平成30年10月25日発行（年4回／1, 4, 7, 10月発行）第36巻4号（通巻181号） ISSN 2434-0359

Vol.36
2018.OCT.No. 4

設立40周年記念号

Journal of Japanese Society for Biomaterials

バイオマテリアル －生体材料－

巻頭言 温故知新：未来へ繋ぐ学会へ 菊池明彦

提　言 課題のリアルを知る 松崎典弥

特集1 日本バイオマテリアル学会40年の歩み

日本バイオマテリアル学会のあゆみ－学際領域の確立に向けた挑戦－ 鈴木　治

会長の任期をふりかえって

1. 第8・9期：1992.4～1996.3
バイオマテリアルの想い出 筏　義人
2. 第12・13期：2000.4～2004.3
日本バイオマテリアル学会の挑戦と軌跡 岡野光夫
3. 第14期：2004.4～2006.3
日本バイオマテリアル学会40周年おめでとう！ 片岡一則
4. 第15・16期：2006.4～2010.3
会長の任期をふりかえって 中村孝志
5. 第17期：2010.4～2012.3
第17期を振り返って 山下仁大
6. 第18・19期：2012.4～2015.11
日本バイオマテリアル学会の革新と新しい取り組みの時代 石原一彦
7. 第20期：2015.11～2018.3
20期会長としてできたこと・できなかったこと－2015～2018 塙　隆夫
8. 第21期：2018.4～2020.3
学会40周年記念に際して現会長より 由井伸彦

特集2 未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

1. 高分子バイオマテリアル：辿ってきた道と未来への道 松田武久
2. 医学応用に向けた高強度・生体親和性接着剤の開発 田口哲志
3. セラミックスバイオマテリアルの革新的展開を期待して 小久保正
4. セラミックスバイオマテリアル
－セラミックス材料学と細胞生物学の知の異分野融合を目指して－ 中村美穂
5. 未来を担う・未来に繋ぐ金属バイオマテリアル 堤　定美
6. 未来を担う金属バイオマテリアル 石本卓也
7. 皮膚再生医療のための組織工学製品の開発 黒柳能光
8. 未来を担う・未来に繋ぐ組織工学 山本雅哉
9. 人工臓器の未来を担うバイオマテリアル 井街　宏
10. 運動器疾患に対する人工臓器の未来展開
－人工股関節に関するバイオマテリアル開発の動向と未来像－ 茂呂　徹

特集3 座談会 由井伸彦・明石　満・大矢裕一・小川哲朗・清水達也・前川敏彦

TOPICS 高分子工学と医学・生物学の学際研究を志して44年！ 赤池敏宏

学会印象記 2018米国バイオマテリアル学会 加藤菜津子・西　宏基

公益社団法人日本セラミックス協会 2018年年会 千釜広己

ESSAYS バイオマテリアルの夢を語る 中川泰宏・大澤重仁

日本バイオマテリアル学会　http://kokuhoken.net/jsbm/

JJSB

Cytrans®

ジーシーサイトランスグラニュールは
世界初の「炭酸アパタイト主成分」とする
国内初の「インプラント適用」が認められた骨補填材です。

ジーシーサイトランスグラニュールは、科学技術振興機構（JST）と日本医療研究開発機構（AMED）の医療分野研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラムの支援を受け開発されたものです。

Synthetic Bone Graft Material Cytrans Granules

ジーシー サイトランス® グラニュール

高度管理医療機器　吸収性歯科用骨再建インプラント材　22900BZX00406000

サイトランスとは、細胞“Cyto”と、置換する“Transfer”を組み合わせた 患者さん自身の細胞の働きにより 新しい組織へと置き換わっていくことを イメージした造語であり、ジーシーの組織再生材料のブランド名です。

生物由来原料は使用しておりません　滅菌済

サイズ●2種＝Sサイズ(粒径 0.3～0.6㎜)、Mサイズ(粒径 0.6～1.0㎜)
容量●2種＝0.25ｇ、0.5ｇ

発売元 株式会社 ジーシー
東京都文京区本郷3丁目2番14号
／ 製造販売元 株式会社 ジーシー
東京都板橋区蓮沼町76番1号

※ 購入方法につきましては 弊社ホームページをご覧ください

DIC（デンタルインフォメーションセンター）
東京都文京区本郷3丁目2番14号 〒113-0033
お客様窓口 0120-416480
受付時間 9:00a.m.～5:00p.m.（土曜日、日曜日、祝日を除く）
※アフターサービスについては、最寄りの営業所へお願いします。
www.gcdental.co.jp/
支　店 ●東京 (03)3813-5751 ●大阪 (06)4790-7333　営業所 ●北海道 (011)729-2130 ●東北 (022)207-3370 ●名古屋 (052)757-5722 ●九州 (092)441-1286

※掲載の内容は、2018年 3月 現在のものです。※色調は印刷のため、現品と若干異なることがあります。

バイオマテリアル －生体材料－
Journal of Japanese Society for Biomaterials
Vol.36 2018.OCT.No. 4

CONTENTS

FOREWORD

"Toward the New Era of the Society from the Lessons of the Past"
Akihiko Kikuchi *Department of Materials Science and Technology, Tokyo University of Science*

SUGGESTION

"Recognition of the Real on Targets"
Michiya Matsusaki *Graduate School of Engineering, Osaka University*

FEATURE ARTICLES I "40-Year History of Japanese Society for Biomaterials"

How the Japanese Society for Biomaterials Established Interdisciplinary Studies in Biomaterials Science
Osamu Suzuki *Division of Craniofacial Function Engineering, Tohoku University Graduate School of Dentistry*

Key words Japanese Society for Biomaterials (JSB), Biomaterials science, Interdisciplinary studies, 40th anniversary

The Japanese Society for Biomaterials (JSB) was established in December 1978, aiming to develop and improve science and technology regarding materials used in living organisms and their application. Thanks to your support, JSB recently celebrated its 40th anniversary since establishment. Over the 40-year history, our predecessors worked hard to establish this interdisciplinary field spanning basic science (engineering, medical, biology, and others) and collaboration with companies. In addition, they contributed to society through the application of biomaterial technology. Their achievements made what we are today. To commemorate this anniversary, this report looks back at their achievements in order to use such information for further academic progress.

1. Memory of My Biomaterials Research
Yoshito Ikada *Emeritus Professor, Kyoto University*

Key words Biomaterials, antithrombogenic, bioabsorbable materials, DDS, Tissue Engineering, scaffolding materials, regenerative medicine

The striking changes observed in the biomaterials research field were described during the period before and after my chairmanship of the biomaterial society. In the beginning of biomaterials research, non-toxicity and biocompatibility of biomaterials attracted much attention of researchers. Soon, since not only non-bioabsorbable but also bioabsorbable materials were recognized as biomaterial, research groups engaged in the drug delivery system (DDS) shared the biomaterials. Finally, bioartificial organs composed from biomaterials and living cells became an important target of biomaterials research. Much attention was paid also on the tissue engineering, where biomaterials function as the scaffold for tissue regeneration with use of stem cells. The today's regenerative medicine is based on this tissue engineering.

2. The Trace of Challenges for Japanese Society for Biomaterials
Teruo Okano *University of Utah Cell Sheet Tissue Engineering Center*

Key words Japanese Society for Biomaterials, Fusion of Medicine and Engineering, Biomaterials, Biomaterials Science, Polymeric Materials

Japanese Society for Biomaterials was founded by newly organized integration system of medicine, dentistry and engineering. Based on new system of the society, many effective researches have been developed. In particular, polymeric micelles researches in drug delivery and cell sheet engineering in regenerative medicine have been highly evaluated as breakthrough technology for advanced therapy.

3. Congratulations for 40th Anniversary of Japanese Society for Biomaterials!

Kazunori Kataoka *Innovation Center of NanoMedicine, Kawasaki Institute of Industriall Promotion, and Policy Alternatives Research Institute, the University of Tokyo*

Key words Public Interest Corporation (PIC), Globalization, Society Vision, Curiosity

On the 40th anniversary of the Japanese Society for Biomaterials, a statement as the past President (14th term) was presented here on the past achievements and the future perspectives of the Society.

4. My Memory During My Presidency; 2006-2009

Takashi Nakamura *Professor Emeritus, Kyoto University*

Key words Biomaterial, JSB, Regenerative Medicine, Young Investigators

I held the presidency from April 2006 to March 2009. In the beginning, I thought that being the chairman of the Japanese Society for Biomaterials from the standpoint of a clinician, an orthopedic surgeon, had little connection with the society, compared with being the chairman of the engineering section and the management of JSB. Accordingly, I needed help from the vice presidents and executive members of the society, who indeed gave me much help.

At that time, it was the dawn of regenerative medicine, involving stem cells, and the clinician participants of the Japanese Society for Biomaterials tended to move to the new field. To expand the appeal of biomaterial science to young researchers and clinicians, thereby increasing the number of members, was an important task for the society. Increasing the number of executives from among clinicians in the society and the starting of conferences and lectures for young researchers in local areas were initiated to increase the number of participants. In addition, various projects were performed to reduce the delay in implementing new devices. As for international exchanges, in addition to exchanges with the US and EU, exchanges involving Asian nations were increased.

5. A Retrospection of 17th Presidency of 2010 to 2012

Kimihiro Yamashita *Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University*

Key words 17th President, Medicine-Dentistry-Engineering linkage, New and Old Knowledge

I was inaugurated as 17th President of this society during April, 2010 to March, 2012. I have an impression that the period followed the famous founding and the second generations, which strongly founded and enthusiastically developed the society. Our executive members were devoted to strengthen the linkage of biomaterials science with various sciences and technologies such as medicine and dentistry, biology, physics and chemistry. Revitalization of important districts was also our aim for enlargement of the society.

6. The era of Innovation and New Initiatives of the Japanese Society for Biomaterials

Kazuhiko Ishihara *Department of Materials Engineering, The University of Tokyo*

Key words Biomaterials Science, International Initiative, Promotion of Specialized Talents, New Medical Technologies

In biomaterials research, along with fundamental studies such as chemistry and physics, establishment of academic fields leading to clinical medicine from applied science such as engineering, medicine, pharmaceutical science and advanced collaboration with academia, industry and government based on this is necessary. It is sought a way of meeting as a conference where people involved in the field can share and disseminate information, so-called intersections of information. International relationship with biomaterials society in other countries has been promoted. Toward the societies after ten years from that time, it can be practiced innovation of organization of the society and new initiatives of activities.

7. Achievement and Unachievement by 20th Generation President—2015- 2018

Takao Hanawa *Institute of Biomaterials and Bioengineering Tokyo Medical and Dental University*

Key words Science Council of Japan, Proposal, Master Plan, Digitizing, Fiscal Consolidation

We made the best effort to perform official events without delay and in the budget that is principle duty of JSB to members: Holding annual meeting, symposium and seminar, publishing official journal, Commendation of awards, and information announcement. In addition, policy for future merit to the members is carried out that is another important task: holding public symposium with Science Council of Japan (SCJ), issuing "Proposal" from SCJ, application of Master Plan, digitizing Proceedings and Official Journal, new establishment of distinguish Research Poster Award, fiscal consolidation, and preparation of 40th Anniversary Ceremony and Memorial Business.

8. Message from the President on the Occasion of Celebrating the Society's 40th Anniversary

Nobuhiko Yui *Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University*

Key words Use-Inspired Basic Research, Research Philosophy, Principle, Wandering, Someone Who Comes Later

On the occasion of celebrating the 40th anniversary of the Japanese Society for Biomaterials, future perspectives and ideas as the President are considered. In my principle, our actions should be for someone who comes later in the future.

FEATURE ARTICLES 2 "Toward Advanced Biomaterials"

1. Polymeric Biomaterials : Retrospetive & Perspective Pathways

Takehisa Matsuda *Professor Emeritus, Kyushu University*

Key words Polymeric Biomaterial, Artificial Organ, Regenerative Medicine, Cell Biology

Polymeric biomaterials have been a major player in development of artificial organs. Now it is anticipated that cell-based regenerative technology under development will play a key role in the future advanced medical technology. Merging with other scientific fields, it is expected that polymeric biomaterials may contrite to forthcoming medical technology.

2. Development of High Strength and Biocompatible Tissue Adhesive for Biomedical Applications

Tetsushi Taguchi *Biomaterials Field, Research Center for Functional Materials, National Institute for Materials Science*

Key words Tissue Adhesive, Gelatin, Alaska Pollock, Hydrophobic Group

Tissue adhesives have been widely used in surgical field for the treatment of anastomotic sites and pulmonary air leaks. Fibrin-based adhesive is a typical sealant which consists of human blood components and has excellent biocompatibility and versatile, however, it does not possess enough sealing/bonding effect because of its low interfacial bonding strength to tissues. Therefore, the molecular design is required for the sealant to adhere onto a living tissue and organs under wet environment during surgery. Focusing on the transition temperature of gelatin molecules from different souses, we have chosen Alaska pollock-derived gelatin (ApGltn) as a base material to design an innovative tissue adhesive. We synthesized hydrophobically-modified ApGltns (hm-ApGltns) with different alkyl chain lengths and evaluated their sealing effects and biodegradability by combining hm-ApGltns with poly(ethylene glycol)-based four-armed crosslinker.

3. For Innovative Development of Ceramics Biomaterials

Tadashi Kokubo *Professor Emeritus, Kyoto Univ. and Chubu Univ.*

Key words Bioglass, Glass-ceramic A-W, Simulated Body Fluid, Bioactive Ti metal,Osteoinduction

Already about 50 years have passed since discovery of Bioglass, innovative ceramics biomaterial, by Prof. Hench. Discovery of next innovative ceramic biomaterial is being waited. How is it possible? Its possibility is searched on the basis of history of authors experience.

4. Ceramic Biomaterials —Aiming at the Fusion of Knowledge of Ceramic Biomaterials and Cell Biology

Miho Nakamura *Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, Institute of Biomedicine, Faculty of Medicine, University of Turky*

Key words Ceramic Biomaterials, Material-Cell Interaction, Osteoclasts

Regenerative medicine of bone and joint applications is one of the fastest growing markets. The bone replacement and grafting have 90% of the regenerative medicine of bone and joint applications. The authors studied the interactions between cells and ceramic biomaterials used for bone replacement and grafting. Generally cells respond to various extracellular factors and the materials properties of biomaterials is one of the effective factors. For instance, the substitution of carbonate ions in hydroxyapatite lattice had effects on osteoclastogenesis. Ceramic biomaterials would contribute to not only clinical treatment but also prevention medicine through multidisciplinary collaborations.

5. Metallic Biomaterials Leading to the Future

Sadami Tsutsumi *Professor Emeritus, Kyoto University*

Key words Metallic Biomaterials, International Standards, Additive Manufacuring, Bio-Absorbable Metallic Implants

As an aid to think about new metallic biomaterials that will bear the future and connect to the future, the author summarizes the trend of the new metal biomaterials and international standardization trends discussed in ISO/TC150 (Implants for Surgery) and TC261 + ASTM F42 (Additive Manufacturing Technologies).

6. Metallic Biomaterials Creating the Future

Takuya Ishimoto *Osaka University*

Key words Metallic Biomaterials, Metal 3D Printer, Biological Function

Though research on biomaterials is very active in recent years, the proportion occupied by metallic materials is not necessarily high. Even in the future, however, metallic biomaterials will hold an important position, so it is necessary to steadily continue our efforts to further improve their functions. The ability of recently-appeared 3D printers to greatly improve the intrinsic material properties of metallic materials may lead to the creation of next generation advanced functional medical devices. On the other hand, it is indispensable to understand reactions on the living tissues for evaluating the essential capacity of developed devices. We look forward to the creation of metallic biomaterials that will play a significant part in our future life through both materials and biological researches.

7. Development of Tissue-engineered Products for Skin Regenerative Medicine

Yoshimitsu Kuroyanagi *Technosurg Ltd.(Professor Emeritus, Kitasato University)*

Key words Tissue-Engineered Product, Antibacterial Agent-Incorporating Wound Dressing, Epidermal Growth Factor-Incorporating Wound Dressing, Allogeneic Cultured Dermal Substitute, Skin Regenerative Medicine

Wound healing process sometimes fails to proceed under the impaired conditions such as burn injury and intractable skin ulcer. A major obstruction to wound healing is infection. Another obstruction to wound healing is deficiency of growth factors in the damaged tissue. The critical issue is to remove these obstructions and to provide an excellent environment for wound healing. To improve these wound conditions, several types of tissue-engineered products have been developed. Tissue-engineered products include three prime constituents; cells, growth factors, and/or biomaterials. The 1st product is silver sulfadiazine-incorporating wound dressing. The 2nd product is epidermal growth factor-incorporating wound dressing composed of a hyaluronic acid and collagen spongy sheet. The 3rd product is epidermal growth factor-incorporating skin care product composed of a hyaluronic acid spongy sheet containing bioactive ingredients. The 4th product is allogeneic cultured dermal substitute. This product is prepared by seeding allogeneic fibroblasts into a collagen and hyaluronic acid spongy sheet. Although allogeneic fibroblasts are rejected gradually in immune system, they are able to release some types of growth factors, and thereby regenerate a damaged tissue. The clinical study demonstrated that these tissue-engineered products are useful for the treatment of burn injury and intractable skin ulcer.

8. Tissue Engineering – An Opinion for its Future Direction

Masaya Yamamoto *Department of Materials Processing, Graduate School of Engineering, Tohoku University*

Key words Tissue Engineering, Anastomosis, 3D Printing, Organoid

Current tissue engineering aims not only at its clinical applications for patient treatments but also at its technological advancements for basic medical researches. Based on the past and present researches in tissue engineering, I will discuss about a future direction for tissue engineering.

9. Biomaterials Playing an Important Role for the Future Artificial Organs

Kou Imachi *Professor Emeritus, The University of Tokyo*

Key words Artificial Organ, Biomaterial, Biocompatibility, Blood Compatibility, Antithrombogenic Material

To begin with, I mentioned how I had a relationship with biomaterial. Then what kinds of biomaterial research I have done, and what kinds of difficulties I have experienced were introduced. I also introduced the present status of artificial organs and how the biomaterials contribute for the artificial organ development. However, biomaterials also limit the artificial organ development by their unsatisfactory biocompatibilities, durability, etc. Finally, I mentioned about my dreams in near and far future artificial organs, which include much more difficulties. I hoped that the young material scientists would challenge resolutely for the difficulties to realize the dreams.

10. Biomaterial for Future Artificial Hip Joint.—Current Stream and Strategies of Development
Toru Moro *Division of Science for Joint Reconstruction, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*

Key words Artificial Organ, Artificial Hip Joint, Aseptic Loosening, Dislocation, Infection

Artificial hip joint is one of the most successful artificial organs available to relieve pain and restore hip joint function in patients with debilitating hip diseases such as osteoarthritis and osteonecrosis. In Japan, more than one hundred twenty thousand arthroplasties are performed annually, and recent surveys revealed that this number is increasing rapidly because of the expansion of the elderly population, in whom life expectancy and activity levels have increased. Therefore, increasing the longevity of artificial hip joints to avoid revision surgery is important. In this article, I focused on current stream and strategies of development of biomaterials for the life-long artificial hip joints.

FEATURE ARTICLES 3 "Roundtable Discussion"
Moderator: Nobuhiko Yui *Tokyo Medical and Dental University*
Panelists: *Mitsuru Akashi* *Osaka University*
Toshihiko Maekawa *FUJIFILM Corporation*
Yuichi Ohya *Kansai University*
Tetsuro Ogawa *Olympus Terumo Biomaterials Corporation*
Tatsuya Shimizu *Tokyo Women's Medical University*

TOPICS

"Polymer Engineering and Medicine / Biology 44 Years Aspiring for Interdisciplinary Research!"
Toshihiro Akaike *Biomaterials Center for Regenerative Medical Engineering, Foundation for Advancement of International Science, Professor Emeritus, Tokyo Institute of Tehnology*

MEETING REPORTS

"Society for Biomaterials 2018 Annual Meeting & Exposition"
Natsuko Kato *Graduate School of Engineering, Osaka University*
Koki Nishi *Graduate School of Engineering, Osaka University*

"The Ceramic Society of Japan Annual Meeting 2018"
Hiroki Chigama *Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University*

ESSAYS

"Why am I Trying to be an Investigator?"
Yasuhiro Nakagawa *The University of Tokyo, Department of Bioengineering*

"A Frustrating Thing Often Gives Me Good Instruction"
Shigehito Osawa *Department of Applied Chemistry, Faculty of Science, Tokyo University of Science*

バイオマテリアル －生体材料－

巻頭言

温故知新：未来へ繋ぐ学会へ ---------- 菊池明彦 ----------263

提　言

課題のリアルを知る ---------- 松崎典弥 ----------264

特集1：日本バイオマテリアル学会40年の歩み

日本バイオマテリアル学会のあゆみ－学際領域の確立に向けた挑戦－ -------- 鈴木　治 ----------266

会長の任期をふりかえって

1. 第8・9期：1992.4～1996.3
　バイオマテリアルの想い出 ---------- 筏　義人 ----------274
2. 第12・13期：2000.4～2004.3
　日本バイオマテリアル学会の挑戦と軌跡 ---------- 岡野光夫 ----------278
3. 第14期：2004.4～2006.3
　日本バイオマテリアル学会40周年おめでとう！ ---------- 片岡一則 ----------280
4. 第15・16期：2006.4～2010.3
　会長の任期をふりかえって ---------- 中村孝志 ----------282
5. 第17期：2010.4～2012.3
　第17期を振り返って ---------- 山下仁大 ----------284
6. 第18・19期：2012.4～2015.11
　日本バイオマテリアル学会の革新と新しい取り組みの時代 ---------- 石原一彦 ----------286
7. 第20期：2015.11～2018.3
　20期会長としてできたこと・できなかったこと－2015～2018 ---------- 塙　隆夫 ----------288
8. 第21期：2018.4～2020.3
　学会40周年記念に際して現会長より ---------- 由井伸彦 ----------290

特集2：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

1. 高分子バイオマテリアル：辿ってきた道と未来への道 ---------- 松田武久 ----------294
2. 医学応用に向けた高強度・生体親和性接着剤の開発 ---------- 田口哲志 ----------298
3. セラミックスバイオマテリアルの革新的展開を期待して ---------- 小久保正 ----------302
4. セラミックスバイオマテリアル
　－セラミックス材料学と細胞生物学の知の異分野融合を目指して－ ----- 中村美穂 ----------308
5. 未来を担う・未来に繋ぐ金属バイオマテリアル ---------- 堤　定美 ----------312
6. 未来を担う金属バイオマテリアル ---------- 石本卓也 ----------316
7. 皮膚再生医療のための組織工学製品の開発 ---------- 黒柳能光 ----------320
8. 未来を担う・未来に繋ぐ組織工学 ---------- 山本雅哉 ----------324
9. 人工臓器の未来を担うバイオマテリアル ---------- 井街　宏 ----------328
10. 運動器疾患に対する人工臓器の未来展開
　－人工股関節に関するバイオマテリアル開発の動向と未来像－ --------- 茂呂　徹 ----------332

特集3：座談会 ---------- 由井伸彦（モデレーター）--336
明石　満・大矢裕一
小川哲朗・清水達也
前川敏彦

TOPICS
□高分子工学と医学・生物学の学際研究を志して44年！---------- 赤池敏宏 ----------348

学会印象記
□2018米国バイオマテリアル学会---------- 加藤菜津子 ----------350
西　宏基
□公益社団法人日本セラミックス協会 2018年年会---------- 千釜広己 ----------351

Essays 「何故研究者になったのか?」---------- 中川泰宏 ----------352
「鼻につくモノから得るいい教訓」---------- 大澤重仁 ----------353

ANNOUNCEMENT	355	学会評議員	358	IUSBSE fellows	361
関連学会スケジュール	357	賛助会員評議員	360	入会申込書	363
学会役員	358	学会賛助会員	361	編集後記	364

掲載広告会社一覧：株式会社ジーシー/東京化成工業株式会社

バイオマテリアルとは：医薬・医療の分野で，材料と生体，あるいは生体を構成する器官や組織，細胞や細胞外基質との相互作用を巧みに生かした，新しい診断や治療の方法がきわめて重要となってきています．生体やその構成要素と直接あるいは間接に接触させて，傷んだ組織や器官，あるいは機能の診断や治療を行い，さらにある場合には損傷部を補ったり，置き換えたりするために用いる材料をバイオマテリアルとよびます．
（日本バイオマテリアル学会）

Coming Soon !!

Journal of Biomedical Materials Research PART A

Special Issue

in Commemoration of the 40th anniversary of the JSB

- ✔ Reports on the history of JSB
- ✔ Review articles by invited researchers
- ✔ About 15 original articles

Guest Editors: K. ISHIHARA, T. HANAWA, N. YUI, T. YAMAOKA

https://onlinelibrary.wiley.com/journal/15524965

巻頭言

温故知新：未来へ繋ぐ学会へ

東京理科大学
基礎工学部材料工学科
菊池　明彦

日本バイオマテリアル学会が1978年に設立され，今年で40周年を迎える．本年度の学会大会は40周年記念大会であり，この1年は40周年を記念して，学会をあげて，さまざまな企画が進められてきた．その一つが，歴代の編集委員長を経験された石原一彦先生，塙隆夫先生，前田瑞夫先生が中心になって編集され，2010年に発行された「バイオマテリアルの基礎」の用語をベースに編纂されたバイオマテリアル用語集である．若手研究者の皆さんが用語集編集委員として用語集の編集作業に携わってくださり，貴重な時間を割いて，一つ一つの用語の確認と和文，英文の作成を行ってくださった．この成果が，去る4月に学会ホームページで公開の運びとなった．すでに，学術用語の参考にしていただいている会員の方もいらっしゃるものと思われる．編集委員の先生方には，この場を借りて，感謝申し上げたい．また，本学会誌は，4月発行の第36巻2号より電子化され，カラー画像も取り入れられるように変更された．会誌の電子化は端緒についたばかりで，使い勝手など修正すべき点は出てくると思われるが，一方で，会誌の電子化は時代の要請でもあり，今後，必要な時に，すぐに学会ホームページから会誌の内容を確認できるような形になっていくと利便性も上がるものと思われる．

さて，今号では，40周年を記念し，3つの大きな特集で構成されている．その一つが，「日本バイオマテリアル学会の40年の歩み」である．歴代会長経験者の先生方に，設立から今までの40年を振り返っていただく企画である．学会が設立されて40年となると，設立当初を知る方々も現役世代では多くなくなってきている現状を考えると，私たちの世代も含め，日本バイオマテリアル学会の設立前夜や設立間もない頃の状況に思いをはせるばかりでなく，将来を見据えたビジョンを紡ぐことができる本企画は，非常に有意義なものと考えられる．設立当初の，本分野の先輩方の思いや製品が，今実現できているのか，今一度我が身を振り返って考える機会になるだろう．

2つ目の特集では，「未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル」として，本分野を牽引された先生方と，中堅研究者の皆さんにご執筆いただいている．1つ目の特集では，本学会の黎明期からの変遷を理解できるが，本特集では，それぞれの研究者がどのようにバイオマテリアルと向き合い，その開発を進めてこられたのかを知ることができるだろう．これらの視点は，今まさにバイオマテリアル研究を行っている会員の皆さんが，折に触れ読み返し，また新たな決意のもとで，バイオマテリアルの研究・開発に向かう指標になるものと思われる．

最後の特集は，由井伸彦会長にモデレータをお願いし，企業と大学で活躍をされている先生方に参加いただき座談会を行った．短い時間ではあったものの，人材育成など幾つかのキーワードを中心に，ご自身の経験から次世代の人材に求めたいことなど活発な議論が行われた．私自身も，大学で，教育・研究を通じて人材育成に携わる者として，次世代のバイオマテリアル研究・開発を行う人材をどのように育成していくか，示唆に富む議論が行われた．

本学会誌や40周年記念大会を通じ，日本バイオマテリアル学会の設立経緯や，諸先輩方がどのように考えてバイオマテリアルの開発を進めてこられたのかを振り返りつつ，未来医療に役立つバイオマテリアルの実現に向け，会員の皆さんが，それぞれの立場で目指す方向性について，今一度考えるきっかけになれば幸いである．

提　言

課題のリアルを知る

大阪大学大学院工学研究科

松崎　典弥

日本バイオマテリアル学会は設立から40周年を迎える．この歴史を築いてこられた先達の先生方の努力により，様々なバイオマテリルが世に出され，社会に貢献してきた．次の世代である私たちがいかに後を引き継ぐかが問われている．

これまで本誌でも幾度となく取り上げられてきたが，バイオマテリアルは実学である．社会実装を目指して研究を設計しなければならない．近年，科研費以外の予算申請では社会実装に繋げることが強く求められている．日本医療研究開発機構（AMED）はもちろん，科学技術振興機構（JST）の研究費でもその傾向がある．国連でも持続可能な開発目標（SDGs）が2015年に採択され，その3番目の目標が「すべての人に健康と福祉を」となっている．まさにバイオマテリアルの活躍が期待される目標である．また，2017年にはNature姉妹誌としてNature Biomedical Engineeringが創刊された．バイオマテリアルやバイオデバイスを中心とする医用生体工学分野の近年の発展に基づいている．さらには，厚生労働省の先駆けパッケージ戦略により，平成27年度から「先駆け審査指定制度」が開始され，医薬品・医療機器・再生医療等製品の承認取得期間が短縮された．これらの潮流を鑑みると，バイオマテリアル研究は時流に乗っていると言える…が，実感はない．たまに自分の研究の希薄さを感じる時がある．とても先達の先生方の偉業を引き継げる状況ではない．なぜか．恐らくは，課題の“本当（リアル）”を知らないからであろう．

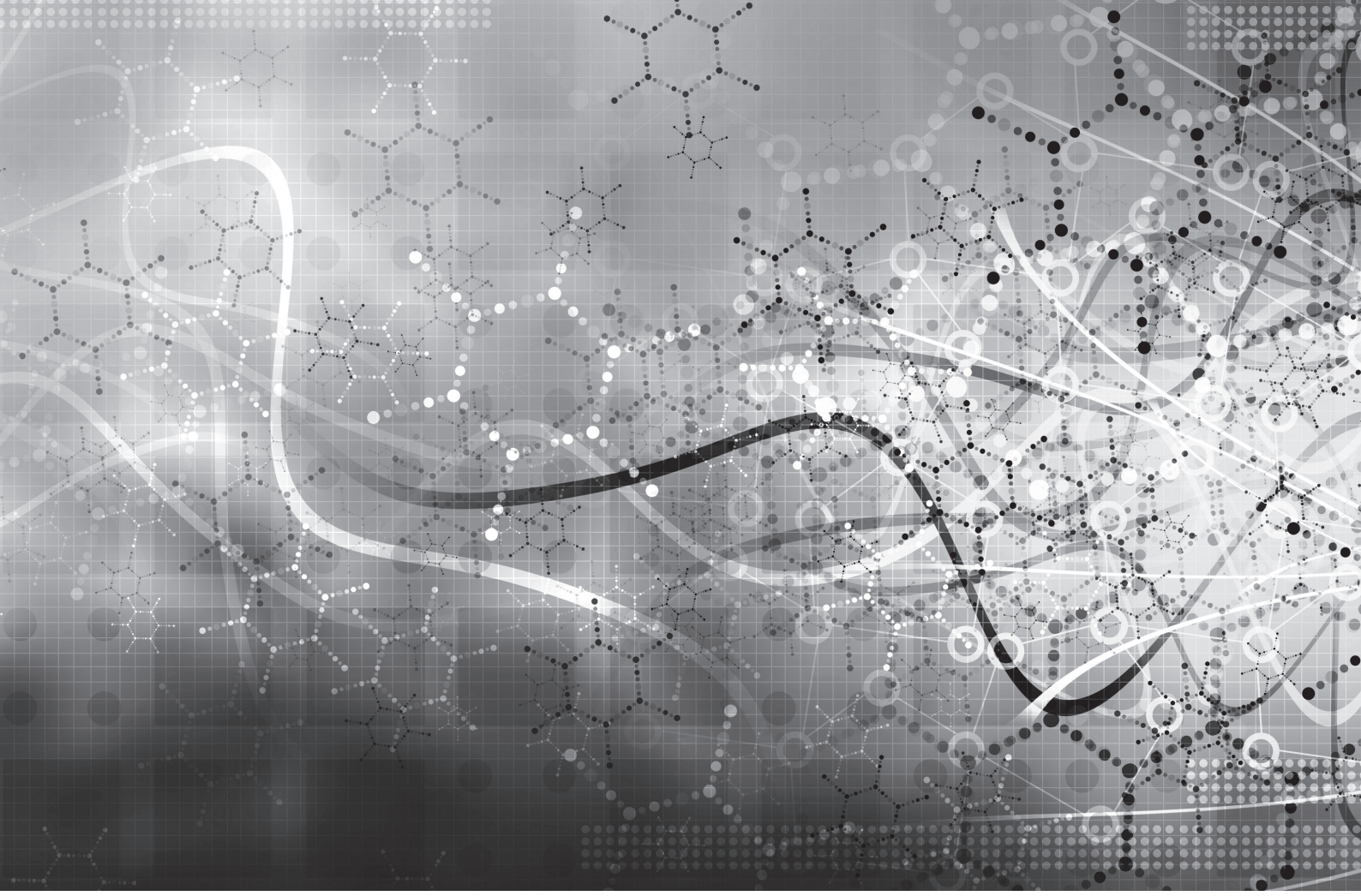
バイオマテリアルの出口は医療・創薬であり，課題はそこにある．従って，ほとんどが医療従事者ではないバイオマテリアル研究者が，課題に直接触れる機会は少ない．例えば，バイオマテリアルを用いた疾患治療の研究を行っていても，直接その疾患を見て，触れて，何が治療の課題かを自分で実感することはできない．臨床医の共同研究者に恵まれるとその疾患の色々な情報を共有することができるが，そうでない場合は，論文・著書等から得た知識で課題を設定する．机上の空論になりがちである．その状況でできた，できない，と議論し，最終的に「この疾患の治療への可能性が示された．」という総括で論文・学会で発表しても，なかなか社会実装に至らない．もちろん，途中で企業との共同研究が開始され，最終製品まで到達できる場合もあるが，稀である．

では，どうすればよいのか？孫子の兵法に「彼を知り，己を知れば百戦して危うからず」という有名なフレーズがある．やはり，まず彼（課題）をよく知り，到達点を明確にすることが最も重要であろう．最初は机上の論理であっても，絶えず課題に対する情報収集を行い，どこかの段階で出口の課題に接している臨床医もしくは製薬企業との共同研究できれば，しっかりとした情報共有が可能となり，最終的な社会実装までの道筋を描くことができる．もちろん，一朝一夕にはいかない．長期的な努力が必要となる．こう書くと，「大学は基礎研究が大切だ」とお叱りを受けそうだが，応用に向かうための基礎研究ももちろん存在する．日本化学会前会長の山本　尚先生が，「未知の学理に基づく研究が基礎研究であり，それに基づいた応用研究こそが破壊的イノベーションを導き出す」と雑誌「化学」のインタビュー記事で述べておられた[1]．応用に結びつくための基礎研究を行うためにも，課題を明らかにする必要がある．

言うは易く行うは難し，である．しかし，学会設立当初からすると医工連携がしやすい時代になってきているのは間違いない．しっかりとバトンを受け継ぎ，次の世代に引き継ぐため，認識を新たにして課題を見つめ直さなければならない．

引　用

1）化学.化学同人, 京都, 2017, p12-17.



特集 1：日本バイオマテリアル学会 40年の歩み

本特集では日本バイオマテリアル学会の設立 40 周年にあたり，学会史を顧みるとともに，歴代の学会長を務められた先生方に就任期間における学会の様子をふりかえっていただき，日本バイオマテリアル学会の歩みを会員の皆様が体感できるよう企図しています．

なお，学会史は鈴木治先生（日本バイオマテリアル学会 広報担当 常任理事）におまとめいただきました．

担当：菊池明彦，岩﨑泰彦，相澤　守

日本バイオマテリアル学会のあゆみ－学際領域の確立に向けた挑戦－ ---------- 鈴木　治 ----- 266

会長の任期をふりかえって

1. 第 8・9 期：1992.4 ～ 1996.3　バイオマテリアルの想い出 ---------- 筏　義人 ----- 274
2. 第 12・13 期：2000.4 ～ 2004.3　日本バイオマテリアル学会の挑戦と軌跡 -------- 岡野光夫 ----- 278
3. 第 14 期：2004.4 ～ 2006.3　日本バイオマテリアル学会 40 周年おめでとう！ ------ 片岡一則 ----- 280
4. 第 15・16 期：2006.4 ～ 2010.3　会長の任期をふりかえって ---------- 中村孝志 ----- 282
5. 第 17 期：2010.4 ～ 2012.3　第 17 期を振り返って ---------- 山下仁大 ----- 284
6. 第 18・19 期：2012.4 ～ 2015.11　日本バイオマテリアル学会の革新と新しい取り組みの時代 ------- 石原一彦 ----- 286
7. 第 20 期：2015.11 ～ 2018.3　20 期会長としてできたこと・できなかったこと－ 2015 ～ 2018 ------- 塙　隆夫 ----- 288
8. 第 21 期：2018.4 ～ 2020.3　学会 40 周年記念に際して現会長より ---------- 由井伸彦 ----- 290

特集：日本バイオマテリアル学会40年の歩み

日本バイオマテリアル学会のあゆみ －学際領域の確立に向けた挑戦－

日本バイオマテルアル学会は1978年12月に生体に使用する材料およびその応用に関する科学と技術を発展・向上させることを目的として設立された．現在ではバイオマテリアル科学と実用化研究を学際的に議論する拠点学会として国内外で重要な地位を占めるに至っている．学会の活動は学術講演会開催，学会賞等の表彰事業，会誌の発行，医療機器生物試験ガイドライン作成，治験および臨床研究に関連する調査研究，世界バイオマテリアル学会および海外バイオマテリアル学会との交流など，基礎学術から臨床そして実用化後の医療機器に至るまで専門的な観点で活発な議論と活動を展開し今日に至っている．学会設立40周年を記念するにあたり，諸先輩方のご尽力により達成された工学，医学また生物学などの基礎科学，企業との連携も含めた学際領域の確立，さらにバイオマテリアルの実装による社会貢献への成果を振り返り，今後の学会活動のさらなる発展に向けた参考としたい．

キーワード：日本バイオマテリアル学会，生体材料科学，学際領域研究，40周年

鈴木　治 Osamu Suzuki

東北大学大学院歯学研究科
顎口腔機能創建学分野
日本バイオマテリアル学会 広報担当 常任理事
Division of Craniofacial Function Engineering,
Tohoku University Graduate School of Dentistry

1．はじめに

日本バイオマテリアル学会（Japanese Society for Biomaterials, JSB）は，1978年12月4日に材料強度学の碩学である横堀武夫先生（東北大学工学部機械工学科）を学会長として設立された[1]．翌年，1979年9月29日，30日に第1回日本バイオマテリアル学会大会が同横堀先生を大会長として仙台市にある東北大学医学部臨床講堂で開催された（**図1**）[2]．設立以来，日本バイオマテリアル学会は本年（2018年）で40年を迎え，現在の会員数は1,541名，賛助会員37社，購読会社42社である（2018年5月現在）．本学会は生体に使用する材料およびその応用に関する科学と技術を発展・向上させることを目的として活動し，現在では材料工学と，医学，歯学および産学官連携の活発な議論の場を提供し，またバイオマテリアルの人材教育にも貢献してきた．本稿ではバイオマテリアル学会に所属された各々の分野の錚々たる諸先輩が牽引してきた本学会が本邦そして海外において果たしてきた役割を学会設立時から振り返り記録してみたい．

図1　第1回の学会大会が開催された東北大学医学部附属病院（1979年9月学会時に撮影．奥野攻東北大学名誉教授提供）．（写真左）中央玄関，（写真右）建物の西端の2階が大会会議場となった臨床講堂．

2．学会設立とその後のバイオマテリアル研究者の輩出

日本バイオマテリアル学会の歴史はバイオマテリアル科学および社会貢献に実績を持つ個性豊かな先生方そのものである．日本学士院会員で文化功労者顕彰を受けた初代会長の横堀武夫先生は金属材料の微視組織と破壊をマルチスケールで関連づけられ破壊力学を材料強度学として確立された大先生である[3]．学会の設立には多くの先生方がご尽力されており，細胞毒性試験法開発の先駆者であった大阪歯科大学の川原春幸先生が設立の経緯を「生体材料1巻1号」に詳述されている[1]．桜井靖久先生（東京女子医科大学），鶴田禎二先生（東京大学），三浦維四先生（東京医科歯科大学），中島彰夫先生（京都大学），笹田直先生（東京工業大学）ほか，金属学，高分子科学，医学，歯学の領域の先生方が母体となり，後に無機材料学の先生方も参加してさらに強力な布陣となり，学会設立時の大先達から国内外のバイオマテリアル研究を先導することになる多くの著名な先生方の輩出に繋がった．学会の設立にあたり，当初，学会の名前を工学系の先生は「日本生体材料学会」を主張したが生物系の先生から，生物分野では「生体材料」は生

物材料をも指し，必ずしもインプラント材料では無いとの反論が出て，中間をとり学会名は「日本バイオマテリアル学会」，学会誌名は「生体材料」となった[1]．**表1**に歴代の学会長リストを示す．

表1　日本バイオマテリアル学会歴代会長

会期	歴代会長	期間
第1期	横堀武夫	1978年12月～1980年3月
第2期	横堀武夫	1980年4月～1982年3月
第3期	横堀武夫	1982年4月～1984年3月
第4期	中島章夫	1984年4月～1986年3月
第5期	中島章夫	1986年4月～1988年3月
第6期	桜井靖久	1988年4月～1990年3月
第7期	桜井靖久	1990年4月～1992年3月
第8期	筏義人	1992年4月～1994年3月
第9期	筏義人	1994年4月～1996年3月
第10期	中林宣男	1996年4月～1998年3月
第11期	中林宣男	1998年4月～2000年3月
第12期	岡野光夫	2000年4月～2002年3月
第13期	岡野光夫	2002年4月～2004年3月
第14期	片岡一則	2004年4月～2006年3月
第15期	中村孝志	2006年4月～2008年3月
第16期	中村孝志	2008年4月～2010年3月
第17期	山下仁大	2010年4月～2012年3月
第18期	石原一彦	2012年4月～2013年11月
第19期	石原一彦	2013年11月～2015年11月
第20期	塙隆夫	2015年11月～2018年3月
第21期	由井伸彦	2018年4月～2020年3月

3．時代の先端研究をテーマとして掲げてきた学術講演会と開催地

第1回大会（仙台）から現在まで大会長の強い思い入れが感じられる大会が開催されてきた．バイオマテリアルの基盤材料と臨床応用についての議論の場はすでに第1回大会より形成されていた．当時の東北大学医学部は医用材料の応用研究が積極的になされていたこともあり，上述した通り初代会長でもあった横堀武夫先生が第1回大会を開催された．会場となった臨床講堂（**図1**）には沢山の参加者が集まり，金属，合成および天然高分子，セラミックスの3つの基盤材料に関する研究，また材料表面，力学的性質，生体および細胞適合性，血液適合材料など，その時代における先端研究の発表と討論で熱気一杯であり，第1回大会に相応しい大会であったと聞いている（東北大学名誉教授奥野攻先生談）．特別講演として臨床との融合を象徴するように生体材料の力学解析で大会長横堀武夫先生，高分子材料研究から東京女子医科大学の桜井靖久先生（第6-7期日本バイオマテリアル学会会長），人工血管研究の東北大学医学部の葛西森夫先生らによる特別講演が組まれた[2]．第1回大会のプログラムを構成した3つ基盤材料の科学と医療研究との融合は今日に至るまで続いており，日本バイオマテリアル学会が牽引してきた学際領域研究の確立に至る礎となっている．大会の開催はバイオマテリアル関連の研究所を有する拠点大学と各地の材料科学教育が行われている大学が開催に尽力して実施されてきた．中でも東京医科歯科大学（5回），東京女子医科大学（3回），東京大学（2回），京都大学（6回：東京大学鶴田禎二先生が組織された第3回世界バイオマテリアル学会（3rd WBC）開催を含む），大阪歯科大学（2回），つくば（2回），神戸，大阪大学（各2回），東北大学（2回）が幹事となって実施された開催が多くなっている．第40回記念大会は大会長の国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所山岡哲二先生が設立時から現在までの技術革新とバイオマテリアル研究を俯瞰することを目標とした「バイオマテリアル研究の新たな時代」をテーマに掲げ，2018年11月に神戸で開催される予定である．学会長および大会長により10年ごとを節目として日本バイオマテリアル学会の活動と科学および社会への貢献について成果振り返りがなされてきた．3rd WBC 開催年には第10回記念大会が持たれ（桜井靖久大会長，東京，1988年11月），臨床応用を意識した，1）硬材料および臨床応用，2）高分子製品の最近の進歩と取り組み（基礎から産業化まで），3）生体適合性と機能に関するシンポジウムが組まれた[4]．第20回記念大会では（中林宣男大会長，東京，1998年11月），1）組織工学用バイオマテリアルの新展開，2）人工関節用ポリエチレンの問題点，3）整形外科領域の組織工学用バイオマテリアルのシンポジウムと特別講演が組まれ，東京女子医科大学の岡野光夫先生らによる細胞シート工学を含む組織工学の先駆的な取り組みが総括された[5]．第30回はWBC2008開催年にシンポジウム大会が持たれ（片岡一則大会長，東京，2008年11月），バイオマテリアルが拓く未来医療イノベーションとしてナノバイオマテリアルが取り上げられ，ドラッグデリバリーシステム（DDS）研究の発展が総括された[6]．

4．WBCおよび各国バイオマテリアル学会との連携

バイオマテリアルという研究領域の開拓者である東京大学の鶴田禎二先生[7]が大会組織委員長（Congress Chairperson）となり3rd WBCが京都国際会議場で開催された．実行委員長は筏義人先生（京都大学），事務局長桜井靖久先生（東京女子医科大学），プログラム委員長山室隆夫先生（京都大学）をはじめ当時の学会役員が務められた．日本の基幹大学である東京大学および京都大学の総長が開会式の挨拶にかけつけてくださった．日本での開催経緯は日本におけるバイオマテリアルに関する研究開発が活発であり，世界のトップレベルの研究あるいは開発製品が数多く輩出していることが発端となっている．このような背景から学会設立10年の時期にWBC開催が求められた意義は大きかった[8,9]．大会の趣旨はプログラム構成に反映されており，大会のメッセージとして「The congress meeting will feature new frontiers and innovations in biomaterials science and technology」が添えられた．3rd WBCは世界のバイオマテリアル学会，3rd World Biomaterials Congress（略称

WBC88）in conjunction with 14th Anniversary Meeting of Society for Biomaterials, USA (SFB), 20th International Biomaterials Symposium, 9th Anniversary Meeting of Canadian Biomaterials Society (CBS), 8th European Conference on Biomaterials (ESB), the 10th Anniversary Meeting of the Japanese Society for Biomaterials (JSB)との共催であった[9]．

3rd WBC開催以降，現在まで日本バイオマテリアル学会会員から国際バイオマテリアル学会連盟（International Union of Societies for Biomaterials Science and Engineering, IUSBSE）フェローに選出されたメンバー，特に国際担当常任理事を中心に継続的に国際連携に尽力してきた．各WBC開催時の組織委員，プログラム委員（15th WBC, Toronto, Canadaでは東京医科歯科大学中林宣男先生が国際プログラム委員長），欧州バイオマテリアル学会（ESB）とのジョイントシンポジウム（ESB2017，Greek）や日韓でのJapanese and Korean Biomaterials Societies Young Scientist Exchange Program Awardの創設が実現している．またABF（Asia Biomaterials Federation ）による活動として日本バイオマテリアル学会が先導的役割を担いAsian Biomaterials Congress（ABMC）が筑波で第１回大会が開催され，シンガポール，香港，韓国，台湾，インドと続いてきている．バイオマテリアルが学際領域の科学であることから，日本バイオマテリアル学会による国際連携を通じた学術および社会実装の成果の発信が継続的になされている．

