齢化社会における医療費の高騰を抑制できるだけでなく、QOLの上昇により要介護者、要支援者が減少し介護医療費の減少も期待できる。

1.2 実施の効果（費用対効果）

平成18年度～平成21年度を実施期間とし、現在実施期間を終了した。

平成18年度（初年度）の開発予算（委託費）は、平成18年度 218,346,191円、平成19年度 319,112,850円、平成20年度 267,436,050円、平成21年度 279,611,850円であった。

人工関節市場は平成18年で総額1000億円超と発表されて、その約80%を海外に依存しているのが現状である。人工関節は、置換手術後のQOLの低下や10年～20年で再置換の手術が必要である等の問題がある。本研究開発の目標の、人工関節に替わる臓器移植の手術費用は、人工関節置換術と同程度となる事は予想されるが、人工関節の宿命である再置換術に必要な費用、再置換術ができない患者の介護支援費用は減少する。

骨に関しては、本プロジェクトの終了後、我が国の医療関連企業が、独力で構造体関連の材料、加工・造形・計測装置を製造することが可能になると予想される。本邦での骨関連製造装置産業の売上約2,000億円、運動器系材料デバイス産業の売上約300億円（2002年実績値、矢野経済研究所2004年報告書より）のかなりのシェアを、我が国の医療関連産業が確保することになると見通される。その結果、我が国の医療関連産業の基盤の強化、医療関連産業の構造改革が実現すると共に、それが経済再生の一翼をになうこととなる。また、骨構造体関連材料、加工・造形・計測装置等の国内供給が可能になる結果、医療安全保障が一層強化され、我が国の国民生活の安全性・福祉向上に大きく寄与することになると考えられる。

皮膚においては、従来の再生皮膚では重症熱傷にしか適応できなかったものを、熱傷や外傷治癒後の後遺症、さらにはアンチエイジング分野に適応拡大することができる。また、人工血管に関しては、従来は自家血管移植でしか治療できなかった小口径動脈に適応することが出来るため、飛躍的に適応

範囲が広がる。

本プロジェクト終了時に、開発した個々の臓器の組み合わせによりさらに大型の臓器とする事を計画している。これにより従来治療ができなかった疾病について適用が期待できる。

2. 事業の背景・目的・位置づけ

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。

Ⅱ. 研究開発マネジメントについて

1. 事業の目標

全体目標

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、三次元構造化、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 週間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、三次元構造化、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 1 cm、皮下脂肪を含むと 3 cm）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、高次機能を再現する技術を開発する。
- ④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、ホスト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、ホスト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。

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×3 cm)、体表臓器で厚さ 3 mm 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、再生組織への血管誘導化速度および自己組織化速度を向上させるとともに、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。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： 大関節を含む荷重骨（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）

2. 事業の計画内容

2.1 研究開発の内容

以下の研究開発項目について、研究開発を実施する。尚、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。

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。

平成 18 年～19 年（実施計画）

① 三次元複合臓器構造体による臓器開発

1) 運動器

1) -1 骨（東京大学医学部）

骨再生用のスモールティッシュエレメントすなわち、細胞凝集体（スフェロイド）、あるいは細胞凝集体に一定形状を付したもの（筒状細胞凝集体である細胞シンドロイド、有脚細胞凝集体である細胞テトラポッド等）を設計する。骨芽細胞あるいは骨芽前駆細胞の微小组織エレメントを大量に作製するための細胞源の選定、培養条件、分化誘導条件の最適化を行う。上記仕様に基づいて、骨再生エレメントを作製する。細胞アレイ作成技術を応用して基板を作製し、また細胞テトラポッドを作製するために、有突起形状で、細胞接着と親和性に優れ、三次元での培養を可能にする細胞担体を作製する。これらを用いて細胞培養を行うとともに、細胞アレイを高集積化し、大量生産法を開発する〔1）-1-1, 2〕。

骨構造体用三次元造形法のため、現在用いられているラピッドプロトタイプング技術を改善・発展させ、複雑な内部構造と多次元構造組織も含めて自由に三次元造形する技術を開発する。またインクジェット式では複数のプリントヘッドを搭載しているため、複数の要素を立体的に制御して吹きつけることが可能である。これを生体材料や細胞に応用する方法を検討する。足場素材に関しては、三次元造形に適し、かつ大型化に必須な臓器ライフライン（血管、導管）を具備できる生体適合性材料、現在医療用に用いられている生体適合材料から網羅的に検討する。医療用に撮像された画像データをもとに、欠損部を再現するのみならず、細胞や血管侵入を促進する構造を自在に設計し付与する技術を検討する。骨再生組織の血管化や複合組織化技術に関しては、3次元造形技術に連動してスモールティッシュエレメント及び生理活性物質を立体的に配置し、多次元構造組織を構築する技術、例えばインクヘッドを応用した吹き付け技術を検討する〔1）-1-3〕。

上記仕様に基づいて、顎顔面骨などの非荷重部骨構造体用三次元造形体の試作を行い、条件の最適化を図る〔1）-1-4〕。上記非荷重部骨構造体用三次元造形体を骨再生エレメントと複合化することによって、大型の骨複合再生組織の作製を行う。骨再生エレメントを配置する集積回路構造と酸素・栄養供給を行う微小流路の検討を行う〔1）-1-5〕。

上記のように作製した非荷重用骨構造体をイヌの非荷重部顎顔面骨欠損に移植し、その治療効果を評価する。移植した骨複合再生組織の生体外、生体内における機能を、放射線学的技術及びインビ

ボ分子イメージング技術を用いて再生骨の機能を骨質や骨代謝まで含めて評価する技術を検討する[1) -1-6]。

平成 18 年度には再生エレメントの試作および非荷重部骨構造体用三次元造形法の決定までを行い[1) -1-1~3]、平成 19 年度は、上記仕様に基づいて、顎顔面骨などの非荷重部骨構造体用三次元造形体を試作し、シミュレーションを行って条件の最適化を図る[1) -1-4]。さらには、上記非荷重部骨構造体用三次元造形体を骨再生エレメントと複合化することによって、大型の骨複合再生組織の作製を行う。骨再生エレメントを配置する集積回路構造と酸素・栄養供給を行う微小流路の検討を行う[1) -1-5]。次いで、上記のように作製した非荷重部用骨構造体をイヌの非荷重部顎顔面骨欠損に移植し、その治療効果を評価する。移植した骨複合再生組織の生体外、生体内における機能を、放射線学的技術及びインビボ分子イメージング技術を用いて再生骨の機能を骨質や骨代謝まで含めて評価する技術を検討する[1) -1-6]。

1) -2 関節軟骨 (東京大学医学部)

顎関節軟骨部の再生エレメントを構成する足場素材の素材、形状を検討する。再生エレメントにおける関節軟骨部あるいは軟骨下骨部に相当する素材、構造、両部分の接合について、生分解性(吸収性)ポリマー、リン酸カルシウム化合物を中心に検討する。関節軟骨相当部分には、5MPa 程度のヤング率を有し、かつ軟骨細胞の効率のよい播種、炎症反応、異物反応などを極力抑制する特性を目指す。軟骨下骨部分は、細胞の播種・進入と十分な圧迫強度を有し、最適な孔径、連通性を有するよう設計する。上記エレメントを、ヒト由来軟骨細胞あるいはマウス由来軟骨細胞、イヌ由来軟骨細胞あるいは、ヒト骨髄由来間葉系細胞あるいはマウス骨髄由来間葉系細胞、イヌ骨髄由来間葉系細胞を用いて試作する。細胞の増殖にあたっては、増殖因子による増殖促進刺激あるいは人工赤血球による増殖促進を検討する。試作した再生エレメントは、マウスあるいはイヌに移植して、性能を評価する。さらに、上記再生エレメントを同時に 30 個程度まで製造が可能な性能を有する培養装置の開発を行う[1) -2-1, 2]。

また、再生エレメントを顎関節の形状に合わせて三次元的に統合させるために、顎関節の三次元形状の情報を CT あるいは MRI で収集して、それを元に三次元モールドを作製する。三次元形状のデータ処理、あるいは三次元造形の方法、モールドの素材などを検討する[1) -2-3]。上記検討にしたがい、造形モールドを設計し、試作する。さらに、培養液を関節軟骨部分と軟骨下骨部分に分層的に循環させて高交換効率が可能な循環システムを検討する[1) -2-4]。そして、上記項目で試作した再生エレメントやモールドを用いて、ヒト型あるいはイヌ型の顎関節型構造体の試作を定量的工程管理のもと行う[1) -2-5]。そして、最終的には、イヌにおける顎関節欠損モデルを作製し、上記項目で試作したイヌ型顎関節型構造体を用いて、機能再建実験を行い、三次元形態学的、生化学的、生態力学的に評価し、また、関節軟骨部分に関しては、MRI や赤外分光装置、超音波などを用いた関節軟骨部

分、軟骨下骨部分の水分含有量、プロテオグリカン含有量、石灰化度、力学的評価の非侵襲的評価も検討する[1) -2-6]。

平成 18 年度には再生エレメントの試作および造形モールドの試作までを行い[1) -2-1~4]、これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。平成 19 年度には関節構造体 25mL を試作し、イヌを用いた顎関節構造体の実証実験を終える[1) -2-5~6]。これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。

なお、人工血管の項目は、体表臓器と共通するので、3) として記載する。

2) 体表臓器の研究開発

2) -1 皮膚・皮下 (京都大学医学部)

表皮層、真皮層、皮下脂肪層、各層それぞれに最適な、スカフォールドの条件を検討、決定する。スカフォールドには、我々が開発したコラーゲンスポンジに加え、新規素材を駆使し、強度、分解速度、ならびに、各層を構成する細胞の性質、大きさにあわせて孔径を検討する[2) -1-1]。正常ヒト由来の、表皮角化細胞、線維芽細胞、脂肪幹細胞、真皮幹細胞を上記で検討したスカフォールドに投与し、再生エレメントを試作する。脂肪幹細胞、真皮幹細胞は、それぞれを一ヶ月で 1000 倍以上に効率的に増殖させる培養法を開発し、上記スカフォールドに投与し、再生エレメントを試作する。スカフォールド内での細胞増殖ならびに細胞外マトリックス産生能を向上させるため、回転培養等の培養法も併用する[2) -1-2]。

ヒト DANCE 蛋白をコードする遺伝子全長をクローニングし、哺乳類細胞等に強制発現させ、精製を行う。蛋白活性を損失することなく、安定した状態で、大量に精製する手法を検討する。蛋白活性については、二次元培養において、elastic fiber formation assay を行うことにより検定する[2) -1-3]。

さらに、ヒト皮膚より採取した皮膚幹細胞から、皮膚付属器を構成する細胞(汗腺、皮脂腺、毛包、神経)のいずれかに分化誘導する培養条件を検討する。培養は、二次元、三次元の両方で行い、各種サイトカインの添加だけでなく、必要により、遺伝子導入を検討する[2) -1-4]。

2) -1-2 で試作した再生エレメントをヌードマウスに移植し、生体での効果を検証する。移植後の期間は、1、2、4、6ヶ月で検討する[2) -1-5]。

2) -1-3 で精製した DANCE 蛋白を、活性を保った状態で再生エレメントに組み込むことを検討する。DANCE 蛋白の生化学的性質を検討し、スカフォールドの足場素材に組み、徐放させる方法を開発し、試作する[2) -1-6]。

さらに、2) -1-4 での検討を基に、皮膚付属器を構成する細胞へ分化可能な細胞をクローニングし、その表面抗原について探索する。これをもとに、効率的に皮膚付属器細胞へ分化能を有する細胞を採取する方法を検討する[2) -1-7]。

平成 18 年度には再生エレメントの試作までを行い[2) -2-1~2]、平成 19 年度には真皮層のみで厚

さ 0.3 cm、脂肪層まで含めると 1 cm の皮膚体表臓器構造体を試作し、さらに DANCE 蛋白関連技術および幹細胞関連技術の確立あるいは試作を終える〔2〕-2-3~6〕。

2) -2 皮下軟骨 (東京大学)

自由曲面を造形できる素材でかつ、周囲はホスト組織に移行する再生軟骨を作製することができ、さらに最外周には血管誘導因子が配合されていて、再生軟骨への栄養供給が可能である素材の仕様を決定する。圧迫強度 10MPa、ヤング率 5MPa 以上の足場素材で、細胞支持率は 99%以上、再外周には血管誘導性を付加する〔2〕-2-1〕。ヒト由来軟骨細胞あるいはマウス由来軟骨細胞、イヌ由来軟骨細胞あるいは、ヒト骨髄由来間葉系細胞あるいはマウス骨髄由来間葉系細胞、イヌ骨髄由来間葉系細胞を一ヶ月以内で 1000 倍増以上の細胞増殖を実現する培養液を開発し、上記エレメントの試作を行う。なお、細胞の増殖にあたっては、必要に応じて、成長因子や人工赤血球を使用する。再生エレメントの足場素材やエレメント単体の効能に関しては、マウスやイヌに移植し、情報を集める〔2〕-2-2〕。

上記の試作品を、ヌードマウスの皮下に移植し、形態学的、生化学的、生態力学的に評価し、MRI や赤外分光装置、超音波などを用いた関節軟骨部分、軟骨下骨部分の水分含有量、プロテオグリカン含有量、石灰化度、力学的評価の非侵襲的評価を検討する〔2〕-2-3〕。また、上記再生エレメントを、厚さ 3 mm 以下、面積 20 平方 cm 以上の自由曲面を造形できるよう、三次元造形による複合化、構造化を検討する。必要に応じて、額顔面の軟骨、すなわち耳や鼻などの形状に、三次元的に統合させるために、それらの三次元形状の情報を CT あるいは MRI で収集して、それを元に三次元モールドを作製する。三次元形状のデータ処理、あるいは三次元造形の方法、モールドの素材などを検討する〔2〕-2-4〕。

平成 18 年度には再生エレメントの試作までを行い〔2〕-2-1~2〕、平成 19 年度には再生エレメントの実証実験を行う〔2〕-2-3~4〕。

なお、人工血管の項目は、運動器と共通するので、3) として記載する。

3) 人工血管 (東京大学医学部)

内皮細胞層のスcaffoldとなり、中膜細胞の遊走を防止しつつ、内膜細胞—中膜細胞間の生理活性物質のやりとり (クロストーク) を可能とするような膜様材料 (人工内弾性板) を開発するところを目標とする。平成 18 年度研究において模索した仕様に従い、非分解性ポリマーを主要成分とし様々な線維密度やフィラメント径により構成された不織布様膜材料のプロトタイプを作成する〔3〕-2〕。

作成したプロトタイプの内面に、ヒト由来の血管内皮細胞と中膜平滑筋細胞をそれぞれ作用させ、小口径人工血管を構成するミニマムのエレメントを試作する。Scaffold機能、細胞遊走防止機能、生理活性物質通過機能の三点に注目して、in vitro 及び in vivo 条件下における性能を評価する〔3〕-2〕。

再生中膜層のライフラインを確保するため、人工血管周囲から再生中膜への栄養血管 (vasa

vasorum) を誘導する技術の開発を目指す。平成 18 年度研究により模索した仕様に従い、血管新生誘導に必要な各種の特性を備えたゲル状材料のプロトタイプを作成する[3]-4]。作成された材料を、既存の人工血管(ダクロン管の予定)壁の構造間隙に適応して動物モデル(イヌ又はヒツジ)に移植し、人工血管壁への血管進入をはじめとした周囲組織との親和性や自己組織化能を評価する[3]-4]。

中膜細胞エレメントを内部に収め、且つ人工血管としての基本構造となるようなスカフォールドの仕様を決定する[3]-5]。これに関しては既存の非吸収性材料に様々な修飾を加えるというアプローチが想定されるが、その一つとして生体類似材料として注目を集めている MPC ポリマーとの複合化を検討する。

作成された各種の試作品に対し、その耐圧性能と、ヒト由来中膜平滑筋細胞に対するスカフォールド性能に関する評価を行う[3]-6]。

以上、人工血管関係では、H19 年度は数々のプロトタイプを作成し、それを評価する研究が中心となる。そのため、より短時間で良質の病理標本を作るためのティッシュプロセッサを計上した。また、病理標本作成に際して特殊な技能を要するものも含まれているため、それに関しては当該技能を有する外部企業に委託する予定である。また、業務の拡大に伴い専用の実験設備を整える方針としたため、一般的な実験備品一式を計上した。

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

1) -1 有機素材を用いた、速やかに自己組織化される生体類似性素材の開発 (株グンゼ)

生体吸収性基材の原材料としては、コラーゲンをはじめゼラチンも複合化させる。合成生体吸収性材基材の原材料としては、グリコール酸、ε-カプロラクトン、ラクチド等脂肪族ポリエステルがあげられ、これらのホモポリマーや共重合体を検討する。材料上での細胞培養試験を実施して、細胞の成長に影響を与えない材料を選択する[1]-1-1]。

基材の形状は連続孔を有するスポンジ形状を基本形状とし、さらには不織布形状でも試作する。生体に移植後1月間は初期の強度を維持し、移植後1年までに完全に分解されて生体に吸収される基材を開発する。そのためには、細胞を播種する基材と形態を維持するためのメッシュ状あるいは不織布状の基材を複合化させて、移植1年後まで移植部の面積が変化しないことを目的とする。また、移植後2月間に完全に生体に吸収される部分と、形態を維持するため(移植面積・体積が変わらないこと)に移植後1年までに完全に生体に吸収される部分からなる吸収速度の異なる複数の材料からなる複合型基材の開発を行う[1]-1-2]。

炎症反応を最小限にとどめるために、基材の分解性について、in vitro分解試験により評価を行う。コラーゲン、ゼラチンについてはコラゲナーゼを用いた分解試験、合成生体吸収性高分子を用いる場合にはISOの試験方法に準じて加水分解試験を実施する[1]-1-3]。

組織内に微小血管を誘導するためにbFGFを用いるが、一定期間効果を発揮させるために1週間程度bFGFの徐放が可能で基材を開発する。基材自体に徐放能を有する材料、特にゼラチンの複合化材料の開発を行ってマイクロスフェアなど他の材料を用いることなく簡便にサイトカインを徐放する方法を開発する。[1) -1-4]。bFGFの徐放能については、基材から放出されるbFGFをELISA法により経時的に検出し、徐放性能を確認する。また、in vitroでbFGFを複合化させた基材に細胞を播種し、細胞の増殖を調べることによって徐放性能の確認も行う[1) -1-5]。

弾性線維を誘導させるタンパク質（DANCEタンパク）を基材に結合させ、また特定部位に結合させることによって部位特異的に弾性線維を構築させることが可能な基材の構造を開発する。そのためには、各種生体吸収性材料とDANCEタンパク質との結合能について調査を行う[1) -1-6]。

平成18年度には組織再構築用基材の試作までを行い[1) -1-1~2]、これらに関連する国内関連学会での調査を行う。

平成19年度には、H18年度から引き続き、炎症反応を最小限にとどめるために、基材の分解性について、in vitro分解試験により評価を行う。コラーゲン、ゼラチンについてはコラゲナーゼを用いた分解試験、合成生体吸収性高分子を用いる場合にはISOの試験方法に準じて加水分解実験を実施する[1) -1-3]。

平成19年度においては、開発した基材の性能評価を定量的に行うために、基材上で培養した細胞が産生する弾性線維の量を定量するために、弾性線維関連遺伝子発現量を測定する。これにより、材料の評価を定量化する。

平成18年度には組織再構築用基材の試作までを行い[1) -1-1~2]、これらに関連する国内関連学会での調査を行う。平成19年度にはサイトカイン複合化、徐放化、DANCEタンパク質との複合化を行う[1) -1-3~6]。これらに関連する国内関連学会での調査を行う。

1) -2 無機素材を用いた、速やかに自己組織化される生体類似性素材の開発（株オリンパステルモバイオマテリアル）

β -リン酸三カルシウムが、キャリアに求められる条件と人工骨として使用可能な各種無機材料について特徴をレビューし、最適な成分を選定する[1) -2-1]。また、細胞や成長因子を複合する上でもっとも理想的な気孔性状について、気孔率、気孔径、その連通性などの条件、製造上の実現性についてレビューし、構造のデザインを行う[1) -2-2]。さらに、運動器三次元複合臓器構造体として目標とする関節部の骨軟骨組織で25 mLの組織を実現するための、再生エレメントとしての自己組織化生体類似性素材の形状（穴あけなど含む）を吟味する。このキャリア（再生エレメント）を複合化して、所望の再生組織形状をなし得るように、系統的にデザインを行う[1) -2-3]。1) -2-1~3でデザインされた自己組織化生体類似性素材の作製方法について、原料成分の調製、気孔構造の付与方法、形状の付与方法を検討する[1) -2-4]。

平成18年度には生体類似性素材の成分、構造の検討までを行い〔1〕-2-1～2〕、平成19年度には形状、作成方法の検討を行う〔1〕-2-3～4〕。

1) -3 複雑な多次元構造組織を実現する多種要素複合化が可能であり、in situ モニタリングを実現させる材料の開発（物質材料研究機構）

平成18年度には、高強度の支持体として、ポリ乳酸やポリグリコール酸、乳酸とグルコール酸との共重合体（PLGA）などの生体吸収性合成高分子の多孔性モールドを作製し、モールドの壁部分にポアサイズが小さいマイクロスポンジを導入する。本方法によって、モールドの内部に連通路を有する天然高分子のスポンジ体を形成させ、多種要素を複合する技術を検討する〔1〕-3-1〕。細胞成長因子を導入する際、細胞の増殖を促進する因子であるインシュリン様増殖因子（IGF-1）や繊維芽細胞増殖因子（FGF）などを細胞播種直後に徐放するのと同様、細胞の分化を誘導する因子であるトランスフォーミング増殖因子（TGF β 3）などを細胞が増殖した後に徐放するような仕組みを導入し、各種生理活性物質を徐放することによって、細胞の増殖・分化をスイッチングできる多種要素の複合化を行う〔1〕-3-2〕。さらに、高強度の生体吸収性合成高分子の骨格に、細胞外マトリックスと各種生理活性物質とからなる多孔質体を導入し、細胞の接着や分布、増殖などの機能を制御でき、圧縮強度が0.2 MPa以上、空隙率が95%以上、細胞播種率が90%以上の多種要素の複合化材料を開発する〔1〕-3-3〕。

平成19年度には、前年度までに作製した多種要素複合化材料の構造および種々の性質について調べる。

まず、多孔質構造、生体吸収性、生理活性物質の徐放性について検討する〔1〕-3-4〕。複合化材料の多孔質構造は、走査型電子顕微鏡を用いて観察し、空孔のサイズ、形状、連通性を明らかにする。生体吸収性については、加水分解によって起こる複合化材料のモルフォロジー変化を走査型電子顕微鏡で観察する。また、反応前後における複合化材料の構成成分の分子量変化をGPC法などによって分析する。生理活性物質の徐放性については、徐放物質の濃度を測定するためにイムノアッセイ法などの定量法を検討する。

次に、多種要素の複合化材料を用いて、軟骨細胞や骨髄由来間葉系幹細胞を培養する。これらの細胞を複合化材料に播種し、材料の切断面を走査型電子顕微鏡で観察することによって、細胞の分布状態を調べる。また、複数種の細胞を複合化材料に同時に播種し、材料の多孔質構造の違いによる各細胞の分布状態を調べる〔1〕-3-5〕。

第三に、多種要素の複合化材料で培養した細胞から組織の再生を試みる。組織の形成を調べるために、組織切片を作製し、組織染色や免疫染色を行う。また、軟骨細胞や骨髄由来間葉系幹細胞の増殖性を細胞増殖アッセイ法によって測定し、導入した生理活性物質の細胞増殖への効果を明らかにする。さらに、培養した細胞の遺伝子発現をリアルタイムPCR法によって解析し、複合化された生理活性物質による分化誘導の効果について検討する〔1〕-3-6〕。

2) 複合形成により高度化、集積化、情報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の確立

2)-1 スカフォールドを用いた再生エレメントの設計、製造、製造支援にかかわる技術開発 (物質材料研究機構、東京理科大学)

平成18年度には、安定かつ迅速・容易に運動器、体表臓器を構成する種々細胞のスフェロイドを形成させることができる細胞培養基板の開発と移植可能なスフェロイド分散体の開発を目指し、必要となる材料要素技術の調査、要素基盤の確立を目指す[2)-1-1]。これまでに、ドライエッチング(プラズマエッチング)による微細加工を駆使して、機能化された親水性高分子ブラシ表面にマイクロアレイ加工を施し、2平方センチメートルのスライドガラス上に1万個の人工ミニ肝臓(:再生エレメント)を、形・大きさ・位置を制御した形で育成することに世界で初めて成功させている。これはアレイ状に並んだ肝細胞スフェロイドである。スフェロイド作成基盤の簡便性・表面安定性の観点からブロック共重合体の形成する自己組織化膜、チオール末端高分子の形成する単分子膜、表面重合膜、ゲルなどを使った表面制御法に検討を加える[2)-1-2]。前項で絞り込んだ仕様を達成するため、光リソグラフィなどの微細加工技術を転用したスフェロイド作成法のための要素材料の合成を行う[2)-1-3]。以上より、器官様構造体を持つマイクロ臓器を単位体積(1 cm X 1 cm)当たり2千個以上構築させたスフェロイドアレイ形成の基盤技術開発を行う。

平成19年度には、18年度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成可能かの検証を行う[2)-1-4]。異なる細胞には異なる培養環境が予測されるため、さらに、細胞スフェロイドが安定維持できる細胞培養条件の最適化を行う。さらに、細胞スフェロイドが安定維持できるための大きさを中心とした形状に検討を加える[2)-1-5]。これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。

2)-2 スカフォールドを用いない再生エレメントの設計、製造、製造支援にかかわる技術開発 (東京大学医学部)

アビジン・ビオチン反応を利用することで、異種細胞からなる再生エレメントを効率よく形成させる基礎方法論の確立を行う。異なる細胞をそれぞれアビジン化またはビオチン化し、平面培養下で迅速に接着、凝集させる方法を確立する[2)-2-1]。さらに、アビジン化またはビオチン化した異種細胞を、酸素供給が律速とならない小スケールの高密度浮遊場培養にて多数回接触させることで、異種細胞同士の凝集を進め、再生エレメントを効率よく作成する方法を確立する[2)-2-2]。ラベル化蛍光観察による異種細胞の配置の変化、再生エレメントの組織機能、組織切片を作成することで、より詳細な内部構造の観察などを行う。様々な比率で異種細胞を含むエレメントを作成し、純粋集団からなるエレメントと、上記の視点からの比較を行うことで、ヘテロ化することの意義を明らかとすると共に、各対象オルガノイド構築のために最適な再生エレメントの構造を決定する[2)-2-3]。異種細胞からなる細胞凝集体を迅速に作製し、再生エレメントを形成させる方法として、造形モールドを用

いた方法を併せて検討し、再生エレメントの構造仕様に合致した造形モールドの試作を行う〔2〕-2-4〕。

徐放性カプセルは、界面沈殿現象を利用したエマルジョン型のものを用い、カプセル殻は様々な徐放タイムスケールの設定が可能なポリ乳酸グリコール酸生体吸収性ポリマーとゼラチンとからなるものを主に用いる。各種の増殖因子を固定化したマイクロ・ナノカプセルを含んだハイブリッド再生エレメントを作成し、一定期間培養後にその形態学的・機能学的評価を行う〔2〕-2-5〕。マウスやラット腹腔などへの移植実験を通じて、in vivoにおけるレシピエント周囲組織との相互作用促進についての評価を行う。様々な因子の組み合わせとその徐放期間を変えたハイブリッドエレメントを作成して in vitro/in vivo の評価を繰り返すことで、移植までを見越した最適なハイブリッドエレメントのデザインおよび作成方法を決定する〔2〕-2-6〕。

平成 18 年度にはアビジン-ビオチンなどの特異的結合因子による異種細胞の迅速凝集化技術の開発を進め〔2〕-2-1~4〕、平成 19 年度には 100 ミクロンオーダーの再生エレメントのナノ表面パターンニング培養技術を確立する〔2〕-2-1~6〕。

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

3) -1 生体における形態・機能情報をシミュレートした三次元臓器造形技術の開発 (株ディーメック)

典型的かつ実際に臨床で既に用いられている生分解性高分子であるポリ乳酸、ポリグルコール酸、ポリプロラクトンなどを主鎖とし、その主鎖に光重合反応基を導入し、さらに力学的性質を改良するために三次元的に重合可能な構造を導入し、生分解性高分子、光重合反応基、三次元重合構造の組み合わせを試し、骨や軟骨、血管に最適な光重合生分解性高分子の開発を行う〔3〕-1-1~3〕。また、骨組織再生に特化した三次元組織担体または三次元細胞担体の創製を目的として、アパタイトおよびTCP粉体と光重合性高分子との混合材料の開発を、粉体の粒径、密度、対応する光重合性高分子の組み合わせを試し、骨組織再生に最適な混合材料の開発を行う〔3〕-1-1〕。

さらに、三次元組織・細胞担体あるいはそれらを培養する培養用モールドは、外部形状のみならず内部構造も制御する必要がある。従来の光造形法で三次元構造物を作製するとともに、重合のための励起光の波長は 1000 nm 程度の赤外光を用い、それを重合スポット近傍で集光させることにより光子を重ね合わせ、半分の波長の励起光を照射するのと同等のエネルギーを局所的に発生させ重合させるという 2 光子励起法を適用し、三次元培養担体構築技術の開発を進める。一方で、他種類の細胞やスフェロイドを交差させることなく播種可能な内部構造を設計し、そのソフト上に構築された三次元構造と上述の三次元培養担体構築技術をリンクさせることにより、ヘテロ構造をもつ組織構築および血管構造を内包する組織構造の実現を図る〔3〕-1-1~4〕。

平成18年度には骨、軟骨、血管担体に関する光造形技術の開発を進めるとともに、培養用モールド

ドの開発、製作を進め〔3〕-1-1~4〕、これらに関連する国内関連学会での調査を行う。

平成19年度には骨、軟骨、血管の光造形担体に関する仕様や三次元培養モールドの仕様を決定する〔3〕-1-1~4〕。これらに関連する国内関連学会での調査を行う。

3) -2 再生エレメントの接着・癒合・複合技術の開発 (東京大学医学部)

単一細胞浮遊液をゲル化物質と共に射出するための基礎実験を進め、細胞の生存率、細胞機能維持、細胞配置精度等をパラメータとして射出配置実験の評価を行い、再生エレメント配置技術開発のための基礎データを取得する〔3〕-2-1〕。シリコン系のポリジメチルシロキサンおよび光架橋性のアクリロイル基を末端にもちながらも生体吸収性の側鎖(カプロラクトンと乳酸の共重合体)からなるポリマー(pCLLA-tetraacrylate)を用いて微細パターンを持つ平面を作製し、その平面上で各種細胞を良好な状態で長期間飼育・機能発現させる〔3〕-2-2〕。

ランダムな多孔質構造を持つ生体吸収性ポリマー担体へ、流路などやマクロな微細構造を与えることができる優れたプロセスであるエキシマレーザー加工をベースとし、その微細加工性能の限界を探りながら、臓器複合体の構造の基本設計を進める〔3〕-2-3〕。

直径数百マイクロメートルの再生エレメントを射出することを可能とする装置の開発を進める。まずは一種類のノズルを持つ装置を開発するが、その後は、異なる2-3種のノズルを同時に動かすことで、異なる再生エレメントを高速で射出する装置の開発を目指す〔3〕-2-4〕。光架橋性生体吸収ポリマーpCLLA-acrylateを用いた光三次元造形や、直径数十 μm の粒子状の素材をレーザー照射にて表面融着させる原理のSLS(Selective Laser Sintering)造形などの手法を適用し、薄層担体作成を行う〔3〕-2-5〕。微細にパターン化された平面で培養された細胞から作製された直径数百マイクロメートルの再生エレメントを射出する技術と、それらを三次元的に配置するための薄層担体作製技術を複合化させ、臓器複合体作製のための複合化技術の基本仕様を策定する〔3〕-2-6〕。

平成18年度には平面パターン化の基盤技術開発や臓器複合体の構造、ミクロンオーダーの三次元複合組織造形のための光重合性生分解性高分子についての基盤技術開発を行う〔3〕-2-1~2〕。平成19年度には再生エレメント配置技術によるミリメートル厚のヘテロジェニック組織シートの開発を行う。

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

4) -1 再生組織の非侵襲・低侵襲計測評価技術 (産業総合技術研究所)

軟組織および軟骨組織の構造や生化学構造の変化、イオンや特定原子の時間的・空間的な変位などを高精度で計測することを目的としたマルチモダリティ計測技術を開発・確立する。同計測技術は、MRI(磁気共鳴イメージング)、MRS(磁気共鳴スペクトロスコピー)およびNIRI(近赤外光イメージング)などを融合し、生体内の変化を同時計測することにより計測精度の向上を図る。他方、新た

に生体組織に力学的な振動波を印加しながらMR I 撮像を可能にする非侵襲組織弾性計測法 (MRE) を確立する[4) -1-1]。

さらに、MRI、MRS およびNIRI を融合した計測技術を活用して、臨床系との共同研究に基づいて軟骨組織および軟組織の in vitro 計測評価を行う[4) -1-2]。

また、生体材料の撮影では、骨・軟骨および細胞の混在した状況での可視化技術が求められるため、高い空間分解能に加え、広いダイナミックレンジの濃度分解能を有するX線撮像技術が必要となる。そこで、低エネルギー散乱線除去、多色X線スペクトルに起因するビームハードニング補正、エネルギー差分造影を組み合わせて、濃度分解能と組織判別能の向上を目的とした技術開発を行う[4) -1-3]。

足場材料に生着する培養組織等の三次元的な構造の時間変化を追跡し、骨・軟骨の組織再生プロセス評価手法を開発する。また、代謝活性の生化学的計測を行い、X線による形態計測と機能計測との関連を調べる[4) -1-4]。

培養中の再生血管壁における、外部組織との結合力、足場材料の収縮・拡張能や強度、組織壊死による弾性変化等の力学特性変化を、音速変化や加圧変形能等の観点から非侵襲的に連続モニタリング可能な、超音波による血管力学特性の計測技術を開発する。また、抗血栓性や内皮細胞の生化学的活性化について、血液粘性計測による血栓検出や血流によるせん断応力計測等の観点から非侵襲的に連続モニタリング可能な、超音波による血管内の灌流状態の計測技術を開発する。対象となる血管サイズに応じて経皮超音波プローブまたは血管内超音波カテーテルを用いた場合の計測技術を開発する[4) -1-5]。

血管壁の力学特性と血管内血流または培養液の灌流状態が同時に計測可能となるよう、前項で開発した要素技術を統合・実装した計測装置を試作する。試作装置の性能を最適化した後、血管・灌流特性の in vitro 評価を実施する[4) -1-6]。

血管複合再生組織で再生される血管の作製過程、あるいは、移植後の深部血管網の血管形態を非侵襲でモニタリングするため、近赤外線光源と、冷却式近赤外線 CCD カメラを用いた深部血管網の撮影装置を試作する。そして、深部血管網撮影装置で取得された撮影画像から血管形態を判別するため、血管網のパターン抽出を可能にする画像処理技術を開発する。試作した装置は、血管の再生状態を示す形態特性に関する in vitro 評価を行う[4) -1-7]。

平成18年度には、培養過程あるいは移植後生体内での変化を計測・評価・診断することをめざして、深部骨や軟骨の代謝特性・力学特性および血管・軟組織の再生状態を対象とした、非接触の連続モニタリングによりプロセス評価を実現する非侵襲・低侵襲評価法の技術開発を行い[4) -1-1, 2, 3, 5]、これらに関連する国内関連学会での調査を行う。平成19年度には再生組織の in vitro 評価を実施し、非侵襲・低侵襲評価技術を確立する[4) -1-1, 2, 4, 5, 6]。これらに関連する国内関連学会での調査を行う。

4) -2 再生組織の in situ 生化学分析・評価技術 (産業総合技術研究所)

低侵襲・超高感度生化学計測プローブの要素技術である分光分析技術において、in situ 計測に適したセンサ形状の基礎的設計、試作を行う。そして、評価実験結果をもとに、改良を行う[4]-2-1]。

上述の[4]-2-1]で試作した計測プローブを用いて、in vitro 状態の試料を対象に生化学計測を行う。in situ 計測に向けた基礎的データを収集する[4]-2-2]。

in situ 生化学分析で用いるカテーテル先端部を組織内に導入する操作機構を試作する。MRI で使用可能な機構とすることで、前項でのべる MRI 内での分析におけるプローブ位置の指定と変更を可能とする。MR 内分析用微小操作システム (以下、微小操作システム) は、MRI 装置、プローブを移動する駆動部、駆動部及び対象を観察するための顕微内視鏡部、操作者が操作する操作部から構成される。本項目では MRI 装置を除く部分を試作する。このうち、プローブ駆動装置や顕微内視鏡は MRI 装置内で使用することができるように、MRI 対応とする。既製品には MRI 対応のプローブ駆動装置や顕微内視鏡が存在しないことから、そのための要素技術の研究を行う。微小操作システムの仕様として in situ 生化学分析に必要な要件を検討し、これに基づいて設計試作を行う[4]-2-3]。

前項で試作した微小操作システムを MRI で動作させ、その動作が MRI 画像に与える影響、MRI 画像撮像が微小操作システムに与える影響を評価し、合わせて微小操作システムの機械的精度などの評価を行う。同システムにより生体試料へのプローブ導入などを行い、in situ 生化学分析に必要な性能を有していることを確認し、必要な改善を行う[4]-2-4]。

平成18年度には、培養過程あるいは移植後生体内での変化を計測・評価・診断することをめざし計測用プローブおよびカテーテルを試作し[4]-2-1,3]、これらに関連する国内関連学会での調査を行う。平成19年度には患部直接モニタリングによりプロセス評価を実現する、in situ 生化学・分光分析技術、及び、同分析カテーテルの組織内アプローチ操作技術を確立する[4]-2-1~4]。これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。

(事業計画：平成 18 年～19 年)

事業項目	18 年度				19 年度			
	第 1 四半期	第 2 四半期	第 3 四半期	第 4 四半期	第 1 四半期	第 2 四半期	第 3 四半期	第 4 四半期
① 三次元複合臓器構造体による臓器開発								
1)-1 骨								
1)-1-1 骨再生エレメントの仕様決定	◆	◆						
1)-1-2 骨再生エレメントの試作		◆	◆					
1)-1-3 非荷重部骨構造体用三次元造形法の決定	◆	◆	◆	◆				
1)-1-4 非荷重部骨構造体用三次元造形体の試作					◆	◆		
1)-1-5 非荷重部用骨構造体の試作					◆	◆	◆	
1)-1-6 イヌを用いた非荷重部骨構造体の実証実験						◆	◆	◆
1)-2 関節軟骨								
1)-2-1 顎関節用再生エレメントの仕様決定	◆	◆						
1)-2-2 顎関節用再生エレメントの試作		◆	◆					
1)-2-3 顎関節構造体用造形モールドの仕様決定	◆	◆						
1)-2-4 顎関節構造体用造形モールドの試作		◆	◆	◆				
1)-2-5 顎関節型構造体の試作					◆	◆		
1)-2-6 イヌを用いた顎関節型構造体の実証実験						◆	◆	◆
2)-1 皮膚・皮下								
2)-1-1 表皮、真皮と脂肪層を含んだ皮膚・皮下組織再生エレメントの仕様決定	◆	◆			◆			
2)-1-2 表皮、真皮・脂肪層含有再生エレメントの試作			◆	◆				
2)-1-3 活性型 DANCE 蛋白精製						◆		
2)-1-4 皮膚幹細胞から皮膚付属器細胞への分化誘導条件の検討	◆	◆	◆	◆				◆
2)-1-5 ノードマウスを用いた複合型再生エレメントの実証実験					◆	◆	◆	◆
2)-1-6 活性型 DANCE 蛋白含有再生エレメントの試作						◆	◆	◆
2)-1-7 皮膚付属器分化能を有する細胞の単離					◆	◆	◆	◆
2)-2 皮下軟骨								
2)-2-1 皮下軟骨用再生エレメントの仕様決定	◆	◆						
2)-2-2 皮下軟骨用再生エレメントの試作		◆	◆	◆				
2)-2-3 ノードマウスを用いた皮下軟骨再生エレメントの実証実験					◆	◆	◆	◆
2)-2-4 再生エレメントの複合化、構造化の仕様検討					◆	◆	◆	◆
3) 人工血管								
3)-1 人工内弾性版の仕様決定		◆	◆	◆				
3)-2 人工内弾性版の試作			◆	◆				◆
3)-3 Vasa vasorum 誘導技術の仕様決定		◆	◆	◆				
3)-4 Vasa vasorum 誘導技術の実施実験			◆	◆				◆
3)-5 小口径人工血管用スカフォールドの仕様決定				◆	◆	◆	◆	◆
3)-6 小口径人工血管用スカフォールドの試作				◆	◆	◆	◆	◆

事業項目	18年度				19年度			
	第1 四半期	第2 四半期	第3 四半期	第4 四半期	第1 四半期	第2 四半期	第3 四半期	第4 四半期
② 要素技術開発								
1)-1 有機素材								
1)-1-1組織再構築用基材原材料の選定		◆	◆					
1)-1-2組織再構築用基材の試作			◆	◆				
1)-1-3試作した組織再構築用基材の分解実験			◆	◆	◆	◆		
1)-1-4組織再構築用基材へのサイトカイン複合化					◆	◆		
1)-1-5組織再構築用基材からのサイトカイン徐放試験						◆	◆	
1)-1-6組織再構築用基材とDANCEタンパク質の複合化							◆	◆
1)-2 無機素材								
1)-2-1 自己組織化生体類似性素材の成分	◆	◆						
1)-2-2 自己組織化生体類似性素材の構造	◆	◆						
1)-2-3 自己組織化生体類似性素材の形状		◆	◆	◆				
1)-2-4 自己組織化生体類似性素材の作製方法			◆	◆			◆	
1)-3 多種要素複合化								
1)-3-1 多種要素を複合する技術の開発	◆	◆	◆	◆				
1)-3-2 多種要素の複合化	◆	◆	◆	◆				
1)-3-3 多種要素の複合化材料の作製			◆	◆				
1)-3-4 多種要素の複合化材料の性質測定					◆	◆	◆	
1)-3-5 複合材料における細胞分布の制御					◆	◆	◆	◆
1)-3-6 複合材料における細胞増殖、分化の制御					◆	◆	◆	◆
2)-1 スカフォールドを用いた再生エレメント								
2)-1-1 細胞集積化(スフェロイド化)技術の仕様決定		◆	◆					
2)-1-2 細胞集積化(スフェロイド化)のための表面制御技術の確立			◆	◆				
2)-1-3 細胞集積化(スフェロイド化)のための材料合成			◆	◆				
2)-1-4 細胞のスフェロイドを使用した再生エレメント作成					◆	◆	◆	◆
2)-1-5 再生エレメントの形状制御					◆	◆	◆	◆
2)-2 スカフォールドを用いない再生エレメント								
2)-2-1 アビジン-ビオチン反応による異種細胞の平面培養での迅速接着	◆	◆	◆	◆				
2)-2-2 アビジン-ビオチン反応による異種細胞の浮遊培養での迅速凝集体形成		◆	◆	◆				
2)-2-3 再生エレメントの構築仕様決定	◆	◆	◆	◆				
2)-2-4 再生エレメント用の造形モールドの試作		◆	◆	◆				
2)-2-5 増殖因子徐放カプセルを持つ凝集体形成					◆	◆	◆	◆
2)-2-6 形成された凝集体の長期培養における機能と構造変化					◆	◆	◆	◆
3)-1 造形技術								
3)-1-1 光造形装置による燐酸カルシウム系担体の仕様検討	◆	◆	◆	◆				
3)-1-2 光造形装置による再生軟骨用担体の仕様検討		◆	◆	◆				
3)-1-3 再生血管用光重合性プラスチックの仕様の検討		◆	◆	◆				
3)-1-4 軟骨用3次元構造体の造形モールド形成技術の検討		◆	◆	◆				
3)-2 接着・癒合・複合技術								
3)-2-1 単一細胞射出配置実験	◆	◆	◆	◆				
3)-2-2 平面内細胞パターン化技術の確立		◆	◆	◆				
3)-2-3 臓器複合体の構造の基本設計	◆	◆	◆	◆				
3)-2-4 凝集体射出配置実験					◆	◆	◆	◆
3)-2-5 既存三次元造形法による薄層担体作成					◆	◆	◆	◆
3)-2-6 臓器複合体の基本仕様の決定					◆	◆	◆	◆

