

平成27年度 日中韓フォーサイト事業 中間評価資料(進捗状況報告書)

1. 概要

研究交流課題名 (和文)	難治性疾患の再生治療におけるナノバイオマテリアルと送達技術戦略		
日本側拠点機関名	東京女子医科大学		
研究代表者 所属・職・氏名	医学部・教授・大和 雅之		
相手国側	国名	拠点機関名	研究代表者 所属・職・氏名
	中国	天津医科大学	薬学部・学部長、教授・Victor C. Yang
	韓国	梨花女子大学校	薬学部・教授・Seung Jin Lee

2. 研究交流目標

申請時に計画した目標と現時点における達成度について記入してください。

○申請時の研究交流目標

再生医療は今後の発展および産業化が期待されている先端医療分野のひとつであり、特に心臓、肝臓、軟骨等の再生を目的とした技術開発が各国の研究機関において精力的に進められている。さらに近年の幹細胞技術の躍進に伴い、細胞を用いた医療技術はその可能性を大きく広げている。一方、細胞を用いた再生治療の多くは、細胞懸濁液を患部に直接注入する方法をとっているが、移植細胞が患部に十分に生着しないこと、さらに血中に細胞を注入した場合、肺塞栓等のリスクが発生することが問題である。

このような中、東京女子医科大学 岡野・大和らが確立した細胞シート技術は、現在最も有望な細胞移植および再生治療技術として注目されている。温度応答性培養皿を用いて作製されるシート状の細胞組織（細胞シート）はこれまでの細胞治療とは異なり、生化学的物性を維持した状態の細胞を移植できるため、細胞移植効率およびその治療効果を飛躍的に向上させることができ、これまでに角膜、心筋、食道、歯根膜、軟骨の臨床応用に成功している。そこで本事業では、細胞シート再生治療技術をベースにして、丸ごとの心臓や肝臓、神経の再生など、現在の再生治療では完全に克服できていない難治性疾患を対象とした次世代型再生治療に取り組む。具体的には、細胞シート/生体材料/生理活性分子の最適な組み合わせにより、治療効果を最大限に発揮するシステムの構築を目指す。天津医科大学の Yang 教授は様々な生理活性分子のデリバリーシステムを構築しており、梨花女子大学校の Lee 教授らの作製するスキャフォールドを利用すれば、標的部位に効率よく作用するデリバリーシステムを構築できると期待される。各研究機関で培った技術はいずれも再生医療技術を向上させるために大きな役割を果たすと考えられることから、本事業を通じて3カ国の技術を結集させることができれば、世界の再生医療研究に新しい方法論を提案することも可能である。細胞シートとスキャフォールドを組み合わせた新しいタイプの細胞/高分子材料に対して緻密に制御されたドラッグデリバリーシステムを組み込み、これらの相乗効果によってのみ実現できる難治性疾患の治療技術確立を目指す。

○目標に対する達成度

上記目標に対する2年分の計画について

- 研究交流目標は十分に達成された。
- 研究交流目標は概ね達成された。
- 研究交流目標はある程度達成された。
- 研究交流目標はほとんど達成されなかった。

【理由】

細胞シートを基盤とした様々な組織、臓器の難治性疾患の治療方法を開発するために、適切な細胞ソースの選定を行い、細胞シート作製条件の最適化を行った。具体的な細胞種として筋芽細胞、繊維芽細胞、肝細胞、血管内皮細胞、癌細胞等の培養条件および細胞シート作製のプロトコルを確立した。細胞シートとして回収が困難な細胞種に対しては、新たな温度応答性細胞培養表面の作製手法を開発し、固定化する高分子構造や高分子密度、厚みを精密に制御しながら、あるいは固定化高分子の組成を変化させながら、培養細胞の性質に適した温度応答性細胞培養表面を設計、構築することで細胞シート化を実現した。また、増殖因子等の生理活性物質を温度応答性細胞培養表面に固定化し、細胞の表面に対する接着性を向上させるとともに細胞の増殖性も向上させ、細胞シート作成時間の短縮に成功した。一方、独自に開発した灌流式バイオリクターを用いて、組織構造体内に酸素、栄養分の供給や老廃物除去に必要な血管網を導入し、細胞シートの積層化によって作製した厚組織構造の長期的な機能維持にも成功している。