5．日本バイオマテリアル学会の和文機関誌-生体材料-および英文機関誌-Journal of Biomedical Materials Research（JBMR）-

日本バイオマテリアル学会の機関誌「生体材料」の原型は第１回日本バイオマテリアル学会大会（1979年９月29，30日）における予稿集であった（**図2左**）．予稿集は手書きで書かれ各講演に４頁ずつ充てられており，引用が出来るようにと「日本バイオマテリアル学会大会論文集」と名付けられた．原著論文スタイルは第20号２巻まで続き第20号３巻（バイオマテリアル-生体材料 20-3, 2002）からバイオマテリアル研究の解説，総説を中心にし，特集形式とするスタイルへ編集方針が変更され現在の機関誌（**図2右**）へ引き継がれている．原著論文は日本バイオマテリアル学会の英文公式機関誌となっているJournal of Biomedical Materials Research（JBMR）への投稿が推奨されている．

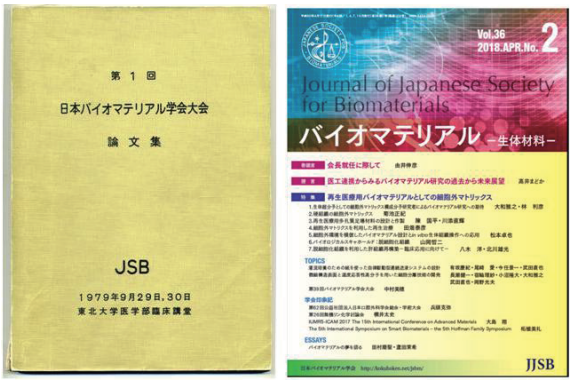


図2　JSBの機関誌の前身となる学会大会論文集（第１回大会，1979年９月）（左）および現在の機関誌「生体材料」（右）の表紙写真

現在の機関誌は通常は巻頭言，提言，学術および技術関連の特集，学会印象記等からなり，特集には毎号編集委員会の提案による先端あるいは独創的な研究を集めた興味深い小論文が掲載される．年度明け号には学会賞各賞の研究紹介があり時代ごとに顕著な成果と認められた研究が提示される．新学会長の就任年には巻頭言で抱負が述べられる．由井伸彦現学会長（第21期）は日本バイオマテリアル学会が「社会からも会員からも期待され信頼されるプレゼンス」を示す責務を持ち，そのため，1）科学技術政策に関連した国への働きかけの強化，2）時代の趨勢を見極める国際交流の振興とそれを通じた若手人材の育成，3）実学のための社会との連携，4）出口としての医療との連携，5）会員サービスの機能の強化が重要であると述べられ，現在の日本バイオマテリアル学会の進むべき方向性を提言した[10]．

JBMRはバイオマテリアルの基礎を中心に扱うA誌（Editor-in-Chief: Prof. James M. Anderson）および応用をスコープとしたB誌（Editor-in-Chief: Prof. Jeremy L. Gilbert）からなり現在まで 62巻発行されているバイオマテリアル研究の学術的発展を記録してきた雑誌である．日本バイオマテリアル学会，米国のSFB，Australasian Society for Biomaterials and Tissue Engineering（ASBTE）およびKorean Society for Biomaterials（KST）の学会の英文公式機関誌となっている．1990年代から再生医療，組織工学，組織再生材料の研究の発展によりこの領域の世界の研究者人口が増えたことで論文発表数が増加したため，JBMR誌に加え，複数のバイオマテリアル関連の雑誌が刊行されて来た．例えば，Biomaterials誌やActa Biomaterialia誌をはじめ高いインパクトファクターが賦与されている雑誌などである．これらの傾向は，この領域の注目度と活況，研究の数の増大を示すものである．**表2**は日本バイオマテリアル学会学会員によるバイオマテリアル研究論文の例を示す．JBMRを含むバイオマテリアル関連雑誌には学会員による高被引用論文も含まれる．今後もバイオマテリアルサイエンスの発展に寄与すべく日本バイオマテリアル学会会員による画期的論文の掲載が期待されている．

6．表彰制度と意義

日本バイオマテリアル学会は1987年に桜井靖久，筏義人，小久保正の各先生を第１回の科学賞受賞者として表彰したのを皮切りに，特に際立った研究業績に対する学会賞（The Award of Japanese Society for Biomaterials）を筆頭に科学および技術に関する独創的かつ優れた業績を挙げた者を表彰してきた．**表3**は歴代の学会賞受賞者リストである．

表2　日本バイオマテリアル学会会員によるバイオマテリアル研究論文の例（英文論文の例）

Materials/Field	Authors	Article titles	Journals/Source	Citation in Web of Science as of July 31, 2018
Ceramics	Kokubo T, Kushitani H, Sakka S, Kitsugi T, Yamamuro T	Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W	J Biomded Mater Res 24: 721-734, 1990	2,642
	Kikuchi M, Itoh S, Ichinose S, Shinomiya K, Tanaka J	Self-organization mechanism in a bone-like hydroxyapatite/collagen nanocomposite synthesized in vitro and its biological reaction in vivo	Biomaterials 22:1705-1711, 2001	591
	Suzuki O, Nakamura M, Miyasaka Y, Kagayama M, Sakurai M	Bone formation on synthetic precursors of hydroxyapatite	Tohoku J Exp Med 164:37-50, 1991	151
	Yamashita K, Oikawa N, Umegaki T,	Acceleration and deceleration of bone-like crystal growth on ceramic hydroxyapatite by electric poling	Chem Mater 8:2697–2700, 1996	219
	Ito A, Ojima K, Naito H, Ichinose N, Tateishi T	Preparation, solubility, and cytocompatibility of zinc-releasing calcium phosphate ceramics	J Biomed Mater Res 50:178-183, 2000	198
	Ishikawa K, Miyamoto Y, Kon M, Nagayama M, Asaoka K	Non-decay type fast-setting calcium phosphate cement: composite with sodium alginate	Biomaterials 16:527-32, 1995	152
	Kasuga T, Ota Y, Nogami M, Abe Y	Preparation and mechanical properties of polylactic acid composites containing hydroxyapatite fibers	Biomaterials 22:19-23, 2001	169
	Ohtsuki C, Kokubo T, Yamamuro T	Mechanism of apatite formation on CaOSiO2P2O5 glasses in a simulated body fluid	Journal of Non-Crystalline Solids 143:84-92, 1992	705
	Tamai N, Myoui A, Tomita T, Nakase T, Tanaka J, Ochi T, Yoshikawa H	Novel hydroxyapatite ceramics with an interconnective porous structure exhibit superior osteoconduction in vivo	J Biomed Mater Res 59:110-117, 2002	267
	Osaka A, Miura Y, Takeuchi K, Asada M, Takahashi K	Calcium apatite prepared from calcium hydroxide and orthophosphoric acid	J Mater Sci Mater Med 2:51-55, 1991	134
	Yamasaki Y, Yoshida Y, Okazaki M, Shimazu A, Uchida T, Kubo T, Akagawa Y, Hamada Y, Takahashi J, Matsuura N	Synthesis of functionally graded MgCO3 apatite accelerating osteoblast adhesion	J Biomed Mater Res 62:99-105, 2002	120
	Yoshikawa T, Ohgushi H, Tamai S	Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite	J Biomed Mater Res 32:481-492, 1996	220
	Kumar P, Oka M, Ikeuchi K, Shimizu K, Yamamuro T, Okumura H, Kotoura Y	Low wear rate of UHMWPE against zirconia ceramic (Y-PSZ) in comparison to alumina ceramic and SUS 316L alloy	J Biomed Mater Res 25:813-28, 1991	138
	Oonishi H, Hench LL, Wilson J, Sugihara F, Tsuji E, Kushitani S, Iwaki H	Comparative bone growth behavior in granules of bioceramic materials of various sizes	J Biomed Mater Res 44:31-43, 1999.	202
	Shikinami Y, Okuno M	Bioresorbable devices made of forged composites of hydroxyapatite (HA) particles and poly-L-lactide (PLLA): Part I. Basic characteristics	Biomaterials 20:859-77, 1999	424
Polymers/ DDS	Ishihara K, Nomura H, Mihara T, Kurita K, Iwasaki Y, Nakabayashi N	Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption?	J Biomed Mater Res 39:323-30, 1998	740
	Nakabayashi N, Kojima K, Masuhara E	The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates	J Biomed Mater Res 16:265-273, 1982	893
	Kang HW, Tabata Y, Ikada, Y	Fabrication of porous gelatin scaffolds for tissue engineering	Biomaterials 20:1339-1344, 1999	371
	Suzuki M, Kishida A, Iwata H, Ikada Y	Graft copolymerization of acrylamide onto a polyethylene surface pretreated with glow discharge	Macromolecules 19: 1804-1808, 1986	483
	Kidoaki S, Kwon K, Matsuda T	Mesoscopic spatial designs of nano- and microfiber meshes for tissue-engineering matrix and scaffold based on newly devised multilayering and mixing electrospinning techniques	Biomaterials. 26:37-46, 2005	376
	Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y	Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice	J Pharm Sci 83:601-606, 1994	485
	Bae Y, Fukushima S, Harada A, Kataoka K	Design of environment-sensitive supramolecular assemblies for intracellular drug delivery: Polymeric micelles that are responsive to intracellular pH change	Angew Chem Int Ed Engl 42: 4640-4643 , 2003	942
	Cabral H, Matsumoto Y, Mizuno K, Chen Q, Murakami M, Kimura M, Terada Y, Kano MR, Miyazono K, Uesaka M, Nishiyama N, Kataoka K	Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size	Nat Nanotechnol 6: 815-823, 2011	913
	Otsuka H, Akiyama Y, Nagasaki Y, Kataoka K	Quantitative and reversible lectin-induced association of gold nanoparticles modified with alpha-lactosyl-omega-mercapto-poly(ethylene glycol)	J Am Chem Soc 123: 8226-8330, 2003	400
	Young S, Wong M, Tabata Y, Mikos AG	Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules	J Control Release 109: 256-274, 2005	579
	Ooya T, Choi HS, Yamashita A, Yui N, Sugaya Y, Kano A, Maruyama A, Akita H, Ito R, Kogure K, Harashima H	Biocleavable polyrotaxane - Plasmid DNA polyplex for enhanced gene delivery	J Am Chem Soc 128: 3852-3853, 2006	199
	Yoshida R, Uchida K, Kaneko Y, Sakai K, Kikuchi A, Sakurai Y, Okano T	Comb-type grafted hydrogels with rapid deswelling response to temperature changes	Nature 374: 240-242, 1995	986

Materials/Field	Authors	Article titles	Journals/Source	Citation in Web of Science as of July 31, 2018
Polymers/ DDS	Okano T, Yamada N, Sakai H, Sakurai Y	A novel recovery system for cultured cells using plasma-treated polystyrene dishes grafted with poly(N-isopropylacrylamide)	J Biomed Mater Res 27: 1243-1251, 1993	675
	Arimura H, Ohya Y,Ouchi T	Formation of core-shell type biodegradable polymeric micelles from amphiphilic poly(aspartic acid)-block-polylactide diblock copolymer	Biomacromolecules 6: 720-725, 2005	116
	Akiyama Y, Kikuchi A, Yamato M, Okano T	Ultrathin poly(N-isopropylacrylamide) grafted layer on polystyrene surfaces for cell adhesion/detachment control	Langmuir 20: 5506-5511, 2004	353
	Fujiwara T, Mukose T, Yamaoka T, Yamane H, Sakurai S, Kimura Y	Novel thermo-responsive formation of a hydrogel by stereo-complexation between PLLA-PEG-PLLA and PDLA-PEG-PDLA block copolymers	Macromol Biosci 1: 204-208, 2001	128
	Ishihara K, Oshida H, Endo Y, Ueda T, Watanabe A, Nakabayashi N	Hemocompatibility of human whole blood on polymers with a phospholipid polar group and its mechanism	J Biomed Mater Res 26, 1543-1552, 1992	371
	Ishihara K, Ziats NP, Tierney BP, Nakabayashi N, Anderson JM	Protein adsorption from human plasma is reduced on phospholipid polymers	J Biomed Mater Res 25, 1397-1407, 1991	358
	Ishihara K, Aragaki R, Ueda T, Watenabe A, Nakabayashi N	Reduced thrombogenicity of polymers having phospholipid polar groups	J Biomed Mater Res 25, 1069-1077, 1990	332
	Ihara T, Nakayama M, Murata M, Nakano K, Maeda M	Gene sensor using ferrocenyl oligonucleotide	Chem Commun 17: 1609-1610, 1997	174
	Tanaka M, Motomura T, Kawada M, Anzai T, Kasori Y, Shiroya T, Shimura K, Onishi M, Mochizuki A	Blood compatible aspects of poly(2-methoxyethylacrylate) (PMEA)-relationship between protein adsorption and platelet adhesion on PMEA surface	Biomaterials 21: 1471-1481, 2000.	279
	Kobayashi A, Akaike T, Kobayashi K, Sumitomo H	Enhanced adhesion and survival efficiency of liver cells in culture dishes coated with a lactose-carrying styrene homopolymer	Macromol Rapid Commun 7: 645-650, 1986	151
	Niidome T, Yamagata M, Okamoto Y, Akiyama Y, Takahashi H,; Kawano T, Katayama Y, Niidome Y	PEG-modified gold nanorods with a stealth character for in vivo applications	J Control Release 114: 343-347, 2006	728
	Kawano T, Niidome Y, Mori T, Katayama Y, Niidome T	PNIPAM gel-coated gold nanorods, for targeted delivery responding to a near-infrared laser	Bioconjug Chem 20: 209-212, 2009	158
	Taguchi T, Kishida A, Akashi M	Hydroxyapatite formation on/in poly(vinyl alcohol) hydrogel matrices using a novel alternate soaking process	Chemistry Letters 8: 711-712, 1998	205
	Chen CW, Serizawa T, Akashi M	Preparation of platinum colloids on polystyrene nanospheres and their catalytic properties in hydrogenation	Chem Mater 11: 1381-1389, 1999	201
	Serizawa T, Wakita K, Akashi M	Rapid deswelling of porous poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels prepared by incorporation of silica particles	Macromolecules 35: 10-12, 2002	170
	Serizawa T, Yamaguchi M, Akashi M	Alternating bioactivity of polymeric layer-by-layer assemblies: Anticoagulation vs procoagulation of human blood	Macromolecules 3: 724-731, 2002	158
	Akiyoshi K, Deguchi S, Moriguchi N, Yamaguchi S, Sunamoto J	Self-aggregates of hydrophobized polysaccharides in water. Formation and characteristics of nanoparticles	Macromolecules 26: 3062-3068, 1993	431
	Akiyoshi K, Kobayashi S, Shichibe S, Mix D, Baudys M, Kim SW, Sunamoto J	Self-assembled hydrogel nanoparticle of cholesterol-bearing pullulan as a carrier of protein drugs: Complexation and stabilization of insulin	J Control Release 54: 313-320, 1998	289
	Nochi T, Yuki Y, Takahashi H, Sawada S, Mejima M, Kohda T, Harada N, Kong IG, Sato A, Kataoka N, Tokuhara D, Kurokawa S, Takahashi Y, Tsukada H, Kozaki S, Akiyoshi K, Kiyono H	Nanogel antigenic protein-delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines	Nat Mater 9:572-578, 2010	228
	Iwata R, Suk-In P, Hoven VP, Takahara A, Akiyoshi K, Iwasaki Y	Control of nanobiointerfaces generated from well-defined biomimetic polymer brushes for protein and cell manipulations	Biomacromolecules 5: 2308-2314, 2004	209
	Takahara A, Tashita J, Kajiyama T, Takayanagi M	Microphase separated structure, surface composition and blood compatibility of segmented poly(urethaneureas) with various soft segment components	Polymer 26: 987-996, 1985	116
Metals	Hanawa T and Ota M	Calcium phosphate naturally formed on titanium in electrolyte solution	Biomaterials. 12:767-774, 1991	281
	Hanawa T, Kamiura Y, Yamamoto S, Kohgo T, Amemiya A, Ukai H, Murakami K, Asaoka, K	Early bone formation around calcium-ion-implanted titanium inserted into rat tibia	J Biomed Mater Res 36:131-136, 1997	178
	Kondo R, Nomura N, Suyalatu, Tsutsumi Y, Doi H, Hanawa T	Microstructure and mechanical properties of as-cast Zr-Nb alloys	Acta Biomater 7:4278-4284, 2011	63
	Takaichi A, Suyalatu, Nakamoto T, Joko N, Nomura N, Tsutsumi Y, Migita S, Doi H, Kurosu S, Chiba A, Wakabayashi N, Igarashi Y, Hanawa T	Microstructures and mechanical properties of Co-29Cr-6Mo alloy fabricated by selective laser melting process for dental applications	J Mech Behav Biomed Mater 21:67-76, 2013	100
	Nakano T, Kaibara K, Tabata Y, Nagata N, Enomoto S, Marukawa E, Umakoshi Y	Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by microbeam X-ray diffractometer system	Bone 31:479-487, 2002	171

Materials/Field	Authors	Article titles	Journals/Source	Citation in Web of Science as of July 31, 2018
Metals	Tsuchiya H, Macak J.M, Müller L, Kunze J, Müller F, Greil P, Virtanen S, Schmuki P	Hydroxyapatite growth on anodic TiO2 nanotubes	J Biomed Mater Res A 77:534-541, 2006	225
	Ehara A, Ogata K, Imazato S, Ebisu S, Nakano T, Umakoshi Y	Effects of α-TCP and TetCP on MC3T3-E1 proliferation, differentiation and mineralization	Biomaterials 24:831-836, 2003.	110
	Yamamoto A, Honma R, Sumita M	Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells	J Biomed Mater Res 39:331-340, 1998	271
	Yamamoto A, Hiromoto S	Effect of inorganic salts, amino acids and proteins on the degradation of pure magnesium in vitro	Mater Sci Eng C 29:1559-1568, 2009	166
	Kim JI, Kim, HY, Inamura T, Hosoda H, Miyazaki S	Shape memory characteristics of Ti-22Nb-(2-8)Zr(at.%) biomedical alloys	Mater Sci Eng A 403:334-339, 2005	218
	Okazaki Y, Rao S, Ito Y, Tateishi T	Corrosion resistance, mechanical properties, corrosion fatigue strength and cytocompatibility of new Ti alloys without Al and V	Biomaterials 19: 1197-1215, 1998	235
	Kuroda D, Niinomi M, Morinaga M, Kato Y, Yashiro T	Design and mechanical properties of new beta type titanium alloys for implant materials	Mater Sci Eng A 243: 244-249, 1998	663
	Hiromoto S, Tsai AP, Sumita M, Hanawa T	Effect of chloride ion on the anodic polarization behavior of the Zr65Al7.5Ni10Cu17.5 amorphous alloy in phosphate buffered solution	Corr Sic 42: 1651-1660, 2000	76
	Chiba A, Kumagai K, Nomura N, Miyakawa S	Pin-on-disk wear behavior in a like-on-like configuration in a biological environment of high carbon cast and low carbon forged Co-29Cr-6Mo alloys	Acta Mater 55: 1309-1318, 2007	110
	Ohtsu N, Masahashi N, Mizukoshi Y, Wagatsuma K	Hydrocarbon decomposition on a hydrophilic TiO2 surface by UV irradiation: spectral and quantitative analysis using in-situ XPS technique	Langumuir 25: 11586-11591, 2009	51
	Kikuchi M, Takada Y, Kiyosue S, Yoda M, Woldu M, Cai Z, Okuno O, Okabe T	Mechanical properties and microstructures of cast Ti-Cu alloys	Dent Mater 19: 174-181, 2003	84
Clinical evaluation	Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, Watanabe K, Yamamoto K, Adachi E, Nagai S, Kikuchi A, Maeda N, Watanabe H, Okano T, Tano Y	Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium	N Engl J Med 351:1187-1196. 2004	848
	Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, Ishino K, Ishida H, Shimizu T, Kangawa K, Sano S, Okano T, Kitamura S, Mori H	Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction	Nat Med 12: 459-465, 2006	767
	Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Takigawa Y, Matsushita T, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H	Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis	Nat Mater 3, 829-836, 2004	351
	Hashimoto M, Ohno H, Kaga M, Endo K, Sano H, Oguchi H	In vivo degradation of resin-dentin bonds in humans over 1 to 3 years	J Dent Res 79: 1385-1391, 2000.	416
	Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Suzuki J, Kokubo T, Nakamura T	Mechanical properties and osteoconductivity of porous bioactive titanium	Biomaterials 26: 6014-6023, 2005.	209
	Wakitani S, Nawata M, Tensho K, Okabe T, Machida H, Ohgushi H	Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees	J Tissue Eng Regen Med 1: 74-79, 2007.	201
	Kobayashi M, Chang YS, Oka M	A two year in vivo study of polyvinyl alcohol-hydrogel (PVA-H) artificial meniscus	Biomaterials 26:3243-3248, 2005	201
	Imazato S, Torii M, Tsuchitani Y, McCabe JF, Russell RR	Incorporation of bacterial inhibitor into resin composite	J Dent Res 73: 1437-1443, 1994.	194
Review	Kokubo T and Takadama H	How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?	Biomaterials 27: 2907-2915, 2006	3,723
	Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y	Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance	Adv Drug Deliv Rev 47:113-131, 2001	2,383
	Niinomi M	Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications	J Mech Behav Biomed Mater. 1:30-42, 2008	483
	Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K	PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications	Adv Drug Deliv Rev 55: 403-419, 2003	925
	Kikuchi A, Okano T	Pulsatile drug release control using hydrogels	Adv Drug Deliv Rev 54: 53-77, 2002	394
	Kawaguchi H	Functional polymer microspheres	Prog Polym Sci 25: 1171-1210, 2000	723
	Tsuruta T	Contemporary topics in polymeric materials for biomedical applications	Biopolymers Liquid Crystalline Polymers Phase Emulsion, Advances in Polymer Science	90
	Niidome T, Huang L	Gene therapy progress and prospects: Nonviral vectors	Gene Ther 9: 1647-1652, 2002	665
	Pissuwan D, Niidome T, Cortie MB	The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems	J Control Release 14: 65-71, 2011	331

2018年3月現在，科学部門は41名，技術部門は39名授賞している．第4期～5期会長の中島章夫先生（京都大学）が表彰制度設立について解説されており[11]，表彰制度の制定は近年のめざましい研究・開発の躍進に応え，斯界の更なる振興が趣旨とされた．現在では若手を表彰する科学奨励賞（The Award for Young Investigator of Japanese Society for Biomaterials），優れた研究ポスターを表彰する研究優秀ポスター賞（Japanese Society for Biomaterials, The Outstanding Poster Award（2017年新設））および日韓バイオマテリアル学会若手研究者交流AWARD（Japanese and Korean Biomaterials Societies Young Scientist Exchange Program Award），また，多年にわたる科学の発展への寄与者へ科学功績賞（The Award for Distinguished Contribution in Advancement of Biomaterials Science, Japanese Society for Biomaterials）が授与されている．由井伸彦現会長が選賞委員長時代に受賞に関する深い考察を述べられており[12]，受賞者は何ら付帯責任も発生しないが無形の社会的責任が伴うことになり，受賞を機にバイオマテリアル科学を先導する気概を持つことの大切さを説いている．また，現在の規定ではバイオマテリアル学会での精力的な活動を主として，バイオマテリアル科学技術の発展への国際的視野のもとでの未来永劫にわたる貢献を強く期待する（日本バイオマテリアル学会賞・科学奨励賞に関する選考方針より抜粋），とされており賞の重みと価値を高めている．バイオマテリアルは実用化して初めてその真価が問われることになるが，一方，基礎研究による科学的成果がなければ実用化のプロダクトも生まれることはないのであり，科学と実用化の両輪を表彰することで我が国のバイオマテリアル研究を基礎と実用面から強力に後押しする役割を果たしてきた．日本バイオマテリアル学会賞受賞者から米国のSFBが表彰する国際賞Clemson Award受賞者が以下に示すように7名輩出しており，日本バイオマテリアル学会が世界レベルの研究を表彰してきたことを示している．すなわち，川原春幸先生（Applied Research，1981年）；中島章夫先生（1988年, Contributions to the Literature）；山室隆夫先生（1993年, Contributions to the Literature）；岡野光夫先生（Basic Research，1997年）；松田武久先生（Applied Research，2003年）；片岡一則先生（Basic Research，2005年）；石原一彦先生（Applied Research，2009年）の7名である．受賞者の論文による科学の世界への影響力を論文引用のみで測るべきではないが，**表2**で上述したように，日本バイオマテリアル学会会員がバイオマテリアルの科学と研究を確実に底上げし，この分野を牽引してきたことが定量的に証明されている．

表3　日本バイオマテリアル学会賞歴代受賞者

年度	受賞者	
	科学	技術
1987年	櫻井靖久，筏義人，小久保正	
1988年	中林宣男	稲垣健二，梅香家鎮
1989年	赤池敏宏	大城孟，杉立彰夫，高木邦彦
1990年	松田武久	武山高之，國友哲之輔，小林拓一
1991年	なし	塩谷信幸，黒柳能光，依田隆一郎
1992年	岩田博夫，岡野光夫	谷嘉明，楠本紘士，湯浅茂樹
1993年	片岡一則	
1994年	中村孝志，吉里勝利	
1995年	中前勝彦，井手隆俊	
1996年	岡正典	筒井宣政，小柳仁，吉岡行雄
1997年	大串始	高澤弘明，井出昇，岡高茂
1998年	なし	田辺進，竹村直人，村山啓
1999年	林壽郎	
2000年	川口春馬	藤沢章
2001年	石原一彦	日高恒夫，平山泰彦，小木曾誠
2002年	田畑泰彦	竹内啓泰，平野昌弘
2003年	山下仁大	
2004年	明石満	大西啓靖
2005年	由井伸彦，丸山厚	袴塚康治，入江洋之
2006年	岸田晶夫，澤芳樹	
2007年	岡崎正之，玄丞烋	敷波保夫
2008年	鄭雄一，吉川秀樹	松下富春，鈴木順，小林尚博
2009年	伊藤嘉浩，塙隆夫	
2010年	大槻主税，山岡哲二，大和雅之	
2011年	新家光雄，前田瑞夫	
2012年	石川邦夫	京本政之，難波良太，山脇昇
2013年	なし	
2014年	長崎幸夫	
2015年	鈴木治	
2016年	中野貴由	
2017年	大矢裕一	
2018年	菊池明彦	

7．産学官連携を通じた社会貢献

バイオマテリアルは医療機器となり生体へ応用（実装）されてはじめて医療への貢献が実現する．実用化は企業による努力の結晶であり，日本バイオマテリアル学会は基礎研究と実用化の両面の研究を議論する場を提供してきた．そのため大手医療機器メーカーを含む企業による37社が賛助会員として参加している．学会の役員として，国立研究機関から国立医薬品食品衛生研究所，および厚労省の薬事審査担当機関である（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）が参画し，意見交換および公的，一般的な立場から国の審査基準および方法の助言と教育を受ける機会も提供している．また日本バイオマテリアル学会は，政府へ科学技術政策に関する提言を行う役割を持つ内閣総理大臣の所轄の下，政府から独立して職務を行う「特別の機関」である日本学術会議（Science Council of Japan）の連携会員であり，片岡一則先生（現東京大学名誉教授）が会員に選出され参画している．日本学術会議から日本バイマテリアル学会（前会長の塙隆夫先生（第20期会長））へ依頼があり，ともに常任理事であった由井伸彦先生（現会長）および岸田晶夫先生が中心となって日本バイマテリアル学会将来構想ワーキンググループを組織し「医療を支えるバイオマテリアル研究に関する提言」を作成，平成29年9月に塙隆夫会長（当時）から日本学術会議・材料工学委員会・バイオマテリアル分化会へ提出された．その中でバイオマテリアルに関する科学技術・人材育成・産業振興に関連した課題とその戦略について，教育研究の産学連携構築，研究開発の制度・枠組みの検討，教育研究機関の組織再構築，研究費配分と評価組織体制の確立を提

言した．このように，日本バイオマテリアル学会が産学官連携の促進において主導的役割を果たす努力を継続している．

8．10年後に向けて

日本バイオマテリアル学会の諸先輩の努力により設立時の目標であった新しい学術の領域の体系化および臨床医療への応用，すなわち学際領域科学の確立が達成されてきた．日本バイオマテリアル学会の会員が直接あるいは間接に貢献し，実用化，ヒトでの臨床応用あるいは臨床の前段階である大動物での検証に至っているバイオマテリアルとしてアルカリ処理チタン，細胞シート，リン脂質ポリマー（MPCポリマー），ナノマテリアル／DDS，ゼラチンハイドロゲル，再生型小口径人工血管，ハイドロキアパタイト，β-リン酸三カルシウム，炭酸アパタイト，リン酸八カルシウム等々がある．一方，金属，セラミックス，合成および生体由来高分子を基盤材料としたバイオマテリアル研究の進展だけでなく，周辺科学の革新的な進歩が続いており，周辺科学との融合を見据えた新たな学際領域科学の深化に努めなければならない．2028年の50周年の大会では，細胞やオルガノイド，そして器官や臓器に作用するバイオマテリアルの科学の確立やAIと融合した知能を持ったバイオマテリアルの創製など，学際領域ならではの新しい治療用材料とデバイスの開発が実現しその進歩を振り返ることができるだろうか．日本バイオマテリアル学会会員の奮闘を期待したいところである．

9．謝辞

本稿を執筆するに際して，JBMR誌40周年記念特集号のエディターである東京医科歯科大学塙隆夫先生，同大学由井伸彦先生，東京大学石原一彦先生，国立循環器病研究センター研究所山岡哲二先生に本稿の纏めの方向性についての助言および全編にわたるご校閲をいただきました．また，九州大学石川邦夫先生，名古屋大学大槻主税先生，産業技術総合研究所伊藤敦夫先生，東京理科大学菊池明彦先生，大阪大学中野貴由先生，同大学今里聡先生に学会会員の論文例のリスト取り纏めをいただき，さらには東北大学名誉教授奥野攻先生に学会設立時についてご教示いただきました．深謝申し上げます．

文献

1）川原春幸. 学会設立まで. 生体材料 1983;1(1):2-4.
2）日本バイオマテリアル学会生体材料編集委員会. バイオマテリアル学会記録第1回. 生体材料 1983;1(1):85-87.
3）まてりあ編集委員会．本会記事．まてりあ（日本金属学会報）2018;37(3):134.
4）笹田直，丹沢宏，中林宣男. 第10回大会記念特集号 第1，第2，第3セッションの総括. 生体材料 1989;7(1):14-41.
5）日本バイオマテリアル学会生体材料編集委員会. 学会大会プログラム. 生体材料 1998;16(6):1-28.
6）シンポジウム2008大会組織委員会. シンポジウム2008プログラム. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2008予稿集 2008:15-39.
7）桜井靖久．巻頭言 バイオマテリアル学会の未来．生体材料 1987;5(1):1-2.
8）桜井靖久. WBC88記念特集号 1-2 世界バイオマテリアル学会の組織. 生体材料 1988;6(3):101-105.
9）鶴田禎二. WBC88記念特集号 1-3 各委員会の準備と運営. 生体材料 1988;6(3):106-108.
10）由井伸彦. 巻頭言 会長就任に際して. バイオマテリアル-生体材料 2018;36(2):103-104.
11）中島章夫．論説 学会賞の制定の経緯について．生体材料 1987;5(2):57-58.
12）由井伸彦. 巻頭言 選賞に際して思う. バイオマテリアル-生体材料 2013;31(1):3-4.

特集：日本バイオマテリアル学会40年の歩み

会長の任期をふりかえって 第8・9期：1992.4～1996.3 バイオマテリアルの想い出

学会会長前後におけるバイオマテリアル研究の大きな変遷をわが研究室を中心に回想した．まず，バイオマテリアルの勃興期には抗血栓性などの生体適合性が研究の中心であったが，その後，生体非吸収性材料のみでなく，生体吸収性材料もバイオマテリアルの一員となった．その結果，DDS領域にバイオマテリアル研究者が参加するようになり，続いて，バイオマテリアルと細胞との組み合わせがバイオ人工臓器のみならず，Tissue Engineeringを生み出した．この際のバイオマテリアルは足場として機能し，細胞には幹細胞が用いられた．このTissue Engineeringが今日の再生医療の礎となった．

キーワード：バイオマテリアル，抗血栓性，生体吸収性材料，DDS，Tissue Engineering，足場材料，再生医療

筏　　義人 Yoshito Ikada

京都大学名誉教授

Emeritus Professor, Kyoto University

1．バイオマテリアル研究のきっかけ

私のバイオマテリアルへの関わりは，1958年の修士論文研究から始まる．その頃，我が国でも原子力の平和利用が叫ばれ始め，工学部繊維化学科（その後高分子化学科に改称）の院生になりたての私は，櫻田一郎教授の指導に従って学位論文の研究テーマを「高分子への放射線照射効果」と定めた．博士課程とそれに続くベルリン留学においても，同じく高分子への放射線照射効果に関する研究を続けた．しかし，同じ研究テーマが十年あまり続くとマンネリ化し，他のテーマに目が移りだす．そしてその頃，私を引き付けたのは，当時の高分子放射線研究の第一人者であったフランスのA.Chapiroや米国のA.S.Hoffmanらの人工臓器素材への放射線効果に関する論文であった．人工臓器という用語は知っていたものの，それにいかなる問題があるのかは全く無知であった．そこで，いくつかの外国論文を読み，血液に接触する人工臓器に血栓が生じ，その解決法が求められているのを知った．その頃の人工臓器材料には，テフロン，シリコーン，ポリエチレンなどの化学的不活性高分子が用いられており，それらの血液接触表面へ抗血栓性を付与することを研究者らは試みていた．このような化学不活性高分子表面への改質は従来の化学法では太刀打ちできず，ChapiroやHoffmanは放射線照射がその表面改質にきわめて有効なことを示していた．

2．抗血栓性

1975年頃から，自分の研究テーマを放射線高分子から人工臓器用高分子材料へと大きく変更した．当時，私の属していた研究室ではポリビニルアルコール（ＰＶＡ）という親水性高分子に関する研究が学会を広くリードしていたため，迷わず，まずＰＶＡを医用材料候補に選んだ．ＰＶＡは結晶性高分子であり，加工法によっては強靭な水不溶性ともなる興味ある材料である．そこで，ＰＶＡから内径1㎜程度のチューブを作製し，人工血管としての応用を試みた．幸い，京大脳神経外科の血管研究グループが微小人工血管に興味を持っていたため，このチューブのラットへの吻合は外科側が担当した．ＰＶＡ表面への血小板付着はポリエチレンなどの他の高分子表面と比較して少量であったため，このハイドロゲルの抗血栓性の解明に焦点を絞った．ポリエチレンやテフロンなどの疎水性材料表面も放射線照射によるグラフト重合によってハイドロゲル化できるが，高エネルギー放射線のような特殊手段でなくても，低温プラズマという安価な方法で表面グラフトが可能なので，以後の材料表面のグラフト化にはもっぱら低温プラズマを利用した．世界の多くの研究者もハイドロゲルに関する研究を行ったが，結局，その抗血栓性に関して誰も明確な結論を得ることはできなかった．

3．バイオマテリアル研究の本格的始動

研究当初に得た成果は，高分子学会内の「医用高分子研究会」で発表していたが，日本バイオマテリアル学会が1978年に設立されるに及んで，そこを主要な研究発表の場とした．医用高分子研究会と異なり，日本バイオマテリアル学会では，高分子研究者のみでなく，セラミックと金属研究者も参加していたので，視野が広がった．さらに大きな利点は，外科系研究者とも頻繁な意見交換が可能となって自分の研究目的が一気に具体化したことである．医用材料研究は典型的な境界領域，つまり複合雑学である．私が理学部ではなく工学部を目指したのは，自然の解明のような基礎研究ではなく，世の中に直ちに役立つ応用研究を好んだためである．この信条と医学部への行きそびれとが絡んで，バイオマテリアルは自分に最もふさわしい研究分野と認識し，もはや迷うことはなかった．そうなると，ただ一種の高分子材料とか一つの外科域に限らず，より広い領域に出ていくのに何の抵抗も感じなかった．そのため，材料もハイドロゲルから疎水性高分子へと広がり，従来の生体非吸収性のみでなく，ポリ乳酸やコラーゲンのような生体吸収性材料にまで研究対象を拡大した．共同研究にも，脳神経外科のみでなく，形成外科，整形外科，心臓外科，呼吸器外科，消化器外科，眼科，口腔外科などが含まれるようになった．さらに，吸収性材料と薬剤との複合化によるドラッグデリバリーシステム（DDS）も，当研究室の重要な研究テーマとなった結果，内科系との共同研究も始まった．これでは少し手を広げすぎ，とのきらいもあるが，研究室各員に異なる研究課題を与えるにはそれもやむを得なかった．当時，日本はJapan as number oneと世界からもてはやされ，外国留学生も多かった．

なお，これらの研究の最中に，「ポリ乳酸のステレオコンプレックス」，「空気中プラズマ処理による表面グラフト」，「ポリエチレングリコールの体内寿命」などの世界初の知見も得られた．

4．世界バイオマアテリアル会議の開催

この頃の最も忘れられない出来事は，1988年に京都で開催された第3回世界バイオマアテリアル会議（3rd WBC）である．忘れられないのは，その会議の実行委員長を拝命したからではなく，名前だけは論文から知っていた多くの世界的研究者と直接会えるためである．すでに，学内誌のみでなく，JBMRやBiomaterialsなどの国際学術雑誌にも投稿していたので，海向こうの研究者もこちらの名前を知っていたであろう．さらに，我々の研究成果の一部が，例えば，吸収性縫合糸，人工皮膚，骨接合材，歯周病再建膜，人工腎臓中空糸などに企業化されたり，されようとしていたため，自信も付き始めていた．いうまでもなく，成果の企業化は，バイオマテリアル研究の最終目標であり，研究者にとって極めて重要である．当時は，現在と異なり，新規医療製品に対する厚生省の臨床応用基準も動物実験の許容度もきわめておおらかで，今日のバイオマテリアル研究者には到底想像もできないほどに恵まれた研究環境であった．そのような時期に開催された国際会議であったため，会議中は興奮の連続であり，今から考えると，最良の研究時代であったようである．

その4年後に日本バイオマテリアル学会の第8-9期会長を拝命したが，わが学会もWBCを経て十分に成長しており，会長の4年間，すでに敷かれていたレールの上に乗って大過なく任期を全うすることができた．

5．Tissue Engineering の誕生

研究もその従事期間が長くなると，その研究領域の全容を俯瞰できるようになる．バイオマテリアル研究が進めば進むほど臨床応用可能な新規材料も次々と開発されていく，と私は信じていた．しかし，現実はそうでなく，新規な人工臓器は生まれず，生体反応の複雑さばかりが目に付いてきた．例えば，長期使用に耐える抗血栓性材料の開発は，ヘパリンのような生体分子の助けなしでは無理ではないか，と考え始めていた．その時に目に飛び込んできたのが，R.Langer らによる“Selective cell transplantation using bioabsorbable artificial polymers as matrices”(J.P.Vacanti,R.Langer et al,J.Pediatr.Surg,23,3(1988))と題する論文である．そこには，細胞と生体吸収性材料とを組み合せると生体器官を再構築できる，と記載されていた．この論文を読んだときの興奮を今でもはっきりと思い出す．わが研究室においてはバイオ人工肝臓やバイオ人工膵臓の研究によってすでに細胞の取り扱いには慣れており，その上，吸収性材料は自家薬籠中の物であった．そこで，直ちに院生T.F.君の博士論文テーマを肝臓構築に切り替えた．しかし，得られた結果は期待外れであり，全くラットの体内に肝臓組織のかけらも生成しなかった．ちょうどその頃に会う機会のあったLanger教授にこの結果を話すと，彼の研究室においても期待通りの結果をなかなか得られないとのことであった．そこで，対象を複雑な肝臓からもっと単純な間葉系組織に換えたところ，論文にまとめられる成果を得られるようになった．

その頃にはすでに，細胞と材料とを組み合わせたこの種の研究方法に対してTissue Engineeringという用語が流布していた．この英語を直訳すれば，“組織工学”となるが，日本語の“組織”は働きの似た細胞の集団より社会の“組織”などの意味に用いられる場合が圧倒的に多いため，まずはTissue Engineeringと英語のまま用いることにした．その後の研究はこれまでのバイオマテリアルの延長ではなく，Tissue Engineeringを中心に行うと決めかけていた矢先，学会で米国出張中のホテルに，突然，文部省から電話がかかってきた．その内容は，文部省で研究助成事業を新しく始めるにあたり，一つの研究領域のリーダーを引き受ける意思が

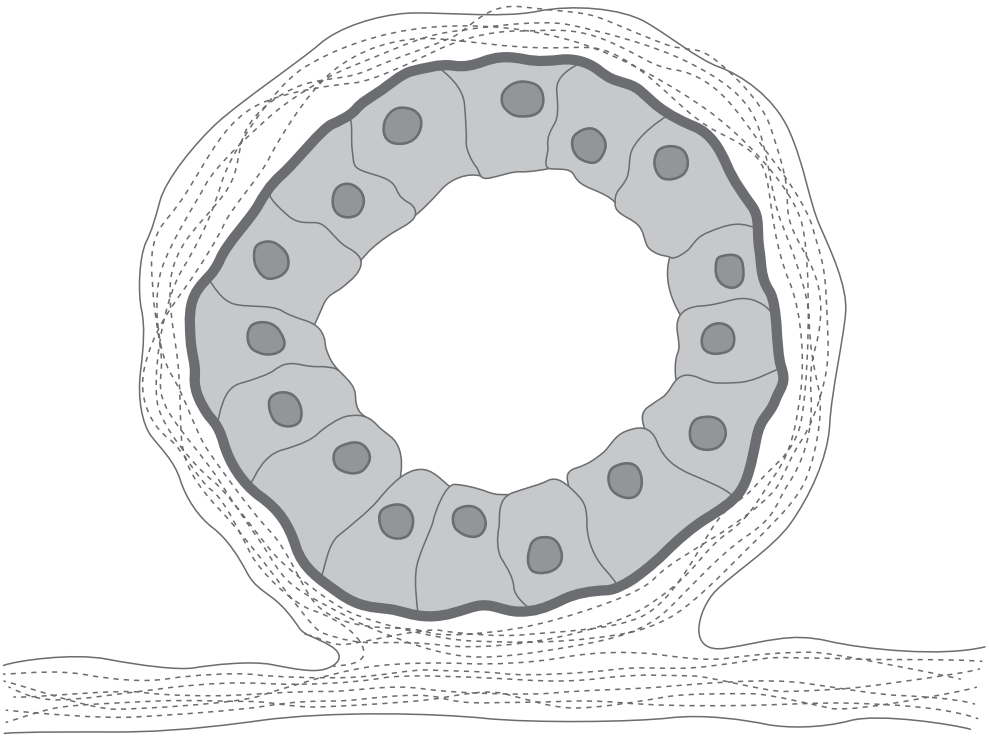


図 1　発生期における細胞とその周囲の間質

あるか，あるならばその研究領域の名称を知らせよ，というものであった．米国出張中はその研究領域のことばかりを考えた結果，それをTissue Engineeringに関する研究と定め，帰国後，それを文部省に報告した．ところが，題目に英語をそのまま入れるのは望ましくない，との文部省の意向のため，それに代わる“組織工学”以外の日本語を模索し，結局，「再生医工学」とした．当時，“再生”という用語は医療分野ではまだ用いられておらず，世の中では“再生紙”などにのみ使われていたため，少し違和感もあったが，文部省はそのまま認めてくれた．現在，“再生医療”という用語は日本で広く使われているが，再生医療の語源はこの「再生医工学」にあると信じている．「再生医工学」は1996年から5年計画で始まった日本学術振興会の未来開拓学術研究推進事業における「複合領域」に分類され，トップダウン方式で5個のサブグループ(後に2個が追加)に研究費が配分された．この事業により，我が国においても本格的にTissue Engineering研究が豊かな予算に裏打ちされて進められることとなった．日本学術振興会に提出した「再生医工学」の概要は次の通りである．

従来までの人工臓器は，非生体吸収性の人工材料のみから作られていたため，十分な生体機能をもたず，生体適合性にも欠けていた．これらの問題を解消して，生体組織や臓器を再生するのが再生医工学である．本研究において再生の対象とするのは，皮膚，骨，軟骨，靭帯，末梢神経，小口径血管，角膜，血液，食道，気管，内分泌腺，膵臓，肝臓などである．この研究は，臓器移植提供者が限られている我が国において，早急な開拓が望まれる分野である．(平成8年度開始)

6．再生医療の足場としてのバイオマテリアル

上述のように，Tissue Engineeringと再生医療は同義語である．そこで，もうTissue Engineeringという英語は用いず，以下には再生医療という日本語を使用する．細胞と吸収性材料とを組み合わせて生体組織を再生する際のバイオマテリアルは，組織再生の一時的足場(scaffold)として機能する．管状組織の再生を例にとれば，**図1**に示すように，細胞が管状に配列するための外回りの間質，つまり細胞外マトリックスとして働くのが足場材料である．組織再生後には足場は不要なので，その材料は生体に吸収されなければならない．なお，**図1**は発生学の教科書から借用したが，受精卵から一つの個体へと生長する際には，それに必要な細胞外マトリックスも細胞と同じく自然に生成していく．ところが，成長後に欠損した3次元構造体の生体組織あるいは臓器を再生修復する場合には，それに必要な幹細胞は人為的に供給できても，細胞外マトリックスは自動的には生成してくれない．そのため，できる限り多量の幹細胞を保持できる足場材料を人為的に供給しなければならない．これが再生医療に医用工学が不可欠な理由である．私たちの研究室において使用した足場材料はコラーゲン，ゼラチン，ポリ乳酸，ポリグリコール酸，乳酸―カプロラクトン共重合体などであり，

用いた細胞は患者自身の骨髄から採取した間葉系幹細胞である．我々の再生医療研究において実際の臨床応用にまで進んだ例は，大静脈，肺動脈，皮膚，顎骨，歯周組織，眼窩底，硬膜などと数少ないが，動物実験では，さらに腸管，胆管，気管，末梢神経，外耳などの組織再生にも成功している．

このような間葉系幹細胞を用いた組織再生研究は，現在，ほとんど進められておらず，外科系でさえ，ES細胞やiPS細胞に関する基礎研究に移ってしまっている．そろそろ，患者のための再生医療研究に立ち返るべきではなかろうか．組織・臓器の幹細胞を用い，吸収性バイオマテリアルの助けにより組織・臓器を再生・修復するのが，私の見果てぬ夢である．

特集：日本バイオマテリアル学会40年の歩み

会長の任期をふりかえって 第12・13期：2000.4～2004.3
日本バイオマテリアル学会の挑戦と軌跡

日本のバイオマテリアル学会は医学，歯学，理工学の領域を横断型，統合型に連携する新しい仕組み作りを行って組織，開始された．これにより，日本から独創的な研究が育ち，高分子ミセル研究 がドラッグデリバリーシステムを，細胞シート工学が組織工学・再生医療を革新して世界から高い評価を得ている．