事業項目	18年度				19年度			
	第1 四半期	第2 四半期	第3 四半期	第4 四半期	第1 四半期	第2 四半期	第3 四半期	第4 四半期
4)-1 非侵襲・低侵襲計測評価 4)-1-1 マルチモダリティ計測技術の基礎的検討とアルゴリズム開発 4)-1-2 マルチモダリティ計測技術による軟骨・軟組織 in vitro 計測評価 4)-1-3 高分解能マイクロX線 CT による高コントラスト撮影条件の検討と実証試 4)-1-4 高分解能マイクロX線 CT 複合計測による in vitro 骨・軟骨評価 4)-1-5 超音波による血管力学特性および灌流状態の計測技術開発 4)-1-6 超音波による血管・灌流特性の非侵襲同時計測技術の構築と in vitro 評価 4)-1-7 深部血管網撮影装置の試作とアルゴリズム開発と in vitro 評価 4)-2 in situ 生化学分析・評価 4)-2-1 低侵襲・超高感度生化学計測プローブの設計・試作・改良 4)-2-2 MR 内マイクロ複合プローブによる in situ 生化学・分光分析の小動物評価実験 4)-2-3 分析カテーテル先端部の微小操作部の試作 4)-2-4 微小操作システム試験機の試作と MRI 装置内での評価	◆				◆			
			◆					◆
	◆				◆			
						◆		◆
	◆			◆				
				◆				◆
	◆							◆
		◆						◆
			◆			◆		◆
	◆					◆		

平成 20 年～21 年（実施計画）

① 三次元複合臓器構造体による臓器開発

1) 運動器

1)-1 骨（東京大学医学部）

平成 19 年度までに作製した非荷重部用骨構造体をイヌの非荷重部骨欠損部に移植し、その治療効果を評価する。移植した骨複合再生組織の生体外、生体内における機能を、近赤外光を用いた血流量測定、骨再生評価への転用や、放射線学的技術及びインビボ分子イメージング技術を用いて再生骨の機能を骨質や骨代謝まで含めて評価する技術を検討する〔1）-1-6, 7〕。

大容量の荷重部骨構造体の作製を可能にするため、人工骨及び金属などの構造材料の複合化による三次元造形法を決定する。金属をメッシュ状の外殻として用い、自由に三次元造形を行う方法を確立する〔1）-1-8〕。検討した三次元造形法に基づき、荷重部骨構造体用三次元造形体の試作を行う。三次元造形されたメッシュ状の金属外殻を作成する〔1）-1-9〕。荷重部骨構造体用三次元造形体を骨再生エレメントと複合化することによって、大容量の骨複合再生組織の作製を行う。三次元造形されたメッシュ状の金属外殻を作成し、その内部に骨誘導、血管誘導を促進させるための再生エレメント、血管誘導性ゲルを配置する。荷重への耐性、骨再生エレメントの配置、酸素・栄養供給を行う微小流路、インプラントの植立を可能にする構造などといった各項目に関する検討を行う〔1）-1-10〕。

作製した荷重部用骨構造体をイヌの欠損部へと埋植し、その治療効果を評価する。移植した骨複合再生組織の生体外、生体内における機能を、放射線学的技術及びインビボ分子イメージング技術を用いて再生骨の機能を骨質や骨代謝まで含めて評価する技術を検討する[1) -1-11]。

平成 20 年度は、引き続きイヌを用いた実証試験を行うと同時に、人工骨及び金属との複合化による荷重部骨構造体用三次元造形法の決定及び荷重部骨構造体用三次元造形体の試作を行う[1) -1-7~9]。平成 21 年度は、荷重に耐える力学的特性を備えた荷重部骨構造体用三次元造形体と、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ための構造を備えた骨再生エレメントを複合化することによって、大容量の骨複合再生組織の作製を行う[1) -1-10]。作製した荷重部用骨構造体をイヌの欠損部へと埋植し、その治療効果を評価する。上記と同様な評価技術を用いて、再生骨の機能を骨質や骨代謝まで含めて評価する技術を検討する[1) -1-11]。

1) -2 関節軟骨 (東京大学医学部)

平成 20 年度は、膝関節軟骨部の再生エレメントを構成する足場素材の素材、形状を検討する。再生エレメントにおける関節軟骨部あるいは軟骨下骨部に相当する素材、構造、両部分の接合について、生分解性(吸収性)ポリマー、リン酸カルシウム化合物を中心に検討する。関節軟骨相当部分には、10 MPa 程度のヤング率を有し、かつ軟骨細胞の効率のよい播種、炎症反応、異物反応などを極力抑制する特性を目指す。軟骨下骨部分は、1) -1 骨における成果は順次応用し、細胞の播種・進入と十分な圧迫強度を有し、最適な孔径、連通性を有するよう設計する。上記エレメントを、ヒト由来軟骨細胞あるいはマウス由来軟骨細胞、イヌ由来軟骨細胞あるいは、ヒト間葉系細胞あるいはマウス間葉系細胞、イヌ間葉系細胞を用いて試作する。細胞の増殖にあたっては、増殖因子による増殖促進刺激などを検討する。試作した再生エレメントは、マウスあるいはイヌに移植して、性能を評価する。さらに、上記再生エレメントを同時に多数製造する培養装置の開発を行う[1) -2-7, 8]。

また、再生エレメントを膝関節の形状に合わせて三次元的に統合させるために、膝関節の三次元形状の情報を CT あるいは MRI で収集して、それを元に三次元モールドを作製する。三次元形状のデータ処理、あるいは三次元造形の方法、モールドの素材などを検討する[1) -2-9]。上記検討にしたがい、造形モールドを設計し、試作する。さらに、培養液を膝関節スケールの関節軟骨部分と軟骨下骨部分に分層的に循環させて高交換効率が可能な循環システムを検討する[1) -2-10]。

再生エレメント間の複合化に関しては、生体における形態・機能情報をシミュレート技術[3) -1-6]による上記の三次元モールドを用いて細胞を介して生物学的に統合させる方法を確立するとともに、無機材料を用いた生体類似性素材開発[1) -2-6]の応用による物理的に一体化させて統合を図る方法も検討する。すなわち、再生エレメント骨部分と同成分のリン酸カルシウム化合物をもちいて、膝関節形状を呈した三次元モールドと同様な形状を有するエレメントケージを作製する。その中に再生エレメントを挿入することにより、膝関節の形状に合わせて三次元的な統合を図る。そのための、エレメントケージの形状、組成、構造、ホスト側の結合部分の構造および骨・血管誘導能の付与[4) -1-2]、複合化素材を用いたケージとエレメントの結合材料及びエレメント間の接着材料[1) -3-9]などにつ

いての仕様を *in vitro* および *in vivo* 実験を通じて検討し[1)-2-11]、さらに試作を行う[1)-2-12]。平行して[1)-2-7,8]の軟骨部分の再生エレメント作製技術を活用し、多数の軟骨エレメントを作製し、さらに膝関節における軟骨下骨形状をとったリン酸カルシウム化合物製構造体(骨プラットフォーム)を作製する。次いで多数の軟骨エレメントを骨プラットフォーム上で培養し、スフェロイド技術の応用による[2)-1-9]軟骨エレメント同士の融合および軟骨エレメントと骨プラットフォームの融合を図り、膝関節の形状に合わせた三次元的な統合を図る。そのための、骨プラットフォームの形状、組成、構造、ホスト側の結合部分の構造、エレメントとプラットフォームの結合方法、エレメント間の結合方法などについての仕様を *in vitro* および *in vivo* 実験を通じて検討し[1)-2-13]、さらに試作を行う[1)-2-14]。

そして、平成 21 年度には、上記項目で試作した再生エレメントやモールドを用いて、ヒト型あるいはイヌ型の膝関節型構造体の試作を定量的工程管理のもと行う[1)-2-15]。そして、最終的には、イヌにおける膝関節欠損モデルを作製し、上記項目で試作したイヌ型膝関節型構造体、あるいは基盤技術として開発された再生エレメントの接着・癒合・複合技術[3)-2]を用いて試作したイヌ型膝関節型構造体を用いて、機能再建実験を行い、三次元形態学的、生化学的、生態力学的に評価し、また、関節軟骨部分に関しては、MRI や近赤外分光装置、超音波などを用いた関節軟骨部分、軟骨下骨部分の水分含有量、プロテオグリカン含有量、石灰化度、力学的評価の非侵襲的評価も検討する[1)-2-16]。

平成 20 年度には再生エレメントの試作および造形モールドの試作までを行い[1)-2-7~14]、これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。平成 21 年度には関節構造体を試作し、イヌを用いた膝関節構造体の実証実験を終える[1)-2-15~16]。これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。

1) -3 骨構造体と関節軟骨構造体との融合による運動器の拡張 (東京大学医学部)

平成 21 年度に、1) -1 で試作した骨構造体および 1) -2 で試作した関節軟骨構造体の試作品を軟骨下骨部分を介して融合させ、その製造法を検討する。関節軟骨構造体に骨構造体を添加させるかたちで運動器構造体を拡張する[1)-3-1]。拡張型運動器構造体に関しては、ヒト細胞あるいはイヌ細胞をもちいて *in vitro* または *in vivo* で作製し、形態学的、生化学的、生体力学的に評価する[1)-3-2]。

2) 体表臓器の研究開発

2) -1 皮膚・皮下 (京都大学医学部)

平成 19 年度までの研究により、我々は、*in vitro* で強力に弾性線維再生を誘導できるリコンビナント活性型 DANCE 蛋白の産生、精製に成功した。DANCE 蛋白をスカフォールド足場に組み込む際、まず、弾性線維再生に適するスカフォールドの検討を行う必要がある。我々は、スポンジ孔径と分解速度を調整することにより弾性線維再生を可能にする真皮用スカフォールドの開発に成功した。このスカフォールドにさらに検討を加え、そこに DANCE 蛋白を含有させることにより、より早期により多

くの弾性線維が再生されることが期待できる。そのため、平成 20 年度では、第 1 に、この新規真皮用スcaffoldのさらなる最適化と表皮層も複合化を実現する。第 2 に、DANCE 蛋白をこれら基材に含有させ、徐放化する方法を開発する。これらにより、弾性線維含有再生メレメントの仕様を決定、試作を行う。また、ここで検討を加えた、弾性線維再生に最適化した scaffold に DANCE 蛋白を複合化したエレメントや、そこに線維芽細胞を播種した組織は、それ自体、弾性線維弾性線維含有真皮様組織として、研究用モデル、あるいは臨床材料として有用性が高いと予想される。従って、これらについては、積極的に事業化の可能性についても検討を加える〔2〕-1-8、9〕。

さらに、21 年度にかけて、試作品をヌードマウスに移植し *in vivo* での効果を検証する〔2〕-1-10〕。また、19 年度までに皮膚由来幹細胞の採取、単離には成功しているが、この幹細胞から効率よく皮膚付属器（皮脂腺、毛包、汗腺）を構成する細胞のいずれかに分化誘導する培養条件については、引き続き検討が必要である〔2〕-1-11〕。平成 21 年度終了まで検討を続け、より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検討する。いずれかの分化条件が検討できた時点で、分可能を有する幹細胞を含有した再生メレメントの仕様検討を開始し〔2〕-1-12〕、21 年度中に試作〔2〕-1-13〕、ヌードマウスでの実証実験を行う〔2〕-1-14〕。

2) -2 皮下軟骨 (東京大学)

平成 20 年度には、再生エレメントを皮下軟骨の形状に合わせて三次元的に統合させるために、皮下軟骨の三次元形状の情報を CT あるいは MRI で収集して、それを元に三次元モールドを作製する。三次元形状のデータ処理、あるいは三次元造形の方法、モールドの素材などを検討する。上記検討にしたがい、造形モールドを設計し、試作する。さらに、培養液を循環させて高交換効率が可能な循環システムを検討し、細胞間接着あるいは細胞基質間接着の促進技術あるいはスフェロイド統合技術および応用して、エレメントのモールド内で複合化を実現する〔2〕-2-5〕。そして、上記項目で試作した再生エレメントやモールドを用いて、ヒト型あるいはイヌ型の皮下軟骨の試作を定量的工程管理のもと行う〔1〕-2-6〕。なお、大型皮下軟骨構造体の生着性を向上させるため軟骨膜形成を検討する。すなわち、血管誘導技術や自己組織化技術を導入し、これらの技術を導入した材料を大型皮下軟骨構造体に塗布あるいは混入することを検討し、試作を行う〔2〕-2-7〕。

平成 21 年度には、最終的にイヌにおける皮下軟骨複合体を作製し、自家移植による機能再建実験を行い、三次元形態学的、生化学的、生態力学的に評価し、また、皮下軟骨部分に関しては、MRI や赤外分光装置、超音波などを用いた皮下軟骨部分の水分含有量、プロテオグリカン含有量、石灰化度、力学的評価の非侵襲的評価も検討する〔2〕-2-8〕。

平成 20 年度には再生エレメントの複合化・構造化の仕様決定・試作を行い〔2〕-2-5~7〕、これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。平成 21 年度には皮下軟骨構造体を試作し、イヌを用いた皮下軟骨構造体の実証実験を終える〔2〕-2-8〕。これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。

2) -3 皮膚構造体と皮下軟骨構造体との融合による体表臓器の拡張 (東京大学医学部)

平成 21 年度に、皮膚構造体および皮下軟骨構造体の試作品ならびにその製造法を融合させる。皮膚構造体に下層に皮下軟骨構造体を挿入させ、必要に応じてインターフェースに血管誘導、組織誘導を行うかたちで体表臓器構造体を拡張する[2) -3-1]。拡張型体表臓器構造体に関しては、ヒト細胞あるいはイヌ細胞をもちいて *in vitro* または *in vivo* で作製し、形態学的、生化学的、生体力学的に評価する[2) -3-2]。

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

1) -1 有機素材を用いた、速やかに自己組織化される生体類似性素材の開発 (グンゼ株式会社)

平成 19 年度までの研究で、小孔径のコラーゲンスポンジ上で線維芽細胞を高密度で培養することで、厚みのある弾性繊維組織を作り出すことに成功している。弾性繊維組織再生基材の仕様を最適化することを目的とし、架橋条件の異なるコラーゲンスポンジを作製し、分解性の異なる基材のエラスチン産生能を評価する [1) -1-7]。

アルカリ処理で得られた酸性ゼラチンが塩基性のサイトカインである bFGF の担持・徐放能に優れていることから、酸性ゼラチンとコラーゲンを複合化した三次元基材が再生医療用の足場材料として期待されている。これは静電相互作用を利用した方法であるが、ゼラチン以外の酸性基材のサイトカイン担持・徐放能は詳しく調べられていない。そこで、サイトカイン担持・徐放能に優れた三次元吸収性足場基材を開発することを目的とし、種々のムコ多糖とコラーゲンの複合スポンジを作製し、そのサイトカイン担持・徐放能を調べる [1) -1-8]。

DANCE タンパクが、弾性繊維組織を形成するときに重要な役割を果たすことが分かっている。DANCE タンパクの三次元吸収性足場材料への複合化し、その基材からの DANCE タンパクの徐放性を評価することを目的とし、コラーゲンスポンジをはじめとする種々の基材へ DANCE タンパクを複合化し、その基材からの DANCE タンパクの溶出、材料の分解に伴う徐放、その際の DANCE 活性の維持について調べる [1) -1-9]。

DANCE タンパクを複合化した三次元再生足場材料の弾性繊維形成能を評価することを目的とし、種々の基材上で線維芽細胞を培養し、エラスチン産生能を評価する。また、その基材の体内でのエラスチン産生能についても評価する [1) -1-10]。

弾性繊維形成能に優れた吸収性血管再生基材を作製し、動物での性能を評価することを目的とする。血管に適用できる構造の基材を試作し、種々の基材をそのまま、あるいは、細胞を培養しエラスチンを形成させたものを用いて、動物の血管を置換し、血管再生基材としての性能を評価する[1)-1-11]。

平成 20 年度には、弾性繊維組織再生基材の仕様の最適化、サイトカイン担持・徐放能に優れた吸

収性足場基材の開発を完了させ〔1〕-1-7, 8〕、DANCE タンパクの三次元足場材料への複合化と徐放性の評価、弾性線維形成能の評価に取り組む〔1〕-1-9, 10〕。平成 21 年度には、これを完了させ〔1〕-1-9, 10〕、さらに、弾性線維形成能に優れた吸収性血管再生基材の作製と動物性能評価に取り組み、完了させる〔1〕-1-11〕。

1) -2 無機素材を用いた、速やかに自己組織化される生体類似性素材の開発 (株オリンパステルモバイオマテリアル)

平成 20 年度には、平成 19 年度までに検討したキャリアを構造・組成検討として、関節軟骨の再生エレメントのキャリアとしての有用性を評価する。関節軟骨の再生エレメントのキャリアとして、軟骨下骨の形成が重要である。構造体の大型化に際し、再生エレメント軟骨下骨部分の足場となるキャリア同士の癒合・複合化方法に関して、所望するマテリアルの物性、構造ならびに複合様式を気孔率・気孔構造・強度の観点から検討する。また、キャリアと宿主骨との結合に関して、キャリアの強度や骨誘導能・伝導能などを考慮しキャリアの物質特性、構造を気孔率・気孔構造・強度の観点から検討し、宿主骨との結合が可能なものに最適化する。検討後のキャリアを連携施設へ供給するとともに、コラーゲン多孔体を配し、あるいは内部構造に特異性を持たせて、独自にデザインされた自己組織化生体類似性素材を *in vitro* にて骨形成の挙動を把握する〔1〕-2-5〕。また、平成 20 年度～21 年度にかけて、軟骨部のキャリアあるいは軟骨エレメントを複合する取組み〔1〕-2-6〕、再生エレメントあるいは骨プラットフォームの大量生産を可能とする製造方法の取組みを検討する〔1〕-2-7〕。

1) -3 複雑な多次元構造組織を実現する多種要素複合化が可能であり、*in situ* モニタリングを実現させる材料の開発 (物質材料研究機構)

平成 20 年度には、平成 18、19 年度に開発した複合化技術、多孔質構造の制御技術を用いることにより、高い力学強度をもち、かつ多孔質構造が精密に制御された多種要素複合多孔質材料を設計し、作製する。本複合多孔質材料の機能を生体外での細胞培養実験〔1〕-3-7〕および動物実験〔1〕-3-8〕により評価し、材料作製条件の最適化を行う。最適化したパラメータにもとづいて複合多孔質材料の仕様を検討し、材料設計を行う〔1〕-3-9〕。具体的には、軟骨組織、および軟骨・骨組織の再生に焦点を絞り、以下の課題に取り組む。

第一に、生体吸収性合成高分子メッシュとコラーゲンスポンジ複合化材料を設計し、その仕様を決定する。皮下における軟骨組織を再生するために、高強度の支持体として生体吸収性合成高分子の多孔質メッシュを用い、メッシュの隙間と両側にコラーゲンスポンジを導入する。次に、作製した複合多孔質メッシュを用いて軟骨細胞を培養し、これを皮下に移植することにより、本多孔質材料による軟骨組織の再生への効果を検討する。

第二に、 β -TCP 多孔質体とコラーゲンスポンジとの複合化多孔質階層材料を設計し、その仕様を決定する。ここでは膝軟骨の欠損に注目し、軟骨と骨が繋がった複合組織の再生をとりあげる。

骨・軟骨の複合構造に対応して、 β -TCP多孔質体とコラーゲンスポンジが連結したものを設計する。これまでに開発した複合化技術を用いて本多孔質階層材料を作製し、その多孔質構造を解析するとともに、両者の連結状態を調べる。次に、本複合階層多孔質材料のコラーゲンスポンジ部分に軟骨細胞を、 β -TCP多孔質部分に間葉系幹細胞を播種する。つづいて、細胞を播種した材料をヌードマウスの皮下に移植する。移植後、コラーゲンスポンジの部分は軟骨組織に、 β -TCP多孔質部分は骨組織になると考えられる。さらに、複合階層材料における軟骨細胞と間葉系幹細胞の機能について調べる。

第三に、液性因子は透過できるが、血液中の細胞は侵入できない多孔質材料を設計し、仕様を決定する。膝軟骨組織の再生を促進するために、血液中の細胞成分の侵入をブロックするよう細孔サイズにグラジエントをかけた β -TCPの多孔質傾斜材料を試作する。作製した傾斜材料を用いて細胞を培養し、材料中の細胞分布を調べ、多孔質構造の仕様を検討する。

第四に、 β -TCP多孔質体の骨再生用六角柱エレメントを集合させるための接合材料を設計し、その仕様を決定する。 β -TCPの六角柱の構成成分のひとつであるカルシウムイオンに着目し、カルシウムイオンの存在下で硬化するアルギン酸を接合材料として利用する。アルギン酸の濃度とカルシウムイオンの割合と、ゲルの硬さとの関係について検討する。

平成21年度には、平成20年度に決定した複合多孔質メッシュ、複合階層材料、多孔質傾斜材料と接合材料の仕様にもとづき、軟骨、および、軟骨・骨組織の再生に即した材料を作製する〔1〕-3-10〕。本材料を用いて、軟骨細胞、間葉系幹細胞を培養し、軟骨、軟骨・骨組織の再生を行う〔1〕-3-11、1〕-3-12〕。再生した組織の機能を評価する。

2) 複合形成により高度化、集積化、情報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の確立

2)-1 スカフォールドを用いた再生エレメントの設計、製造、製造支援にかかわる技術開発（物質材料研究機構、東京理科大学）

平成20年度には、スフェロイド形状の培養期間に伴う経時変化について、培養条件、細胞数や細胞機能、タンパク質産生といった観点から生化学的な評価を行う〔2〕-1-6、2〕-1-7〕。特に前年度までにおいて検討したスフェロイドの大きさと機能に関する情報を元に、スフェロイド間隔を系統的に制御したスフェロイドパターンニング技術を開発する。さらに分化誘導培地をスフェロイド培養系に取り込み、これらの検討から最適化されたスフェロイド状態において、再生エレメントとしてのスフェロイドの大型化を目指す。さらに、スフェロイドをより実地的な移植可能な材形へと展開するための材料の設計と合成に着手する〔2〕-1-8〕。つまり、スフェロイドアレイの細胞凝集塊を機能を維持したまま高次元化するためのスフェロイド集積化材料を検討／導入することによって、大型化・集積化するための技術を開発する〔2〕-1-9〕。

平成21年度には骨、軟骨組織の再生を目指し、スフェロイドのさらなる集積化のための生体親和

性マトリックスを最適化する〔2〕-1-10〕。材料特性として、分子構造と強度・物質透過性・細胞機能との相関性といった観点から調べ、目的達成に最適な状態を選定する。そしてスフェロイドマトリックス複合体を作成し、三次元複合構造体の構築可能性について検討を行う〔2〕-1-11〕。マトリックス内での細胞分布と組織化の状態を検討しながら運動器系組織の再生技術として開発を進める。

2)-2 スカフォールドを用いない再生エレメントの設計、製造、製造支援にかかわる技術開発（東京大学医学部）

平成18年度、19年度に開発したスフェロイド形成技術を用いて、さらに骨および軟骨再生に特化した再生エレメント形成技術の開発を進める。具体的には、より酸素要求性、栄養要求性の高い骨髄性幹細胞を用いてスフェロイドを形成させる技術の開発を進める〔2〕-2-7〕。

また、これまでに開発した軟骨細胞砂性エレメントをより安定に形成させ、さらに分化コントロール、形質維持が可能な動的な培養条件の最適化を進める〔2〕-2-9〕。

これら、スキャホールドを用いない再生エレメントの形成技術の開発を平成20年度に進める。そして、骨髄性幹細胞からなる再生エレメントについては、平成21年度にその骨形成能を *in vitro* および小動物を用いた *in vivo* 実験を通じて検証する〔2〕-2-8〕。

さらに、軟骨細胞スフェロイドについては、同じく平成21年度にその軟骨組織としての機能、軟骨組織の形成度を *in vitro* 実験を通じて評価する。また、中型あるいは大型動物由来の細胞を用いての軟骨細胞スフェロイド形成技術を併せて開発する〔2〕-2-10〕。

3) 三次元臓器造形、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

3)-1 生体における形態・機能情報をシミュレートした三次元臓器造形技術の開発（株ディーメック）

平成19年度の結果に基づき、平成20年度には、長幹骨の皮質骨、海綿骨、軟骨下骨などの形状に合わせた運動器構造体をシミュレートし、その設計を試行する。シミュレートの情報を元に、骨組織再生に特化した三次元組織担体または三次元細胞担体の創製を目的として、アパタイトおよびTCPあるいは光重合性高分子などを用いて、素材の粒径、密度、対応する光重合性高分子の組成を検討し、最適な材料の開発を行い、三次元造形法によるアパタイトおよびTCP三次元造形技術開発を行う〔3〕-1-5〕。さらに、樹脂の生物学的影響などを考慮し、光造形法などをもちいた、膝関節などの大型関節の形状を模した再生軟骨用モールドの三次元造形技術仕様を決定する〔3〕-1-6〕。平成21年度には、三次元画像情報に基づいた再生軟骨用の造形モールドの造形技術を最終的に確立し〔3〕-1-7〕、さらに、軟骨用三次元構造体の造形モールドおよび軟骨下骨構造の形成技術の開発を終え、関節軟骨を含んだ複合構造体を作製する〔3〕-1-8〕。

3) -2 再生エレメントの接着・癒合・複合技術の開発 (東京大学医学部)

平成 20 年度には、形成させた再生エレメントを用いて三次元組織を形成させるための基礎技術の開発を進める。具体的には軟骨再生エレメントを用いて、それを三次元集積化することにより、関節軟骨組織と同等の厚みをもつ三次元組織を形成させる技術を開発する[3)-2-7]。

また、再生エレメントを用いて三次元化した組織を動的に培養することにより、生体組織に近い組織形成を実現させることを目指す。具体的には、軟骨再生エレメントを用いて三次元化した組織に動的に圧縮応力を負荷しながら培養する技術の開発を進める[3)-2-8]。

さらに平成 21 年度には、異種組織の癒合・複合化技術の開発を進める。具体的には、関節軟骨における軟骨組織と軟骨下骨組織の複合化技術の開発を進める。軟骨下骨組織についてはアパタイトまたは TCP のエレメントからなるスキャホールドを用い、スキャホールドを用いない方法で形成させた軟骨組織との複合化をはかる[3)-2-9]。

そして、三次元画像情報を基に三次元構築された造形モールドを用いて三次元組織構造体、具体的には軟骨組織と軟骨下骨組織とを複合化した構造体を構築する技術の開発を進める [3)-2-10]。さらに、平成 21 年度までに開発した接着・癒合・複合技術の有効性を実証するために、関節軟骨における動物実験[1)-2-15]において移植される構造体の一つとして供することを目的に、中型動物あるいは大型動物由来の細胞を用いた膝関節型構造体の製作を行う[3)-2-10]。

4) 再生組織への栄養血管網誘導技術の開発 (東京大学医学部)

4) -1 再生骨構造体内部への栄養血管網誘導技術の開発

血管新生誘導材料を応用することにより、再生骨構造体へ栄養血管網を付与するための技術を開発する。具体的には、三次元再生骨構造体を構築するための基本単位である再生エレメントの周囲に血管新生誘導材料を配置することにより、ホスト移植母床から各再生エレメントへむけての血管新生を誘導し、その結果としてホスト血管と連結した血管網を再生骨構造体内部に構築するストラテジーである。平成 20 年度において再生エレメントに対して血管を誘導するための仕様を決定し[4)-1-1]、in vivo 実験系を用いた評価実験を実施する[4)-1-2]。血管誘導技術に関して一定の結論を得た三次元骨構造体に対してこれを適応し、栄養血管網を具備した骨構造体の構築を目指す[4)-1-3]。

4) -2 皮下軟骨構造体への軟骨膜形成誘導技術の開発

血管新生誘導材料を応用することにより、皮下軟骨構造体への軟骨膜形成誘導技術を開発する。皮下軟骨構造体の周囲に血管新生誘導効果をもった足場材料を配置した状態でホストにインプラントすることにより、皮下軟骨構造体周囲に軟骨膜に類似した組織を誘導するというストラテジーである。平成 20 年度において軟骨膜形成のための血管新生材料の最適化と[4)-2-1]、そのアプリケーション法の仕様を決定し[4)-2-2]、これができるだけ in vivo 実験系を用いた評価実験を実施する[4)-2-3]。

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

5) -1 再生組織の非侵襲計測評価技術 (産業技術総合研究所)

軟骨連続体エレメント集合体の評価を行うため、高分解能の X 線撮像技術を用いて、製品特性評価や再生度評価を行うとともに、X 線撮影に伴う生体影響および生化学的計測手法や超音波計測手法との相関を求める。また、軟骨および皮下組織の再生評価のための MRI/MRS/MRE 計測、栄養血管網の構築を評価するための近赤外光計測に関して技術的に評価する(再生組織に対する非侵襲計測技術の工学的評価 [5]-1-8)。

他方、臨床系機関と連携して、開発した非侵襲計測技術(マイクロ X 線 CT、MRI/MRS/MRE、近赤外光、超音波)を活用して、培養過程あるいは体内移植した骨・軟骨・軟組織・栄養血管網の再生組織の構造、代謝、力学に関して計測評価し、再生評価法としての臨床的有用性を検証する(再生組織に対する非侵襲計測技術の臨床的評価) [5]-1-9)。

平成 20 年度は、臨床系機関と連携して、培養中あるいは体内移植後の組織に対する製造過程のモニタリング、製品特性を評価するための計測評価法の構築を図る。

平成 21 年度は、臨床系機関と連携して、培養あるいは体内移植後の骨・軟骨・軟組織および栄養血管網の形状構造、代謝特性、力学特性を評価対象とする計測評価法を最終評価する。

5) -2 再生組織の *in situ* 生化学分析・評価技術 (産業技術総合研究所)

低侵襲・超高感度生化学計測のため、近赤外域から赤外域光ファイバを使用した *in situ* ファイバ分光分析技術を構築する。対象とする組織に応じて、選択波長や検出方法の最適化、面や空間の状態を把握できる多次元化を行う。また、対象とする再生組織や培養組織に細径透析膜プローブ(チューブ)を正確に挿入し、マイクロ流量ポンプで微量の疑似体液や培養液を注入して得られる透析灌流液を高精度に分析する *in vivo* 微小透析法も相互補完的に適用する(*in situ* 生化学分析技術の工学評価) [5]-2-5)。

上記の低侵襲計測評価法を培養過程あるいは体内移植後の骨・軟骨・軟組織および栄養血管網の代謝特性を *in situ* 計測評価し、再生度の評価法としての妥当性を検討する(*in situ* 生化学分析技術の生体再生組織評価) [5]-2-6)。

平成 20 年度は、連続モニタリングのプロセス評価を実現する低侵襲計測評価法を *in situ* 計測評価できる計測評価法の構築を図る。

平成 21 年度は、軟骨・軟組織および栄養血管網に対して上記の低侵襲計測評価法を適用し、再生度の評価法としての妥当性を検証する。

(事業計画：平成 20 年～21 年)

事業項目	20年度				21年度			
	第1 四半期	第2 四半期	第3 四半期	第4 四半期	第1 四半期	第2 四半期	第3 四半期	第4 四半期
① 三次元複合臓器構造体による臓器開発								
1)-1 骨								
1)-1-7 イヌを用いた非荷重部骨構造体の実証実験	◆	◆						
1)-1-8 荷重部骨構造体用三次元造形法の決定	◆			◆				
1)-1-9 荷重部骨構造体用三次元造形体の試作				◆				
1)-1-10 荷重部用骨構造体の試作					◆			
1)-1-11 イヌを用いた荷重部用骨構造体の実証実験						◆		◆
1)-2 関節軟骨								
1)-2-7 膝関節用再生エレメントの仕様決定	◆	◆						
1)-2-8 膝関節用再生エレメントの試作	◆			◆				
1)-2-9 膝関節構造体用造形モールドの仕様決定	◆	◆						
1)-2-10 膝関節構造体用造形モールドの試作				◆				
1)-2-11 膝関節構造体用エレメントケージの仕様決定	◆	◆						
1)-2-12 膝関節構造体用エレメントケージの試作		◆		◆				
1)-2-13 膝関節構造体用骨プラットフォームの仕様決定		◆						
1)-2-14 膝関節構造体用骨プラットフォームの試作		◆		◆				
1)-2-15 膝関節型構造体の試作					◆			
1)-2-16 イヌを用いた膝関節型構造体の実証実験						◆		◆
1)-3 骨と関節の融合による拡張								
1)-3-1 試作					◆			
1)-3-2 in vivo または in vitro 評価					◆			◆
2)-1 皮膚・皮下								
2)-1-8 活性型 DANCE 蛋白含有再生エレメントの仕様決定	◆			◆				
2)-1-9 活性型 DANCE 蛋白含有再生エレメントの試作		◆		◆				
2)-1-10 ノドマウスを用いた活性型 DANCE 蛋白含有再生エレメントの実証				◆				◆
2)-1-11 皮膚幹細胞から皮膚付属器細胞への分化誘導条件の検討	◆							◆
2)-1-12 皮膚付属器分化能を有する細胞を含有する再生エレメントの仕様決定			◆					◆
2)-1-13 皮膚付属器分化能を有する細胞を含有する再生エレメントの試作				◆				◆
2)-1-14 ノドマウスを用いた皮膚付属器分化能保持胞を含有する再生エレメントの実証					◆			◆
2)-2 皮下軟骨								
2)-2-5 皮下軟骨用再生エレメントの複合化・構造化の仕様決定	◆			◆				
2)-2-6 皮下軟骨用再生エレメントの複合化・構造化の試作	◆			◆				
2)-2-7 皮下軟骨構造体の軟骨膜形成誘導の検討		◆				◆		
2)-2-8 皮下軟骨構造体の実証実験	◆							◆
2)-3 皮膚と皮下軟骨の融合による拡張								
2)-3-1 試作					◆			
2)-3-2 in vivo または in vitro 評価					◆			◆

事業項目	20年度				21年度			
	第1 四半期	第2 四半期	第3 四半期	第4 四半期	第1 四半期	第2 四半期	第3 四半期	第4 四半期
② 要素技術開発								
1)-1 有機素材								
1)-1-7弾性繊維組織再生基材の仕様の最適化	◆	◆						
1)-1-8サイトカイン担持・徐放能に優れた三次元吸収性足場基材の開発	◆			◆				
1)-1-9DANCEタンバクの三次元吸収性足場材料への複合化と徐放性の評価		◆			◆			
1)-1-10複合三次元再生足場材料の弾性繊維形成能の評価				◆				◆
1)-1-11弾性繊維形成能に優れた吸収性血管再生基材の作製と動物性能評価					◆			◆
1)-2 無機素材								
1)-2-5 再生エレメント用素材の構造・組成検討	◆				◆			
1)-2-6 再生エレメント用素材の複合化検討			◆				◆	
1)-2-7 再生エレメント用素材の製造方法確立				◆				◆
1)-3 複合材料								
1)-3-7In Vitro における複合材料の評価	◆			◆				
1)-3-8In Vivo における複合材料の評価	◆			◆				
1)-3-9 複合材料の仕様決定		◆		◆				
1)-3-10 軟骨、軟骨・骨組織再生用の複合材料の作製		◆			◆			◆
1)-3-11 複合材料を用いた軟骨組織の再生					◆			◆
1)-3-12 複合材料を用いた軟骨・骨組織の再生					◆			◆
2)-1 スカフォールドを用いた再生エレメント								
2)-1-6 スフェロイドの生化学評価	◆					◆		
2)-1-7 In Vitroにおけるスフェロイドの形状評価	◆			◆				
2)-1-8 形状制御したスフェロイドの集積化材料の合成	◆			◆				
2)-1-9 形状制御したスフェロイドの集積化			◆			◆		
2)-1-10 骨・軟骨/皮膚組織用の再生エレメントを作成するスフェロイド集積化の検討					◆			◆
2)-1-11 スフェロイド化材料を用いた組織化検討と再生技術開発					◆			◆
2)-2 スカフォールドを用いない再生エレメント								
2)-2-7 骨髄性幹細胞からなるスフェロイド形成技術開発	◆			◆				
2)-2-8 骨髄性幹細胞再生エレメントの骨形成能の検証実験			◆					◆
2)-2-9 軟骨細胞再生エレメントの安定作製・維持・培養条件の最適化	◆				◆			
2)-2-10 軟骨細胞再生エレメントの機能・組織形成評価				◆				◆
3)-1 造形技術								
3)-1-5 大関節周囲の構造のシミュレートと光造形法によるアパタイトおよびTCP三次元造形技術開発	◆		◆					
3)-1-6 大関節を模した光造形法による再生軟骨用モールドの三次元造形技術仕様決定		◆		◆				
3)-1-7 三次元画像情報に基づいた再生軟骨用の造形モールドの造形技術開発		◆					◆	
3)-1-8 大関節用三次元構造体の造形モールドおよび軟骨下骨構造の形成技術開発		◆						◆
3)-2 接着・癒合・複合技術								
3)-2-7 再生エレメントによる三次元組織化の基礎技術開発	◆			◆				
3)-2-8 三次元組織の動的培養技術開発		◆					◆	
3)-2-9 三次元組織と軟骨下骨構造との複合化技術開発			◆				◆	
3)-2-10 造形モールドを用いることによる3次元画像情報に基づいた三次元構造体の構築技術開発				◆				◆

事業項目	20年度				21年度			
	第1 四半期	第2 四半期	第3 四半期	第4 四半期	第1 四半期	第2 四半期	第3 四半期	第4 四半期
4)-1 再生骨構造体内部への栄養血管網誘導技術の開発								
4)-1-1 再生骨エレメントへの血管誘導技術の仕様決定	◆	◆	◆					
4)-1-2 再生骨エレメントへの血管誘導技術の評価実験			◆	◆	◆	◆		
4)-1-3 栄養血管網を具備した骨構造体の構築実験				◆	◆	◆	◆	◆
4)-2 皮下軟骨構造体への軟骨膜形成誘導技術の開発								
4)-2-1 軟骨膜形成のための血管新生材料の最適化	◆	◆	◆					
4)-2-2 皮下軟骨への血管新生材料適応の仕様決定	◆	◆	◆					
4)-2-3 軟骨膜形成誘導技術の評価実験			◆	◆	◆	◆	◆	◆
5)-1 非侵襲計測評価								
5)-1-8 再生組織に対する非侵襲計測技術の工学的評価	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
5)-1-9 再生組織に対する非侵襲計測技術の臨床的評価		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
5)-2 in situ 生化学分析・評価								
5)-2-5 in situ 生化学分析技術の工学評価	◆	◆	◆	◆	◆	◆		
5)-2-6 in situ 生化学分析技術の生体再生組織評価				◆	◆	◆	◆	◆

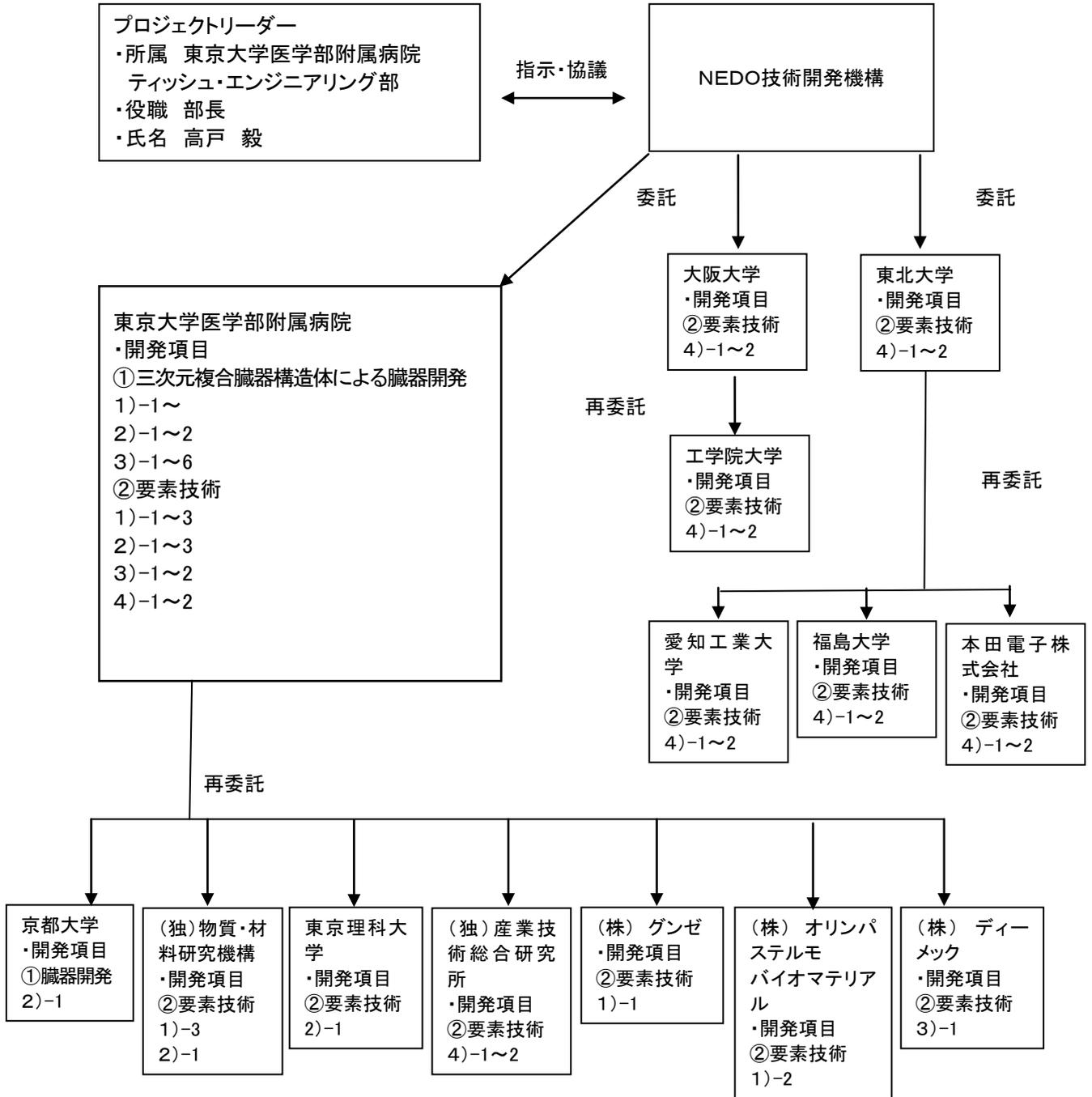
2.2 研究開発の実施体制

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 技術開発機構がプロジェクトリーダーとして、東京大学 高戸毅部長を指名し、その下に委託先の東京大学病院、大阪大学医学部、東北大学 加齢医学研究所の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。