日本側が開発した技術と中韓の技術との融合および国際共同研究を推進すべく、積極的な中韓との人的交流を推し進め、これまでに6回の国際交流を行った。具体的には、共同研究（日中韓3カ国（1回））、セミナー（日中韓3カ国（2回））、研究者交流（日中韓3カ国（1回）、日韓2カ国（2回））を行った。平成26年度のセミナーでは日本側からの提案により、中韓の協力のもと日中韓フォーサイト事業における第1回の国際シンポジウム（JSPS A3 Foresight International Symposium on “Nano-Biomaterial and Regenerative Medicine”）を開催した。本シンポジウムでは日中韓の研究成果を対外的にアピールするだけでなく、バイオマテリアル分野において著名な研究者を招聘し、バイオマテリアルを中心とした最新の研究成果を共有し、本フォーサイトプログラムの国際共同研究推進の活性化に寄与した。各国が独自で開発した技術の融合とさらなる発展に向け、本格的な共同研究が開始されつつある。日韓における頻繁な若手研究者および学生の研究者交流を通じ、共同研究をスタートさせた。日中間の共同研究は準備段階だが、日韓間の共同研究と同様に今年度からの本格的なスタートに向け準備を進めている。一方、若手研究者の育成では、国際シンポジウムや研究者交流等において、相手国の若手研究者や学生とのディスカッションの機会を設けたりするなど、若手研究者や学生にセミナーや研究者交流に参加させることで中韓の研究者や学生との交流を促進させてきた。

3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成27年7月末まで)の研究交流活動について、「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」の交流の形態ごとに、派遣及び受入の概要を記入してください。※過去2年度における派遣及び受入実績については、「中間評価資料(経費関係調書)」に記入してください。

○共同研究

【概要】

当該研究交流事業は、細胞シート技術による組織再構築をベースに、デリバリー技術と生体材料技術とを融合し、心臓や肝臓、神経など現在の再生治療では完全に克服できていない難治性疾患を対象とした次世代型再生治療の開発を目的とする。具体的には、以下の研究課題について共同研究を進めている。

A. 細胞シート作製のための最適なプロトコール探索

種々の温度応答性細胞培養表面を用いて、筋芽細胞、繊維芽細胞、肝細胞、血管内皮細胞、癌細胞等の培養条件および細胞シート作製のためのプロトコールをほぼ完成させた。温度応答性細胞培養表面から培養細胞をシート状で回収するためには、温度応答性細胞培養表面の固定化ポリマー量や膜厚の制御が重要であることを確認した。リビングラジカル重合による固定化高分子の精密な分子量、分子鎖密度が制御された表面による細胞培養および培養細胞のシート化の比較、評価から固定化高分子の分子鎖密度の最適化も必要であることがわかった。また、細胞の膜貫通型レセプターと増殖因子の特異的な相互作用や生理的な機能に着目し、増殖因子を固定化した温度応答性細胞培養表面の開発も行った。増殖因子を固定化した温度応答性細胞培養表面では少量の増殖因子で短期間、効率的に細胞シートが作製できることを見出した。北海道大学との共同研究で、培養肝細胞シートの物理的特性評価(具体的には硬さ/柔らかさの測定)を行い、肝細胞機能と物理的特性の関係を評価している。

B. 血管網が付与された生体組織構造の作製:

細胞シートを基盤として作製した生体組織が長期的にその活動を維持するために、必要な栄養因子の供給、酸素運搬、老廃物除去等を行うための血管が必要となる。生体外環境において生体組織が長期にわたりその機能の維持を実現できる血管網様構造を有する生体組織構築を行った。具体的には、コラーゲンゲル内部に培地を灌流するための流路を導入した細胞培養床を作製し、培地を灌流しながらコラーゲンゲル上で細胞シートの培養が行えるバイオリクターを開発した。毛細血管網形成を促進するために、細胞シート周囲に血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を送達する共同研究を開始すべく、韓国研究者との議論を行っている。

C. タンパク/遺伝子デリバリー技術を併用する細胞シート治療の検討

遺伝子/タンパクのデリバリー導入を併用することで細胞シートの治療効果を促進する技術構築を目指す。具体的には、血管新生を促す VEGF を移植細胞シート周囲に送達するために、局所的 VEGF 徐放制御のためのスキャホールドを韓国から提供を受け、移植細胞シート組織への血管新生の誘導や移植組織の組織構造や機能維持について評価している。また、遺伝子キャリアを用いて VEGF 等の治療促進が期待される特定遺伝子を導入した細胞シートの作製および移植に関して、韓国研究者との議論を行っている。

また、共同研究を推進するために、日中韓三カ国が一堂に会するキックオフミーティングを交流事業開始初年度に実施し、5年間のおおまかなスケジュール決定および情報共有、人的交流およびネットワーク形成を目的とした人材交換を日中間、中韓間、日韓間で積極的に実施することで合意した。日韓間については具体的な共同研究テーマが既に設定され、人選、交流期間等の詳細を詰めている。日中間の詳細な共同研究については平成 27 年度中に開始する計画で話し合っている。

