

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23107001

研究課題名(和文)ナノメディシン分子科学

研究課題名(英文)Nanomedicine Molecular Science

研究代表者

石原 一彦 (ISHIHARA, KAZUHIKO)

東京大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90193341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 77,200,000円

研究成果の概要(和文)：細胞が主体となって新しい医療が始まるうとしている。ナノメディシン分子科学では、生体を構成し生命活動を司る細胞環境における分子反応に関わる学術領域の創成を目指す。細胞環境は通常の化学反応環境とは全く異なり未踏領域である。細胞環境における分子反応を定量的に理解・考察するには、新たに分子反応パラメータを求める必要がある。これにより分子反応場となる細胞を通して生体全体へと連携するシステムを、異分野に属する研究者が共通する言葉で議論できるようにする。これにより、生命反応の理解、病態理解の科学的根拠、医薬品や医療機器創製のための基盤を構築できた。また、バイオ・医療産業の発展を誘引する人材育成を行った。

研究成果の概要(英文)：Nanomedicine molecular science focuses on molecular reactions in the cells, which constitute the living organism and control its biological activities. The cellular environment, however, differs from the chemical reaction environment. The goal of this project is to develop molecular reaction parameters to quantify and examine such reactions. The studies are part of a scientific initiative focusing on cells and have the following main objectives: establishing the theoretical basis of molecular reactions in the cell, and understanding the cellular environment and intracellular chemical reaction mechanisms. They include topics related to the origin of cellular functions, which provide knowledge indispensable for molecular nanomedicine; topics required for establishing molecular nanomedicine; topics that may help integrate the research projects and promote constructive interactions among researchers; and topics that encourage original ideas to solve difficulties in the field.

研究分野：バイオマテリアル工学

キーワード：ナノメディシン分子科学 細胞環境 細胞機能 分子イメージング 薬物送達システム 細胞内診断
組織再生医療

1. 研究開始当初の背景

高齢者人口の急速な増加は、旧来の対処療法に依存した医療体系そのものの変革を余儀なくしている。すなわち、疾病を発症する頻度の増加と罹患期間の長期化といった大きな社会問題を誘引してきており、これを解消するために、より効果的に低侵襲な医療の提供が求められる。疾病を分子反応の統合として理解・応用する医療技術系の構築には、細胞を反応場とした分子反応の一義的理解と普遍的考察が重要であるとの認識より、科学としての学術体系を創出することが不可欠であり、これが今後、我が国の医療を革新的に向上させる礎になることは間違いない。これまで「ナノメディシン」という表現で研究がなされてきている。その多くは、ナノテクノロジーの医療応用ということであり、その代表例として、半導体加工技術で作成した医療チップや、薬剤を搭載できる微小デバイスなどが挙げられる。これらは先端技術として、大量の試料を短時間で分析する手法の提供や、安全に薬剤を患部に送達し、副作用のない化学治療を提供できるという点では、医療機器や技術の進歩を促すきっかけとなってきたが、その原理は1960年代から提唱されてきたバイオセンシングやドラッグデリバリーという範疇を超えるものではない。その理由は、新しい医療を提供するという観点が先行するあまり、現状の医療における根本的問題点の把握とその解決法の理解が不足していたからに他ならない。ここで、再度、「ナノメディシン」を定義し直し、その本質となる“ナノメディシン分子科学”を創成することが、医療技術の質の向上を目指す理学・工学には急務である。ここでの“ナノメディシン分子科学”とは、細胞にフォーカスし、分子反応を分子構造・電子構造の視点よりとらえ、その反応定数や活性化エネルギーなど化学反応パラメーターの理解と考察、分子拡散や分子間力などのパラメーターの理