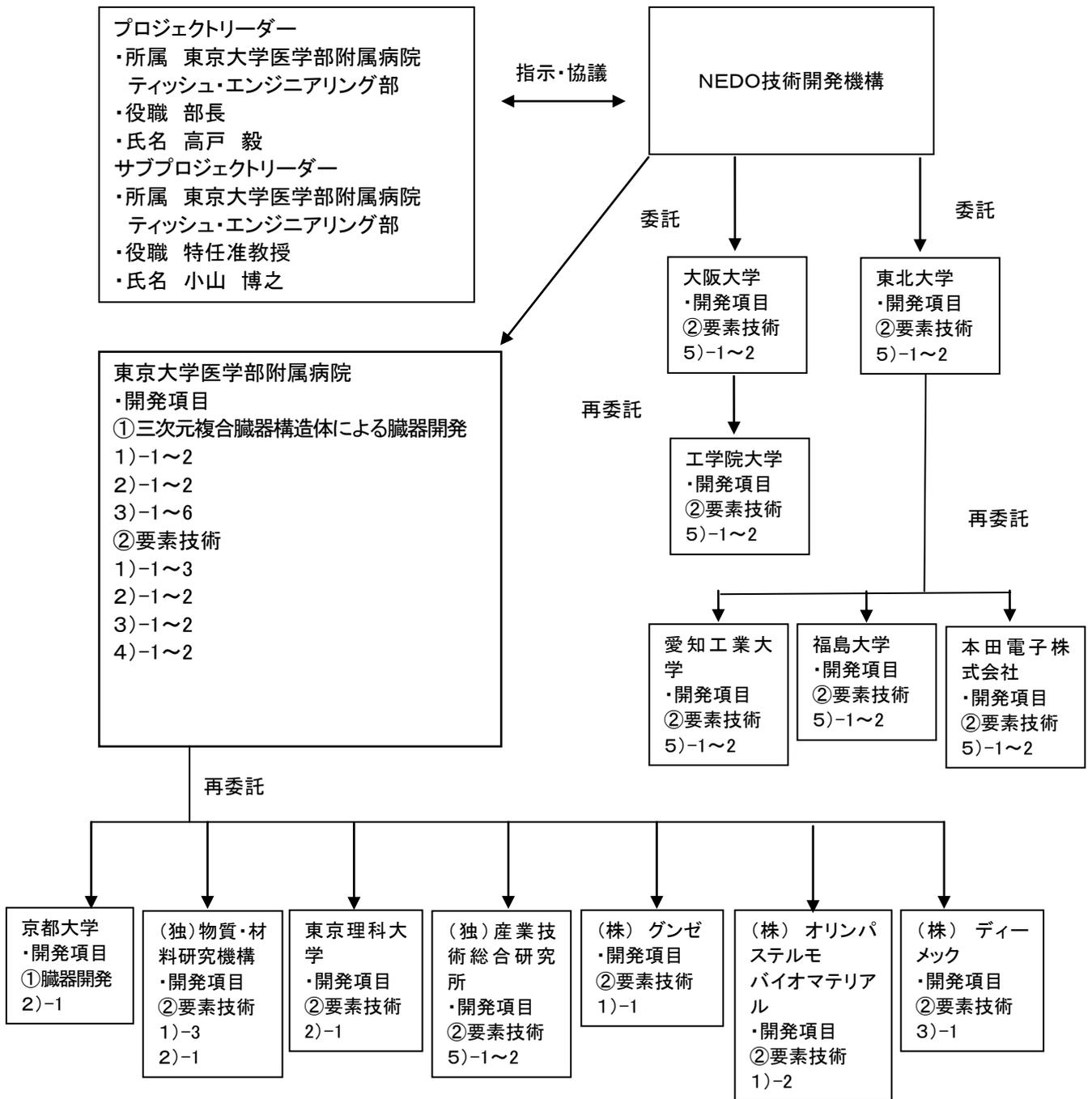
平成 20 年 1 月に実施された自主中間評価における意見を踏まえ、研究開発マネジメント機能を更に高度化すべく、サブプロジェクトリーダーとして東京大学 医学部附属病院 ティッシュ・エンジニアリング部 小山 博之准教授を指名した。

期間は、平成 20 年 4 月より、プロジェクトの終了（平成 22 年 3 月頃）までとした。

研究体制スキーム（平成18年度～19年度）



研究体制スキーム（平成 20 年度～21 年度）



2.3 研究開発の運営管理

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、なら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。

実施済み開発会議

- 2006年 7月14日 キックオフ (第一回開発委員会)
- 2006年12月15日 第二回開発委員会
- 2007年 3月 2日 第三回開発委員会
- 2007年 7月20日 第四回開発委員会
- 2007年10月19日 第五回開発委員会
- 2008年 3月 7日 第六回開発委員会
- 2008年 6月13日 第七回開発委員会
- 2008年 9月26日 第八回開発委員会
- 2009年 1月30日 第九回開発委員会
- 2010年 6月 5日 第十回開発委員会
- 2010年11月13日 第十一回開発委員会

2.4 研究開発の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

【実用化、事業化につなげる戦略】

①共通基盤技術の形成に資する成果の普及

NEDO、実施者とも得られた研究開発成果については、普及に努めるようプロジェクトを遂行する。

②成果の産業化

a) 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よう実施者に指導する。

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よう実施者に指導する。

b) 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よう実施者に指導する。

【実用化、事業化につなげる知財マネジメント】

・知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータの提供、標準情報（TR 若しくは TS）制度への提案等を積極的に行うよう実施者に指導する。

3. 情勢変化への対応

2006年7月、厚生労働省は、失われた臓器や組織の再生を目的にヒト幹細胞等を人の体内へ移植又は投与する臨床研究に対し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年厚生労働省告示第425号）を策定した。2010年9月の時点で、同指針に基づき承認された臨床研究は28件、複数施設で実施されている計画を勘案すると実質的には17件である。対象疾患は、心臓病や椎間板ヘルニア、難治性骨折など多岐にわたるものの、その多くは有効性や安全性が不明瞭であり、今後症例を積み重ねて検証していく必要がある。国の事前審査を義務付けることにより患者の安全性や権利を保護することを目的として策定されたヒト幹指針ではあるものの、申請や実施において治験と同等レベルの基準が要求されるようになったため、臨床研究が停滞する可能性も懸念されていた。一方で、胚性肝細胞（ES細胞）が対象外となっていたことや、策定以降に人工多能性幹細胞（iPS細胞）が報告されたこと、曖昧な部分の内容をより具体化する必要があるとの判断から指針の見直しが図られている。（*注釈：平成22年11月1日付で改正に基づくヒト幹指針が施行された（平成22年厚生労働省告示第380号）。この改正により、ヒト幹指針に基づき実施が許可された臨床研究に関しては、治験に移行する際に確認申請を要しないこととなり、手続きの合理化が図られた内容となっている。今後、臨床研究から治験へのシームレスな移行が期待される。）

また、2007年11月に京都大学の山中伸弥教授らの研究グループが、ヒトの皮膚細胞に特定の遺伝子を導入することにより、ES細胞に匹敵する多分化能と増殖能を有するiPS細胞の開発に成功した。ヒトiPS細胞は患者自身の皮膚細胞から樹立できることから、脊髄損傷やI型糖尿病など多くの疾患に対する細胞移植療法に繋がることが期待されている。更に、ヒトiPS細胞から分化させる心筋細胞や肝細胞が、有効で安全な薬物の探索に大きく貢献するものと期待される。しかし、実際にiPS細胞を臨床応用するためには、作製時に利用されるc-Myc遺伝子やウイルスベクター、あるいは未分化細胞の残存などにより引き起こされる癌化の危険性を解決し、安全性を確保しなければならない。また、iPS細胞の樹立効率の改善や、目的の組織・臓器の細胞に分化させる誘導技術の開発も必要である。このようにiPS細胞の臨床応用には未だ克服すべき課題も多いことから、再生医療の臨床応用においては、既に安全性と有効性に関する検討が進んでいる体細胞を用いた臨床研究が先行するものと考えられる。

最後に再生医療製品の産業化に関して、2007年10月、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング社（J-TEC）が開発した重度熱傷患者用の自家培養表皮「ジェイス」が製造販売承認を受け、日本初の「ヒト細胞・組織を利用した再生医療製品」が誕生した。2008年12月には厚生労働省中央社会保険医療協議会から保険適用の承認を受けており、他の再生医療製品の産業化へ向けた追い風となることが期待される。

4. 中間評価結果への対応

4.1 提言されたコメント

- ①大型臓器を目標としているが、今回の中間評価の結果ではこの目標達成の目処はたっていない。大型臓器開発の目標を達成するために、テーマ間連携およびプロジェクトリーダーのマネジメントの強化、研究体制の見直しを行う必要がある。
- ②複合大型臓器開発達成に向けて、各テーマの目標設定の見直しを行う必要がある。
- ③一方、個々のテーマで開発される臓器の実用化の可能性は高いが事業化、商品化は難しい。また、このプロジェクトの目標である複合臓器の事業化商品化には困難が予想される。
- ④このプロジェクトは早期実用化を目指す一方で、新規素材の開発に関する検討がやや少ない。新規性、独自性の高い開発を行う為に、新規素材や技術の開発も必要である。

4.2 その後の対応、事業の展開

研究開発の更なる有機的連携の推進やマネジメント機能の高度化を達成するため、新たにサブプロジェクトリーダーとして小山 博之准教授を指名した。

「小口径人工血管開発は本プロジェクトにはそぐわず、再生組織への栄養血管誘導を主眼に置くべき。」という評価を得た。そのため、平成 20 年度からは小口径人工血管開発プロジェクトは中止とし、要素技術開発として「再生組織への栄養血管網誘導技術の開発」に注力するよう研究計画を変更した。

複合大型臓器開発達成に向けて、各テーマの目標設定を当初の計画から、以下のように見直した。

① 三次元複合臓器構造体による臓器開発

1) 運動器（実施体制:東京大学医学部）

骨用再生エレメントを開発し、それに対する複合化技術や三次元造形技術を開発・応用することにより、非過重部用骨構造体及び過重部用骨構造体を創製し、動物モデルを用いた実証試験を実施する。また、関節軟骨用再生エレメントを作成し、これを複合化・三次元化するための造形用モールドやエレメントケージ、骨プラットホーム等を開発・応用することにより顎関節構造体や膝関節構造体を試作し、動物モデルを用いた実証試験を実施する。加えて、これら構造体に対する栄養血管の誘導技術を構築するとともに、骨構造体と関節軟骨構造体とを融合して拡張型運動器構造体へと発展させる。

2) 体表臓器（実施体制:東京大学医学部 再委託先:京都大学医学部）

表皮層、真皮層、皮下層の各層の再生に最適化したスカフォールドを開発し、そこに細胞成分を付加することにより皮膚・皮下組織再生エレメントを作成する。さらにこれらを複合化することにより皮膚構造体を構築し、動物モデルでの実証試験を行う。また皮膚由来幹細胞の採取・単離技術を確立し、これを皮膚附属器構成細胞に分化誘導するための培養条件を決定することにより、幹細胞をも複合化した皮膚・皮下組織再生エレメントを試作し検証する。加えて、軟骨用再生エレメントを三次元造形用モールド内で複合化する

技術を開発することにより皮下軟骨構造体を構築し動物モデルでの検証を実施する。

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

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(実施体制:東京大学医学部 再委託先:株グンゼ、株オリンパス、株モバイオマテリアル、物質・材料研究機構)

皮膚・皮下組織再生エレメント用吸収性スcaffoldsの試作品を作成し、実証試験を通じてその最適化をはかると同時に、再生促進作用のあるタンパク質やサイトカインの複合化技術も確立する。関節軟骨用再生エレメントのための各種スcaffoldsを試作してその最適化をはかり、さらにエレメントを三次元化・複合化するための接合材料やエレメントケージ、骨プラットフォーム等の開発も実施する。加えて、皮下軟骨構造体を構築する軟骨再生エレメント用の吸収性スcaffoldsの開発も行う。

2) 複合形成により高度化、集積化、情報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の確立(実施体制:東京大学医学部 再委託先:東京理科大学)

器官様構造体を持つマイクロ臓器を構築させたスフェロイドアレイ形成の技術開発を行う。また、マトリックス上でスフェロイド分散体を複合化し成長促進する技術と、ライフラインをも兼ね備えた組織に高度化する加工手法も開発する。加えて間葉系細胞を用いた再生軟骨用エレメントを構築するとともに、分化をコントロールし形質維持もはかることを可能とする動的培養条件を決定し *in vitro* 及び *in vivo* 実験により検証する。

3) 三次元臓器造形、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(実施体制:東京大学医学部 再委託先:株ディーメック)

生体における形態・機能情報をシミュレートし、そのデータに基づいた三次元造形技術を確立し、再生エレメント用スcaffoldsや三次元造形用モールドを作製する。さらに関節軟骨構造体を構築するための再生エレメントの接着・癒合・複合技術を開発する。

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の開発

(実施体制:東京大学医学部)

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、宿主移植母床と再生組織間の血流インターフェースを構築する技術を開発する。

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(実施体制:東京大学医学部 再委託先:産業技術総合研究所)

非侵襲計測評価技術を応用することにより、培養中あるいは移植後における再生組織構造体の製品特性評価や再生度評価に加え、構造、代謝、力学的な計測評価技術を構築する。また、再生組織構造体に対す

る in situ 生化学分析を可能にする低侵襲計測評価技術を開発し、再生度の評価法としての妥当性を検証する。

5. 評価に関する事項

5.1 平成19年度合同自主中間評価委員会

- ①評価の実施時期：2008年1月11日
- ②評価手法：外部評価
- ③評価事務局：バイオテクノロジー・医療技術開発部
- ④評価項目・基準：基礎的・基盤的研究開発の評価項目・基準
- ⑤評価委員

	氏名	所属、肩書き
委員長	赤池 敏宏	東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生体分子機能工学専攻 教授
委員長 代理	岩田 博夫	京都大学 再生医科学研究所 生体組織工学研究部 組織修復材料学分野 教授
委員	越智 光夫	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻 病態制御医科学講座 整形外科学 教授
	黒柳 能光	北里大学 大学院 医療系研究科 再生組織工学研究室 教授
	中塚 貴志	埼玉医科大学 形成外科 教授
	松下 隆	帝京大学医学部整形外科 教授
	山岡 哲二	国立循環病センター研究所 生体工学部 部長

Ⅲ. 研究開発成果について

1. 事業全体の成果

課題	目 標 プロジェクト全体の目標 (出典：基本計画)	研究開発成果 目標に対する成果 (出典：事業原簿公開版)	達成度
① 三次元複合臓器構造体による臓器開発			
1) 運動器	関節を含む荷重骨（顎関節、膝関節）に合致する三次元複合臓器構造体の製造	関節を含む荷重骨（顎関節、膝関節）に合致する三次元複合臓器構造体を製造した。	達成
2) 体表臓器	形態、皮下構造が複雑な体表臓器（顔面凹凸部）に合致する三次元複合臓器構造体の製造	形態、皮下構造が複雑な体表臓器（顔面凹凸部）に合致する三次元複合臓器構造体を製造した。	達成
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) 新規材料	動物実証実験の素材を提供	動物実証実験の素材を提供した。	達成
2) 再生エレメント	動物実証実験の為のエレメントまたはその製造技術を提供	動物実証実験の為のエレメントまたはその製造技術を提供した。	達成
3) 複合化	動物実証実験に必要な構造体ならびに技術を提供	動物実証実験に必要な構造体ならびに技術を提供した。	達成
4) 血管網誘導技術	血管網をもつ再生組織の構築技術を確立	血管網をもつ再生組織の構築技術を確立した。	達成
5) 評価法	評価法動物実験における有効性や実用性を検証	動物実験における有効性や実用性を検証した。	達成

2. 研究開発項目毎の成果

全体の成果

研究開発の達成度（総合評価） ○

プロジェクト全体の現在までの成果を下記に示す。プロジェクト全体としての成果は、ほぼ計画通りか計画以上の成果が得られた。この結果から、プロジェクト全体として十分期待通りの成果が得られたものと考えられた。

特に、骨、軟骨に関しては、再生エレメントを複合化し、また、大型化再生組織も作出しているため早期の実用化、臨床化が期待される。

(1) 三次元複合臓器構造体による臓器開発

① 運動器に関して（東京大学および大阪大学）

研究開発の達成度 ○

骨に関しては、三次元培養担体として実績のある顆粒状人工骨に加えて、テトラポッド形状人工骨を追加した複数の評価項目（力学的強度、有効連通孔など）に関して評価した。その結果、何れの評価項目においても、テトラポッド形状人工骨が最も骨再生複合組織の足場として適していることが確認された。さらに非荷重部骨として中手骨を採用し、CT データから型を設計し、三次元造形機と歯科用の印象材として使用されている EVA シートを用いて、中手骨形状の培養リアクターの成形を行った。さらに、間葉系骨髄細胞をテトラポッド型顆粒状人工骨上で培養して骨構造体を作製し、イヌ大腿骨に作成した円筒形の欠損部に埋植して骨新生を確認した。次に、荷重部人工骨として用いるためにメッシュ状の表面をもつチタン製人工骨を作製した。チタン製人工骨内部にテトラポッド形状人工骨を充填し、新規複合型荷重部人工骨とした。イヌの荷重骨である前腕骨に欠損部を作製して荷重部人工骨を埋植し、有効性と安全性を確認した。最も荷重のかかる大腿骨についても検討を行った（図 新規複合型荷重部人工骨の創製）。

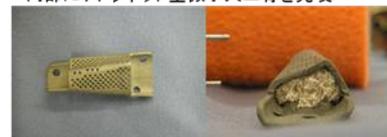
（東京大学）

関節軟骨に関しては、オリンパステルモバイオマテリアル社と連携し、一辺 1.5 mm の六角柱 β TCP 製人工骨に軟骨細胞由来再生軟骨を配した骨軟骨再生エレメントを作製し、ついで、間葉系幹細胞シートを用いて再生エレメント間を生物学的に結合されることに確認した。さらに、中間目標である下顎頭再生組織の作製に向け、ヒト下顎頭の形状を忠実に再現した、ディーメック社製下顎

頭型培養モールドを作製し、その中で再生エレメントを培養し、エレメント複合化させ、さらに下

図 新規複合型荷重部人工骨の創製

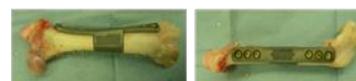
(A) 骨欠損部 (前腕骨) に適合するようにチタンを三次元造形し、内部にテトラポッド型微小人工骨を充填



(B) 複合型人工骨を前腕骨欠損部に埋植



(C) 最大荷重のかかる大腿骨に適合する複合型人工骨 (試作品)



顎頭の曲面の再建を確認した。また、材料科学による物理的結合も検討しており、オリンパス社製 FGF-2 含有骨セメントを用いて同様な再生エレメント間の結合に成功しており、軟骨細胞由来の軟骨再生エレメント、オリンパス社製六角柱 β TCP 製人工骨ならびに FGF-2 含有骨セメントを配した骨エレメントを複合させて、関節三次元複合体を構築し、骨再生、血管誘導を確認した。

さらに、膝関節に対応する関節三次元複合臓器構造体の構築においては、DMEC 社が設計したヒト膝関節の 3 次元形状に基づきオリンパス社製六角柱 β TCP 製人工骨を加工し、骨プラットフォームを作製した。この骨プラットフォーム上で軟骨細胞由来の軟骨再生エレメント結合させて、ヒト膝関節を再現した関節三次元複合臓器構造体を構築した(図 ヒト膝関節を再現した関節三次元複合臓器構造体)。これらの技術を実証するため、ビーグル膝関節欠損モデルの再建を検討した。その結果、自己細胞由来の関節三次元複合構造体を製造し、欠損に対する再建を確認した(図 膝関節を再現した関節三次元複合臓器構造体)。(東京大学)

図 ヒト膝関節を再現した関節三次元複合臓器構造体



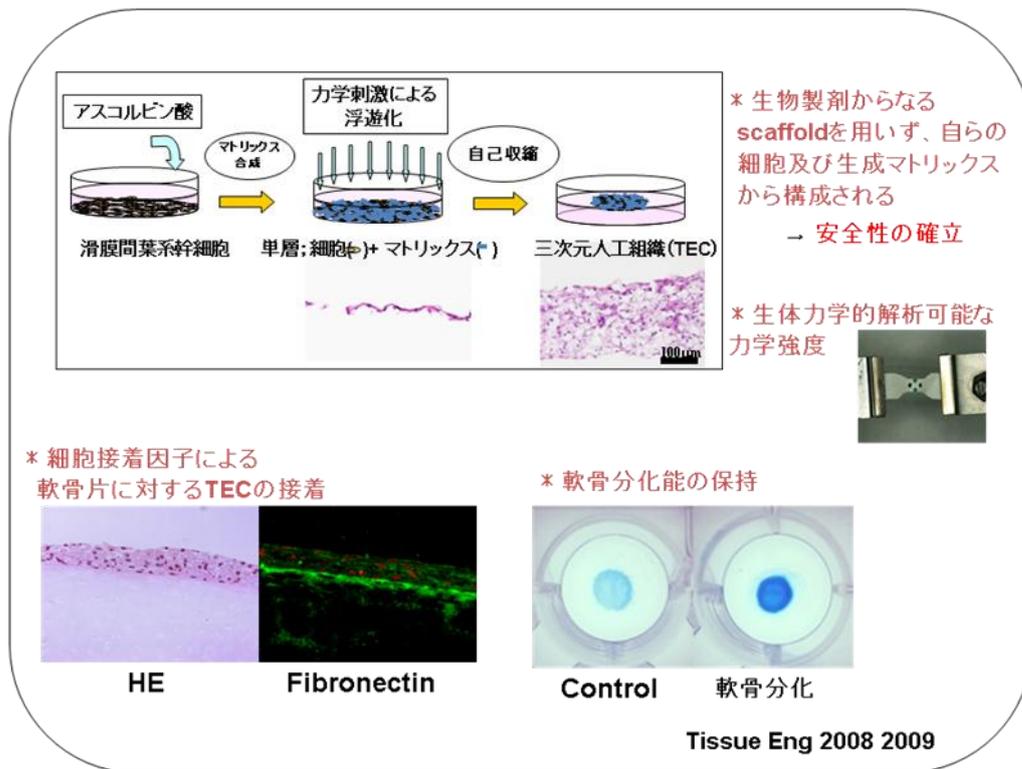
スキヤフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織 (TEC、図) に関しては、TEC 作成条件を至適化し、計 30 頭の家畜豚に移植実験を行った。修復組織の肉眼所見による解析では、細胞密度による修復組織像に有意差は認められなかった。TEC の品質特性解析法の確立に関しては、TEC の品質特性評価法として、組織体積、DNA 量、組織学的細胞・マトリックス比、さらには、力学的特性 (弾性係数、破断強度) を確立した。TEC への遺伝子導入法の開発に関しては、TEC へ遺伝子を導入する方法としてより臨床応用が可能な方法として超音波遺伝子導入法 (sonoporation) を選択した。まず超音波遺伝子導入法でどのくらいの効率で遺伝子導入が可能かを検討する予備実験を GFP 遺伝子及びルシフェラーゼ遺伝子を用いて reporter assay を行った。超音波の照射条件、造影剤の濃度、超音波プローブの形状等を変え、浮遊状態の 3DBT 及び単層培養細胞への遺伝子導入

を試み、照射群においてルシフェラーゼ活性の上昇を認めた。

次いで、異なる人工骨とスキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織（TEC）の組み合わせによる TEC-人工骨複合体の作成、及び複合体の骨軟骨再生能の検討に関しては、複数の人工骨（既に臨床使用されている人工骨 2 種、オリンパスバイオマテリアル社製、東芝セラミックス社製、さらに AIST、オリンパスバイオマテリアル社との共同研究による新規人工骨）と TEC との複合体を作成した。このうち 2 種の新規人工骨は TEC との境界面において液性因子の交通のみを可能とし、細胞の交通を阻害する構造のもので軟骨修復野における血管侵入を防ぐ目的で開発した AIST とは beta-TCP 内部の気孔サイズに傾斜がかかり、最上部では細胞が交通できない連通路構造を持つ人工骨を開発した。また、オリンパスバイオマテリアル社とは人工骨の最上層のみマイクロ連通路構造となるように加工し、細胞成分の交通が最上層を介して行うことのできない beta-TCP 人工骨を開発した。これら人工骨は既に市販のもの、今回開発のものを問わず接触直後に TEC と強固に接着した。TEC に含まれる fibronectin 等の細胞接着因子とセラミックス間の強固な接着性が関与しているものと考えられた。

BMP 導入 TEC-人工骨複合体の骨軟骨再生能の検討については、TEC-人工骨複合体による広範囲骨軟骨病変修復能の大動物による検証を行った。我々は骨軟骨欠損の修復に対応すべく開発されたスキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織（TEC）と人工骨との複合体のこれら複合体を骨成熟ウサギの大腿骨滑車部に作成した骨軟骨欠損に移植し骨軟骨再生効果について検討を行った。さらに骨形成因子（BMP）を導入した TEC-人工骨複合体の骨軟骨再生効果も併せて検討した。骨成熟ウサギ（12 ヶ月齢以上）に対し大腿骨滑車部に径 6 mm 深さ 5 mm の骨軟骨欠損を作成、欠損部と同サイズに調製した TEC-人工骨複合体を移植した。移植後 1、2、6 カ月にて組織再生を組織学的に評価した。人工骨としては市販のハイドロキシアパタイト、ベータ TCP を素材とする人工骨に加え、TEC との接着部分で細胞の交通ができず、液性因子の交通のみが可能な構造の人工骨（特注 b-TCP）を作成し、複合体の素材として採用した。いずれの人工骨においても術後 2 カ月での軟骨再生率は有意差なく、人工骨の種類による違いは認められなかった。また特記すべきは人工骨表面に形成される類骨形成率が軟骨形成率と深く相関することを見出した。さらに移植後 6 カ月の組織の解析では、国際軟骨修復学会スコアに示されるように、TEC-人工骨複合体は人工骨単独群に比して有意に隣接軟骨組織との間に優れた組織癒合性(integration)を示すことが明らかとなり、関節骨軟骨組織再生への有用性が示された。また、骨形成因子（BMP）添加 TEC と人工骨複合体を同様の骨軟骨欠損部へ移植したが、術後 2 カ月の比較では、BMP 添加 TEC と非添加 TEC との間には有意な軟骨形成率は認められず、本研究の条件下では TEC への BMP 添加の有用性は見いだせなかった。（大阪大学）

図 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織(TEC)

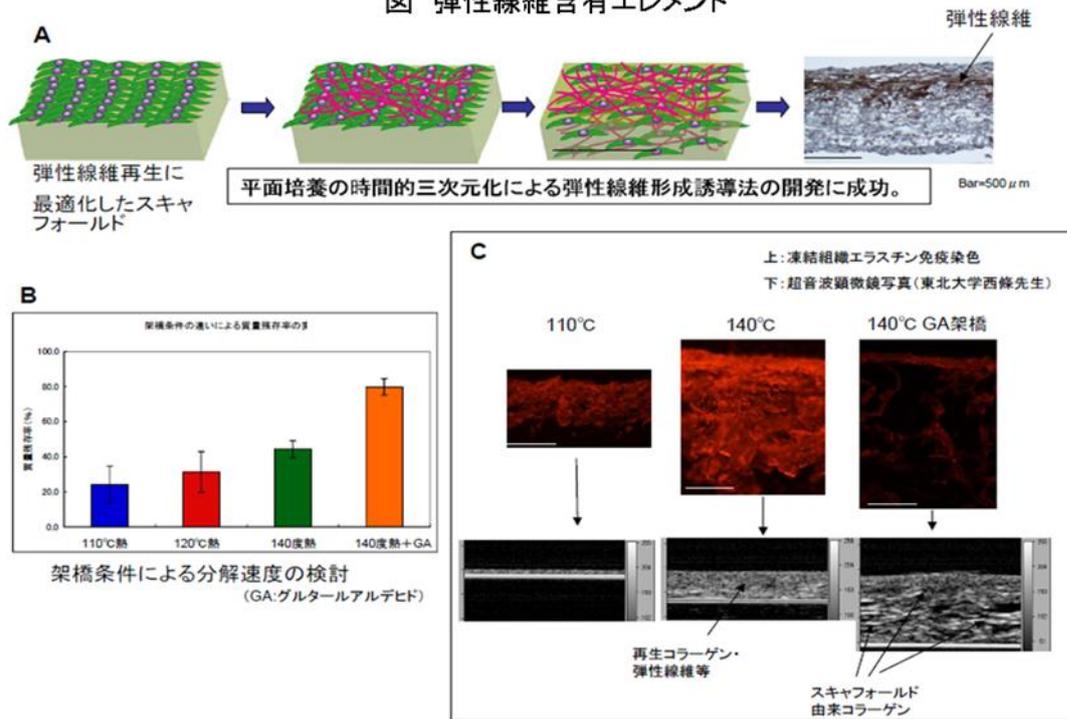


② 体表臓器に関して (京都大学、東京大学)

研究の達成度 ○

表皮、真皮、皮下脂肪層を含有する複合型再生エレメントをヌードマウスに移植し、in vivo における実証実験を行った。移植したエレメントは、ヌードマウス背部皮膚欠損創に生着し、表皮層を持ち、真皮層と同等あるいはそれ以上の厚みを持つ脂肪層も含んだ皮膚、皮下組織を再生できた。また、弾性線維を効率よく産生させるために皮膚に含有させる DANCE 蛋白については、CHO 細胞安定発現株を作製し、振盪法により生産効率をあげることに成功した。精製した DANCE 蛋白は、in vitro で無血清培地においても弾性線維形成を誘導した。次の目標として、弾性線維誘導物質 (DANCE 蛋白) 除放化に最適なスキャフォールド開発を行った。その結果、生体親和性の高いコラーゲンスポンジの孔径と架橋条件を検討することにより、線維芽細胞を播種し、血清を添加した培養条件下で、in vitro において弾性線維を含有させることに成功した (図 弾性線維含有エレメント)。

図 弾性線維含有エレメント

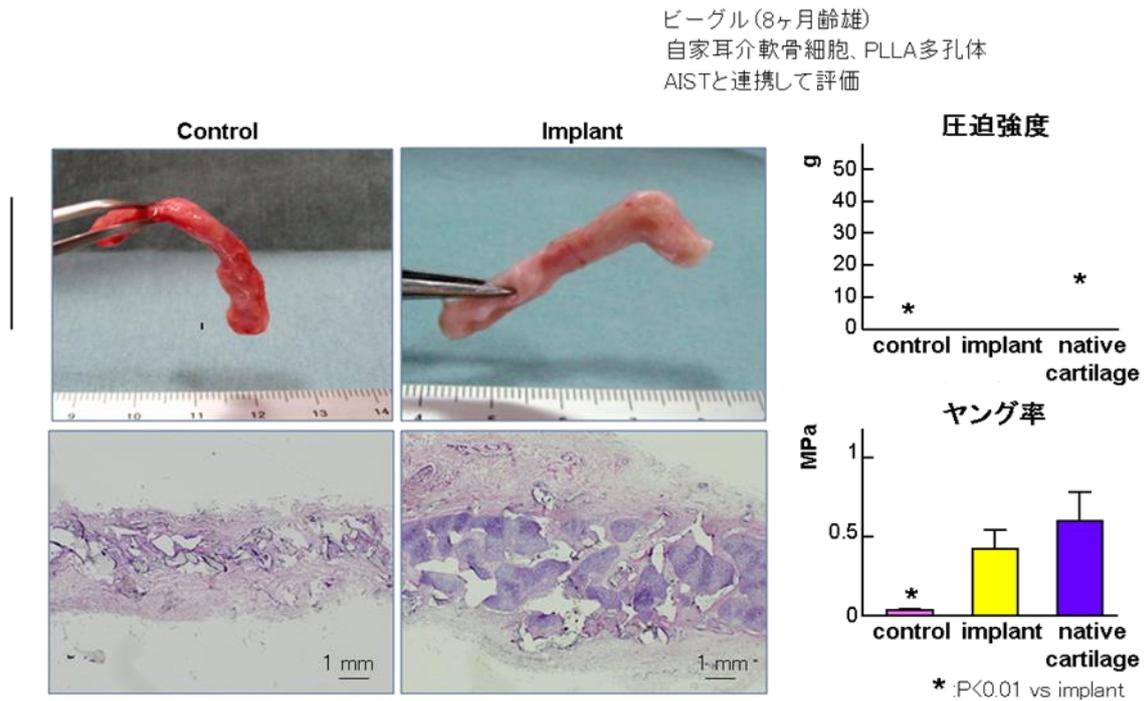


弾性繊維の評価については、組織学的検討に加え、東北大学の協力により超音波顕微鏡による評価も行った。超音波顕微鏡による観察では、再生組織の厚みや、スキャフォールド内に再生された、真皮成分（コラーゲン、弾性線維等）の相対的沈着量が評価できた。免疫組織学的検査で示された弾性線維の分布と、超音波顕微鏡で描写される線維束の分布が相関するため、簡便で非侵襲な評価法として超音波顕微鏡は有用であると考えられた。次に、この弾性線維含有エレメントをヌードマウスに移植し、*in vivo*における実証試験を行った。移植組織に対して、組織学的染色を行ったところ、弾性線維が再生されていることが確認できた。これにより、ヌードマウス生体皮膚内においても、我々の作成したスキャフォールドが弾性線維再生を促進することが実証された。さらに、ここへ弾性線維誘導蛋白である DANCE 蛋白を複合化させることを試みた(詳細はグンゼ株式会社の項)。作成した DANCE 蛋白複合化後のスキャフォールドを用いて作成した弾性線維再生エレメントを、ヌードマウスに移植し、*in vivo*における実証試験を行った。その結果、DANCE 含有エレメントのほうが、DANCE 非含有エレメントの比較し、より太く、豊富な弾性線維が再生されていることが、組織化学的に確認できた。以上より、我々は DANCE 蛋白複合化スキャフォールドを用いて弾性線維の再生を確認した。皮膚由来幹細胞については、頭頸部皮膚からは、年齢に関係なく採取可能であることが明らかとなった。この皮膚幹細胞を用いて、付属器のひとつである皮脂腺様細胞に分化させることに *in vitro* で確認した。分化させた皮脂腺様細胞をヌードマウスへ移植したところ、移植細胞は、動物皮膚内でも、皮脂腺様細胞の形態を維持したまま分裂、増殖した。このことより、皮膚幹細胞より皮脂腺様細胞の分化誘導を可能にしたことは、実験動物において確認した。

一方、皮下軟骨に関しては、自由曲面を造形できる素材でかつ、周囲はホスト組織に移行する再

生軟骨を作製することを目的として、PLLA、PLGA、PLACL、PDLAなどの各種生分解性ポリマーの組成・構造を検討し、再生軟骨の足場素材の仕様を、気孔率95%、平均気孔径300 μm、という構造を有するPLLAあるいはPLGAで構成される多孔体に決定した。一ヶ月以内で1000倍増以上の細胞増殖を実現する培養液としては、5%自己血清、FGF-2、インスリンの添加を、増殖後脱分化した軟骨細胞を再分化させる培養液としてはBMP-2、インスリン、甲状腺ホルモンの添加を、それぞれ選定した。さらに、顔面に存在する鼻や耳などの複雑な凹凸を再現することを目標として、複雑な形状の再生皮下軟骨の開発を行い、耳介軟骨細胞およびハイドロゲル・多孔体複合足場素材で鼻のサイズと形状(L字型)を示す再生軟骨を作製した。作製したL字型の再生皮下軟骨については、ビーグルを用いて自家再生軟骨皮下移植実験をおこない、組織学的にも生化学的にもプロテオグリカン豊富を含む軟骨の再生を確認し、さらに産業技術総合研究所と連携し物理学的特性の評価も行い本技術の有用性を確認した(図 凹凸を再現する複雑な形状の再生皮下軟骨)。さらに再生皮膚との複合化を実現し、体表臓器三次元複合臓器の構築を実現した。

図 凹凸を再現する複雑な形状の再生皮下軟骨



(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

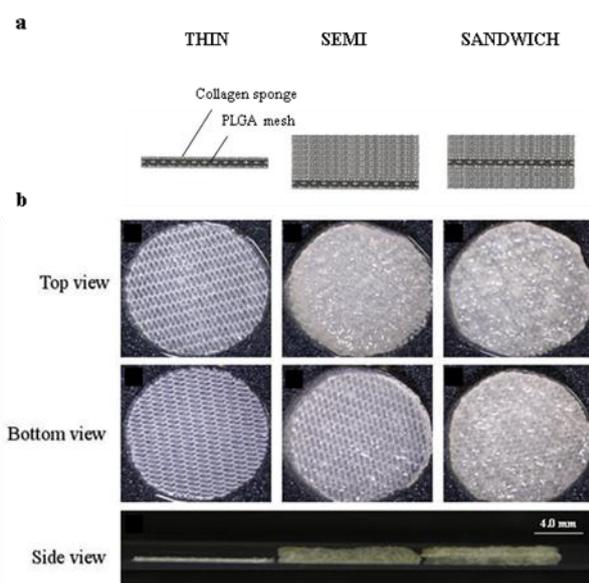
- ① 新規材料 (物質材料研究機構、株式会社グンゼ、オリンパステルモバオマテリアル株式会社)

研究の達成度 ○

生体吸収性合成高分子(乳酸-グリコール酸共重合体など)の多孔質体の空隙にコラーゲンのマイクロスポンジを複合化した足場材料を用いて細胞を培養した。その結果、上記の複合化足場材料では、複合化前の多孔質体と比較して、細胞の接着や組織形成の促進効果が示された。また、コラ

ーゲンスポンジの外表面を生体吸収性合成高分子メッシュやスポンジで被覆した足場材料について、細胞を播種し、培養した。その結果、形状保持に十分な強度と高い細胞播種率（90%）が得られた（図 PLGA メッシュ - コラーゲンスポンジ複合足場材料の模式図と外観写真）。生体外での培養、あるいはマウスへの埋植を行うことにより、軟骨様の組織を再生することができた。コラーゲンスポンジとの複合化に加え、生理活性因子との複合化による効果についても検討した。さらに、骨・軟骨複合組織再生のための傾斜孔足場材料に細胞を播種し、細胞の接着、分布、伸展に関する知見を得ることができた。アルギン酸、およびカルシウム塩含有ペーストを用いることにより、細胞培養条件下でも骨再生エレメントを集合させることにも成功した。（物質・材料研究機構）

図 PLGAメッシュ - コラーゲンスポンジ複合足場材料の模式図(a)と外観写真(b)



有機素材に関しては、線維芽細胞を播種する材料としてはコラーゲンスポンジを用いることとし、孔径の小さなコラーゲンスポンジを用いて培養初期は二次元培養、そして培養時間の経過とともに基材が分解されて三次元構造をとり、かつ弾性線維組織を構築できる基材と培養条件を開発した。その中で、コラーゲンスポンジの孔径を制御し、直径約 $15\ \mu\text{m}$ の孔径のコラーゲンスポンジが線維芽細胞の高密度培養に最も適していることを見出した。また、架橋度合いを制御し、厚い弾性線維を産生するのに適した分解速度を有するコラーゲンスポンジが作製できた。このコラーゲンスポンジの弾性線維産生能を *in vivo*、*in vitro* の試験により確認した（詳細は (2) の京都大学の項参照）。次に、弾性線維誘導タンパク質である DANCE タンパク質の三次元吸収性足場基材への複合化に取り組んだ。まず、DANCE タンパク質は溶解処理及び凍結処理によって失活しやすかったことから、各種添加剤のスクリーニングを行い、安定化剤を見出すことができた。また、DANCE タンパク質は物理吸着による基材への複合化では、徐放性が見られなかったのに対し、徐放基材への混合による複合化によって徐放させることができることを見出した。さらに、徐放基材に様々な添加剤を加えることで、徐放速度の制御が可能となることを見出した。この DANCE タンパク質を複合化した

三次元吸収性足場基材を用いた動物実験を行ったところ、弾性線維の再生が確認できた(詳細は(2)の京都大学の項参照)(株式会社ゲンゼ)

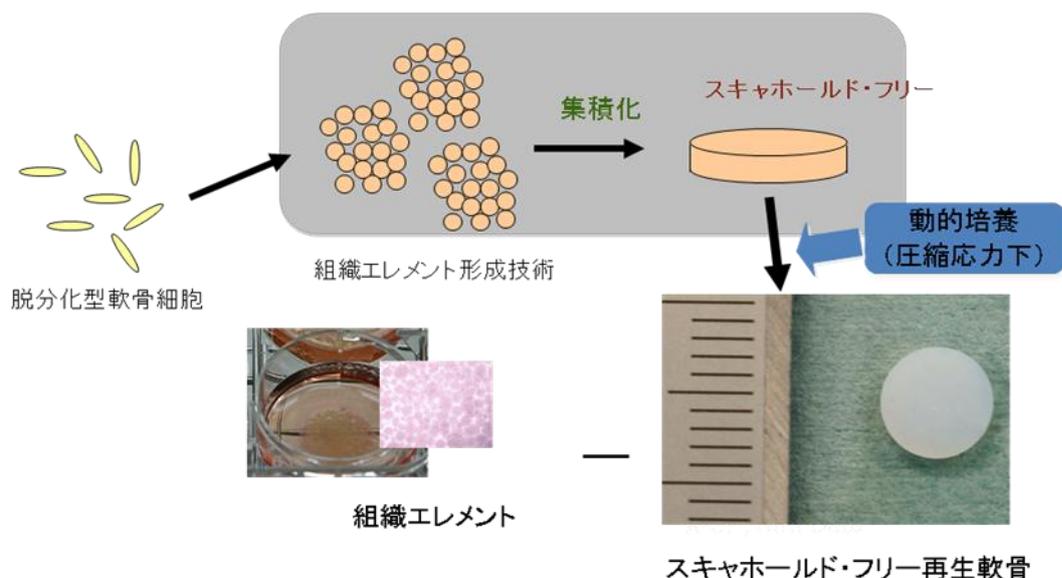
無機素材に関しては、速やかに自己組織化される生体類似性素材の開発を目的とし、生体内において細胞による吸収性を示す β -リン酸三カルシウム(β -TCP)を中心に関節軟骨下骨に最適な構造を有する再生エレメントを開発した。また、細胞が構造体内部まで浸入することのできる100~400 μ mのマクロな連通気孔及び細胞が容易に接着・増殖可能な1 μ m以下のマイクロ構造を有し、六角柱形状の再生エレメントを軟骨下骨部に最適な構造と決定した。さらに、六角柱からなる再生エレメントを接合することで自由局面を構築する方法と、予め撮影したX線CT画像を三次元モデリングしCAD-CAMにて所望形状を作製する方法を確立した。(オリンパステルモバオマテリアル株式会社)