キーワード：日本バイオマテリアル学会，医工融合，バイオマテリアル，バイオマテリアルサイエンス，高分子材料

岡野　光夫 Teruo Okano

東京女子医科大学
先端生命医科学研究所
University of Utah
Cell Sheet Tissue Engineering Center

1．日本バイオマテリアル学会の発足

日本バイオマテリアル学会の歴史は新しい理工学，生物学，医学，歯学と薬学の従来の縦割りの仕組みを超えた横断型連携による新医療開発の実現への挑戦である．

20世紀後半の四半世紀は，我が国の産業が成熟期を迎えつつあり，その産業構造は，大型・大量生産から小型・精密生産に徐々に移行しつつあった．アカデミアに関しても，その興味の対象をマクロからミクロへ移しながら科学技術の追究が進められていた．この流れは，21世紀に入って，科学技術のナノテクノロジーへの急速な集中へと向かって行くことになる．高分子材料に関しても構造材料から機能材料へのシフトを可能にする科学技術の進展の追究が徐々に活発化していた．バイオマテリアル研究はこのような時代背景の中で開始され，日本の高い材料技術を基盤に独創的な発展を目指した．

1970年代に高分子材料の医療への応用に注目した医用高分子研究会が高分子学会の中に組織された．これを基盤に1979年日本バイオマテリアル学会が設立されるに至る．学会発足の先駆者たちの熱い思いの挑戦が始まった．高分子材料のみならず，金属材料，無機材料（セラミックス）の領域と医学部，歯学部の臨床および基礎領域から先駆的な医師，バイオマテリアル研究者が集まり，研究開発とその議論ができるユニークな学会を目指した．

バイオマテリアルとは，生体，生体要素と直接的，間接的に接触して利用される材料と定義している．1960年代にアメリカはSociety of Biomaterials を開始しており，Journal of Biomedical Materials Research をオフィシャルジャーナルとして発行，先駆的な研究を議論できる場を提供していた．ヨーロッパにもバイオマテリアル学会はスタートしており，1980年に第1回World Biomaterial Congress（ WBC ）がウイーン近郊のバーデンバーデンで開催され，以後4年ごとに国際会議を開くことを決めバイオマテリアル研究の世界組織の体制作りを行い現在に至っている．1988年鶴田禎二先生を会長に，京都国際会議場で第3回WBCが開催された．1984年のワシントンDCでの第2回WBCの後，鶴田先生は毎年アメリカのバイオマテリアル学会に参加し，世界の研究者達との意見交換を繰り返し，日本のみならず世界の研究者達との夢の共有により，効果的な国際会議を準備された．バイオマテリアル研究の進展の仕組み作りとリーダーシップにより学会の大きな基盤と飛躍に貢献した．未来の医療にはバイオマテリアル研究が必須であるとの思いからの領域を超えた日本の先駆的研究者たちの献身的な領域作りへの貢献を忘れてはならない．

2．バイオマテリアルサイエンスの確立に向けて

新しい生体適合性材料，血液適合性材料の開発には生体の異物認識機構を理解し，それを材料の構造で回避するバ

イオマテリアルのデザインの方法を確立して行くことが重要となる．生体と人工材料が接触した時，まず血液や体液の主成分のタンパク質が異物の人工材料表面を覆うようになる．その後，細胞成分との接触が起き様々な異物反応生起する．それならば材料表面を覆った自己のタンパク質と細胞が相互作用するのであればなぜ異物認識が起きるのか?バイオマテリアル研究の重要な解決課題に挑戦しながら，試行錯誤的な医用材料開発から合目的的開発を可能にする技術基盤の蓄積をバイオマテリアル学会は目指してきている．とくに，鶴田禎二先生は，材料科学，界面科学，生物学，医学を統合した領域横断型システムの構築によるバイオマテリアル研究を15年に及ぶ3回の特定研究でバイオマテリアルサイエンスの確立に挑戦し，我が国に新しい研究基盤を構築する機運を高めた．事実，従来の医学，歯学，理工学，生物学のそれぞれの縦型の研究体制から領域横断型の新領域の重要性が次第に広まって行く．バイオマテリアル学会はこのような学際領域研究として今日まで世界連合の中で発展してきている．

3．我が国のバイオマテリアル研究体制の整備

バイオマテリアル研究は学会発足時には未だ，試行錯誤的な開発が主流であった．従って，科研費の申請は応用分野に限られており，形成外科，心臓血管外科，眼科，などの医学，歯学のなかで応用分野のニーズ研究のみ可能であった．次第にバイオマテリアルのコンセプトが出来てくる中で高分子物性，高分子材料などでシーズ研究も認められるようになる．さらに審査を有効にするため，バイオマテリアル学会の貢献で複合領域の中で申請が可能になり，医学サイドと理工学サイドの両サイドからの審査が始まった．学会の進展と同時に幅広い領域で研究者が育ち始めることになる．現在は，さらに学会の尽力で医工融合型研究を一括審査する生体工学・生体材料の領域区分を作って研究の発展を加速している．

早くから医学と工学の連携の基にバイオマテリアル研究を専門に始めたのは，京都大学医用高分子研究所，筏義人教授(現ウイルス・再生医科学研究所)，山室隆夫教授，小久保正教授，東京医科歯科大学医用材料研究所，中林宣男教授(現生体材料工学研究所)，東京女子医大医用工学研究施設，櫻井靖久教授(現；先端生命医科学研究所)の3か所が主導的な役割を果たしていた．また，1980年始めに大阪に循環器病センターが開設され，松田武久部長が血液適合性材料を中心に先駆的研究を展開した．このような先駆的研究拠点のさらなる発展は，1990年以降，赤池敏宏教授(東京工業大学)，片岡一則教授，石原一彦教授(東京大学大学院工)，明石満教授(大阪大学大学院工)，前田瑞夫教授(九州大学工，理研)など多くの大学に普及され，バイオマテリアル研究拠点が次々に拡大され独創的研究と医療応用を目指す基盤が作られて行く．

医学と理工学のそれぞれの延長線上の発展を超えた医工連携からバイオマテリアル研究が着実に発展し，人工臓器，外科への応用から，ドラッグデリバリーシステム(DDS)，組織工学・再生医療へと拡大され，それぞれの領域のブレークスルーを実現するバイオマテリアルを創出した．中でも血液適合性研究，高分子ミセルによるDDS研究，インテリジェント表面とその組織工学・再生医療への応用研究など世界に大きな影響を与えるユニークな独創的研究が日本から発信されていることは世界から大きな注目を集めている．

4．バイオマテリアル研究者への期待

医学は目の前の患者を治す役割を果たさなければならない．医学部は診断，治療の方法の伝承と改善を目指している．しかし，治せる患者を上手く治すだけでよいのだろうか．難病，傷害に苦しむ多くの患者を救済するためには，最先端のテクノロジーを医療に持ち込むことの出来る領域横断型，統合型の新しい仕組みが極めて有効であり，この日本初の挑戦課題にバイオマテリアル学会は取り組み，さらにユニークな発展を模索していかねばならない．

私の恩師，桜井靖久先生は医学部の中に工学部を作らないと先端医学は発展しないと生前よくおっしゃられていた．先生の人工心臓研究の当初はおもちゃ屋に行っていろいろな材料を探すご苦労をされていたようだ．医工連携の重要性は肌で感じており，医工連携実現に対する意気込みは，単に研究費申請の時にのみそれを主張する研究者とはすごみが異なっていた．医学と理工学が一歩踏み込んだ協働こそが重要で，この思いを継承，発展させることの重要性の中で，私どもの研究グループは医工連携から医工融合へと仕組みを進化させて行く挑戦を行って来た．私のバイオマテリアル学会会長は学会幕開け期の先駆者からのバトンを引き継ぎ，具体的研究の創造と医学応用の促進のシステムの構築であった．論文誌の仕組み作り，科研費に細目導入，医工融合，産学連携の促進などを進めながら，次の時代の研究者に引き継ぐことが出来た．幸い，停滞していた学会活動を活発化し，日本全体の連携強化が進められ，桜井門下からも多くの教授，研究者が育つことに繋がった．今後のバイオマテリアル研究の発展には，連続的な教育研究の体制整備の革新が必須である．この思いを日本のみならず世界の研究者と共有できればと現在もユタ大に細胞シート再生医療センターを開設して研究教育活動を継続させている．研究者達は今日の恵まれたバイオマテリアル研究環境に甘んじることなく，多くの患者の救済に貢献する仕組み作りとその実現に挑戦し続けて行って欲しい．何もない中からの先駆者の先生たちが立ち上げた日本バイオマテリアル学会を振り返ってみると今後やらなければならないことが見えてくるに違いない．従来の社会のしがらみを超えて研究者たちの独創的研究を常に学会が支えて行って欲しい．学会は常に志高く，それがゆえに多くの苦難に直面しながらも，先端医療の革新を実現して行くことに期待したい．

特集：日本バイオマテリアル学会40年の歩み

会長の任期をふりかえって 第14期：2004.4～2006.3

日本バイオマテリアル学会40周年おめでとう!

日本バイオマテリアル学会40周年に際して，第14期の会長として当時の事柄と今後のバイオマテリアル研究についての提言を述べる．

キーワード：公益法人，グローバリゼーション，学会ビジョン，好奇心

片岡　一則 Kazunori Kataoka

（公財）川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター・東京大学政策ビジョン研究センター

Innovation Center of NanoMedicine, Kawasaki Institute of Industriall Promotion, and Policy Alternatives Research Institute, the University of Tokyo

この度は日本バイオマテリアル学会40周年おめでとう御座います．心からお慶び申し上げます．さて，この度は編集委員会から私が会長を務めた第14期を振り返って当時の様子を紹介する様にと仰せつかりました．この様な依頼を受けて，何があったかなと思い出してみると，やはり直ぐに記憶によみがえってくるのは，当時，日本バイオマテリアル学会が事務を委託していた学会事務センターの破綻の事です．詳細は述べませんが，要するに学会からの預かり金を関連会社の社長が着服し，それが膨らんで破綻に至ったものでした．幸い，本学会はそれなりに適切な対応を行えた事で，実質上の損害はありませんでしたが，他の学会によっては，学会の存亡に係わる様な深刻な事態に至ったところもあったようです．この事件を通じて学んだことは，色々とありました．学会員からの会費は学会を運営する要です．その点で，明朗かつ堅実な学会運営を行う体制を構築することがまずもって大切であることを実感しました．この事件の後の事務体制をどうするかについては当時の理事会でかなり真剣に議論をしたと思いますが，幸いな事に口腔保健協会さんが事務関係を引き受けてくださる事になりました．口腔保健協会さんには，今日に至るまで日本バイオマテリアル学会の運営に多大なご協力を頂いており，この場を借りて厚く御礼を申し上げます．また，日本バイオマテリアル学会の会員数も私が会長を務めていた当時と比べて倍増したとも伺っており，会員数の増強に尽力された第15期以降の会長諸氏並びに執行部の方々の努力に敬意を表させて頂きます．さて，学会の会員数も増え，また，バイオマテリアル分野の今後の発展を見据えたときに，学会運営上，今後，考えて行った方が良いことを，ここで一言述べさせて頂きます．それは学会の公益法人化という事です．私自身，他の学会の会長を務めたときに，この公益法人化の課題に直面を致しました．そのときは事務や会計処理が煩雑になるので一般法人でも良いのではないかとの意見もありましたが，私なりに色々なご意見，特に，産業界の方々のご意見を伺い，公益法人化の決断を行いました．やはり，学術分野のプレゼンスを高め，かつ，広く社会からのご支援やご協力を頂く上では公益性という事が極めて重要であると考えたからです．日本語では「学会」と「社会」は別の単語で，「学会」というと何となく「同好の士が集まった仲間内の集団」というイメージが強いのですが，英語ではどちらも「Society」です．つまり「学会」は元々社会に開かれた集団なのです．40周年を迎え，バイオマテリアル分野のさらなる発展を期して，日本バイオマテリアル学会においては，是非，公益法人化を具体的に視野に入れた活動を行っていって頂きたいと願っています．

今，世界に目を向けるとどこでもバイオマテリアルの重要性は拡大しています．分野の活性を測る一つの尺度としては，その領域における学術雑誌の数とそのインパクトがあげられます．実際，バイマテリアル関連の学術雑誌のインパクトファクターは，材料分野の雑誌の中でも秀でて高いですし，アメリカ化学会をはじめとして，世界の主要学会が相次いでバイ

オマテリアル領域の学術雑誌を創刊しています．つまり世界のバイオマテリアル研究はどんどん進んでいるのです．その意味で，日本バイオマテリアル学会には，今後，益々のグローバル化を期待しています．例えば，学術大会の英語化も一つの選択肢ではないでしょうか．また，とかく日本人は「バイオマテリアルとは何か?」といったそもそも論や定義づけが好きなのですが，定義は時代とともに変わりますし，乱暴な言い方をすれば，そんな事にかかずらっているうちに時代に取り残されていってしまいます．では，何でもありかというと，勿論，そうではありません．私としては，是非，数十年後のあるべき社会の姿を見据えたバイオマテリアル研究のビジョンを学会として作っていって欲しいと願っています．例えば，2045年には，AIが人間の知性を超えるといういわゆる「シンギュラリティ」が到来すると言われています．2045年は学会創立67年です．そのちょっと手前の学会創立60周年，つまり，今から20年後を見据えて，日本バイオマテリアル学会のビジョンを策定してみたらどうでしょうか．とかく，最近は，研究も目の前の数年の事で躍起になっている傾向がありますが，少し，遠くに視点をおいて，皆で合宿などしながらビジョンを創っていくという作業も，特に，これからの若い方々には重要ではないかと思っています．

ここまで書いてきて，その内容が元々編集部から依頼された課題からかけ離れてしまっている事に気がつきました．今更，もとには戻れないので，さらに脱線してしまいたいと思います．さて，バイオマテリアルはしばしば，境界領域研究であると言われます．そのせいで，よく「境界領域研究を行うモチベーションは何ですか?」という質問を受けますが，「それは，越境する好奇心ですよ．」というのが私の回答です．そもそも「境界」ということば自体が牧場にある柵の様なイメージを持ちませんか?ちなみに英語では「boundary research」ということばは存在せず，それに対応することばは「interdisciplinary research」であり，「international」と同じように異なる学問分野が面として重なり合い，相互に影響しあうというイメージです．日本では今でもしばしば，明治以来の既存の学問分野に則って自らの専門指定を行う，いわば旗幟を鮮明にする事が求められます．勿論，そこには物理的な壁が存在する訳では無いのですが，何となく，いわばガラスの壁を研究者自らが作ってしまう事にもなりかねません．社会との間にもガラスの壁を作ってしまうと，これはいわゆるアカデミズム，象牙の塔という事になります．最近は象牙の塔に代わることばとして学問の「サイロ（窓がなく周囲が見えない格納庫）」化とも言われる様ですが，翻って，アカデミズムの語源とも言えるギリシアのアカデミアはどうであったかを考えると，これは「学術サイロ」とは全く異なり，極めて開放的な「学術サロン」的な様相を呈していました．

ギリシアのアカデミアでは，ピタゴラスは数学，ヒポクラテスは医学，アルキメデスは物理，という様にそれぞれ得意とする領域はあったにせよ，「○○者」という明確な分類は勿論無く，皆，哲学者（philosopher）でありました．欧米で博士の学位が，日本の様に理学博士，工学博士，と分類されておらず，一律，Doctor of Philosophy (Ph.D)と呼ばれるのはその名残であると言えます．また，ヒポクラテスが実際に病院を開設して患者を診療したり，アルキメデスは投石機を発明して敵の海軍を打ち破ったりと，社会実装の面でも全くガラスの壁の存在を感じさせない，今で言うところのオープンイノベーションが活発に行われていたと言えます．Philosophyは日本語で「哲学」と翻訳されたために，何やらしかつめらしい印象を与えますが，語源は「知を愛すること」だそうです．一方，「好奇心」は英語では，curiosityという事になりますが，このラテン語の語源は「知識欲」であり，「知を愛し，欲すること」から領域や目的にとらわれずに，ギリシアのアカデミアでは縦横無尽に知の冒険が行われたのだと言えるでしょう．つまり，学問には本来，境界は無いという事に他ならず，そもそも境界学問領域ということば自体が自己矛盾的な響きを有している訳です．

一方，今日の大学の原型といえる中世ヨーロッパの大学は，医学，薬学，法学，神学という実学を専門別編成によって効率良く教授するというシステムから成り立っていました（注：宗教が社会の中心とも言える中世において，神学は実学です）．産業革命以前の時代であるので，工学についてはその概念自体が存在せず，学部編成に入っていないのは当然であると言えます．さて，ルネッサンスにおけるギリシア・アカデミアの再発見を通じて「知を愛し，欲すること」の素晴らしさが認識され，今で言うところのScience（科学）（このことばのラテン語語源も「知識」です）が確立した訳ですが，それは中世以来の専門別実学教授体制ともいうべき大学との掛け算で，ともすると「専門分野の殻の中で形而上学的な体系化が行われる．」といういわゆる「象牙の塔」や「学術サイロ」の構築にも繋がっていく素地にもなりました．昨今は，異分野融合や境界領域研究が奨励され，半ばそれ自体が目的化していますが，そこに携わる研究者が自らのサイロから恐る恐るアンテナを出すようなやり方では，ともすると野合に終わる可能性もあります．ここで掛け算のやり方を変えて，ギリシアのアカデミアにおける分野にとらわれない自由な知的好奇心と中世の大学における実学指向を掛け合わせると「分野にとらわれない知的好奇心で社会の要請に応える．」という答えが出てくる事になります．社会は常に変化しており，そこからの要請は多様です．その要請に応えるには，分野の壁を意識せずに「越境していく好奇心」を醸成する事がまずは重要ではないでしょうか．日本バイオマテリアル学会もこの様な領域に囚われない好奇心に満ちあふれた会員が集い，社会に向けて益々力強いメッセージをこれからも発信して言って欲しいと強く願う次第です．

特集：日本バイオマテリアル学会40年の歩み

会長の任期をふりかえって 第15・16期：2006.4～2010.3

会長の任期をふりかえって

私が会長を引き受けたのが2006年4月から2010年3月です．整形外科医という臨床医の立場でのバイオマテリアル学会の会長は工学系の会長に比べると横のつながりが少ないという印象がありました．当時は幹細胞を中心にした再生医療の黎明期であり，バイオマテリアル学会の臨床医の参加が減る傾向にあり，バイオマテリアルの学問の魅力を若手研究者や臨床医に広げることが課題でありました．新しい医系の理事を増やしたり，企画を中心に地域ブロックでの若手研究者の発表会や講演会を始めています．また，Device Lagを解消すべく様々な企画もなされました．国際的には従来の米国やEUの流に加えて，アジア地域での交流が増加しています．

キーワード：生体材料，JSB，再生医療 若手研究者

中村　孝志 Takashi Nakamura

京都大学名誉教授

Professor Emeritus, Kyoto University

日本バイオマテリアル学会が発足40年を迎えられること，40周年記念誌が発行されることを心よりお祝い申しあげます．

私は2006年4月1日から2010年3月31日までの2期4年間，会長を務めさせていただきました．40年の間の会長12名のうち実に10名が工学のマテリアルサイエンティストでした．医学，それも臨床の領域を専門とする医師が本会の会長を務めたのは，1988年から1992年の16期，17期の桜井靖久先生と私だけでした．

私は整形外科医です．昭和49年に医学部を卒業し，整形外科を専攻しました．当時は卒業と同時に入局して専門科研修を始める制度であり，4年間臨床を研修した後に京都大学医学部研究科の大学院に入学しました．指導教授であった山室隆夫教授（当時）から，生体材料，特に人工骨の開発という課題をあたえられ，バイオマテリアル研究に進みました．当時京都大学化学研究所の窯業化学教室におられた小久保正先生と共同研究をする機会を得て，結晶化ガラスで人工骨を開発する研究を行い，小久保先生を中心とした研究グループで開発されたさまざまな人工骨材料の生物学評価を行って，新しい人工骨，AWガラスセラミックの開発に至りました．この材料は，京都大学整形外科教室で臨床研究がすすめられ，人工骨として認可され広く用いられましたが，1997年に企業が販売を終了しています．その後，骨と材料との接合の機序を研究して，セラミックスから金属やポリマーで骨と結合する材料の開発と整形外科への応用を進めてきました．このような経歴から，バイオマテリアル学会へは大学院時代に入り，横堀武夫先生が仙台で行われた第一回日本バイオマテリアル学会に出席し，階段教室で研究発表を聞いたこと覚えています．その後，留学や勤務医で研究を離れましたが平成元年に京都大学の生体医療工学研究センターの助教授になり，バイオマテリアルの研究を再開しました．そして，整形外科の教授として医学部に移り，2011年に大学を退職するまで整形外科領域のバイオマテリアルの研究を続け，大学を退職して一般病院の病院長になった年に第33回大会を京都で主催させていただきました．そのような経験の中で，バイオマテリアル学会の工学系の先生方が持つ研究者同士の横のつながりが私には不足していると実感しておりました．しかし，バイオマテリアル研究の中の臨床家の役割は，医療の中でのバイオマテリアルのNeedを明らかにし，そして，バイオマテリアルの評価，とりわけ臨床の場での評価を臨床研究や治験を通して行い，新しいバイオマテリアルやそれを用いたデバイスを企業が国の認可を得て医療の現場に提供することを可能にすることであり，臨床家の会長の役割も工学系の会長と違った視点があると考えておりました．

20世紀には人工臓器と臓器移植が先端医療の両輪としてあり，バイオマテリアルは人工臓器の基盤であり，最先端の研究として，臨床家にとっても魅力的な学問領域となり，臨床家の学会参加が多く見られました．しかし，21世紀に入

り，胚性幹細胞や体性幹細胞，さらにはiPS細胞が開発され，これらの幹細胞から臓器の再生が可能と考える再生医療が生まれ臨床家の材料への興味が薄れたか感があり，学会への医師の参加も伸び悩む傾向が生まれてきました．再生医療にとっては細胞の足場となる材料の開発が不可欠であり，医療材料を研究している者にとって，再生医療とバイオマテリアルは不可欠で再生医療の要の一つと確信しており，バイオマテリアルの魅力をアピールすることで若手の研究者を学会に引きつけることが，重要な課題となっていました．この課題は私の前の会長の岡野会長や片岡会長らから学会誌を中心に魅力をアピールする取り組みが進められ，バイオマテリアルの魅力を示すテーマを選んで学会誌の内容を，特集を中心にした記事に変更してきましたが，私の会長時期にもそれらの充実を進めることができました．ただ，原著論文の発行頻度が減ったことと特集記事を中心に変更したことで，年六巻の発行から年４巻の発行に減らすことになりました．減らしても雑誌の魅力でカバーするということで編集委員の先生方には大変努力していただきました．また，医師の参加を増やすということで整形外科や心臓血管外科のバイオマテリアルに造詣の深い教授の方に理事に就任していただき，バイオマテリアル学会の裾野を拡大していただくように配慮もしました．

学会の財務においては，2004年の学会事務センターの破産による財政危機がありましたが，当時の執行部の努力により，ほとんど被害を受けずにすみました．総務を担当していただいていた山下理事のご努力で事務局は口腔保険協会にスムースに移行ができ，学会事務に滞りはありませんでした．また，学術集会会長の努力により学術集会の剰余金も加わり，順調な運営が維持されてきました．企画では岩田理事が地域を中心にした若手研究者の参加をはかり，早い時期から異なった分野の研究者との交流を進める研究会が企画され，東北地区，関東地区，関西地区や九州地区において地方会や地域若手研究会が発足しています．

我が国の医療材料の許認可については諸外国に比べて認可に時間がかかり，Device　Lagとして知られています．この問題を改善することは我が国のバイオマテリアルの実用化やバイオマテリアルのInovationにとって必要なことです．従来より，バイオマテリアル学会には標準化委員会があり，審査の基準を提案してきましたが，この期間においても堤理事が委員長となり国内の標準化のプロジェクトの支援を図るとともに，ISOの会議に積極的に提案をしてきました．その中でNEDOの支援による標準化プロジェクトでは学会員が重要な役割を果たし，プロジェクトを進め成果を上げてきました．一方，産業化の課題では産業化委員会が企業会員と厚労省やPMDAの担当者とのシンポジウムを計画し，我が国の許認可制度の改善を目指して活動を進めました．

広報委員会では米山理事を中心にホームページの充実をはかり，日本語ページでは事務的連絡だけでなく，魅力的な話題を掲載することを進めるとともに，英語のページを新しく作成して国際的なアピールをはかり，JSMの国際的な認知を高める活動も始めました．国際化の課題では，従来のWBCを中心にした米国とヨーロッパのバイオマテリアル学会との交流とともに，アジアの国々とのの交流が盛んになってきました．石原理事，山岡理事や石川理事が中心として対応していただきました．アジアが重視されるようになってきたのは2012年のWBCが中国の成都で開かれることが決まったことに象徴されるように中国がバイオマテリアルの分野でも大きく成長してきていることがあります．

この間，３回のバイオマテリアル学会大会と一回のシンポジウムがおこなわれました．担当大会会長のご努力により，全ての学会で滞りなくすすめることができました．しかし，2009年には新インフルエンザの流行期と重なって，大会会長から集会を開けるかと心配したメールをいただいたことがありました．この時の新インフルエンザは従来のインフルエンザと同等の毒性で，通常のインフルエンザの注意で問題なく，大会を無事に開催することができました．学会大会は一年以上の準備をかけ，会費も徴収してしまっている段階で中止に追い込まれる可能性が実感させられ，学会運営には不測の事態が起こることを肝に銘じておく必要を実感させていただきました．

最初に述べたように臨床家が大会長に選ばれ，どのように進めていくか不安があった中で会長を引き受けました．今日のJSMが古典的な材料だけでなく，細胞や遺伝子までもが生体材料のターゲットとなり，また，幹細胞やBioinformaticsやRegulatory Scienceといった新しい概念が加わり，バイオマテリアルの多様性と学問的な裾野が広がった状況を見たとき，私が担当した４年間はバイオマテリアル学会がこのような発展への準備期であったように思います．そのような時期に会長の任期を全うできたのはひとえに副会長はじめ理事の方々のご支援の賜と改めて感謝申しあげたいと思います．

特集：日本バイオマテリアル学会40年の歩み

会長の任期をふりかえって 第17期：2010.4～2012.3
第17期を振り返って

第17期，2010年4月～2012年3月の2年間，会長職を担当いたしました．本学会のファウンディング世代と成長軌道に乗せた第二世代に続く時期で，基盤学術分野の拡充と臨床科学と理・工学，生物学などをつらねた学際領域の充実，関連分野との連携や支部の設立にまい進しました．

キーワード：第17期会長，医歯工連携，温故知新

山下　仁大 Kimihiro Yamashita

東京医科歯科大学生体材料工学研究所教授
Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

私が会長を拝命したのは第17期，2010年4月～2012年3月の2年間でした．本学会のファウンディング世代と成長軌道に乗せた第二世代，そのあとに続く時期のような印象を記憶しています．私が本学会に入会し，執行部に入ったのは1997年秋からで，当時の役員には岡野光夫先生や片岡一則先生，若き由井伸彦現会長が鎮座し，新参者は圧倒される陣容でした．従いまして17期会長を命ぜられて，まずは歴代執行部に引き続く“会員増強”を第一目標に掲げました．その対策として“基盤学術分野の拡充”と“臨床科学（医学，歯学）と理・工学，生物学などをつらねた学際領域の拡充”を謳いました．さらに当時進歩の著しい“バイオセンサーや診断・検査システム研究分野など関連学協会との連携”や，“化学の視点からバイオロジーに取り組む新学術分野のケミカルバイオロジーや，バイオロジーを工学技術にとりいれたヒューマン対応センサー開発を目指す新学術分野のセンシングバイオロジーなどとの積極的な協力”も掲げました．もちろん“細胞工学を中心とした再生医療の協働進歩も本学会には不可欠なポリシー”でした．

これに次ぐ課題は前執行部でも盛んに議論されてきた“本学会の全国展開”でありました．会員の大半は東京圏と京都，大阪に集中していますが，北海道，東北，中部，中国・四国，九州地区には主要大学や研究機関が多くあり，当時は会員開拓を急務としていた点が背景にありました．これに付随して支部の設立も議論を重ね，多様な切り口の討論会などを各地で開催していくことなどが提案されました．

また日本のバイオマテリアル研究は世界の最先端にありましたが，海外から本学会の情報へのアクセスに対してホームページは日本語で標記されていますので，利用が限定されていました．当時広報委員会で英文化に取り組んでいましたが，“一層の充実を図り，国際化と同時に国際連携の促進”も目標の一つに掲げました．

次には“バイオマテリアル科学が材料工学と再生医学，臨床医歯科学あるいは評価システム工学，薬学などの学術的共通基盤であるとは主張しても，会員の自然増が期待できる状況ではない”との認識の下，“本学会に対するこれら周辺分野からの評価，すなわちステータスを客観的に評価する必要性”を訴え“本学会のブランド力の刷新と新規構築”を目標としました．これに関して具体的な施策を講じなかった点が悔やまれます．

最後の提案は“臨床デバイスの開発のためのバイオマテリアル研究の体系化”でした．これは後世の評価にも耐えうる研究成果の発信と製品の製造だったと記憶しています．さらには“科学は右肩上がりに日々進歩していくもの”なので「先人の学問や過去の事柄をしっかり研究すると，そこから現実にふさわしい意義が発見できうる」とした「温故而知新」ではなくて，現代の先端知識に立脚して未成熟な故（ふるき）を温（たず）ね，「生体活性材料」のような黎明期に提唱された少々概念先行の材料や当時の未熟なテクノロジーの産物故に実用に供しなかったデバイスを再検証し，“不朽の材料や

デバイス，画期となる概念を発掘したい”と結んだように記憶しています．

また忘れてはならないのが，2011年3月11日に発生した東日本大震災です．本学会の有力研究者も多数居住・勤務する拠点地区が被害にあい，学会としては当該地域の会員のお見舞や会費の減免等を議論した記憶があります．過酷な研究環境に置かれながら多数の研究者がその年の11月に京都テルサで開催された第33回大会（中村孝志大会長）に参加されたことも強く記憶に残っています．同大会のテーマは“新しい医療を拓くバイオマテリアル―日本からの発信―”でした．前掲のようにすでにバイオマテリアル分野における世界のリーダーとしての気概を感じられます．また大会長の発案で，懇親会に若い研究者に参加を促したいとの趣旨で参加費を無料としました．会長スピーチで壇上から見たごった返すほどの参加者の多さに驚いたものでした．

また個人的にも親交のある岡崎正之先生が第32回大会長をされた広島市宇品での大会も強く記憶に残っています．かつて名を馳せた元軍港の地に立つグランドプリンスホテル広島が会場で，大広間で催された懇親会では豪華な式場にあまりの多数の参加者に初の会長スピーチに緊張したものでした．

会長を拝命する半年ほど前に本学会誌に“未来を拓くスーパーマテリアル” と題した巻頭言やさらに数年前には提言欄で類似の趣向の記事を寄稿したことがあります．

趣旨は“21世紀の現代においては新材料の発見は稀有に近いが，バイオマテリアル研究者が注目するバイオインターフェイス（筆者にはインタースペース）は黒潮と親潮の合流海域のごとく，研究成果を無尽蔵に蓄えた豊穣の学際領域である．これは同時に既存のマテリアルの再開拓の余地を示唆している”でありました．1980年代の話題ですが，ベドノルツ，ミューラー博士らがペロブスカイト型化合物なるセラミックスの研究からY-Ba-Cu-O系高温超伝導体を発見し，翌年にノーベル化学賞を受賞しました．超伝導と一般的に絶縁体であるセラミックスの融合は常識を覆す意味でも革新的でした．ペロブスカイト化合物からは代表的な電子セラミックスである強誘電性$BaTiO_3$が発見され，さらにあらゆる材料の中で最も高いプロトン導電性を示すSr-Ce-O系セラミックスも創製されています．

筆者はペロブスカイト化合物をスーパーマテリアルと考えていますが，本学会で活躍される会員諸氏がいずれスーパーバイオマテリアルを発掘し，ノーベル賞受賞とともに，大いに医療の発展のために功をなされることを強く信じています．

特集：日本バイオマテリアル学会40年の歩み

会長の任期をふりかえって 第18・19期：2012.4～2015.11

日本バイオマテリアル学会の革新と新しい取り組みの時代

バイオマテリアル研究において，化学や物理学などの基礎学問と同時に，工学，医学，薬学などの応用学問から臨床医学につながる学問体系の確立と，これを基盤とした学・産・官との高度連携が必要である．それぞれ分野に携わる人々が情報を共有し，発信できる学会，いわゆる情報の交差点としての学会のありかたを模索した．国際的な活動の積極的な展開を進めると同時に，さらに10年後の日本バイオマテリアル学会を見据えて学会組織の革新と，活動の新しい取り組みを実践した．

キーワード：バイオマテリアル科学の構築，国際交流，専門人材の育成，新規医療技術への対応

石原　一彦 Kazuhiko Ishihara

東京大学大学院工学系研究科
マテリアル工学専攻

Department of Materials Engineering, The University of Tokyo

新しい運営方針の提案に基づく学会運営の改革

日本バイオマテリアル学会は，筆者が会長に選出された時点で30年以上の歴史を積み重ね，金属，セラミックスあるいはポリマーを材料とした多くのバイオマテリアル研究基盤を構築することで社会貢献をしていた．しかしながら，材料の設計法や選択基準は従来の経験から発想されており，先端医療技術に対応できない場合も見られるようになってきた．そこでバイオマテリアル科学を確立し，医療の質の向上に貢献するため，基礎科学，研究開発，臨床評価に携わる研究者が活発に議論できる場を提供することを進め，さらにこれを通して，基礎科学の確立，医療デバイスの創出，新医療技術の開拓，臨床医療の向上に結実できるような情報の流れを創出することを目的とした．このためには学会運営を柔軟に，革新的な発想を取り入れるようにすることも大切と考えた．以下に当時提案した基本項目を示す．

1）多分野の取り込み：バイオマテリアル科学は基盤となる分野が極めて広いために，各分野からの情報を効率的に取り込み，統合する仕組みを作る．
2）異分野の融合：基礎から開発，臨床まで一貫した議論ができるようにし，情報の発信とフィードバックをスムースにする仕組みを作る．
3）若手研究者の育成・教育，学会運営参画，生涯教育：研究が結実するまでの期間を考慮し，10年後のバイオマテリアル科学・産業を見越して，研究者の世代を超えた議論ができるような仕組みを作る．
4）学会全体としてのポテンシャル向上：学会全体による年次大会運営支援と新しい交流の場（シンポジウム）を創設する．
5）国際化の促進，規格・標準化，産業化・承認申請：国際競争力を堅持するとともに，これからもトップランナーとして情報を発信し続ける仕組みを作る．
6）地域研究の活性化：オールジャパンの体制を作るために，研究者人口を確保するとともに，会員相互のコミュニケーションを密とする仕組みを作る．
7）革新技術への挑戦，研究グループ：バイオマテリアル科学を基盤とした新規医療技術の開拓と実現ができる仕組みを作る．

これらの中には，従来から提案されてきたものもあるが，実践するための取り組み方の変更も考慮して，改めて提案をした．それとともに，担当していただく副会長（現在の常任理事），理事を明確化して組織運営の基盤とした．特に大きな変革は大会の開催を学会が主体となって行うということで，大会長との連携のもと学会が企画，運営に関わることとした．これにより，教育セッションや企業との連携セッションなどさまざまな専門性を持つ会員の情報交換を円滑にするような企画を大会期間中に実施することができた．

国際化に関しても，日韓若手交流シンポジウムを再開し，今後，継続的に進めていくことを決定するとともに，Society

for Biomaterials(SFB)のPresidentとなったProf. Nicholas Ziats(Case Western Reserve University)を大会に招待し，日米のバイオマテリアル学会間の関係をより強化することを実施した．その結果，公認英文誌であるJournal of Biomedical Materials Researchに掲載された日本バイオマテリアル学会員の論文を選抜し，“Biomaterials Research in Japan”(https://onlinelibrary.wiley.com/ page/journal/15524965/homepage/biomaterials_research_in_japan.htm) として紹介することができた．さらに，2020年12月にはSFBとの合同シンポジウムがハワイで開催されることが議論されてきている．

日本にはバイオマテリアル，医用工学，バイオエンジニアリングなどを冠する学科は多数あるが，材料系，機械系，電気系などと既存の学問領域を超えているわけでなく，融合学際分野であるバイオマテリアル研究者が育つ環境が整備されていないように思えていた．これは，バイオマテリアル科学という学問領域がなく，学生に対する教育システムが整備されていなかったことに起因すると考えていた．そのためには全国的に日本バイオマテリアル学会の認知度を高めるとともに，専門的な知識を持つ“ひとづくり”すなわち若手研究者の発掘や学生に対する情報提供も必要であった．学会員の分布を見ても偏りがあるために，その解消を目的として，学会活動を地区ブロック単位で効果的に実行できるようにした．筆者が会長になった際に関西や北陸地区での活動に，ふらりと出かけてシンポジウムを楽しませていただいたことは懐かしい記憶である．現在では定期的な地区活動や，東京での教育セミナーの開催などにつながっていることは大変嬉しい限りである．このように，少し無謀な改革案を提示させていただいたが，学会員の増加や大会での雰囲気の向上なども感じられており，また，従来になかった新しい企画を実現できる土壌ができたことは，極めてよかったと思っている．

新しい医療技術に対応できる日本バイオマテリアル学会に

これまで4月に新会長が就任してから，実際に会員の前でご挨拶させていただく大会まで半年以上も経ってしまっており，違和感があった．そこで，会長の任期を大会から大会までとする変更をした．これにより，会長就任を直ちに会員にご報告できる．2013年11月に会長に再任していただき，直ちに大会にてご挨拶できたことは良かったと思っている．その際に『我が国の医療において，バイオマテリアル科学の進歩が医療デバイスの性能と安全性の向上に大きな貢献をしてきていることは周知の事実です．今後，高齢医療に対応するために，低侵襲医療を提供できるような医療デバイスの改革が必要となってきます．そのためには，既存のバイオマテリアルをより進化させる挑戦を怠ってはいけないでしょう．さらに，最近の新しいバイオ関連技術の発展に対応したバイオマテリアル研究の展開も求められるようになってきています．具体的には，ES細胞やiPS細胞の製造法が確立され，さらに遺伝子応用技術も精度の高い診断，根本的な治療にまで及ぶようになってきました．生理活性分子や細胞を新しいバイオマテリアルとして考えると，組織再生医療におけるバイオマテリアル研究の必要性が明確になってきます．マテリアルの性質を理解し，その特性をうまく活かして医療デバイスを製造することは，まさに細胞から組織を再生するプロセスと同一と考えても良いでしょう．生理活性分子や細胞を取り扱うための器具や機器に対しても，新しいバイオマテリアルの創製は必要となります．細胞の安定な保存や細胞の輸送にも新しいデバイスが求められるでしょう．さらに細胞を効率よく選択的に組織化する，組織化した再生組織を医療現場で使用する際にも安全に利用できるデバイスが必要となります．組織再生医療は細胞生物学や分子生物学のみでは達成できません．やはり，研究協力体制を構築することが求められます．特にバイオマテリアル科学の貢献は重要であると確信しています．』と，細胞をマテリアルとして捉えた新しいバイオマテリアル研究の必要性を話させていただいた．ちょうど研究の主題が細胞工学，組織工学を基盤とする高度組織再生医療の実現に研究者の興味が移行してきている時期であった．細胞工学や組織工学は，細胞生物学のみでできるわけではなく，バイオマテリアル科学の貢献が極めて重要であると考えている．この両者は乖離しているように見えるが，細胞を金属，セラミックス，ポリマー，複合材料に次ぐ5番目のバイオマテリアルと考えると完全に一体化できるであろう．両者の良好な関係と融合が今後期待されるとともに，実際に若手研究者がこのような融合領域で活躍されている姿を見ると頼もしい．

これまで日本バイオマテリアル学会員は世界でも多くの優れた研究業績を出してきている．しかしながら，医療現場にはなかなか届いていないことは事実である．筆者が日本バイオマテリアル学会員になった1987年当時は，日本では医療機器産業が隆盛を極め，輸出国であった．多くの化学メーカーや機械メーカーは医療機器の開発，製造に関わっていた．しかしながら現在はどうであろう?残念なことに輸入超過であり，100%輸入となっている医療機器も多い．日本独特の許認可制度や保険制度が足かせになっているとの話もあるが，やはり産学官連携のための社会システムが未だに整っていないようにも感じる．日本のバイオマテリアル研究は，中国や韓国が躍進してきている現在でも，なお最高水準である．一方で医療機器にまで到達する研究の割合が減少しているようである．バイオマテリアル研究の重要な道筋となる基盤研究，基礎解析からデバイス化への移行，さらには企業研究者，医学者との連携による開発，許認可システムの向上などに日本バイオマテリアル学会がより高いレベルで貢献できることを祈念している．

日本バイオマテリアル学会の投稿規定の基準による利益相反はありません．

特集：日本バイオマテリアル学会40年の歩み

会長の任期をふりかえって 第20期：2015.11～2018.3

20期会長としてできたこと・できなかったこと －2015～2018

会員に対する直接のサービスと位置づけられる，年次大会，シンポジウム，セミナーの開催，会誌の発行，選賞，メールによる情報提供などの事業を遅滞なく，また予算の範囲内で実施することを心がけた．加えて将来に渡って会員に不利益が発生しないように，様々な施策を先取りして進めていくことも重要な任務であると考え，学術会議との連携による公開シンポジウムの開催，提言の発出，マスタープランの提案，予稿集・会誌の電子化，優秀研究ポスター賞の新設，財務の健全化，40周年記念事業・式典の準備を実施した．

キーワード：日本学術会議，提言，マスタープラン，電子化，財政健全化

塙　　隆夫 Takao Hanawa

東京医科歯科大学生体材料工学研究所
Institute of Biomaterials and Bioengineering
Tokyo Medical and Dental University

はじめに

石原元会長時代に，常任理事会を本会の意志決定会議とし各常任理事の責任分担を明確にして理事会，総会で承認する体制とした下地があったため，運営をスムーズに行うことができた．また，常任理事会を自由に議論できる場とするため，会長を会長とも思わない，煩型で行動力のある方々を常任理事として選出した．そのため，常任理事会では議論が白熱し度々会議が紛糾したが，その下地の上に多くの改革を行うことができたと思う．常任理事の方々には大変なご尽力をいただきご負担をお掛けしました．この場をお借りし感謝申し上げます．

将来構想―日本学術会議と連携した活動（由井常任理事）

日本学術会議材料工学委員会バイオマテリアル分科会委員長に片岡一則先生が就任した．まず，日本バイオマテリアル学会を学術会議の登録学協会に加えるべく申請を行い承認され，以降学術会議「理学・工学系学協会連絡協議会」に参加している．次に学術会議材料工学委員会主催の「公開シンポジウム」を本会大会の中で行うこととし，AMEDからの講演をいただくとともに，バイオマテリアル研究でAMEDの政策から抜け落ちている部分を指摘し改善を要求した．一方，学術会議からの「提言」を発出すべく，本会にWGを設け岸田理事，由井常任理事を中心に原案を作成した．学術会議での査読の厳しさは筆舌に尽くしがたく，提言発出を行ったのは怖い者知らずであったことを認識した．岸田理事の緻密な作業なくしては査読には耐えられなかったであろう．バイオマテリアル分野からは初めての提言であり，今後の政策策定に少なからず活用されるものと思う．さらに，大型研究計画いわゆる「マスタープラン」にも「バイオマテリアル国際研究拠点の形成」で申請し，「学術大型研究計画」として採択され，「重点大型研究計画」選考ヒアリングに残ったが採択はされなかった．こちらは短時間での申請であり準備不足であったことは否めない．これらの公開シンポジウム，提言，マスタープランで訴え続けた効果が，AMEDのバイオマテリアル研究に対する姿勢の改善に現れてきた．提言は頻発するものではないので，5年後か10年後に次の発出ができるように将来計画を議論していくことが望まれる．一方，マスタープランは2019年締め切りで再度応募の予定であるので，早めの十分な準備が必要である．

AMEDを始めとした政府機関にもの申すためには，法人格となったほうが有利であるため法人化を何度か検討したが，本会の財務基盤では厳しい面があり，雑誌の電子化などで好転した財務を会員が直接利益を感じることのない法人化に消費してよいかとの議論があった．そうこうするうちに，学術会議で「学術法人」の制定を政府に働きかけることになり，その推移を注視していくこととなった．

会員増強とブロック活動（大槻常任理事）

会員増強のために会費未納会員の確認を毎回行い，会誌発送の停止，学生会員の退会届出の提出を指導教授に促すなどの措置を講じてきた．

これまで活動のなかった「北海道ブロック」で活動を開始し，2018年で3回目を数えることになった．また，北陸地域のみでの活動を新潟，長野を加えて「北信越ブロック」として活動してもらうようにしたところ，2017年には長岡で，2018年には長野で開催され，取りあえずの地区割りは完了した．また，各ブロックでばらばらであったセミナーの名称を，「日本バイオマテリアル学会○○ブロック第×回セミナー」などのように統一することとした．一方で各ブロックのセミナーでポスター賞などを本会の名前で出したいという希望が多くあったため，毎年の大会・シンポジウムで「優秀研究ポスター賞」を表彰することにし，2017年の第39回大会から実施した，これは参加者の増加に貢献した．また，各ブロックでは独自の名称でポスター賞などの表彰を行って貰うこととした．

国際活動－WBC誘致失敗（山岡・石川常任理事）

本会は2020年のWBC8の誘致に失敗しており，このときの反省を基に，十分に準備を重ね捲土重来を期して2024年のWBC開催の誘致を目指して活動を行った．結果は大差で韓国に決まり大敗であった．後世のためにその敗因を分析すると，国際バイオマテリアル連合(IUS-BSE)を牛耳っている権力に逆らって，独自に票を切り崩そうとした作戦が失敗であったということになる．韓国開催は初めてであるので，いずれにせよ結果は変わらなかったとも考えられるが，IUS-BSEの主導者とは今後の本会の立場を考え良好な関係を維持していただきたい．WBC誘致に際して神戸市及び日本コンベンション協会には大変お世話になり，結果として多くの無駄な出費をいただいたことになる．この場を借りてお詫び申し上げます．

一方，アテネで開催されたESB2017で日本―ESBの共同セッションを開催するなど，新しい動きもあった．さらに，韓国バイオマテリアル学会20周年式典に招聘され記念品を贈呈した．

本会とSFBとの合同シンポジウムが2年程前から提案はされていたが，SFB側が乗り気になってきたことを受け，日本側の対応について協議してきた．WBC2020のグラスゴー大会にも配慮しつつ，2020年11月10～12日にハワイでの開催が決定した．

出版物の電子化（菊池常任理事）

由井常任理事の尽力により会誌の印刷・編集会社を変更し，出版費用の大幅な削減ができた.また,今年度より,会誌の電子化,電子配信を実施し，これも費用の大幅な削減につながった．

一方，2010年に本会から出版された「バイオマテリアルの基礎」は電子化したうえで，無料で本会HPからダウンロードできるようにした．

また，40周年記念事業の一環として，バイオマテリアル用語集を編集し，既に会員には電子メールで配信されている．

大会・セミナー（中野常任理事）

大会プログラムを変更し，出席者の少ない開会式を簡素化し，学会賞受賞講演を多くの参加者に聞いていただけるように，懇親会の直前にした．また，大会での利益相反COIの取り扱いを発表時に示すこととした．2017年の大会から予稿集を完全電子化した．引き続き，教育講演の充実を図り，学術会議主催のシンポジウムを開催した．