解と考察、さらにはこれらの分子反応パラメーターに基づく病態の理解と治療分子の構造の考察を根幹とする学術領域を意味する。

2. 研究の目的

本研究課題は、新学術領域を創製するための組織を総括し、計画研究班、公募研究班の研究を円滑に進めることを支援するとともに、領域研究評価者とともに、研究領域の進捗、課題、その解決法などを議論するものである。領域の課題に掲げているナノメディシン分子科学とは、生体を構成し生命活動を司る細胞環境における分子反応に関わるものである。細胞環境でタンパク質や核酸が関わる反応は、生命機能に極めて重要であることは周知の事実である。しかしながら、細胞環境は、通常の化学反応環境と比べて、全く異なることが知られている。ナノメディシン分子科学では、このように未開拓であった特殊な細胞環境における分子反応を定量的に理解・考察するために、分子反応パラメーターを導出する。すなわち、細胞にフォーカスし、細胞環境下での分子反応論の確立、細胞内、細胞膜近傍の特殊環境の理解、バイオ分子の特異的反応様式の理解を基本とする学術領域と定義する。これにより、分子反応場となる細胞系を通して、組織、生体全体へと高次元に連携する生体システムを、各次元で、異分野に属する研究者が共通する言葉で理解・考察できるようにする。ここでは、2つの基本的目的を掲げて、研究を推進するとともに新しい学術領域の創成を目指す。一つは、“ナノメディシン分子科学”の創成により、細胞環境での分子反応パラメーターを基盤として、生命反応の理解、病態理解の科学的根拠、医薬品や医療デバイス創製のための設計に結実し、超高齢社会に対応する、安全・安心、高効率医療の発展に大きな貢献する。二つ目は、バイオ・医療産業の爆発的発展を誘引する工学的基礎情報提供と、将来的にこれを支え、より発展させることができる人材育成を行

う。

3. 研究の方法

従来提唱されてきた“ナノテクノロジーの医療応用”という観点では、これまでのドラッグデリバリーシステムやイメージングデバイスのように、小さいものを単に利用するということから抜け出せない。すなわち、現象論を中心とした研究は可能であるが、その生体現象の本質となる分子反応の化学的、物理的な解釈には到底たどり着くことができない。ナノ=分子、原子の振る舞いと、これを出発点として医療を変革できる治療法、治療するための病体解析法、あるいは新医療技術の創発を基本戦略として考案した。細胞内での重要な化学反応を司るタンパク質や遺伝子などの分子から、細胞間コミュニケーションが存在する組織に至る科学プロセスに中心となる細胞反応系を扱う医療領域をナノメディシンと位置づけ、これに関連した学術創成を実行した。ここでは、(1)ナノメディシンの分子科学、(2)ナノメディシンのための分子科学、および(3)ナノメディシンを用いた分子科学の3分野について関連している。各分野の殻を破り、互いに混ざりあい、融合することが真の新学術創成につながる。研究分野(1)では細胞を反応器とした分子系の反応パラメーターを分子状態や電子状態の解釈で理解し、これを研究分野(2)で細胞内拡散、分子親和性の情報と合わせて考察する。また研究分野(3)では、得られた分子反応パラメーター群を指標として捕え、病態を解釈し、さらに分子創薬に結実させる。

具体的には、以下の項目を実施した。

- (1)初年度より領域全体でナノメディシン分子科学に関する研究会を創設する。
- (2)各年4回(平成23年度は2回)の総括班を含めた計画研究・公募研究参加の研究報告会を開催し、課題に対する普遍的原理の探索、一般的理論の構築、汎用的技術の集約に努める。

併せて、総括班内会議を開催し、有望分野や連携可能分野の抽出を行う。

- (3)有望分野及び新たな連携分野に関しては、各学会誌での特集号やWEBを利用して積極的に研究成果を公表する。多数の連携分野を形成し、ネットワーク化する。
- (4)ナノメディシン分子科学研究会及び研究報告会を通して、研究成果・実験技術・試料の共有化を促進する。また、積極的なサイトビジットで、研究成果の交流を促進する。
- (5)有望分野、連携分野や公募研究に対しての競争的な消耗品・旅費の援助を行う。
- (6)領域共有の“細胞内分子拡散の解析機能を持つ共焦点レーザー走査型顕微鏡”の運用を企画調整する。また、計画研究で購入した設備備品や主要既存実験機器を全ての計画研究や公募研究で共同利用できるように調整を行う。
- (7)本領域研究終了後も継続的に実施できる若手研究シンポジウムを平成23年度より立ち上げる。
- (8)平成25年度と平成27年度に国際シンポジウムを開催する。
- (9)今後10年間使用できる教科書「ナノメディシンの基礎科学」を和文、英文で出版してまとめる。

4. 研究成果

- (1)ナノメディシン分子科学研究会を主催できるようにし、関連学協会との連絡、協調を密にできるような形式とした。
- (2)各年度、全体会議、総括班会議を各2回、協賛国際会議3回(ナノ学会国際会議、日中ナノメディシンシンポジウム、日台ナノメディシンシンポジウム)、さらに公開シンポジウムを実施し、研究班間での情報交換を進めると共に、国際的にも情報発信できるようにした。
- (3)応用物理学会、日本バイオマテリアル学会、日本化学会、高分子学会、ナノ学会などとの