② 再生エレメント (東京大学、東京理科大学)

研究の達成度 ○

足場素材を用いない再生エレメントに関しては、軟骨組織の組織エレメントの創製を目指して、浮遊した軟骨細胞を旋回流れという動的な流体力学場に置くことにより、直径数百ミクロンの細胞凝集体を大量形成させる技術を開発した。また、この凝集体に生理的な物理刺激である静水圧を負荷した条件下で長期培養したところ、生体関節軟骨類似の組織エレメントを形成させることができた。さらに、これらの組織エレメントを三次元的に集積させ、旋回流れの場で動的に培養したところ、均一な組織構造を持つ円板状の再生軟骨を形成させることができた(図 組織エレメント形成技術によるテーラーメイド三次元軟骨組織形成)。(東京大学)

図 組織エレメント形成技術によるテーラーメイド三次元軟骨組織形成



足場素材を用いる再生エレメントに関しては、最小細胞数で効率的にスフェロイドを形成させること、スフェロイドの分化機能を高い状態で維持させること、これらの達成のためには精密な材料

技術が重要であることが示された。また、望みの大きさにスフェロイドを作成する技術を確立し、その分化機能は大きさ依存的であることを示し、三次元組織構築のために最適なスフェロイド径を確定した。さらに、両末端に水溶性光感光基を導入した新規高分子を合成し、この高分子を用いてパターンを作成した結果、良好な細胞スフェロイドアレイを大量かつ安定に形成することを可能とした。このように、材料的基盤技術の作動原理の検証およびスフェロイド機能の確認を行い、システム化に向けた材料基盤技術を確立した。

ここで達成した材料を軟骨スフェロイドで検証し、東大開発の軟骨再分化培地で経過培養を行った結果、軟骨機能を格段に亢進することを確認した。そこで、軟骨細胞が産生する細胞外マトリクスとして、酸性ムコ多糖(GAG)を定量した結果、ある特定濃度の添加因子との共刺激によって、シナジー効果を誘導できることが新規に見出された。これらの検討から最適化されたスフェロイド状態において、再生エレメントとしてのスフェロイドの大型化を確認した。次に、ここで作成したスフェロイドを三次元ゲル内に機能を失うことなく集積化する材料技術を達成し、生体関節軟骨類似の組織エレメントを形成させることができた。具体的には、ゲル分子構造と強度・物質透過性・細胞機能との相関性といった観点から調べ、目的達成に最適な条件を確定した。そしてスフェロイドマトリクス複合体を作成し、動物移植実験によって三次元複合構造体の構築について実用検証を行った。さらに、これらの組織エレメントを三次元的に積層させる基盤構築に向けた実験を行った。このような一連の実験を統合し、運動器系組織の再生技術として開発を進めた結果、動物実験において移植する関節軟骨構造体として十分機能する再生エレメントであることを示した。また、骨芽スフェロイドで検証した結果、単層培養に比較して10倍程度の細胞外マトリクス産生を伴う機能亢進を確認した。皮膚組織においてもスフェロイドの形成と分化機能の誘導・長期維持を確認した。(東京理科大学)

③ 複合化 (東京大学、株式会社ディーメック)

研究の達成度 ○

三次元CADデータ作成においては、専用ソフトウェアを用いて下顎関節のCT画像DICOMデータを光造形用のSTLデータに変換した。培養モールドについては同STLデータを基に東京大学から指定された仕様である関節曲率を凸型及び凹型に再現するため、それぞれのデータを別のソフトウェアを用いてモールド用データを作成した。三次元造形においては曲率面を正確に再現するために各種樹脂、造形パラメータ等の条件を研究して下顎関節モデル及び凸型、凹型培養用モールドを造形した。また、モールド内に物質交換用の導管を形成するため、三次元CADデータの追加工を行い、造形して評価用モールドを製作した。これにより、骨軟骨再生エレメントの複合化が可能になり、関節構造体作製に道筋を付けた。その後、これらの技術を用いて、ビーグルの膝周辺の骨や軟骨、関節の形状を有する構造体を作製し、またヒトの膝関節に相当する構造体を作製した。

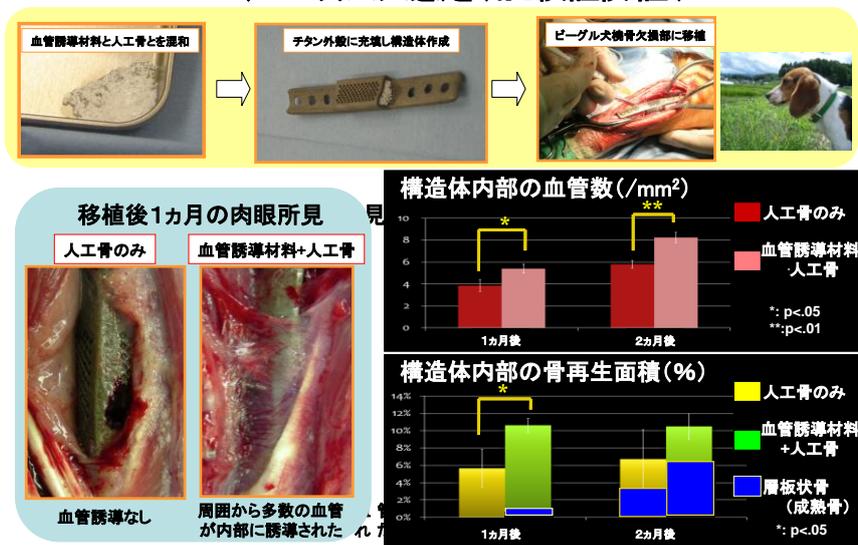
④ 栄養血管網誘導に関して（東京大学）

研究の達成度 ○

再生骨構造体内部へ栄養血管網を誘導する技術を開発するため、テトラポット人工骨に対して2種類の薬液を混合したのち数分を要してゲル化するタイプの血管新生誘導材料である IC ゲル（後述の小口径人工血管研究において開発）を適応した。IC ゲルがゲル化する前の液状状態である間に重積したテトラポット人工骨の間隙に流しこむことにより、IC ゲルをテトラポットの間へ隙間無く充填することができた。また IC ゲルを充填したテトラポット人工骨をラット筋膜下にインプラントする検討においては、インプラント後早期に、テトラポット間隙の大部分が宿主組織から発達してきた血管豊富な肉芽組織におきかわることが確認でき、再生骨構造体内部への迅速な栄養血管網の誘導に成功した。栄養血管網誘導による構造体における骨再生促進効果に関しては、まず改良ラット大腿骨欠損モデルで検討し、IC ゲルの充填による有意な血管誘導と骨再生の促進所見が得られた。そのためさらに、ビーグル犬橈骨部分欠損モデルに対して、IC ゲルを充填した再生骨構造体をインプラントする実験を実施し、構造体内部への迅速な栄養血管誘導と骨再生の促進効果を得ることに成功した。

また、皮下軟骨構造体周囲へ血管網を伴った肉芽組織様のカプセル（膜状構造）を形成させるため、構造体周囲への配置が容易な短時間ゲル化タイプの血管新生誘導材料である AC ゲルを創製し、その最適化を実施した。皮下軟骨構造体周囲へ AC ゲルを配置する方法としては、シート状に作成した AC ゲルにより構造体をくるむ方式が、軟骨構造体に対する影響を最小限におさえることを明らかにした。この方法を用いて、皮下軟骨構造体の周囲に最適化された AC ゲルを配置してヌードマウスに移植する実験を実施し、構造体周囲に血管網を伴ったカプセル様肉芽組織を誘導することに成功した。この血管網を伴ったカプセル様構造の誘導により、軟骨再生の促進効果は認められなかったものの、構造体の形状維持には有意な効果があることを明らかにした。

栄養血管網の誘導による再生骨構造体の骨再生促進効果の検証
(ビーグル犬を用いた検証)



[血管研究に関する補足]

平成 18 年プロジェクト開始時において、本研究開発には、「運動器、体表臓器に対する移植母床の血行改善を目的とした小口径人工血管の開発」が含まれていた。この小口径人工血管関連の研究開発は、平成 19 年度分までは研究計画どおりに実施され、中間目標であった(i)人工内弾性板の仕様決定と試作、(ii)vasa vasorum 誘導技術の仕様決定と実施実験、(iii)小口径人工血管用スcaffoldsの仕様決定と試作、に関して達成することができた。しかし中間評価において、「小口径人工血管開発は本プロジェクトにはそぐわず、再生組織への栄養血管誘導を主眼に置くべき。」という評価を得た。そのため、平成 20 年度からは小口径人工血管開発プロジェクトは中止とし、要素技術開発として「再生組織への栄養血管網誘導技術の開発」に注力するよう研究計画を変更した。

⑤ 評価 (産業技術総合研究所、東北大学)

研究の達成度 ○

研究計画に基づいて研究を推進し、所定の研究成果を得た。

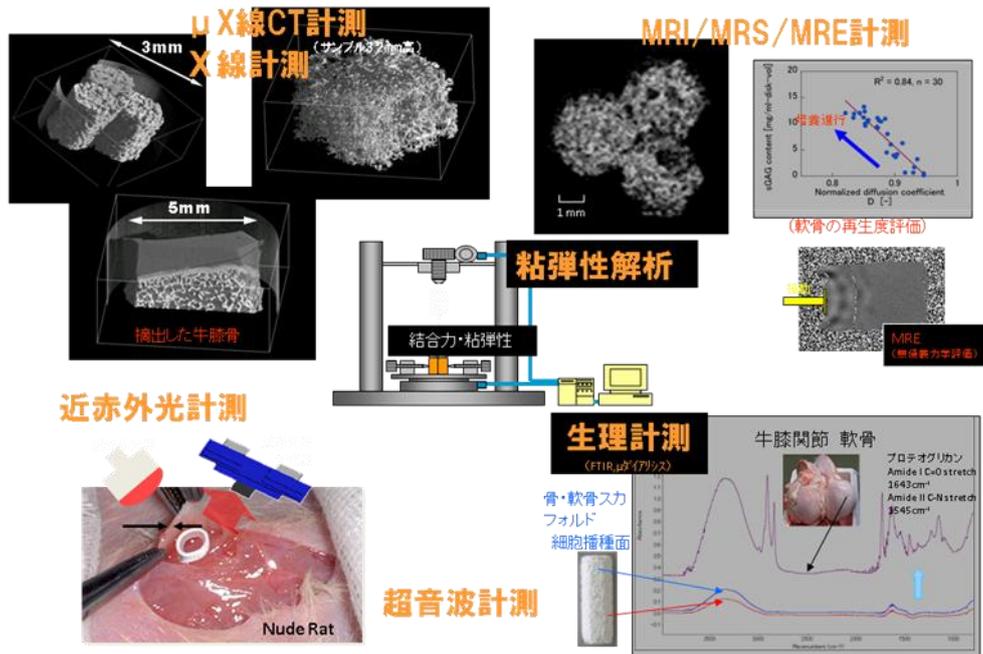
i) 再生組織の非侵襲計測評価技術

軟骨連続体エレメント集合体の評価を行うため、高分解能の X 線撮像技術を用いて、製品特性評価や再生度評価を行うとともに、力学計測手法や超音波計測手法との相関を求めた。また、軟骨および皮下組織の再生評価のための MRI/MRS/MRE 計測、栄養血管網の構築を評価するための近赤外光計測に関して技術的に評価した。他方、臨床系機関と連携して、開発した非侵襲計測技術（マイクロ X 線 CT、MRI/MRS/MRE、近赤外光、超音波）を活用して、移植前後における骨・軟骨の粘弾性特性、エレメント間の接合強度、再生軟骨基質生成量、移植母床との癒合強度等の経時変化を計測し、再生エレメントの成熟度を評価した。今後において、評価結果を基に開発した評価技術の標準・規格化を推進する。(図 再生組織 (皮下軟骨・関節軟骨) の計測結果)

ii) 再生組織の in situ 生化学分析・評価技術

培養過程あるいは体内移植後の骨・軟骨・軟組織および栄養血管網の in situ 計測評価技術を開発した。特に、低侵襲・超高感度生化学計測プローブの要素技術である分光分析技術において、新しく開発したファイバエバネッセント赤外分光法を応用し、また全反射 (ATR) 計測を併用しながら、対象とした再生軟骨の in situ 成熟度評価への応用を検討した。その結果、成熟誘導期間に伴って特定の赤外分光スペクトルに差異を見出した。(図 再生組織 (皮下軟骨・関節軟骨) の計測結果) (産業技術総合研究所)

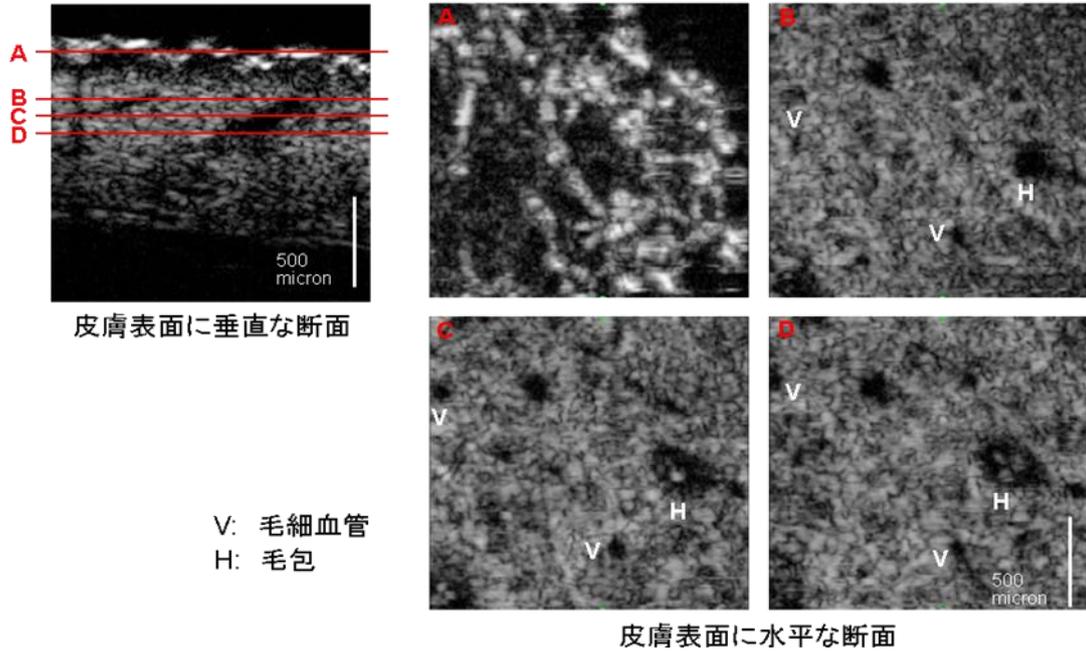
図 再生組織(皮下軟骨・関節軟骨)の計測結果



iii) 三次元超音波顕微鏡の開発

再生皮膚組織の組織生成過程における全数検査および移植後の皮膚組織の非侵襲的検査を目的とした、三次元超音波顕微鏡を開発した。中心周波数 100MHz の超音波により 10 ミクロンの解像度で皮膚組織の断層超音波画像を描出し、断層像を二次元スキャンすることで三次元データを集積し、世界最高解像度の医学用三次元超音波顕微鏡を実現した (図 医学用三次元超音波顕微鏡での観察結果)。実際に、京都大学およびグンゼ株式会社から供与された三次元皮膚モデル Vitrolife-Skin について、三次元画像化を行い、解像度を実証した。反射超音波スペクトルの解析により、表皮と真皮の自動鑑別が可能な組織性状診断アルゴリズムを開発し、Vitrolife-Skin で結果を実証した。また、細動脈を想定した直径 100 ミクロンの血管モデルを皮膚モデルに組み入れ、開発した三次元超音波顕微鏡でこのレベルの血管が可視化できることを確認した。さらに、マウスのリンパ節内の毛細血管を流れる超音波造影剤について、その軌跡を表示する診断アルゴリズムを開発し、血流の可視化が可能なことも実証し、これらの知見を元に、複合臓器構造体の評価技術体系構築道筋をつけた。(東北大学)

図 医学用三次元超音波顕微鏡での観察結果



3. 研究発表・講演、文献、特許等の状況

		H18 年度	H19 年度	H20 年度	H21 年度	合計
特許 出願	国内	4	7	9	7	27
	海外	0	0	0	0	0
	PCT 出願	0	0	1	0	1
論文	査読付き	47	66	151	101	365
	その他	4	3	0	0	7
その他外部発表		0	6	1	0	6

IV. 実用化の見通しについて

1. 実用化の見通し

骨に関しては事業化を先行させる。本研究において開発を行った人工骨は、外殻部のチタン製人工骨と細胞培養担体となるテトラポッド型微小工骨からなる。本人工骨の実用化においては、各要素に関して個別に治験を行って段階を経て製品化することを考えている。既にテトラポッド型人工骨に関しては、GLP 基準での各種安全性試験（長期埋植試験等）を実施しており、今後PMDAの意見に従い治験実施計画を策定していく予定である。チタン製人工骨に関しても、同様に安全性試験等を行う予定である。

軟骨に関しては、再生組織としての臨床導入を進めている。三次元複合臓器構造体を含む再生医療組織の産業化には、その臨床導入が不可欠である。現在、本邦では、新しい医療技術の臨床導入に際し、自主臨床研究および臨床試験（いわゆる治験）の2つのトラックがある。前者は医師法にもとづき、機関倫理委員会の認可の後、医師の裁量の下で実施するものである。一方、後者は、薬事法に基づく製造販売承認をえるための試験であり、一般には後者の方法が、より厳密な安全性や有効性に関する書類を求められる。しかし、再生医療は、培養細胞を体内に投与するという今まで経験のない治療法であるため、厚生労働省により「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（厚生労働省告知第425号）」が通知されており、その実施に関しては一定の基準が設けられており、厚生労働大臣の許可を必要とする。この指針では安全性、有効性のガイドラインとしていくつかの厚生労働省通知（医薬発第906号、医薬発第1314号、医食発第208003号など）が引用されているがいずれも治験を実施するためのガイドラインであり、したがって実質的には治験実施と同等の高いレベルでのエビデンスがもとめられる。

いずれも安全性と有効性に関する厳密な資料をもとめられるため、臨床導入第一例に対しては、自主臨床研究あるいは治験のどちらを選択してもよいわけであるが、われわれとしては、プロトコルの微調整が弾力的にできる自主臨床研究を先行させて、数例のレベルで自主臨床研究を実施し、蓄積されたエビデンスを移行させることにより医師主導治験を実施し、最終的には実施を希望する企業にエビデンスを移転し、企業主導治験を実施する予定である。

軟骨構造体に関しては、皮下軟骨構造体が先行する。口唇口蓋裂にともなう鼻変形に対して皮下構造体を移植する自主臨床試験を平成24年までに実施する予定である（*注釈、平成22年9月29日学内倫理委員会承認）。さらに、医師主導治験を平成27年までに実施し、さらに産業化を希望している企業候補があるため、その企業に技術を移転し、企業主導治験を平成31年までに実施して、産業化を展開する予定である。関節軟骨構造体に関しては、皮下軟骨構造体に後続して、自主臨床試験を平成26年までに、医師主導治験を平成29年までに実施、さらに企業主導治験を後続させる予定である。

スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織（TEC）に関しては軟骨再生に対する臨床試験の準備が整い、厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会へ申請準備中である（現在学内評価委員会に審査中）。事業化に関しては株式会社ツーセルとともに臨床治験の開始を目指すべく準備を進めている。具体的にはGLP準拠の毒性、安全性試験の実

施、データ蓄積が進んでおり、また知財に関しても TEC の物質特許が欧州、日本で取得済みであり、現在米国で移行中である。このように事業化を目指した動きは順調に推移しており、事業家の見通しは高いと考えられる。

体表臓器（皮膚）に関しては、本研究期間において、基礎的検討は終了している。今後、安全性試験、臨床試験を経て、実用化を目指す。今回開発に使用した基材は、含有成分として、京都大学形成外科およびグンゼ株式会社において市販化に成功したペルナックを原型としており、臨床現場において既に使用され、安全性を確立しているものを使用している。従って、今後、臨床試験までスムーズに短期間で移行できると予測される。特に、DANCE を含有しない状態でも、我々が今回開発した基材料は弾性線維再生を可能とするため、まずは DANCE を含有しない基材での臨床試験を先発させると、実用化への期間がもっとも短縮できると考えられる。

要素技術に関しても、臓器構造体の製造・品質管理に活用されるほか、個々の技術において、産業化への展開を図る。皮膚構造体を構成する足場素材に関しては、現在商品化されている真皮欠損用グラフトは、真皮様組織を構築しているに過ぎず、医療現場では、整容的に優れた皮膚の再生が求められている。それには弾性線維の存在が不可欠である。本研究では、弾性線維の構築に必要であるタンパク質を基材に複合化することに成功し、動物実験において、弾性線維を再生することに成功した。本研究により、基礎的検討を完了した。今後、大動物での性能評価、安全性試験、臨床試験などのステップを経て、実用化を目指す。他の素材に関しても、本研究開発では、生体組織工学の研究や臨床研究でよく用いられてきた素材を原料に選んだ。素材の複合化やマイクロ構造の制御に関する独自手法を駆使することにより、従来の材料のもつ弱点を補い、かつ新しい機能を引き出すことに成功した。既存の素材を出発点にしたことにより、その特性や安全性などのデータが豊富に蓄積されているので、新規素材を用いる場合に比べ、早期の実用化、事業化への見通しが立てやすいと考えている。

開発した組織エレメント形成技術は、培養シャーレ内の浮遊軟骨細胞に対して適用可能であり、市販の振盪培養装置以外に特別な装置を必要としないために、如何なる実験施設でも実施可能であるという利点を持つ。また、通常の細胞培養操作と同等の操作に留まるため、クロスコンタミの防止など安全性の観点で、再生医療産業の基盤技術として適用可能である。また、スフェロイド化技術は細胞接着や細胞機能に関与する生体分子の分泌を誘導できるこれまでにない担体であり、細胞の高機能化を誘導可能である。従って、今回開発を行った 3 次元ゲル担体は、今後必要とされる様々な哺乳類細胞種に適応可能な担体としての可能性を十分に持っているため、新たな哺乳類細胞用担体としてバイオテクノロジー関連分野に大きく貢献できると考えられる。

栄養血管網誘導技術に関しても、開発に用いた血管新生誘導材料の原料は、すべてすでにヒトに対して臨床使用されその安全性が担保されているものを採用している。したがって、臨床材料として認可を得るためのハードルは低く、実用化・事業化の可能性は高い。一方、組織血流の確保は様々な疾患や病態を改善するためのキー・ファクターであるため臓器構造体の開発以外にもその応用範囲は広く、また従来品において血管新生誘導材料に相当するものは存在しない。そのため、実用化・事業化にむけての社会的要請も高いと考えられる。

研究開発した計測技術においては、再生軟骨に対して有効な評価法と想定される内容は企業連携等に基づいて実用化および標準化を検討する。

○マイクロ X 線 CT による微細構造の計測技術

移植前後の再生軟骨評価指標として、軟骨基質産生量（密度増加）を X 線透過率から求める計測法を開発し、低被曝オンライン X 線軟骨計測装置として実用化を図る。

○MRI/MRS による化学構造の計測技術

開発した磁気共鳴イメージング (MRI) 技術および磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) 技術は、再生組織の形態および化学構造を無侵襲的に評価できる知見を得た。有効性評価法として標準化を検討する。

○近赤外光による血管新生の計測技術

非侵襲計測の利点を活かし、再生皮膚や血管誘導物質を生体内に埋め込む前後の評価技術として実用化を検討する。

○超音波による組織弾性の計測技術

再生軟骨サンプルを始めとする微小試料片の非破壊力学計測装置として実用化を検討する。

○再生軟骨の静的・動的力学特性の計測技術

ヒト軟骨弾性率より 2 桁小さい 1MPa 以下の力学試験法および装置は再生軟骨および再生軟組織の力学特性評価法として実用化を図る。

一方、三次元超音波顕微鏡は、皮膚の評価技術をさらに発展させるために、平成 22～23 年度地域イノベーション創出研究開発事業「皮膚評価のためのアレイ型高周波数超音波プローブの開発」を企業 3 社＋東北大学の産学連携体制で進行中で、臨床で用いられるような簡便なプロトタイプ装置を平成 23 年度に完成させる。事業化の第一段階として薬事承認不要の密度計測装置を平成 24 年度に市販開始、第二段階として薬事承認の超音波診断装置を平成 26 年度に市販開始する計画である。

2. 波及効果について

本研究の骨開発においては、生体材料の三次元造形をコントロールすることで機能を大幅に向上させることを示した。このような発想法は他の臓器においても応用できる可能性がある。さらに、本開発品をプラットフォームとして、サイトカインなどを組み合わせることによって、より高機能な人工骨を作製することができるようになると考えられる。

軟骨に関しては、関連した 3 次元複合臓器構造体の対象疾患は、変形性関節症、変形性脊椎症、関節リウマチ、口唇口蓋裂、小耳症、などである。これらの疾患の罹患者数は、130 万、32 万、6000、300、である（平成 19 年度厚生労働省患者調査）。そのうち、3 分の 1 が手術をすると仮定すると（専門医師による聞き取りから推定）、年間おおよそ、40 万、10 万、1200、60 で、合計約 50 万人となる。これらのデータから勘案すると、国内の関連材料、製造・評価装置、本体の市場規模は、以下のように考えられる。

国内市場規模

関連材料	539 億円
製造・評価装置	734 億円
本体	930 億円

さらに、国外を概算すると、

国外市場規模

関連材料	5394 億円
製造・評価装置	7347 億円
本体	9300 億円

となる。このように、3次元複合臓器構造体は非常に大きな経済波及効果を有す。

また、本研究の実用化、事業化は、間葉系幹細胞を細胞源とした再生医療の進展にとって大きな波及効果を生むものと期待される。またTECを用いた細胞治療は最終的には同種移植を目的としており、同種移植が産業化された場合には製剤作成のコスト削減効果が見込まれ、そのマーケットが数倍以上に拡大することが期待される。

本プロジェクトで開発された皮膚構造体は、より生体皮膚に類似した「皮膚モデル」として市販することが想定される。体表塗布薬剤や薬剤・化粧品等効果判定、副作用判定等の目的で利用されうる。また、組織の弾性を回復させる目的で、熱傷や外傷、手術後の再建に使用されることはもちろん、アンチエイジング・美容皮膚科の分野においても利用が期待される。わが国は、急速に高齢化が進んでいるが、今後、再生医療の需要は増し、そのために細胞ソースの確保が重要となってくる。今回開発した採取法により、高齢者においても幹細胞が皮膚から採取可能となり、広く再生医療における細胞ソースとして十分期待できる。

要素技術に関しても、臓器構造体の製造・品質管理に活用されるほか、個々の技術においても産業化による経済波及効果を期待する。皮膚構造体の足場素材においては、形成外科領域では熱傷などの皮膚欠損部位の補填だけでなく、弾性線維再生能を生かし、熱傷、外傷治癒後の瘢痕組織内への移植や、関節部位等、柔軟性と可動性が必要とされる部位の再建に使用できると考える。また、コラーゲンインプラントとして、術後の整容、アンチエイジング、美容皮膚外科分野にも展開できると考える。さらに、より弾性力が必要である動脈血管の再建にも展開可能であると考ええる。それ以外においても、開発した材料は、優れた生体親和性と適度な力学強度を有し、軟骨、骨や皮膚などの組織再生への有効性が示された。よって、今後再生医療の分野に波及すると期待している。また、素材として用いたコラーゲンやアルギン酸は食品添加物としても広く用いられており、市場を形成している。医用素材としての付加価値の高さをアピールすることにより、再生医療分野への企業の新規参入や事業拡大を誘起できると期待している。

開発した組織エレメント形成技術は、軟骨細胞に留まらず、広範な細胞種に適用可能であり、他の組織の再生においても重要な基盤技術となり得る。特に、血管再生技術と組み合わせることにより、一定以上の体積を有する組織の再生技術における、重要な技術オプションの一つになり

得る。今回開発したスフェロイド状の三次元培養技術は、細胞自身を持つ組織形成能力や修復能力、または医療用タンパク質（サイトカインや抗体）の物質生産能力などを飛躍的に向上させることができるため、ティッシュエンジニアリングによる再生医療、医療用タンパク質生産、バイオデバイス(細胞を組み込んだ医療器具)の開発などを行うためのバイオツールとしての応用が期待できる。

栄養血管網誘導技術に関しても、開発に用いた血管新生誘導材料は、類似品を含めて現状の医療材料マーケットには存在しない。そのためまったく新しいマーケットを開拓する可能性を秘めており経済波及効果も高いと予想される。また組織血流の確保は様々な疾患や病態を改善するためのキー・ファクターであるため、臓器構造体の開発以外にもその応用範囲は広い。例えば、移植臓器・組織に対する生着促進、各種の虚血性疾患に対する治療、創傷や手術創の治癒促進など、様々なアプリケーションが考えられる。これらのことから、もし本技術が実用化された場合には、現状では対処困難な病態に対する新しい治療手段として患者 QOL の改善に大きく貢献する可能性は大である。

開発した計測技術は本研究プロジェクトにおいて対象とした再生組織のみならず、下記へ波及する可能性を有する。

○マイクロ X 線 CT による微細構造の計測技術

生体材料評価用に最適化した高分解能 X 線検査装置は、医療材料、食品、医薬品、樹脂等の微細構造解析への応用が期待できる。

○MRI/MRS による化学構造の計測技術

開発したMRI関連技術は再生組織のみならず、広く、生体組織の化学構造の評価に適用できる。開発技術を臨床導入されている診断用MRI装置に適用することにより、疾患や組織機能の無侵襲評価に適用可能と想定する。

○近赤外光による血管新生の計測技術

糖尿病患者などに対する血管の血行障害の計測や医療による血流再開の回復評価に適用できる可能性を有する。

○超音波による組織弾性の計測技術

生体組織が有する弾性率の無侵襲計測に適用できる可能性を有する。

○再生軟骨の静的・動的力学特性の計測技術

微小荷重、微小変位測定再生骨軟骨試験法はコラーゲン線維や足場材、インプラント材、その他の工業材料試験に適用できる可能性を有する。

本事業においては再生医療プロダクトの全量検査および移植後の組織適合性を診断する目的で三次元超音波顕微鏡装置を開発したが、平成 22 年度からは西條が東北大学加齢医学研究所須磨スマート・エイジング国際共同研究センター兼務となり、皮膚のエイジング評価にも応用範囲を拡大させている。すでに、化粧品会社 2 社との共同研究を行い、成果はテレビ番組および CM でも公開されており、さらにモバイル診断機器として大手携帯電話機メーカーとも共同研究体制を構築しつつある。

健康安心イノベーションプログラム基本計画

1. 目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL（Quality of Life：生活の質）の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、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ほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

2. 政策的位置付け

○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略（2009年2月12日改訂）

内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間において革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価、官民対話等、研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援を実施することとしている。

○「ドリームBTジャパン」（2008年12月11日BT戦略推進官民会議）

2002年に策定した「バイオテクノロジー戦略大綱」以降、バイオテクノロジーをめぐる状況が変化してきたことを背景に、新産業の育成・創出、食糧問題解決、バイオマス利活用等の課題に対処すべく、イノベーション強化11項目や官民が協働で取り組むべき最重点課題を策定した。

○新経済成長戦略のフォローアップと改訂（2008年9月19日閣議決定）

2006年6月に経済産業省がとりまとめた「新経済成長戦略」を、資源価格の高騰等の構造変化を踏まえフォローアップと改訂を行った。「資源生産性競争」時代における経済産業構造の構築、世界市場獲得と持続的発展のためのグローバル戦略の再構築、地域・中小企業・農林水産業・サービスの未来志向の活性化を3つの柱として、「新経済成長戦略」を強化した。

○「iPS細胞研究の推進について（第一次とりまとめ）」（2008年7月3日総合科学技術会議 iPS細胞研究WG）

iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展等について検討を行い、iPS細胞研究を推進するための研究推進体制、国の支援の在

り方、知的財産戦略、国際化協力の在り方等を取りまとめた。

○「イノベーション25」（2007年6月閣議決定）

生涯健康な社会形成に向けて中長期的に取り組むべき課題として、治療重点の医療から予防・健康増進を重視する保健医療体系の転換、生命倫理・安全性と医療技術促進政策の調和などをとりあげ、再生医療及び在宅医療・介護に係る社会還元加速プロジェクトを実施するとともに、臨床研究・臨床への橋渡し研究をはじめとする研究開発ロードマップの提示により所要の措置を講じていくこととしている。

○がん対策推進基本計画（2007年6月閣議決定）

がん対策基本法に基づき、国、地方公共団体及び関係者等が、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために策定された基本方針であり、取り組むべき施策の一つとして「がん研究」が取り上げられている。具体的には、現状、診断薬・診断機器の開発、治療薬・治療機器の開発等が推進されているが、さらに、有用な早期診断技術についての研究開発の推進等に取り組むことが提示されている。

○新健康フロンティア戦略（2007年4月新健康フロンティア戦略賢人会議）、同アクションプラン（2007年12月）

健康寿命の延伸や生活の質の向上を図ることを目的として策定された新健康フロンティア戦略及び新健康フロンティア戦略アクションプランの中で、「人間の活動領域の拡張に向けた取組」及び「医療・福祉技術のイノベーション」において、「先進的予防・診断・治療技術の開発」や「医薬等ベンチャー・基盤産業支援対策」等の施策が提示されている。

○科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（2006年12月総合科学技術会議）

科学技術の振興や成果還元上障害となる制度的な阻害要因として研究現場等で顕在化している諸問題を解決するための制度改革の実現に向け、制度所管省庁等が取り組むべき工程表とともに意見具申を行っている。

この中で、「治験を含む臨床研究の総合的推進」として、①支援体制等の整備増強、②臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成、③研究推進や承認審査のための環境整備、④国民の参画の4つの観点から改革の方向を示している。

○経済成長戦略大綱（2006年7月財政・経済一体改革会議）

がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に、基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行うことが提示されている。

○第3期科学技術基本計画（2006年3月閣議決定）

第2期計画において、優先的に資源を配分することとされたライフサイエンス分野を、

引き続き、特に重点的に研究開発を推進すべき分野（重点推進4分野）として位置づけ。また、研究分野の重点化にとどまらず、分野内の重点化も進め、選択と集中による戦略性の強化を図り、基本理念の下で新たに設定する6つの政策目標（イノベーター日本ー革新を続ける強靱な経済・産業を実現、生涯はつらつ生活ー子供から高齢者まで健康な日本を実現等）との関係を明確化することとしている。

3. 達成目標

- ①医薬品開発の成功確率の向上に資する技術開発や、基礎研究から臨床への橋渡し研究等を通じた、医薬品の上市期間の短縮や開発コストの低減を図る。
- ②医療機器¹など先進的な技術開発等の推進による国内外生産シェアの増大、厚生労働省との連携事業（マッチングファンド、医療機器開発ガイドラインの策定など）による開発から製品に至るまでの期間の短縮等を達成する。
- ③再生医療の早期実現を目標とした研究体制整備と産業化支援を行う。
- ④高齢者・障害者の自立促進や介護者の負担軽減等のため、優れた技術や創意工夫のある福祉用具の実用化支援を行う。

4. 研究開発内容

I. 創薬・診断

I-1. 革新的医薬品の創出

(1) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が強みを持つ糖鎖工学分野において、これまでに取得・開発した「糖鎖遺伝子ライブラリー」「糖鎖構造解析技術」「糖鎖合成技術」を活用し、癌や感染症など様々な疾病に関与する糖鎖の機能を解析する基盤技術を確立し、我が国の優位性を維持するとともに、創薬・診断等の分野における糖鎖機能の産業利用の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術、糖鎖の機能解析・検証技術、及び、有用性が認められた糖鎖機能を産業利用するための基盤技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 機能性RNAプロジェクト（運営費交付金）

①概要

近年の研究成果により、タンパク質の合成に関与する既知のRNAとは異なり、がんや発生分化等の重要な生命現象に関与するタンパク質をコードしていないRNA（機能性RNA）の存在が明らかになってきており、世界中の注目を集めている。機能性RNAは再生医療やRNA医薬等への応用化にもつながることが期待されて

¹ 医療機器は、画像診断システムなどの「診断機器」、生体機能補助・代行機器などの「治療機器」、その他家庭用医療機器、歯科材料、眼科用品を含む。

いることから、機能性RNA解析のための新規ツールを開発し、機能解析を行うことにより、本分野における我が国の優位性を確立する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、機能性RNAの候補となるRNAをゲノム配列上から探索するバイオインフォマティクス技術の開発や、機能性RNAを解析するための支援機器やツールの開発を行い、機能性RNAの機能解析を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(3) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）（運営費交付金）

①概要

我が国が強みとする完全長cDNAライブラリーやタンパク質相互作用解析技術等を最大限に活用し、重要なタンパク質ネットワーク解析等により創薬の対象となるタンパク質の効率的な絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する化合物の探索まで、一貫した技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術や疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(4) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）

①概要

創薬上重要な膜タンパク質は複合体を形成していることも多く、その構造解析及び相互作用の情報を取得することは創薬研究において重要であるが、その解析は非常に困難である。そこで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の構造解析手法、リガンド分子との相互作用解析手法を確立するとともに、当該技術から得られた情報に基づく *in silico* スクリーニング手法を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(5) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発）（運営費交付金）

①概要

世界的にゲノム創薬が競争激化しているが、創薬のターゲットとなる遺伝子を絞り込みいち早く特許を押さえてしまうことが産業競争力強化のためには重要である。このためには、生体内で非常に複雑に制御されている遺伝子ネットワークシステムを高速・高感度に解析するシステムを開発し、創薬のターゲットの効率的な絞り込みを行うことが必要である。具体的には、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから遺伝子ネットワークを解析する細胞アレイ技術を確認し、疾患関連遺伝子等、特定の創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、細胞イベント（遺伝子発現、たんぱく質の細胞内局在性等）を測定するための網羅的なレポーターシステム並びに測定装置を新規に開発し、得られるデータから遺伝子ネットワークの解析システムを確立する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(6) 新機能抗体創製技術開発（運営費交付金）

①概要

ポストゲノム研究や診断・創薬等において重要となっている機能を有する抗体を創製するため、創薬標的として産業利用上重要だが、解析が困難な膜タンパク質やタンパク質複合体を特異的に認識できる抗体を系統的に作成する技術や抗体の分離・精製を高効率に行うための技術の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、産業上有用と考えられるタンパク質やその複合体を特異的に認識する抗体を創製するための基盤技術、及び、製造コスト低減に向けた抗体の分離・精製等を高効率に行う技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(7) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）

①概要

がん対策等の国民医療高度化を目指し、急速に発展している多様なバイオ技術の融合と医療現場への円滑な橋渡しによるイノベーションの創出・加速のため、総合科学技術会議のもと文部科学省及び厚生労働省と連携し、橋渡し研究の強化に一体的に取り組む。具体的には、民間企業と臨床研究機関（文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究拠点等）が一体となって行う、医薬品、医療機器、診断ツール等の開発を推進する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに医療現場及び臨床研究からのフィードバックに基づく研究開発により、医薬品、医療機器、診断ツール等の研究開発成果を円滑に実用化につなげる仕組みを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(8) 幹細胞産業応用促進基盤技術開発（運営費交付金）

i) iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発

①概要

創薬プロセス効率化や再生医療への応用が期待されるiPS細胞等幹細胞について、産業応用に不可欠な基盤技術の開発や、iPS細胞に関連した産業応用事例創出の促進を行う。

②技術目標及び達成時期

2013年度までに、安全で効率的なiPS細胞の作製技術を開発するとともに、産業応用に繋げるために必要となるiPS等幹細胞の選別・評価・製造技術を開発し、産業上利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。

③研究開発期間

2009年度～2013年度

ii) 研究用モデル細胞の創製技術開発

①概要

医薬品開発における安全性や薬理評価の確実性の向上等、創薬に向けた研究開発を加速するためには、ヒト生体内における様々な反応や遺伝子の機能をより高い精度で解析するツールの開発が重要である。そのため、人体の組織や疾病等の様々なヒトモデル細胞株を創製するための基盤となる技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、創薬等の研究開発に資する研究用細胞の創製技術を確立し、複数種の研究用のヒトモデル細胞を創製する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

I-2. 診断ツールの開発

(1) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、診断への応用を可能とする全自動解析システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、BACを用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル（数ナノグラム）から、12時間以内に染色体異常（増幅、欠失、コピー数多型等）を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）【再掲】

(3) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

I-3. 創薬・診断に係る基盤整備

(1) 統合データベースプロジェクト

①概要

ライフサイエンス分野では、自身の研究成果と既存の研究成果と対比することにより、自身の研究成果の仮説を考案する手がかりが得られたり、新しい実用化の発想が得られたりする可能性があるため、国家プロジェクト等により産生された研究データを一括して活用できるデータベースが、産業界や社会から要望されている。

このため、政府全体の“生命科学データベース統合化の取組”の一環として、経済産業省関連の公的資金研究から産出される研究データを、産業上の有用性を評価のうえ、統合化し、産業界等に提供する。

②技術目標及び達成時期

2010年までに経済産業省関連機関により実施されたライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトの成果に関する情報提供サイトを構築・運用する。また、ヒト遺伝子に関連した各種研究成果に関しては、平成17～19年度に実施したゲノム情報統合プロジェクトにおいて構築した「ヒト全遺伝子のアノテーション統合データベース(H-Invitational)」を基礎として、経済産業省関連の研究成果を連携して利用できるシステムを構築する。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

II. 医療機器、再生医療、福祉機器

II-1. 医療機器の開発

(1) 分子イメージング機器研究開発プロジェクト（運営費交付金）

i) 生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

細小血管の分子レベルでの代謝機能を非侵襲で可視化する細胞代謝イメージングを実現し、代謝異常を細胞レベルで観察することにより、生活習慣病に起因する血管病変等合併症の早期の診断・治療を図る。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、ナノテクノロジーを活用した光学基盤技術等を確立することにより、細胞やタンパク質レベルの組織診断を可能とする機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

良性・悪性の区別も含めた腫瘍の超早期診断を実現するため、悪性腫瘍に特異的に反応する標的物質を利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を抽出・検出できる機器の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、全身で3mm、局所で1mmの分解能を有する分子イメージング機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

iii) 新規悪性腫瘍分子プローブの基盤技術開発

①概要

分子イメージングにおいて、病変を可視化する分子プローブの開発を一層強化・促進するため、分子プローブの基盤要素技術と評価システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、新規の近赤外蛍光分子プローブ及び小動物用近赤外蛍光イメージングシステムを試作し、同システムを用いて分子プローブのがん特異性を定量的に評価するための条件等を明らかにする。

③研究開発期間

2008年度～2009年度

(2) 次世代DDS型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業（運営費交付金）

①概要

DDSのさらなる裾野の拡大、及び早期実用化を目指し、様々な外部エネルギー（機器技術）と薬剤技術を組み合わせることにより、比較的人体の深部にある臓器（肺、消化器）等のがんを対象としたDDS型治療システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

光線力学治療システムの前臨床試験の開始及び治療効果・安全性の検証と、超音波診断・治療システムの前臨床試験を可能とする薬剤及び装置の完成に関する開発を難治性がんの治療に向けて行う。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(3) インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト（運営費交付金）