一方，大会が華美になり無駄な出費とならないよう，大会運営に対する監視を強化し開催費用の削減に努めた．毎年5月に実施しているセミナーは黒字を計上している．

選賞（石川常任理事）

学会賞，奨励賞，日韓若手AWARDの選考に当たっては，一定の水準に達していないものは採択しないよう徹底して審査するようになった．

また，毎年の大会・シンポジウムで「優秀研究ポスター賞」を設けることとし実施している．

規格・産業化（中岡常任理事）

伊藤理事が主体となり，「第2期コンビネーション製品ガイドライン素案検討WG」を設置し，数回のWGでの作業を経て，報告書を厚労省に提出した．これは厚労省のHPで公開されている．

一方，バイオマテリアル実用化のための基盤となるJIS，ISOなどの規格制定に学会が深く関与できる体制を整えるよう努力した，また鈴木由香理事の尽力もありPMDAとの関係は強化できた．

医療（吉川常任理事）

エンドユーザーである臨床医師による発表や大会参加を促すため，常任理事，理事に臨床医を迎え，役員，評議員，一般会員の裾野を作ってきた.医学・歯学系の発表は増加傾向にある．

財務（由井常任理事）

上述のような活動を行ってきた結果，財務状態は健全化し，財務上の問題はなくなったと認識している．

40周年記念事業準備（由井・山岡常任理事）

記念式典（賛助会員の表彰，歴代会長への感謝状，記念講演）及び記念事業（会誌やHPに40年のまとめ掲載，JBMRの40周年記念特集号）の準備を開始した．

特集：日本バイオマテリアル学会40年の歩み

会長の任期をふりかえって 第21期：2018.4～2020.3

学会40周年記念に際して現会長より

本学会40周年記念に際して，現会長として将来展望について考察してみました．われわれの学会活動は，すべからく後から来る誰かのためにあるべきと思います．

キーワード：応用に啓発された基礎研究，研究理念，プリンシプル，跋渉，後から来る誰か

由井　伸彦 Nobuhiko Yui

東京医科歯科大学
生体材料工学研究所
Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

この度の学会設立40周年の節目に際して，現会長として今後の展望や諸々の雑感について少し述べたいと思います．既に学会誌本年2号掲載の「会長就任に際して」で説明しましたように，なによりも「社会からも会員からも期待され信頼されるプレゼンス」を発揮することが本学会の役割であると認識しています．40年前に草莽崛起の志を抱いた先達によって創設された学会であり，バイオマテリアル研究における科学としての理念は今も昔も変わらないと思いますが，実学としての出口戦略を取り巻く社会環境は激変してきていると思います．

本学会が40年の蓄積とともに今日あるのは，その一つにバイオマテリアルの学問領域において科学に対する真摯な姿勢を堅持してきたことによると思っています．科学研究の深淵を見つめる崇高な理念を尊重して，次世代へ継承するバイオマテリアル科学のありかたを正しく示し，世界に冠たる我が国のバイオマテリアル研究を先導していくことです．学会設立に尽力された多くの先達の姿勢は，まさにそうであったと強く印象づけられています．しかしながら，学理というには程遠いところも未だあるように思いますので，これからも科学的な真理探求への挑戦を続けて自他共栄していければと願っています．

バイオマテリアルという学問領域は，ニールス・ボーアが達成したような基礎理論を取り扱う科学のカテゴリーではありませんが，だからと云ってトーマス・エジソンが行った技術開発だけの世界でもなく，正にルイ・パスツールが思索したようなuse-inspired basic research（応用に啓発された基礎研究）[1]であると確信されます．そのためには，きちんとしたロジックをもとに研究する基盤となる基礎を正しく身につけておくことが必須であり，と同時に最終的にどのように応用されるか，そのためには何をどのように解決していくのか，いわゆるロードマップを明確にして俯瞰し社会と共有しておく必要もあります．医療のあり方にヒントを得ながら，独自な発想と積み重ねた結果をもとにした仮説の立証によって，新たなバイオマテリアルに挑戦していくのは，科学を志す研究者の冥利に尽きるところと思います．とともに，時代や社会を大きく俯瞰する眼で研究の進むべき道を模索して社会実装を目指すのは，実学としての責務であるとポジティブに理解されます．この両者の重要性を正しく認識して教え導くことも，未来永劫にわたって本学会が果たすべき使命の一つでしょう．

話が逸れるかも知れませんが，昨今は研究不正が大きな社会問題となり，それを防止するため研究倫理や罰則規定の徹底が叫ばれています．倫理や罰則も必要でしょうが，今少し時間を割いて若手に科学の崇高な理念を涵養していく意味を教え諭すことも，永い眼で見たときには大切であるように思います．研究において，現在はともすると成果至上で「結果が何であったか？」ばかり優先する風潮ですが，そもそも科学研究では結果そのものよりも「何故，そうした結果になったのか？」が重要な視点であったはずです．研究不正を含む学術の世界における諸問題の多くも，「何が起きたの

か?」だけでなく「何故起きたのか?」という視点で考えていくことも大切ではないでしょうか．杞憂かも知れませんが，最先端研究遂行の大義名分のために，研究を通じて若手研究者へ理念を涵養していくことが後回しになっているのではないかと思ったりします．本学会としても，研究コンプライアンスを教えるだけでなく，時間をかけて心を養うこと，たとえば岡潔が述べているところの「情緒を育むことの大切さ」も訴える必要があるでしょう．ディシプリンは計画的に教えることができますが，各々が生涯を生き抜くため身につけるプリンシプルのヒントは普段の研究生活の中にこそ隠れていると思っています．

学問の世界においても，井の中の蛙に甘んじるのは戒むべきことです．人は皆，褒められると心地よく嬉しいものです．ただ，ずっと互いに褒め合う集団の中にいると，人間も学問も退化し滅ぶだけでしょう．同好の士だけが集う閉鎖社会に終始して満足するのではなく，開かれた社会の中で研究者としての矜持をもとに互いに切磋琢磨し，更に広く周囲とも連携して発展することが大切です．そのためにも，厳格な評価批判のもとに我が国における学術研究としての正当性を高める一方で，それを将来的に如何に展開していくかを理解して頂くよう努め，社会とともに成長していくことが重要です．ここでは，我が国の科学技術戦略の一環として国の施策へも積極的にコミットしていくことも重要でしょう．それを考えて活動していくことこそが，社会からも会員からも期待される学術団体の果たすべき姿であると考えています．先の本学会誌本年2号上で，そのために本学会が，①科学技術政策に関連した国への働きかけの強化，②時代の趨勢を見極める国際交流の振興とそれを通じた若手人材の育成，③実学のための社会との連携，④出口としての医療との連携，⑤会員サービス機能の強化，を強力に推進していることを説明しました．お時間があれば是非ご一読下さい．こうした取組が社会や会員から役立っていると実感頂けるようになるまでには，まだ時間が必要でしょう．プリンシプルとして，われわれの学会活動はすべからく後からやってくる誰かのためにあるべきと思っています．

私が本学会で初めて研究発表を経験したのは1985年の名古屋大会で，博士の学位を上智大学で取得して東京女子医科大学医用工学研究施設の櫻井先生の元で働き始めた年でした．あの頃の発表内容は今から考えると恥ずかしいような低レベルで，幕末の攘夷志士のように無鉄砲で熱いだけだったように記憶しています．翌1986年には櫻井先生が，1987年には中林先生が大会長を務められ，1988年には鶴田先生をChairmanとしたオールジャパン体制でThe 3rd WBCが開催され，本学会の存在をとても身近に感じたものでした．まだまだ自分の研究課題を考えるだけで精一杯でしたが，本学会を通じて多くの先生方に接していろんなことを考える契機を与えられました．1993年に北陸先端科学技術大学院大学で自らの研究室を主宰する立場になってからは，将来に亘る研究戦略と組織的な研究運営を強く意識しました．独立した研究室運営は得がたい経験でしたが，心の内は雪降る功山寺に独り佇む想いでした．孤高な研究の頂きを目指そうとする思想と現実の研究室の組織的運用の両立のために苦慮していた頃，ちょうど同大学で客員教授を務められていた鶴田先生から「研究とは未開・未知の山野を跋渉するイメージです」と諭すように教えられたことが懐かしく思い出されます[2]．

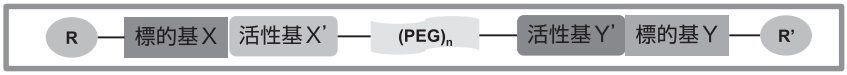
本学会理事の末席に加えて頂いたのは2002年で，岡野先生が会長の時でした．それまでは本学会でも高分子関係の研究者との交流しかありませんでしたが，これ以降は無機材料や金属材料，臨床系の先生方とも本学会大会でお話する機会を得て，更に視野が広がりました．2011年に東京医科歯科大学へ異動した頃からは，学問領域としてのバイオマテリアルや我が国の科学技術としてのあり方を考えさせられるようになり，今日に至っています．私にとって一番印象深いのは，昨年9月に本学会から日本学術会議を通じて提言を発出するのに参画できたことでした．我が国の科学技術政策へのコミットは，これからも本学会の重要課題です．思えば，立場が変わる度に俯瞰する眺めも変わり，その都度いろんな経験を経て成長できた訳で，本学会でご縁のあった先生方には感謝するばかりです．個人的には鶴田先生，櫻井先生，中林先生を仰ぎ見ながら，片岡先生による徹底した赤ペン指導のお蔭で成長できた幸せな世代ですが，本学会の設立に尽力された先生方から薫陶を受けて育ったわれわれの同世代も現役を退きつつあります．このまま50周年まで何もしなかったら，設立当時からの経緯が誰もわからなくなってしまうのではないか．40周年の機会に本学会に関わる多くの偉業を後世に正しく伝える責務もわれわれの世代が担っているのであり，今のうちに記録を残しておこう．そういう機運も手伝って，この度の40周年記念号発刊となっています．国内外同時発信を期して，J. Biomed. Mater. Res. Part Aにも40周年特別号を企画しています．故きを温ねて新しきを知ることの大切さも伝承していければと祈念しています．

きっと50周年記念の時には，40周年記念号があったと巷の話題にのぼり，目を通してくれる方が現れるものと期待しています．と同時に，現在われわれが本学会で進めている取組の成否が既に明らかになっている頃でしょうし，まさに歴史が証明するところと思います．河井継之助のように「よろしく公論を百年の後に俟つ」と云うのでは，ちょっと激しすぎていけません．好好爺の面持ちで，その時がやってくるのを楽しみにしています．

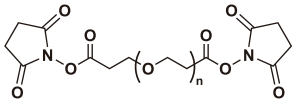
1) Donald E. Stokes: PASTEUR`S QUADRANT -Basic Science and Technological Innovation-, Brookings Institution Press, Washington DC, 1997, p73.
2) 由井伸彦：研究の道の向こうー続 研究哲学ー（由井コロキウム編），JAIST PRESS，石川，2008，p49.

PEGリンカー

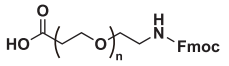
選択ガイド



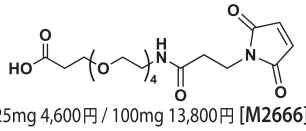
標的基X	標的基Y	PEGリンカー	
アミノ基	アミノ基	NHSエステル−(PEG)$_n$−NHSエステル	[B3728](PEG5) [B4688](PEG9)
	カルボキシル基	カルボキシル基−(PEG)$_n$−アミノ基	[A3120](PEG2) [A2526](PEG6)
		カルボキシル基−(PEG)$_n$−Bocアミノ基	[B5665](PEG4) [B5651](PEG6)
		カルボキシル基−(PEG)$_n$−Fmocアミノ基	[F0719](PEG2) [F0999](PEG2) [F1183](PEG6)
	チオール基	NHSエステル−(PEG)$_n$−マレイミド基	[M3079](PEG2)
		カルボキシル基−(PEG)$_n$−マレイミド基	[M2666](PEG4)
		NHSエステル−(PEG)$_n$−保護チオール基	[N1119](PEG4)
	アルキン シクロオクチン	NHSエステル−(PEG)$_n$−アジド基	[A2388](PEG4)
		カルボキシル基−(PEG)$_n$−アジド基	[A3224](PEG2) [A2293](PEG3)
	アジド基	NHSエステル−(PEG)$_n$−アルキン	[P2283](PEG5)
カルボキシル基	カルボキシル基	アミノ基−(PEG)$_n$−アミノ基	[B1431](PEG2) [D3664](PEG3) [T3198](PEG4) [D1571](PEG3)
	アジド基	アミノ基−(PEG)$_n$−アルキン	[P2225](PEG2)
		アミノ基−(PEG)$_n$−シクロオクチン	[B4062](PEG2)
	アルキン シクロオクチン	アミノ基−(PEG)$_n$−アジド基	[A3130](PEG2) [A2363](PEG3) [A3004](PEG4) [A3007](PEG11)
その他	アジド基	ヒドロキシル基−(PEG)$_n$−アルキン	[D4580](PEG2) [T3114](PEG3)
	アルキン / シクロオクチン	ヒドロキシル基−(PEG)$_n$−アジド基	[A2294](PEG3) [A2500](PEG4)



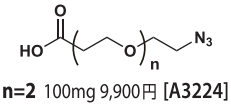
n=5 25mg 9,000円 / 100mg 21,000円 / 500mg 64,000円 **[B3728]**
n=9 25mg 19,600円 / 100mg 59,000円 **[B4688]**



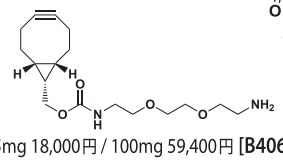
n=2 200mg 9,600円 / 1g 33,700円 **[F0719]**
n=6 250mg 18,700円 **[F1183]**



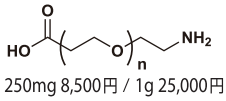
25mg 4,600円 / 100mg 13,800円 **[M2666]**



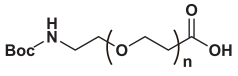
n=2 100mg 9,900円 **[A3224]**
n=3 1g 31,900円 **[A2293]**



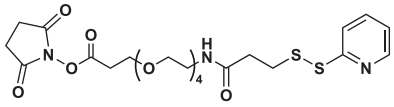
25mg 18,000円 / 100mg 59,400円 **[B4062]**



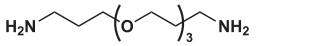
n=2 250mg 8,500円 / 1g 25,000円 **[A3120]**
n=6 100mg 18,900円 / 500mg 64,200円 **[A2526]**



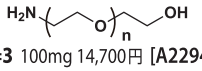
n=4 250mg 15,900円 / 1g 47,500円 **[B5665]**
n=6 250mg 27,500円 **[B5651]**



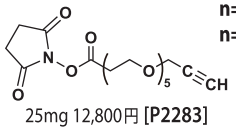
100mg 33,000円 **[N1119]**



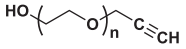
25mL 2,600円 / 100mL 5,600円 / 500mL 11,300円 **[D1571]**



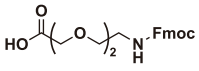
n=3 100mg 14,700円 **[A2294]**
n=4 100mg 15,400円 **[A2500]**



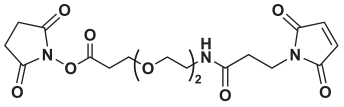
25mg 12,800円 **[P2283]**



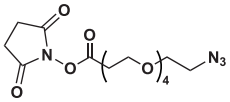
n=2 1g 14,400円 **[D4580]**
n=3 1g 7,300円 / 5g 25,500円 **[T3114]**



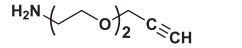
200mg 9,700円 / 1g 33,800円 **[F0999]**



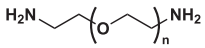
50mg 12,000円 / 250mg 41,900円 **[M3079]**



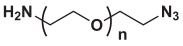
25mg 13,900円 **[A2388]**



1g 9,400円 / 5g 32,800円 **[P2225]**



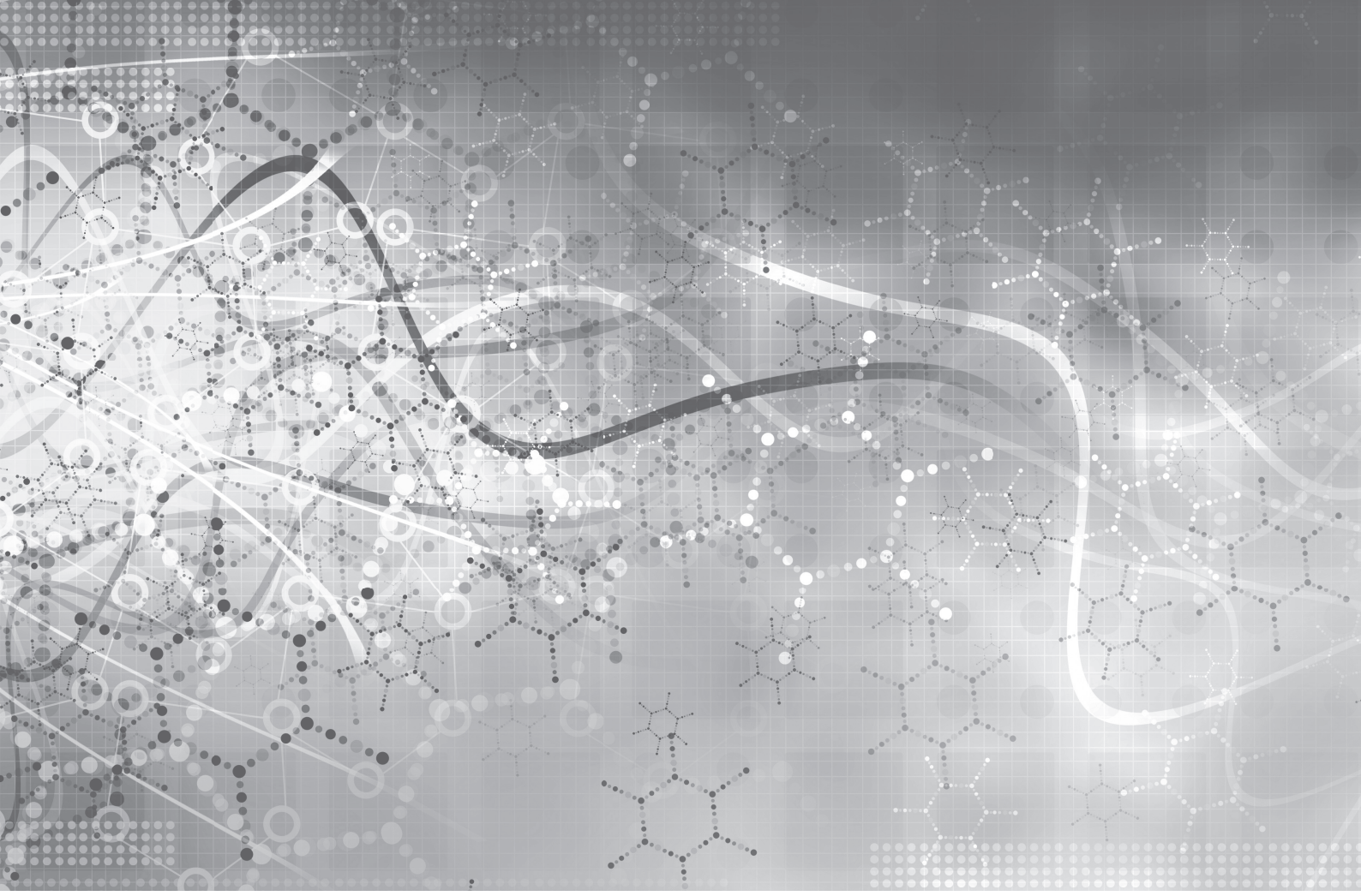
n=2 25g 2,500円 / 100g 6,800円 / 500g 18,200円 **[B1431]**
n=3 1g 32,400円 **[D3664]**
n=4 200mg 10,500円 / 1g 35,200円 **[T3193]**



n=2 250mg 8,800円 / 1g 26,400円 **[A3130]**
n=3 200mg 7,900円 / 1g 25,300円 / 5g 85,800円 **[A2363]**
n=4 50mg 10,500円 / 250mg 33,000円 **[A3004]**
n=11 50mg 18,600円 / 250mg 65,000円 **[A3007]**

上記以外のリンカーについても取り揃えています。各製品の詳細はTCIのウェブサイトで ▶▶▶ リンカー

東京化成工業株式会社
お問い合わせは 本社営業部 Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520
大阪営業部 Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158



特集 2：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

記念号の特集のひとつとして，「未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル」を企画しました．バイオマテリアル研究を高分子・セラミックス・金属・組織工学・人工臓器の各分野に区分しまして，当該分野をこれまでに牽引されてきた方々ならびにいまフロントラインで活躍されている若手・中堅の方々に，それぞれの視点でバイオマテリアルの「未来展開」をご披露いただきます．

担当：相澤　守，菊池明彦，岩﨑泰彦

1. 高分子バイオマテリアル：辿ってきた道と未来への道 ---------- 松田武久 ---- 294
2. 医学応用に向けた高強度・生体親和性接着剤の開発 ---------- 田口哲志 ---- 298
3. セラミックスバイオマテリアルの革新的展開を期待して ---------- 小久保正 ---- 302
4. セラミックスバイオマテリアルーセラミックス材料学と細胞生物学の知の異分野融合を目指してー -- 中村美穂 ---- 308
5. 未来を担う・未来に繋ぐ金属バイオマテリアル ---------- 堤　定美 ---- 312
6. 未来を担う金属バイオマテリアル ---------- 石本卓也 ---- 316
7. 皮膚再生医療のための組織工学製品の開発 ---------- 黒柳能光 ---- 320
8. 未来を担う・未来に繋ぐ組織工学 ---------- 山本雅哉 ---- 324
9. 人工臓器の未来を担うバイオマテリアル ---------- 井街　宏 ---- 328
10. 運動器疾患に対する人工臓器の未来展開　ー人工股関節に関するバイオマテリアル開発の動向と未来像ー -- 茂呂　徹 ---- 332

特集：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

高分子バイオマテリアル：辿ってきた道と未来への道

バイオマテリアルが学問として確立し，医療に貢献できるかが，学会創立以来のこの40年の悲願であった．その間，高分子科学・技術は人工臓器の開発に多大の貢献をした．新しい医療技術が人工臓器から再生医療にシフトしつつある現在，高分子バイオマテリアルは細胞生物学などの周辺分野との連携により，再生医療に貢献することが期待されている．

キーワード：高分子バイオマテリアル，人工臓器，再生医療，細胞生物学

松田　武久 Takehisa Matsuda

九州大学名誉教授

Professor Emeritus, Kyushu University

私は1980年秋に米国の企業から帰国し国立循環器病センター研究所（設立２年目）の人工臓器部で人工心臓・補助心臓のプロジェクトに参加した．日本バイオマテリアル学会（1970年代後半に設立）の揺籃期であった．それ以来凡そ35年をこの分野で研究・教育をし，学会の成長とともに歩んできた．今回学会から依頼された表題の本稿では，この分野を担っていく若い研究者が進むべき可能性のある道を高分子バイオマテリアルの観点から私見を述べるように要請されている．まず高分子バイオマテリアルがこれまで医療にかかわってきた歴史的背景を俯瞰し，未解決の課題も含め未来のあるべき可能性を推察します．

病変臓器の機能の体外での一時的機能代行あるいは体内で永久に置換する人工臓器（例えば，人工肺，人工血管，人工弁，人工透析，補助心臓，人工骨）の開発は，主として臨床医の要求に応じて1960年代から始まり，医療の質と量を大幅に変えた（**図1**）．90年代には経皮的血管壁の再建技術や内視鏡手術に代表される低侵襲の治療技術とデバイスが開発され，この新しい治療技術が大きな選択肢を与えた．これらのデバイスの主要な基材は当時成熟していた高分子工業によるもので，汎用の高分子の転用といえる．腎臓や肺の物質交換能，機械的運動機能，心臓のダイヤフラム素材の柔軟性と繰り返し伸縮に対する耐久性，血管にみられる導管としての人工骨格の非分解性に加えて，目的に合わせた加工技術は以前にはなかった医療器具として人工臓器が認知された．このような背景からバイオマテリアル学会が設立され，学問としての新領域の基盤と新しい素材の開発とその医療への応用に大きな期待が寄せられていた．

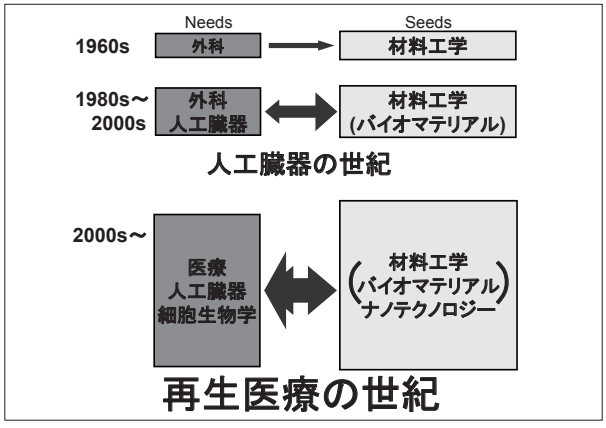


図1　バイオマテリアル医療技術の変遷：初期は臨床医の主導から始まり，バイオマテリアルが認知される人工臓器時代を経て，今世紀は組織再生時代

高分子合成化学では，すでに確立されていた重縮合，重付加，ラジカル重合，イオン重合，リビング重合，電子線重合，光駆動反応などを駆使して目的に沿って，様々な精密設計された高分子バイオマテリアルが合成され，目的に応じてsol，gel，elastomer，solidなど多様な物性がデザインされた．生分解性高分子として，生体内で分解・吸収されても生体に

安全なポリ乳酸やその共重合体は整形外科領域で使われている．

この中でも基本概念提出から臨床応用への特筆すべき成果は，1)感温性ポリマーのグラフト化表面は温度変化による形成した細胞組織の基材からの脱着を可能にし，細胞シート工学という新しい技法が産み出されたことである．角膜，心筋細胞組織の修復に新しい組織工学が臨床応用され，高い評価を受けている（東京女子医大　岡野教授）．2）親水―疎水のブロックポリマーは水中でナノレベルのミセル構造をとり，コアに抗癌剤を抱かしたものは，血管壁透過性が正常の組織に比べて極めて高い癌組織への高い局所集積性を実現した．この新しい概念の提出によるドラッグデリバリのキャリアーは臨床治験が進行し，東京大学において精力的に研究されている（片岡教授）．3）細胞膜表層の主要な構成成分であるリン脂質のpolar head （phosphoryl choline）に注目し高分子の側鎖に組み込んだMPCポリマーは細胞非接着性・蛋白質白質非吸着性に加えて，組織中での摩擦係数が低い特性などbiomimetic バイオマテリアル化学を産み出している（東大　石原教授）．これらの高分子バイオマテリアルは世界に先駆けて我が国の研究者によって研究・開発されたものであり，独創性のある革新的医療技術として国際的に高く評価されている．

一方，これらを生体内に埋め込んだ時に生体に受容されるのか，あるいは忌避（拒絶）されるのかは，埋め込んで初めて判断される．生体組織と接触する高分子表面の設計と生体適合性の研究は，今から想い起こすと大いに楽天的な面があったが，80年代に多くの異なったアプローチ・作業仮説が提案され，多大のエネルギーと研究費がつぎ込まれた．進化の過程で長大な時間をかけて獲得してきた生体系の防御システムを，極めて単純な構造の高分子表面で回避できるのかは挑戦的あるいは懐疑的な課題であった．非吸着表面を設計すれば回避できるはずであるとの考えのもとに，生体と接触する最表面の分子鎖の種類，易動性，水和層の状態，物理工学を基に表面物性の理解は深まった．当時研究が進みつつあった血液学，細胞生物学の知識を取り込んでの生体適合性表面の設計概念や基本原理の構築，それに基づく界面工学の実現は，一部成功しているようであるが，その限界も明らかにされた．接触初期から慢性期にかけての時系列の生体適合機構獲得のシナリオには程遠く現在に至っている．

細胞の人工界面での接着を促進する表面設計は，細胞を主役とする組織工学の基盤である．接着依存性（anchorage-dependent）細胞の人工界面での接着は接着蛋白質（adhesive protein:フィブロネクチン，フィブリノーゲン等）が吸着した界面で誘発されることが古くから生物学者での共通認識であった．80 代半ばから後半にかけて接着蛋白質群に共通している接着モジュールが発見され，驚くべきことに最小共通連鎖はArg-Gly-Aspトリペプチド連鎖であった．ついでこれを認識する接着依存性細胞の表面受容体（integrin superfamily）も相次いで同定され，細胞の発生から接着，増殖による組織化が単純な機構で進行していることが明らかにされた．

これらの知見を踏まえ，90年代より細胞を主役とする組織の生体内外で再構築する組織工学の研究分野が急速に発展し，臨床応用されつつあり，人工臓器と移植臓器の間に位置する治療の選択肢を与えつつある．この組織工学は近未来の置換・修復外科に大きなインパクトを与えることは確かであり，iPS細胞の登場により，今世紀の前半は“組織工学による再生医療”の時代と呼ばれる可能性が高いと推察される(**図1**)．生体組織を構成する生体高分子群である細胞外マトリックス（細胞接着因子，構造蛋白質・多糖）や増殖因子（サイトカイン）等と人工材料（力学的, 構造的人工骨格：scaffold）を組み合わせたプレ組織体であり，生体内移植によって生体力学場に感応してリモデリング，適応制御によって正常組織体と同様な構造・機能を発現させるものである．これを実現するためには，人工物と生体間の“自己化を獲得した”接合部（biointerface），微視的な細胞外環境の整備および複雑なる階層性および立体構造の組織の設計・加工・構築技術の一連のシステムが必要である．精密材料工学やロボット技術，マイクロマシンおよびナノメディシン技術が再生医療の基盤技術としてそれらの分野の研究者の参入によって加速度的に進展しつつある．

材料工学の分野では，進展の著しい光科学やITを組み込んだ測定機器を駆使する最新の科学技術をもってすれば，材料の構造や動きは，好むと好まざるとに関わらず空間的にはナノサイズ，時間的にはピコ秒のオーダーで考察されることを余儀なくされる時代が到来しつつある．一方，生体はナノサイズの複合体の精密な集合体とみなせる．細胞生物学も近接場光や高感度の顕微鏡を用いて細胞内のナノ構造の観察から，蛍光標識を用いる微細構造とメカニズムの解明が加速度的に可能になっている．

例えば，細胞を人工基材に播種してから，完成度の高い秩序構造と機能を有する二次元あるいは三次元組織化を迅速に行う迄の道程は，多段階で複雑なmulti-signal transductionのネットワークの形成とそれによって誘起される多様なmolecular process が時空間的にparallelおよびserialに進行する（spatio－temporal coordination）工程を経る．細胞／マトリックス間接着に始まり，それに引き続く細胞形態の決定，機能発現，形質発現（分化・脱分化・再分化誘導），アポトーシス・増殖，さらに細胞／細胞間接着は複数の蛋白質・糖蛋白質を含む複合体の形成によって進行する．これらは，ナノスケールの装置（machinery）あるい

は分子ナノマシンとよばれている．細胞接着装置（adherent machinery）は細胞外マトリックス，細胞膜レセプター（integrin）および細胞内のアクチン重合に関与する蛋白質群の複合体である．接着したという信号は装置を介して細胞内に伝わって（outside-in signal transduction），アクチンの重合・繊維化とその超分子構造化（ストレスファイバー形成）が主として細胞下部に誘起され，形成された細胞骨格による細胞内張力はインテグリンを通じて細胞外基質に伝わる．この“outside-in”と“inside-out”の力学的バランスによって細胞の形態が決定される．骨格蛋白質の重合・解重合が動的に行われ（cytoskeletal dynamics），接着装置の解離・消滅等によって形態を変え，移動が起こる．このような細胞形態と機能の相関は　生体におけるナノスケールの意義を列挙すると，

1. 機能が生じる最小単位
2. より大きなスケールの性質と細胞行動を決定する重要な因子
3. 自発的，迅速的で，且つ適度に安定した複合体形成とその消滅および機能に重要な適度な自由度を併せもつ最適サイズ
4. 生体がナノメートルの大きさの世界で気の遠くなる長大なる時間をかけて進化させてきた精密装置

を挙げることができる．

一方，生体内においては，対象臓器によって異なるが，内在および外的力学的ストレスを受ける．ストレス場の性質（圧縮，伸縮，セン断応力等），強度および周期が異なるが，この力学的ストレス場が組織・細胞機能と構造化に大きく影響し，生体内リモデリングの原動力の一つになっている（Mechano-biology）．従って，人工的に組織の再構築を意図する組織工学では，細胞機能の短時間で且つ最大限の機能発現のためには，細胞外空間の設計（Engineering Design of Extracellular Space）および生理的力学ストレス場（Biological Stress Field）を模倣して負荷する技術が必須である．この為には，前者においては，人工細胞外マトリックスの設計および三次元包埋技術，後者においては力学的ストレス場に感応する二次元・三次元の形状を有する人工骨格（Mechano-active or Mechano-responsive　Scaffold）材料・構造化技術およびバイオリアクタの開発が重要である．またロボット加工によって細胞・サイトカイン・細胞外マトリックスを三次元に適正配置して機能組織を再構築する技術は，組織の機能化に加えて高品位で且つ再現性のある組織形成に必須であると考えている．

以上まとめると，**図2**に生体防御反応および組織再構築の生体の自己防衛および自己再生の戦略（Nature’s Strategy）と材料設計戦略（Designer’s choice）の双方向の相互作用を示した．**図3**には生体の生存戦略のうち，材料との相互作用に関わる防衛機構，創傷治癒機構，組織再構築の時空間のシナリオ，また自律する生体力学場の適応制御を強調した．これに対する材料設計の指針を研究されているアプローチを要約して**図4**にまとめた．どのアプローチを選択するかは，まさにdesignerの腕の見せどころといえる．

次世代の再生医療研究は，このようにマルチスケールでマルチモードの科学技術を総合的に捉えた上で，個々の要素技術を効率的・効果的に組み合わせてシステム化することが必要である．マクロからミクロへ，またメゾ，そしてナノスペースの材料に移っていく時，そこには，思いがけない新材

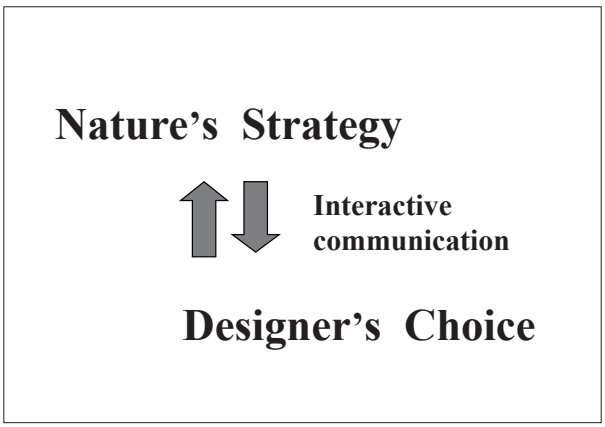


図2　生体の防衛・組織再生戦略と材料設計戦略との双方向相互作用

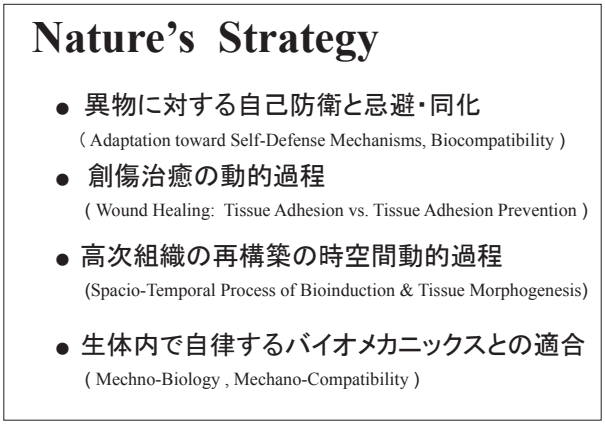


図3　生体の戦略：防御・創傷治癒．組織再生および力学的適合

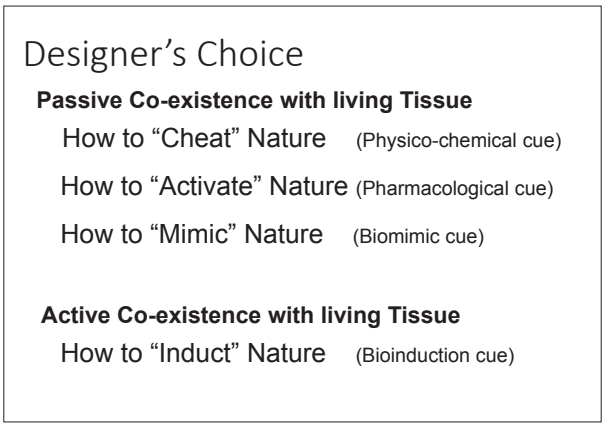


図4　生体防衛・組織再生組織の戦略に対応する材料設計指針

料・新物性の要求と新しい設計概念，加工技術が必要になる可能性が秘められていると思えてならない．ES，iPSや体性幹細胞の分化誘導技術が確立されれば，高機能バイオマテリアルおよびマイクロおよびナノ加工技術と細胞操作技術との融合によって医療の質がパラダイム・シフトをおこすことも十分予想される．一方，超速でとどまることなく進化する遺伝子工学は，以前にはとても想像すらできなかった細胞生物学の地平を日々拓かせている．細胞内での情報伝達経路が明らかにされ，バイオマテリアル研究にも取り入れられつつある．これからの研究者は大きい視野で，学問としての高分子バイオマテリアルの深化，周辺の学問分野との連携，新しい医療の創出など，その地平は拡張している．筆者は，好んで動物実験ができる施設で研究・教育してきた．多くの動物への移植実験から，時には生体応答の冗長性に助けられ，あるいは冷厳な忌避反応に打ちのめされてきた．これらの経験から多くを学ばして頂いた．最後に，研究者が志を高くし，自己を発現できるテーマを見つけ邁進されることを祈念します．

追記：ここまでが，学会からの依頼されたテーマです．紙面に余白ができたので，私の限られた経験から，医工および産学連携の双方のあり方，それに基礎研究から実業化・企業化への道のりでネックになるDeath Valley について私見を述べさせていただきます．まず医工連携の重要な点は，お互いが専門用語でなく分かり易い表現で相互に研究の意義を理解して，目的とする工程と行程を共有することが必須です．相手側の発する何気ないつぶやきや生体反応を見逃さないGood Listener であることも重要です．当然両者の相互リスペクト・信頼が前提になります（**図5**）．一方，研究者が陥るDeath Valleyを**図6**に示した(これは自戒を込めて)．研究が予想以上に進展し，その効能が臨床の場で高く評価されそうな場合には，企業化を意図して当然企業との共同作業の段階に入ります．企業サイドの陥るDeath Valleyを**図7**に挙げた．新しい産業分野への参入に消極的な国内企業には厳しい表現になっていますが，この分野で将来新しい医療を切り拓いていくためには克服すべきことと信じています．

図5　医工連携の基本的規範

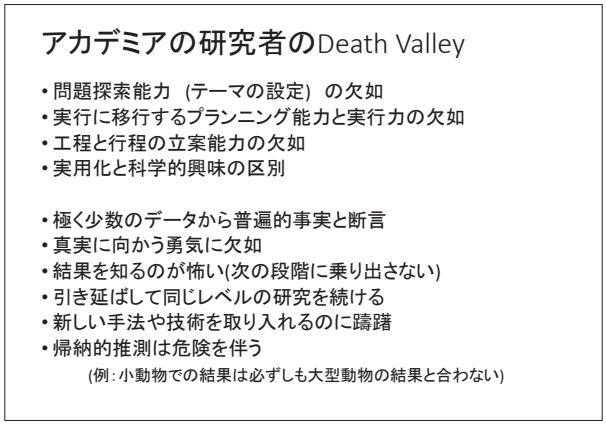


図6　基礎研究者のDeath Valley

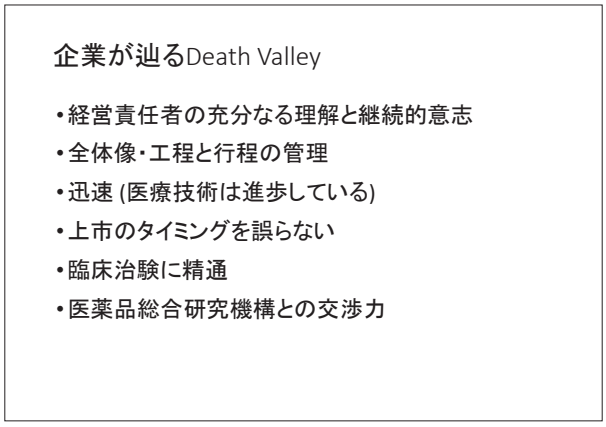


図7　企業のDeath Valley

特集：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

医学応用に向けた高強度・生体親和性接着剤の開発

外科用接着剤は手術後の創部の閉鎖・止血・被覆を目的として頻繁に使用されている．血液製剤のフィブリン系接着剤が臨床において最も用いられているが，高い生体親和性を有するものの，生体組織・臓器との接着性に課題がある．本稿では，外科用接着剤の基盤材料として低温～常温流動性を有するスケソウダラ由来ゼラチンを用い，これに種々のアルキル基を導入することにより界面強度を改善した外科用接着剤の特性について概説する．

キーワード：外科用接着剤，ゼラチン，タラ，疎水基

田口　哲志 Tetsushi Taguchi

国立研究開発法人　物質・材料研究機構
機能性材料研究拠点　バイオ機能分野
Biomaterials Field, Research Center for Functional Materials, National Institute for Materials Science

1．はじめに

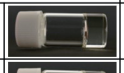
外科用接着剤は，生体組織間の吻合部における出血・浸出液漏出防止，肺からの空気漏れ防止等，外科手術後の創部を閉鎖・止血・被覆する際に使用され，これまで国内においても数種類の外科用接着剤が開発されている[1,2]．これらの外科用接着剤のうち，現在臨床において最も使用されているものは，ヒト血液を原料とするフィブリン系接着剤であり，国内市場の約60％を占めている[3]．フィブリン系接着剤は，トロンビン，カルシウムイオン，第13因子存在下におけるフィブリノーゲンのフィブリンへの重合反応によりゾルからゲルとなり生体組織・臓器表面に接着する．この接着剤は，血液の凝固と同様のプロセスでゲル化するため，生体親和性に優れており汎用性が高い．しかしながら，血液や浸出液の生じる湿潤環境において生体組織に対する接着強度が十分でないため，要求される接着・シーリング効果が得られないという課題がある．一方，医学応用を目的とした研究中の外科用接着剤・接着材料として，イガイの水中接着タンパク質に含まれるL-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン（DOPA）中のカテコール基を含有した高分子材料[4]，ナノ粒子[5]およびナノシート[6]等が報告されている．

本稿では，湿潤環境において高い接着強度を示すと同時に生体親和性を有する外科用接着剤について，我々の行っている研究を紹介する[7-10]．

2．ゼラチン分子中のイミノ酸含量と熱変性温度

一般に，コラーゲンが熱変性するとトリプルヘリックス構造が一部ほどけることによりゼラチンとなるが，その熱変性温度は，哺乳類が高く，魚類は低い傾向にある[11]．さらに，冷水に生息する魚類のコラーゲンの熱変性温度は，温水に生息する魚類のそれと比較して低い傾向がある．これは，コラーゲン・ゼラチン中に含まれるイミノ酸（プロリン・ヒドロキシプロリン）含量と相関があることが明らかにされている[11]．**表1**には，由来の異なるゼラチン溶液の様子とイミノ酸含量を示す．ブタ由来ゼラチンのイミノ酸含量は，1000アミノ酸残基当たり223個であるのに対し，温水に生息するティラピア由来ゼラチンのイミノ酸含量は，1000アミノ酸残基当たり198個である[12]．そこで我々は，外科用接着剤の構成成分として，低温でも流動性を示すスケソウダラ由来ゼラチン（Alaska

表1　由来の異なるゼラチン溶液のゲル化とイミノ酸含量

由来		相転移温度（℃）	Pro（/1000AA）	Hyp（/1000AA）	Pro+Hyp（/1000AA）
ブタ		36.5	132	91	223
ティラピア		25.8	119	79	198
スケソウダラ		13.8	95	55	150

pollock gelatin, ApGltn)に着目した．ApGltnは1000アミノ酸残基当たりイミノ酸が150個であり，10℃付近での相転移を示すという特徴がある[12]．すなわちブタ由来ゼラチン溶液と異なり，ApGltn溶液は低温～常温では液体であることから，外科用接着剤の成分として用いた場合，ゼラチン溶液を加温することなく緊急時にもすぐに使用することができるというメリットがある．また，一般にゼラチンはポリ乳酸・ポリグリコール酸等のポリエステルとは異なり，細胞の足場となりつつ酵素的に分解されるため，創傷治癒を阻害することなく組織修復が進むという特徴がある．

3．疎水化タラゼラチン接着剤の血管・肺に対する接着性

術部からの血液やリンパ液等が漏出する湿潤環境において，生体材料を組織・臓器に効果的に接着させるには，材料工学的な観点からの分子設計が必要である．そこで，ApGltnを基盤材料として用い，これに種々の鎖長を有するアルキル基を導入した疎水化ApGltn(**図1**a)を合成した．さらに，得られた疎水化ApGltnと既承認品において臨床使用実績のあるPentaerythritol poly(ethylene glycol) ether tetrasuccinimidyl glutarate(4S–PEG)(**図1**b)とを組み合わせることによりin situで硬化する疎水化タラゼラチン接着剤を開発した．疎水化タラゼラチン接着剤の接着性評価として，ブタ大動脈に対する耐圧強度の測定を行った．耐圧強度は，外科用接着剤の評価方法として標準化されているASTM(F2392-04)[13]に従って行った．**図2**aは，疎水基導入率がApGltn中のアミノ基に対して約10mol%の疎水化ApGltnを含む接着剤の，アルキル鎖長とブタ大動脈に対する耐圧強度との関係を示す．耐圧強度は，アルキル鎖長の影響長鎖アルキルを有する疎水化ApGltnでは，導入率の増加に伴い耐圧強度が増加する傾向が認められた．これは，長鎖アルキルを導入することにより組織浸透性が向上した結果，接着剤と組織間の界面強度が増加したことに起因すると考えられた．そこで耐圧強度試験後の接着剤-大動脈組織界面を観察したところ，疎水基を導入していないApGltn(Org-ApGltn)では組織との広範囲な破断が観られたのに対し，耐圧強度の高いC18-ApGltnでは組織破壊が観測された．(**図2**b)このことはApGltnへの疎水基導入が効果的に大動脈組織への組織浸透性を向上させた結果，接着剤大動脈組織の界面強度を増加させたことを示している．

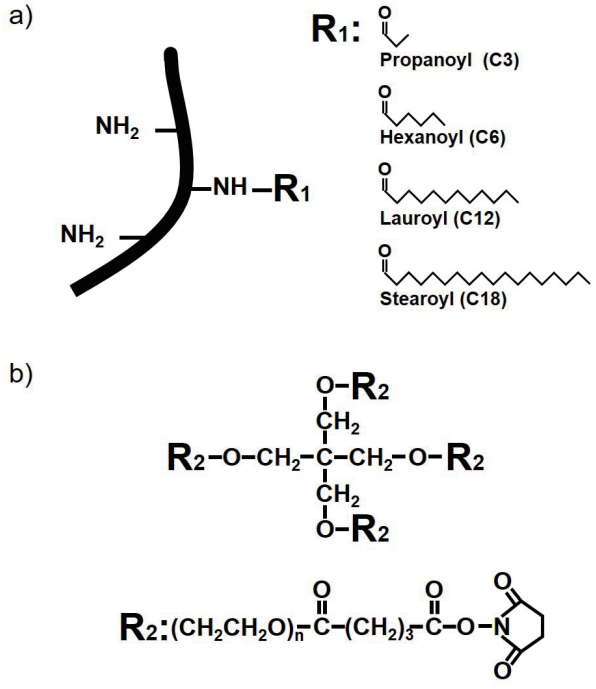


図1　湿潤環境で作用する外科用接着剤の構成成分
a）疎水化タラゼラチン，b）Pentaerythritol poly（ethylene glycol）ether tetrasuccinimidyl glutarate（4S–PEG））