協力で、各学会誌に特集記事を掲載すると共に、機会を得て年次大会においてシンポジウムを協賛した。研究領域独自のWEBサイトを設立し、トピックスの情報公開、研究成果報告書、News Letterなどの研究活動情報の公開を実施した。同時期に実施されていた新学術領域4領域との合同シンポジウムの開催を企画し、関連分野の情報ネットワークの拡張を実施した。

(4) 研究者が研究領域内の研究機関に試料を持参して実験や議論することを促進するために、研究者の技術交流旅費の支援などを実施した。また、領域代表が中心となって、各研究機関のサイトビジットを行った。研究領域代表が研究者の機関に赴き、研究の実現場にて直接内容について議論した。平成23年度～27年度にかけて九州大学、名古屋大学、東北大学、大阪大学、関西大学、京都大学、北陸科学技術先端大学院大学、東京医科歯科大学、甲南大学、富山大学、広島大学など、のべ36研究機関、関連施設へのサイトビジットを行なった。やはり研究現場を訪問し、時間をかけて実際に研究手法や環境を把握する事は、得られる情報量も多く、領域研究全体を把握し適切な情報を提供する上で極めて重要かつ効果的であった。

(5) 関連分野の研究者を招待してナノメディシン分子科学研究(NMMS)セミナーを企画、実施した際に、講演謝金などを援助できた(計25回)。公募研究者に関しては共通設備の利用に関して援助することができた。

(6) 東京大学内に共焦点レーザー走査型顕微鏡設備を購入設置するとともに、既存設備である細胞培養・機能解析設備を整備して、利用の便宜を図った。設備を管理するために、大学院博士課程学生をRAとして採用して、研究者の実験補助をおこなった。これにより時間的な短縮、煩雑な処理の削減につながり、効率を上げることができた。

(7) 若手研究シンポジウムを、若手研究者が独自に企画、運営し、総括班に申請することで共同研究の活性化に関する費用、講演会やセミナーなどの開催費用の一部を支援した(計5回)。

(8) 国際シンポジウムを3回主催、その他、関連学会での国際学会にてサテライトシンポジウムの提案、採択を経て、共催を可能な限り実施した。例えば、参加者総数4,000名におよぶ10th World Biomaterials Congress (第10回世界バイオマテリアル会議)において、Intracellularly Acting Nano-structures Biomaterials のシンポジウムが採択され、実施した。また、環太平洋の化学系学協会の連合大会である International Chemical Congress of Pacific Basin Societies : PacifChem2015(環太平洋国際化学会議)において、Symposium on Nanomaterials and Nanomedicineが採択され、開催することができた。

(9) 和文の教科書として「ナノメディシンの分子科学」を講談社より出版する予定(2016年秋刊行)で、すでに原稿の収集は終了し、現在、編集作業中である。英文に関しては、国際学術雑誌 "Science and Technology of Advanced Materials" に特集号 "Focus on Nanomedicine Molecular Science" を企画し、すでにいくつかはWEB掲載されている(DOI:10.1080/14686996.2016.1181824)。

各研究項目における共同研究を促進した結果、数多くの共同研究成果が認められた。その一部を示す。

細胞内恒常性を担っている脱リン酸化酵素に着目し、細胞内酵素反応の解析および酵素応答ツール設計について研究された。リン酸エステルポリマーは脱リン酸化酵素により主鎖切断を惹起することができる。これを共同研究としポリロタキサン分子の軸として使用した。その結果、リン酸エステルポリマーがシクロデキストリンとからなる擬ポ

リロタキサンを調製することに成功した。これは世界初の成果であり、脱リン酸化酵素に応答する新しい物質輸送デバイスや細胞反応解析プローブとしての利用が期待できる。

細胞内に存在している物質の自家蛍光を利用することで、細胞内の状態変化を無染色で評価することに成功し、さらに共同研究により、pH 範囲 5-9 における酵素活性のリアルタイム検出を可能とするレシオ型蛍光プローブが開発できた。

長時間の連続観察に利用できる細胞親和型の蛍光ポリマーナノ粒子を調製し、これを用いてオクタアルギニン(R8)の膜透過能力を評価した。その結果、細胞内に取り込まれる際の機能が明らかとなった、また、細胞取り込み後、細胞分裂があっても安定であることから、領域外共同研究として細胞シート工学で細胞を積層する際の細胞識別に応用することが可能であった。

細胞内在性 mRNA を直接計測するために、微小探針の表面に核酸検出プローブであるモレキュラービーコン(MB)を修飾した微小探針を作成した。細胞親和型の MPC ポリマーを表面修飾剤として利用し、複数の蛍光色素を導入した MB および核酸シャペロンの固定化を行った。反応速度から見積もられるターゲット分子の見かけの濃度は 10^3 程度高く、細胞内における mRNA の応答機構が溶液系と大きく異なることが直接検出によって明らかにした。