①概要

手術中ががん細胞等の病巣部の位置や動きを正確に診断しながら、必要最小限の切除で確実かつ安全に治療できる診断と治療が一体となった内視鏡手術支援システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

・主要部位対象機器研究開発

脳神経外科領域、胸部外科領域、及び消化器外科領域を対象に、基盤技術を確立し、それらの技術を融合化して、製品化・実用化の目処をつける。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

・研究連携型機器開発

子宮内で行われる出生前治療を行うための新しい手術システム・機器を開発する。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

③研究開発期間

2007年度～2011年度（研究連携型機器開発は、2007年度～2009年度）

(4) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

II-2. 再生医療の実用化

(1) 再生医療評価研究開発事業（運営費交付金）

i) 評価技術の開発

①概要

ヒトから細胞を採取し、これを体外で培養、必要に応じて組織に分化させ、これを患者に移植・治療する再生医療の国内での早期実用化、産業化を目指し、患者自身の細胞の採取・培養から組織形成・治療までの評価プロセス及び基準を開発、体系化する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、再生医療の早期実用化、産業化のための、細胞培養評価法の開発、組織形成評価法の開発、実用化レベルでの評価基準の確立を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 心筋再生治療研究開発プロジェクト

①概要

心筋再生治療の早期実用化を目指すために、厚い心筋組織で構築された内部に酸素や栄養を供給できるような血管網を有するバイオ心筋の作成技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに厚さが5mm以上、酸素、栄養を供給できる血管網を有した心筋組織を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

iii) 三次元複合臓器構造体研究開発プロジェクト

①概要

生体適合性等を備えた三次元複合臓器構造体を開発し、従来のティッシュエンジニア

アリング技術では適用できない臓器の再生を可能にするため、大型化、三次元構造化、自己組織化及び計測評価法の確立のための技術基盤の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに従来のティッシュエンジニアリング技術による単層構造に比べて再生組織の厚さが10倍以上及び構造体積は100倍以上、含有組織は従来の単一組織から3種類以上の複合組織化技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

II-3. 福祉機器の開発

(1) 福祉用具実用化開発推進事業（運営費交付金）

①概要

「福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律」（福祉用具法）に基づき、高齢者・障害者及び介護者の生活の質の向上を目的として、生活支援分野、社会活動支援分野を中心とした福祉用具の実用化開発を行う民間企業等に対し、研究開発費用の2/3以内を補助することで、多様な福祉ニーズに対応するとともに、当該分野における新産業の創出、成長の促進に資する。

②技術目標及び達成時期

高齢者、障害者の生活支援、社会参加支援に資する福祉用具の実用化開発を促進することにより、高齢者等の生活における負担の軽減を図り、安全で安心のできる生活を実現する。より具体的な目標として、各々の補助対象事業終了後3年経過した時点で50パーセント以上を製品化する。

③研究開発期間

1993年度～

II-4. 医療機器、再生医療等に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の医療機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器（7機種程度）について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成20年度事業において抽出された医療機器分野への新規参入促進および部材・部品供給活性化における課題について、

モデル契約の策定やリスクマネジメント手法の開発等、具体的な方策を検討し、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

(2) 福祉機器情報収集・分析・提供事業

①概要

福祉用具法に基づき、民間による福祉機器の実用化のための研究開発を促進するため、福祉機器に関する産業技術に係る情報の収集・分析・提供事業を実施することで、当該分野における福祉機器の普及や新規産業の創出・成長の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

各年において福祉機器に係るニーズ等の調査の実施及び福祉用具実用化推進事業で開発された福祉機器の各種展示会等への出展による情報収集・分析・情報の提供を実施する。

③研究開発期間

1993年度～

5. 政策目標の実現に向けた環境整備（成果の実用化、導入普及に向けた取組）

[調査研究]

(1) バイオインダストリー安全対策調査（2000～2009年度）

バイオテクノロジーの安全性を確保するため、これまで得られている知見を基に、安全性関連データベースの整備、安全性評価手法の高度化に必要な事項の検討及びガイドラインの作成を行う。

(2) バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究（2002～2011年度）

バイオテクノロジーの実用化に際して、新たな技術に対する国民の理解と合意を得るため、新たな技術の産業化に伴って発生する、我が国の社会における様々な問題を、文献の収集、国内外の調査等を行うことにより研究する。さらに、バイオテクノロジーに対する理解を深めるための情報発信等、社会的受容（public acceptance）を高めるための活動を支援する。

[標準化]

・各プロジェクトで得られた成果のうち、標準化すべきものについては、適切な標準化活動（国際規格（ISO/IEC）、日本工業規格（JIS）、その他国際的に認知された標準の提案等）を実施する。具体的には、統合データベースの情報やインターネットに公開されている情報資源等を相互運用するために、必要なデータ形式、フォーマット等の標準化を推進する。

・高齢者等支援機器については、関係省庁との緊密な連携の下、標準化等の手法による実用化及び普及の方策を検討する。

[導入普及促進]

・ゲノム研究の進展は、個人遺伝情報を用い、情報技術を駆使した幅広い医療・健康サービスによる人々の健康や福祉の向上、さらには新しい医療・健康サービス産業の育成に重要な役割を果たそうとしているが、その際、人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、個人遺伝情報の厳格な管理の下で適正に事業を実施することが不可欠である。そのため、個人遺伝情報を安全に保護するために作成した事業者が遵守すべきルール「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン（2004年12月17日告示）」（個人遺伝情報保護ガイドラインという）を適切に運用する。

[産業間連携]

・バイオベンチャーは商品を市場に送り出すまでに長期間を要する、研究開発のために多額の資金調達を必要とする、事業を行うために様々な規制・審査を経る必要がある等、他業種のベンチャー企業と比較して困難な問題を抱えていることが多い。そのため、バイオベンチャーの様々な問題に対して施策への反映を検討し、補助金等の施策の紹介を通じてバイオベンチャー振興を図る。

・「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等を実施していく。

・医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び個別プロジェクトの形成をはかることを使命とした「医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）」が平成13年に設立され、現在第3期に入っているところである。

[プロジェクト等間の連携について]

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）については、タンパク質機能解析・活用プロジェクトの成果を活用することで、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発する。

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）については、「生体高分子立体構造情報解析」の成果を活用することで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

・糖鎖機能活用技術開発については、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー構築、糖鎖エンジニアリングプロジェクトの成果を活用することで、糖鎖の機能を効率的に解析するための基盤技術を開発する。

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発の「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」、「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」については、必要に応じ、各々の成果を活用し、効率的、効果的な研究開発を図る。

[関係機関との連携]

・総合科学技術会議が推進する基本政策推進専門調査会 分野別推進総合PT ライフサ

イエンスPT及び科学技術連携施策（「生命科学の基礎・基盤」、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」）の下、各プロジェクトについて、関係府省との適切な連携を図る。

・「革新的創薬等のための官民対話」の場を通じ、医薬品分野のイノベーションの創出と産業の国際競争力強化に係る諸施策の方向性に対する製薬業界、教育・研究機関、行政（内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）の認識の共有化を図る。

[その他]

・一段と激化する特許戦争の中、成果実用化・効率的な研究開発を推進するため、プロジェクト企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施やプロジェクト実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組（プロパテントアプローチの導入）を実施する。

・医療機器の審査体制の強化による薬事法審査の迅速化の観点から、2004年より独立行政法人産業技術総合研究所の工学系研究者を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ派遣しているところである。

6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの（事業名に（運営費交付金）と記載したものは、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。

なお、適切な時期に、実用化・市場化状況等について検証する。

7. 改訂履歴

- (1) 平成12年12月28日付けがん・心疾患等対応高度医療機器プログラム制定。
- (2) 平成14年2月26日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。
- (3) 平成14年2月28日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。がん・心疾患等対応高度医療機器プログラム（平成12・12・27工総第13号）は、廃止。
- (4) 平成15年1月27日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成14・02・25産局第4号）は、廃止。
- (5) 平成15年3月10日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成14・02・05産局第2号）は、廃止。
- (6) 平成16年2月3日付け制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成15・01・23産局第4号）及び健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成15・03・07産局第17号）は、本プログラム基本計画に統合することとし、廃止。
- (7) 平成17年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成16・02・03産局第12号）は、廃止。
- (8) 平成18年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成17・03・2

- 5産局第1号)は、廃止。
- (9)平成19年4月2日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成18・03・31産局第2号))は、廃止。
- (10)平成20年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成19・03・20産局第5号))は、廃止。
- (11)平成21年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成20・03・25産局第6号)は廃止。

(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×3 cm)、体表臓器で厚さ 3 mm 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 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、三次元構造化、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週間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。

③ 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、三次元構造化、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1 cm、皮下脂肪を含むと3 cm）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、高次機能を再現する技術を開発する。

④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×3 cm)、体表臓器で厚さ 3 mm 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 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）

再生医療研究および実用化に関するロードマップ

		2009年	2010年	2015年	2020年	2025年
細胞	細胞の実用化	ES/iPS細胞の利用				自己細胞の初期化
	関連研究	▲無血清化 ▲無タンパク化(リガンドによる培養) ▲ヒト化マウスの活用 ▲MSC等によるGVHD回避 ▲培養のパッケージ化 (最先端の基礎研究の知見を活用して、フィードバックしながら実際の評価手法を構築する仕組みの構築)				
	試験管内で調製可能な組織	皮膚 リンパ球 DC 骨・軟骨 角膜内皮 血液	神経 心筋	筋肉 肝臓 膵臓 腎臓		
骨・軟骨	骨	▲人工骨の ▲骨微小エレメントによる再生骨構築 ▲細胞導入骨の大量生産 三次元造形 ▲成長因子導入 ▲患者由来細胞導入 ▲荷重骨の実用化				血管を備えた大型の骨
	軟骨	▲刺激因子 ▲合成足場素材の確立 ▲再生椎間板の実用化 の確立 ▲椎間板への応用 ▲荷重部軟骨の実用化 ▲ゲル状軟骨 ▲インプラント型軟骨(顔面)の実用化 ▲成長・老化対応型再生軟骨の開発				血管を備え、円板や複雑な形状を再現した軟骨(耳介の再生など)
	骨・軟骨複合組織	▲脊椎可動セグメントへの応用 ▲最適形状三次元組織構築法の確立 ▲骨・軟骨複合化 ▲高分子の修飾、構造制御、最適化 (軟骨をインターフェイスに持つ軟骨) ▲(セラミック)ナノマクロ構造制御、最適化				再生人工関節の実用化
皮膚	皮膚	▲弾性線維産生 ▲多数の毛根の同時再生 三次元皮膚実用化 ▲皮膚幹細胞の応用 ▲皮膚付属器導入 ▲新規足場材料の開発 ▲弾性線維導入				完全な付属器導入三次元皮膚
	皮下組織	▲皮下脂肪 ▲皮下神経網 ▲皮下脂肪血管網付三次元皮膚 組織導入				
角膜		▲角膜上皮 ▲角膜上皮シート製品化(auto) シート実用化 ▲角膜上皮シート製品化(allo) ▲角膜内皮移植の実用化 ▲角膜内皮の大量生産体制確立 ▲人工角膜の作製 ▲架橋剤濃度の最適化→ ▲ゲル作製方法の確立→ ▲人工実質の作製				
心臓	冠動脈	▲血管新生因子デリバリーによる血管新生療法臨床試験 ▲非ウイルスベクターによる遺伝子デリバリーの応用				
	心筋	▲筋芽細胞・細胞シート移植臨床試験 ▲三次元化技術の付加 ▲シート製品化(allo) ▲幹細胞ソースからの分化誘導技術の確立				
	刺激伝導系	▲刺激伝導系細胞の細胞ソース確保 ▲再生伝導系理め込み研究 ▲三次元化技術の開発				
	心臓弁	▲脱細胞心臓弁 ▲抗血栓性 ▲凍結保存心臓弁産業化 ▲内皮細胞でコートされた抗血栓性・ 臨床試験 ▲心臓弁開発 ▲脱細胞心臓弁実用化 ▲感染抵抗性心臓弁開発				
血液	幹細胞ソース	▲臍帯血・骨髄・末梢血 ▲ES・iPS				
	再生細胞	▲臍帯血由来造血幹細胞増幅技術の確立 ▲赤血球の大量生産 ▲培養顆粒球輸血体制の確立 ▲増幅臍帯血移植の確立 ▲造血血小板による輸血体制の確立 ▲iPS由来造血幹細胞の体外誘導技術の開発 技術の確立				
血管	高機能化血管(人工/再生/ハイブリッド血管)	▲血管壁構造再構築技術の開発 ▲小口径長寿命 ▲小口径高機能血管の製品化 ▲人工血管 ▲自己組織化 ▲弾力性・強度の高い ▲抗血栓性・感染抵抗性の付与(制御) 技術の開発 血管構築技術の開発 ▲動脈用血管の製品化				高機能・長寿命再生臓器の実用化
	血管床再生	血管床誘導足場材料の開発 ▲血管床再生を基盤とした ▲局所酸素濃度に応じて分泌される 組織再建技術の開発・実用化 血管新生因子デリバリー技術の付加 ▲再生臓器への栄養血管誘導技術の開発				
肝臓		▲肝細胞の増殖法研究 ▲組織幹細胞からの効率的分化誘導 ES細胞からの増殖・分化誘導 ▲幹細胞を利用した肝細胞移植の臨床研究 ▲幹細胞の体外循環デバイス ▲1遺伝子疾患での実用化(製品化:allo) 高機能化幹細胞の体外循環デバイスでの臨床研究 ▲細胞移植 ▲ 細胞移植先・移植方法の研究 ▲高機能化幹細胞作製のための機能特化 療法の普及 ▲高機能化細胞移植の臨床研究				肝細胞の大量生産 旧細胞との交換 細胞移植療法の普及
神経	末梢神経	▲人工物の利用 ▲再生末梢神経の実用化(外傷・多発性硬化症等への適用)				
	中枢神経	▲ドーパミン産生細胞導入(パーキンソン病治療への適用) ▲移植用マトリックスの構築(マトリックス内への神経細胞、血管、グリア細胞等の導入等)				脳梗塞・脊損傷・ALS等への適用
骨格筋・腱	骨格筋	骨格筋細胞の再生・大量培養 ▲ 腱との接続、骨との接続 ▲ 繊維の向き等のアレンジ ▲				血管を備え、骨との結合可能な大型の骨格筋
	腱	より生体接着性の高い人工腱の構築 ▲ 生体由来の腱の構築 ▲				
腎臓		▲腎臓体性幹細胞のFACS分離 ▲腎臓体性幹細胞の前腎再構成 ▲Epoを備えた補助腎による透析患者への応用 (Epo等腎臓ホルモンの細胞治療) ▲Epoを備えた補助腎による自己移植に向けた基礎研究 ▲再生前腎による自己移植に向けた前臨床研究 ▲腎臓体性幹細胞の薬物による活性化 ▲腎臓体性幹細胞の分化誘導条件確立				

事前評価関連資料（事前評価書、パブリックコメント募集の結果）

事前評価書

		作成日	平成17年11月18日
1. 事業名称 (コード番号)	三次元複合臓器構造体研究開発プロジェクト		
2. 推進部署名	バイオテクノロジー・医療技術開発部		
3. 事業概要	<p>(1) 概要： 超少子高齢化に伴い増加の一途をたどる循環器系疾患や癌・悪性腫瘍に対しては、低侵襲で自己組織による治療が可能な再生医療（ティッシュ・エンジニアリング）が注目されている。しかし、医療現場への実用化という視点から見ると、現在の技術では、再生組織のサイズや機能に限界があり、これらの限界を超えて臨床医療にも活用可能な再生医療技術への要請が、特に医療現場において高まっている。このニーズを背景として、本プロジェクトでは、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三次元複合臓器構造体（オルガノイド）の作製技術の開発に取り組むこととする。その結果、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行い、生体適合性、機能性、生体類似性を兼ね備えた構造体を医療現場に導入し、QOLの向上にも資する少子高齢社会型医療産業の育成を目指す。</p> <p>(2) 事業規模：平成18年度事業費 2億円 程度</p> <p>(3) 事業期間：平成18年度～21年度（4年間）</p>		
4. 評価の検討状況			

(1) 事業の位置付け・必要性

①事業の位置付け

本プロジェクトは、健康・安心プログラムの一環として実施されるものである。プログラムの目標である「国民が健康で安心して暮らせる社会の実現」に向け、達成すべき重要な課題のひとつとして、再生医療の国内での早期実用化、産業化を目指す再生医療評価研究開発事業を行うことが掲げられている。

近年、最新のバイオロジーを導入したティッシュ・エンジニアリングの研究開発が進められ、培養表皮、培養角膜といった組織培養シートなどの一部技術が臨床へ導入されるなど、実用化が現実のものになりつつある。しかし、このティッシュ・エンジニアリング技術を本格的に医療現場で実用化するためには、再生組織の生体組織誘導同化機能、安全で再現性のある再生医療のための計測評価機能等、新たな取組が必要とされる。本プロジェクトは、最新の材料・生物学と三次元造形技術、非侵襲評価技術を駆使して、微小で単純な組織しか再生できない現在のティッシュ・エンジニアリングの壁を乗り越える技術開発として実施されるものである。

また、本プロジェクトは、技術戦略マップ（平成17年3月 経済産業省策定）において、「再生医療分野」に位置づけられる。本分野の「技術マップと重要技術」における「③ 細胞および組織の調整・形成」という治療の流れを達成するための、「1. 細胞培養装置」、「3. 移植用組織作成技術（材料・システム等）」、「4. 細胞・組織の評価装置・技術」の開発に資するものである。

②事業の必然性

ティッシュ・エンジニアリングは、従来の医療ではなし得なかった、低侵襲、自己親和性の向上、移植組織の寿命延長などといった多くの利点があるとして、1990年代前半より萌芽し、以来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、公的な研究開発への取組も進められてきた。その結果、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、臍島再生などに部分的に試みられているが、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、対象疾患も極めて限定的である。

本プロジェクトは、ティッシュ・エンジニアリングの医療現場への実用化の視点から、機能的にも形態的にもサイズの的にも生体器官に類似し、かつ自律的組織形成機能を有する三次元複合臓器構造体（オルガノイド）を実現し、その材料、形成、および形成支援と評価に係わる技術を確立するものである。医療現場への実用化の視点からみた場合、従来の微小で単純な組織しか再生できないティッシュ・エンジニアリングの技術の壁を越えるために、不可欠の事業である。

(2) 研究開発目標の妥当性

<目標>

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ことを目的とする。

そのために、再生組織への血管誘導化速度および自己組織化速度を向上させるとともに、従来の単層構造から3次元臓器構造へと構築することにより、再生組織の厚さは10倍および構造体積は100倍以上、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、等を目指すことにより、再生組織の自己組織化、大型化、三次元構造化を実現するとともに、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。

<妥当性>

本事業は、再生医療技術の医療現場への実用化という視点から、その妥当性は極めて高いと判断される。NEDO POST2 やワークショップ等で意見を聴取し、妥当性について更なる検討を行う。

(3) 研究開発マネジメント

公募を行い、最適な研究開発体制を構築する。各臨床分野に共通する基盤技術の開発と臨床評価との間の有機的連携を確保するとともに、再生医療の臨床技術、共通基盤技術に係るトップレベルの産学独機関が一体となった効率的な研究開発を確保する。本研究成果が着実に医療現場に実用化されていくことを確保するため、再生医療の臨床実績が豊富なプロジェクトリーダーを選定し、プロジェクトリーダーと協議して研究管理を行う。プロジェクト開始2年後半に中間評価を行い、その評価結果を踏まえ、事業内容を見直す。

(4) 研究開発成果

本研究の成果により、再生医療の臨床現場での活用が本格的に進むことが期待される。その結果、多くの診療分野において低侵襲な身体機能の回復が可能となり、国民生活の質的向上に大きく貢献する。

また、再生医療の本格化に伴い、再生医療用材料、装置、デバイス等の関連産業が拡大し、経済活性化効果も期待される。

(5) 実用化・事業化の見通し

技術的な難易度等を考慮して、まずは4年間で成果が出る可能性の高い臨床分野、器官から取り組むことにより、確実な実用化を目指すこととする。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の実現に必要とされる、各種材料・物質技術、設計・製造技術、計測評価技術等の工学技術について日本は既に高い水準にあり、これらの工学技術を医療の分野に本格的に導入することによって、実用化の可能性は極めて高いと判断される。

(6) その他特記事項

本プロジェクトは、複数の工学分野の技術と、臨床医療の知識・経験が融合して初めて達成可能なプロジェクトであるため、医工連携体制で推進することが求められる。

5. 総合評価

NEDOの実施する事業としては適切であると判断される。

本事業の成果が確実に臨床現場で応用されていくように、NEDOとしても十分に留意しつつ事業を進めることとする。

「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（案）」に対するパブリックコメント募集の結果について

平成18年3月22日
 NEDO技術開発機構
 バイオテクノロジー・医療技術開発部

NEDO POST 3において標記基本計画（案）に対するパブリックコメントの募集を行いました結果をご報告いたします。
 お寄せいただきましたご意見を検討し、別添の基本計画に反映させていただきました。
 みなさまからのご協力を頂き、ありがとうございました。

1. パブリックコメント募集期間

平成18年2月21日～平成18年2月27日

2. パブリックコメント投稿数<有効のもの>

計9件

3. パブリックコメントの内容とそれに対する考え方妥当性

ご意見の概要	ご意見に対する考え方	基本計画への反映
全体について		
<p>[意見1] (3件) 臨床において臓器再建の必要性が極めて高いです。これまでの組織工学技術の発展により、人工臓器は改良されてきたものの、臨床現場のニーズにはまだまだ合致しません。本プロジェクトの要素技術はあらゆる臓器に適応できそうなので、大変、有用であると思われれます。大いに期待すると、同時に、多くの臓器で早期の実用化を是非お願いしたいです。</p>	<p>[考え方と対応] 期待に応える様なプロジェクトを実施していきたいと考えております。</p>	<p>[反映の有無と反映内容]</p>
1. 研究開発の目的		
(1) 研究開発の目的		

(2) 研究開発の目標		
<p>[意見 1] (4件)</p> <p>当プロジェクトは横断的な要素技術を駆使して行われるとのことですが、その研究開発の目標が、他臓器に較べて比較的構造が単純である運動器や体表臓器にしぼられている点は特記すべきであろうと感じております。なぜならば、これらの臓器の再生に関する研究はおそらく最も成果が得られやすい、すなわち、目標達成の可能性が最も高いと考えられるからであります。三次元構造を有し、かつ血管化された臓器構造体の構築の重要性についてはいうまでもないことではありますが、現実これが達成された例はなく、当プロジェクトはそういった点で、パイオニア的な研究と成り得る可能性を秘めているといつてよいものと考えます。このプロジェクトの成果は、関連分野の医療レベルの向上に大いに貢献するものでありますが、そればかりではなく、今後必ず行われることになる他臓器での同様の試みのモデルとなる、という重要な意義を有するものであることをここに改めて強調させていただきます。</p> <p>3次元的に正常臓器に近いものを再生医療で作り出そうとする優れた研究かと思われる。特に 骨・軟骨の研究は実現性・臨床応用性の高いものであり重点的な予算配分が妥当と思われる。また、国としても他の分野に比べ 可能性の高い本研究を促進させるべきかと思われる。さらに、骨・軟骨組織ばかりでなく、血管、膀胱、皮膚、乳房といった領域が挙げられているが、同様の手法は数多くの領域に適用可能であり、対象臓器を増やしても良いのではないだろうか</p>	<p>[考え方と対応]</p> <p>対象領域の拡大につきましては、研究開発期間に成果が出る内容に絞り込んで集中し実施していきたいと考えます。一方で、血管系については、運動器、体表臓器にてそれぞれ複合臓器として実装する方向にすることで、より複合化の要素を高めていきたいと考えております。</p>	<p>[反映の有無と反映内容]</p> <p>2. 具体的研究内容</p> <p>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運動器および②体表臓器に下記の内容を追記しました。</p> <p>・・・さらに、移植後における臓器構造体の生着、自己組織化を促進するために、小口径人工血管（内腔径 3 mm、長さ 30 cm）を用いて移植母床の血流再建を行う。この人工血管は、吻合部内膜肥厚の抑制および感染への耐性を高めるため非吸収性バイオメテック・マテリアルを基本構造とし、それ自身、1週間以内に血管外側から中膜部へ vasa vasorum を誘導して高度に自己組織化され、長期間開存する。</p>
2. 研究開発の実施方式		
(1) 研究開発の実施体制		

<p>[意見 1] (5件) 再生医療は臨床上での必要性がますます増加しており、種々の臓器における早期の実現化が望まれる。そのため早期のシステム構築、医学と工学の連携が必要と考える。特に複合臓器再生技術は汎用性があり有望と考えている。</p>	<p>[考え方と対応] 医工連携の体制については、今後採択の局面において、医学と、工学の有識者による委員会により連携体制がとれる、体制を構築していく考えです。一方でプロジェクトの実施中においては、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研究開発を実施いたします。と同時に、研究開発の終了後の実用化段階においても、開始時の計画に盛り込む中で NEDO としてフォローする考え方で行っていきます。</p>	<p>[反映の有無と反映内容] (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。</p>
---	--	---

以上

研究発表・講演、文献、特許等のリスト

特許出願

番号	出願人	出願番号	国内 外国 PCT	出願日	状態	名称	発明者
1		2006-256602	国内	2006.9.22	出願	差動歯車による超音波モーターの伝道装置	小関義彦他
2		2006-287512	国内	2006.10.23	出願	超音波微細血管可視化方法及び装置	西條芳文、白石泰之、山家智之、田中明、小林和人
3		2006-306070	国内	2006.11.11	出願	骨補填剤、放出制御担体、及びそれらの製造方法	佐々木伸雄、鄭雄一、井川和代、鈴木茂樹、清水康太郎
4		2006-325323	国内	2006.12.1	出願	X線治療用助剤	産業技術総合研究所、三澤雅樹、高橋淳子
5		2007-035222	国内	2007.2.15	出願	多孔質体とその製造方法	陳国平、川添直輝、立石哲也
6		2007-267503	国内	2007.10.15	出願	再生用多孔質足場材およびその製造方法	陳国平、川添直輝、立石哲也、呂宏旭
7		2007-271048	国内	2007.10.18	出願	多孔質足場材	陳国平、何小明、川添直輝、立石輝也
8	グンゼ株式会社、京都大学	2007-291136	国内	2007.11.8	出願	三次元培養弾性線維組織及び三次元培養弾性線維組織の製造方法	鈴木茂彦、内藤素子、中邨智之、富畑賢司
9	グンゼ株式会社、鈴木茂彦	2007-291969	国内	2007.11.9	出願	弾性線維組織を有する培養血管の製造方法及び弾性線維組織を有する培養血管	鈴木茂彦、内藤素子、中邨智之、富畑賢司
10	東京理科大学	2007-316316		2007.12.6		分岐ポリアルキレングリコール誘導体、感光性組成物、架橋体及び基板	大塚英典、里見智美、上野耕治
11	東京大学、株式会社 KRI	2008-50881	国内	2008.2.29	出願	多孔質ポリマーの製造方法	星 和人、高戸 毅、金 奉哲、佐藤 正洋
12		2008-137224	国内	2008.5.26	出願	スフェロイドの製造方法、およびスフェロイドアレイ	大塚英典、鄭雄一、位高啓史、里見智美、上野耕治、山本雅、中曾根祐一
13		2008-154789	国内	2008.6.13	出願	核磁気共鳴イメージング装置	本間一弘、服部峰之
14		2008-171896	国内	2008.6.30	出願		鄭雄一
15		2008-174025	国内	2008.7.2	出願		鄭雄一
16	グンゼ株式会社、鈴木茂彦	2008-211084	国内	2008.8.19	出願	培養皮膚の製造方法及び、弾性線維組織層を有する培養皮膚	鈴木茂彦、中邨智之、内藤素子、富畑賢司
17	東京理科大学	2008-230223	国内	2008.9.8	出願	スフェロイド含有ハイドロゲルおよびその製造方法、ならびにスフェロイド含有ハイドロゲル積層体	大塚英典、里見智美、上野耕治、山本雅、中曾根祐一
18	東京理科大学	2008-230224	国内	2008.9.8	出願	スフェロイド複合体およびその製造方法、ならびに多層型スフェロイド複合体	大塚英典、里見智美、上野耕治、山本雅、中曾根祐一、明石京子
19	グンゼ株式会社、京都大学	PCT/JP2008/070126	国内	2008.115	出願	三次元培養弾性線維組織及び三次元培養弾性線維の製造方法	鈴木茂彦、中邨智之、内藤素子、富畑賢司
20		2008-315950	国内	2008.12.11	出願	MR I データの形成方法およびそれを用いたイメージング装置	本間一弘、竹中健志
21	東京理科大学	WO2009/072590	国内	2009.6.11	公開	分岐ポリアルキレングリコール誘導体、感光性組成物、架橋体及び基板	大塚英典、里見智美、上野耕治
22	東京理科大学	PCT/JP2009/065641	国内	2009.9.8	出願	スフェロイド複合体およびスフェロイド含有ハイドロゲルならびにその製造方法	大塚英典、里見智美、上野耕治、山本 雅、中曾根祐一、明石京子

23		2010-003 600	国内	2010. 1 . 12	出願	低侵襲血管新生計測装置	小坂 亮
24		2010-023 001	国内	2010. 2 . 4	出願	移植支援材料	小山博之
25	京 都 大 学、 グ ン、 ゼ 株 会 社、 西 医 科 大 学	2010-061 468	国内	2010. 3 . 17	出願	DANCEタンパク質溶液	鈴木茂彦、内藤素子、中邨智之、坂元悠紀、松田晶二郎
26	京 都 大 学、 グ ン、 ゼ 株 会 社、 西 医 科 大 学	2010-061 517	国内	2010. 3 . 17	出願	DANCEタンパク質含有徐放基材及び該徐放基材の製造方法	坂元悠紀、松田晶二郎、鈴木茂彦、内藤素子、石河利広、中邨智之
27	京 都 大 学、 グ ン、 ゼ 株 会 社、 西 医 科 大 学	2010-061 551	国内	2010. 3 . 17	出願	DANCEタンパク質含有組織再生用基材	坂元悠紀、松田晶二郎、鈴木茂彦、内藤素子、石河利広、中邨智之

成果発表

平成 18 年度

1. Igawa K, Mochizuki M, Sugimori O, Shimizu K, Yamazawa K, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Nishimura R, Suzuki S, Anzai M, Chung U, Sasaki N. Tailor-made tricalcium phosphate bone implant directly fabricated by a three-dimensional ink-jet printer. J Artif Organ 9: 234-240, 2006.
2. Bounoutas GS, Tawfeek H, Fröhlich LF, Chung U, Abou-Samra AB. Impact of impaired receptor internalization on calcium homeostasis in knock-in mice expressing a phosphorylation-deficient parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor. Endocrinology 147: 4674-4679, 2006.
3. Provot S, Kempf H, Murtaugh C, Chung U, Kim DW, Chyung J, Kronenberg HM, Lassar AB. Nkx3.2/Bapx1 acts as a negative regulator of chondrocyte maturation. Development 133: 651-662, 2006.
4. Kanayama N, Fukushima S, Nishiyama N, Itaka K, Jang W, Miyata K, Yamasaki Y, Chung U, Kataoka K. A PEG-Based Biocompatible Block Cationic Polymer with High Buffering Capacity for the Construction of Polyplex Micelles Showing Efficient Gene Transfer toward Primary Cells. ChemMedChem 1: 439-444, 2006.

5. Guo J, Chung U, Yang D, Karsenty G, Bringhurst R, Kronenberg HM. PTH/PTHrP receptor delays chondrocyte hypertrophy via both Runx2-dependent and -independent pathways. *Dev Biol* 292: 116-128, 2006.
6. Yamada T, Kawano H, Koshizuka Y, Fukuda T, Yoshimura K, Kamekura S, Saito T, Ikeda T, Kawasaki Y, Azuma Y, Ikegawa S, Hoshi K, Chung U, Nakamura K, Kato S, Kawaguchi H. Carminerin contributes to chondrocyte calcification during endochondral ossification. *Nat Med* 12: 665-670, 2006.
7. Kugimiya F, Ohba S, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung U. Physiological role of bone morphogenetic proteins in osteogenesis. *J Bone Miner Metab* 24: 95-99, 2006.
8. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung U, Nakamura K, Kawaguchi H. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 99: 196-208, 2006.
9. Katagiri M, Ogasawara T, Hoshi K, Chikazu D, Kimoto A, Noguchi M, Sasamata M, Harada S, Akama H, Tazaki H, Chung U, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H. Suppression of adjuvant-induced arthritic bone destruction by cyclooxygenase-2 selective agents with and without inhibitory potency against carbonic anhydrase II. *J Bone Miner Res* 21: 219-227, 2006.
10. Yamaoka H, Asato H, Ogasawara T, Nishizawa S, Takahashi T, Nakatsuka T, Koshima I, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung U, Takato T, Hoshi K. Cartilage tissue engineering using human auricular chondrocytes embedded in different hydrogel materials. *J Biomed Mater Res A* 78: 1-11, 2006.
11. Kamekura S, Kawasaki Y, Hoshi K, Shimoaka T, Chikuda H, Maruyama Z, Komori T, Sato S, Takeda S, Karsenty G, Nakamura K, Chung U, Kawaguchi H: Contribution of runt-related transcription factor 2 to pathogenesis of osteoarthritis in mice after induction of knee joint instability. *Arthritis Rheum* 54: 2462-2470, 2006.
12. Zhao B, Katagiri T, Toyoda H, Takada T, Yanai T, Fukuda T, Chung U, Koike T, Takaoka K, Kamijo R. Heparin potentiates the in vivo ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem* 281: 23246-23253, 2006.

13. Sakanishi H, Hoshi K, Nakajima S, Akune T, Takeshita K, Yamamoto M, Kawaguchi H, Nakamura K, Seichi A 2006 Vertebral hemangioma compressing the thoracic spinal cord: application of computer-aided navigation and intraoperative spinal sonography for surgery through anterior and posterior approaches. *J Orthop Sci* 11(3):294-7.
14. Hoshi K 2006 Experimental murine model of ossification of spinal ligaments induced by bone morphogenetic protein-2. In: Yonenobu K, Nakamura K, Toyama Y (eds.) *Ossification of the posterior longitudinal ligament*, 2nd edition. Springer, pp 93-100.
15. Guoping Chen, Junzo Tanaka and Tetsuya Tateishi, *Polymer Scaffolds for Tissue Engineering Advances in Science and Technology*, 40, 136-141 (2006).
16. T. Konno, N. Kawazoe, Guoping Chen, Y. Ito Culture of mouse embryonic stem cells on photo-immobilized polymers *J. Biosci. Bioeng.* 2006 Oct; 102(4):304-10.
17. Yukiko Tsuda, Akihiko Kikuchi, Masayuki Yamato, Guoping Chen, Teruo Okano; Heterotypic Cell Interactions on a Dually Patterned Surface, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 348 (3), 937-944 (2006).
18. 陳国平、立石哲也 7章 3次元多孔質材料の作製技術 再生医療教科書シリーズ5巻再生医療のためのバイオマテリアル, コロナ社 (2006)
19. 立石哲也、陳国平、牛田多加志 3章 メカニカルエンジニアリングと細胞工学 再生医療教科書シリーズ4巻再生医療のための バイオエンジニアリング ; コロナ社 (2006)
20. 陳国平、立石哲也 第3編 生体を究めるものづくり, 表皮・骨格構造機能の追究, 第4節 軟骨と骨 “ファイバー” スーパーバイオミメティクス～近未来の新技术創成～, エヌ・ティー・エス, (2006)
21. Tetsuya Tateishi, Guoping Chen and Takashi Ushida Polyfunctional Scaffolds for Tissue Engineering *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 1(1), 8-15, (2006).
22. Continuous Visualization of Morphological Changes in Endothelial Cells in Response to Cyclic Stretch, Shunsuk Iwayoshi, Katsuko Furukawa, Takashi Ushida, *JSME International Journal: C*, 49(2) 545-555 (2006)

23. Impact of convective flow on the cellular uptake and transfection activity of lipoplex and adenovirus, Fujiwara T, Akita H, Furukawa K, Ushida T, Mizuguchi H, Harashima H., *Biol Pharm Bull* Jul; 29(7):1511-1515 (2006)
24. Assessment of fixed charge density in regenerated cartilage by Gd-DTPA-enhanced MRI, Miyata S, Homma K, Numano T, Furukawa K, Tateishi T, Ushida T., *Magn Reson Med Sci.*, Jul; 5(2):73-78 (2006)
25. NMRスペクトロスコピーによる再生軟骨の組織評価法, 宮田昌悟, 本間一弘, 古川克子, 牛田多加志, 立石哲也, 日本機械学会論文集 (C編), 72 (716), 223-228 (2006)
26. 酵素処理による構造変性が関節軟骨の粘弾性に与える影響, 宮田昌悟, 古川克子, 牛田多加志, 立石哲也, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 27, 23-27 (2006)
27. Construction of PEGylated gold colloid-assembled surface for high performance biosensor. Ishii, T.; Suzuki, Y.; Akiyama, Y.; Otsuka, H.; Kataoka, K.; Nagasaki, Y. *KOBUNSHI RONBUNSHU* 62 (2), 81-86, 2005.
28. Activation of Lymphocyte Proliferation by Boronate-Containing Polymer Immobilized on Substrate: The Effect of Boron Content on Lymphocyte Proliferation. Hidenori Otsuka, Takeshi Ikeya, Teruo Okano, Kazunori Kataoka. *European Cells and Materials*, Vol. 12, pages 36-43, 2006.
29. Synthesis of Polypyridine-graft-PEG Copolymer for Protein Repellent and Stable Interface. Satomi, Tomomi; Ueno, Koji; Fujita, Yohei; Kobayashi, Hisatoshi; Tanaka, Junzo; Mitamura, Yoshinori; Tateishi, Tetsuya; Otsuka, Hidenori, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, Volume 6, Number 6, pp. 1792-1796(5), 2006.
30. Characterization of Polypyridine-graft-PEG Copolymer at Interface, Tomomi Satomi, Koji Ueno, Yohei Fujita, Hisatoshi Kobayashi, Tetsuya Tateishi, Hidenori Otsuka, *J. Jpn. Soc. Colour Mater.*, 2006, 79 (11), 475-482.
31. Multiaarray Formation of Cell Spheroids on a Microfabricated PEG-Brush Surface and Their Stabilization of Tissue Like Functions., Otsuka, H., Kataoka, K., *Bioindustry*, 23(1), 23-30, 2006.

32. Construction of nano-biointerface to control cell function and behavior, Otsuka, H., *Journal of Japanese Society for Biomaterials*, 24(2), 115-121, 2006
33. Control of Interfacial Properties for Biomedical Applications, Y. Fujita, H. Otsuka, *J. Jpn. Soc. Colour Mater.*, 2006, 79 (12), 555-560.
34. Nano-fabricated aligned spheroid for cartilage tissue engineering. H. Otsuka, T. Satomi, K.Ueno, T. Tateishi, *Biomed. Appl. Nano Technol., Adv. Sci. Technol.*, 2006, 53, 67-69.
35. Physicochemical characterization of the Py-g-PEG copolymer at the interface, Fujita, Y., Ueno, K., Satomi, T., Yajima, H., Otsuka, H., *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2006, 31(3), 649-653.
36. Uniformly size-controlled chondrocyte spheroid array and evaluation of its function, Satomi, T., Kobayashi, H., Tanaka, J., Nagasaki, Y., Mitamura, Y., Tateishi, T., Kataoka, K., Otsuka, H., *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2006, 31(3), 655-658.
37. Synthesis of polypyridine-graft-PEG copolymer for long-term stability of nonfouling character, Otsuka, H., Satomi, T., Ueno, K., Mitamura, Y., Tateishi, T., *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2006, 31(3), 627-631.
38. Development of spheroid array with long-term cell viability for biomedical application: novel molecular design for cellular array fabrication. Otsuka, H., Satomi, T., Ueno, K., Suzuki, S., Enosawa, S., Kobayashi, H., Kataoka, K., Tanaka, J. *TISSUE ENGINEERING* 12 (4), 1061-1061, 2006
39. NMR スペクトロスコピーによる再生軟骨の組織評価法 ; 宮田昌悟 (九州工業大学), 本間一弘, 古川克子 (東京大学), 牛田多加志 (東京大学), 立石哲也 (物質・材料研究機構), *日本機械学会論文集C編*, vol. 72, no. 716, pp. 223- 228, 2006.
40. Parametric Analysis of High Angular Relaxation Diffusion Data for complex structure ; Keigo Hikishima, Kazuo Yagi (Tokyo Metropolitan Univ.), Tomokazu Numano (Tokyo Metropolitan Univ.) and Kazuhiro Homma, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, vol.1, p.475, 2006.

41. Analysis of potential photosensitizing materials for radiation-induced photodynamic therapy ; Masaki Misawa and Junko Takahashi, Proc. UT Symposium on NanoBio Integration, NANO BIO TOKYO-2006, Tokyo, Japan, vol.1, pp.139-140, 2006.12.4-7.

42. A Novel Ultrasonic Imaging of Hemodynamic Force Distribution Based on Velocity Measurement ; Naotaka Nitta, Kazuhiro Homma, IFMBE proc. of WC 2006, 14: 1449-1452, 2006.

43. Prediction of biomechanical and biochemical properties of tissue-engineering cartilage using gadolinium-enhanced MRI ; Shogo Miyata (Kyusyu Industrial Univ.), Kazuhiro Homma, Tomokazu Numano (Tokyo Metropolitan Univ.), Katsuko Furukawa (University of Tokyo), Tetsuya Tateishi (NIMS) and Takashi Ushida (University of Tokyo) , 2006 ASME Summer Bioengineering Conference, 2006.

44. Isotropic q-space Analytical map using 3D Diffusion MR Imaging; Keigo Hikishima, Tomokazu Numano (Tokyo Metropolitan Univ.), Kazuhiro Homma, Tetsu Nakatani, Koji Hyodo, Naotaka Nitta and Kazuo Yagi (Tokyo Metropolitan Univ.), IFMBE Proceedings Vol.14, pp.2325-2328, 2006.08.