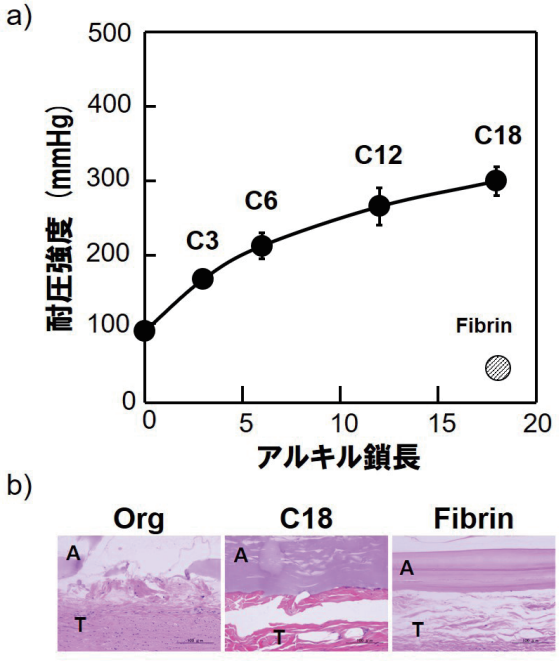


図2　ブタ大動脈の耐圧強度に対する疎水基鎖長依存性
a)耐圧強度とアルキル鎖長の関係，b)大動脈-接着剤組織界面のヘマトキシリン-エオジン染色観察結果）

また，外科用接着剤の呼吸器外科領域への展開を目指し，ラット摘出肺に対するシーリング効果の評価を行った．ラット摘出肺を用いて肺エアーリークモデルを作成した後に接着剤で被覆し，肺組織に対する耐圧強度を測定した．**図3**aのように，肺組織に対してもC18-ApGltnは高い耐圧強度を示した．耐圧強度試験後の接着剤肺組織界面を観察すると，**図3**bのように Org-ApGltnではバルク破壊が観察されたのに対し，耐圧強度の高いC18-ApGltn接着剤では組織破壊が観測された．これはC18-ApGltn接着剤と摘出肺胸膜との相互作用が向上し，界面強度が増加したことに起因していると考えられる．これらの結果から，本接着剤は，大動脈および肺に適用可能であることが明らかとなった．

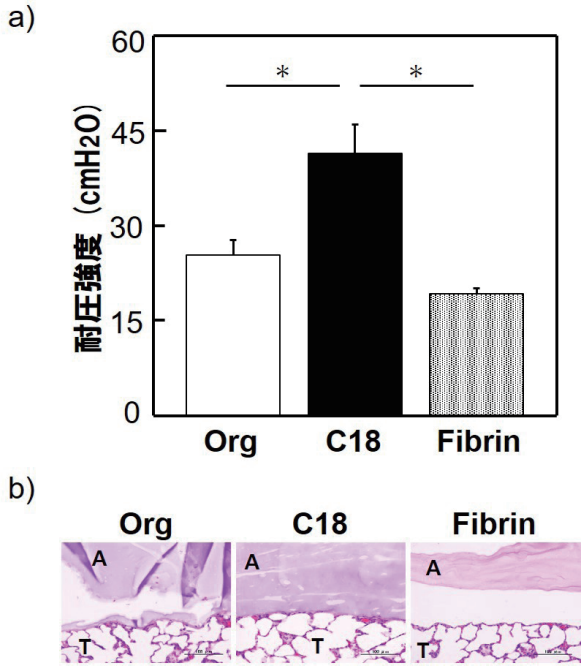


図3　疎水化タラゼラチン接着剤のラット摘出肺に対するシーリング効果
a)タラゼラチン（Org),疎水化タラゼラチン（C18）接着剤のシーリング強度と市販品（Fibrin）との比較(*p<0.05), b）摘出肺-接着剤組織界面のヘマトキシリン-エオジン染色観察結果

4．接着メカニズムの検討

C18-ApGltn接着剤の生体組織に対する接着メカニズムを明らかにするため，疎水化タラゼラチンと細胞外マトリックス（ECM）および細胞との相互作用について評価を行った．血管や肺の組織は，主に弾性繊維を形成するエラスチンやコラーゲン，細胞接着性分子であるフィブロネクチンなどのECMで構成されている．そこで表面プラズモン共鳴分析によって，フィブロネクチンとの相互作用を測定した結果，C18-ApGltnはOrg-ApGltnと比較して優位に高い結合定数を示すことを明らかにした[7]．フィブロネクチンは，その構造内に細胞やゼラチンとの結合領域を有していることに加え，約50％が疎水性アミノ酸で構成されている．そのため，ApGltnに導入した疎水基がフィブロネクチンとの分子間相互作用を向上させたと考えられる．さらに，血管や肺の弾性繊維を形成するエラスチンは約96％の疎水性アミノ酸で構成されていることから，ApGltnの疎水化はECMとの疎水性相互作用を向上させ，組織接着性向上に効果的であると考えられた．また，蛍光ラベル化したC18-ApGltnを線維芽細胞に露出する事で，細胞との相互作用を視覚的に観察した．蛍光顕微鏡による観察結果から，C18-ApGltnにおいてより多くのゼラチン分子が細胞表面に残存することが明らかとなった（**図4**）．これは，疎水基を導入したことによって脂質二重膜で構成される細胞表面へのアンカー効果が生じたことに起因すると考えられた．以上のことから，ゼラチンの疎水化によってECMおよび細胞との疎水性相互作用が向上した結果，湿潤生体組織への界面強度および耐圧強度が増強されると考えられた．

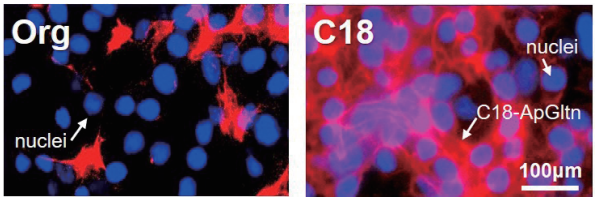


図4　疎水化タラゼラチン(C18)の細胞表面への集積

5．疎水化ゼラチン接着剤の生体吸収性

生体内における接着剤硬化物の組織反応評価として，ディスク状の接着剤硬化物（ゲル）を作成し，マウス皮下組織に埋入することによりC18-ApGltn接着剤の分解・吸収性の評価を行った．接着剤の分解性を経時的に観察した結果，フィブリン系接着剤では2週間で完全に分解・吸収された．一方，Org-ApGltn接着剤では4週間以内に，C18-ApGltn接着剤では8週間以内に，石灰化やカプセル化等の異物反応を引き起こすことなく，完全に分解吸収された（**図5**）．C18-ApGltn接着剤における分解速度の遅延は，疎水基導入により物理架橋点が形成され，水分子の接着剤内部への拡散速度が減少したことによると考えられる．さらにC18-ApGltn接着剤では，接着剤硬化物内部への細胞浸潤が観察されたことから，接着剤硬化物が細胞の接着・増殖・遊走を促進する足場としての役割も果たし，生体親和性が極めて高いことが示唆された．ゼラチンを構成するアミノ酸配列は，Gly–X–Y（X，Yはそれぞれ主にプロリン及びヒドロキシプロリン）から構成され，創傷治癒の際に炎症細胞から産生されるマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）によりゼラチン分子中のペプチド結合が切断される．MMPにより切断される部位は，GlyPro–Gln–Gly–Ile–Ala–Gly–Gln （GPQGIAGQ），Gly–Pro–Gln–Gly–Ile–Trp–Gly–Gln（GPQGIWGQ），Ala–Pro–Gly–Leu（APGL），LeuGly–Pro–Ala（LGPA）等があり，これらは細胞膜上もしくは分泌されるMMPにより異なっている[14]．一方，4S–PEGは生体不活性な高分子であるが，創傷治癒の過程で産生された活性酸素による4S–PEG主鎖の開裂や，4S–PEG中のエステル結合が加水分解されるという特徴を有する．このような観点を考慮すると，ラット皮下における接着剤硬化物の分解は，酵素的および加水分解的に生じていると考えられる．以上のことから，疎水化ApGltnと4S-PEGから構成される外科用接着剤は，高い接着強度に加え，生体親和性を有することが明らかとなった．

6．おわりに

スケソウダラゼラチンのアミノ基の一部を疎水基に置換した「疎水化タラゼラチン」を主成分とする外科用接着剤につい

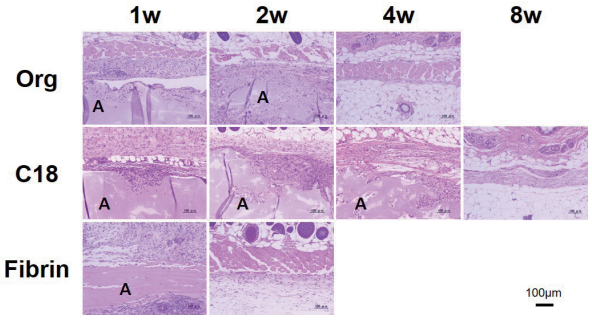


図5　疎水化タラゼラチン接着剤の生体吸収性評価(ヘマトキシリン-エオジン染色)

て，我々の取り組みを紹介した．創部の閉鎖は，外科手術において基本的操作の一つであり，血液や浸出液の生じる湿潤環境下において効果的な組織・臓器接着性を示す材料・技術の創出は，手術時間の短縮に繋がり，患者の身体的・経済的負担を軽減できる．また，本稿の外科用接着剤のようなin situゲル材料は内視鏡を用いた低侵襲医療・ロボット手術等へも適用可能であるため，入院期間の短縮につながり，医療費削減にも貢献できると考えられる．必要な部位を組織の治癒を阻害することなく接着・止血・閉鎖(シーリング)することが可能な生体接着材料・技術の創出は，近い将来，手術の手技自体を大きく変革することに貢献すると考えられる．

謝辞

本研究は，水田　亮博士(現　テルモ株式会社)を中心に筑波大学大学院　数理物質科学研究科　医用材料研究室の大学院生および国立研究開発法人物質・材料研究機構　機能性材料研究拠点　バイオ機能分野　バイオポリマーグループのスタッフと共に研究を行ったものである．同氏および関係者のご協力に深く感謝申し上げます．

参考文献

1）Matsuda T, Itoh T, Yamaguchi T, Iwata H, Hayashi K, et al.: A novel elastomeric surgical adhesive: Design, properties, and in vivo performances. ASAIO Trans. 1986, 32: 151-156.
2）Hyon SH, Nakajima N, Sugai H, Matsumura K.: Low cytotoxic tissue adhesive based on oxidized dextran and epsilon-poly-L-lysine. J Biomed Mater Res A. 2014, 102: 2511-2520.
3）2017年版　メディカルバイオニクス(人工臓器)市場の中期予測と参入企業の徹底分析　～インプラント，体外循環，及び関連装置・製品の品目別分析～，株式会社矢野経済研究所.
4）Lee BP, Dalsin JL, Messersmith PB.: Synthesis and gelation of DOPA-Modified poly (ethylene glycol) hydrogels. Biomacromolecules. 2002, 3: 1038-1047.
5）Rose S, Prevoteau A, Elzière P, Hourdet D, Marcellan A, et al.: Nanoparticle solutions as adhesives for gels and biological tissues. Nature. 2013, 505: 382-385.
6）Fujie T, Matsutani N, Kinoshita M, Okamura Y, Saito A, et al.: Adhesive, flexible, and robust polysaccharide nanosheets integrated for tissue-defect repair. Adv Func Mater. 2009, 19: 2560-2568.
7）Mizuta R, Taguchi T.: Enhanced sealing by hydrophobic modification of Alaska pollock-derived gelatin-based surgical sealants for the treatment of pulmonary air leaks. Macromol Biosci. 2017, 17: 1600349.
8）Mizuno Y, Mizuta R, Hashizume M, Taguchi T.: Enhanced sealing strength of a hydrophobically-modified Alaska pollock gelatin-based sealant. Biomater Sci 2017, 5: 982-989.
9）Taguchi T, Mizuta R, Ito T, Yoshizawa K, Kajiyama M.: Robust sealing of blood vessels with cholesteryl group-modified, Alaska pollock-derived gelatin-based biodegradable sealant under wet conditions. J Biomed Nanotechnol. 2016,12: 128-134.
10）Mizuta R, Ito T, Taguchi T.: Effect of alkyl chain length on the interfacial strength of surgical sealants composed of hydrophobically-modified Alaska-pollock-derived gelatins and poly (ethylene)glycol-based four-armed crosslinker. Colloids Surf B. 2016, 146: 212-220.
11）Ikoma T, Kobayashi H, Tanaka J, Walsh D, Mann S.: Physical properties of type I collagen extracted from fish scales of pagrus major and oreochromis niloticas. Int J Biol Macromol. 2003, 32: 199-204.
12）Zhou P, Mulvaney SJ, Regenstein JM.: Properties of Alaska pollock skin gelatin: A comparison with tilapia and pork skin gelatins. J Food Sci. 2006, 71: C313-C21.
13）Standard Test Method for Burst Strength of Surgical Sealants. ASTM F2392-04
14）Kim JH, Lee SJ. A biomimetic strategy to design biomaterials for in situ tissue regeneration. (eds. Lee SJ, Atala A, Yoo JJ), Academic Press, New York, 2016. p. 185-201.

特集：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

セラミックスバイオマテリアルの革新的展開を期待して

Henchによる革新的セラミクスバイオマテリアルであるBioglassの発表からすでに約50年が経過した．今や，もう一つの革新的セラミックスバイオマテリアルの登場が待たれている．それはいかにして可能であろうか．著者らの貧しい研究経験を顧みつつ，その可能性を探る．

キーワード：Bioglass, 結晶化ガラスA-W, 擬似体液，生体活性チタン，骨誘導

小久保　正 Tadashi Kokubo

京都大学，中部大学名誉教授

Professor Emeritus, Kyoto Univ. and Chubu Univ.

1．はじめに

セラミックスバイオマテリアル，すなわちセラミックスの生体材料が，医療の分野に初めて登場したのは，1970年のHenchによるBioglassの発見によってであった．それまでは，セラミックスは医療材料としては，欠けた歯を補うため以外には用いられてこなかった．なぜならそれまでに試みられた人工材料はすべて，生体内で線維性皮膜に取り囲まれ，体外に排除されようとしたからである．しかし1970年に，アメリカフロリダ大学のガラスの研究者であるHenchは，ガラスの中には生体内で線維性皮膜に取り囲まれず，生きている骨と直接接し結合してしまうものがあることを見つけ，それをBioglass®と名付けた．以来，このBioglass®を骨修復に用いる試みと，他の骨結合性材料を探索する研究が始まった．

それ以後，アパタイト含有結晶化ガラス（Ceravital®），水酸アパタイト焼結体，β－$3CaO \cdot P_2O_5$焼結体，アパタイト－ウオラストナイト含有結晶化ガラス（A-W），リン酸カルシウムセメント，アルカリ―加熱処理チタン金属なども次々骨と結合することが明らかにされ，それらがそれぞれの特徴を生かして骨修復材料として臨床応用されるようになった．さらにこれら骨修復材料以外にも，鋳造可能な人工歯，人工関節骨頭，がん放射線治療用微小球などのセラミックスバイオマテリアルも開発され，臨床応用された．

今年は，HenchがBioglass®を発見して約50年になる．この50年の間にBioglass®の発見を契機に，多様なセラミックスバイオマテリアルが開発され，それらが臨床応用の場で重要な働きを果たすようになったことを思うと，セラミックスバイオマテリアルには，医療の分野でさらに重要な役割を果たし得る潜在能力が秘められていると期待される．

しかし，上記の材料が開発されてからすでに20年以上が経過している．今や，50年前にHenchが誰も予想しなかったガラス，すなわち生体内で生きている組織と自然に結合してしまうガラスを見つけたと同じように，革新的な性質を示すセラミックスバイオマテリアルが発見され，それを契機にセラミックスバイオマテリアルの第2世紀が開かれることが期待される．それはいかにして可能であろうか．私の貧しい研究体験を顧みながら，どこに革新的セラミクスバイオマテリアル発見の鍵が隠されているかを探ってみたい．

2．三つの発見

私は，大学の学部時代は理学部地学科の学生としての教育を受けた．卒業後は，京都大学のセラミックスの研究室に所属し，約20年間もっぱら電磁気用セラミックスの研究に従事した．その後突然40歳からセラミックスバイオマテリアルの研究に転じ，京都大学定年退職後移った中部大学を74歳で退職する迄34年間専らセラミックスバイオマテリアルの研究に従事した．この34年間に私が到達した発見の中で，比較的多くの人の注目を浴びたものに，次の三つがある．こ

れら三つの発見に到達するために，何が役立ったかを顧みておくことは，新しい発見を生み出すヒントを与えてくれるかもしれない．

1）1981年，ガラスを加熱処理してアパタイトとウォラストナイトの微結晶を析出させれば，生体内で骨と自然に強く結合し，しかも人の皮質骨を凌ぐ機械的強度を示す結晶化ガラス（A—W）が得られることを発見した．

この発見は，テレビや新聞で大きく取り上げられ，多くの国内学会の賞及び，国際学会の招待講演の対象となった．この結晶化ガラスは後に，**図1**に示すように人工椎体や腸骨として実用化され60,000人以上の人に使われ，国立大学の特許が実用化に至った珍しい例として，青色発光ダイオードと並べて紹介され，著名なガラス博物館であるCorning Museum of Glassにも展示された．

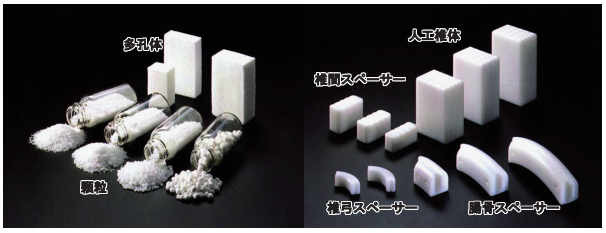


図1　さまざまな形状の結晶化ガラスA-Wの骨補てん材

2）1991年，リンやカルシウムを含むセラミックスでなくても，有機高分子材料や金属材料でも，生体内で表面にアパタイト層を形成しさえすれば，それを介して骨と結合すること，および材料が生体内で表面にアパタイト層を作るか否かは，動物実験をしなくても，擬似体液中で調べることができることを発見した．

以後この擬似体液（Simulated Body Fluid, SBF）は，種々の材料の骨結合性を調べる溶液として用いられ，それらを纏めた2006年の総説論文は，2006~2010年の間に材料科学の分野で最も頻繁に引用された論文として挙げられた．さらにSBFを用いた評価法は，2007年に国際標準規格（ISO 23317）に加えられた．この成果に対し，ヨーロッパバイオマテリアル学会George Winter賞が授与された．

3）1994年，純チタン金属および種々のチタン合金は，酸またはアルカリ性の水溶液に浸漬した後，加熱処理するだけで，生体内で表面にアパタイトを作り，それを介して骨と自然に強く結合するように表面改質されること，および純チタン金属の多孔体は同処理により筋肉内でも骨を形成する骨誘導能を示すようになることを発見した．

この生体活性金属は，後に**図2**に示すように人工股関節および人工椎体として実用化された．この成果に対して，アメリカセラミック学会 Stookey Lecture of Discovery賞が授与された．

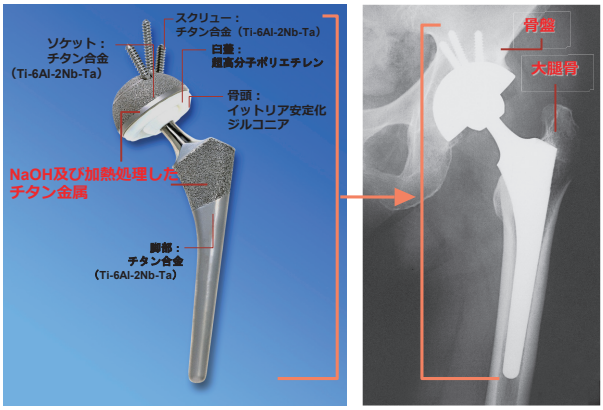


図2　アルカリ—加熱処理チタンを用いた人工股関節（左）とその臨床応用
Kawanabe et.al, *J.Biomed.Mater.Re.PartB: Appl.Biomater.* 90B,476（2009）

3．三つの発見に到達するために役立ったこと

1）臨床医のパートナーを得たこと

私は，バイオマテリアルの研究に入る迄，医療分野の研究に全く経験を持たなかった．セラミックス材料の研究しか経験を持たない者が，臨床応用上意味のあるバイオマテリアルの研究を行うためには，臨床医の協力を欠くことができなかった．幸いにも，私がHenchの研究成果に感銘を受け，同様の研究を始めてみたいと思っていた頃，京都大学医学部整形外科学教室の山室隆夫教授と，中村孝志医師がBioglass®の研究を一緒にしないかと，私の恩師の京都大学化学研究所の田代　仁教授に声をかけられた．田代教授は定年間際だったので，その話は主に私が受けることになった．そこで，私達セラミックスの研究者と整形外科の臨床医の間で，Bioglass®を越えるセラミックスバイオマテリアルを開発する共同研究が始まった．私達は，1-2ケ月に一度定期的に集まり，何を，どんな方法で研究するかを討議し，研究結果を持ち寄り，次にどう進めるべきかを討議した．研究担当者の間では，新しいデータが得られる度に討議が行われた．原則としてセラミックス研究者が，材料を試作し，構造と物理的性質を評価し，医学研究者が細胞培養や，動物実験により，生物学的性質を評価した．こうした討議を経て，臨床応用上意味のある研究だけが絞り込まれていった．

従って，上記三つの発見に到達するためには，セラミックス研究者が，常に何でも議論できる臨床医のパートナーを得たことが，必須条件であった．

2）先行文献を絞って学んだこと

私達がバイオマテリアル研究を始めるに当たって最初にしたことは，セラミックスバイオマテリアル研究の口火を切ったHenchのBioglass®の代表的論文を一つだけ丁寧に読み，同じ実験をトレースすることであった．それによりBioglass®は，機械的に弱く，しかも生体内で骨との界面に機械的に

弱いゲル層を作るので，人工骨として使える部分が限定されることが分かった．そこで，機械的に強くて，生体内で骨との界面にゲル層を作らない骨結合性ガラスの開発が，私達の研究目標になった．

先行研究を越えるためには，先行研究を知らねばならない．しかし先行文献を沢山読み過ぎると，先行研究者の思考の枠に捕らわれ，もうやることが残されていないかのごとき錯覚に捕らえられ，重箱の隅を突っつくような研究をするようになる．多読は，自由な発想を妨げる．

3）独自技術を持ったこと

研究目標が定まったら，研究方法を設定しなければならないが，先行研究を越えるためには，先行研究者が使わなかった独自の攻略方法を選ばなければならない．どんな方法を選べるかは，その研究者のそれまでの経験の深さと広さによって決まる．

私が，上記第１の発見に至るためには，理学部地学科の学生時代に，カルシウムを含む繊維状結晶にウォラストナイトがあることを学んでいたこと，大学卒業後の電磁気用セラミクス研究の時代に，繊維状結晶を析出させれば結晶化ガラスの機械的強度を上げることができること，およびガラス中に微結晶を均一に析出させるには，ガラスをいったん粉にして固めて加熱する方法が有効なことを会得していたことが大きく役立った．

また，リンやカルシウムを含むセラミックス以外でも，アパタイトに対して過飽和な状態にある体液中では，有機高分子や金属でもその表面にアパタイトの核形成を誘起する官能基がありさえすれば，容易にアパタイト層を形成し，それを介して骨と結合するという第２の発見に至るためには，それまでにガラス中の結晶析出が核形成剤により容易に誘起される例を多く見てきたことが大きく役立った．

さらに，アルカリ―加熱処理だけで骨と結合するチタン金属が得られるという第３の発見に至るためには，ナトリウムイオンを多量に含む酸化チタンを主成分とするガラスは，水溶液中でナトリウムイオンを溶出し，表面に多量のTi-OHを作るというガラスの表面化学に関する知識を持っていたことが大いに役立った．

このように，私の上記三つの発見には，私がバイオマテリアル研究に入る前にセラミックス研究者として積んだ経験が決定的役割を果たした．それ故に，独自の貢献をしたいと願うバイオマテリアル研究者は，常に幅広い実力を養い，独自技術を身に着けておくように心がけることが重要である．

4）　臨床応用の観点から基礎的性質を追求したこと

材料は臨床応用されて初めてバイオマテリアルと呼ばれるに値する．臨床応用されるためには，材料が，生体内で長期に亘って使われた時にも，その安全性と機能性が保証されなければならない．材料を，この観点から評価することは，材料の使用限界を見極め，それを越える材料の開発指針を得るために有用である．

結晶化ガラスA-Wを人工骨として臨床応用するに当たっては，同結晶化ガラスを生体内で長期に亘って使用した時の機械的性質の変化をSBF中で予測し，その変化の原因を基礎的に考察した．その結果，同結晶化ガラスは，人工脊椎骨や腸骨として用いられる限り，100年は折れないだろうと予測された．しかし，大きな荷重の加わる大腿骨を置換するには，同結晶化ガラスの破壊靭性が足りないと考えられた．実際に羊の大腿骨を置換した同結晶化ガラスは，半年後に破折した．そこで，同結晶化ガラスは，人工脊椎骨や腸骨として実用化された．人工股関節のステムなどには，破壊靭性に優れた金属材料に骨結合性が付与されることが望ましいと考えられた．

次に，結晶化ガラスA-Wを生体内で長期に亘って使用した時の，結晶化ガラスと骨の結合の安定性を評価するために，結晶化ガラスとの骨の界面構造を透過電子顕微鏡観察により詳細に観察した．その結果，**図3**に示すように，同結晶化ガラスは生体内でその表面に骨類似のアパタイトの薄層を作って，それを介して骨と結合し，Bioglass®のように機械的に弱いゲル層を界面に作らないことが分かった．これにより，この結晶化ガラスは，生体内でBioglass®よりはるかに長期に亘って安定な結合を維持すると推定された．さらにリンやカルシウムを含まない材料でも，生体内でその表面にア

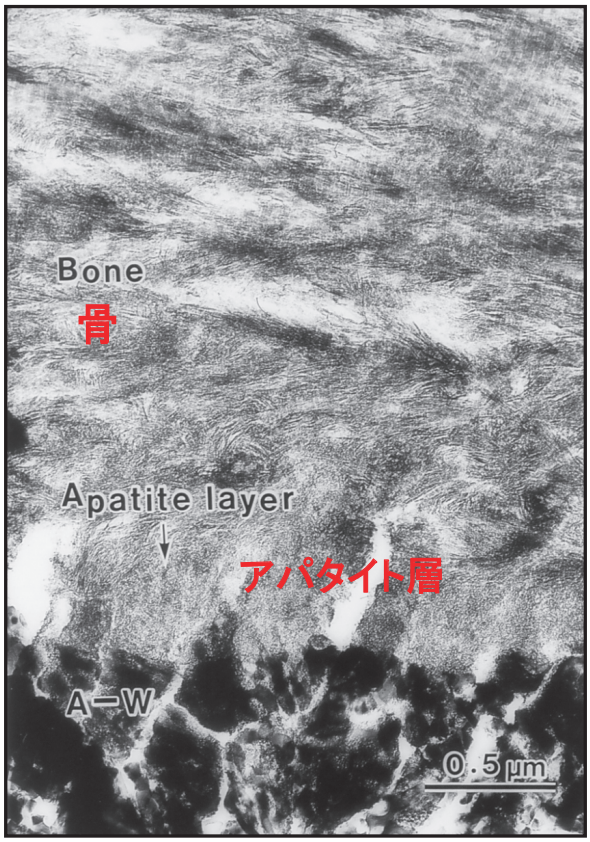


図3　結晶化ガラスA-Wとラット脛骨界面の透過電子顕微鏡写真
Neo et. al, *J.Biomed.Mater.Res*., 26,1419（1992）

パタイトの薄層を作れば，それを介して骨と結合し得ると推定された．一方，アパタイト層形成機構の研究から，生体内の材料表面でのアパタイト層形成は，動物実験をしなくても，イオン濃度を体液にほぼ等しくした擬似体液中で調べることができることが分かった．これら二つの知見を組み合わせることにより，擬似体液中で材料表面のアパタイト形成能を調べれば，様々な材料の骨結合性を動物実験無しで評価できるという，上記第2の発見が引き出された．

すなわち，臨床応用上重要な性質を基礎的に追及することは，その材料の使用上の限界を示すと共に，その限界を越える材料を開発する指針を与えることになった．

5）専門領域を越えたこと

上記の研究は，結晶化ガラスA-Wは破壊靭性に乏しいので，人工股関節のステムには使えないこと，ステムには骨結合性を付与した金属材料が望ましいことを明らかにした．さらに，金属材料も，生体内で表面にアパタイトの薄層を形成しさえすれば，骨と結合し得ることも明らかにした．

この先は，金属にアパタイト形成能を付与する方法に研究を進めなければ，患者の要求に応えることができなかった．それは，私がセラミック研究者の域を越えることを意味した．患者のためには，それもやむを得ないと判断した．

金属材料の中では，チタン金属が特に優れた生体親和性を与えると報告されている．私達は先に，多量のナトリウムイオンを含む酸化チタンを主成分とするガラスは，水溶液中でナトリウムイオンを溶出し，表面に多数のTi-OH基を作ることを知っていた．このTi-OH基は，体液中でリン酸イオンとカルシウムイオンを取り込んでアパタイトの核生成を誘起すると期待できた．そこで，チタン金属表面に，イオン注入法により，ナトリウムイオンを注入することを試みた．得られたチタン金属はSBF中で予想通り，その表面にアパタイトを形成した．しかし，イオン注入には，100万円も要した．この方法は，医療機器の製造方法には使えないと判断した．

そこで，大学院の学生に，チタン金属片を水酸化ナトリウム水溶液にしばらく漬け，その後オーブンで乾燥して水を飛ばしてもらった．得られたチタン金属片は，SBF中で表面にアパタイトを作った．同じチタン金属片を兎脛骨に埋入したら，暫くして両者は強く結合し，破断が界面ではなく，骨の中で生じた．こうして第3の発見が生まれた．結晶化ガラスA-Wでは達成されなかった破壊靭性に優れた骨結合性材料が得られた．

この新奇な材料の調製に必要だったのは，どこの中学校の教室にもある化学薬品と理化学器具だけであった．しかもここで使われたのは，水酸化ナトリウム水溶液とチタン金属の単純な化学反応だけであった．こんな単純な反応は，金属の腐食の専門家によってとっくに研究し尽されているだろうと思った．しかし，同様の研究例は無く，この発明は，世界20か国の特許として何の反論もなく認可された．この方法で調製された生体活性金属は，しばらくして人工股関節に実用化された．

6）さらなる発展を試みたこと

単純な反応は，様々な応用へ展開される可能性を持っている．上記の方法でチタン金属表面に導入されたナトリウムイオンは，生体に埋入される前でも，保存中に逃げやすい．ナトリウムイオンをカルシウムイオンに置き換えておくと，カルシウムイオンは保存中でも逃げず，生体内で高いアパタイト形成能を与えると考えられる．チタン金属を水酸化ナトリウム水溶液に漬けた後，塩化カルシウム水溶液に漬けて加熱処理すると，実際にナトリウムイオンがカルシウムイオンに置き換わり，予想した効果が認められた．この塩化カルシウム水溶液に塩化マグネシウムや塩化ストロンチウムを少量添加しておくと，生体内で骨形成を促進するマグネシウムイオンやストロンチウムイオンを徐放するチタン金属が得られた．塩化カルシウム水溶液―加熱処理の後，硝酸銀水溶液に浸漬すれば，生体内で抗菌性の銀イオンを徐放するチタン金属が得られた．

水酸化ナトリウム水溶液の代わりに，酸水溶液に漬けた後加熱処理をしても，チタン金属はSBF中でアパタイトを作り，骨と結合するようになった．しかもこのように処理されたチタン金属の多孔体は，骨欠損部に埋入された時，多孔体深部に迄骨を侵入させるだけでなく，筋肉内に埋入された時も，多孔体内部に骨を作る骨誘導能を示した．この種の多孔体は，脊椎ケージとして有用であると期待される．現在日本で使われている脊椎ケージは，年間50万個に及ぶが，ほとんど全部アメリカ製で骨と結合しない．そのため周囲の骨に固定するために自家骨移植を必要とする．本多孔体を用いれば，自家骨移植を必要とせず，自然に骨に結合する日本製のケージが得られる筈である．

4．三つの発見から期待されるいくつかの展開

以上が，私の三つの発見に至った経過であるが，これらの経過から期待されるいくつかの展開がある．

1）骨誘導の展開

骨誘導現象は，骨の存在しない場所にも骨を作る点で興味深い．ただし骨が作られる場所は，特定の材料を埋入した場所に限定されるので，骨のできる場所を材料により制御できる．骨誘導を示す材料は，今のところ多孔性のリン酸カルシウムと生体内で表面にアパタイトを作るチタン金属に限定されている．なぜこれらの材料に限定されるのか，とりわけ表面にアパタイトを作るチタン金属に限定されるのかが明らかにされれば，組織形成を制御する化学的，物理的因子が明らかになり，組織形成を，遺伝子操作より容易に，安全に制御できるようになる筈である．

2）チタン金属の特殊性の解明

チタン金属は，酸あるいはアルカリ水溶液に浸漬された後，加熱処理されるだけで生体内で表面にアパタイトを作り，そ

れを介して骨と結合するようになる．鉄もアルミニウムもジルコニウムも，そのような性質を示さない．なぜチタン金属だけが特殊なのか．それがわかれば，種々の金属を，それぞれの特徴を生かして，生体内に埋め込んで治療に使う指針が明らかになる．

3）金属材料を化学的観点から見直す

材料中，金属材料は，最も古くから，最も広く用いられ，その科学も最も精緻に解明されてきた．金属材料の物性や，構造は研究し尽されているようにすら見える．しかし化学的視点から見直すと，金属になお未開拓な分野がある．

例えば，チタン合金はしばしば，機械的強度に優れたチタン金属の1種として扱われ，それぞれの合金成分の振る舞いにあまり注意が払われていない．しかし，チタン金属に骨結合性を付与するのに有効な化学処理と加熱処理をチタン合金に適用してみると，その効果が合金によって著しく異なるのに気づかされる．それは，合金中の合金成分が，水溶液処理の際，選択的に溶出したり，溶液中の特定成分を吸着したりし，また加熱処理の際金属の内部や表面に移動し，雰囲気ガスと反応したりするからである．

選択的レーザー溶融法を用いる3dプリンティング法より医療機器を製造する場合には，金属機器が様々な温度環境下に置かれるので，部分によって異なる組成と性質を示す可能性がある．合金の医療機器の性質は，全体の平均的組成だけではなく，局部組成にも注意して理解されなければならない．こうした観点から合金が見直されるなら，新しい機能が引き出される可能性がある．

5．三つの発見を可能にした外国の研究者との交流

こうして三つの発見を可能にした要因を辿ってみると，三つの発見は，外国の研究者との交流によって刺激を与えられて可能になったことに気づかされる．

私は，外国留学する機会を持たなかったので，当初は英語の会話力に乏しく，外国に親しい研究者も持たなかった．しかし，結晶化ガラスA-Wの研究成果が報道されるにつれ，思いがけずフィンランドの学位論文の主査に招かれ，学長はじめ多数の聴衆が出席する公聴会で，フォーマルウエアーを付けて演壇上で長時間候補者と英語で討論することを求められたり，欧米の1週間近くも泊りがけで開催されるセミナーに招かれて，終日英語で議論する立場に立たされたりして，いつしか国際会議に出て議論することを楽しめるようになった．

ヨーロッパバイオマテリアル学会は，1998年にヨーロッパ人以外で初めて私にGeorge Winter賞を与えてくれた．以後同学会の年会には毎回出席し，多くの研究者と親しくなった．この学会に関し印象深かったのは，学会に付属して開かれた「バイオマテリアルの専門用語の定義に関する会議」であった．組織工学の伸展に伴い，様々な新しい用語が使われるようになったので，混乱を避けるために，整理し，定義を定めておこうという趣旨の会議で，世界各地から発言者が招かれた．アジアからは私だけであった．すべての用語が語源に遡って議論されたが，今日欧米で用いられている用語の語源はすべてギリシャ語かラテン語である．私は，議論に入りこむ余地をほとんど見いだせなかったが，発想の違いに触れて刺激的であった．

国際医用セラミックス学会は，創設に参加し，長年財務担当理事を務めたので，毎年世界各地で開かれるシンポジウムに参加し，多くの研究者と親しくなった．

これらを通して知り合った人たちは，私をJournal of Biomedical Materials Research, Biomaterials, Journal of Material Science: Materials in Medicine, Journal of the Royal Society: Interfaceなどの国際誌の編集委員にも招いてくれた．これらの編集委員会は，国際会議の際に開催されたので，その度に著名な研究者と出会い，研究テーマについて議論し，個人的にも親しくなった．これら研究者との交流は，国内では得られない多くの刺激と気づきを私に与えてくれた．

6．世界に誇る発明・発見を臨床応用に繋げるために日本社会に求められること

私がこれまでに発見し，特許化し，これは確実に今後の医療材料の革新および日本の医療機器産業の伸展に繋がると思ったにも拘わらず，未だに臨床応用の目途が立っていないものが3件ある．それは，がん局所治療用放射性セラミック微小球，アルカリ―カルシウム処理チタン合金，酸―加熱処理チタン金属である．

最初の材料は，2，3の企業と一緒に，京都大学発第1号のベンチャー企業を立ち上げ，動物実験で治療効果を確かめ，実用化に努力したものである．世界の多くの先進国で利用可能になっている肝臓がん治療法を日本の患者さんにも届けたいと願って行った研究であったが，実用化企業が現れず，特許を放棄し，会社を解散し，実用化を断念せざるを得なかった．

第2と第3のチタン系材料は，アルカリ―加熱処理チタンが人工股関節に実用化された後に，それぞれ信頼性と性能に優れた人工股関節用高強度合金，および人工椎体用チタン金属として開発したもので，中部大学発のベンチャー企業を立ち上げ，京都大学医学部で治療効果を確かめ，実用化に努力したものであるが，これも実用化企業が現れず，特許を維持する費用を負担し得ず，会社を閉じた．

いずれも，新規医療機器としての臨床テストを求められたら，実用化までに多額の費用と長い年月を要すると恐れられ，実用化が妨げられている．しかしこれらはいずれも，先に人工股関節に実用化されたアリカリ―加熱処理チタンの処理方法をごく一部変更しただけのものであるので，臨床テスト無しで認可が与えられる可能性が検討されてよいものであ

る．実用化に向けての医薬品医療機器総合機構（PMDA）と製造・販売企業の真摯な努力が期待される．

ただし基本的には，日本で発明・発見された優れた医療機器が，容易には臨床応用され，患者に届かないのは，日本の医療機器産業が資本力，経営力，先見性，技術力のいずれにおいても劣っており，しかも厚労省や企業の関係者に，日本の患者になんとしてでも良い医療機器を一日も早く届けたいとの熱意が欠けていることに起因する．意欲を持つ役人と企業家が育ってこない限り，優れた研究者が育ってきても，報われることはない．日本の総合力が問われている．

7．おわりに

私は，セラミックスの研究者としてバイオマテリアルの研究を開始したにも関わらず，開発したセラミックスの臨床応用の可能性を探る中で，セラミクスの範囲に留まっていては，患者の必要に応えられないと気づかされ，セラミックスの範囲を越えて金属の分野にまで研究を広げることになった．その結果，未来を担う・未来に繋ぐセラミクスバイオマテリアルについて書くように求められながら，文字通りにはその求めに応えることが出来なかった．

ただし，患者のためとは言え，私は材料研究者の域を越えて，生物学者の域に迄入り込むことはしなかった．それは，私が，優れた生物学の専門家をパートナーとして持っていたのでその必要を感じなかったためだけではない．材料の専門家には，材料の専門家にしかできない寄与が求められていると信じるからである．

ここに記したのは，セラミックスバイオマテリアルの第１世紀を担った一人の研究者の試行錯誤の記録である．次の世代が，第１世代が乗り越えられなかった壁を乗り越えて，バイオマテリアルの新しい世紀を切り拓いて下さることを期待する．

文中言及した事項には引用文献を入れなかったが，興味のある方は最後の参考文献欄に挙げる文献を参照していただきたい．

参考文献

1）Kokubo T, Yamaguchi S:NovelBioactive Materials Derived by Bioglass: Glass-Ceramic A-W and Surface Modified Ti Metal, Applied Glass Science, 2016, 7: 173-182
2）Kokubo T, Yamaguchi S: Novel bioactive materials developed by simulated body fluid evaluation: Surface-modified Ti metal and its alloys, Acta Biomaterialia, 2016, 44: 16-30
3）小久保正：セラミックスの医療への応用―隠された機能を医療の分野で発現させる試み―，セラミックス，2017, 52：465-480.