クライオ電子線トモグラフィー法を用いることで、世界で初めて気管繊毛の内部構造を解明することに成功した。また、共同研究により運動の原動力であるダイニンの力発生メカニズムを解析することに成功した。繊毛運動の異常は様々な疾患に関与していることが知られており、本研究結果は疾患発症メカニズムの解明に繋がる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

研究班ではないために、科学雑誌への論文掲載などはない。

〔学会発表〕(計 19 件)

新学術領域研究「ナノメディシン分子科学」の紹介を中心に、学会講演を行った。

1. 石原一彦、ナノメディシン分子科学を基盤とする医療産業の展開、「産業応用ヘナノサイエンスとナノテクノロジーの新展開 (nano tech 2016 国際ナノテクノロジー総合展・技術会議)、2016 年 1 月 28 日、東京国際展示場 (東京都江東区)
2. 石原一彦、ナノメディシン分子科学と未来医療、ナノメディシン分子科学シンポジウム「ナノバイオテクノロジーによる医学・医療研究の展開」、2015 年 9 月 10 日、東北大学医学部講堂 (宮城県仙台市)
3. K. Ishihara, Nanomedicine Molecular Science based on Polymer Biomaterials, International Polymer Conference (IPC) 2014, December 2, 2014 Epcal Tsukuba (茨城県つくば市)
4. K. Ishihara, Nanomedicine molecular science、日中韓フォーサイト事業 国際シンポジウム、2014 年 10 月 8 日、東京女子医科大学弥生記念講堂 (東京都新宿区)
5. 石原一彦、ナノメディシン分子科学、第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013、2013 年 10 月 23 日、タワーホール船堀 (東京都江戸川区)
6. 石原一彦、ナノメディシン分子科学とバイオマテリアルサイエンス、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012、2012 年 11 月 26 日、仙台国際会議場 (宮城県仙台市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

(1)研究領域のホームページ

URL: <http://www.tmd.ac.jp/nanomedicine/>

本新学術領域研究採択と同時に開始とともに立ち上げ、研究領域の理念、研究領域の構成メンバー、基盤研究成果などを公開し、公募研究班への応募に便宜を図るとともに、班員が相互に情報を共有できるようにした。また、平成 24 年度からは、公募研究班員も加え、研究紹介をしている。トピックスやイベント情報などの提供により、情報交換ができる場として利用している。

(2)アウトリーチ活動

中高生や一般者へ向けて本学術領域の内容を紹介するアウトリーチ活動を、研究室見学、公開実験、市民公開シンポジウムへの情報提供などにより積極的に行った。

オープンキャンパスなどにおける中高生の研究室見学・公開実験及び研究領域の紹介(16 件)、科学技術公開シンポジウムにおける先端研究の紹介(2 件)、市民公開シンポジウム・ラジオによる研究領域の紹介および解説(9 件)などにより、広くナノメディシン分子科学に関連した研究紹介、これを基盤とする未来型革新医療について解説を行った。

(3)教科書の編纂

「ナノメディシンの分子科学」という題名で講談社サイエンティフィックから平成 28 年秋をめどに刊行予定。全 3 章 14 節にわたる基礎編と最新のトピックスとの組み合わせにて解説する。

Science and Technology of Advanced Materials に特集号として "Focus on

Nanomedicine Molecular Science" を企画し、すでに WEB 掲載されている。

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

石原一彦 (ISHIHARA, Kazuhiko)

東京大学・大学院工学系研究科・教授

研究者番号 : 90193341

(2)研究分担者

樋口秀男 (HIGUCHI, Hideo)

東京大学・大学院理学系研究科・教授

研究者番号 : 90165093

岩田博夫 (IWATA, Hiroo)

京都大学・再生医科学研究所・教授

研究者番号 : 30160120

夏目敦至 (NATSUME, Atsushi)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号 : 30362255

宇理須恒雄 (URISU, Tsuneo)

名古屋大学・未来社会創造機構・客員教授

研究者番号 : 50249950

(3)連携研究者

福田紀男 (FUKUDA, Norio)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 30301534

由井伸彦 (YUI, Nobuhiko)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授

研究者番号 : 70182665

丸山 厚 (MARUYAMA, Atsushi)

東京工業大学・生命理工学研究科・教授

研究者番号 : 40190566

三宅 淳 (MIYAKE, Jun)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号 : 70344174

権田幸祐 (GONDA, Kosuke)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号 : 80375435