45. Ultrasonic speed microscopy for imaging of coronary artery. Saijo Y, Hozumi N, Lee C, Nagao M, Kobayashi K, Oakada N, Tanaka N, Santos Filho ED, Sasaki H, Tanaka M, Yambe T. Ultrasonics, Vol. 44; Suppl. 1: e51-55, 2006. 2006.2.1

46. Intravascular two-dimensional tissue strain imaging. Saijo Y, Tanaka A, Iwamoto T, Dos Santos Filho E, Yoshizawa M, Hirosaka A, Kijima M, Akino Y, Hanadate Y, Yambe T. Ultrasonics, Vol. 44; Suppl. 1: e147-151, 2006. 2006.2.1

47. IVUS beyond the horizon. van der Steen AFW, Baldewsing RA, Degertekin FL, Emelianov S, Frijlink ME, Furukawa Y, Goertz D, Karaman M, Khuri-Yakub PT, Kim K, Mastik F, Moriya T, Oralkan O, Saijo Y, Schaar JA, Serruys PW, Sethuraman S, Tanaka A, Vos HJ, Witte R, O'Donnell M. Eurointerv, Vol. 2; 132-142, 2006. 2006.2.1

48. Does decalcification alter the tissue sound speed of rabbit supraspinatus tendon insertion? In vitro measurement using scanning acoustic microscopy. Sano H, Hattori K, Saijo Y, Kokubun S. Ultrasonics, Vol. 44, No. 3: 297-301, 2006. 2006.4.1

49. Non-mineralized fibrocartilage shows the lowest elastic modulus in the rabbit supraspinatus tendon insertion: measurement with scanning acoustic microscopy. Sano H, Saijo Y, Kokubun S. *J Shoulder Elbow Surg*, Vol. 15, No. 6: 743-9, 2006. 2006.6.1
50. Increased elasticity of capsule after immobilization in a rat knee experimental model assessed by scanning acoustic microscopy. Hagiwara Y, Saijo Y, Chimoto E, Akita H, Sasano Y, Matsumoto F, Kokubun S. *Upsala J Med Sci*. Vol. 111, No. 3: 303-313. 2006.10.1
51. Identification of cartilage progenitor cells in the adult ear perichondrium: Utilization for cartilage reconstruction. Togo T, Utani A, Naitoh M, Ohta M, Tsuji Y, Morikawa N, Nakamura M and Suzuki S. *Lab. Invest.* 86:445-457, 2006.
52. Nicotine at a low concentration promotes wound healing. Mormoto N, Takemoto S, Kawazoe T, Naitoh M and Suzuki S. *Inflammation and Regeneration* 26:92-95, 2006.

平成 19 年度

1. Cotta-de-Almeida V, Westerberg L, Maillard MH, Onaldi D, Wachtel H, Meelu P, Chung UI, Xavier R, Alt FW, Snapper SB. Wiskott Aldrich syndrome protein (WASP) and N-WASP are critical for T cell development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 in press.
2. Ogata N, Kawaguchi H, Chung U, Roth SI, and Segre GV. Continuous activation of Gαq in osteoblasts results in osteopenia through impaired osteoblast differentiation. *J Biol Chem* 2007
3. Yamakawa K, Kamekura S, Kawamura N, Saegusa M, Kamei D, Murakami M, Kudo I, Uematsu S, Akira S, Chung U, Nakamura K, and Kawaguchi H: Microsomal prostaglandin E synthase-1 null mice are normal regarding induction of bone loss and osteoarthritis, but show impaired fracture healing. *Arthritis Rheum* 2007.
4. Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, Ohba S, Ikeda T, Saito T, Shinoda Y, Kawasaki Y, Ogata N, Hoshi K, Akiyama T, Tobe T, Kadowaki T, Azuma Y, Tanaka S, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H. Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. *PLoS ONE* 2007.

5. Kugimiya F, Kawaguchi H, Ohba S, Kawamura N, Chikuda H, Azuma Y, Woodgett J, Nakamura K, Chung U. GSK-3 β controls osteogenesis through regulating Runx2 activity. *PLoS ONE* 2007.
6. Masago K, Itaka K, Nishiyama N, Chung U, Kataoka K. Gene delivery with biocompatible cationic polymer: Pharmacogenomic analysis on cell bioactivity. *Biomaterials* 2007.
7. Shimizu S, Asou Y, Itoh S, Chung UI, Kawaguchi H, Shinomiya K, Muneta T. Intra-articular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin prevents cartilage destruction in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2007.
8. Itaka K, Ohba S, Chung U, Kataoka K. Bone regeneration by regulated in vivo gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles. *Mol Ther* 2007.
9. Liu G, Kawaguchi H, Ogasawara T, Asawa Y, Kishimoto JI, Takahashi T, Chung U, Yamaoka H, Asato H, Nakamura K, Takato T, Hoshi K. Optimal combination of soluble factors for tissue engineering of permanent cartilage from cultured human chondrocytes. *J Biol Chem*. 2007.
10. Ohba S, Nakajima K, Kugimiya F, Igawa K, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, Takato T, Chung U. A novel compound, TH, induces osteogenic differentiation in a BMP-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 2007.
11. Ikeda T, Saito T, Ushita M, Yano F, Kan A, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung U. Identification and characterization of the human SOX6 promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 2007.
12. Saito T, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H. S100A1 and B, transcriptional targets of SOX trio, inhibit terminal differentiation of chondrocytes. *EMBO Rep* 2007.
13. Ohba S, Ikeda T, Kugimiya F, Yano F, Lichtler AC, Nakamura K, Takato T, Kawaguchi H, Chung U. Identification of a potent combination of osteogenic genes for bone regeneration using embryonic stem (ES) cell-based sensor. *FASEB J* 2007.
14. Kosaki N, Kamekura S, Kimura T, Okada Y, Minqi L, Amizuka N, Chung U, Nakamura K, Kawaguchi H, Toyama Y, D'Armiento J, Takaishi H. Impaired bone fracture healing in matrix metalloproteinase-13 deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2007.

15. Tanaka Y, Ogasawara T, Asawa Y, Yamaoka H, Nishizawa S, Mori Y, Takato T, Hoshi K
Factor contents of autologous human sera prepared by different production methods and their biological effects on chondrocytes. *Cell Biol Int*.
16. Takahashi T, Ogasawara T, Asawa Y, Mori Y, Uchinuma E, Takato T, Hoshi K 2007
Three-dimensional microenvironments retain chondrocyte phenotypes during proliferation culture. *Tissue Eng* 13(7):1583-92.
17. Hosoya A, Nakamura H, Ninomiya T, Hoshi K, Yoshiba K, Yoshiba N, Takahashi M, Okabe T, Sahara N, Yamada H, Kasahara E, Ozawa H 2007 Hard tissue formation in subcutaneously transplanted rat dental pulp. *J Dent Res* 86(5):469-74.
18. Kono SJ, Oshima Y, Hoshi K, Bonewald LF, Oda H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S 2007 Erk pathways negatively regulate matrix mineralization. *Bone* 40(1):68-74.
19. Tateishi K, Higuchi C, Ando W, Nakata K, Hashimoto J, Hart DA, Yoshikawa H, Nakamura N.
The immunosuppressant FK506 promotes development of the chondrogenic phenotype in human synovial stromal cells via modulation of the Smad signaling pathway. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Feb 7; [Epub ahead of print]
20. Ando W, Tateishi K, Hart DA, Katakai D, Tanaka Y, Nakata K, Hashimoto J, Fujie H, Shino K, Yoshikawa H, and Nakamura N. Cartilage repair using in vitro generated scaffold-free tissue engineered construct derived from porcine synovial mesenchymal stem cells. *Biomaterials*.
21. Tateishi K, Ando W, Higuchi C, Hart, DA, Hashimoto J, Nakata K, Yoshikawa H, Nakamura N. Comparison of human serum with fetal bovine serum for expansion and differentiation of human synovial MSC –Potential feasibility for clinical applications. *Cell Transplantation*.
22. Tsuji-Saso, Y., Kawazoe, T., Morimoto, N., Tabata, Y., Taira, T., Tomihata, K., Utani, A., Suzuki, S.: Incorporation of basic fibroblast growth factor into preconfluent cultured skin substitute to accelerate neovascularisation and skin reconstruction after transplantation. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2007 Sep 18;:1-8 [Epub ahead of print]
23. Morimoto, N., Takemoto, S., Kawazoe, T., Tomihata, Taira, T., Suzuki, S: In Vivo Culturing of a Bilayered Dermstitute with Adipo-Stromal Cells. *J Surg Res*. 2007 Aug 21; [Epub ahead of print]

24. Guoping Chen, Naoki Kawazoe, Yujiang Fan, Yoshihiro Ito and Tetsuya Tateishi Grid Pattern of Nano-Thick Microgel Network Langmuir, 23, 5864-5867 (2007)
25. Yukiko Tsuda, Tatsuya Shimizu, Masayuki Yamato, Akihiko Kikuchi, Tadashi Sasagawa, Sachiko Sekiya, Jun Kobayashi, Guoping Chen, Teruo Okano; Cellular control of tissue architectures using a three-dimensional tissue fabrication technique, Biomaterials, 28 (33), 4939–4946 (2007).
26. Guoping Chen, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi and Takashi Ushida Scaffolding Technology for Cartilage and Osteochondral Tissue Engineering Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels, Vol.3, 2007.4.
27. Yasuhisa Urita, Hiroaki Komuro, Guoping Chen, Miki Shinya, Setsuko Kaneko, Michio Kaneko and Takashi Ushida In situ tissue engineering of the esophagus using gastric acellular matrix: Experimental evaluations in a rat model. Pediatric Surgery International, 23(1):21-26 (2007).
28. W. Meng, S.-Y. Kim, J. Yuan, J. C. Kim, O. H. Kwon, N. Kawazoe, Guoping Chen, Y. Ito, I.-K. Kang Electrospun PHBV/collagen composite nanofibrous scaffolds for tissue engineering J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 18(1), 81-94 (2007).
29. Likun Guo, Yujiang Fan, Naoki Kawazoe, Guoping Chen, Junzo Tanaka, Tetsuya Tateishi, Xingdong Zhang Effect of Surface Electrostatic Property on Chondrogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells Key Engineering Materials, 330-332, 1189-1192 (2007).
30. Guoping Chen, Daisuke Akahane, Naoki Kawazoe, Yoshio Shirasaki, Junzo Tanaka, Katsuyuki Yamamoto and Tetsuya Tateishi A Novel Collagen Sponge for Cartilage Tissue Engineering Key Engineering Materials, 330-332, 1101-1104 (2007).
31. Yujiang Fan, Jie Liang, Guoping Chen, Tetsuya Tateishi, Zhongwei Gu, and Xingdong Zhang, STAR-SHAPED POLY (Γ-CAPROLACTONE-b-ETHYLENE GLYCOL):SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND AGGREGATION BEHAVIOR; Key Engineering Materials, 342-343, 725-728 (2007).
32. 陳国平、川添直輝、立石哲也 軟骨再生における多孔質基盤材料の開発と応用 化学工業、55(3), 76-80 (2007年)

33. 川添直輝、陳国平、立石哲也 生体組織を再生する高分子多孔質複合材料 表面、Vol.45, No.3, 11-22, 2007.
34. 陳国平、川添直輝、立石哲也 スカフォールドとティッシュエンジニアリング ティッシュエンジニアリング2007、126-131, 日本医学館, 2007.
35. Guoping Chen, Daisuke Akahane, Naoki Kawazoe, Katsuyuki Yamamoto and Tetsuya Tateishi Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in a leakproof collagen sponge Materials Science & Engineering C-Biomimetic and Supramolecular Systems,(2007).
36. Hiroki Kudo, Naoki Mukai, Guoping Chen, Tomokazu Numanno, Kazuhiro Honma, Tetsuya Tateishi, Yutaka Miyanaga and Syumpei Miyakawa The evaluation of collagen gel with various connection states by using MRI Materials Science & Engineering C-Biomimetic and Supramolecular Systems, (2007).
37. Likun Guo, Naoki Kawazoe, Yujiang Fan, Yoshihiro Ito, Junzo Tanaka, Tetsuya Tateishi, Xingdong Zhang, and Guoping Chen Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on photoreactive polymer-modified surfaces. Biomaterials, (2007)
38. Likun Guo, Naoki Kawazoe, Takashi Hoshiba, Tetsuya Tateishi, Guoping Chen, and Xingdong Zhang Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells on Chargeable Polymer-Modified Surfaces Journal of Biomedical Materials Research: Part A, (2007).
39. Guoping Chen, Naoki Kawazoe, and Tetsuya Tateishi Effects of ECM Proteins and Cationic Polymers on the Adhesion and Proliferation of Rat Islet Cells, Open Biotechnology Journal.
40. Guoping Chen, Michiaki Takezawa, Naoki Kawazoe, and Tetsuya Tateishi Preparation of Cationic Gold Nanoparticles for Gene Delivery, Open Biotechnology Journal.
41. Naoki Kawazoe, Yujiro Narita, Guoping Chen, Tadaatsu Satomi, and Tetsuya Tateishi Chitosan/DNA Polyelectrolyte Complex Membranes for Controlling Cell Spreading and Aggregation, Open Biotechnology Journal.
42. 陳国平、川添直輝、立石哲也、田中順三 生体吸収性高分子複合材料による細胞の機能制御 Materials Integration(マテリアル インテグレーション)、

43. Guoping Chen, Naoki Kawazoe and Tetsuya Tateishi, Collagen-Based Scaffolds, Handbook of Natural-based Polymers,
44. Guoping Chen, Naoki Kawazoe and Tetsuya Tateishi, Hybrid Porous Scaffolds of Synthetic and Naturally Derived Polymers, APPLIED BIOMATERIALS- Review book,
45. Naoki Kawazoe, Guoping Chen and Tetsuya Tateishi, Surface Modification of Polymeric Scaffolds for Tissue Engineering, APPLIED BIOMATERIALS- Review book.
46. Regeneration of the esophagus using gastric acellular matrix: an experimental study in a rat model, Yasuhisa Urita, Hiroaki Komuro, Guoping Chen, Miki Shinya, Setsuko Kaneko, Michio Kaneko, Takashi Ushida, *Pediatr Surg Int* , 23:21-26 (2007)
47. Redifferentiation of dedifferentiated bovine articular chondrocytes enhanced by cyclic hydrostatic pressure under a gas-controlled system, Kawanishi M, Oura A, Furukawa K, Fukubayashi T, Nakamura K, Tateishi T, Ushida T., *Tissue Eng.* ;13(5):957-964 (2007)
48. Feasibility of noninvasive evaluation of biophysical properties of tissue-engineered cartilage by using quantitative MRI, Miyata S, Numano T, Homma K, Tateishi T, Ushida T., *J Biomech* 40, 2990-2998 (2007)
49. Oscillatory Perfusion Seeding and Culturing of Osteoblast-like Cells on Porous Beta-Tricalcium Phosphate Scaffolds., Dajiang DU, Katsuko FURUKAWA, Takashi USHIDA. *J Biomed Mater Res A.* (2007)
50. Characteristics of a Scaffold-Free Articular Chondrocyte Plate Grown in Rotational Culture, *Tissue Eng* (2007)
51. Scaffold-free cartilage by rotational culture for tissue engineering, Furukawa KS, Imura K, Tateishi T, Ushida T, *J Biotech* (2007)
52. Stable Immobilization of an Oligonucleotide Probe on a Gold Substrate Using Tripodal Thiol Derivatives. Toshiya Sakata, Sumio Maruyama, Aiko Ueda, Hidenori Otsuka, Yuji Miyahara, *Langmuir*, Vol. 23, No. 5: February 27, 2007, pp 2269 - 2272: (Letter)

53. Density control of Poly(ethyleneglycol) layer to regulate cellular attachment, Tomomi Satomi, Yukio Nagasaki, Hisatoshi Kobayashi, Hidenori Otsuka, Kazunori Kataoka, *Langmuir*, Vol. 23, No. 12: June 5, 2007, 6698-6703.
54. Physicochemical Characterization of Densely Packed Poly(ethylene glycol) Layer for Minimizing Nonspecific Protein Adsorption, Tomomi Satomi, Yukio Nagasaki, Hisatoshi Kobayashi, Tetsuya Tateishi, Hidenori Otsuka, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, Volume 7, Number 7, pp. 2394-2399(6), 2007.
55. Creation of a mixed poly(ethylene glycol) tethered chain surface for preventing the non-specific adsorption of proteins and peptides. Katsumi Uchida, Yuki Hoshino, Atsushi Tamura, Keitaro Yoshimoto, Shuji Kojima, Keichiro Yamashita, Ichiro Yamanaka, Hidenori Otsuka, Kazunori Kataoka, and Yukio Nagasaki, *Biointerphases*, 2(4),126-130, 2007.
56. スフェロイドアレイを用いたバイオエンジニアリング, 大塚英典、里見智美、多田陽子、山本雅、中曾根佑一, *HAB newsletter*, vol.14, No.1, pp.31-36, 2007.
57. Photoswitching of a phenylboronic acid bearing an azo group for the stimuli responsive interface., K. Owashi; K. Ueno; T. Satomi; G. Chen; H. Otsuka, *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2007, 32 (3), 777-780.
58. Synthesis and evaluation of PEG hydrogel incorporating two dimensionally dispersed cell spheroid., Y. Sato, T. Satomi, K. Ueno, T. Tateishi, H. Otsuka, *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2007, 32 (3), 773-776.
59. 高分子界面設計と細胞・組織(スフェロイド)エンジニアリング. 大塚英典、片岡一則、再生医療のためのバイオエンジニアリング、6章、pp114-128,コロナ社(2007年4月12日).
60. ミセル, コロイド, ナノファイバー. 大塚英典, 片岡一則, ナノテクノロジー入門シリーズII, ナノテクのための化学・材料入門, 共立出版, 2007年3月30日, chapter2: 高次構造, pp.36-64.
61. 高分子表面の微細加工技術とスフェロイドアレイ. 大塚英典, 片岡一則, 動物実験代替のためのバイオマテリアル・デバイス, シーエムシー出版, 2007年8月17日, 第3章, pp.74-83.
62. 高分子表面のパターニング技術とスフェロイドアレイ, 大塚英典, 里見智美, 山本雅, 中曾根佑一, *機能材料*, Vol.27, No.11, 61-70, 2007.

63. Ultrasonic Imaging of Hemodynamic Force in Carotid Blood Flow, Naotaka Nitta and Kazuhiro Homma, *Acoustical Imaging*, Vol.29, 2007.
64. Quantitative-MRIによる再生軟骨の組織成熟度評価；宮田昌悟（九州工業大学），沼野智一（首都大学東京），本間一弘，立石哲也（物質・材料研究機構），牛田多加志（東京大学），日本臨床バイオメカニクス学会誌，vol.28.
65. Feasibility of Noninvasive Evaluation of Biophysical Properties of Tissue-Engineered Cartilage by Using Quantitative MRI； Shogo Miyata (Kyusyu Industrial Univ.), Tomokazu Numano (Tokyo Metropolitan Univ.), Kazuhiro Homma, Tetsuya Tateishi (NIMS), Takashi Ushida (University of Tokyo), *J Biomech.*, Vol.40, pp2990-2998, 2007
66. 高分解能 3D q-space map の生体適用；足島啓吾，沼野智一（首都大学東京），本間一弘，新田尚隆，中谷徹，兵藤行志，八木一夫（首都大学東京），日本磁気共鳴医学会雑誌., vo.27, no.1, pp.108-117, 2007
67. Ultrasonic Irradiation Field Estimate Using Magnetic Resonance Imaging； Naotaka Nitta, Kazuhiro Homma and Keigo Hikishima, *Proc. of International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS 2007)*, vol.2, no.1, pp.473, 2007.
68. Volumetric q-space map by Fast 3D DWI； Keigo Hikishima, Tomokazu Numano (Tokyo Metropolitan Univ.), Kazuhiro Homma, Naotaka Nitta, Tetsu Nakatani, Koji Hyodo, and Kazuo Yagi (Tokyo Metropolitan Univ.) ; ∴. *Proc. ISMRM*, p. 3538. 2007.
69. Evaluation of Permeability and Water Content of Tissue-Engineered Cartilage Using Quantitative-MRI； Shogo Miyata (Kyusyu Industrial Univ.), Tomokazu Numano (Tokyo Metropolitan Univ.), Kazuhiro Homma, Tetsuya Tateishi (NIMS) and Takashi Ushida (University of Tokyo), *Proc. of 6th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies*, accepted (October 20-24, 2007, Hawaii, USA).
70. Assessment of permeability and hydration of tissue-engineered cartilage using diffusion-MRI； Shogo Miyata (Kyusyu Industrial Univ.), Kazuhiro Homma, Tomokazu Numano (Tokyo Metropolitan Univ.), Tetsuya Tateishi (NIMS), and Takashi Ushida (University of Tokyo), *Proc. of 3rd Asian Pacific Conference on Biomechanics*, accepted (November 5-8, 2007, Tokyo, Japan).

71. Ultrasonic tissue characterization of atherosclerosis by a speed-of-sound microscanning system. Saijo Y, Hozumi N, Kobayashi K, Okada N, Santos Filho ED, Sasaki H, Yambe T, Tanaka M. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. Vol. 54, No. 8: 1571-1577, 2007. 2007.8.1
72. Measurement of soft tissue elasticity in the congenital clubfoot using scanning acoustic microscope. Hattori K, Sano H, Saijo Y, Kita A, Hatori M, Kokubun S, Itoi E. *J Pediatr Orthop B*. Vol. 16, No. 5: 357-362, 2007. 2007.8.1
73. Detection and quantification of calcifications in intravascular ultrasound images by automatic thresholding. Santos Filho E, Saijo Y, Tanaka A, Yoshizawa M. *Ultrasound Med Biol*. 2007 Aug 28; [Epub ahead of print]

平成 20 年度

1. Liu G, Iwata K, Ogasawara T, Watanabe J, Fukazawa K, Ishihara K, Asawa Y, Fujiwara Y, Chung UI, Moro T, Takatori Y, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, Hoshi K in press Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates. *J Biomed Mater Res A* 282(28):20407-15.
2. Asawa Y, Ogasawara T, Takahashi T, Yamaoka H, Nishizawa S, Matsudaira K, Mori Y, Takato T, Hoshi K 2008 Aptitude of Auricular and Nasoseptal Chondrocytes Cultured under a Monolayer or Three-Dimensional Condition for Cartilage Tissue Engineering. *Tissue Eng Part A*.
3. Tanaka Y, Ogasawara T, Asawa Y, Yamaoka H, Nishizawa S, Mori Y, Takato T, Hoshi K 2008 Growth factor contents of autologous human sera prepared by different production methods and their biological effects on chondrocytes. *Cell Biol Int* 32(5):505-14.
4. Fujihara Y, Asawa Y, Takato T, Hoshi K 2008 Tissue Reactions to Engineered Cartilage Based on Poly-L-Lactic Acid Scaffolds. *Tissue Eng Part A*.
5. KS Furukawa, K Imura, T Tateishi, T Ushida. Scaffold-free cartilage by rotational culture for tissue engineering. *Journal of Biotechnology*, 133 : 134-145 (2008)

6. Du D, Furukawa K, Ushida T. Oscillatory perfusion seeding and culturing of osteoblast-like cells on porous beta-tricalcium phosphate scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 86A : 796-803 (2008)

7. Toshihiro Nagai, Katsuko S. Furukawa, Masato Sato, Takashi Ushida, and Joji Mochida. Characteristics of a Scaffold-Free Articular Chondrocyte Plate Grown in Rotational Culture. *Tissue Engineering Part A*, 14(7) : 1183-1193 (2008)

8. Toshihiro Nagai, Masato Sato, Katsuko S. Furukawa, Toshiharu Kutsuna, Naoshi Ohta, Takashi Ushida, and Joji Mochida. Optimization of Allograft Implantation Using Scaffold-Free Chondrocyte Plates. *Tissue Engineering Part A*, 14(7) : 1225-1235 (2008)

9. 古川克子, 立石哲也, 牛田多加志, 旋回培養によるスキヤフールドフリー再生軟骨モデルの構築, *日本臨床バイオメカニクス学会誌*, 29 : 131-134 (2008)

10. M Sato, M Ishihara, K Furukawa, N Kaneshiro, T Nagai, G Mitani, T Kutsuna, N Ohta, M Kokubo, T Kikuchi, H Sakai, T Ushida, M Kikuchi, J Mochida. Recent technological advancements related to articular cartilage regeneration. *Med Biol Eng Comput*, 46(8) : 735-743 (2008)

11. D Du, KS Furukawa, T Ushida. Oscillatory Perfusion Culture of CaP-Based Tissue Engineering Bone with and without Dexamethasone. *Annals of Biomedical Engineering* (2008)
In press

12. Dajiang Du, Katsuko S Furukawa. Takashi Ushida. 3D Culture of Osteoblast-like Cells by Unidirectional or Oscillatory Flow for Bone Tissue Engineering. *Biotechnology and Bioengineering*. In press

13. Hideyuki Suenaga, Katsuko Furukawa, Tsuyoshi Takato, Takashi Ushida, Tetsuya Tateishi. Cell condensation and three-dimensional dynamic environment in a rotation culture up-regulates osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* Volume 20(4), 2008. In press

14. Yasuda Y. Koyama H. Tabata Y. Fujihara Y. Oba M. Uchinuma E. Takato T. Controlled delivery of bFGF remodeled vascular network in muscle flap and increased perfusion capacity via minor pedicle. *Journal of Surgical Research*. 147(1):132-7, (2008)

15. Takae S, Miyata K, Oba M, Ishii T, Nishiyama N, Itaka K, Yamasaki Y, Koyama H, Kataoka K. PEG-detachable polyplex micelles based on disulfide-linked block cationomers as bioresponsive nonviral gene vectors. *Journal of the American Chemical Society*. 130(18):6001-9, (2008)
16. Fujihara Y, Koyama H, Ohba M, Tabata Y, Fujihara H, Yonehara Y, Takato T. Controlled delivery of bFGF to recipient bed enhances the vascularization and viability of an ischemic skin flap. *Wound Repair & Regeneration*. 16(1):125-31, (2008)
17. Sakai T, Matsunaga T, Yamamoto Y, Ito C, Yoshida R, Sasaki N, Suzuki S, Shibayama M, Chung U. Design and fabrication of a high-strength hydrogel with ideally homogeneous network structure from tetrahedron-like macromonomers. *Macromolecules* 41:5379-84, 2008.
18. Saijo H, Chung U, Igawa K, Mori Y, Chikazu D, Iino M, Takato T. Clinical application of artificial bone in the maxillofacial region. *J Artif Organs* 11:171-6, 2008.
19. Hojo H, Igawa K, Ohba S, Yano F, Nakajima K, Komiyama Y, Ikeda T, Lichtler AC, Woo J-T, Yonezawa T, Takato T, Chung U. Development of high-throughput screening system for osteogenic drugs using a cell-based sensor. *Biochem Biophys Res Commun* 376:375-379, 2008.
20. Lee S, Hong SW, Choi HS, Lee LY, Nam C, Rhee Y, Chung UI, Lim SK. Experimental Parathyroid Hormone Gene Therapy using Φ C31 Integrase. *Endocr J* 55:1033-1041, 2008.
21. Oshima Y, Akiyama T, Hikita A, Iwasawa M, Nagase Y, Nakamura M, Wakeyama H, Kawamura N, Ikeda T, Chung U, Hennighausen L, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S. Pivotal role of Bcl-2 family proteins in the regulation of chondrocyte apoptosis. *J Biol Chem* 283:26499-508, 2008.
22. Kawasaki Y, Kugimiya F, Chikuda H, Kamekura S, Ikeda T, Kawamura N, Saito T, Shinoda Y, Higashikawa A, Yano F, Ogasawara T, Ogata N, Hoshi K, Hofmann F, Woodgett JR, Nakamura K,

23. Chung U, Kawaguchi H. Phosphorylation of GSK-3 β by cyclic GMP-dependent protein kinase II promotes chondrocyte hypertrophy and skeletal growth. *J Clin Invest* 118: 2506-2515, 2008.
24. Wu S, Nishiyama N, Kano MR, Morishita Y, Miyazono K, Itaka K, Chung UI, Kataoka K. Enhancement of Angiogenesis Through Stabilization of Hypoxia-inducible Factor-1 by Silencing Prolyl Hydroxylase Domain-2 Gene. *Mol Ther* 16:1227-34, 2008.
25. Ohba S, Kawaguchi H, Kugimiya F, Ogasawara T, Kawamura N, Saito T, Ikeda T, Fujii K, Miyajima T, Kuramochi A, Miyashita T, Oda H, Nakamura K, Takato T, Chung U. Patched1 haploinsufficiency increases adult bone mass and modulates Gli3 repressor activity. *Dev Cell* 14:689-699, 2008.
26. Tamiya H, Ikeda T, Jung JH, Saito T, Jung YK, Kawaguchi H, Ohba S, Chung UI, and Choi JY: Analysis of the Runx2 promoter in osseous and non-osseous cells and identification of HIF2A as a potent transcriptional activator. *Gene* 416:53-60, 2008.
27. Yamakawa K, Kamekura S, Kawamura N, Saegusa M, Kamei D, Murakami M, Kudo I, Uematsu S, Akira S, Chung U, Nakamura K, Kawaguchi H. Association of microsomal prostaglandin E synthase 1 deficiency with impaired fracture healing, but not with bone loss or osteoarthritis, in mouse models of skeletal disorders. *Arthritis Rheum* 58:172-183, 2008.
28. Zhao J, Shinkai M, Ohba S, Chung U, Nagamune T. Icariin induce osteoblastic differentiation in vitro by a BMP and runx2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 369:444-448, 2008.
29. Chung U. Scaffolds for skeletal regeneration. *NanoBiotechnology* (in press)
30. Jang K, Sato K, Igawa K, Chung U, Kitamori T. Development of an osteoblast cell-based 3D continuous perfusion microfluidic system for drug screening. *Analytical Bioanalytical Chemistry* 390:825-832, 2008.

31. Saijo Y, Kobayashi K, Okada N, Hozumi N, Hagiwara Y, Tanaka A, Iwamoto T. High frequency ultrasound imaging of surface and subsurface structures of fingerprints. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008: 2173-2176, 2008.
32. Iwamoto T, Saijo Y, Hozumi N, Kobayashi K, Okada N, Tanaka A, Yoshizawa M. High frequency ultrasound characterization of artificial skin. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008: 2185-2188, 2008.
33. Mineta M, Sano H, Ichinose R, Saijo Y, Itoi E. Elasticity of the supraspinatus tendon-muscle unit is preserved after acute tendon tearing in the rabbit. *Tohoku J Exp Med.* Vol. 216, No. 1: 17-24, 2008.
34. Hagiwara Y, Ando A, Chimoto E, Saijo Y, Ohmori-Matsuda K, Itoi E. Changes of articular cartilage after immobilization in a rat knee contracture model. *J Orthop Res.* Vol. 27, No. 2: 236-242, 2009.
35. Hagiwara Y, Saijo Y, Ando A, Chimoto E, Suda H, Onoda Y, Itoi E. Ultrasonic intensity microscopy for imaging of living cells. *Ultrasonics* Vol. 49, No. 3: 386–388, 2009.
36. Saijo Y, Hagiwara Y, Kobayashi K, Okada N, Hozumi N, Tanaka A, Iwamoto T.
37. Three-dimensional ultrasound imaging of regenerated skin with high frequency ultrasound. *Proc IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, 2008.
38. Saijo Y, Iwamoto T, Kobayashi K Yamaguchi S, Tsunoda H, Nakayama H, Kato N, Nemoto Y. Ultra-mobile echo network in health care system. *Proc 21s IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems*, 2008.
39. Chen G, Okamura A, Wozniak MJ, Kawazoe N, Sato S, Tateishi T. Surface Modification of Porous Scaffolds with Nanothick Collagen Layer by Centrifugation and Freeze-Drying. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B - Applied Biomaterials*, accepted.
40. Lu H, Guo L, Wozniak MJ, Kawazoe N, Tateishi T, Zhang X, Chen G. Effect of Cell Density on Adipogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* in press.

41. Lu H, Guo L, Kawazoe N, Tateishi T, Chen G. Effects of polyelectrolytes on the adhesion, proliferation and chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells *Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition* 2009, 20, 577-589.
42. Kawazoe N, Lin X, Tateishi T, and Chen G, Three-Dimensional Culture of Rat Islet Cells in a PLGA-collagen Hybrid Porous Scaffold. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 2009, 24, 25-42.
43. Kawazoe N, Guo L, Wozniak MJ, Imaizumi Y, Tateishi T, Zhang X, and Chen G. Adipogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells on Micropatterned Polyelectrolyte Surfaces *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 2009, 9, 230-239.
44. Hoshiya T, Yamada T, Lu H, Kawazoe N, Tateishi T, and Chen G, Nuclear deformation and expression change of cartilaginous genes during in vitro expansion of chondrocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008, 374, 688-692.
45. Yoshioka T, Kawazoe N, Tateishi T, and Chen G. In Vitro Evaluation of Biodegradation of Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) Sponges. *BIOMATERIALS* 2008, 29 (24-25) 3438-3443.
46. Guo L, Kawazoe N, Hoshiya T, Tateishi T, Chen G, and Zhang X. Osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on chargeable polymer-modified surfaces. *JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH PART A* 2008, 87(4) 903-912.
47. Anna Finne Wistrand Ann-Christine, Oh Hyeong Kwon, Kawazoe N, Chen G, Kang I-K, Hasuda H, Gong J, and Ito Y. Resorbable Scaffolds from Three Different Techniques Electrospun Fabrics Salt-Leaching Porous Films, and Smooth Flat Surface. *MACROMOLECULAR BIOSCIENCE* 2008, 8 (10)951-959.
48. Kudo H, Mukai N, Chen G, Numanno T, Honma K, Tateishi T, Miyanaga Y, and Miyakawa S. The evaluation of collagen gel with various connection states by using MRI. *Materials Science & Engineering C-Biomimetic and Supramolecular Systems* 2008, 28(2), 270-273.
49. Chen G, Kawazoe N, and Tateishi T. Effects of ECM Proteins and Cationic Polymers on the Adhesion and Proliferation of Rat Islet Cells. *Open Biotechnology Journal* 2008, 2, 133-137.
50. Chen G, Takezawa M, Kawazoe N, and Tateishi T. Preparation of Cationic Gold Nanoparticles for Gene Delivery. *Open Biotechnology Journal* 2008, 2, 152-156.

51. Kawazoe N, Narita Y, Chen G, Satomi T, and Tateishi T. Chitosan/DNA Polyelectrolyte Complex Membranes for Controlling Cell Spreading and Aggregation. *Open Biotechnology Journal* 2008, 2, 133-137.
52. 陳国平, 川添直輝. 高分子多孔質スポンジ. 高分子 MOOK in press.
53. 陳国平, 再生医療, バイオマテリアル 2008, 26(5), 380-381.
54. Chen G, Kawazoe N, and Tateishi T. Collagen-based scaffolds. Natural-based polymers for biomedical applications 2008, 396-415.
55. Chen G, Yoshioka T, Kawazoe N, and Tateishi T. In Vitro Biodegradation of Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) porous Scaffolds. *Biomaterials in Asia* 2008, 467-481.
56. Chen G, Kawazoe N, and Tateishi T, Hybrid Porous Scaffolds of Synthetic and Naturally Derived Polymers. *Transworld Research Network* 2008, 155-171.
57. 川添直輝, 陳国平. 再生医療のための多孔質基盤材料の開発. *化学工業* 2008, 59(11) 865-872.
58. Tateishi T, Chen G, Kawazoe N, and Kawanishi M, and Ushida T. Biomaterials and Mechanical Stimulation in Tissue Engineering. *Biomaterials in Asia* 2008, 3-23.
59. Kawazoe N, Guo L, Chen G, and Tateishi T. Manipulation of Stem Cell Functions On Grafted Polymer Surfaces. *Biomaterials in Asia* 2008, 234-253.
60. Kawazoe N, Chen G, and Tateishi T. Surface modification of polymeric scaffolds for tissue engineering. *Transworld Research Network* 2008, 115-126.
61. 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 骨・軟骨再生に関わる新規生体材料の開発, *CLINICAL CALCIUM*, 2008, 18(12), 1713-1720.
62. 陳国平, 川添直輝, 立石哲也. 再生医療のための高分子材料の開発第 47 回日本生体医工学会大会 論文集 2008, CD-ROM, 172-173.

63. 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 細胞保持性と形状安定性を高めた PLGA-コラーゲン複合スポンジの作製. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008/11/17- 2008/11/18.
64. 干場隆志, 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 組織分化模倣型マトリックスによる幹細胞の機能制御. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008/11/17- 2008/11/18.
65. 鎌田富美子, 吉岡太陽, 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 生体吸収性高分子多孔質材料の *in vitro* での生体吸収性評価. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008/11/17- 2008/11/18.
66. 山田智恵, 呂宏旭, 干場隆志, 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 軟骨細胞が形成した細胞外マトリックスによる軟骨細胞機能への影響. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008/11/17- 2008/11/18.
67. 岡村愛子, 杉山和幸, 喜多清, 干場隆志, 川添直輝, 陳国平, 佐藤茂夫, 立石哲也. コラーゲンコート生体吸収性多孔質材料の作製と評価. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008/11/17- 2008/11/18.
68. Tateishi T, Kawazoe N, Guo L, and Chen G. Differentiation Manipulation of Mesenchymal Stem Cells by Chargeable Polymer-Modified Surface. TERMIS-AP 2008, 2008/11/06- 2008/11/08.
69. Kawazoe N, Chen G, and Tateishi T. A collagen/PLGA hybrid scaffold having cell seeding efficiency and mechanical strength. TERMIS-AP 2008, 2008/11/06- 2008/11/08.
70. Yamada T, Lu H, Hoshiba T, Kawazoe N, Tateishi T, and Chen G. A novel PLLA-collagen hybrid sponge. TERMIS-AP 2008, 2008/11/06- 2008/11/08.
71. He X, Kawazoe N, Tateishi T, Chen G. A novel PLLA-collagen hybrid sponge for cartilage tissue engineering. TERMIS-AP 2008, 2008/11/06- 2008/11/08.
72. 干場隆志, 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 生体外で構築した細胞外マトリックスの細胞機能への影響. 第 57 回高分子討論会, 2008/09/24- 2008/09/26.
73. 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 高い細胞播種効率を有するコラーゲン-生体吸収性高分子複合足場材料の作製. 第 57 回高分子討論会, 2008/09/24- 2008/09/26.

74. Michal Jerzy Wozniak, 陳国平, 川添直輝, 立石哲也. Mechanical Property and Cell Membrane Morphology of Freeze-Dried. 第 57 回高分子討論会, 2008/09/24- 2008/09/26.
75. 何小明, 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. PLLA-コラーゲン複合スポンジの作製. 第 57 回高分子討論会, 2008/09/24- 2008/09/26.
76. 岡村愛子, 杉山和幸, 喜多清, 干場隆志, 川添直輝, 陳国平, 佐藤茂夫, 立石哲也. 組織再生のためのコラーゲンコート多孔質材料. 第 57 回高分子討論会, 2008/09/24- 2008/09/26.
77. Kamada F, Yoshioka T, Kawazoe N, Chen G, and Tateishi T. Biodegradation Behavior of Porous Polymeric Scaffolds for Tissue Engineering. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
78. Kawazoe N, Chen G, and Tateishi T. A Caged Porous Collagen Scaffold for High Cell Seeding Efficiency. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
79. He X, Kawazoe N, Chen G, and Tateishi T. A Novel PLLA-Collagen hybrid sponge prepared by caging collagen sponge in PLLA cylinder sponge. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
80. Sugiyama K, Okamura A, Kawazoe N, Chen G, Sato S, and Tateishi T. Surface Modification of PLLA Porous Scaffold with collagen. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
81. Yurugi M, Kawazoe N, and Chen G. Effect of Polyelectrolyte-Micro Patterned Surfaces on Chondrocytes Functions. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
82. Okamura A, Okamura A, Kita S, Kawazoe N, Chen G, Sato S, and Tateishi T. A collagen-coated porous scaffold for tissue engineering. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
83. Yamada T, Lu H, Hoshiba T, Kawazoe N, Chen G, Tateishi T. Effect of Chondrocyte-Derived Extracellular Matrices on Chondrocyte Function. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.

84. Ko Y-G, Kawazoe N, Tateishi T, and Chen G. Preparation of a Biphasic Collagen Sponge Using an Ice template. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
85. Hoshihara T, Kawazoe N, Tateishi T, and Chen G. Stepwise osteogenesis-mimicked matrices for the regulation of mesenchymal stem cell functions. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
86. Hoshihara T, Yamada T, Lu H, Kawazoe N, Tateishi T, and Chen G. Nuclear deformation and expression change of cartilaginous genes during in vitro expansion of chondrocytes. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
87. Lin X, Chen G, Kawazoe N, and Tateishi T. Three-Dimensional Culture of Rat Islet Cells in a PLGA-collagen Hybrid Porous Scaffold. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
88. Lu H, Chen G, Kawazoe N, Tateishi T, Cell Function Manipulation of Mesenchymal Stem Cells by Polymer Charges. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
89. Wozniak MJ, Chen G, Kawazoe N, and Tateishi T. Mechanical Property of Freeze Dried Bovine Articular Chondrocytes. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20- 2008/08/23.
90. 岡村愛子, 喜多清, 杉山和幸, 川添直輝, 陳国平, 佐藤 茂夫立石哲也. コラーゲンをコーティングした多孔質材料の機能性評価. 第 57 回高分子学会年次大会, 2008/05/28- 2008/05/30.
91. 鎌田富美子, 吉岡太陽, 川添直輝, 大塚英典, 陳国平, 立石哲也. 組織工学用多孔質基盤材料の生体吸収性. 第 57 回高分子学会年次大会, 2008/05/28- 2008/05/30.
92. 柚木倫幸, 郭立坤, 川添直輝, 大塚英典, 陳国平, 立石哲也. 種々の電荷をもつ高分子マイクロパターン表面における軟骨細胞の機能への影響. 第 57 回高分子学会年次大会, 2008/05/28- 2008/05/30.
93. Chen G, Kawazoe N, and Tateishi T. Development of Hybrid and Interconnected Porous Scaffolds for Tissue Engineering. The 8th World Biomaterials Congress, 2008/05/28-2008/06/01.

94. Chen G, Guo L, Zhang X, Tateishi T, Effects of Chargeable Polymer-Modified Surfaces on Functions of Mesenchymal Stem Cells. The 8th World Biomaterials Congress, 2008/05/28-2008/06/01.
95. Kawazoe N, Inoue C, Chen G, and Tateishi T. A Caged Collagen Sponge to Protect Cell Leakage. The 8th World Biomaterials Congress, 2008/05/28-2008/06/01.
96. Kawazoe N, Narita Y, Chen G, Satomi T, and Tateishi T. Mesenchymal Stem Cell Culture on Chitosan/DNA Polyelectrolyte Complexes. The 8th World Biomaterials Congress, 2008/05/28-2008/06/01.
97. Chen G, Kobayashi H, Ko Y-G, Kawazoe N, and Tateishi T. Development of Porous Scaffolds by Template Method. 2008 TERMIS-EU Meeting 2008/6/22-2008/6/26
98. Kawazoe N, Chen G, and Tateishi T, A Porous Collagen Scaffold Wrapped with PLGA Mesh for Cartilage Tissue Engineering 2008 TERMIS-EU Meeting 2008/6/22-2008/6/26
99. Chen G, Kawazoe N, and Tateishi T. 再生医療のための高分子多孔質基盤材料の開発. 分子ナノテクノロジー第 174 委員会 第 25 回研究会資料 2008, 7-12.
100. Chen G, Kawazoe N, and Tateishi T, Development of Polymeric Porous Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2008 MRS Fall Meeting, 2008/09/15-2008/09/19.
101. Chen G, Kawazoe N, and Tateishi T, Development of Polymeric Porous Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. Japan-Korea Joint Symposium 2008, 2008/08/20-2008/08/23.
102. 陳国平, 川添直輝, 立石哲也. 細胞培養用生体吸収性高分子多孔質材料の作製. 第 57 回高分子討論会. 2008/09/24-2008/09/26.
103. Chen G. Recent Development in Biomaterials and Measurement Challenges. 6th ANMET Meeting. 2008/09/29 - 2008/09/30.
104. Chen G, Kawazoe N, and Tateishi T. Porous Scaffolds of Biodegradable Polymers for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 5th International Symposium on High-Tech Polymer Materials. 2008/10/26-2008/10/31.