特集：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

セラミックスバイオマテリアル
－セラミックス材料学と細胞生物学の知の異分野融合を目指して－

硬組織再生医療は高齢化の進展に伴い成長を続ける市場の一つであり，そのなかでは骨置換・骨移植が90％の市場シェアを占める．筆者は骨置換・骨移植用材料として利用されるセラミックスバイオマテリアルと細胞の相互作用に着目した研究を行ってきた．細胞は様々な細胞外因子から影響を受けるが，バイオマテリアルとの相互作用も細胞に対する外部刺激のひとつであり，その材料学的性質は細胞挙動に影響を及ぼす．例えば，セラミックスバイオマテリアルの代表的な材料の一つであるハイドロキシアパタイトは，その格子中に炭酸を含有することで，破骨細胞吸収性を獲得する．セラミックスバイオマテリアルは，今後異分野と融合しながら発展し，治療医学のみならず予後の改善・病気の進行防止にも寄与していくと考えられる．

キーワード：セラミックスバイオマテリアル，材料―細胞間相互作用，破骨細胞

中村　美穂 Miho Nakamura

東京医科歯科大学　生体材料工学研究所
Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University
Institute of Biomedicine, Faculty of Medicine, University of Turky

科学技術進歩とセラミックスバイオマテリアル

近年の科学技術進歩はめまぐるしい．DNA二重らせん構造発見から50年間にわたり，6カ国が関わった国際的科学協力の成果として，2003年，ヒトゲノム全配列解読が完了した．日本もこの国際ヒトゲノム計画に当初から積極的に参加し，大きな貢献をした．ヒトゲノム計画から得られた遺伝子・たんぱく質の膨大なデータから，病気の診断や治療に結びつく情報を選出し，その情報から画期的な新薬の開発が期待され，ポストゲノム，ゲノム創薬に注目がシフトした．この偉業は基礎研究から始まり，次第にその枠を超え，医療・創薬・食品・環境等幅広い産業に技術革新をもたらした．数年前から1万円程度で個人でも遺伝子解析の依頼発注ができるようになり，200項目以上の病気のリスク調査，ネアンデルタール人遺伝子含有率などの祖先に関する情報まで提供される．これは，国際的共同作業を通じて，基礎研究から応用研究へ，そしてその成果がtoCビジネスに拡大した一例である．

医療分野でも科学技術の進展は目覚しく，その一例として，近年では人工知能（AI）の医療への活用を目指すプロジェクトが国の支援を受けながら進められている．レントゲン，CT，MRI，細胞診では，膨大な検査結果から腫瘍検出などの異常値を見つけることができることから，補助的ツールとして医療の一部を担う可能性がある．また，IBMのワトソンは医学情報を大量に学習し，治療や創薬につながる知見を導くことで，医療の質向上，医療費の削減効果につながる可能性があると注目されている．

一方，マテリアル分野でも，AI技術やビッグデータ解析が注目されている．米国は，オバマ政権時代に，新材料を効率的に生み出す「マテリアルズ・ゲノム・イニシアティブ」を重点施策のひとつとして進めた．これがきっかけとなり，欧州でも関連コンソーシアムが立ち上がり，日本でも物質・材料研究機構が中心となり推進体制が確立された．国際ヒトゲノム計画におけるバイオインフォマティクスと多少の相違点はあるものの，基本的なアプローチ等類似点も多い．マテリアルズインフォマティクスも，研究・開発のみならず，ビジネス体系にも影響を与えている．例えば，計算予測をもとに新材料のコンセプトを特許出願し，特許を購入した大企業から特許収入を得るベンチャー企業もいる．

上述の例に見られるような生物学，医学，材料学分野における科学技術進歩に呼応しながら，バイオマテリアルの高機能化・高性能化・複合化が進められている．高齢化の進展や新興国の国際需要の拡大を受け，医療機器グローバル市場は拡大傾向にある．筆者は細胞生物学をバックグラウンドとして，セラミックスバイオマテリアル研究に約10年間従事してきた．セラミックスバイオマテリアルは骨・関節といった硬組織を対象とした再生医療に用いられる．硬組織再生医療市場は，高齢化の進展に伴い，今後も成長を続けると予想されている市場の一つである．例えば，硬組織再生医療市

場は2015年から5年以内に複合年間成長率6.8％成長し，総市場規模で2020年には41億米ドルに到達するという予想データもある[1]．

硬組織再生医療市場では，骨置換および骨移植が最大の市場となっており，約90％の市場シェアを占める．残りの10％では，電気・超音波を用いた骨成長刺激市場，細胞医療市場が続く．硬組織再生医療市場シェアの大部分を占める骨置換および骨移植分野では，欧米では骨バンクが整備されているため他家骨も多く利用されているが，日本では倫理的問題や感染症への懸念から，人工骨が多く利用されている．人工骨としてハイドロキシアパタイト（HA）とβ型リン酸三カルシウム（βTCP）を代表とするリン酸カルシウム，アルミナ，ジルコニア，バイオガラス等様々な材料が使用されてきた．しかし，自家骨の場合と比較すると，人工骨単独使用は使用部位・方法が制約されるという点が問題として認識されてきた．例えば，骨折や腫瘍等で生じる海綿骨の小さな欠損を再建する目的では人工骨を単独で使用することができるが，大きな骨欠損の場合や，周囲に軟組織が存在する人工関節設置時の母床骨増生を目的とした場合は，適用されないこともある．近年では適応部位の拡大や骨形成能向上を目的として，材料自体を高機能化する研究や，幹細胞・薬剤を担持させることにより骨形成能向上に寄与する研究が行われている．HAは世界市場で代表的なセラミックスバイオマテリアルの一つであるが，日本発の人工骨材料である．HA開発・実用化に続き，HA・コラーゲン複合体の実用化（物質・材料研究機構，菊池正紀先生），綿形状人工骨充填材の実用化（名古屋工業大学，春日敏宏先生），炭酸アパタイト顆粒の実用化（九州大学，石川邦夫先生），リン酸オクタカルシウム・コラーゲン複合体の治験開始（東北大学，鈴木治先生）と，日本発の材料開発が活発に行われている（執筆時2018年）．

セラミックスバイオマテリアルと細胞の相互作用

筆者はセラミックスバイオマテリアルの研究に取り組むなかで，細胞と材料の相互作用に着目してきた．細胞の足場依存性については，1980年代からその重要性が提唱されてきた．接着可能部位面積を制御した基板上で線維芽細胞を培養した実験により，細胞増殖能に対する伸展の影響が報告されている[2]．接着性細胞をゲル内で浮遊培養すると，固相表面に接着できずに丸くなり，分裂できない．しかし，接着可能部位を提供すると，その面積に応じて，分裂期に入る細胞数が増加する．さらに近年では，細胞の周囲環境の力学的性質感知能も報告された．線維芽細胞はゲルの硬さによって接着形態が異なる[3]．また，間葉系幹細胞はゲルの硬さに応じて分化方向を決定する[4]．骨組織は皮質骨を含む堅材料と骨髄を含む柔材料から成るという考えに即し，皮質骨表面で間葉系幹細胞から骨芽細胞分化が優先的に起こると考えられている[5]．セラミックスバイオマテリアルは，

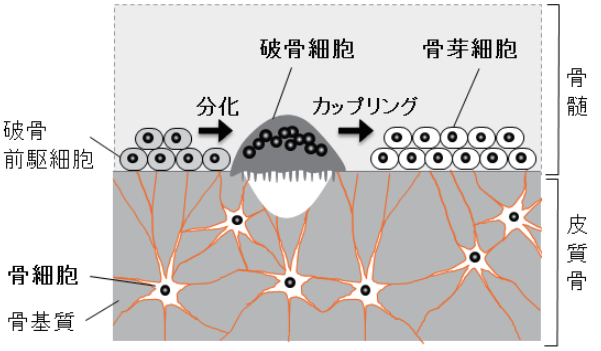


図1　硬組織の代表的な細胞群

これらの剛性をミミックしているために，骨伝導性を示すことが示唆されている．

R. K. Dasらは，細胞への外部刺激を化学的シグナルと力学的シグナルに分類し，シグナル伝達の相違を論じた[5]．前者では，可溶化または基質結合性増殖因子等が細胞膜受容体を介して細胞核へ情報が伝達され，シグナルに準じた応答性を示す．増殖因子等の可溶因子を利用したバイオマテリアル周囲の細胞では，これらの反応がおこると考えられる．後者では，基質の剛性，弾性，トポグラフィー等の力学的情報を感知し，インテグリンを含む接着斑構造体が受容し，細胞骨格タンパク質形成をはじめとする情報伝達が行われる．固体上における細胞接着では，後者の細胞応答がおこると考えられる．

外部からの刺激に対する情報処理過程である細胞応答機構についても多くのことが理解されているが，細胞がマテリアルに対して行う応答機構を一般化することは難しい．その理由の一つとして考えられるのは，*in vivo*系と*in vitro*系の差異である．つまり，本来細胞は生体内において挙動・運命が環境によって制御されているため，生体外に取り出した細胞は細胞固有の機能・形態を失っている場合がある．また，全ての細胞が同時に同じ応答をするわけではなく，その同一性は高くても80-90％であると言われていることなども理由の一つであると考えられる．

筆者らは特に骨系細胞に着目した研究を行っている．骨組織には骨芽細胞，骨細胞，破骨細胞が存在していることは広く知られている（**図1**）．骨芽細胞は間葉系幹細胞から分化した細胞であり，I型コラーゲンとミネラルを含む骨基質を形成する．自らは骨基質に埋没して骨細胞となり，骨基質中で互いにネットワーク構造を形成し，メカニカルストレス応答を行うとされている[6]．破骨細胞は，血液系幹細胞由来であり，数個の細胞が融合して多核巨細胞の様態をなし，骨基質吸収機能を獲得する．最終分化した細胞であるため，役割を終えるとアポトーシスをおこす．従来，骨リモデリングを担う役割を果たす観点から，骨芽細胞と破骨細胞についての研究が多数報告されてきた．生体骨内の細胞群は，骨基質を吸収する破骨細胞（1%），骨基質を形成する骨芽細胞（9%），骨基質に埋没した骨細胞（90%）から構成されてい

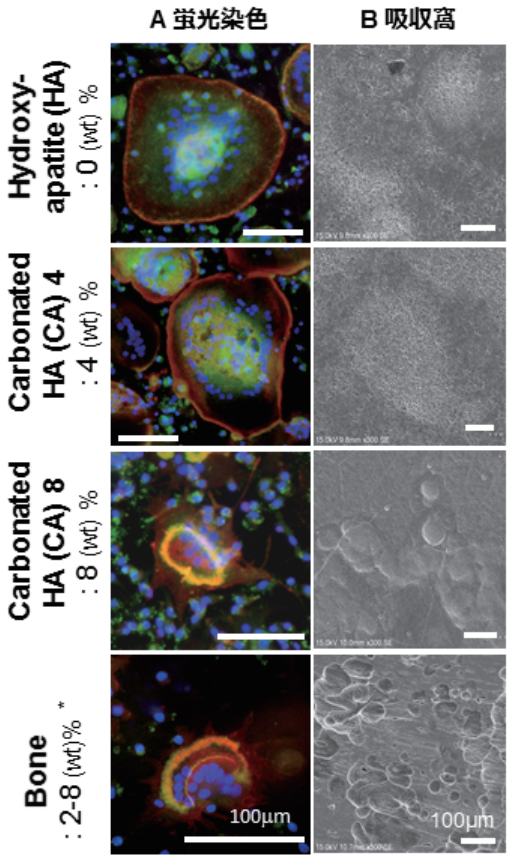


図2　炭酸アパタイト上における(A)ヒト破骨細胞接着形態と(B)吸収窩．

る．近年，生体骨内細胞の大多数を占める骨細胞の骨リモデリングにおける機能やメカノセンシング機構が明らかにされつつある[7]．骨細胞は，骨基質内に存在しながら，突起構造を介して骨芽細胞・破骨細胞挙動を制御している[8]．

筆者らは，セラミックスバイオマテリアルと骨系細胞挙動について研究を行った．ヒト末梢血由来破骨細胞を用いて様々なセラミックスバイオマテリアル上で培養を行った．セラミックス材料として，臨床応用されているHA，βTCP緻密体に加え，破骨細胞吸収性材料として注目されている炭酸アパタイト(CA)緻密体[9]を用いた．その結果，リン酸カルシウムを含有する材料と細胞培養用ディシシュとでは破骨細胞形態が異なること，同じリン酸カルシウム類材料のなかでも，アパタイトに炭酸を含有することで，破骨細胞分化マーカー遺伝子の発現が亢進し，基質吸収機能を獲得した[10]．この基質吸収能は炭酸含有量増加に伴い亢進する[11]．この理由の一つは，一般的に細胞が形成する接着斑という構造の相違である(**図2**)．つまり，炭酸含有量が増加すると，破骨細胞はアクチンリングと呼ばれる特徴的構造を形成し，そこには，アクチン(赤)と接着斑を示すビンキュリン(緑)が共局在する．このことにより，強固なシーリング構造を獲得し，吸収窩を形成する．

上述の結果は，破骨細胞に対する直接的な作用であるが，骨細胞作用を介した間接的破骨細胞制御性に対するリン酸カルシウム材料の影響についても検討するために，生体環境を模倣した骨細胞－骨髄細胞共培養系を用いた．マウス骨細胞(MLO-Y4細胞株)[12]とマウス骨髄細胞を共培養すると，骨細胞から分泌される破骨細胞分化誘導因子(M-CSF, RANKL)[12]の作用を受けて，骨髄中の前駆細胞から成熟破骨細胞が形成された[13]．このことから炭酸含有量の相違という材料学的性質は，細胞の分化誘導因子分泌能にも影響を与えることが明らかになった．

セラミックスバイオマテリアル研究の未来展開

前述の研究成果を発展させるべく，筆者は，科研費国際共同研究強化基金の支援を受け，フィンランドのオウル大学において在外研究を行う貴重な機会をいただいた．2018年6月にJSPS二国間セミナー「日本－フィンランド次世代医工学ワークショップ」(日本代表者　山本雅哉教授，東北大学)のコーディネーターを務めさせていただいた．ワークショップでは研究成果のビジネス化を主要テーマとしており，会期中にオウルヘルスラボを訪問した(**図3**)．これは，医療従事者や学生といったユーザーからのフィードバックを得られる医療機器等の製品トライアルの場であり，ユーザビリティ，マーケティングの場として，大学病院が企業向けに提供する「ラボ」である．次世代通信ネットワーク5Gの病院内試験を実施するハイテク産業モデルとしても知られており，日本の企業も含め，世界中の民間業者から利用申込があるという．神奈川県で進められている「未病対策プロジェクト」は，Nature誌2016年6月9日号のSpotlight on Food Science in Japanというタイトルで掲載[14]され，世界的にも注目を集めているが，オウルヘルスラボを通じて，オウル市と産官学間のパートナーシップの推進も行っている．これらの取り組みでも見られるように，異分野融合，国際的協調体制が今後重要になるのではないかと感じる．

バイオマテリアル分野は境界領域の学問分野である．私見ではあるが，現在のバイオマテリアル分野では，マテリアルと生物の境界が徐々に変化してきているのではないだろうか．かつては，生物は「有機体である」「自己複製する」「細胞を持つ」「エネルギー変換できる」「自己の内外に界面がある」という言葉で定義されてきた．だが，バイオマテリアル分野では，生物が生体内で作り出す生体物質を人工的に作製し，本来の機能を付与するだけではなく，遺伝子工学を組み合わせることによって，さらに高機能な物質を作製する研究も多数報告されている．このように，ますます進化したバイオマテリアルという境界領域の学問分野は，様々な疾患治療のみならず，予防医学，基礎医学でも重要な役割を果たしている．アナロジカルに語ることが許されるならば，今後ますます分子生物学が発達し，生物や疾患の機構が明らかになれば，それに付随してバイオマテリアルも現在以上に多様化し，様々な学術分野でますます重要な役割を果たすようになっていくのではないだろうか．

図3　オウルヘルスラボの設備の一部(photographer: Mr. Kari Vatjus-Anttila from PPSHP)

近未来も含め未来にする，決してポジティブとはいえないキーワードは，超高齢化，医療費増加，資源枯渇，環境汚染，移民問題，失業率増加と，枚挙に遑がないほどある．特に医療費増加を抑制するためにも，今後は治療医学のみならず予防医学もますます重要性を増していくだろう．予防医学として病気に罹患すること自体を防ぐことは最も重要であるが，超高齢化に伴い骨粗しょう症が進行すると，バイオマテリアルによる硬組織置換が適用されるケースもあるだろう．そのような事態に対し，例えば，予後の改善，病気の進行防止，人工関節の再置換防止，寝たきり患者数減少，患者のQOL向上等，これからセラミックス系バイオマテリアル研究者として取り組んでいきたいと考えている．

末筆になったが，日本バイオマテリアル学会が創設40周年を迎えることを一会員として大変嬉しく思う．このような記念特集号に本稿を執筆する機会を与えてくださった諸先生方に深謝させていただきたい．諸先生方がこれまでに成し遂げられた発見と大成されてきた業績を未来につなげられるよう，今後微力ながらバイオマテリアル研究に情熱をもちながら真摯に取り組ませていただければと考えている．

参考文献

1） Market Research Reports 2015, Regenerative Medicines: Bone and Joint Applications, BCC Research
2） O'Neill C, Jordan P, Ireland G. Evidence for two distinct mechanisms of anchorage stimulation in freshly explanted and 3T3 Swiss mouse fibroblasts. Cell. 1986;44:489-96.
3） Discher DE, Janmey P, Wang YL. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. Science. 2005;310:1139-43.
4） Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. Cell. 2006;126:677-89.
5） Das RK, Zouani OF. A review of the effects of the cell environment physicochemical nanoarchitecture on stem cell commitment. Biomaterials. 2014;35:5278-93.
6） Bonewald LF. The amazing osteocyte. J Bone Miner Res. 2011;26:229-38.
7） Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. Ann N Y Acad Sci. 2007;1116:281-90.
8） Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. Nat Med. 2011;17:1231-4.
9） Zapanta-LeGeros R. Effect of carbonate on the lattice parameters of apatite. Nature. 1965;206:403-4.
10）Nakamura M, Hentunen T, Salonen J, Nagai A, Yamashita K. Characterization of bone mineral-resembling biomaterials for optimizing human osteoclast differentiation and resorption. J Biomed Mater Res A. 2013;101:3141-51.
11）Nakamura M, Hiratai R, Hentunen T, Salonen J, Yamashita K. Hydroxyapatite with high carbonate substitutions promotes osteoclast resorption through osteocyte-like cells. ACS Biomater Sci Eng 2016; 2, 259-267.
12）Bonewald LF. Establishment and characterization of an osteocyte-like cell line, MLO-Y4. J Bone Miner Metab. 1999;17:61-5.
13）Zhao S, Zhang YK, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. J Bone Miner Res. 2002;17:2068-79.]
14）Spotlight on food science in japan: Promoting health through ME-BYO.Searching for a long, healthy life. Nature 2016, doi: 10.1038/nj0485.

特集：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

未来を担う・未来に繋ぐ金属バイオマテリアル

未来を担い，未来に繋ぐ金属バイオマテリアルを考える一助として本稿では，筆者が長年に亘って携わってきた国際標準化機構／外科用インプラント専門部会（ISO/TC150）およびリエゾン関連の3次元積層造形（AM:：Additive Manufacturing）専門部会（ISO/TC261）+ASTM F42 で協議されている新しい金属バイオマテリアルと国際標準化の動向について纏める．

キーワード：金属バイオマテリアル，国際規格，3次元積層造形法，生体内吸収性金属

堤　　定美 Sadami Tsutsumi

京都大学名誉教授

Professor Emeritus, Kyoto University

1．はじめに

未来を担い，未来に繋ぐ金属バイオマテリアルを考える一助として本稿では，筆者が長年に亘って携わってきた国際標準化機構／外科用インプラント専門部会（ISO/TC150）およびリエゾン関連の3次元積層造形（AM: Additive Manufacturing）専門部会（ISO/TC261）とASTM（American Society for Testing and Materials）Technical Committee F42 on Additive Manufacturing Technologiesで協議されている新しい金属バイオマテリアルと国際標準化の動向について纏める．

2．カスタムメイドインプラント用金属バイオマテリアル

人工関節置換術などで使用される多くのインプラントは一定の設計形状とサイズバリエーションをもつ既製のインプラントである．しかし患者の骨形態や症例によって求められる機能などには無限の多様性がある．特に患者個々の骨形態には人種差，性差，個体差が存在するため，既製のインプラントで全ての症例をカバーすることは難しい．

この問題を解決する方法の1つとして患者個々に最適に設計したインプラントであるカスタムメイド（テーラーメイドあるいはパーソナライズド）インプラントの使用が挙げられる．

このようなインプラントは患者個々の骨形態を反映した最適な形状を有しており，QOL（Quality of Life）の向上など大きな治療効果が期待され，広く普及することが望まれる．

カスタムメイドインプラントの製作法としてはCAD/CAMシステムが必須であるが，一般的に使用される切削法以外に，有望な技術の1つである電子ビーム焼結法（EBM：Electron Beam Melting ）がある．欧州EU加盟国では2007年1月にこのEBM法で製作したAdler Ortho社のインプラントに対してCE認証（Conformité Européenne 欧州連合の基準認証）がなされている．アメリカFDAにおいても2011年1月に同法によって製作されたインプラントの承認がなされ，ごく最近2018年1月にも再度，基本的要件の承認が発表されている．

EBM法は積層造形法（AM）の一種であるが，ISO/TC261やASTM F42が2009年に発足して積層造形法の規格化事業を行っている．

我が国でも，日本人患者の骨格は欧米人のそれに対して小さなサイズであるが，比例的に小型化しても解剖学的に異なる形態であるために，欧米企業の人工関節が適合しない症例が多い．このことは中国を含めた東アジアの人々に共通の現象であるので，経済産業省のアジア基準認証推進事業「パーソナライズド人工関節の機能・安全性評価基準事業」として国際標準化機構／第150外科用インプラント専門委員会／第4人工関節小委員会（ISO/TC150/SC4）に規格案を提出している．

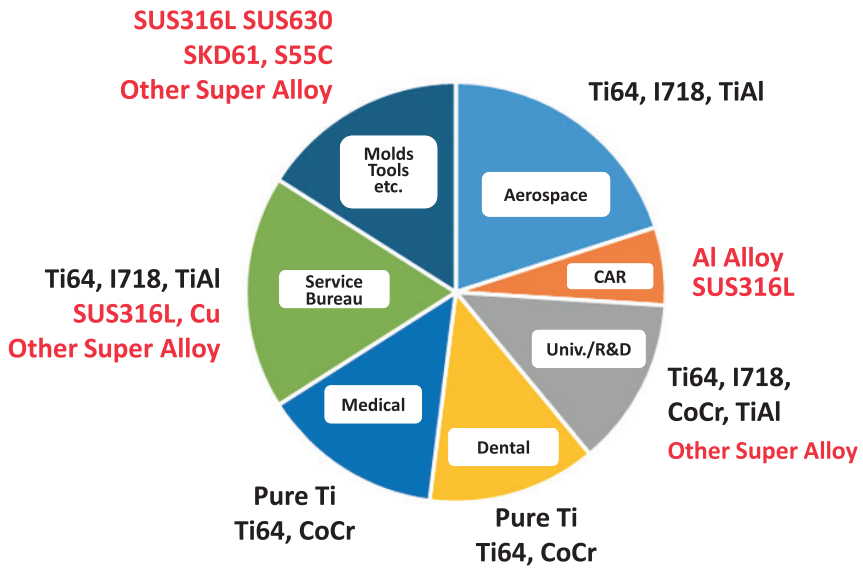


図1　3D プリンターによる製品の用途と使用材料(HTL社提供)

CAD/CAMシステムによる切削あるいは3D積層造形製品，特に人工関節のような荷重が掛かる医療機器においては力学的安全性にやや不安感があったが，最近の材料選択や処理技術の進歩によって，鍛造製品と同等以上の疲労強度を有するようになってきた[1,2]．**図1**はAMなど3Dプリンターによる製品の用途と使用材料であり，**表1**に3Dプリンターで医療用に使用され，また新たに開発が進められている金属バイオマテリアル候補材料を纏めた．

表1　AMで医療用に使用され，また新たに開発が進められている金属バイオマテリアル候補材料

① Ti6Al4V（Grade 5）
② Ti6Al4V ELI（Grade 23）
③ Pure Ti（Grade 2）
④ CoCr（ASTM F75）
⑤ γ Ti-Al(Titanium aluminide)
⑥ IN 718
⑦ SUS316L
⑧ Amorphous metals

カスタマイズドインプラントは通常の大量生産的に規格化された機器ではなくて，個々の患者に対応して特別設計・製作されたものであるから，なおさらその機器の強度保証もしくは限界強度などを使用者である医師や患者に対して示唆するために，設計計算や検査，試験して吟味することが重要である．ここでいう設計計算とはすなわち応力解析あるいは強度評価シミュレーションである．我が国ではインプラントの強度安全性を評価するためにコンピュータシミュレーション法の一種である有限要素応力解析(FEA：Finite Element Analysis)の適用が既に2009年に厚生労働省の人工股関節および人工膝関節審査ガイドラインにおいて，さらには経済産業省のJIS-TS T0013に登録されている．この手法はカスタマイズドインプラントの強度安全性評価にこそ効率よく採用がなされるべきものと期待されている．有限要素解析による人工股関節システムの疲労強度評価法は我が国が提案して，多くの国の賛同を得て国際規格(IS)化に向けて審議が進行中である．

もう一つの大きな問題である人種特有あるいは地域特有の特徴を重要視したカスタマイズドにおいては，国際標準に馴染みにくいとするならば，我が国の他に中国，韓国など多くのアジア諸国の患者を対象としているので新たにアジア標準を策定するのが望ましい．医療機器のみならず多くの工業製品がアジア特有の規格・基準で生産され普及されることが要求されている状況を考えると，1日も早くアジア標準化機構(ASO: Asia Standards Organization：仮名)の創立を期待したい．将に韓国，中国，台湾の当該分野での活動が目覚ましくなっている．

これまでISO/TC261において，医療用インプラントに特化したような提案があり，今回それらの提案は，軌道修正されてデータ変換や航空などに対象分野を広げたものになっている．CTデータなどから3Dモデルを作製するまでのデータ変換方式などの標準化において，FDAが数年ぶりに再参加し，今後ISO/TC150,TC261,ASTM,FDA,NIH,IEEEも含めた検討の場をTC261/WGに設けようとする動きがあり，より複雑な各機関間での調整が生じてくる事が予想される．

上記したように，久しぶりにFDAからAM専門官Mr. Coburnが参加，FDAの CDRH(the Center for Devices and Radiological Health）のmissionについて説明した．Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Document issued on December 5，2017を基にして，AMなどによる3D printed devicesは基本的に，FDA510(k)として知られる市販前届に2018.年1月にcleared(承認)されたとのことであり，頭蓋capや歯科矯正装置などはOKだが，510,000点に及ぶ多数の3D印刷で部材が作られており，標準化が必要であること．それには，材料の基準や，形状精度について，2％や1㎜といった現状の誤差を，0.1㎜程度までの許容誤差内にする目標を満たすため標準が必要であるとの見解が示された．FDAでは，既にガイダンスを作成しており，ISO標準への落とし込みも狙っている．筆者はFDAガイダンスとISO標準との整合性をどの様にとるのかと質問したが，現時点ではケースバイケースで案件ごとに検討する必要があるとの回答であった．

3．生体吸収性金属インプラント（生体最適構造設計によるマグネシウム合金の生体環境適応化）

老齢化社会の到来と共に，骨粗鬆症や骨吸収，歯の喪失にともなう骨折や関節症，機能障害など整形外科ならびに歯科・口腔外科分野における患者の著しい増加をきたしている．それらの治療に要する人工歯根，人工関節，人工骨，骨接合用プレート・釘・ワイヤなどの外科・歯科用インプラントあるいは歯冠補綴物や義歯床などに使用される材料には主として，金属材料が活用されている．これら生体硬組織を修復する部位に用いられる生体材料は，生体に掛かる力や運動を支える構造材料としての役割が重要である．このためにインプラント材料には，生体内環境における生体適合性（生体活性と生体不活性，さらには生体内吸収性が場合に応じて要求される）と同時に力学的性質とりわけ生体組織との変形特性の調和と強度が求められる．

歯科の分野では義歯や人工歯根に求められる性質として口腔内の種々の酸やアルカリに耐食性を有することはもとより，咬合時や歩行時の圧縮応力や運動・衝突時の衝撃力の歯槽骨への伝播を防ぐことも求められている．即ち，口腔内では制振性も耐食性と同時に求められている．

頭蓋顎顔面領域における医療用体内骨接合インプラント製品は，腫瘍，交通事故，外傷，頭蓋形成術，頭蓋先天性奇形等の骨折，骨切り治療に汎用され，日本国内における市場は約100億円と推定される．当領域における医療用体内骨接合インプラント製品はチタンあるいは吸収性ポリマーからなる．純チタンやチタン合金が代表的なものとして存在し，その特徴としては，生体に対する親和性の高さおよび骨癒合のための十分な機械的剛性を有していることがいえる．しかしながら，生体にとってはやはり異物であるため，術後骨癒合が終わり必要が無くなるとインプラントを取り除くための2度目の手術が必要となり，患者に肉体的，精神的，金銭的な負担を与えるケースが多い．これに対し，近年，生体内吸収性ポリマーがこの骨接合インプラントに応用され，急速にその使用が広がっている．この製品の特徴としては，術後数年のうちに体内で加水分解され，代謝されることにより水，二酸化炭素という形で体外に排出されるため取り除く必要がない．ただし，チタンほどの機械的強度を有しないため，使用部位や症例が限定されているのが現状で，今後この機械的強度に対する改良が最大の課題点となっている．

このように，チタンもポリマーもそれぞれ一長一短がある．これら素材の長所を組み合わせた理想的な骨接合材料の開発が現在嘱望されており，その一つとなりうる素材がマグネシウム（以後Mg）である．現在Mgは医薬品（サプリメントを含む）や食品添加物，工業材料などで幅広く使用されており，最近一部医療材料への応用（血管内留置ステント等）も始まった[3-5]．今後この素材の特性を生かした医療材料の開発・導入が期待される．その特性とは，①Mgは生体必須元素であり，体内で分解しても安全性が高いと予測されること．②機械的強度，靱性，剛性に優れ医療材料としての応用度が高いこと．であり，チタン，吸収性ポリマーの長所を併せ持った医療用体内骨接合インプラントとして応用の可能性が高い．さらには，これまで吸収性素材が嘱望されながら，その機械的強度の問題で開発が断念されてきた整形外科分野におけるトラウマ（外傷）向けインプラント（内固定材）への応用も可能性が高まり，その市場約500億円への参入も夢ではないと考える．頭蓋顎顔面分野とトラウマ分野を合わせた約600億円の市場に挑戦するにあたり，現状Mgが抱える問題とそれを解決するための方法について以下に述べる．

Mgは生体にとって必須元素であり，血清中濃度が1～1.8mEq/lの範囲であれば溶出によるMg過剰症の発現はないとされている．Mg過剰症として発病する臨床例は明確であり，その治療法も緊急時にはCaの静注，長期的には大量の輸液がよいとされ，最後の治療法としては腹膜潅流ないし血液透析によることが確立されている．しかしながら，インプラントから金属イオンが溶出して発病するような事態を避けるために，Mg製のインプラントをあらゆる角度から生体適合性の最適化を全うさせる材料・構造設計を行ってから，インプラントを必要とする患者に埋植しなければならないことは論を待たない．

とくに，体液に触れて直ぐの急速な溶解と水素ガスの発生を抑制するなど，Mgの吸収期間を調節できる必要がある．これまでの研究成果を基にMg合金を人工骨・人工関節や義歯・人工歯根として移植する部位に応じた構造に設計すると同時に，インプラントの表面や内部組織を生体内環境に適応できる性状とするために種々の研究を推進する必要が緊急の課題として希求されている．

蛇足ながら，ステントとは,人体の管状の部分（血管,気管,食道,十二指腸,大腸,胆道など）を管腔内部から広げる医療機器である．多くの場合,金属でできた網目の筒状のもので,治療する部位に応じたものを用いる．素材としては医療用ステンレスである316Lステンレス,タンタル,コバルト合金,ナイチノール（ニッケル・チタン合金）などが用いられている．製法としては,金属製の筒をレーザーカットして形成したもの,短いセルを連結したもの,ワイヤーを編んで形成したものなどがある．

3～4ヶ月程度の治療期間が終了してもステントが体内に留置しているとコレステロールの付着や細胞増殖によりステントが再狭窄することがあるので,数ヶ月後には生体内で吸収されるステントが望まれている．生体内吸収性ステントとしてMg製ステントが唯一の金属材料として注目されている．ステントが治療効果を果たした後に溶解,吸収されるのに適正な期間は,インプラント後3～4ヶ月と言われており,Mgの溶解性を遅延させる研究が活発である．合金化や表面処理法が論文化され,生体内での溶解挙動の観察法と安全性などが報告されている[3-5]．

Mg及びその合金は生体内で溶解すると,生体に必須な金属イオンや原子の超微細状態となり,同じ生体内吸収性の

ポリ乳酸系高分子材料が分解途中の大きな分子と比べると貯留による酸性度の組織炎症や血管梗塞などの為害作用を及ぼす危険性は低い．しかし合金化の成分元素による生体適合性の低下を評価するための国際規格案（ISO/AWI TS 20721　Implants for surgery -- Standard guide to assessment of absorbable metallic implants）がISO/TC150/SC2/WG7およびTC194において活発に審議が行われている．

筆者らは99.999%（5N）程度の高純度Mgを用いて,顎顔面骨の骨折部位の骨接合プレート（ミニボーンプレート）を試作し,固定・骨再生・生体内吸収特性を吟味する実験を行っている．ラット頭蓋骨骨膜下やウサギ脛骨などにヒト用サイズのMgプレートを留置し,可及的に骨膜で被覆した．埋入後4ヶ月経過するまでの観察期間中はすべてのラットおよびウサギが生存しており,摂餌状況,活動性に問題のあるラットはなかった．また,全身および手術部位に明らかな異常あるいは病的所見を認める動物はなかった．腫瘍性病変やMgプレート周囲の液体貯留（血腫や漿液腫,膿瘍など）あるいは気体貯留（水素ガスなど）は観察期間のいずれの時点においてもなかった．4ヶ月後ではMgプレートの10～50%の質量減が認められ,部分が溶解されていた．血液生化学検査においても異常値は認められず,病理解剖の結果においても,腫瘍性病変や明らかな変性などを認める動物はなかった．脳,心,肝,腎,脾については顕微鏡的組織検査を実施したが,明らかな病的変化を認めなかった．以上の動物実験結果などから高純度Mgは生体内での安全性と適当な分解性を示すことが示唆された．

図2　精錬直後の高純度（約5N）マグネシウム多結晶体（300$^{\phi}$x50^{h}）

高純度Mgの精錬直後のインゴットは結晶粒の大きな集合組織であり，空気中では長時間に亘って輝きを保っている（**図2**）．Mgは4N以上の高純度に精錬することによって，耐食性が著しく向上し，同時に大きな延・展性を示し，加工特性が良い．したがって，このインゴットを直接にダイスで棒状や板状に押し出し加工ができるので，**図3**のようにミニボーンプレートとネジを作製した．100μm以下の薄板や細線にも圧延や線引き加工が可能であり，ステントその他の医療機器に応用範囲が期待される[6-8]．

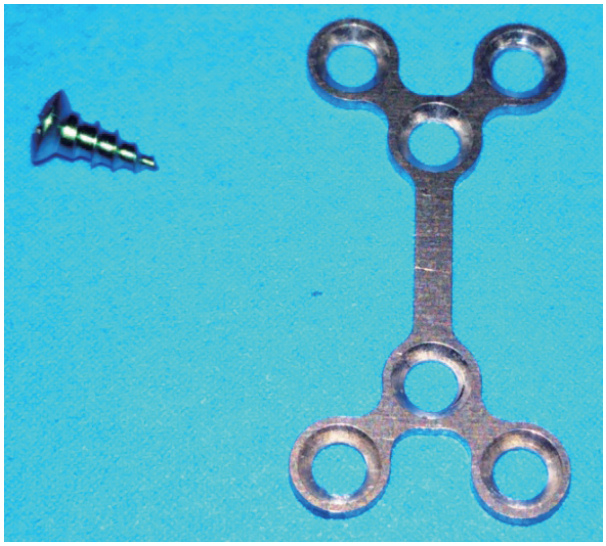


図3　高純度（約5N）マグネシウム製ミニボーンプレート（40^{l}x1^{t}）とネジ（2$^{\phi}$）

4．おわりに

再生医療に関する金属製機器の最近の開発状況について紹介した．新素材の開発にあいまって塑性加工法の応用開発がなされ，再生医療の治療を待っている多くの患者へ福音が早く届けられることがますます期待されている．

最後に，AMの資料提供を戴いたHTL社ならびに高純度Mgの共同研究に協力頂いたMg製品開発研究会の皆様に感謝申し上げます．

参考文献

1）千葉晶彦：電子ビーム積層造形によるCo-Cr-Mo合金製人工関節の可能性 2018, まてりあ,57: 150-154.
2）Shah, FA., Jergéus, E., Chiba, A. ： Osseointegration of 3D printed microalloyed CoCr implants—Addition of 0.04% Zr to CoCr does not alter bone material properties 2018. Journal of Biomedical Materials Research, Part A, 106A: 1655–1663.
3）Waksman, R., Erbel, R., Mario, CD.,Bartunenek, J., Bruyne, B.,et al.: JACC: Cardiovascular Interventions 2009, 2-4: 312-320.
4）山本 玲子: 生体吸収性金属材料の医療応用. 化学工業 2017, 68-12: 903-909.
5）Hanada, K., Ueda, H., Inoue, M., Matsuzaki, K.: Development of balloon-expandable EW31 alloy stent for pediatric airway problems. European Cells & Materials.2016, S6: 6.
6）Kuwahara, H., Al-Abdullat, Y., Ohta, M., Tsutsumi, S., Ikeuchi, K.,et al.: Surface Reaction of magnesium in Hank's Solutions. Materials Science Forum 2000: 350-351, 349-358.
7）Al-Abdullat, Y., Tsutsumi, S., Nakajima, N., Ohta, M., Kuwahara, H., et al.: Surface Modification of Magnesium by NaHCO3 and Corrosion Behavior in Hank's Solution for New Biomaterial Applications 2001.Materials Transactions, 42（8）: 1777-1780.
8）Y. Al-Abdullat, H.Kuwahara, C. Peng, S. Tsutsumi：Possibility of Magnesium as a New Dental Biomaterials, International & American Asso. For Dental Research Conference（IADR）, Washington, DC 2000. JDR, 79 : 618.

特集：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

未来を担う金属バイオマテリアル

バイオマテリアルに関する研究は近年非常に盛んであるが，その中で金属系材料の占める割合は必ずしも高くはない．しかしながら，未来においても金属材料は重要な位置を占め，さらなる機能向上に向けた取り組みを着実に続けていく必要がある．近年登場した金属3Dプリンタの金属材料に対する材質特性の大幅な改善能は次世代の高機能化デバイス創製につながる可能性を有する．一方，デバイスの機能評価には生体組織側の反応の理解が不可欠である．材料，生体両面からのアプローチによって我々の未来を担う金属バイオマテリアルが生まれることを期待する．

キーワード：金属バイオマテリアル，金属3Dプリンタ，生体機能

石本　卓也 Takuya Ishimoto

大阪大学
Osaka University

はじめに

筆者の口腔内には，アマルガムが存在する．これは，筆者が小学生から中学生にかけて，う蝕治療のために歯の削除部に充填したものである．筆者がう蝕治療をした当時は知る由もなかったが，アマルガムにはHgの毒性やアレルギーの懸念がある．そして保険適用外となったことから現在の日本では歯科での使用機会が著しく減ったものの，当時は代表的な歯科用充填剤であった．安全性に対する種々の懸念はあるものの，今のところ筆者の口の中で長いものはかれこれ30年近く，特段の問題を生じることなく，咀嚼を支持しう蝕の進行を食い止める役割を果たしてくれている．ちなみに，最近う蝕治療を行った際に，以前はアマルガムを充填していたような小さな削除部への充填に，今はレジンを用い，クラウンのような大きな被せ物の場合は，強度の観点から金属系の材料を用いると教えられた．

この筆者の例が示すように，現代の私たちの生活にとって，バイオマテリアルとの関わりは避けては通れないものとなっている．筆者を含め現在多数の人がバイオマテリアルとともに生活を送っており，その割合は年齢にともなって増加するであろうし，若年者についても筆者のような歯科治療経験者や骨折の一時固定でプレートを埋入した経験のある人，コンタクトレンズの使用者等，バイオマテリアルとの接触機会は少なくはないはずである．中でも，金属製のバイオマテリアルにお世話になった経験がある人の割合は非常に高いのではないだろうか．今後ますます高齢化が進行する中で，日本バイオマテリアル学会設立40周年を迎えた今，我々の未来を担うバイオマテリアルと，その創製につながるバイオマテリアル研究について，主に金属系材料に焦点を当てつつ少し考えてみたい．

ところで，筆者が生まれたのは，本学会が設立されて間もない1980年である．奇しくも同じ年にBiomaterials誌が創刊されたことには不思議な縁を感じる．折角の機会なので，約40年前のバイオマテリアル系論文誌に見られる当時の金属系バイオマテリアル研究を振り返りながら，本稿を書き進めていきたい．

これまでの金属バイオマテリアル研究の位置づけ

近年，Tissue Engineeringの隆盛やそれに関連してiPS細胞等の新たな細胞バイオマテリアル要素の登場により，バイオマテリアル研究は世界的に盛り上がっており，現在非常に多数の論文が発表されている．**図1**には，バイオマテリアル学会設立から現在まで，40年間のJournal of Biomedical Materials Research 誌(Part A, Bに分かれた後は合算値)ならびにBiomaterials誌の年毎の総発行ページ数の変化を示すが，ページ数は増加の一途をたどり，1990年代後半から劇的に増加し，現在も高い水準を維持している．

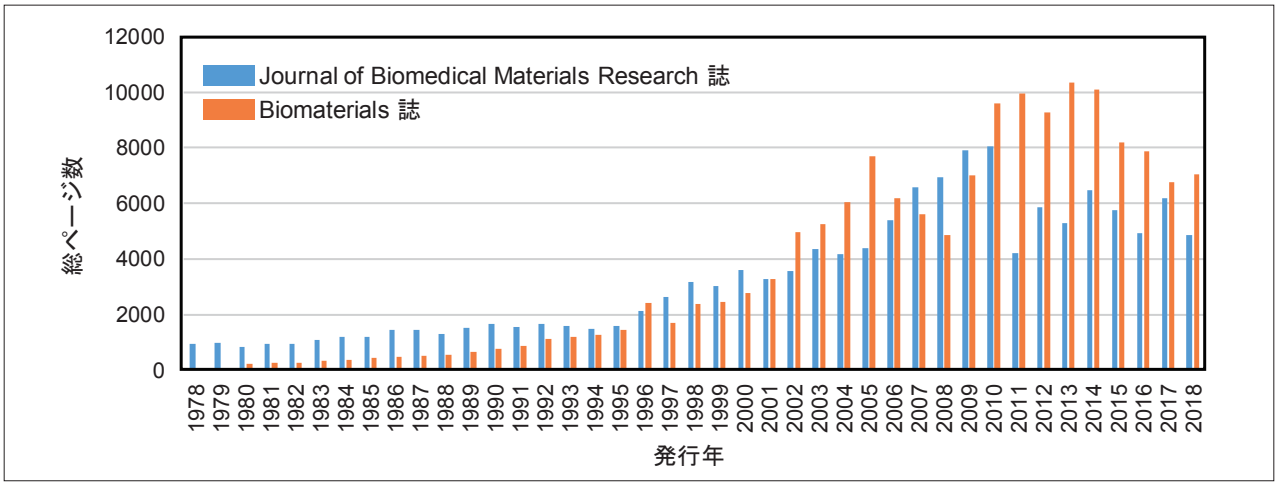


図1　日本バイオマテリアル学会が設立された1978年以降の，Journal of Biomedical Materials Research 誌ならびにBiomaterials誌の発行年毎の総ページ数の変化．

その中において，金属材料（バルク状のもので，金属イオンは除く）に関する研究報告は，1980年では両誌に掲載された96報のResearch articleの中で12報（8報に1報）であった．ところが近年では全体数に占める金属材料関連研究の割合は大幅に減少している．一方で，ポリマーやゲル材料はもちろんのこと，細胞，タンパクや抗体，遺伝子，それらの機能化やDDSシステムといった研究が爆発的に増加しているようである．他方，金属材料研究における金属（合金）種の内訳は，約40年前では主に，アマルガム，Co-Cr-Mo，316Lステンレス鋼，Ti-6Al-4Vであり，現在臨床で用いられている合金群と類似の構成であった．この内訳は，アマルガムの研究報告が消滅したことを除き近年でも大きな変化はない．ただし近年では，より高度な技術を駆使した表面のナノ修飾や，細胞・生体組織や免疫系とのインタラクションに関するものへとシフトしている．

さらには，新たな機能発現を目指した新素材の創製についても，非金属材料ほどのバリエーションはないものの，国内外で研究されている．代表例としては，骨への応力遮蔽抑制のための低ヤング率Ti基合金[1]，体内で完全に消失させることができ一時的なインプラントであっても抜去手術が不要な生分解性合金（一部のMg基合金は承認され臨床応用されている）[2,3]，MRI撮影時のアーチファクト低減のための低磁化率Zr基合金[4]等が挙げられる．

すなわち，金属系バイオマテリアルの研究は，新素材の創製という方向性を示しつつも，臨床合金に対する安全性の検証や高機能性の付与を目指して着実に進展してきたと言うことができるだろう．金属材料はその高強度・高靭性という力学的優位性から，とりわけ荷重部には「生体内構造部材」として必要不可欠であるため，非金属材料に置き換えるのではなく，金属材料に工夫を凝らすことで力学特性以外の生体機能性を付与することが必要であったのだと考えられる．こうしたたゆまぬ研究開発によって，現在私たちは比較的安全かつ長期的に金属バイオマテリアルを使用することが可能となっている．ところが，超高齢化が進行し，若年からのバイオマテリアル使用が進む中で，これからのバイオマテリアルに課せられる要請が増幅しているのは疑う余地がない．

金属3Dプリンタ ～新たな金属バイオマテリアルの高機能化戦略～

3Dプリンタは，モノづくりの新たなテクノロジーとして近年注目されており，医療デバイスの創製においても多大なインパクトを与えている．とりわけ，CAD（Computer aided design）に基づいた自由自在な三次元構造体の形成を得意とすることから，構造・形状に基づく広範囲の機能発現化を可能とする手法として，バイオマテリアル研究においてもその利活用が急速に拡大している[5]．鋳造や切削加工，さらには自己組織化的な手法に基づく多孔質化では実現不可能な複雑メッシュ形状制御による骨充填材の力学機能設計や骨伝導能の付与が図られ，実際に臼蓋カップ等の一部のインプラントデバイスは3Dプリンタ製の製品が認可を受けて臨床で使用されている．さらに，その形状再現能を活かし，患者の骨格形状に基づいた医療デバイスのカスタム化に大きく貢献することが期待される．本邦でも，電子ビーム積層造形法によるフルカスタムメイドチタン頭蓋プレートが承認を受けている．ただし，未だ骨折固定プレートや人工関節ステムといった荷重部への3Dプリンタ製デバイスの臨床適用はなされておらず，力学的な信頼性の担保とその評価が課題である．しかしながら，3Dプリンタならではの微細異方性孔形成により生体本来の配向化構造[6]と力学機能を有する骨組織の誘導を可能とする脊椎デバイスの試作に成功[7]する等，荷重部での臨床適用の期待は高まってきている．

一方で，3Dプリンタによる高機能化は構造・形状に由来するものにとどまらない．近年，金属材料の材質そのものの改質による高機能化が注目され始めている．中でも，結晶集合組織制御による力学機能の異方性化は，インプラントデ

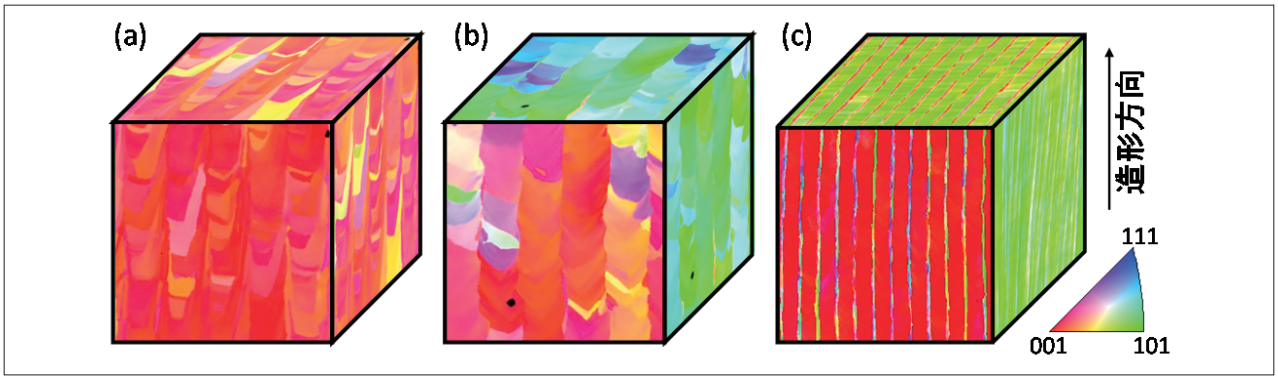


図2　レーザ積層造形法で制御された結晶集合組織．(a, b) β型Ti-15Mo-5Zr-3Al合金にて，スキャンストラテジーXならびにXYで形成される，それぞれ直交3面に<001>優先配向，造形方向に<011>優先配向した単結晶様集合組織．<001>(赤で表示される面に対応)にて低ヤング率を示す．(c) SUS316Lにてスキャンストラテジー Xで形成される，造形方向に<011>配向した主層と<001>配向した副層を有する層状集合組織．(b)のような単結晶様組織の形成も可能．文献[8, 13]より改変．

バイスの高機能化に極めて有効である．**図2**には，著者らがレーザ積層造形法を駆使して実現した集合組織の例を示す．積層造形法では，100 μmオーダーの溶融池単位にて溶融・凝固が繰り返されるため，溶融池内部での凝固の挙動(固液界面の移動方向・速度や熱勾配)を制御し，均一化することで，このような一様な集合組織を有する部材を形成可能であり，さらに，部材中での優先配向方向をスキャンストラテジーによって[8, 9]，さらに配向強度をレーザ条件によって[10]変化させることができる．これにより，原子配列に基づく機能異方性の発現が可能となる．bcc構造を有するβ型Ti-15Mo-5Zr-3Al合金(ISO 5832-14:2007)の場合，配向強度と方位により，Ti-6Al-4V合金と同等の約110 GPaから，理想値としての44 GPa(単結晶化した際の<001>に平行な場合)[11]までのヤング率の制御が可能となる．金属インプラントの低ヤング率化は応力遮蔽による骨力学機能の劣化の抑制に極めて重要であり，結晶方位制御による異方性化を用いた低ヤング率インプラントにおいて，実際に応力遮蔽抑制効果の発現を我々は実証している．前述の高い構造・形状制御と材質制御を組み合わせることにより，形状・機能を患者ごとにフィットさせた究極のカスタムインプラントデバイスの実現も可能となる[12]．

さらに，造形条件の緻密な最適化は，**図2(c)**で示したような結晶学的方位の異なる2層が交互に配列した層状構造(CLM; Crystallographic lamellar microstructure)といった特異な微細組織の形成をも実現した[13]．SUS316Lの場合，この層界面における転位のピニングにより降伏応力が向上するのみならず，孔食発生電位が1.2 Vに迫るなど，耐食性が劇的に改善する．1.2 Vという電位は不働態被膜のCr_2O_3が熱力学的に不安定化する電位であり，レーザ積層造形法はSUS316Lの耐食性の限界値を引き出したと言える．

こうした3Dプリンタによる材質特性の改善効果は偶発的に見出されることが多いのが現状であるものの，日進月歩で高精度化している計算機シミュレーションや，世界中で蓄積されつつあるビッグデータを活用することで，将来的には最終製品の機能を完全に予測するのみならず，材質特性を設計してデバイス作製することが可能となると期待される．3Dプリンタが，単に従来法に代わる製造プロセスとしてではなく，3Dプリンタ独自の機序に基づく特に材質面での高機能化を実現するための新たな方法論として金属バイオマテリアル研究を牽引し，次世代を担うデバイスの創製に大きく貢献すると確信する．

ホスト側の生体機能の解明

とりわけ金属系バイオマテリアルにおいては，使用期間が長期化する中で，体内で長期的かつ安定にデバイスが機能し続けるためには，生体内でのデバイスそのものの変化のみならず，ホスト側の生体組織の機能が健全に維持されることが不可欠である．したがって，未来を担うバイオマテリアルの創製は，それを適用した際の生体組織の機能解析と常に並行して実施されるべきである．筆者が属する研究グループでは，常に生体組織側(主に骨)の反応を，その機能に直結する微細構造(骨コラーゲン／アパタイト配向性[14])のレベルでモニタリングし，それに基づいてインプラントデバイスの良し悪しを議論することを念頭に研究開発が進められている．さらに骨の場合，長期的な機能維持の予測に，応力感受細胞であるオステオサイトの分布が有益な指標となり得ることも提案している[7, 15]．

実際，こうした方針の下，本邦発の新たな設計指針に基づいた金属(Ti-6Al-4V)製人工歯根[15]ならびに人工股関節ステム[16]が承認を受け(それぞれ2017年，2018年)，既に患者さんに適用されている．こうした新たな金属デバイスが，患者の未来を担えたか否か，その結果が出るのにはしばらく時間が必要であるが，今後も永く続くであろうバイオマテリアル研究の中で，少なくとも将来のデバイスのさらなる高機能化に対する示唆を与えるものとなることを祈るばかりである．

骨をはじめ生体の組織や細胞，分子等，バイオマテリアルにとってのホスト側要素の本来の機能には未解明の部分が多くあるが，こうした機能を明らかにし，そのモニタリングを

可能とすることも，未来を担うバイオマテリアル創製にとって重要な研究要素の1つではないだろうか．

おわりに

バイオマテリアルとしての金属材料は，40年前から臨床適用されていた素材であっても，古いようでまだまだ発展の余地を多く残している．少なくともヒトの寿命の延伸にバイオマテリアルの寿命が追随できるよう，我々研究者はたゆまぬ研究開発を続けて行かねばならない．

なお，本稿の内容は，筆者の恩師かつ上司である中野貴由教授をはじめ，中野研メンバー，さらには共同研究者の先生方との日々の研究や議論に基づくものである．

引用文献

1) Niinomi M: Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications. J Mech Behav Biomed Mater 2008, 1:30-42.
2) Willbold E, Weizbauer A, Loos A, Seitz JM, Angrisani N et al.: Magnesium alloys: A stony pathway from intensive research to clinical reality. Different test methods and approval – related considerations. J Biomed Mater Res Part A 2017, 105A: 329-347.
3) Lee JW, Han HS, Han KJ, Park J, Jeon H et al.: Long-term clinical study and multiscale analysis of in vivo biodegradation mechanism of Mg alloy. Proc Natl Acad Sci USA 2016, 113: 716-721.
4) Suyalatu, Nomura N, Doi H, Tsutsumi Y, Hanawa T et al.: Microstructure and magnetic susceptibility of as-cast Zr-Mo alloys. Acta Biomater 2010, 6: 1033-1038.
5) Bose S, Ke D, Sahasrabudhe H, Bandyopadhyay A: Additive manufacturing of biomaterials. Prog Mater Sci 2018, 93: 45-111.
6) Ishimoto T, Yamada K, Ito M, Hanawa T, Nakano T et al.: Trabecular health of vertebrae based on anisotropy in trabecular architecture and collagen/apatite micro-arrangement after implantation of intervertebral fusion cages in the sheep spine. Bone 2018, 108: 25-33.
7) Takahashi H, Ishimoto T, Ito M, Nakashima Y, Nakano T et al.: Design and development of spinal cage for rapid induction of new bone with preferential collagen/apatite orientation. Jpn J Clin Biomech 2018, 39: in press.
8) Ishimoto T, Hagihara K, Hisamoto K, Sun SH, Nakano T: Crystallographic texture control of beta-type Ti-15Mo-5Zr-3Al alloy by selective laser melting for the development of novel implants with a biocompatible low Young's modulus, Scripta Mater 2017, 132: 34-38.
9) Sun SH, Hagihara K, Nakano T: Effect of scanning strategy on texture formation in Ni-25 at.%Mo alloys fabricated by selective laser melting. Mater Design 2018, 140: 307-316.
10) 石本卓也, 安冨淳平, 杉本昌太, 中野貴由: レーザ積層造形法によるβ型Ti-15Mo-5Zr-3Al合金の集合組織形成. スマートプロセス学会誌, under revision.
11) Lee SH, Todai M, Tane M, Hagihara K, Nakano T et al.: Biocompatible low Young's modulus achieved by strong crystallographic elastic anisotropy in Ti-15Mo-5Zr-3Al alloy single crystal. J Mech Behav Biomed Mater 2012, 14: 48-54.
12) 中野貴由, 石本卓也, 小笹良輔, 福田英次: 金属3Dプリンティングの先端的状況: 骨・骨関節分野への応用へ向けて. 臨床整形外科 2018, 53: 137-144.
13) Sun SH, Ishimoto T, Tsutsumi Y, Hanawa T, Nakano T et al.: Excellent mechanical and corrosion properties of austenitic stainless steel with a unique crystallographic lamellar microstructure via selective laser melting. Scripta Mater 2018, 159: 89-93.
14) Nakano T, Kaibara K, Tabata Y, Nagata N, Enomoto S et al.: Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by micro-beam X-ray diffractometer system. Bone 2002, 31: 479-487.
15) Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Yasutake M, Sawase T et al.: Optimally oriented grooves on dental implants improves bone quality around implants under repetitive mechanical loading. Acta Biomater 2017, 48: 433-444.
16) Noyama Y, Nakano T, Ishimoto T, Sakai T, Yoshikawa H: Design and optimization of the oriented groove on the hip implant surface to promote bone microstructure integrity. Bone 2013, 52: 659-667.