○セミナー

	平成25年度	平成26年度	平成27年度(7月末まで)
国内開催	0回	1回	0回
海外開催	1回	0回	0回
合計	1回	1回	0回

【概要】

事業開始初年度のキックオフミーティングで決定した5年間スケジュールに従い、平成25年度(韓国、ソウル)および平成26年度(日本、東京)に各1回でセミナーを実施した(合計2回)。博士課程大学生や博士研究員などの若手研究者育成の一環として、セミナー時における研究発表の機会を設けた。中韓の研究者と日本側の拠点および協力機関の研究者の交流のみならず、バイオマテリアル分野における著名な研究者を招聘し、交流を図ることで3カ国間の研究課題の推進につなげるべく、国際シンポジウムとしてのセミナーを開催した。特に、平成26年10月8、9日の2日間、「JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine」を日本の東京女子医科大学で開催し、対外的に本プログラムの研究成果を国内の産業・学術領域に大きくアピール、認知させることに貢献した。シンポジウムに世界的著名なバイオマテリアル研究者3名を招聘し、講演・議論を通して国際的交流を図ることで、日中韓の連携活性化のみならず個々の研究者の活性化を実現できた。また、本シンポジウムではポスターセッションを併催し、日中韓の大学院生や若手研究者を参加、発表させる機会を設け、研究を通じた若手研究者同士のコミュニケーションを促進させた。本シンポジウム開催にあたり、本事業で開設したウェブページ、関係学会のウェブサイト、メーリングリスト等での告知を積極的に行った結果、大学関係者のみならず多くの企業関係者も参加し、日中韓プログラムの研究が産業界から注目を集めていることが伺えた。参加者数は中韓、オランダ、アメリカの海外研究者を含め、265名であった。シンポジウムの開催の様子や本研究プログラムの紹介記事が日本バイオマテリアル学会機関誌「バイオマテリアル」に掲載された。

○研究者交流

【概要】

事業開始初年度(平成25年度)のキックオフミーティング(韓国、ソウル)において、日中韓3カ国が一堂に会するOne-day meetingを年1回の頻度で開催することに決定した。平成26年度は中国で実施する予定だったが、3カ国の研究者のスケジュールがあわず、平成27年度第1四半期に延期して、中国上海で実施した。3カ国間でのone-day meetingとは別に、2国間の研究者同士のミーティングで個別テーマに関する共同研究の可能性について議論を行ってきた(平成27年7月19～21日)。国内においては、ドラッグデリバリーシステム専門の片山佳樹教授(九州大学)や細胞レオロジー計測の岡嶋孝治教授(北海道大学)らとともに、温度応答性細胞培養表面の高分子構造に関する議論や細胞、細胞シートの物理的な特性について意見交換、ディスカッションを行った。また、再生医療学会や高分子学会、Asian Biomaterials Congressなど関連学会に研究者を派遣し、生体材料や再生医療に関する情報収集ならびに成果発表を行った。特に、平成27年度に台湾台北で開催されたThe 5th Asian Biomaterials Congressにおける成果発表で、小林純講師が「Best Young Investigator Oral Presentation Award, The Top 20% of The Competitors」、長瀬健一講師が「Best Young Investigator Poster Award, The Top 20% of The Competitors」を受賞することができた。

(2)(1)の研究交流活動を通じて申請時の計画がどの程度進展したかを「学術的側面」「若手研究者の育成」及び「日中韓における継続的な研究拠点の構築」の観点から記入してください。

○学術的側面

日本の細胞シート作製技術に関しては、様々な種類の細胞シートを作製するための基礎的検討から、厚組織作製のための血管網導入技術の開発に成功した。タンパク/遺伝子デリバリー技術を併用する細胞シート治療の検討については、中韓の生体材料技術、生理活性物質および遺伝子デリバリーとの技術融合を行うべく、研究者交流活動を通じて共同研究の着手に向けた課題の議論を重ねてきた。タンパク質デリバリーを実現するための生体材料技術に関して、韓国がエレクトロスピニング法で作製したスキャホールドのファイバーの形状、密度、空隙率、スキャホールドに細胞を播種した際の分解速度等のパラメーターの最適化に目途がたった。同様に、中韓で行っている遺伝子デリバリー技術についても、目的に応じたベクターの種類を選定に目途が立ちつつある。これまでの情報交換、議論を踏まえて、日韓間では積層化した細胞シート内への効果的な血管網導入について、本格的な共同研究を開始した。これと並行し、日中間の共同研究を今年度中に開始することで合意している。