105. Chen G, Ko Y-G, He X, Kawazoe N, and Tateishi T. Development of Porous Scaffolds of Biodegradable Polymers for Tissue Engineering. TERMIS-AP Meeting 2008, 2008/11/06-2008/11/08.
106. Chen G, Lu H, Jin X, Kawazoe N., Tateishi T., Chang J. Comparison of hardystonite and β -TCP ceramics for culture of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. The 9th International Symposium on Ceramic Materials. 2008/11/10-2008/11/14.
107. 陳国平, 川添直輝, 立石哲也, 何小明. スキャッホールドを用いた三次元組織構築の挑戦. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008/11/17-2008/11/18.
108. 何小明, 干場隆志, 川添直輝, 立石哲也, 陳国平. Three dimensional culture of chondrocytes in a novel PLLA collagen hybrid scaffold. つくば医工連携フォーラム 2009, 2009/1/14.
109. 岡村愛子, 杉山和幸, 喜多清, 干場隆志, 川添直輝, 陳国平, 佐藤 茂夫, 立石哲也. コラーゲンコート生体吸収性高分子多孔質体の作製と軟骨組織の再生. つくば医工連携フォーラム 2009, 2009/1/14.
110. 鎌田富美子, 吉岡太陽, 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 組織再生用高分子多孔質スキャホールドの生体吸収性評価. つくば医工連携フォーラム 2009, 2009/1/14.
111. 川添直輝, 郭立坤, 陳国平, 立石哲也. マイクロパターン状高分子固定化基板を用いた間葉系幹細胞の脂肪細胞分化. つくば医工連携フォーラム 2009, 2009/1/14.
112. 干場隆志, 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 組織発生模倣型マトリックスの開発による幹細胞の機能制御. つくば医工連携フォーラム 2009, 2009/1/14.
113. 干場隆志, 山田智恵, 呂宏旭, 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 細胞核の形態変化が培養中の軟骨細胞の分化機能に及ぼす影響. つくば医工連携フォーラム 2009, 2009/1/14.
114. Kawazoe N, Guo L, Tateishi T, and Chen G. Stem Cell Manipulation on Polymer -Immobilized Surfaces. Korea-Japan joint symposium. 2009/02/09-2009/02/09.
115. Chen G. Collagen Meshes Fabricated by a Template Method / Collagen Meshes Fabricated by a Template Method. Korea-Japan joint symposium. 2009/02/09-2009/02/09.

116. 川添直輝, 郭立坤, 陳国平, 立石哲也. マイクロパターン状高分子固定化表面での間葉系幹細胞の脂肪分化誘導. 第8回日本再生医療学会総会. 2009/03/05 - 2009/03/06.
117. 山田智恵, 呂宏旭, 干場隆志, 川添直輝, 陳国平, 立石哲也. 培養軟骨細胞が形成した細胞外マトリックスの作製と機能評価. 第8回日本再生医療学会総会. 2009/03/05 - 2009/03/06.
118. 高永光, 川添直輝, 立石哲也, 陳国平. Development of a Biphasic Collagen Scaffold Using an Ice Template. 第8回日本再生医療学会総会. 2009/03/05 - 2009/03/06.
119. 干場隆志, 川添直輝, 立石哲也, 陳国平. 骨分化模倣型マトリックスによる間葉系幹細胞の機能制御. 第8回日本再生医療学会総会. 2009/03/05 - 2009/03/06.
120. 岡村愛子, 杉山和幸, 喜多清, 川添直輝, 陳国平, 佐藤 茂夫, 立石哲也. 組織再生のためのコラーゲンコート高分子多孔質材料の開発. 第8回日本再生医療学会総会. 2009/03/05 - 2009/03/06.
121. 陳国平. Polymeric Scaffolds with Controlled Porous Structures for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 中日再生医療フォーラム. 2009/3/18.
122. Keigo Hikishima, Kazuo Yagi, Tomokazu Numano, Kazuhiro Homma, Naotaka Nitta, Tetsu 1 2 3. Nakatani and Koji Hyodo : Volumetric q-space imaging by 3D diffusion-weighted MRI, Magnetic Resonance Imaging, vol.26, pp.437-445, 2008.
123. 沼野智一, 本間一弘, 畑純一, 鷺尾利克, 水原和行, 新田尚隆, 大島裕亮, 工藤裕仁: Motion Sensitizing Gradient を用いない拘束MREパルスシーケンスの開発, 第36回日本磁気共鳴医学会大会 2008.9.
124. 畑純一, 本間一弘, 沼野智一, 鷺尾利克, 水原和行, 新田尚隆, 大島裕亮, 工藤裕仁, 八木一夫: Motion Sensitizing Gradient を用いない高速 MRE Pulse sequence の応用, 第36回日本核磁気共鳴医学会大会, 2008.9.
125. 服部峰之, 沼野智一, 兵藤行志, 本間一弘: 超偏極 ^{129}Xe MRI の高速撮像, 第12回NMRマイクロイメージング研究会, 2008.7.

126. 服部峰之, 沼野智一, 兵藤行志, 本間一弘 : EPI 法による超偏極 ^{129}Xe MRI の高速撮像, 第 1 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2009.1.
127. 林和彦, 三澤雅樹, 白崎芳夫, 兵藤行志 : 骨・軟骨複合体の力学特性, 日本機械学会第 62 期総会講演会論文集, No.098-1, pp.313-314, 2009.3.
128. 三澤雅樹, 林和彦, 白崎芳夫 : マイクロ X 線 CT による再生骨の構造評価, 第 8 回産総研・産技連 LS-BT 講演会要旨集, No.110, p.128, 2009.1.
129. 三澤雅樹, 林和彦, 白崎芳夫 : 高分解能マイクロ X 線 CT による再生骨評価手法の開発, つくば医工連携フォーラム 2009 講演予稿集, No.1-P7, p.49, 2009.1.
130. 三澤雅樹, 林和彦, 田所美香, 大串始, 星和人 : 高分解能マイクロ X 線 CT による再生骨の評価, 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会, 日本整形外科学会誌, 82-8, p.S906, 2008.10.
131. Keigo Hikishima, Kazuo Yagi, Tomokazu Numano, Kazuhiro Homma, Naotaka Nitta, Tetsu Nakatani and Koji Hyodo : Volumetric q-space imaging by 3D diffusion-weighted MRI, *Magnetic Resonance Imaging*, vol.26, pp.437-445, 2008.
132. 沼野智一, 本間一弘, 畑純一, 鷺尾利克, 水原和行, 新田尚隆, 大島裕亮, 工藤裕仁 : Motion Sensitizing Gradient を用いない拘束 MRE パルスシーケンスの開発, 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会 2008.9.
133. 畑純一, 本間一弘, 沼野智一, 鷺尾利克, 水原和行, 新田尚隆, 大島裕亮, 工藤裕仁, 八木一夫 : Motion Sensitizing Gradient を用いない高速 MRE Pulse sequence の応用, 第 36 回日本核磁気共鳴医学会大会, 2008.9.
134. 服部峰之, 沼野智一, 兵藤行志, 本間一弘 : 超偏極 ^{129}Xe MRI の高速撮像, 第 12 回 NMR マイクロイメージング研究会, 2008.7.
135. 服部峰之, 沼野智一, 兵藤行志, 本間一弘 : EPI 法による超偏極 ^{129}Xe MRI の高速撮像, 第 1 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2009.1.

136. 林和彦, 三澤雅樹, 白崎芳夫, 兵藤行志: 骨・軟骨複合体の力学特性, 日本機械学会第 62 期総会講演会論文集, No.098-1, pp.313-314, 2009.3.
137. 三澤雅樹, 林和彦, 白崎芳夫: マイクロ X 線 CT による再生骨の構造評価, 第 8 回産総研・産技連 LS-BT 講演会要旨集, No.110, p.128, 2009.1.
138. 三澤雅樹, 林和彦, 白崎芳夫: 高分解能マイクロ X 線 CT による再生骨評価手法の開発, つくば医工連携フォーラム 2009 講演予稿集, No.1-P7, p.49, 2009.1.
139. 三澤雅樹, 林和彦, 田所美香, 大串始, 星和人: 高分解能マイクロ X 線 CT による再生骨の評価, 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会, 日本整形外科学会誌, 82-8, p.S906, 2008.10.
140. 鈴木茂彦, 森本尚樹, 内藤素子, 武本啓, 石河利広, 吉川勝宇, 神田則和:
141. 皮膚の三次元組織再生のための戦略 第 7 回日本再生医療学会 名古屋
142. 2008 年 3 月 シンポジウム
鈴木茂彦: 臨床のニーズに適う皮膚再生 先進的外科系インプラントとしての 3 次元複合再生組織品の早期普及を目指した開発プロジェクト 東京 2008 年 12 月東京大学スーパー特区シンポジウム
143. Satomi Yoda, Satomi Tomomi, Koji Ueno, Hidenori Otsuka, Construction and functional estimation of NHDF spheroid array for the three dimensional skin equivalent. *Fragrance Journal*, Vol.36, No.9, pp.65-69, 2008.
144. H. Otsuka, Metal and Semiconductor Nanoparticle Dispersion. *J. Jpn. Soc. Colour Mater.*, 2008, 81 (6), 219-225.
145. M. Yamamoto, T. Satomi, K. Ueno, H. Otsuka, Spheroid array incorporated in hydrogel as a tissue-engineered construct. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2008, 33(3), 725-728.
146. Y. Yamazaki, K. Ueno, H. Otsuka, Characterization of newly synthesized dendron-type sugars with self-assembling properties. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2008, 33(3), 747-750.

147. M. Fukaiishi, T. Satomi, K. Ueno, H. Otsuka, Physicochemical characterization of the pyridine-g-PEG copolymer at the interface. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2008, 33(3), 721-724.
148. R. Sato, K. Ueno, H. Otsuka, Physicochemical characterization of PEG hydrogel to estimate biocompatibility. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2008, 33(3), 775-777.
149. Otsuka H, Satomi T, Ueno K, Yamamoto M, Nakasone Y, 2-D aligned spheroid for high-throughput screening and regenerative medicine. ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 卷: 236: 137-PMSE 発行: AUG 17 2008.
150. Otsuka H, Satomi T, Ueno K, Yamamoto M, Yamazaki N, Fukaiishi M, Controlling protein and cell interactions with engineered surface by PEG-modification. ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 卷: 236: 434-POLY 発行: AUG 17 2008.
151. Hidenori Otsuka, Tomomi Satomi, Integration of Surface Modification and Cell Culture for Cell-based Assays, in Surface Design and Modification of Biomaterials for Clinical Applications, 2008, Chapter 6, pp.127-144, Transworld Research Network.

平成21年度

1. Iwata K, Asawa Y, Fujihara Y, Tanaka Y, Nishizawa S, Nakagawa T, Nagata S, Takato T, Hoshi K in press The effects of rapid- or intermediate-acting insulin on the proliferation and differentiation of the cultured chondrocytes. *Current Ageing Science*.
2. Tanaka Y, Yamaoka H, Nishizawa S, Nagata S, Ogasawara T, Asawa Y, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K in press The optimization of porous polymeric scaffolds for chondrocyte- atelocollagen based tissue-engineered cartilage. *Biomaterials*.
3. Yonenaga K, Nishzawa S, Akisawa M, Asawa Y, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K in press Utility of NucleoCounter for the chondrocyte count in the collagenase digest of human native cartilage. *Cytotechnology*.
4. Yonenaga K, Nishizawa S, Fujihara Y, Asawa Y, Kanazawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K in press The optimal conditions of chondrocyte isolation and its seeding in the preparation for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part C*.

5. Yamaoka H, Tanaka Y, Nishizawa S, Asawa Y, Takato T, Hoshi K 2009 The application of atelocollagen gel in combination with porous scaffolds for cartilage tissue engineering and its suitable conditions. *J Biomed Mater Res A*.
6. Ogasawara T, Ohba S, Fujihara Y, Takahashi T, Liu G, Chikazu D, Suenaga H, Chung U, Yoda T, Mori Y, Susami T, Takato T, Hoshi K 2009 Effects of transforming growth factor (TGF)- β 1 in combination with fibroblast growth factor (FGF)-2 and insulin-like growth factor (IGF)-I on chondrocytes proliferation culture for the cartilage regenerative medicine. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 21:18-26.
7. Asawa Y, Ogasawara T, Takahashi T, Yamaoka H, Nishizawa S, Matsudaira K, Mori Y, Takato T, Hoshi K 2009 Aptitude of auricular and nasoseptal chondrocytes cultured under a monolayer or three-dimensional condition for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part A* 15(5):1109-18.
8. Fujihara Y, Takato T, Hoshi K 2009 Immunological response to tissue-engineered cartilage derived from auricular chondrocytes and a PLLA scaffold in transgenic mice. *Biomaterials*.
9. Yamaoka H, Nishizawa S, Asawa Y, Fujihara Y, Ogasawara T, Yamaoka K, Nagata S, Takato T, Hoshi K 2009 Involvement of fibroblast growth factor 18 in dedifferentiation of cultured human chondrocytes. *Cell Prolif*.
10. Nishizawa S, Yamaoka H, Matsui M, Hirabayashi S, Hoshi K, Koshima I, Yamaoka K 2009 Selection and effect of ointment bases for preparing collagenase inhibitor ointment using high-performance liquid chromatography and Franz cell apparatus. *Ann Plast Surg* 62(2):187-93.
11. Liu G, Iwata K, Ogasawara T, Watanabe J, Fukazawa K, Ishihara K, Asawa Y, Fujihara Y, Chung UL, Moro T, Takatori Y, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, Hoshi K 2009 Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates. *J Biomed Mater Res A*.
12. Fujihara Y, Asawa Y, Takato T, Hoshi K 2009 Tissue reactions to engineered cartilage based on poly-L-lactic acid scaffolds. *Tissue Eng Part A* 15(7):1565-77.

13. Dajiang Du, Katsuko S Furukawa, Takashi Ushida. 3D Culture of Osteoblast-like Cells by Unidirectional or Oscillatory Flow for Bone Tissue Engineering. *Biotechnology and Bioengineering*. Apr 15;102(6):1670-1678, 2009
14. D Du, KS Furukawa, T Ushida. Oscillatory Perfusion Culture of CaP-Based Tissue Engineering Bone with and without Dexamethasone. *Annals of Biomedical Engineering* 37(1), 146–155, 2009
15. Furukawa KS, Seki S, Hirano Y, Miki H, Mizuhara K, Yamane T, Tateishi T, Ushida T. Real-time evaluation of hemocompatible materials by human platelets as an alternative to animal experimentation. *AATEX J* 14(2), 879-886, 2009
16. Hagiwara Y, Ando A, Chimoto E, Saijo Y, Ohmori-Matsuda K, Itoi E. Changes of articular cartilage after immobilization in a rat knee contracture model. *J Orthop Res*. Vol. 27, No. 2: 236-242, 2009.
17. Hagiwara Y, Saijo Y, Ando A, Chimoto E, Suda H, Onoda Y, Itoi E. Ultrasonic intensity microscopy for imaging of living cells. *Ultrasonics* Vol. 49, No. 3: 386–388, 2009.
18. Kijima H, Minagawa H, Saijo Y, Sano H, Tomioka T, Yamamoto N, Shimada Y, Okada K, Itoi E. Degenerated coracoacromial ligament in shoulders with rotator cuff tears shows higher elastic modulus: measurement with scanning acoustic microscopy. *J Orthop Sci*. Vol. 14, No.1: 62-7, 2009.
19. Saijo Y. Acoustic microscopy: latest developments and applications. *Imaging in Medicine*, Vol. 1, No. 1, 47-63, 2009.
20. Junko Takahashi, Masaki Misawa, "Characterization of reactive oxygen species generated by protoporphyrin IX under X-ray irradiation", *Radiation Physics and Chemistry*, vol.78, pp.889-898, 2009.
21. Katsu M, Koyama H, Maekawa H, Kurihara H, Uchida H, Hamada H. Ex vivo gene delivery of ephrin-B2 induces development of functional collateral vessels in a rabbit model of hind limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. 49(1):192-8, (2009)
22. Hashimoto T, Koyama H, Miyata T, Hosaka A, Tabata Y, Takato T, Nagawa H. Selective and Sustained Delivery of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) for the Treatment of Peripheral

- Arterial Disease: Results of a Phase I Trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 38:71-75, (2009)
23. Takayama T. Taguchi T. Koyama H. Sakari M. Kamimura W. Takato T. Miyata T. Nagawa H. The growth of a vascular network inside a collagen - citric acid derivative hydrogel in rats. *Biomaterials*. 30(21):3580-3587, (2009)
 24. Masaki Misawa, Kazuhiko Hayashi, and Yoshio Shirasaki, "Structural Integrity and Mechanical Properties of a Regenerative Bone Element", Proc. Nanobio-Europe 2009, Nano-medical applications-NM10, Grenoble, France, p.86, 2009.
 25. K.azuhiro Homma, Toshikatsu. Washio, Hiroki Kudou, Kazuyuki Mizuhara, Jyunichi Hata and Tomokazu Numano : MRE imaging for elasticity and viscosity of biological tissues, Proceedings of The World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Munich, 2009.9.
 26. Yoshihiko KOSEKI, Tamio TANIKAWA, Kiyoyuki CHINZEI: MRI-compatible Micromanipulator, Positioning Repeatability Tests & Kinematic Calibration, Proc. of EMBC 2009, pp. 5118-5121, 2009.9
 27. Marie-Laure Anne, Julie Keirsse, Koji Hyodo, Bruno Bureau et.al., Chalcogenide glass optical waveguide for infrared biosensing, *Sensors*, Vol. 9, pp. 7398-7411, 2009
 28. 兵藤行志、新田尚隆、三澤雅樹、本間一弘、再生組織の評価技術、*化学工業*、Vol.61, No.1, pp.44-49, 2009.
 29. 新井知大, 長谷川浩章, 佐藤昌憲, 三澤雅樹, 小泉和彦 : マイクロフォーカス X線準単色化によるイメージング, 第 65 回日本放射線技術学会総会学術大会、2009.4.
 30. 新田尚隆, 本間一弘 : 再生軟骨の性状評価に向けた超音波反射波解析法の検討, 第 48 回日本生体医工学会大会 2009.4
 31. 水原和行、本間一弘 : MR エラストグラフィ技術の現状、平成 21 年度日本機械学会茨城講演会、オーガナイズドセッション (バイオメカニクスにおける新分野の開拓—組織粘弾性の無侵襲計測—、基調講演、2009.8.

32. 白崎芳夫、林和彦、三澤雅樹、兵藤行志：再生軟骨に関する力学特性と内部構造、平成21年度日本機械学会茨城講演会、オーガナイズドセッション（バイオメカニクスにおける新分野の開拓－組織粘弾性の無侵襲計測－）、2009.8.
33. 工藤裕仁、本間一弘、沼野智一、兵藤行志、宮永豊、宮川俊平：MRIを用いた軟骨機能評価の試み、平成21年度日本機械学会茨城講演会、オーガナイズドセッション（バイオメカニクスにおける新分野の開拓－組織粘弾性の無侵襲計測－）、2009.8.
34. 沼野智一、畑純一、本間一弘、鷲尾利克、水原和行、八木一夫：簡易MREパルスシーケンスの開発、平成21年度日本機械学会茨城講演会、オーガナイズドセッション（バイオメカニクスにおける新分野の開拓－組織粘弾性の無侵襲計測－）、2009.8.
35. 小関義彦、谷川民生、鎮西清行：MRI対応微細作業マニピュレーター繰返し位置決め精度検証と運動学キャリブレーション、第27回日本ロボット学会学術講演会、RSJ2009AC2B1-01, 2009.9.
36. 三澤雅樹、林和彦、白崎芳夫：骨・軟骨再生医療材料の力学構造評価方法の開発、平成21年度第2回人間福祉医工学研究部門研究成果発表会、2009.10.
37. 星和人、三澤雅樹：3次元再生軟骨の構造・機能評価、第36回日本臨床バイオメカニクス学会、シンポジウム4 軟骨のバイオメカニクス S4-5, 2009.10.
38. 本間一弘、新田尚隆、工藤裕仁、小倉卓哉、白澤江身子、鷲尾利克、水原和行、沼野智一、武井祐介：超音波振動によるMREの可能性に関する検討、つくば医工連携フォーラム2010、2010.1.
39. 小倉卓哉、白澤江身子、本間一弘、工藤裕仁、星和人、牛田多加志、陳国平、川添直輝、立石哲也：軟骨再生評価のためのMRI計測法の検討、つくば医工連携フォーラム2010、2010.1.
40. 小阪亮、上村渉、服部理恵子、山根隆志、小山博之：近赤外光を用いた新生血管網評価技術の開発、つくば医工連携フォーラム2010、2010.1.
41. 三澤雅樹、林和彦、白崎芳夫：骨軟骨再生医療材料の構造および力学特性評価、つくば医工連携フォーラム2010、2010.1.

42. 鷲尾利克、水原和行、沼野智一、武井祐介、島野俊、新田尚隆、小林英津子、本間一弘：臓器を対象とした形態情報と力学情報の同時計測法、平成 21 年度 第 9 回 産総研・産技連 LS-BT 合同発表会, 2010.2.
43. 小倉卓哉、白澤江身子、本間一弘、工藤裕仁、星和人、牛田多加志、陳国平、川添直輝、立石哲也：MRI を用いた軟骨組織再生の計測評価法、平成 21 年度 第 9 回 産総研・産技連 LS-BT 合同発表会, 2010.2.
44. 小阪亮、上村渉、服部理恵子、山根隆志、小山博之：近赤外光を用いた新生血管網の非侵襲計測評価、平成 21 年度 第 9 回 産総研・産技連 LS-BT 合同発表会, 2010.2.
45. 兵藤行志、有本英伸、Julie Keirsse, Chatherine Boussard-Pladel, Bruno Bureau, Jean-Luc Adam：In situ 生化学評価に向けたファイバ赤外分光計測、平成 21 年度 第 9 回産総研・産技連 LS-BT 合同発表会, 2010.2.
46. 三澤雅樹、林和彦、小泉和彦：X線透過率を利用した組成分析手法の開発、平成 21 年度 第 9 回 産総研・産技連 LS-BT 合同発表会, 2010.2.
47. Naoki Kawazoe, Likun Guo, Michal J. Wozniak, Yumie Imaizumi, Tetsuya Tateishi, Xingdong Zhang, Guoping Chen; Adipogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells on Mpatterned Polyelectrolyte Surfaces;Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 9, 230-239 (2009).
48. Hongxu Lu, Likun Guo, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, Guoping Chen; Effects of polyelectrolytes on the adhesion, proliferation and chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells; Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition, 20, 577-589 (2009).
49. Naoki Kawazoe, Xiaoting Lin, Tetsuya Tateishi, Guoping Chen; Three-Dimensional Cultures of Rat Pancreatic RIN-5F Cells in Porous PLGA-collagen Hybrid Scaffold; Journal of Bioactive and Compatible Polymers, 24, 25-42 (2009).
50. Hongxu Lu, Likun Guo, Michal J Wozniak, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, Xingdong Zhang, Guoping Chen; Effect of Cell Density on Adipogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells, Biochemical and Biophysical Research Communications, 381(3):322-327 (2009).

51. Guoping Chen, Aiko Okamura, Kazuyuki Sugiyama, Michal J. Wozniak, Naoki Kawazoe, Shigeo Sato, Tetsuya Tateishi; Surface Modification of Porous Scaffolds with Nanothick Collagen Layer by Centrifugation and Freeze-Drying; *Journal of Biomedical Materials Research: Part B - Applied Biomaterials*, 90 (2): 864-872 (2009).
52. Michal Jerzy Wozniak, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, Guoping Chen; Monitoring of Mechanical Properties of Serially Passaged Bovine Articular Chondrocytes by Atomic Force Mscopy; *Micron*, 40(8):870-5 (2009)
53. Takashi Hoshiba, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, and Guoping Chen; Development of stepwise osteogenesis-mimicking matrices for the regulation of mesenchymal stem cell functions; *Journal of Biological Chemistry*, 284: 31164-31173 (2009).
54. Wenda DAI, Jian DONG, Guoping CHEN, Uemura T., Application of low-pressure cell seeding system in tissue engineering, *BioScience Trends*, 3(6), 216-219 (2009).
55. Wenda Dai, Naoki Kawazoe, Xiaoting Lin, Jian Dong, Guoping Chen; The influence of structural design of PLGA/collagen hybrid scaffolds in cartilage tissue engineering; *Biomaterials*, 31: 2141-2152 (2010).
56. Young-Gwang Ko, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, and Guoping Chen; Preparation of chitosan scaffolds with a hierarchical porous structure; *Journal of Biomedical Materials Research: Part B - Applied Biomaterials*, 93(2):341-350 (2010).
57. Hongxu Lu, Xiaogang Jin, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, Guoping Chen, Jiang Chang; *In vitro* proliferation and osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells cultured with hardystonite ($\text{Ca}_2\text{ZnSi}_2\text{O}_7$) and β -TCP ceramics, *Journal of Biomaterials Applications*, 25(1): 39-56 (2010).
58. Xiaoming He, Hongxu, Lu, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, Guoping Chen; Preparation of a Novel Hybrid Sponge by Enclosing Collagen Sponge in a PLLA Porous Cylinder; *Tissue Engineering C*, 16(3):329-339 (2010).

59. Naoki Kawazoe, Chieko Inoue, Tetsuya Tateishi, Guoping Chen; A Leakproof PLGA-Collagen Hybrid Scaffold for Tissue Engineering, Biotechnology Progress, 26(3):819-826 (2010).
60. Young-Gwang Ko, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, and Guoping Chen; Preparation of Novel Collagen Sponge Using an Ice Particulate Template; Journal of Bioactive and Compatible Polymers, 25(4):360-373 (2010).
61. Hongxu Lu, Young-Gwang Ko, Naoki Kawazoe, and Guoping Chen; Cartilage tissue engineering using funnel-like collagen sponges prepared with embossing ice particulate templates; Biomaterials, 31(22):5825-5835 (2010).
62. Young-Gwang Ko, Hwan Hee Oh, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, and Guoping Chen; Preparation of open porous scaffolds of hyaluronic acid by ice particulate template method for tissue engineering; Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition, in press.
63. Taiyo Yoshioka, Fumiko Kamada, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, and Guoping Chen; Structural changes and biodegradation of PLLA, PCL, and PLGA sponges during *in vitro* incubatio; Polymer Engineering and Science, in press.
64. Young-Gwang Ko, Sarah Grice, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, and Guoping Chen; Preparation of Collagen-Glycosaminoglycan Sponges with Open Surface Porous Structures Using Ice Particulate Template Method; Macromolecular Bioscience, in press.
65. Michal Jerzy Wozniak, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, Guoping Chen; Mechanical Property of Serially Passaged Bovine Articular Chondrocytes; Soft Matter, in press.
66. Yukihiro Tatekawa, Naoki Kawazoe, Guoping Chen; Yoshio Shirasaki, Hiroaki Komuro, and Michio Kaneko; Tracheal defect repair using a PLGA-collagen hybrid scaffold reinforced by a copolymer stent with bFGF-impregnated gelatin hydrogel; Pediatric Surgery International, in press.
67. Guoping Chen, Naoki Kawazoe, and Tetsuya Tateishi HYBRID POROUS SCAFFOLDS OF BIODEGRADABLE SYNTHETIC POLYMERS AND COLLAGEN FOR TISSUE

ENGINEERING; The Handbook of Intelligent Scaffold for Regenerative Medicine, in press.

68. Takashi Hoshiba, Naoki Kawazoe, Tetsuya Tateishi, and Guoping Chen; Development of extracellular matrices mimicking stepwise adipogenesis of mesenchymal stem cells; *Advanced Materials*, Accepted.
69. 陳国平,川添直輝; 細胞周辺環境のための材料加工・利用技術; 第5節 高分子多孔質スポンジ; 遺伝子医学MOOK別冊, 113-118 (2009).
70. 陳国平,川添直輝; 軟骨再生のコラーゲン足場材料,コラーゲンの製造と応用展開 *Manufacturing, Application and Development of Collagens*; シーエムシー出版 (2009)
71. 陳国平,川添直輝; 細胞機能を制御する多孔質材料; 「ナノ空間材料の創製と応用」,フロンティア出版, 第5章ナノ空間材料のバイオ・医療材料への応用,166-173(2009).
72. 干場隆志,陳国平,赤池敏宏; 再生医療のための細胞外マトリックス材料の設計・開発; *THE LUNG perspectives* (Vol 17, No4) (2009).
73. 川添直輝,陳国平; 6章 実際の寿命予測事例、生体用高分子材料; 高分子材料の劣化と寿命予測 (2009).
74. 陳国平; 皮膚組織再生のための高分子多孔質材料; 高分子, 58巻, 901-904, 12月号 (2009).
75. 陳国平,高永光,川添直輝,立石哲也; 高分子多孔質材料の開発; 化学工業,61(1),3-8(2009).
76. 干場隆志,川添直輝,哲也立石,陳国平; 細胞外マトリックス材料; 化学工業、61(1)、26-31 (2010).
77. 川添直輝,何小明,哲也立石,陳国平,哲也立石;複合多孔質材料;化学工業,61(1),32-37(2010).
78. Fibulin-4 conducts proper elastogenesis via interaction with cross-linking enzyme lysyl oxidase. Horiguchi M, Inoue T, Ohbayashi T, Hirai M, Noda K, Marmorstein LY, Yabe D, Takagi K, Akama TO, Kita T, Kimura T, Nakamura T. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(45):19029-34, 2009.

79. Elastic fiber assembly is disrupted by excessive accumulation of chondroitin sulfate in the human dermal fibrotic disease, keloid. Ikeda M, Naitoh M, Kubota H, Ishiko T, Yoshikawa K, Yamawaki S, Kurokawa M, Utani A, Nakamura T, Nagata K, Suzuki S. *Biochem Biophys Res Commun.* 390(4):1221-8, 2009.
80. 鈴木茂彦, 内藤素子, 石河利広, 吉川勝宇, 森本尚樹, 河合勝也: 弾性繊維を含む機能的皮膚再生を目指して 第9回日本再生医療学会 広島 2010年3月 シンポジウム
81. Katakai D, Imura M, Ando W, Tateishi K, Yoshikawa H, Nakamura N, Fujie H. Compressive properties of cartilage-like tissues repaired in vivo with scaffold-free, tissue engineered constructs. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2009 Jan;24(1):110-6.
82. Higuchi C, Nakamura N, Yoshikawa H, Itoh K. Transient dynamic actin cytoskeletal change stimulates the osteoblastic differentiation. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(2):158-67. Epub 2009 Jan 30.
83. Nakamura, N., Miyama, T., Engebretsen, L., Yoshikawa, H., Shino, K. Systematic Review. Cell-Based Therapy in Articular Cartilage Lesions of the Knee. *Arthroscopy*, 25:531-52, 2009
84. Yonetani Y, Nakamura N, Natsuume T, Shiozaki Y, Tanaka Y, Horibe S. Histological evaluation of juvenile osteochondritis dissecans of the knee: a case series. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009 Sep 4.
85. Tanaka Y, Mima H, Yonetani Y, Shiozaki Y, Nakamura N, Horibe S. Histological evaluation of spontaneous osteonecrosis of the medial femoral condyle and short-term clinical results of osteochondral autografting: A case series. *Knee.* 2009 16(2):130-5.
86. W. ANDO, C.B. Frank, N. Nakamura, D.A. Hart. Comparison of the mesenchymal progenitor cells derived from different porcine tissues for lineage-specific potential. 8th World Congress of the International Cartilage Repair Society, May 23-26, 2009, Miami, USA
87. R. Nansai, M. Ogata, T. Suzuki, W. Ando, N. Nakamura, H. Fujie, (JP) Surface structure and stiffness of porcine cartilage-like tissues repaired with a scaffold-free, stem cell-based tissue engineered construct (TEC): An atomic force microscopic study. 8th World Congress of the International Cartilage Repair Society, May 23-26, 2009, Miami, USA

88. H. Fujie, M. Imura, D. Katakai, W. Ando, N. Nakamura. Compressive properties of normal and repaired cartilage depend on permeability at the surface layer: Cartilage repair using a stem cell-based scaffold-free tissue engineered construct. 8th World Congress of the International Cartilage Repair Society, May 23-26, 2009, Miami, USA
89. T. Kanamoto, K. Nakata, N. Nakamura, Y. Akamine, H. Kouda, K. Shimomura, H. Yoshikawa. Alteration in distribution of cytoskeletal proteins in 3-dimensional cultured tissue of human synovium-derived stem cell and human meniscus cell with collagen scaffold. 8th World Congress of the International Cartilage Repair Society, May 23-26, 2009, Miami, USA
90. M. Ogata, J. Takeda, M. Imura, W. Ando, N. Nakamura, H. Fujie. Frictional property of the mature porcine cartilage-like tissue repaired with a scaffold-free tissue engineered construct (TEC) bio-synthesized from synovium-derived mesenchymal stem cells. 8th World Congress of the International Cartilage Repair Society, May 23-26, 2009, Miami, USA
91. 中村憲正 安藤渉 藤江裕道 中田研 史野根生 吉川秀樹 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織 (TEC) 移植による軟骨修復 JOSKAS 学術集会 札幌 6月
92. 中村憲正 Debate Randomized Controlled Study JOSKAS 学術集会 札幌 6月
93. 中村憲正 中田研 堀部秀二 史野根生 ハムストリング腱による ACL 再建術関節鏡セミナー 札幌 6月
94. 中村憲正 安藤渉 藤江裕道 中田研 史野根生 吉川秀樹 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織 (TEC) による軟骨修復 日本整形外科学会基礎学術集会 横浜 11月5日
95. 中村憲正 安藤渉 藤江裕道 中田研 史野根生 吉川秀樹 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織 (TEC) による軟骨修復 —生体力学的解析— 日本臨床バイオメカニクス学会学術集会 松山 10月16日
96. Hidenori Otsuka, Nanofabrication of Nonfouling Surface for Micropatterning of Cell and Microtissue, Molecules, in press.
97. 日本分析化学会編「分析化学便覧」第4章「機器分析法」光学顕微鏡 (共焦点法), 大塚英典, 2010.

98. Hidenori Otsuka, Controlling Protein and Cell Interactions at Polymer Modified Bio-interspace. in Electrical Phenomena at Interfaces and Biointerfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences, to be published by John Wiley & Sons, Inc., 2010.
99. 大塚英典、石塚崇、中曽根佑一、第5章：技術展望ーバイオチップの将来技術、第10節：高分子表面の微細加工技術とスフェロイドアレイ、バイオチップ実用化ハンドブック、エヌティーエス、pp.564-570, 2010年4月.
100. 大塚英典、新素材の産業化を促進する計測・分析技術の動向調査報告書, 平成22年3月, 社団法人日本機械工業連合会/社団法人日本分析機器工業会 細胞の3次元自己組織化材料、化学工業, vol.61, no.1, pp.14-20, 2010.
101. 大塚英典、新素材の産業化を促進する計測・分析技術の動向調査報告書, 平成21年3月, 社団法人日本機械工業連合会/社団法人日本分析機器工業会 再生医療応用を目指す材料開発、化学と工業、Vol. 62-5 May 2009、pp547-550.

対外発表

平成18年

2007年2月23日

- 日経産業新聞

2007年10月24日

- TBS系ニュース

- NTV系情報番組

2007年10月25日

- 河北新報

- Yahoo!ニュース

2007年10月26日

- 東北大学プレスリリース

2. 分科会における説明資料

次ページより、プロジェクト推進・実施者が、分科会においてプロジェクトを説明する際に使用した資料を示す。

健康安心イノベーションプログラム 「三次元複合臓器研究開発」(事後評価)

(2006年度～2009年度 4年間)

プロジェクトの概要【公開】

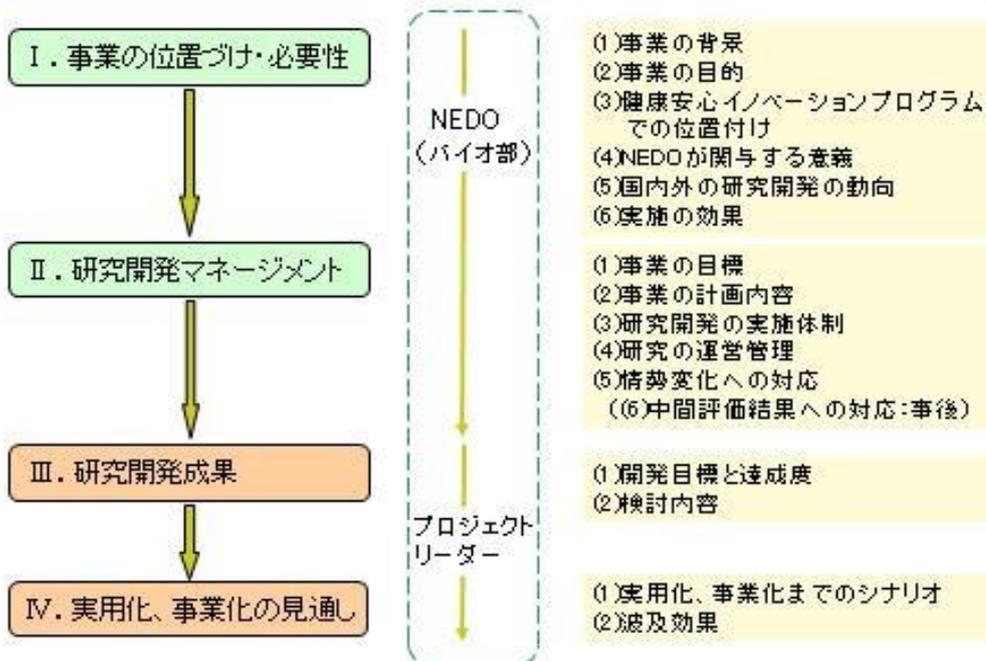
NEDO技術開発機構
バイオテクノロジー・医療技術部

2010年12月24日

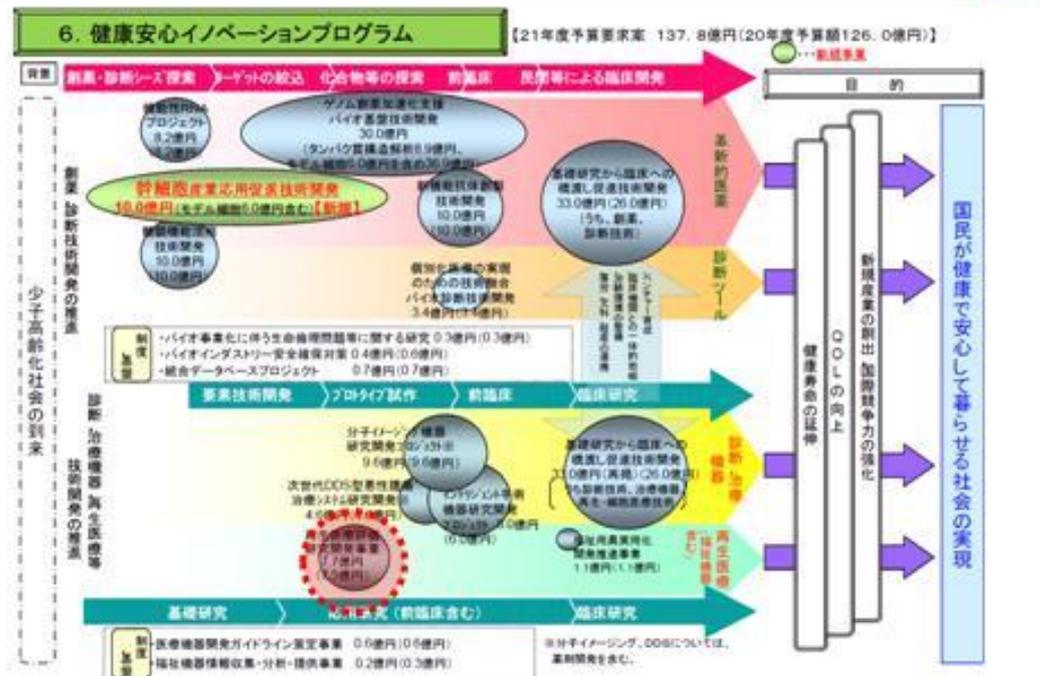
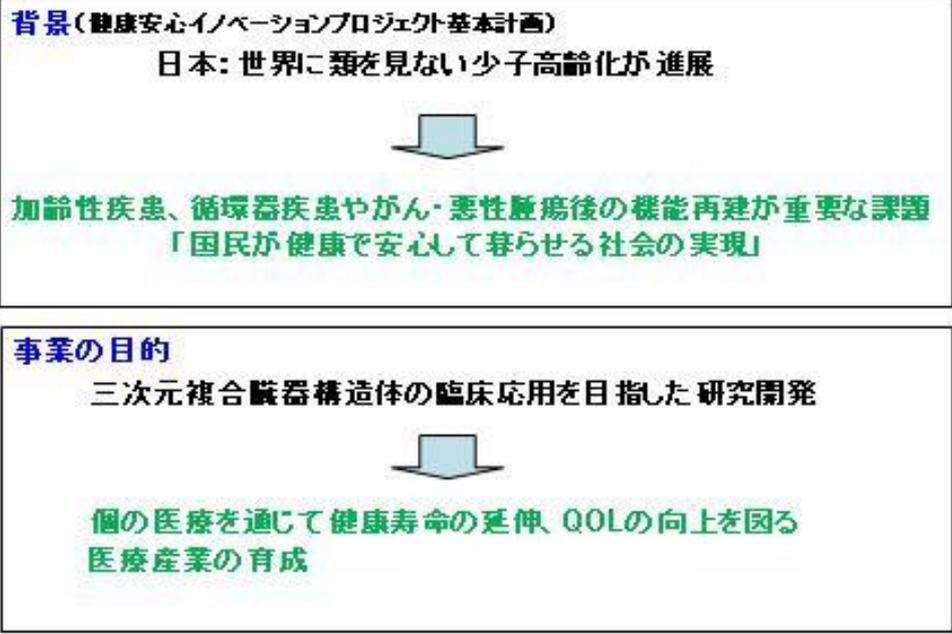
1/37

発表内容

公開



2/37



NEDOが関与する意義

再生医療における三次元複合体臓器構造体の開発は、

- 社会的必要性: 大(研究開発重点推進分野)
- 医療産業の国際競争力強化に貢献
- QOLの上昇、健康寿命の延伸(医療費の減少)
- 研究開発の難易度: 高
- 投資規模: 大=開発リスク: 大



NEDOがもつこれまでの知識、実績を活かして推進すべき事業

実施の効果 (費用対効果)