特集：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

皮膚再生医療のための組織工学製品の開発

熱傷や難治性皮膚潰瘍の治癒を阻害する主な原因は，感染と損傷組織内の細胞成長因子の欠乏である．感染を抑制して治癒を促進できる環境をいかにして整えるかが重要である．創傷治癒を促進するために種々の組織工学製品が開発された．組織工学製品の主要な成分は，細胞と細胞成長因子とバイオマテリアルである．筆者は抗菌剤含有創傷被覆材を開発した．さらに，ヒアルロン酸とコラーゲンを使用して上皮細胞成長因子含有創傷被覆材，上皮細胞成長因子含有皮膚ケア材，同種培養真皮を開発した．これらの製品は臨床試験で有用性が実証された．

キーワード：組織工学製品，抗菌剤含有創傷被覆材，上皮細胞成長因子含有創傷被覆材，同種培養真皮，皮膚再生医療

黒柳　能光 Yoshimitsu Kuroyanagi

有限会社テクノサージ（北里大学名誉教授）
Technosurg Ltd.
(Professor Emeritus, Kitasato University)

1）医用高分子の『用』とは？

一般的に，バイオマテリアルは「医用高分子」と同義語として使用されている．1980年代に「医用高分子」という用語が注目されていた．「医療に使用できる高分子」という意味もある．「医療に使用して有用な高分子」という意味もある．患者さんの立場からすれば，“使用できるかもしれない高分子”では困る．使用して有用であることが実証された高分子でなければならない．さらに，同様な市販品があれば，それよりも安全性と性能が優れた高分子でなければ実用的とは言えない．医用高分子の『用』には，「使用」して「有用」であり，さらに「実用」という意味が込められていると思う．いつまでも「有用性が示唆される」という結論では研究成果が色褪せてくる．基礎研究の成果を実用に結びつけることを意識して「医用高分子」すなわち「バイオマテリアル」の研究に携わることが重要と思う．

これまでの40年間の自分の論文リストをみて，どの研究が役に立つ内容であったかを振り返ってみた．工学博士の学位論文はポリアミノ酸の合成に関するものである．理学博士（Dr. rer. nat.）の学位論文はタンパク質モデルの水溶液中の形態に関するものである．当時は「interesting」と思って取り組んだ研究であり，何かの役に立てようという意識は全くなかった．1982年に西ドイツから帰国した頃，医用高分子やバイオメディカルポリマー関連の専門書が出版されており，その分野の研究に魅力を感じるようになった．そして，制癌剤の徐放化に関する研究を始めた．その当時は，工学系からのアプローチであり，“医療に使用できるかもしれない”と漠然と考えていた．北里大学へ移籍して医療系からのアプローチで研究に取り組むようになってから，徐々に役に立つ内容の論文が多くなった．

2）医療系からのアプローチ

研究開発の目標は患者さんを救うこと！　筆者がこのような意識をもって研究活動をスタートしたのは1985年である．その頃，北里大学形成外科では，「人工皮膚の研究開発には医者だけでは解決できないこともあり，研究領域の異なる学際的な共同体制が必要である」という方針で，雇用する医師の枠の1つが理工系出身の筆者に与えられた．北里大学へ移籍した当時，オペ室に自由に出入りできる許可を与えられた．重症熱傷患者がどのような治療を受けているのかを研修する日々が3ヶ月間ほど続いた．ある日，5歳の子供が熱湯をあびて救命救急センターに搬送されてきた．広範囲重症熱傷を負っていた患者は，抗菌剤含有クリームを塗布したガーゼを毎日交換して壊死組織を除去する治療を受けていた．毎朝，集中治療室へ行って2週間ほど治療経過を見学した．ある朝，集中治療室内の異変に直面した．治療の甲斐なく，その子供は敗血症で命を終えた．その時，自分は医者ではないから実際にメスをもって人の命を救うことはできない．しかし，抗菌剤含有クリームを塗布したガーゼではなく，もっと優れた創傷被覆材を開発すれば，多くの医師が，その創傷被覆材を使用して多くの熱

傷患者の命を救ってくれる．そう思ったのが実践的な研究に夢中になったきっかけである．そして，患者さんを救うために何が『important』であるかを強く意識した研究が始まった．

3）抗菌剤含有創傷被覆材の開発

1990年代の日本バイオマテリアル学会における研究発表の中には，バイオマテリアルと細胞との相互作用を解明する研究が多く見られた．確かに『interesting』である．そのような解明自体が研究目的であれば，他人は余計な質問をする余地はない．多くの研究者は，何のために相互作用を解明するのですかという質問を投げかけられることを予測していない．北里大学形成外科へ移籍した当時は，筆者も工学的な発想から脱却できずに『interesting』な研究に着手した．1年後に初めて日本形成外科学会で研究発表をした．その時，「その研究は何か意味があるのかね！」と大御所の形成外科医から厳しい洗礼を受けた．臨床現場では，正に『important』な研究が求められているという強烈な意識改革に繋がった．

形成外科学会での最初の研究発表はポリアミノ酸の側鎖を化学修飾して新規の創傷被覆材を設計した内容であった．ポリアミノ酸の側鎖を化学修飾すれば，ポリアミノ酸の生体内における安全性が失われてしまう．複雑な分子設計をすればするほど基礎研究の論文は書けるが実用性は低下する．そこで，全く化学修飾をしないポリ(L－ロイシン)の可能性を探るようになった．ポリ(L－ロイシン)は非水溶性であるが特殊な方法で凍結真空乾燥してスポンジ状のシートを製造する方法を見つけた．このスポンジ内に抗菌剤であるスルファジアジン銀を含有したポリ(L-ロイシン)創傷被覆材を開発して製品化に成功した．医学博士の学位論文は抗菌剤含有創傷被覆材の開発に関するものである．この研究成果を評価して頂き，1991年に日本バイオマテリアル学会技術賞を授与された．今振り返ると，工学系からのアプローチと医療系からのアプローチに明確な相違があるように思える．前者は可能性に焦点をおき，後者は実用性に焦点をおいているように思える．自分の論文のタイトルは「Development of ~~~ 」というように，実用性に焦点をおいた研究が多くなった．そして，自分の研究成果は，熱傷専門医らの評価を受けないと本物ではないと思い，研究発表の場をバイオマテリアル学会から熱傷学会，形成外科学会，創傷治癒学会へ10年間ほどシフトさせた．

4）細胞成長因子含有創傷被覆材の開発

創傷治癒は，種々の細胞が産生する細胞成長因子の他に，バイオマテリアル自体の創傷治癒促進効果が深く関与している．特に皮膚のような軟組織の再生には，コラーゲンやヒアルロン酸のような創傷治癒促進効果をもつバイオマテリアルの使用が重要となる．因に，コラーゲンは適用部位で酵素分解されペプチドとなり線維芽細胞に対して走化性因子として作用する．すなわち，正常な部位から創傷部位への線維芽細胞の移動を促進する．ヒアルロン酸も正常な部位から創傷部位への線維芽細胞の移動を促進する．さらに，低分子量ヒアルロン酸は血管新生を促進する．創傷治癒と再生医療は極めて密接な関連性がある．「傷はいかにして治癒するか」という創傷治癒の知見を製品設計にフィードバックすることが成功の鍵を握ると思われる．

創傷治癒の障害となる原因の一つは，創傷部位の細胞成長因子量の低下である．細胞成長因子を外部から投与することにより難治性創傷の治癒を促進することが可能である．既に，血小板由来細胞成長因子(PDGF)，塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)，上皮細胞成長因子(EGF)，血管内皮細胞成長因子(VEGF)，肝細胞成長因子(HGF)などの細胞成長因子製剤が難治性創傷に使用されている．国内ではbFGF 製剤が普及している．これらの製品は専用の溶解液に溶かして使用する．調製した細胞成長因子製剤の水溶液は創傷部位に対してスプレーで投与される．難治性皮膚潰瘍の創傷部位には壊死組織を除去するためにタンパク分解酵素が過剰に存在している．このような状態の創傷部位に細胞成長因子の水溶液を投与した場合，タンパク分解酵素により細胞成長因子は容易に失活してしまう．それゆえ，スプレーで毎日投与する必要がある．そこで，より効果的な治療法を開発するためには，細胞成長因子とバイオマテリアルを併用することが重要となる．

EGFは角化細胞と線維芽細胞の増殖を促進する作用がある．さらに，EGFは線維芽細胞を刺激してVEGFとHGFを多量に産生する．VEGFとHGFは血管新生を促進する強力な細胞成長因子である．さらに，HGFは表皮化にも関連する重要な細胞成長因子の一つである．筆者は各成分の特性を考慮して，ヒアルロン酸とコラーゲンを基材としたスポンジ状シートにEGFを含有した創傷被覆材を開発した．

工学系からのアプローチは，細胞成長因子を徐放化する設計である．医療系からのアプローチは，細胞成長因子の活性保持効果とバイオマテリアル自体の創傷治癒促進効果を兼ね備えた設計である．ヒアルロン酸もコラーゲンも創傷治癒促進効果が優れている．さらに，ヒアルロン酸は創傷部位において水和環境を構築してタンパク分解酵素の侵入を抑制する．これにより，タンパク分解酵素と水和層に含まれている細胞成長因子との接触が抑制され，細胞成長因子の活性が保持される．投与した細胞成長因子が創傷部位に存在する細胞の増殖を促進すれば，増殖した細胞が固有の細胞成長因子を産生し，周囲の細胞の増殖を促進する．このような細胞成長因子を介した細胞間の相互作用により創傷治癒が円滑に進行する．細胞成長因子は，自身の細胞を活性化する作用，隣接する細胞を活性化する作用，周囲の細胞を活性化する作用がある．投与した細胞成長因子が創傷部位に持続的に存在することは重要ではない．細胞間の相互作用が円滑に進行し始めるように一時的に刺激を与えることが重要である．このような創傷治癒の機序を理解して製品の設計をすることが大切と思う．

5）細胞成長因子含有皮膚ケア材の開発

皮膚は各層の修復機序により本来の被覆機能を回復することが可能である．この皮膚の再生能力を基盤にして，化学薬品によるケミカルピーリングという施術が美容皮膚科および美容形成外科の領域で広範囲に行われている．この手法は化学薬品により表皮および真皮上層の剥脱を引き起こし，その後に新しい表皮および真皮上層を再生すものである．これにより皮膚の若返りを引きおこすことが期待できる．この皮膚組織の損傷はタンパクの変性によるものであり，浅達性熱傷に類似している．ケミカルピーリングは化学熱傷を引き起こすにもかかわらず，ほとんどの施術者はケミカルピーリング後の皮膚ケア製品の重要性を認識していない．満足のいく臨床結果を得るためには，施術者は適切なケミカルピーリング薬品の選定に加えて，適切な皮膚ケア製品の選定が重要である．この他に，シミやアザを除去する方法としてレーザー治療が普及している．基本的な作用は，レーザー照射により色素沈着した病変部に組織損傷を引き起こし，その後に新しい表皮および真皮上層を再生するものである．この皮膚組織の損傷はタンパクの変性によるものであり，浅達性熱傷に類似している．そのため，レーザー治療後に創傷治癒を促進することができる優れた皮膚ケア製品の選定が重要である．医療の現場で何が必要とされているのかを理解して製品を設計することが実用化に結びつく秘訣と思う．

筆者はEGF含有創傷被覆材の開発における知見を基にして，ヒアルロン酸とコラーゲンのスポンジにEGFと化粧品成分を含有した新規の皮膚ケア製品を開発した．本製品は医科向け化粧品として市販されている．

6）皮膚再生医療における組織工学製品の現状

多くの医療分野において組織工学の技術を応用した製品（組織工学製品）の開発が進められている．細胞を使用した皮膚代替物は組織工学製品の代表例である．それゆえ，その他の組織工学製品の開発の参考になると考えられる．そこで，皮膚代替物の開発の現状について解説する．皮膚代替物は，培養表皮と培養真皮と培養皮膚に分類される．培養表皮は角化細胞を重層化したものである．培養真皮はバイオマテリアルの基材に線維芽細胞を組み入れたものである．培養皮膚はバイオマテリアルの基材に線維芽細胞を組み入れ，その上に角化細胞を重層化したものである．因みに，患者自身の細胞を使用したものは「自家」，ドナーの細胞を使用したものは「同種」の皮膚代替物となる．

細胞を使用した皮膚再生医療の歴史は古く約40年前に遡る．1979年に発表されたGreen教授の培養表皮とBell教授の培養皮膚が先駆的な研究である．そして，自家培養表皮の臨床研究成果が1981年に報告された．筆者は1985年に北里大学へ移籍してからこの分野の研究に着手した．コラーゲンのスポンジ状シートを基材として患者自身の皮膚由来の角化細胞と線維芽細胞を使用した自家培養皮膚を開発した．臨床研究成果を米国の形成外科雑誌に報告したのが1993年である．Vacanti教授とLanger教授が生体内分解性合成高分子を足場として軟骨細胞を組み入れた耳介をマウスに移植して組織工学の概念を提唱した年と一致する．皮膚代替物の研究は，組織工学を基盤とした再生医療が注目される以前から着手されていたことが理解できる．

重症熱傷の治療には，熱傷を負っていない部位から分層の皮膚を採取して移植する方法がある．分層の皮膚を採取できないほどの広範囲な重症熱傷に対して，切手大の皮膚由来の角化細胞から作製する自家培養表皮は救命に役立つというキャッチフレーズが脚光を浴びたのは1984年頃であった．そもそも，切手大の皮膚しか採取できないほどの広範囲な重症熱傷患者であれば，自家培養表皮を作製する約3週間の期間，命を保てる保証はない．やや専門的な分析であるが，自家の皮膚代替物は『interesting』の範疇であり，『important』ではない．Green教授の開発した自家培養表皮は，分層皮膚移植に取って代われるものではない理由から米国では普及しなかった．この自家培養表皮は，国内初の再生医療製品として認可されたものの普及は困難を極めているのが現状である．

筆者の開発した自家培養皮膚も『interesting』の範疇であった．このことに気づき，1993年に臨床研究を発表した後，何が『important』であるのかを意識して，より実用的な同種培養真皮の開発に切り替えた．「バイオマテリアルは細胞の足場であると同時に，バイオマテリアル自体が創傷治癒を促進する能力を有する」という設計が重要と考えた．創傷治癒促進効果の顕著なヒアルロン酸とコラーゲンを使用して凍結真空乾燥によりスポンジ状のシートを作製し，これを基材として，ドナーの皮膚由来の線維芽細胞を組み入れた同種培養真皮を開発した．同種培養真皮中の線維芽細胞は，血管新生を強力に促進する種々の細胞成長因子を産生する．基材であるヒアルロン酸とコラーゲンは，線維芽細胞を正常な部位から創傷部位へ移動させる作用がある．それゆえ，線維芽細胞から産生される種々の細胞成長因子による創傷治癒促進効果と基材自体の創傷治癒促進効果の相乗作用により，きわめて優れた治療効果が得られる．同種培養真皮中の線維芽細胞は，免疫拒絶が弱いため免疫拒絶されるまでの間，創傷部位において種々の細胞成長因子を産生して創傷治癒を促進し，治癒が完了した頃に徐々に拒絶される．

厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト研究事業（2000～2005年）の支援を受けて，31医療機関による全国規模の多施設臨床研究を展開した．404症例中，「極めて有用」と「有用である」の合計が92.6%であった．その研究成果を評価して頂き，2009年に日本人工臓器学会技術賞を授与された．バイオマテリアルと細胞を使用した同種培養真皮の開発は，実用性に焦点においた医療系からのアプローチである．研究発表の場をバイオマテリアル学会から熱傷学会，形成外科学会，創傷治癒学会へシフトしていたことが功を奏して，

多くの熱傷専門医に評価を頂き31医療機関の多施設臨床研究が展開できた．

熱傷治療においては，米国では50年以上も前から冷凍屍体皮膚が一時的な創傷被覆材として使用されている．いわゆる「皮膚バンク」が普及している．わが国においては，国民性からと思われるが遺体から皮膚を切除して提供することに抵抗感があるため皮膚バンクが普及していない．それゆえ，冷凍保存可能な同種培養真皮を用いた「培養真皮バンク」の普及が『important』と思われる．熱傷治療において他人の皮膚組織を使用することは常識となっているにも関わらず，他人の皮膚組織由来の細胞を使用した再生医療製品に関しては，法整備の遅れがあり実用化の大きな障害になっているのが現状である．

同種培養真皮は皮膚再生医療において実用的な組織工学製品であることを実証しても，医療産業として採算がとれなければ普及は難しい．このような状況を踏まえて，同種培養真皮の技術を応用して開発したものが，4）と5）で記載したEGF含有創傷被覆材とEGF含有皮膚ケア材である．

同種培養真皮は生きた細胞を使用しているので取り扱いには専門的な知識が要求される．冷凍保存された同種培養真皮の解凍操作も正確な技術が必要となる．一方，EGF含有創傷被覆材とEGF含有皮膚ケア材は滅菌袋から取り出して簡単に使用できる．このような使用方法の簡便さも製品の実用化を左右する大きな要因となる．

7）組織工学を基盤とした再生医療の未来

再生医療分野の研究者は，実用化への道程を正確に予測することが求められる．しかしながら，人の生命にかかわる医療という研究分野の推移を正確に予測することは極めて難しい．20年前に一つの方法が提唱された．ある研究分野の専門家が，仮説的な話しを聞いたときに，どれだけ驚くかにより，その分野の進歩を的確に予測できる．例えば，肝臓の再生医療を専門とする研究者が，『5年以内に，肝細胞で移植可能な肝臓を創成することが可能である』という仮説的な話しを聞いたとき，“まさか!”と驚くであろう．そのような場合は，5年以内には実現不可能と予測することが妥当である．しかし，『30年後には，そのような肝臓を創成することが可能である』という話を聞いたときに，驚きを示さなければ，30年後には実現可能と予測することが妥当である．このような再生医療分野の進歩を予測する興味深い方法が，「The Promise of Tissue Engineering」（Scientific American, p.43, 1999）に記載されている．残念ながら，30年後の予測は再生医療の研究分野では通用しない．患者さんは30年も待ってくれないからである．

組織工学の3要素は，細胞と細胞成長因子と生体材料（バイオマテリアル）であり，植物栽培の3要素に例えると，種子と養分と土壌に対応する．その種子が花を咲かせ果実を付けることが重要である．基礎研究成果を基に臨床研究に発展させて最先端医療を確立し，次に，通常の医療として普及させることが望まれる．最先端医療の確立は「花」であり，通常の医療として普及させることが「果実」である．

研究者達は最先端医療を可能にするために邁進している．しかしながら，通常の医療として普及させるところまで意識が及ばない．最先端の研究は大学等の研究機関で行い，実用化は企業に委託するものと考える傾向がある．

多くの研究者は20年～30年の研究活動を通して最先端医療の確立を目指す．しかし，それはゴールではない．最先端医療から「最先端」を取り外し，通常の医療として普及させるプロセスこそが，実は大変な情熱と時間と労力を要する．法整備および再生医療に関する保険制度の整備などの科学以外の解決すべき課題が山積されており，通常の医療として普及させるまでの道程は決して平坦ではない．この状況を筆者は皮膚再生医療の研究を通して実感した．

このような状況を踏まえると，再生医療分野の研究者が医療への可能性を過大に語るのは好ましくないと思う．病に苦しむ人々は，科学の進歩が直ちに新しい医療の普及につながると思い込み再生医療に過剰な期待を寄せることになる．それゆえ，ES細胞やiPS細胞が『万能細胞』という名前で一人歩きし，直ぐにでも難病が治ってしまう印象を患者さんに与えるような報道は好ましくない．先ずは，再生医療分野の研究者が『万能細胞』ではないことを人々に説明し，『移植された細胞の安全性を確認している段階』であることを説明する必要がある．

組織工学の3要素のなかで，細胞は種子に例えられる．ES細胞やiPS細胞は，いろいろな組織や臓器になる細胞である．いろいろな果実になる種子に相当する．種子が芽を出し，大きな木に成長し，多くの果実をつけるためには，養分と土壌が必須である．土壌こそが正にバイオマテリアルである．細胞のみのシートで治療ができるものは極めて稀な例である．再生すべき大半の組織や臓器は，バイオマテリアルと細胞との複合体である．将来，ES細胞やiPS細胞から目的とする組織や臓器の細胞が安全に製造できるようになれば，次の段階で，組織や臓器を創生するために最適なバイオマテリアルが必ず必要となる．

8）おわりに

バイオマテリアルに関わる研究者たちは，基礎研究として『interesting』に満足するのではなく，臨床応用のために何が『important』であるかを強く意識して結果を出すことが求められる．臨床現場で何が求められているのかを正確に把握して製品の設計をすることが大切と思う．

文　献

1）Kuroyanagi Y：Tissue-engineered product for skin regenerative medicine. Open J Regenerative Med, 2016, 5：61-84.
2）Kuroyanagi M, Kuroyanagi Y：Tissue-engineered products capable of enhancing wound healing. AIMS Materials Science, 2017, 4：561-581

特集：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

未来を担う・未来に繋ぐ組織工学

未来を考えるためには，過去や現状について知る必要があろう．近年，Tissue Engineeringでは，その医療応用に加えて，細胞生物学に対してバイオマテリアルが利用されるという，基礎研究の側面も顕著になりつつある．このような状況を踏まえ，本稿では，組織工学における現状と今後の課題について，私見を述べたい．

キーワード：組織工学，血管，3Dプリンティング，オルガノイド

山本　雅哉 Masaya Yamamoto

東北大学大学院工学研究科材料システム工学専攻

Department of Materials Processing, Graduate School of Engineering, Tohoku University

1．はじめに

未来を考えるためには，過去や現状について知る必要があろう．組織工学は，Tissue Engineeringの直訳である．一方，“組織”が社会科学な捉え方をされる可能性もあるため，1990年代半ばから，恩師の筏義人先生は，“再生医工学”という言葉を使われた．発生生物学で既に使用されていた“再生”とは区別して，Tissue Engineeringが，医療応用を見据えた分野であることを明確にした．その後，幹細胞に代表される，生物学を基盤とする医学研究が取り入れられ，“再生医療”という言葉が使用されるようになった．これに臨床医を含めた医学研究者が興味を持ち，細胞治療を基盤とする再生医療が注目されている現状にあって，「“Tissue Engineering”＝“工学系”」，再生医療では，Tissue Engineeringは，ある種のマイナーな位置づけがされつつある．一方，Tissue Engineeringでは，近年，医療応用に加えて，細胞生物学に対してバイオマテリアルが利用されるという，基礎研究の側面も顕著になりつつある．このような状況を踏まえ，本稿では，組織工学における現状と今後の課題について，私見を述べたい．

2．組織工学のはじまり

20世紀に行われたTissue Engineeringの基盤をなす研究において，バイオマテリアルが果たした役割が大きいことは言うまでもない．Tissue Engineeringにおけるバイオマテリアルの役割は多様であるが，初期の研究では，後述するように，バイオマテリアルは，主として，細胞が増殖分化するための場となる足場材料として利用されてきた．一方，その研究対象となった生体組織は，リモデリング能をもつ骨，血管に乏しい軟骨，バイオマテリアルのみでも治療が行われている皮膚などである．21世紀を迎えて約20年が経った現在においても，より複雑な構造や高次の機能を有する生体組織や臓器については，それらを体外で構築する技術も皆無であり，また，細胞と足場材料とからなる生体組織様構築物とホストの血管との速やかな結合による栄養供給でさえ実現されていない．

Tissue Engineeringに関する初期の研究として，1970年代の終わりから1980年代の初頭にかけてボストンの研究グループが行った，培養細胞を用いた皮膚の体外構築があろう．一方，1983年にはNadeらが，多孔質リン酸カルシウムセラミックと自家骨髄細胞とを組み合わせることにより，骨を再生した[1]．さらに，1988年にVacantiと Langerらは，ポリ酸無水物，乳酸―グリコール酸共重合体，ポリオルソエステルなどからなる足場材料を用いて，腸，膵臓，肝臓から単離した細胞と組み合わせて，それぞれ腹腔内の大網に埋入したところ，腸ならびに肝臓由来の細胞が生存することを見いだした[2]．このような状況の中，Tissue Engineeringを現在のように体系づけたのは，LangerとVacantiの連名で1993年にScienceに発表された“Tissue Engineering”という題目

の総説[3]である．この総説には，生体組織の再生を誘導する方法として，①細胞治療，②細胞増殖因子などを用いた再生，③細胞と足場材料，あるいは異種細胞と免疫隔離膜とを組み合わせた再生が述べられている．さらに，1997年にVacantiとCaoらとが発表した軟骨の再生[4]は，人の耳の形をした形状であったため，世界的にTissue Engineeringが注目されるきっかけとなった．これらと並行して，足場材料の多孔質化，生体組織に依存した細胞侵入のための足場材料の孔径の最適化，足場材料の作製に用いる生体吸収性材料の開発，細胞増殖因子の徐放化，温度応答性培養皿による細胞シート化，バイオ人工肝臓，バイオ人工膵臓，バイオリアクターなど，Tissue Engineeringの基盤をなす研究が国内外で進められた．さらに，これらの多くが，医療応用を指向した研究であり，その一部は，既に，臨床応用にまで至っている．詳細については，成書を参照されたい[5]．

3．細胞生物学研究がTissue Engineeringに与えた影響

近年，細胞生物学研究の進展は目覚ましく，幹細胞生物学や分子生物学など，様々な生物由来のモノを利用することができるようになった．これらがTissue Engineeringに与えた影響は極めて大きい．Tissue Engineeringの発展と同時期の1990年代末，ヒト胚性幹細胞（ES細胞）やヒト間葉系幹細胞（MSC）に関する論文が相次いで発表された．これらの細胞のうち，MSCと足場材料とを組み合わせることによって，骨，軟骨，脂肪などを再生させる技術が盛んに研究された[5]．さらに，複雑とされてきた遺伝子工学や細胞生物学の実験手技が，試薬のキット化によって飛躍的に容易になり，工学系の研究室にも普及するに至った．このような状況から，Tissue Engineeringにおいても，細胞生物学の知見を取り組んだ研究が増加した．例えば，Mooneyらは，血管内皮細胞ならびに平滑筋細胞の生理挙動を模倣して複数種類の細胞増殖因子を作用させるドラッグデリバリーシステム（DDS）[6]を開発し，機能的血管の新生について報告した．一方，Hubbellらは，細胞が分泌する酵素が分解するペプチドを組み込んだ合成高分子からなるハイドロゲルや，それらを用いた骨再生などについて報告した[7]．すなわち，細胞挙動に基づいた材料設計に対して，注目が集まるようになった．

一方，同時期に登場したヒトES細胞は，発生生物学との関わり合いが深く，その結果，傷害部位を“再生”させるという医療応用と，発生生物学における“再生”とが混同されて用いられるようになった．特に，ES細胞は，万能細胞と称され，世間の注目を容易に浴びた．さらに，足場材料とMSCとを組み合わせて，骨，軟骨，脂肪などの間葉系組織を再生させるという動物実験に基づいた研究が散見されるようになった．それらの中には，あくまでも私見ではあるが，とにかく組織染色で目的とする生体組織に特有の色が染まればよい，生体組織に特有のマーカー遺伝子が発現していればよい，このような生体組織の構造や機能を軽視したような報告が見られるようになった．これらは，医療応用という目的からも外れるだろう．しかし，それ以上に，工学系も含め，基礎研究者が，医療応用を指向したTissue Engineeringに関する研究から離れる一因となった．

4．Tissue Engineeringが細胞生物学に対して与えた影響

医療応用を指向したTissue Engineeringに関する研究に加えて，より細胞生物学に傾倒した研究が進められるようになった．この傾向は，少なからず，細胞生物学に対して影響を与えたと言えよう．例えば，2006年には，Englerらによって，細胞培養基材の力学的特性がヒトMSCの分化誘導に対して影響を及ぼすことが，細胞生物学において権威あるCellに報告された[8]．さらに，2007年には，Yamanakaらによって，人工多能性幹細胞（iPS細胞）が見いだされた．これらをきっかけに，幹細胞の運命決定を修飾する手段としてバイオマテリアルが注目されるようになった．例えば，光反応性に力学的特性を任意に変化させることができるハイドロゲル[9]や異なる生理活性物質を固定化したバイオマテリアル[10]などである．Akaikeらは，cadherinを配向固定化した細胞培養基材を用いることによりiPS細胞を未分化ならびに神経分化培養できることを示した[11]．さらに，未分化維持のみならず，特定の細胞へとiPS細胞を分化させるためのバイオマテリアルについても研究された．これらの現象に対して，近年，メカノバイオロジーによる細胞生物学的な意義づけが行われている[12]．

疾患メカニズムに対する細胞生物学研究においても，バイオマテリアルなどの材料学的な技術が利用されるようになってきた．すなわち，疾患の進展によって臓器や生体組織の力学的特性が変化し，それが正常細胞を疾患細胞へと転換するという仮定である[13, 14]．例えば，Bissellらは，力学的特性の異なるハイドロゲルを用いて，上皮-間葉転換について考察した[13]．Ansethらは，光反応性に力学的特性が変化するハイドロゲルを用いて，心臓弁の細胞の変化について考察した[14]．これらは，細胞生物学研究において，従来の生化学をベースとする実験手法では明らかにすることができない疾患メカニズムを，Tissue Engineeringのアプローチによって解明しようとする試みである．

5．DDSがTissue Engineeringに与えた影響

DDSは，Tissue Engineeringにおいて，治療や診断を目的に古くから研究が進められてきた．特に，DDSを利用して体内の細胞機能を増強するTissue Engineeringが1990年代から研究され，その一部は，既に，臨床応用に至っている．

細胞増殖因子などのタンパク質，あるいはプラスミドDNA，siRNA，miRNA，mRNAなどの核酸に対するDDSを利用して，血管，骨，その他，種々の生体組織や臓器の

再生を誘導する．これらは，主として，生体組織や臓器を形成する細胞の機能を増強する方法である．一方，近年，マクロファージの機能修飾により，再生させる生体組織周辺の炎症を制御することによって，生体組織の再生を促進する方法についても研究が進められている[15]．

足場材料とともに埋入した細胞の生存や機能については，未だ，不明な点が多い．しかし，遺伝子工学，材料科学，分子イメージングなどをベースとするDDS技術の発展にともない，埋入前にあらかじめ細胞を標識しておくことにより，細胞の体内分布を非侵襲的にイメージングすることができるようになりつつある．すなわち，遺伝子導入を利用して標識した細胞を蛍光や化学発光などでイメージングする方法，あるいは酸化鉄や量子ドットなどのナノ粒子で標識した細胞を核磁気共鳴イメージング（MRI）や蛍光イメージングする方法である．さらに，近赤外光を利用する蛍光イメージングも開発されており，体表面に近い部位の細胞やマウスに投与した細胞であれば識別することができる．しかし，大動物や臨床応用では，深部の細胞を識別する必要があるため，現時点では，MRIが有効な手段であろう．一方，細胞の標識に加えて，再生された新生血管などの生体組織をMRIなどの分子イメージングを用いて評価する研究も行われている[16]．細胞の生存に加えて，その機能を評価するためにも，分子イメージング技術が必要であろう．

6．過去と現状を踏まえた上での今後の展開

6．1．Tissue Engineeringにおける今後の展開

Tissue Engineeringにおける問題点は枚挙に暇がない．まず，ホストの血管との速やかな結合による栄養供給を可能とする技術であろう．現在，Okanoらが体外で作製した血管柄付きの生体組織構築物を報告しているが[17]，今後の研究が待たれる課題である．後述する3Dプリンティングとも関連するが，より精緻に制御された生体組織構築物が実現できても，血流がなければ体内では生存することができない．立体的に形成した構築物も埋入時の構造を維持できないだろう．また，立体的に形成した構築物という点では，インジェクタブル材料を用いた埋入方法の高度化も必要である．既存のインジェクタブル材料は，いずれも天然の細胞外マトリックスであるコラーゲンやマトリゲルほど手技や機能という観点で優れていない．また，生体組織構築物と同様に，ホストの血管から栄養が供給されるようにする必要もある．上記の二つに共通するホストの血管との結合形成を実現する技術革新が重要な課題の一つであろう．

次に考えられるのが凍結保存技術であろう．幹細胞のみならず，生体組織構築物そのものも凍結保存ができれば，実用化が見込めない．Hyonらは，凍結保存に用いるバイオマテリアルに関する研究を進めている[18]．生体組織構築物には，3Dプリンティングにより作製されるものから，細胞シートや細胞集合体まで多様である．いずれの形態の構築物に対しても適用できる凍結保存技術が望まれる．

6．2．3Dプリンティング

材料科学では，Additive Manufacturing（AM）が新たな加工技術として注目されている．同様に，近年，金属粉末のみならず，高分子，セラミックス，細胞，細胞集合体など，多様な材料が3Dプリンティングの対象として研究されている[19]．さらに，熱可塑性材料や光重合など，様々な材料加工技術に加えて，インクジェトやディスペンサーなど，1細胞レベルで塗布することができる3Dプリンティングの技術も開発されつつある．これらの技術により，生体組織様構築物内の細胞や材料の立体的な分布を精緻に制御することができつつある．また，犠牲層を用いて血管網を導入することも可能であろう．しかし，治療に用いる場合，それらの血管とホストの血管とを結合させなければならない．一方，体外モデルとして創薬研究に用いる場合，それらの血管と灌流培養装置などとを結合させなければならない．より制御して細胞を立体的に配置することができても，その細胞を適切に機能させるための技術の開発が必要である．

6．3．生体に学ぶTissue Engineering　-脱細胞化-

これまで，電界紡糸や自己組織化などにより得られるナノファイバーが，生体に近い足場材料として研究されてきた．しかし，天然の細胞外マトリックスは，分子の種類や構造などの点で複雑であり，人工的に構築する技術の革新が望まれている．一方，ブタなどの異種動物の生体組織や臓器から免疫原性のある細胞を除去した脱細胞化組織が，天然の細胞外マトリックスからなる足場材料として注目されている．脱細胞化組織そのもの，あるいは脱細胞化組織から単離した細胞外マトリックスを利用することにより，生体に近い足場材料を開発することができるだろう[20]．異種動物由来の原料という問題はあるが，後述する体外モデルであれば，脱細胞化組織を容易に利用することができる．こうした脱細胞化組織，ヒトiPS細胞から誘導した機能細胞，ならびにバイオリアクターを組み合わせることによって，創薬研究のための体外モデルを構築する技術の開発も始まりつつある．このように，脱細胞化組織は，治療目的以外にも，様々な研究用途への応用が期待される．

6．4．細胞を制御するTissue Engineering -Organs-on-a Chipやオルガノイド工学-

細胞を制御するTissue Engineeringとは，Organs-on-a Chipやオルガノイドなど，体外で生体組織に類似の環境を構築することによって，細胞機能を制御する技術と考えることができる．近年，生体組織や臓器の機能の一部を模倣したヒト細胞や疾患細胞からなるOrgans-on-a Chipが創薬研究のための体外モデルとして注目されている[21]．さらに，ヒトiPS細胞由来の体細胞を用いて，体外モデルを構築することも可能であろう．一方，Organs-on-a Chipでは，加工や顕微鏡観察が容易であることなどの理由から，ポリジメチルシロキサン（PDMS）が利用されている．しかし，疎水性の薬物が収着するなどの問題がある．また，PDMSよりも，生

体の細胞外マトリックスに近いバイオマテリアルを用いて体外モデルを構築する技術も必要であろう．

人工的に構造を構築するよりも，細胞が自発的に形成するオルガノイドが，より生体組織に類似の体外モデルである，と考えることもできる[22]．オルガノイドは，単なる細胞集合体ではなく，細胞の種類，立体構築，生理的特性などが試験管内で再現された細胞組織体である．このため，発生生物学，数理生物学，再生医療，創薬など，異なる研究分野への応用が期待されている．近年，Lutolfらは，腸管上皮幹細胞をポリエチレングリコールからなるハイドロゲルに包埋することによって，オルガノイド形成を誘導した[23]．ここで重要なことは，幹細胞の増殖フェーズとオルガノイド形成のフェーズとで，材料に求められる要件が異なる点である．このため，オルガノイド形成に合わせて材料の性質を変化させるバイオマテリアル技術が必要である．また，細胞機能を修飾することができる細胞外マトリックスも必要である．今後，上述した脱細胞化組織由来の細胞外マトリックスを利用することもできるだろう．

7．おわりに

組織工学について過去から現在までを振り返り，それを踏まえた問題点について，未来の組織工学へつなぐということを意識しながら，僭越ではあるが筆者の私見を述べた．認識の違いや過不足など，稚拙な点が多々あることをご容赦いただきたい．一方，医療応用に直接結びつかない場合でも，将来の医療の発展につながる創薬研究や基礎研究への応用も，Tissue Engineeringの一つの方向性であることは間違いない．いずれにしても，最終的には医療に結実されることが重要であろう．材料が医療へ応用されるという異分野融合に端を発するバイオマテリアルと同様に，バイオマテリアルのみならず，AIなどの計算科学なども含め様々な分野の知見や技術を結集して，今後，これまで以上にTissue Engineeringが発展することを期待している．

文　献

1) Nade S, Armstrong L, McCartney E, Baggaley B.: Osteogenesis after bone and bone marrow transplantation. The ability of ceramic materials to sustain osteogenesis from transplanted bone marrow cells: preliminary studies. Clin Orthop Relat Res 1983,181:255-263.
2) Vacanti JP, Morse MA, Saltzman WM, Domb AJ, Perez-Atayde A et al.: Selective cell transplantation using bioabsorbable artificial polymers as matrices. J Pediatr Surg 1988, 23:3-9.
3) Langer R, Vacanti JP.: Tissue engineering. Science 1993, 260: 423-427.
4) Cao Y, Vacanti JP, Paige KT, Upton J, Vacanti CA.: Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. Plast Reconstr Surg 1997, 100:297-302.
5) Principles of Tissue Engineering, Fourth Edition. (ed. Lanza R, Langer R, Vacanti JP), Academic Press, Cambridge, 2014.
6) Richardson TP, Peters MC, Ennett AB, Mooney DJ.: Polymeric system for dual growth factor delivery. Nat Biotechnol 2001, 19:1029-1034.
7) Lutolf MP, Weber FE, Schmoekel HG, Schense JC, Kohler T, Müller R, Hubbell JA.: Repair of bone defects using synthetic mimetics of collagenous extracellular matrices. Nat Biotechnol 2003, 21:513-518.
8) Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE.: Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. Cell 2006,126:677-89.
9) Brown TE, Anseth KS.: Spatiotemporal hydrogel biomaterials for regenerative medicine. Chem Soc Rev 2017, 46:6532-6552.
10) Tada S, Kitajima T, Ito Y.: Design and synthesis of binding growth factors. Int J Mol Sci 2012, 13:6053-6072.
11) Haque A, Yue XS, Motazedian A, Tagawa Y, Akaike T.: Characterization and neural differentiation of mouse embryonic and induced pluripotent stem cells on cadherin-based substrata. Biomaterials 2012, 33:5094-106.
12) Halder G1, Dupont S, Piccolo S.: Transduction of mechanical and cytoskeletal cues by YAP and TAZ. Nat Rev Mol Cell Biol 2012, 13:591-600.
13) Alcaraz J, Xu R, Mori H, Nelson CM, Mroue R et al.: Laminin and biomimetic extracellular elasticity enhance functional differentiation in mammary epithelia. EMBO J 2008, 27:2829-2838.
14) Ma H, Killaars AR, DelRio FW, Yang C, Anseth KS.: Myofibroblastic activation of valvular interstitial cells is modulated by spatial variations in matrix elasticity and its organization. Biomaterials 2017, 131:131-144.
15) Kim YH, Furuya H, Tabata Y.: Enhancement of bone regeneration by dual release of a macrophage recruitment agent and platelet-rich plasma from gelatin hydrogels. Biomaterials 2014, 35:214-224.
16) Jo J, Lin X, Nakahara T, Aoki I, Saga T et el.: Preparation of polymer-based magnetic resonance imaging contrast agent to visualize therapeutic angiogenesis. Tissue Eng Part A 2013, 19:30-39.
17) Sakaguchi K, Shimizu T, Okano T.: Construction of three-dimensional vascularized cardiac tissue with cell sheet engineering. J Control Release 2015, 205:83-88.
18) Matsumura K, Hayashi F, Nagashima T, Hyon SH.: Long-term cryopreservation of human mesenchymal stem cells using carboxylated poly-l-lysine without the addition of proteins or dimethyl sulfoxide. J Biomater Sci Polym Ed 2013, 24:1484-1497.
19) Moroni L, Boland T, Burdick JA, De Maria C, Derby B et al.: Biofabrication: A Guide to Technology and Terminology. Trends Biotechnol 2018, 36:384-402.
20) Hirata M, Yamaoka T.: Hepatocytic differentiation of iPS cells on decellularized liver tissue. J Artif Organs 2017, 20:318-325.
21) Benam KH, Dauth S, Hassell B, Herland A, Jain A et al.: Engineered in vitro disease models. Annu Rev Pathol 2015, 10:195-262.
22) Takebe T, Zhang B, Radisic M.: Synergistic Engineering: Organoids Meet Organs-on-a-Chip. Cell Stem Cell 2017, 21:297-300.
23) Gjorevski N, Sachs N, Manfrin A, Giger S, Bragina ME et al.: Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture. Nature 2016, 539:560-564.