○若手研究者の育成

平成 26 年度に日本で開催した国際シンポジウム等において日中韓の大学院生や若手研究者を参加、講演させることで、国際交流の経験を積ませ、今後の国際学会での研究発表や海外研究機関などのキャリアパスに必要な国際的なセンスを実践的な環境で体験、学習する場を設けた。発表者として秋元淳（博士研究員）、葛西善行（研究生）、亀石統子（研究生）が本シンポジウムに参加した。

本事業の国際交流活動に参加していた近藤誠（研究生）、石原純（研究生）はそれぞれ、平成 26 年度よりカロリンスカ研究所（スウェーデン）、スイス連邦工科大学ローザンヌ校（スイス）においてバイオマテリアル・再生医療に関連する分野で研究者として活躍している。

平成 26 年度より岩宮貴紘（博士課程大学院生）は慶応義塾大学で研究員、岩瀬由布子（博士研究員）は神戸学院大学の助手としてドラッグデリバリー分野で活躍している。

○日中韓における継続的な研究拠点の構築

日本における研究代表者および参加研究者の多くは、東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設（通称 TWIns）での研究教育、あるいは共同研究を実施しているため、参加研究者同士との綿密な連携によって、研究拠点体制を持続している。さらに、北海道大学岡嶋孝治教授など新たな参加研究者が当該研究交流事業に参画したことにより、共同研究ネットワークを広げることができた。中韓の研究拠点との連携については、基本的には各国の連絡担当窓口が中心にとりまとめているが、セミナーや研究者交流としてのミーティングにおいて各拠点研究者の研究発表や意見交換を行うことで、シニア、若手を問わない研究者同士のフランクな交流ができるようになった。また、参加者全員が各研究拠点の研究状況や課題を共有しながら、中堅クラスの研究者を中心に課題解決に向けた様々なアイデアを出し合うことで、新しい共同研究テーマを提案できるようになった。以上の研究拠点での活動および各国間連携を通じて育成された若手研究者が、将来的に新しい形で本拠点を持続的に発展させていくと考える。

4. 事業の実施体制

本事業を実施する上での「日本側拠点機関の実施体制」、「中国・韓国の拠点機関との協力体制」及び、「日本側拠点機関の事務支援体制」について記入してください。

○日本側拠点機関の実施体制（拠点機関としての役割・国内の協力機関との協力体制等）

東京女子医科大学先端生命医科学研究所が日本の拠点となり、共同研究、国内でのセミナー、交流活動全般の取りまとめ、運用を行った。海外で行う共同研究、セミナーには日本側の代表として東京女子医科大学の研究スタッフが参加した。共同研究機関である早稲田大学の武岡真司教授、武田直也准教授とは東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究所教育施設（通称、TWIns）の同一建物内で活動していることから、頻りに研究進捗やディスカッションを行っている。必要によっては、共同研究機関である片山佳樹教授（九州大学）（平成 25 年度）、岡嶋孝治教授（北海道大学）（平成 25 年度および 26 年度）を訪問し、研究進捗に関するディスカッションの機会を設けている。

○中国・韓国の拠点機関との協力体制（各国の役割分担・ネットワーク構築状況等）

本拠点形成事業では、海外研究者との共同研究、セミナー、研究者交流が主な活動となっており、ホスト国が日程、場所等を主導的にアレンジすることで三カ国が合意している。また、成果の取りまとめは、各国の連絡担当窓口が中心となっておりまとめている。担当窓口として中国は Huining He が、韓国は Hyukjin Lee が、日本は秋山義勝、中山正道、小林純、長瀬健一が担当している。

共同研究においては研究責任者である大和雅之のもと日韓では秋山義勝、小林純、長瀬健一が、日中では中山正道が主導的に行っている。国内の共同研究機関にも同様で、これら4名が協同し主体的に交流活動を展開している。

○日本側拠点機関の事務支援体制（拠点機関全体としての事務運営・支援体制等）

当事業に係る物品調達、学内研究者の出張手続、中韓研究者の招聘手続等をサポートする事務スタッフを配置している。また、委託費の使用については、法人本部に所属している研究支援部教育研究資金課の事務担当職員により、経費が学内規程及び当事業の取扱い手引に定められたルールに沿って使用されているかの確認を取る体制となっている。実施計画書や交流状況報告書等の書類も研究支援部教育研究資金課を通じて日本学術振興会に提出することとしており、研究者サイドと法人事務局サイドで情報を共有し、当事業の実施について互いに協力する体制が整備されている。