費用の総額 **10.8 億円**

・産業面への効果: 新市場の創設

国内市場規模

※ 成功確率100%で計算

関連材料	539 億円
製造・評価装置	734 億円
本体	930 億円

200倍

約2000億円

・医療面への効果: QOLの向上
治療率の向上

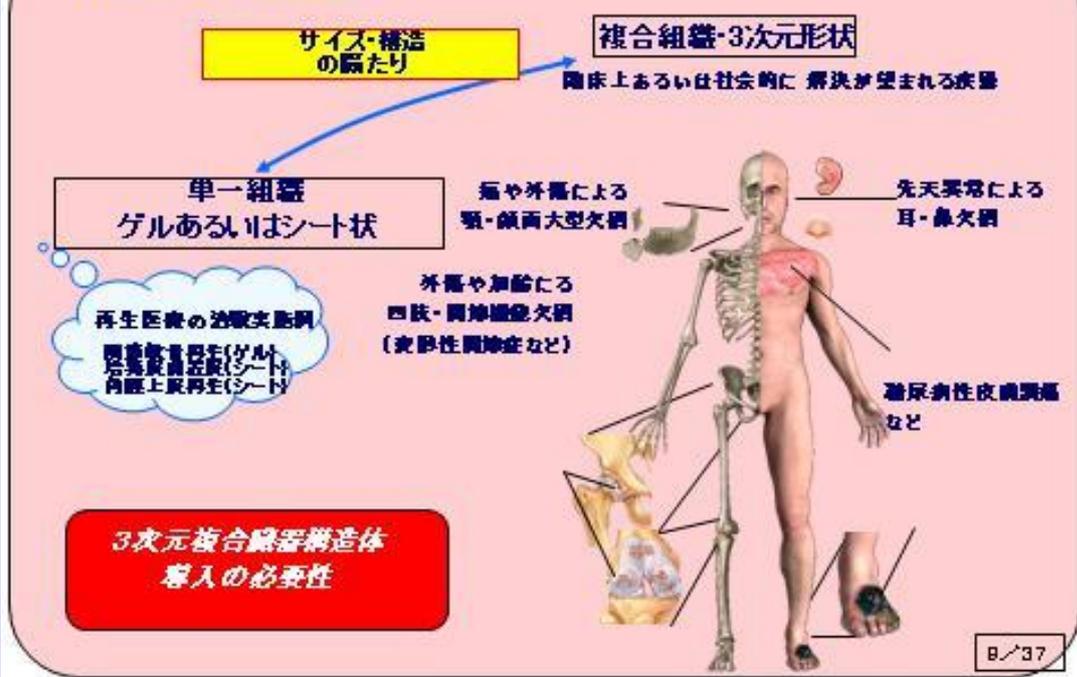
再生医療に関する国内の主な研究開発

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
産産者				再生医療等推進法(旧再生医療等確保法)の施行 心臓再生医療研究会 三次元細胞培養基質形成研究会 基礎研究から臨床研究へ(細胞)再生医療研究会				
文科省	再生医療等推進法(旧再生医療等確保法)の施行(細胞培養基質の製造に必要とする細胞培養技術等)の確立、実用化を目指す(基礎研究)							
厚生省	再生医療等推進法(旧再生医療等確保法)の施行(細胞培養基質の製造に必要とする細胞培養技術等)の確立、実用化を目指す(臨床研究)							

販売されている再生医療製品の例 (特許庁 平成20年度特許出願技術動向調査報告書より)

	製品名/会社	国名
皮膚	EpiCell: Genzyme BioSurgery	米国
	Dermagraft: ATS (Advanced BioTechnology)	米国
	TransCyte: ATS (Advanced BioTechnology (Smith & Nephew plc))	米国
	Aplograft: Organogenesis	米国
	LASERSKIN: Fidia Advanced Biopolymers	イタリア
	OrCel: Orca Tissue Systems / Faugel Bioscience	米国
	Bioseed-S: BioTissue Technologies	ドイツ
	EpiDerm: Integra (Madsen / Euroderm GmbH)	ドイツ
	Malderm: Tejo Science	韓国
	Kalderm: Tejo Science	韓国
	ReCell/Celligraft: Avana Medical Ltd	イギリス, オーストラリア
	AquaCell: Madsen Cell & Tissue Technologies, Inc	韓国
ジェイス: ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	日本	
軟骨	Caused: Genzyme BioSurgery	米国
	Cellsource: In Vivo Cell Products	オランダ
	Chondrospan: Chondrospan: Cellsource	ドイツ, シンガポール
	Chondro: Cellsource	韓国
	CACI/MAC: In Vivo Cell Products	ドイツ
	CARTOGEN: Marcy Tissue Engineering	オーストラリア, ニュージーランド, シンガポール
	Bioseed-C: BioTissue Technologies	ドイツ
	ChondroCidea: Tricor	ベルギー
	Hytec: Hydragraft: Cell Max AB	スウェーデン
	Chondro: Articular Surface	スロヴェニア
	Cellsource: Articular Surface Bioseed AS	デンマーク
	ACT-Max: Madsen GmbH	ドイツ
	Chondro: ORTHOGEN AG	ドイツ

再生医療の現状と課題



事業の目標(中間目標 or 最終目標)

(中間目標)

- ・単層構造の積層化
- ・再生組織
 - 運動器の構造体積
 - ：非荷重骨(顔面骨)・小関節(頸関節)
 - 体表臓器
 - ：表面形状一様、皮下構造に軟骨含まない体表臓器(四肢体幹体表部)
- 含有組織 単一組織から2種類の複合組織含有化

(最終目標)

- ・大きな体積、生体に近い力学的強度、粘弾性を有する
付属臓器(血管系等)を含有する生体類似組織の構築
- ・再生組織への血管誘導化速度および自己組織化速度の向上
- 運動器の構造体積
 - ：大関節(膝関節)を含む荷重骨
- 体表臓器
 - ：形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)
- 含有組織 単一組織から3種類の複合組織含有化

研究開発目標と根拠

① 三次元複合臓器構造体研究開発

種類	目標	根拠
1) 運動器	関節を含む荷重骨(顎関節、膝関節)に合致する三次元複合臓器構造体の製造	従来の運動器再生プロダクトは、骨、軟骨領域とも小型部分欠損を補うものにすぎなかった。QOLの上昇、健康寿命の延伸には、さらに大型で複雑な構造を持ち高機能性をも兼ね備えた再生骨・軟骨構造体の開発が必須である。
2) 体表臓器	形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)に合致する三次元複合臓器構造体の製造	従来の再生皮膚プロダクトは、ほとんどが単層で単純な構造よりなり、皮膚欠損部の被覆を主目的とするものであった。患者のさらなるQOLの上昇には、本来の皮膚に近似した構造と機能をもつ再生皮膚構造体が必須である。

研究開発目標と根拠

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

種類	目標	根拠
1) 新規材料	再生エレメントを複合化させるというストラテジーの実現に必要な新規基盤材料の開発。	速やかに自己組織化され、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素材が必要。
2) 再生エレメント	三次元複合臓器構造体を構築する基本ユニットとなる再生エレメントの開発。	複合化により三次元複合臓器構造体の構築を可能とするような機能・構造を持つ再生エレメントの大量製造技術が必要。
3) 複合化	再生エレメントを複合化させて目標とする三次元複合臓器構造体を構築するための技術を開発する。	再生エレメントの接着、癒合、複合化を行う技術開発が必要。また生体をシミュレートした三次元形態、高次機能を再現する技術の開発が必要。
4) 血管網誘導技術	構造体の三次元化・複合化を担保する栄養血管網の誘導技術を確立する。	三次元複合化臓器構造体を生体内で長期間、安定して機能させるためには、血流供給が必須であり、そのためには構造体内への栄養血管網の誘導技術が必要。
5) 評価法	三次元複合臓器構造体のクオリティコントロールや、生体内での機能をモニターする技術を確立する。	三次元複合臓器の安定的な製造や生体内運用のためには、専用のクオリティコントロール技術や生体内モニター技術の開発が必須である。

研究開発のスケジュール

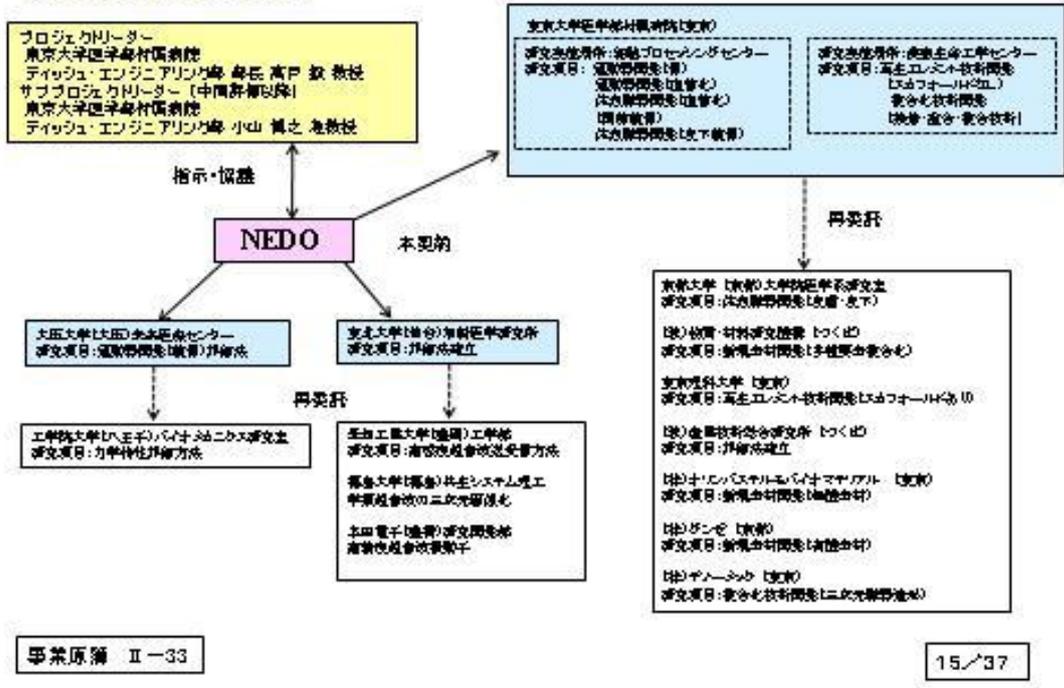
研究開発項目	H18	H19	H20	H21	最終目標値
①三次元複合臓器構造体 研究開発					
1)運動器	→			→	大腸癌を含む病態を代替する臓器を製造。 肝臓、皮下臓器が複雑な体 石臓器を製造。
2)体表臓器	→			→	
3)血管	→				
②三次元複合臓器構造体を 実現するための要素技術					
1)新規素材開発	→			→	表れた自己組織化と大型化 に対応可能な要素開発。
2)再生エレメント技術	→			→	臓器体を構成する基本ユニ ットの開発-大量製造。
3)複合化技術	→			→	エレメントを複合化し臓器体 を構成する技術の開発。
4)評価技術	→			→	臓器体の機能評価や生体内 モニター技術の開発。
5)血管網構築	→			→	臓器体に血液供給する血管 網の構築技術の開発。

開発予算

(単位:百万円)

会計・勘定	H18	H19	H20	H21	合計
一般会計	218	319	267	280	1084
特別会計	0	0	0	0	0
総予算額	218	319	267	280	1084

研究開発の実施体制



情勢変化等への対応

(再生医療を取り巻く状況変化)

- 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年厚生労働省)の策定
⇒ 指針に即した前臨床エビデンスの作成
- 多能性幹細胞(iPS細胞)の樹立(平成19年)
⇒ 実現性重視の立場から成熟細胞、体性幹細胞の使用を継続
- J-TEC社自家培養表皮「ジェイス」の製造販売承認(平成19年)
⇒ 適応拡大を実現する次世代再生組織を目指す

中間評価結果への対応

「概ね現行通り実施して良い。」との評価。

下記は、主な指摘事項に対する対応。

指摘	対応
1 大型機器開発の目標を達成するために、テーマ関連機およびプロジェクトリーダーのマネジメントの強化を行う必要がある。	中間評価までに開発した再生エレメントに関する情報を共有化し、それを統合化するための戦略と具体的な方向性を明確に設定した。 設定した戦略と方向性に合ったプロジェクト推進を強化 するため、サブプロジェクトリーダーを設け、プロジェクトリーダーのマネジメント機能を補強した。
2 各テーマの目標設定の見直し。	上記の通り、中間評価までの研究成果に応じて、開発戦略と方向性を明確に設計しなおし研究内容で共有化した。血行確保を目的とした小口径人工血管の開発は中止とし、構造体への柔軟血管誘導技術の開発に専心することとした。
3 複合機器の事業化、商品化へのプランを作成。	中間評価までの研究成果と今後の研究計画を明確にし、その中から可能性のある具体的なビジネスプランをピックアップし、その実現にむけてのマネジメントを強化した。
4 新規素材の開発に関する検討。	実用化・商品化を考慮し、素材開発に関してはずすで臨床で使用実績のあるものを組み合わせてみるというスタンスをとってきたが、このしほりにとらわれない独創性のある新規素材開発にも力を入れる方針とした。

「開発委員会(4ヶ月に1度)」開催

外部有識者の意見を運営管理に反映

開発委員会委員 (番員は、委員会開催当時)

佐々木 康人	国際医療福祉大学・副学長
瀬戸 聡一	筑波大学歯学部 歯学第一口腔外科・教授
安藤 雅二	東京大学大学院医学系研究科 医用生体工学講座・教授
江上 典彦	ウェルタイムコーポレーション株式会社・代表取締役
橋本 栄明	日経BP・日経ハイテック機展展

「自主中間評価」(2008年1月)

研究内容の進捗状況確認と今後の方針を協議

「個別マネジメント」の実施(2008年4月より)

サブプロジェクトリーダーとNEDO主催による個別訪問とプロジェクトコーディネートを年に2回実施。

目標とする3次元複合臓器構造体の製造方法

新規材料

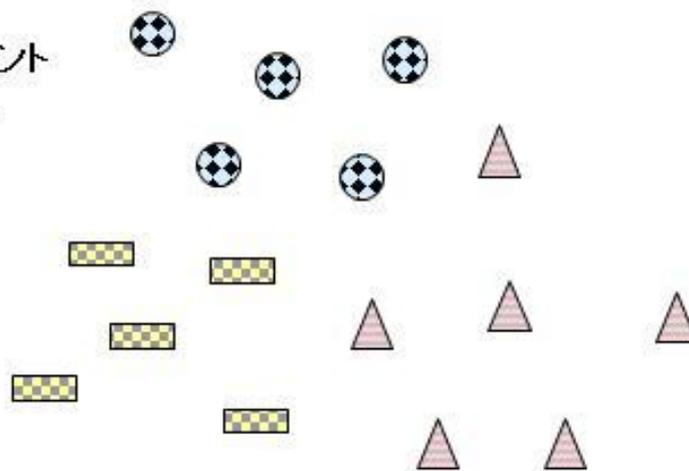


目標とする3次元複合臓器構造体の製造方法

新規材料

再生元素

細胞を投与し
大量に製造、



目標とする3次元複合臓器構造体の製造方法

新規材料

再生エレメント

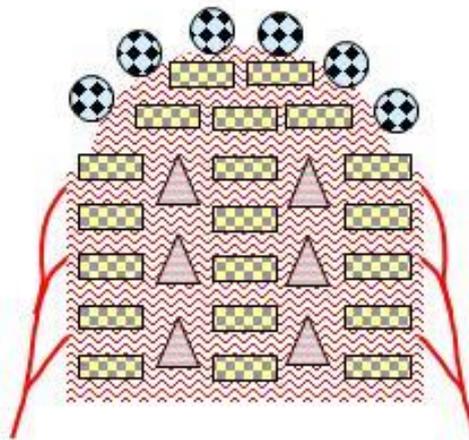
細胞を投与し
大量に製造、

複合化

再生エレメント
を複合化し、臓
器を構築 (**血管化**)

評価

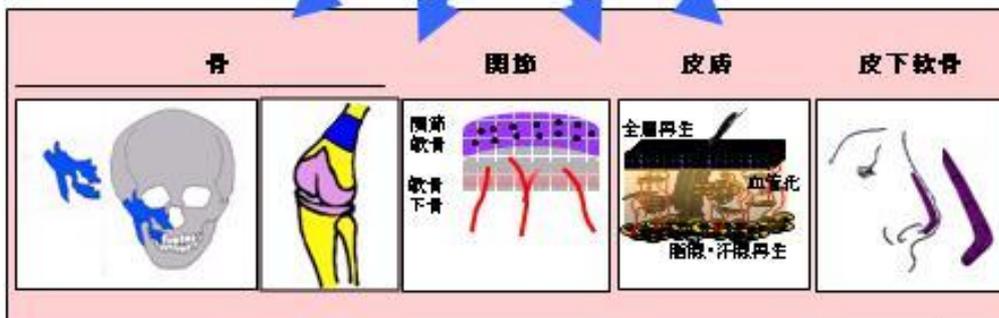
製造過程と
製品を評価



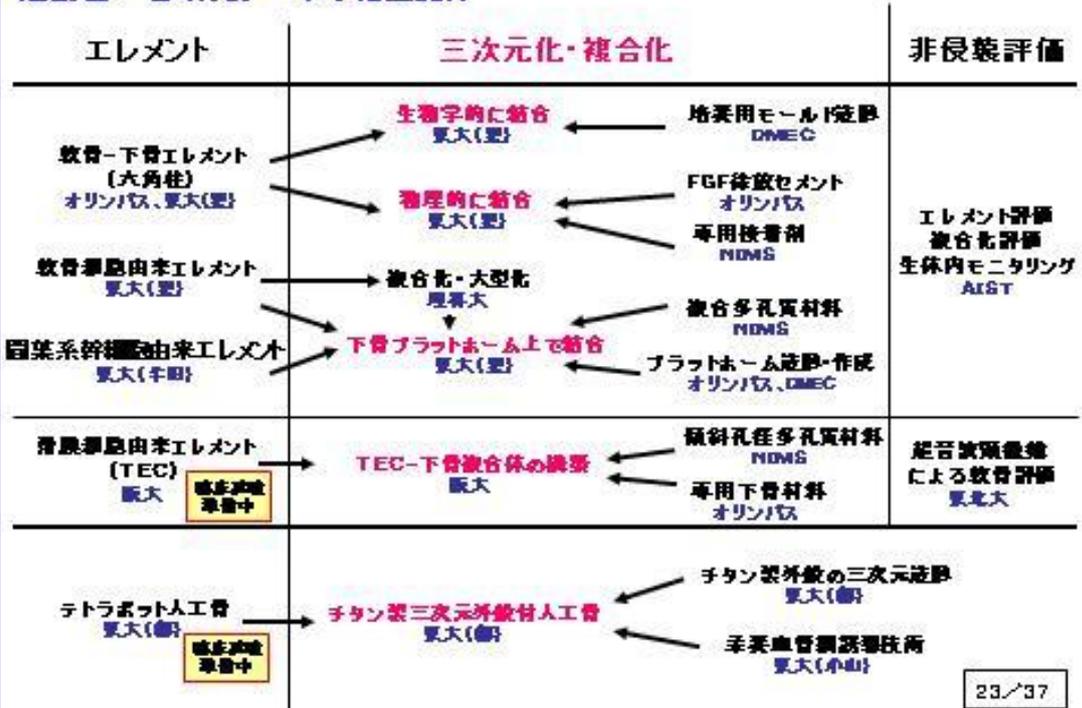
共通横断的な要素技術



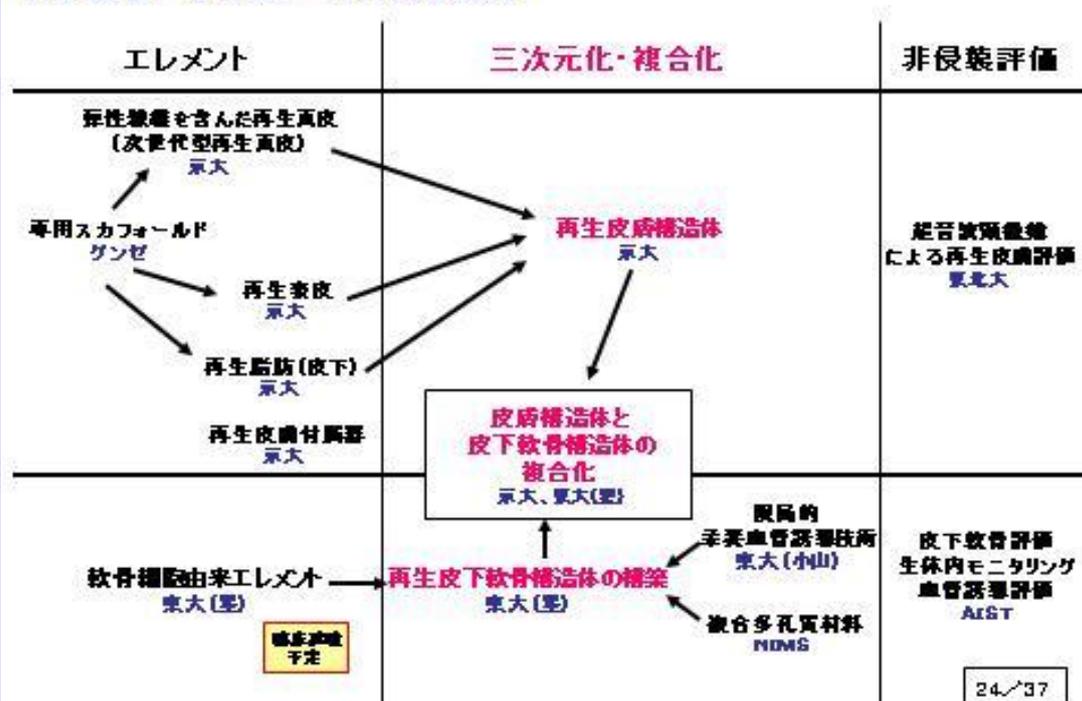
3次元複合臓器構造体



運動器－各研究テーマの相互関係



体表臓器－各研究テーマの相互関係



新規複合型荷重部人工骨の創製



治験実施予定

真皮や弾性線維を誘導する再生エレメント



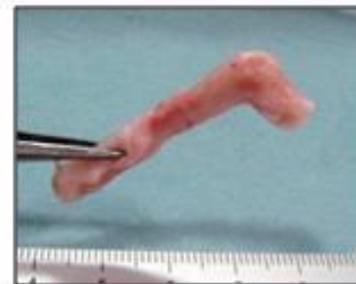
臨床研究実施予定

ヒト膝関節を再現した関節3次元複合臓器構造体



臨床研究実施予定

凹凸を再現する
複雑な形状の再生皮下軟骨



ヒト幹細胞審査中

スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来
三次元人工組織(TEO)



ヒト幹細胞審査準備中

個別研究開発項目の目標と達成状況

(単位:百万円)

① 三次元複合臓器構造体研究開発

種類	目標	成果	達成度	今後の課題
1)運動器	関節を含む荷重骨(顎関節、膝関節)に合致する三次元複合臓器構造体の製造	関節を含む荷重骨(顎関節、膝関節)に合致する三次元複合臓器を製造した	達成	さらなる性能の向上と実用化・商品化へ向けた具体的なビジネスプランの確立が必要。
2)体表臓器	形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)に合致する三次元複合臓器構造体の製造	形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)に合致する三次元複合臓器構造体の製造した	達成	さらなる性能の向上と実用化・商品化へ向けた具体的なビジネスプランの確立が必要。

個別研究開発項目の目標と達成状況

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

種類	目標	成果	達成度	今後の課題
1) 新規材料	再生エレメントを複合化させるというストラテジーの実現に必要な新規基盤材料の開発。	構造体構築に必要な新規基盤材料を開発し、動物を用いた実証実験用の素材を提供した。	達成	動物実験データの蓄積により、有効性や安全性の向上をはかる。
2) 再生エレメント	三次元複合臓器構造体を構築する基本ユニットとなる再生エレメントの開発。	各再生臓器構造体の基本ユニットとなる再生エレメントを開発・作成し、動物を用いた実証実験用に提供した。	達成	さらなる動物実験データの蓄積とともに、生産体制の確立に向けた状況整備が必要。
3) 複合化	再生エレメントを複合化させて目標とする三次元複合臓器構造体を構築するための技術を開発する。	再生エレメントを複合化させる素材や技術を開発し、動物を用いた実証実験用に提供した。	達成	動物実験データの蓄積により、複合化技術の最適化をはかる。
4) 血管網誘導技術	構造体の三次元化・複合化を担担する栄養血管網の誘導技術を確立する。	構造体内への栄養血管網誘導技術を開発し、動物を用いた実証実験で有効性を検証した。	達成	より機能的な栄養血管網を構築するため、血管誘導の制御技術を高める。
5) 評価法	三次元複合臓器構造体のクオリティコントロールや、生体内での機能をモニターする技術を開発する。	構造体を用いたin vitro及びin vivo実験により開発した評価技術の有効性や実用性を検証した。	達成	データの蓄積により、構造体機能の評価基準を策定する。

プロジェクト(事業)の目標(目的)、及びプロジェクトとしての達成状況

(目標)

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。

(達成状況)

関節を含む荷重骨(顎関節、膝関節)に合致する運動器3次元複合臓器構造体、ならびに、形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)に合致する体表臓器3次元複合臓器構造体の製造した。また、3次元複合臓器構造体を実現するための、新規材料、再生エレメント、複合化、血管網誘導技術、評価法といった要素技術に関して実証実験を介して有用性を確認した。したがって、プロジェクトの目標は達成されたと考えられる。

3. 研究開発成果について (2) 成果の意義

公開

従来技術との比較

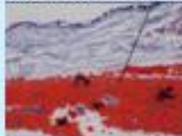
荷重に耐えうる骨構造体



多様な関節疾患に対応できる
関節軟骨構造体



表皮、真皮、皮下の3層を
具備した皮膚構造体



形と硬さのある
皮下軟骨構造体



弾性繊維を含有した
真皮構造体



世界初を達成

従来技術との優位性

	本技術	従来技術
組織・臓器	大関節・皮膚・皮下	関節欠損・皮膚
構造	3層	2層
血管網誘導	あり	なし

国際競争力の強化

新たな技術領域の創生



本格的な組織工学時代の幕開け

3. 研究開発成果について (2) 成果の意義

公開

医療上の必要性



平成17年産業界労働組合連合会調査結果を参考に算出

市場規模と経済効果

日本における人工臓器市場規模(2007年)

人工関節	約 1000億円
骨接合材料	約 500億円
容積固定器具	約 200億円
人工骨	約 100億円
人工真皮	約 100億円

<http://www.gen.go.jp/>
<http://www.round-treatment.jp/>
<http://www.jmdm.co.jp/> などをも参考に算出

国外生産品のシェアは
87%
圧倒的な輸入依存

海外品シェアを
国内生産にシフト

NEO「組織工学の高機能化と先端外科系インプラント開発に関する専門調査報告書」平成18年

(3) 知的財産権、成果の普及

	H17	H18	H19	H20	計
特許出願	4	7	10	7	28件
成果発表	48	70	144	101	363件
新聞・雑誌等への掲載	0	6	0	0	6件

※：平成21年度3月31日現在

1. 日本再生医療学会でのシンポジウム



2. 公開国際シンポジウム

termis AP 2007/12/3 NEDO
Three-dimensional Complex Organ Structure
-the technological state and prospect



3. 新聞・雑誌などへの掲載

2019-11-22 06:01 掲載
日経バイオテク11月22日号「特集」、2年が経過した先端医療開発特区
日経バイオテク 規制改革の一環として先端医療開発特区が誕生してから約2年が経過した。活発の発展がもたらしたプロジェクトが出てくるなど、研究開発は進捗しつつある。資金運用ルールの改善に不満が強いが、制度の存続を望む声もある。
Copyright © Nikkei Business Publications. All Rights Reserved.

(本文より)スーパー特区の中心研究者の1人で、再生医療の臨床研究を実現しようとしている京大大学院医学系研究科の高戸聡教授は、「関係省庁とのコミニケーションは確かに良くなり・・・」

*注釈 NEDO次元複合編成推進法研究開発は、**スーパー特区「先端医療開発特区」に1,700億円を投入する超額投資の早期活用を日経1と関係省庁プロジェクト(研究代表者 高戸聡)の牽引プロジェクト**

プロジェクトが考える実用化のイメージ

PJの実用化は、3次元複合臓器構造体を臨床導入し、得られた技術を企業に移転し、3次元複合臓器構造体の製造販売への道筋をつけるところまでを指す。

本邦では、再生医療の臨床導入に際し、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづき自主臨床研究あるいは臨床試験(いわゆる治験)の2つの選択肢がある。

いずれも厳密な資料をもとめられるが、われわれは、プロトコルの微調整が強力的にできる自主臨床研究を先行させて、蓄積されたエビデンスを移行させることにより医師主導治験あるいは企業主導治験を実施することを目指す。

*注釈:平成22年11月1日付で、ヒト幹細胞指針に基づき実施が許可された臨床研究は、治験に移行する際に確認申請を要しないこととなり、手続きの合理化が図られるようになった。

臨床導入の進捗

骨構造体

進捗 微小人工骨に対するGLP基準各種前臨床試験終了(安定性・有効性試験)
課題 精密な3次元形状と高強度を有する人工骨の開発
展開 医師および企業主導治験実施後、NEXT21及び松浦機械製作所より製造販売予定

関節軟骨構造体

進捗 大阪大学医学倫理委員会承認、現在同ヒト幹細胞臨床研究審査会にて審議中
課題 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来関節軟骨再生用インプラントの開発
展開 現在、国内大手製薬企業と技術移転を含めた事業化(製造、販売)計画中

皮膚構造体

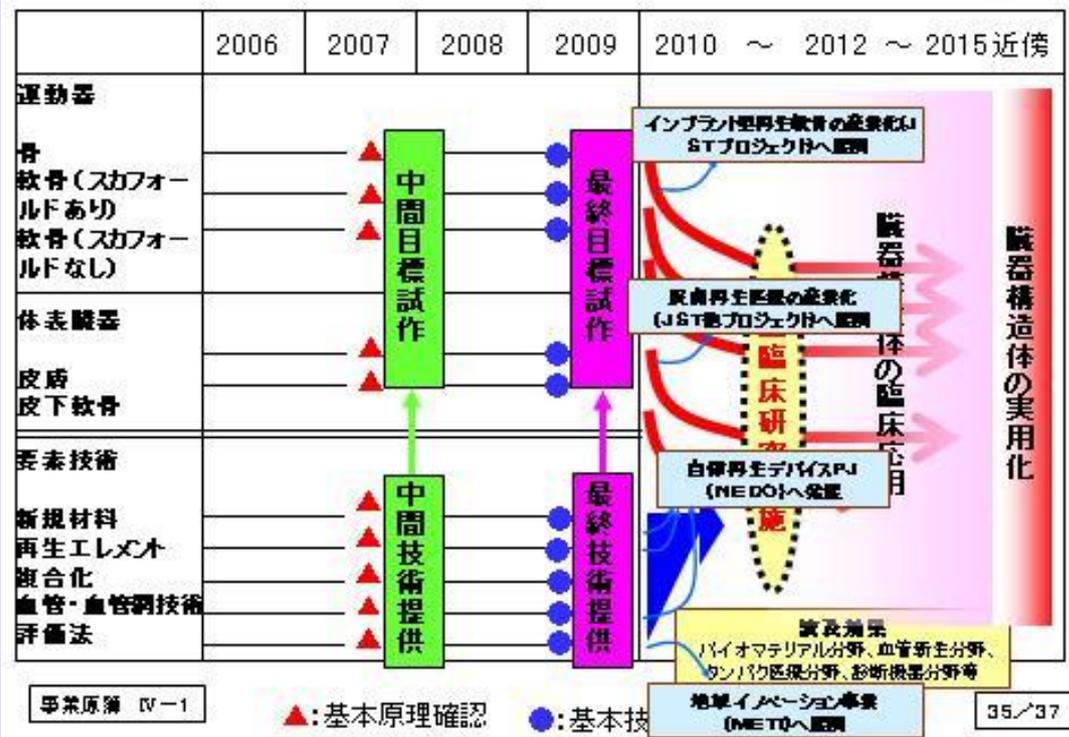
進捗 臨床研究実施中の培養真皮プロジェクトの後継プロジェクトとして検討中
課題 3次元皮膚複合体の開発と弾性線維再生医療の実用化
展開 前者は臨床研究から先進医療としての承認、後者は医師主導治験を目指す

皮下軟骨構造体

進捗 東京大学医学部ヒト幹細胞臨床研究審査会承認、現在厚生労働省審議中
課題 □唇□蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発
展開 富士ソフト社に技術移転し、企業主導治験の後、製造販売予定

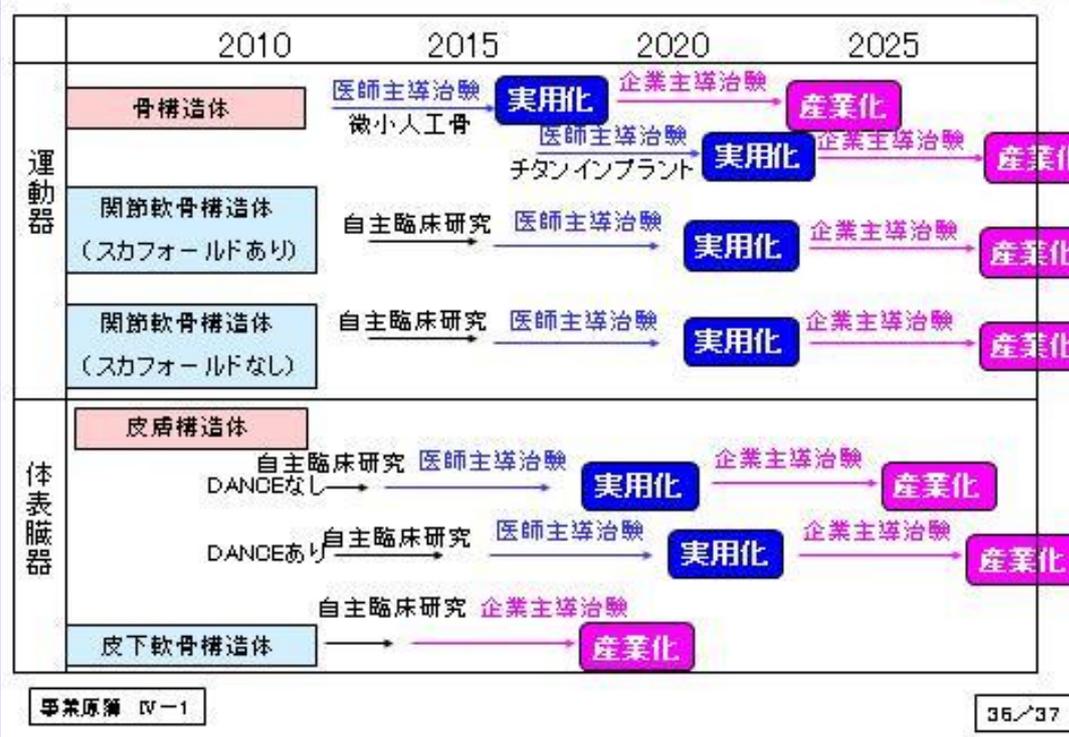
4. 実用化の見通しについて (1) 成果の実用化可能性

公開



4. 実用化の見通しについて (1) 成果の実用化可能性

公開



単純な再生組織から3次元複合臓器構造体へ



再生医療のフェーズが変わる



次世代再生医療のまくあけ

栄養血管網付与技術の確立

再生エレメントの大量調整と複合化

足場素材の開発

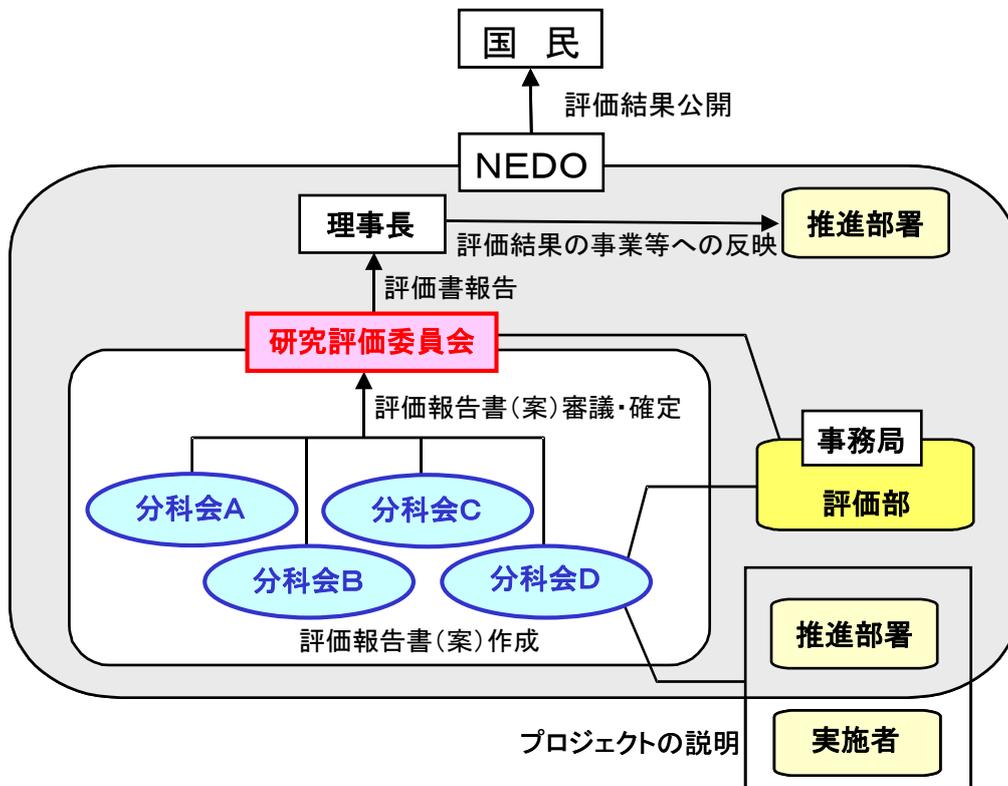
評価方法の確立とエビデンスの作成

参考資料 1 評価の実施方法

本評価は、「技術評価実施規程」（平成 15 年 10 月制定）に基づいて研究評価を実施する。

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）における研究評価の手順は、以下のように被評価プロジェクトごとに分科会を設置し、同分科会にて研究評価を行い、評価報告書（案）を策定の上、研究評価委員会において確定している。

- 「NEDO 技術委員・技術委員会等規程」に基づき研究評価委員会を設置
- 研究評価委員会はその下に分科会を設置



1. 評価の目的

評価の目的は「技術評価実施規程」において。

- 業務の高度化等の自己改革を促進する
- 社会に対する説明責任を履行するとともに、
経済・社会ニーズを取り込む
- 評価結果を資源配分に反映させ、資源の重点化及び業務の効率化を
促進する

としている。

本評価においては、この趣旨を踏まえ、本事業の意義、研究開発目標・計画の妥当性、計画を比較した達成度、成果の意義、成果の実用化の可能性等について検討・評価した。

2. 評価者

技術評価実施規程に基づき、事業の目的や態様に即した外部の専門家、有識者からなる委員会方式により評価を行う。分科会委員選定に当たっては以下の事項に配慮して行う。

- 科学技術全般に知見のある専門家、有識者
- 当該研究開発の分野の知見を有する専門家
- 研究開発マネジメントの専門家、経済学、環境問題、国際標準、その他社会的ニーズ関連の専門家、有識者
- 産業界の専門家、有識者
- ジャーナリスト

また、評価に対する中立性確保の観点から事業の推進側関係者を選任対象から除外し、また、事前評価の妥当性を判断するとの側面にかんがみ、事前評価に関与していない者を主体とする。

これらに基づき、分科会委員名簿にある6名を選任した。

なお、本分科会の事務局については、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構評価部が担当した。

3. 評価対象

平成 18 年度に開始された「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」プロジェクトを評価対象とした。

なお、分科会においては、当該事業の推進部署から提出された事業原簿、プロジェクトの内容、成果に関する資料をもって評価した。

4. 評価方法

分科会においては、当該事業の推進部署及び研究実施者からのヒアリングと、それを踏まえた分科会委員による評価コメント作成、評点法による評価及び実施者側等との議論等により評価作業を進めた。

なお、評価の透明性確保の観点から、知的財産保護の上で支障が生じると認められる場合等を除き、原則として分科会は公開とし、研究実施者と意見を交換する形で審議を行うこととした。

5. 評価項目・評価基準

分科会においては、次に掲げる「評価項目・評価基準」で評価を行った。これは、研究評価委員会による『各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格、中間・事後評価の別等に応じて、各分科会において判断すべきものである。』との考え方に従い、第 1 回分科会において、事務局が、研究評価委員会により示された「標準的評価項目・評価基準」（参考資料 1-7 頁参照）をもとに改定案を提示し、承認されたものである。

プロジェクト全体に係わる評価においては、主に事業の目的、計画、運営、達成度、成果の意義や実用化への見通し等について評価した。各個別テーマに係る評価については、主にその目標に対する達成度等について評価した。

評価項目・評価基準

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) NEDOの事業としての妥当性

- ・ 健康安心イノベーションプログラムの施策・制度の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2) 事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2) 研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。

- ・ 研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。
 - ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
 - ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携が十分に行われる体制となっているか。
 - ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。
- (4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性
- ・ 成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
 - ・ 成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。
- (5) 情勢変化への対応等
- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
 - ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2) 成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることが期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3) 知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。

(4) 成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化の見通しについて

(1) 成果の実用化可能性

- ・ 実用化イメージ・出口イメージが明確になっているか。
- ・ 実用化イメージ・出口イメージに基づき、開発の各段階でマイルストーンを明確にしているか。それを踏まえ、引き続き研究開発が行われる見通しは立っているか。

(2) 波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

標準的評価項目・評価基準（事後評価）

2010. 3. 26

【事後評価 標準的評価項目・評価基準の位置付け（基本的考え方）】

標準的評価項目・評価基準は、第25回研究評価委員会（平成22年3月26日付）において以下のとおり定められている。（本文中の記載例による1・・・、2・・・、3・・・、4・・・が標準的評価項目、それぞれの項目中の(1)・・・、(2)・・・が標準的評価基準、それぞれの基準中の・・・が視点）

ただし、これらの標準的評価項目・評価基準は、研究開発プロジェクトの事後評価における標準的な評価の視点であり、各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格等に応じて、各分科会において判断すべきものである。

1. 事業の位置付け・必要性について

(1)NEDOの事業としての妥当性

- ・ 特定の施策（プログラム）、制度の下で実施する事業の場合、当該施策・制度の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2)事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 研究管理法をを経由する場合、研究管理法が真に必要な役割を担っているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。（※）
（※事後評価前倒し実施の場合は、「成果は目標値をクリアする見込みか。」）

- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることが期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 実用化イメージ・出口イメージが明確になっているか。
- ・ 実用化イメージ・出口イメージに基づき、開発の各段階でマイルストーンを明確にしているか。それを踏まえ、引き続き研究開発が行われる見通しは立っているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

参考資料 2 評価に係る被評価者意見

研究評価委員会（分科会）は、評価結果を確定するにあたり、あらかじめ当該実施者に対して評価結果を示し、その内容が、事実関係から正確性を欠くなどの意見がある場合に、補足説明、反論などの意見を求めた。研究評価委員会（分科会）では、意見があったものに対し、必要に応じて評価結果を修正の上、最終的な評価結果を確定した。

評価結果に対する被評価者意見は全て反映された。

本研究評価委員会報告は、独立行政法人新エネルギー・産業技術
総合開発機構（NEDO）評価部が委員会の事務局として編集して
います。

平成23年3月

NEDO 評価部

部長 竹下 満

主幹 寺門 守

担当 上田 尚郎

* 研究評価委員会に関する情報は NEDO のホームページに掲載して
います。

(<http://www.nedo.go.jp/iinkai/kenkyuu/index.html>)

〒212-8554 神奈川県川崎市幸区大宮町1310番地

ミュージア川崎セントラルタワー20F

TEL 044-520-5161 FAX 044-520-5162