特集：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

人工臓器の未来を担うバイオマテリアル

私とバイオマテリアルの関わりに始まり，私がバイオマテリアルに関してどのような研究開発を行ってきたか，どのような苦労があったかなどについて記した．その上で現状の人工臓器の実現にバイオマテリアルがいかに貢献してきたかを紹介すると共に，いっぽうではバイオマテリアルが人工臓器の発展の限界を決めている現状についても述べた．最後に今後の人工臓器について今世紀前半の近未来人工臓器ともっと先の遠未来の人工臓器の夢について私見を述べ，それら未来の人工臓器に若いバイオマテリアル研究者が敢然と挑戦することを希望した．

キーワード：人工臓器，医用材料，生体適合性，血液適合性，抗血栓性材料

井街　宏 Kou Imachi

東京大学
Professor Emeritus, he University of Tokyo

私とバイオマテリアルとの関わり

1968年京都大学大学院工学研究科機械工学修士課程を修了した私が何故バイオマテリアルと関わりを持つことに至ったかということから話を始める．大学院終了後日立化成工業(株)に勤務し化学プラントの設計等を行っていたが，どうしても自分の中にふつふつと煮えたぎる歓びが感じられなかった．「違う，これは自分が求めているものと違うぞ，おれは何を求めているのだろう」という疑問が頭を持ち上げ次第に大きくなっていった．

そして1969年，人工心臓の研究分野ではわが国の草分けであり世界でも第一人者であった東京大学医学部医用電子研究施設の渥美和彦教授を訪ねた．自分のバックグランドを活かすことができ，世の中に役立ち，一生をかけても出来ないかもしれないライフワーク的な研究テーマを模索した結果，「人工心臓」こそがその条件にぴったりだという結論に達したからであった．人工心臓の研究が始まってすでに10年が経過していたが，人工心臓下で数時間動物が自発呼吸をしたというのが唯一のバイタルサインであり，立ち上がったり食餌を取るなどは夢のまた夢という時代であった．初対面の得体の知れない青年に対して渥美教授は10年来の知己のように迎えてくれ数時間にわたって人工心臓の夢をとうとうと語ってくれた．

当時の渥美研究室の研究スタッフは心臓外科出身の桜井靖久助手(後に東京女子医大教授，故人)と医学部卒業後医工学を志して渥美研究室に転がり込んできた藤正　巖助手(後に東京大学教授，国立政策研究大学院大学教授，故人)および私の三人だけだったため，全ての人が自分のバックグランドに関係なく，モノ作りから動物実験に至るまであらゆることを手掛けねばならなかった．いつか我々の間では「一度聞いたら専門家」という言葉がまかり通るようになっていった．このような雰囲気の中で渥美教授に最初に云われたことは，「井街君，人工心臓の成否の鍵の一つは血栓形成が握っている．もしもこのメカニズムを究明し抗血栓性を有する人工心臓を開発出来ればノーベル賞が二つくらいもらえるぞ．」であった．「ようしやってやろう．」これがバイオマテリアルとの最初の関わりと云える．

私のバイオマテリアルに関する最初の研究テーマは「表面粗さの血栓形成に及ぼす影響の研究」であった．血液ポンプなどを作る場合金型の表面粗さをどこまで仕上げるべきかを知る上でどうしても必要な研究であった．1970年のことでバイオマテリアルに関する学会はおろか研究会すらもなく，バイオマテリアルという言葉も耳慣れない時代であった．(この年の暮れ，渥美，桜井，増原らによって「医用高分子シンポジウム」が開催され，後に高分子学会の研究会に組み込まれ，わが国のバイオマテリアルの曙となった．)イヌを用いた実験で3ミクロン以上の表面粗さは明らかに血栓形成を促進するという結論を得たが，これは後にわが国のJISの人工弁の基準となった．

ポリ塩化ビニル(PVC)ペーストレジンとの出会い

人工心臓の中でも血液ポンプの製作は大変なハードワークで，当時米国ではダウコーニング社のシリコーンゴムが用いられていたが製作には2週間前後を要し，数多くの実験を行う妨げとなっていた．しかもわが国では当時良質のシリコーンゴムが入手出来ず，表面が平滑にならないため動物実験を行っても数時間で血栓だらけとなっていた．そんな1972年に桜井先生が自分の患者の町工場のプラスチック加工業者にもらったといって持ち込んできたのがPVCペーストレジンであった．この材料は従来ミルクのみ人形等の原料として使われていたもので，金型さえ自分で用意できれば，真空脱気装置と200℃まで加熱可能な熱風循環乾燥炉があれば数十分で任意の厚さの任意の形状のものが簡単に試作出来るという優れものであった．成形の原理としてはペーストレジンのゾルの中に200℃以上に加熱した金型を浸漬すると金型周辺のゾルの120℃以上に加熱された部分がゲル化して金型表面に付着する．これをさらに200℃で15分程度加熱すると半透明であったゲルが熔融して透明な被膜に変化するのである．膜の厚さは金型の熱伝導率，熱容量，予熱温度，浸漬時間などによってかなり正確にコントロール可能であった．これによって血液ポンプの制作時間はシリコーンゴムやポリウレタンなど従来の方法に比して1／10に短縮され，実験は急速に進展した．PVCペーストレジンはその血液接触面さえ平滑になるように成形してやると比較的良好な抗血栓性を示し，人工心臓によるヤギの生存時間は制御方法等の改善ともあいまって，時間単位から日にち単位へ，さらには月単位へと急速に延びていった．そして1976年には抗凝固剤(ヘパリンなど)を全く使用しないで100日間という，この当時では画期的な長期生存を得るに至った．しかし，この実験では剖検時に血液ポンプ内や臓器内に多量の血栓形成が観察され，その死因も血栓栓塞であった．これはPVCペーストレジンの抗血栓性の限界をはっきり示すものであった．「次のステップを考えなければ…．」

PVCペーストレジンへの抗血栓材料のコーティング

この数年前，私はJBMR誌上でAvcothaneという抗血栓性材料の存在を知っていた．米国Avco-Everett研究所のNyilas博士がBiomer(米国のBoretosによって開発されたブロック・コエーテル・ポリウレタンで後にEthicon社で商品化されたもので，当時としては画期的な強度と血液適合性を有しており，人工心臓用材料として注目されていた．)をpolydimethylsiloxane(PDMS)と共重合させることによりBiomerの機械的強度はそのままにより優れた抗血栓性を示すことを発見しAvcothaneと命名したものである．この材料は直ちにIABPのバルーンとして商品化され臨床上優れた評価を得ていた．私はtetrahydrofuran(THF)がAvcothaneとPVCペーストレジンの共通溶媒であることに着目し，PVCペーストレジンの表面にAvcothaneをコーティングできるに違いないと考えた．そこでNyilas博士にコーティングの可能性とAvcothaneのサンプルを分けてもらえるか否かを問い合わせる手紙を書いた．Nyilas博士からは折り返し「コーティングは出来ると思う．コーティングによって塩ビの抗血栓性が改善されれば画期的なことであり，自分も非常に興味があるので全面的に協力する．ただしAvcothaneは取り扱いが非常に微妙で温度，湿度，埃などの環境条件によって抗血栓性は大きな影響を受ける．そのためAvcothaneを提供する条件として，(1)当研究所で1.5日の取り扱い講習を受けること，(2)温度，湿度が調節可能なクラス100のクリーンルームを用意することの二つの条件が必要である．」旨の返事があった．

渥美教授におねだりして医学分野としては恐らくわが国初めてのクラス100のクリーンルームが設置された．ボストンでの取り扱い講習も終え，Avcothaneの入手が可能となったが，これは私が手にした最初の抗血栓性材料であった．塩ビの表面に抗血栓性材料をコーティングして使用するというのはわが国および世界でも初めての試みであったと思うが，その結果はまさに画期的で，術後一切抗凝固剤や抗血小板剤を使用しないにも拘わらずポンプ内には弁やコネクターとのつなぎ目に生ずるリング状血栓以外は血栓形成は見られず，塩ビでは普通に見られていたマイクロフィブリンの付着すら観察されなくなった．これに伴ってヤギの生存時間もどんどん延び，半年を超える生存が当たり前に得られるようになり，人工心臓の補助心臓としての臨床使用の要望が臨床サイドからも強くなってきた．1980年代にはこのポンプは日本ゼオン(株)に技術移転され，日本ゼオン社はさらにAvco-Everett研究所からAvcothane製作のライセンスを買い，1990年にはアイシン精機(株)がわれわれからの技術移転で開発した空気圧駆動装置と共に世界で最初の商品化された臨床用補助心臓システムとして世の中に出て臨床に使われるようになった．

各種バイオマテリアルの抗血栓性のin-vivo同時評価

1980年代になると，わが国のバイオマテリアル研究は一気に開花し，多くの大学や研究所，企業が開発したバイオマテリアルの抗血栓性のin-vivo評価の依頼を受けるようになった．しかしin-vivo試験においては動物の個体差が大きく血液の状態や循環の状態を同一にして試験を行うことは不可能で，これが材料間の抗血栓性の差異の比較を難しくしていた．そこで同一の血液性状下で多種のバイオマテリアルを同時に評価する方法を考案した．まず人工心臓のサック内全体を基準のバイオマテリアル(例えばAvcothane)でコーティングする．その上でサック内に数種類のテストすべきバイオマテリアルを数カ所ずつ直径1㎝程度のスポット状にコーティングする．この人工心臓をヤギに装着し種々の血流量で種々の時間駆動し，次の人工心臓と交換する．テストを終えた人工心臓は生理食塩水で静かにゆすぎ各材料の

表面に付着した血栓や有形成分を肉眼や走査電顕で観察し，ベース材料や各テスト材料の表面状態を比較するというものである．

この方法で当時テストを依頼された種々のバイオマテリアルの中では主鎖にPMDSを有するセグメント化ポリウレタン(KP-13，カネカ)が圧倒的に優れた抗血栓性を有することを明らかにした．

人工心臓用人工弁の開発とカルシウム沈着機構の解明

人工心臓を拍動流で動かすためにはポンプの入り口と出口に生体心臓と同じように二つの弁が必要である．そしてこの弁の流体抵抗，開閉速度，抗血栓性，機械的耐久性が大きな問題となる．私が渥美グループに参入した当時は血液ポンプは富士高分子(株)に製作を依頼していた．このポンプはシリコーンゴム製であったが弁抵抗が大きくて動物に必要な血液拍出量が出ず，これが動物が生きない原因となっていた．そこで血液ポンプの全面的な改良に挑み，1970年その第一歩としてOED(Oblique Elliptical Seat Door-type)弁と称する人工弁を1週間で開発した．弁座を30°傾けることによって弁の開閉時間を短縮しそこにテフロン製の楕円形の弁葉を2本の手術用ポリエステル縫合糸でバランス良く吊り下げヒンジとしたものであった．この弁の機能は素晴らしくポンプ拍出量は2倍に増加し，長期生存のきっかけとなった．しかし，この弁はヒンジにポリエステルの編み糸を使用しているため長期に使用すると血栓を生じる難点があった．そこで糸から抗凝固剤が持続的に滲み出る機構を設ければ血栓形成を防止できると考え糸のポンプ壁への固定端に小さなヘパリン入りサックを取り付けてみた．これは大成功で以後この部分に血栓が形成されることはなくなった．今で云うDDSの先駆けともいえるものであるが，簡単な工夫で血栓形成を防止できる良い例である．

OED弁は優れた弁であったが，臨床用ポンプに用いるには実績がなさ過ぎて不安なので日本ゼオン社と共同開発した臨床用補助心臓ポンプにはすでに弁置換の臨床で20年以上実績のあるBjork-Shiley(BS)弁を用いることにした．血液ポンプの2本のノズルにBS弁を挿入し外側から隙間なくかしめて固定するのであるが，弁輪とノズルのミクロンオーダーの隙間や段差に血液が入り込み，時にはリング状血栓として成長することがあり，臨床例でも問題になった．これをいかに防ぐかが次の課題であった．

このためにはポンプと一体化して継ぎ目なしに成形できる人工弁の開発が必要である．そこで考案したのがjellyfish弁と称する弁であった．自転車のスポークのように放射状に設けた弁座の中心にポリウレタンの薄膜をスポット的に接着するという簡単な構造で，血液ポンプ内面に一体化して接着できる．この弁を装着した血液ポンプはヤギの慢性実験において当初は優れた弁機能と抗血栓性を示した．けれども，1年位駆動すると弁膜に石灰沈着を生じた．よく観察すると，弁が繰り返し開閉した時弁膜前後の圧力差でスポークとスポークの間で弁膜が伸ばされクリープ疲労が起こり弁膜が凹凸状に変形していた．さらに細かく分析すると石灰沈着は膜の伸ばされた面側のみに生じていることが判った．このことから石灰沈着の生じる機構に関して次のような新しい仮説を提唱することが出来た．すなわち，「繰り返し応力を受けて材料が伸展と圧縮を繰り返すとクリープ疲労により伸展された面ではポリウレタンの分子，特にソフトセグメントのゆるみ(loosening)が起こって分子間にミクロの隙間を生じ，そこへ血漿タンパクやリン脂質が入り込み，リンやカルシウムを引っ張り込んでリン酸カルシウムの結晶を形成する」というもので海外においてダイヤフラム型ポンプに生じている石灰沈着の現象もこの仮説で良く説明できる．(この現象をまとめた論文は2002年度の日本人工臓器学会の論文賞をいただいた．)その後当時早稲田大学の梅津研究室の大学院生で研究のために私の研究室に出入りしていた岩崎清隆君(現早稲田大学教授)が弁の流体抵抗を増さずに膜の歪みを最も少なくする新しいjellyfish弁の構造を考案し，これによってjellyfish弁の耐久性は10倍近く延長し，動物実験でも石灰沈着は見られなくなった．

50年近くに及ぶ私とバイオマテリアルの関わりの一端を書いてみた．機械工学というバイオマテリアルとはほど遠いバックグランドの人間でも研究目的さえ明確になっており，どんな困難に対しても挑戦する意欲さえあればバイオマテリアルの実用化に手が届くようになることをお分かりいただければ幸いと思う．

人工臓器へのバイオマテリアルの貢献

現在の医療，とりわけ治療医学においては非常に多くの人工臓器が臨床応用され患者の病態の改善や生命維持に役立っている．ちょっと考えてみても人工腎臓，人工肝臓，人工膵臓，人工肺，人工心臓，人工弁，ペースメーカー，人工血管，人工骨・関節などが挙げられ，これらの人工臓器がなければ現代医療は成り立たないところまで来ている．

日本透析医学会の統計によれば，わが国の血液透析患者数は33万人を越え，35年以上続けている透析患者数も2500人を越えている．心臓周辺の人工臓器でも人工弁は最も成功した人工臓器の一つで，ことに機械式人工弁では20年を越える生存も珍しくなくなっている．また最近では末梢動脈からステントのように折り畳んだ高分子製の人工弁をカテーテルで大動脈部位まで挿入しバルーンで膨らまして固定留置する低侵襲型の人工弁も実用化され，今まで手術に耐えられなかった老人の弁置換が可能になっている．直径6㎜以上の人工血管や心臓ペースメーカーも成功した人工臓器と云える．ことにペースメーカーは科学技術の進歩で年々小型化が進み，最近ではついにリードレスペースメーカーの臨床応用が可能になった．直径6.7㎜，長さ26㎜の本体を

デリバリーカテーテルで右室内に挿入固定するものでリード線が不要のため血栓形成の恐れが軽減される．しかもこの大きさで電池は7年以上もつという．人工心臓も2000年の軸流ポンプや遠心ポンプの出現で埋め込み型の左心補助心臓が心臓移植への繋ぎとして日常的に使われるようになっており，わが国だけでもこの5年間で600例を越えている．人工肺は呼吸機能の長期の補助・代行という本来の目的には達していないが，その発達によって心臓の開心術が可能になったと言う点では治療医学への貢献は極めて大きいというべきだろう．

このように人工臓器の実用化へのバイオマテリアルの貢献は極めて大きく，その初期では高分子材料が最近では金属材料や無機材料の貢献が目立っている．

人工臓器の限界はバイオマテリアルが決めている

いっぽう，現在の人工臓器はまだ理想からはほど遠い状態にある．人工腎臓は1週間に2～3回，1回に4～5時間透析を受ければ良いが，それでも透析中は回路の流入口からヘパリンを注入し，流出口ではプロタミンで中和し回路中の血栓形成を防止する抗凝固療法が必要である．体内に埋め込んで24時間透析を行うことが理想的であるが，現在の透析膜や血液回路材料の血液適合性はそのためには余りにもお粗末でこの理想像はあきらめられた感さえある．人工弁でも機械弁は抗凝固療法を続ける必要であるし，それを要しない生体弁では耐久性や石灰沈着が問題となり長期には使えない．人工血管では静脈や直径5㎜以下の動脈は血流速度が遅いため血栓で詰まり実用になっていない．人工肺では生体の肺と同等のガス交換面積を確保する構造設計が出来ないという根本的な問題の他に血栓形成やタンパク付着によって長期間ガス交換能を維持できないという限界がある．人工心臓は心臓移植への繋ぎとして5年を越える例も珍しくなくなっているが，抗凝固療法を行っているにも拘わらず血栓や出血によると思われる脳発作の発生が多数報告され，血栓形成の問題から脱却出来ないでいる．さらに人工心臓の駆動ケーブルの皮膚貫通部分を中心とする感染の発生も深刻な問題である．人工膵臓は体内埋め込み型人工臓器として1970年代の後半にはプロトモデルの開発や制御理論の構築が行われていたが，肝心の血糖センサーの長期の生体適合性が確保出来ないため未だに短期間のベッドサイド使用に限られている．

このように現在の人工臓器が抱えている問題点をまとめると，生体の臓器機能を100％再現していない，大きい，重い，拘束がある，センサー機能がほとんどなく生体の状態に応じた自動制御が出来ない，エネルギー効率が悪い，長期にわたって血栓，出血，感染，薬害などの副作用に曝されている，耐久性に限度があるなどが挙げられる．これらの大部分は人工臓器を構成しているバイオマテリアルに起因するもので，人工臓器の限界はバイオマテリアルが決めているといっても過言ではない．

人工臓器の未来の夢を実現するバイオマテリアル

一般に科学技術は目標を高いところに置けば置くほどその実現レベルも高くなる．従って人工臓器が直面している数々の壁を打破するためには発想を豊かにして目標をより高いレベル，より現実とかけ離れたレベルに再設定することが重要である．

人工臓器の将来像を考える時，21世紀の前半位までの近未来の人工臓器とそこからずっと先の遠未来の人工臓器の二つに分けて考えられる．前者は現在の科学技術発展の延長上で十分実現の可能性が見出せるもので，現在の人工臓器の最終目標と考えられているものである．例えば小型軽量化による体内への完全埋め込み，抗凝固療法などが不要な完全な生体適合化，生きるminimumの機能だけでない多機能化，生体の要求に応じられる自動制御機能，長期間の使用に耐える高耐久性化などで，必要に応じて生体組織や細胞とのハイブリッド化なども必要となる．

いっぽう後者は思い切り夢を膨らませた人工臓器で，肺と心臓や腎臓と肝臓など人工臓器の合体による機能の複合化や人工臓器の異所分散化も考えられる．例えば人工心臓は胸の真ん中に一つある必要はなく各臓器や手足に分散配置しても良い．我々は10年以上前に分散型人工心臓の概念を考案し，急性実験ではあったが腎臓に小さな人工心臓を装着して尿量や循環動態の変化を調べる実験を行ったことがある．分散型人工心臓の最大の利点は各臓器の血流量を自由にコントロールできることで，臓器レベルの疾病の治療の可能性も期待出来ることである．究極的には生体臓器にない機能や生体臓器を超越した機能を付加することもできる．我々はこのような人工臓器を「超人工臓器」と命名した．技術的な面では生体臓器のようなソフトでフレキシブルな人工臓器の開発，自己診断や自己修復機能が内蔵され，部品や臓器全体の交換がワンタッチで行える機能なども大きな夢である．

バイオマテリアルとの関わりに関する私の経験に始まって人工臓器の現状と問題点，さらには近未来から遠未来における人工臓器の夢について述べてみた．このような人工臓器が実現するか否かはバイオマテリアルの将来にかかっていると云っても過言ではない．人工臓器のバイオマテリアル研究を目指す若い研究者諸君には，このような無限とも云える夢が用意されている．バックグランドの違いなど問題でない．その中から自分のライフワークとなるテーマを選び，諦めることなく敢然と挑戦し続けることを期待する．「一度やれば専門家」という言葉を肝に命じて欲しい．

特集：未来を担う・未来に繋ぐバイオマテリアル

運動器疾患に対する人工臓器の未来展開 －人工股関節に関するバイオマテリアル開発の動向と未来像－

運動器疾患の治療において人工臓器は重要な役割を果たしており，人工臓器を構成するバイオマテリアルの進歩は，疾患の治療成績の改善と密接に関連している．実用化から約60年を経過した人工股関節は，国内で年間約12.5万件の手術が行われるなど，運動器疾患領域における主要な人工臓器の1つであり，金属，セラミックス，高分子と広くバイオマテリアルに支えられているが，社会の超高齢化に伴い，求められる課題も変遷している．そこで本稿では，運動器疾患に対する人工臓器を構成するバイオマテリアルの開発の動向と未来像について，人工股関節の研究開発を中心に概説する．

キーワード：人工臓器，人工股関節，弛み，脱臼，感染

茂呂　徹 Toru Moro

東京大学大学院医学系研究科関節機能再建学講座

Division of Science for Joint Reconstruction, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

1．はじめに

人工関節（股関節，膝関節，肘関節，肩関節，足関節等），脊椎インプラント，人工骨，骨折固定材料などの人工臓器は，運動器疾患の治療において重要な役割を果たしており，バイオマテリアルと医療技術の進歩があいまって，治療成績が向上してきた．生体内に埋植された人工臓器は，手術時の組織損傷に対する反応，異物反応，材料の劣化，腐食などの厳しい環境におかれることになるが，運動器疾患に対する人工臓器は，さらに関節の運動や体重の負荷（荷重）に伴う摩耗や疲労損傷に耐えるための力学的適合性が求められている．人工股関節は金属，セラミックス，高分子材料から構成されており，耐摩耗，耐衝撃，耐疲労損傷，骨固定性，抗感染性など，運動器疾患に対する人工臓器に求められる様々な課題を克服すること必要とされている．そこで，本稿では，臨床医の立場から，運動器疾患に対する人工臓器に求められるバイオマテリアルの「未来展開」について，人工股関節の研究開発を中心に概説する．

2．人工股関節の課題と近年の研究開発動向

人工股関節置換術は，変形性股関節症・関節リウマチ・特発性大腿骨頭壊死症・外傷などで機能を喪失した股関節を，人工股関節に置き換える手術であり，1961年にCharnleyが発表したlow friction arthroplastyが現在の人工股関節の原型とされている[1]．基本的に生体の股関節を模した構造になっており，骨盤側に臼蓋コンポーネント（カップ），大腿骨側にはステムと呼ばれる部品を固定し，カップに固定したライナーとステムの先端に固定した骨頭という部品との間で関節を構成している（**図1**）．実用化から約60年が経過し，疼痛の寛解とADL・QOLの改善を達成する優れた治療法として確立されている．国内では年間約12.5万件の手術が行われており，手術件数は10年前と比較して1.6倍に増加している（矢野経済研究所，2016）．このように人工股関節を入れた人口は急速に増加しており，また，超高齢社会の到来とともに手術を受けた患者の人生も長期化している．人工股関節には耐用年数があり，手術を受けた患者は入れ替え（再置換術）の潜在的な対象である．したがって，人工股関節の再置換術の原因となり，耐用年数に影響を与える合併症である，弛み，脱臼，感染を防ぐことが，未来の人工股関節に求められる重要な課題の一つである[2]．そこで，これらの合併症を防ぐための最近のバイオマテリアル研究の成果と，将来の課題について概説する．

2.1．脱臼

生体の股関節は，関節包，関節唇，靱帯などの組織で保護されており，高度の交通事故など，よほど強い外力が働かない限り脱臼することはないが，人工股関節の手術では組織を切離，除去して設置するため，許容される可動域を越える無理な姿勢を取ると，脱臼する可能性がある．脱

臼の頻度は初回の手術で1～5%，再置換で5～15%の頻度とされている[3]．脱臼すると，関節が動かず，歩行不能となり，強い疼痛を訴えて病院を受診することとなる．基本的には，整復操作で元の位置にはめ込むことができるが，摩耗や，破損への影響が懸念される．また，脱臼を頻回に反復する場合には，再置換術が必要となる．

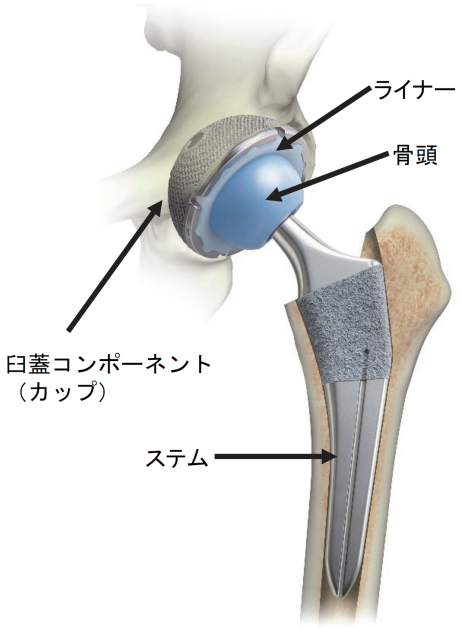


図1　人工股関節の基本構造

脱臼対策をマテリアルの観点から考えると，ライナーと組み合わせる骨頭を大径化し，接触面積と関節可動域を拡大することが有効である．しかし，設置できる人工股関節の大きさは患者の骨格により規定されるため，骨頭を大きくするためには相対するライナーを薄くする必要があり，摩耗や耐久性への懸念から，大径化が困難であった．近年，後述する第1世代の架橋ポリエチレン(highly crosslinked polyethylene：HXLPE)などのマテリアルの進歩により，耐摩耗特性が改善され，大径骨頭が使用されるようになった．1962年は直径22 mmが標準であったが，現在では40 mmをこえる製品も市販され，国内でも32 mmの骨頭が主流となり，実際に脱臼の頻度が低下したことが報告されている[4]．一方，対向するライナーの厚みが薄くなった結果，ステムのネック部分とHXLPEライナーのインピンジによる破損が報告されている．また，HXLPEの使用によって従来の非架橋PEと比較して耐摩耗性が改善したとはいえ，大きな骨頭は，小さな骨頭と比較して摩耗量を増加させる可能性があることに留意しなくてはならない[5]．

2．2．弛み

弛みの過程は，関節摺動面の構成材料が摩耗粉を生じることから始まる．この摩耗粉を貪食したマクロファージが，骨吸収作用を有する破骨細胞の形成・活性を促進し，人工股関節周囲の骨溶解をおこし，弛みに至る[6]．したがって，マテリアルからのアプローチとしては，関節摺動面を構成する超高分子量ポリエチレン(PE)や金属・セラミックスの改良，摺動面材料の組み合わせの変更など，「摩耗粉を減少させること」を目指して，様々な研究が行われてきた．

50～100 kGy程度のγ線あるいは電子線を照射したHXLPEは，1990年代後半から海外で，国内でも1999年より実用化されており，近年では良好な中期臨床成績が報告されている．Kurtzらによるこれらの報告のレビューにおける年間線摩耗量の比較によれば，従来の非架橋PEの0.137 mm/年に対しHXLPEでは0.042 mm/年と摩耗量が65%以上抑制されている[7]．オーストラリアのNational Joint Replacement Registryによると，金属骨頭と組み合わせた場合の手術後15年での再置換率は，非架橋PEの10.5%に対し，HXLPEでは6.3%である[2]．こうした臨床成績を背景に，オーストラリアではPEを用いた人工股関節の94%で，我が国でも95%以上でHXLPEが現在用いられている．

一方，HXLPEには克服すべきいくつかの課題があることも明らかになっている．架橋線量の増加により耐摩耗性は向上するが，HXLPEの機械的な強度は低下する[8]．また，上述の大径骨頭使用による摩耗量の増加への懸念に加え，HXLPEは非架橋PEと比較して摩耗量を減少させるが，産生される摩耗粉は，骨溶解誘導能が高い，より小さな摩耗粉の割合が高いという報告もある[9]．さらに，架橋過程で生じるフリーラジカルによるHXLPEの酸化劣化耐摩耗性の低下や機械的な強度の低下の原因となるため，この対策として，2つの方法の加熱処理が行われているが，Remelt法では機械的強度のさらなる低下が，Anneal法ではフリーラジカルの残存が懸念される．このため，近年では，いわゆる第2世代のHXLPEが研究開発・実用化されている．

PEの材質を改良する方法としては，Annealの方法を工夫したHXLPEライナーが，2005年より海外で，2010年より国内で実用化されている．このライナーでは，30 kGyのγ線照射と130℃でのAnnealを交互に3回ずつ行うことで，合計90 kGyの照射をおこなっているが，90 kGyを1回で照射した場合と比較して，フリーラジカルの発生量を1/8に，架橋度を2.5倍にしている[10]．この結果，耐摩耗性と抗酸化特性を併せ持つライナーになっており，股関節シミュレーター試験では，非架橋PEと比較して97%，100 kGyを照射したHXLPEと比較して62%まで摩耗量が減少している[11]．近年，手術後5年の臨床成績が報告されており，年間線摩耗量は0.015 mm/年と，第1世代のHXLPEと比較して約1/3と，良好な摩耗抑制効果が見られている[12]．

こうしたPEの材質改良という方法とは異なり，筆者らは関節摺動面の表面構造に着目した人工股関節のHXLPEライナーを研究開発し，2011年より国内で実用化している．これは，生体の関節軟骨表面のリン脂質層が「軟骨表面の保護」および「水和潤滑の獲得による潤滑機構の改善」に寄与していることに着目したもので，生体親和性に優れた合成リン脂質ポリマー・2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine(MPC)ポリマーをHXLPEライナー表面に，ナノメーター単位

（100～200 nm）でグラフト重合させたものである（PMPC処理）[13]．MPCポリマーは親水性であることから，疎水性であったPE表面がPMPC処理により親水性へと変化し，表面の動摩擦係数が1/7～1/10にまで改善し，生体の関節軟骨の摩擦係数とほぼ同等になることが明らかとなっている．耐摩耗性を評価するため，PMPC処理条件，骨頭種，骨頭径，滅菌方法などをかえて股関節シミュレーター試験を行っているが，いずれの報告でも，優れた耐摩耗特性を示している．例えば，金属骨頭と組み合わせた2000万サイクルの試験では，第1世代のHXLPEと比較して，摩耗粉数・体積が99%以下に抑制されることが示されている[14]．臨床成績は，手術後5年のものが報告されており，年間線摩耗量は0.002 mm/年と，前述の第1世代のHXLPEの年間線摩耗量0.042 mm/年と比較して劇的な摩耗抑制効果がみられている[7, 15]．

2.3．感染

人工股関節手術表面への細菌付着・バイオフィルム形成に続発する深部感染は深刻な合併症である．施設間により多少の差はあるものの，発生率は0.1～1%程度とされている．体内に異物が存在する場合，感染を引き起こすために必要な細菌量は異物の非存在下と比較して10万分の1であることが報告されている．人工股関節表面に吸着したタンパク質を介して細菌が付着すると，コロニー形成を経てバイオフィルムが形成される．バイオフィルムから離れた浮遊細菌は新たなバイオフィルムを形成するということを周期的に繰り返すため，感染の根治にはバイオフィルムを含めた付着細菌の除去が必須である．しかし，バイオフィルム内の細菌は宿主の免疫反応や抗菌薬から守られるため，除去することは非常に困難である．したがって，感染を発症した場合，保存療法のみで完治させることは難しく，人工股関節の抜去，感染の制御，再置換手術が必要となる．

感染対策をマテリアルの観点から考えると，細菌付着・バイオフィルム形成の防止，殺菌の2つのアプローチがある．前者には，ハイドロゲルや表面加工による方法など，様々な方法が報告されているが，筆者らは，PMPC処理表面でタンパクの吸着，細胞の接着・活性化が抑制されることに着目し，PMPC処理による細菌付着・バイオフィルム形成抑制について研究開発をしている．例えば，前述のPMPC処理/未処理のHXLPE表面で，バイオフィルム形成黄色ブドウ球菌を培養後に観察すると，PMPC処理HXLPE表面では付着菌がほとんど認められず，付着生菌数は，未処理HXLPEに比べ，1/100以下にまで減少し，バイオフィルム形成も抑制されていた[16]．MPCポリマーは高分子材料，金属・セラミックス表面などにコーティング・グラフト重合することが可能であり，人工股関節だけではなく，様々な医療現場での感染抑制を目指し，研究を進めている．

抗菌・殺菌を目指した研究開発は国内外で数多く行われているが，国内からも優れた研究開発と短期臨床成績が報告されている．甲状腺ホルモンの構成要素であるヨウ素化合物を金属インプラントに担持させる技術が開発されている．ボピドンヨードを金属インプラントの表面に形成した特殊な酸化皮膜の微細孔の中に封入することにより，抗菌効果が期待できる[17]．また，酸化皮膜の微小孔に骨が入り込むことで，骨親和性も併せ持つ．人工股関節だけではなく，脊椎インプラント，骨折内固定材料など，他の医療機器にも応用されており，良好な短期抑制効果も報告されている．古くから抗菌作用が知られている銀を人工股関節表面へ応用する，銀含有ハイドロキシアパタイト（HA）コーティング技術の研究開発が行われている．この技術は，酸化銀を含むHA粉末をフレーム照射することで被膜を形成するもので，この被膜から銀イオンが溶出することで抗菌性能を発揮する．HAによる骨伝導能を有することから，人工股関節と骨との界面に応用されている．この技術は治験を経て，2015年より実用化されている[18]．

3．未来の人工股関節

近未来の実用化を目指した研究開発の方向性として，まず，関節摺動面の耐摩耗性と耐衝撃性のさらなる改良が考えられる．脱臼は患者自身の筋力や，脱臼しやすい姿勢を避けるという注意力により防止されていることを考えると，筋力の低下した高齢者や，認知症のある患者でも脱臼しない人工股関節を目指す必要がある．関節摺動面を構成する臼蓋コンポーネントやライナーをより薄くすることができれば，相対する骨頭を大径化することが可能となり，脱臼リスクを軽減することができる．人工股関節の摩耗についても，一般的な適応年齢は50～55歳以上と活動度の高い若い年齢層に積極的には行っていないこと，激しいスポーツを避けるなど一定の制限によっても抑制されていることにも留意しなくてはならない．若い年齢層においても，外傷や特発性大腿骨頭壊死症という難病で疼痛や歩行困難を生じ，人工股関節手術以外の治療では症状の改善を得ることが難しい場合もある．こうした症例に対しても日常生活やスポーツの制限無く，生涯入れ替える必要のない人工股関節を目指した研究開発が必要と考える．実際に，国内外で，関節摺動面を構成するPE，金属，セラミックスの改良に加え，新しい関節摺動面材料の研究開発も行われており，成果が期待される．また，社会の高齢化と近年の人工股関節の進歩により，一昔前と異なり，少なくとも30年体内に設置される人工臓器と考えて研究開発をする必要が出てきている．例えば，PEが長期間体内に設置されると，ライナーの酸化を生じ，将来的にはライナーの異常摩耗や破損の原因になる可能性がある．このため，近年では，抗酸化剤を添加したHXLPEが実用化されている[19]．今後も，長期使用に伴う新たな合併症が生じる可能性があり，可能な限り予測し，防止するためのマテリアル研究も必要と考える．

未来の人工股関節を考える場合に，再生医療とコンポジットも考えなくてはならないだろう．国内外の整形外科の学会

でも骨，軟骨，神経等の再生医療に関する報告が急増しており，当該分野への関心の高さがうかがえる．特に，軟骨再生の分野は進んでおり，国内で，自家培養軟骨を包埋したアテロコラーゲンゲルや軟骨細胞シートによる軟骨再生の臨床応用が始まっており，運動器疾患における革新的な治療法として期待されている[20, 21]．一方で，人工関節手術の適応になるような末期の関節症の場合は，表面の軟骨だけではなく，立体構造をもつ関節全体の再生が必要となり，体重の5倍とされる過重負荷に耐える強度も持たなくてはならない．こう考えると，関節全体を再生することを未来の目標と据えた上で，バイオマテリアルと再生組織のコンポジットによる人工関節の開発を目指すことが近未来のアプローチとして考えられる．例えば靱帯については人工靱帯と，iPS細胞により再生された靱帯組織のコンポジットに関する研究開発が行われており，近未来の人工股関節の開発の方向性を示唆するものと考えられる．

4．おわりに

人工股関節に関するバイオマテリアルの近年の進歩と「未来展開」について概説した．運動器疾患に対する人工臓器は，優れた臨床成績を有するものがある一方で，未解決の課題を有するものも少なくない．今後のさらなるバイオマテリアルの進歩と医工連携の研究開発により，これらの課題が解決され，患者に福音をもたらすことを期待したい．本稿がその一助となれば幸いである．

参考文献

1) Charnley J: Arthroplasty of the hip. A new operation. Lancet 1961, 1(7187): 1129-32.
2) Graves S, Davidson D, de Steiger R, et al.: Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry, 2017 Annual Report-Hip and Knee Arthroplasty. 2017 (https://aoanjrr.sahmri.com/annual-reports-2017).
3) 日本整形外科学会, 日本股関節学会: 変形性股関節症診療ガイドライン 2016, 南江堂: 153-6.
4) Howie DW, Holubowycz OT, Middleton R: Large femoral heads decrease the incidence of dislocation after total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. J Bone Joint Surg Am 2012,94(12):1095-102.
5) Rodriguez JA, Rathod PA: Large diameter heads: is bigger always better? J Bone Joint Surg Br 2012,94:52-4.
6) Harris WH: Wear and periprosthetic osteolysis: the problem. Clin Orthop Relat Res 2001,393:66-70.
7) Kurtz SM, Gawel HA, Patel JD: History and systematic review of wear and osteolysis outcomes for first-generation highly crosslinked polyethylene. Clin Orthop Relat Res 2011,469:2262-77.
8) Shen FW, Lu Z, McKellop HA: Wear versus thickness and other features of 5-Mrad crosslinked UHMWPE acetabular liners. Clin Orthop Relat Res 2011;469:395-404.
9) Endo MM, Barbour PS, Barton DC, et al.: Comparative wear and wear debris under three different counterface conditions of crosslinked and non-crosslinked ultra high molecular weight polyethylene. Biomed Mater Eng 2001,11:23-35.
10) Wang A, Zeng H, Yau1 SS, et al.: Wear, oxidation and mechanical properties of a sequentially irradiated and annealed UHMWPE in total joint replacement. J Phys D: Appl Phys 2006,39:3213–9.
11) Dumbleton JH, D'Antonio JA, Manley MT, Capello WN, Wang A: The basis for a second-generation highly cross-linked UHMWPE. Clin Orthop Relat Res 2006,453:265-71.
12) D'Antonio JA, Capello WN, Ramakrishnan R: Second-generation annealed highly cross-linked polyethylene exhibits low wear. Clin Orthop Relat Res 2012,470(6):1696-704.
13) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, et al.: Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis. Nat Mater 2004,3:829-36.
14) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, et al.: Long-term hip simulator testing of the artificial hip joint bearing surface grafted with biocompatible phospholipid polymer. J Orthop Res 2014,32:369-76.
15) Moro T, Takatori Y, Tanaka S, et al.: Clinical safety and wear resistance of the phospholipid polymer-grafted highly cross-linked polyethylene liner. J Orthop Res 2017,35(9):2007-16.
16) Kyomoto M, Shobuike T, Moro T, et al.: Prevention of bacterial adherence and biofilm formation on a vitamin E-blended, cross-linked polyethylene surface with a poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) layer. Acta Biomaterialia 2015,24:24-34.
17) 楫野良和, 加畑多文, 白井寿治 ほか: ヨード担持インプラントの基礎と臨床. 日整会誌 2018,92,S1617
18) 野田岩男, 宮本比呂志, 馬渡正明: 銀HAコーティング人工股関節の生物学的安全性評価. バイオマテリアル 2017,35(4):236-41.
19) Salemyr M, Muren O, Ahl T, et al.: Vitamin-E diffused highly cross-linked polyethylene liner compared to standard liners in total hip arthroplasty. A randomized, controlled trial. Int Orthop 2015,39:1499–1505.
20) 菅原桂: 培養軟骨による軟骨欠損治療の最新の進歩．人工臓器 2013,42(3):198-200.
21) Ebihara G, Sato M, Yamamoto M, et al.: Cartilage repair in transplanted scaffold-free chondrocyte sheets using a minipig model. Biomaterials 2012,33(15):3846-51.

特集３：座談会

由井 伸彦 先生
（モデレーター）
東京医科歯科大学
生体材料工学研究所

由井　本日はお忙しい中，座談会にお集まり下さいまして誠にありがとうございます．学会誌が，いろいろな先生方の考え方を反映する機会として本日の座談会が企画されました．多様性のある方々に，いろいろな意見を交わして頂くのがよいだろうなと考えております．頂いたテーマ『未来医療を支えるバイオマテリアル』と『人材育成』について，どういうことが想定できるか，私なりに考えたのが**表１**になります．

表1　座談会における「お題」

未来医療を支えるバイオマテリアル
- 基礎研究と応用研究の在り方
- 科学（理学）と工学の側面
- 実学：use-inspired basic researchとしての立ち位置
- 大学と企業の目指すところ
- 国際戦略と我が国
- 研究と実用化・臨床：死の谷
- 国の科学技術政策との関わり
- 企業との関わり
- 臨床からの期待と連携
- 学会への要望・期待

人材育成
- モチベーションの撫育
- 思想（信念）の涵養
- プリンシプルとディシプリンの異次元
- 利益相反・コンプライアンスの意識
- スキル・リテラシーの教育
- 大学の役割
- 企業の役割
- 臨床からの期待と文化融合
- 学会への要望・期待

１番目の『基礎研究と応用研究の在り方』というのは，「バイオマテリアルは応用だ」と言いますが，実際には基礎の部分もあります．皆さんの立ち位置からご発言頂きたいと思います．

バイオマテリアルには，科学的な視点と，工学的な期待の両方が求められます．バイオマテリアル研究は，いわゆる実学ですから，最終的に製品にまでもっていく目標があります．実学としての立ち位置と，基礎研究，サイエンスがどうあるべきかに関して，何かしらの見識をご議論頂ければと考えています．大学から見たものと，企業から見たもので，もちろん目指すところは違うわけで，そういう点に関して『国際戦略とわが国』があります．今年，日本バイオマテリアル学会は40周年を迎えますが，40年前はアジアにはどこにもバイオマテリアル学会がなく，アメリカ，ヨーロッパ，日本の三極だけでした．ご存じのように，中国の圧倒的な国力というか，最近はかなりのレベルに達して，製品化，産業化という意味では，アメリカのFDAの基準以上のものを打ち出そうとしている部分もあります．今後わが国がどうあるべきなのか，皆さんのご意見を頂ければと思います．

実際に研究と言いながら，実用化とか臨床というものの間には大きな隔たりがあって，この分野でどう思われるかについても議論できればと考えています．

『国の科学技術政策との関わり』，これは，現在，日本バイオマテリアル学会として積極的に進めているところでして，先般学会誌に転載した日本学術会議の提言をベースに各省庁にいろいろ働き掛けをしているところですが，そういうものとの関わりに関して，学会としては，企業との関わりも含めてどうあるべきか，考えられたらと思います．バイオマテリアルは臨床で使えて初めて役立つものですから，臨床からの期待と，臨床家との連携をどうするのか．最終的には，学会という立ち位置で一体何ができるのか，どうすべきなのか，それぞれを発言して頂ければという思いがあり，書かせて頂きました．

『人材育成』に関してですが，学生自身がきちんとビジョンを持っていれば，何の問題もないのですが，ビジョンを持ってないような学生は，モチベーションがあるかないかで大きく左右されます．ひいては，個人の研究に対する理想というか，信念というか，信条というか，そういうものを時間をかけてどうやって教えていくのかという涵養の問題があると思います．

ディシプリンは規則ですから，系統的に教えることができるわけですが，プリンシプルは個人個人違うものですし，多分，教えられるものではなくて，自分で見つけるもので，これをどういうふうに研究人材の育成の中で考えるか．あとは，今風ですけれども，利益相反とかコンプライアンスとか，そういう意識をどういうふうに人材育成の中に入れるか．また，ちょっと階層が低い話になりますけども，スキルとかリテラシーの教育，これをどういうふうにしていくか，そういうことも含めて，大学の役割とは，企業の役割とは何かを考えています．われわれ大学は，別に企業の予備校ではない．恐らく，企業が期待して求めるものがあると思うのですが，それに応えることだけが大学の目的ではありませんし，かといって全くそれを無視するわけにもいきません．そこで，人材育成という観点で，大学が果たす役割，あるいは企業が果たす役割について議論できればと思います．さらに，人材育成において，臨床からの期待というと変なのですが，恐らく理学的な研究とか工学的な研究をしていた人と，臨床でずっとやっていらした方との文化がもちろん違いますし，それが融合するものなのかどうか，医理工連携が言われて久しいのですけれども，そうはいっても全く文化が違う．そういう意味で，どうあるべきな

のか．最後は，学会への要望や期待というふうにまとめさせていただきました．

それでは，『未来医療を支えるバイオマテリアル』の中で，基礎研究と応用研究の在り方とか，いわゆるサイエンスとエンジニアリングの点とか，実学とかそういう，いわゆる学問として見たときには，基礎もあるのだけども，Ph.D.のお遊びであってはいけない，実学あってのものであるところについて，それぞれの皆さんの立ち位置によっても違うとは思うのですが，この点に関して明石先生，いかがですか．

「役立つことに甘えているバイオマテリアル学会」

明石 満 先生
大阪大学大学院
生命機能研究科

明石　これは，立場によって，随分考え方も発言も違ってくると思うのです．私自身は，大学で基礎研究をやっている人間ということで，企業の方や臨床現場の先生にはお許しいただきたいのですが，サイエンスが非常に甘くなっているように思います．バイオマテリアル研究では，まず体に入れてみることから出発しようと．で，その考え方が，非常に強くなって，役立つことに甘えているというのが，非常に私は気になります．

なぜこんなことを言うかというと，4月に，EUのバイオゲルというプロジェクトの講演会に出席したのです．講演者の皆さんは，トップのサイエンスを語る，また，みんなで勉強するという会で，特にドイツの研究者はその傾向が強いと思うのですが，バイオマテリアルを研究する人が，サイエンティフィックな面でもトップを走ろうと，非常に強く思っている．これが，私も非常に重要だと思い直しました．

では具体的には，どうやればいいかっていうと，我々が扱う範囲での高いレベルのサイエンスを常に見ておく．例えば化学が基本にある研究，つまり日本化学会で話ししてもいいようなものを，みんながこの学会で話ししようというような学会に，部分的にでも持っていく必要がある．そうじゃないと，先が続かないのではないかと思うのです．もちろん，現実を見ると，企業の方々には「そんな甘いことを考えていては，競争に勝っていけないのではないか」，と思われるかもわかりませんが，私は両立するものだと思います．

工学部のサイエンスは，理学部のサイエンスに負けていますか．負けてない．バイオマテリアルを研究している先生方の能力，それからやっていることは基礎研究から持ってきていますよね．ただ，問題にしているのは，基礎研究で勝負しようという気持ちを，もっとバイオマテリアル学会に持ってこないといけないのではないかと思うわけです．外部発表に際して，最初に発表するのがバイオマテリアル学会であってもいいのではないかと思っています．

由井　われわれアカデミアが，あまり日本バイオマテリアル学会で，大きな声では言わないことなのですが，やっぱり，「役立って何ぼ」と口では言いながら，研究者の，古い言葉で言えば矜持，軽い言葉で言うとプライドでもって，基礎でも勝負しているという部分があってこそですよね．ですから，これは多くの先生がそうだと思うのですが，なかなか口では出さない部分でも，結局，特に投稿のジャーナルとかそういう部分では，もちろんBiomaterials誌自身，非常にレベル高いですけども，やはり，トップまでサイエンスとして，他の領域の人にも十分勝負できるのか．その上で，一流の研究を，バイオマテリアルはどこまでできるのか．その部分を明石先生が，非常に明快に言って頂いて，本当にそのとおりだと思います．

ただ，一方では，方便という言葉が適切かどうか分かりませんけれども，研究費を取らないといけないとか，そういう部分．だから，私は，研究費を取るときの，いろんな社会的効果だとかっていうときは，そんなに心の底から思ってないことも書きますよ．だけど，若い人には，それがなかなか見えにくい部分っていうのもありますよね．そうすると，先生のご意見を拝聴して，やっぱり基礎だと言っても，それはそれで片手落ちの部分もあるでしょうし，やっぱり，バイオマテリアルの特殊性として，体の中で使えて初めて役立つ部分も理解していく必要があり，その辺りを，教育の部分も含めて，どういうふうにすればいいのかということを考えています．

もう一つは，私はあと数年しかないので，バイオマテリアルの研究だけをしていても全く問題がないのです．ところが，例えば，学位取りたての人が，もうちょっと，先生がおっしゃったような基礎の部分で，遠回りをした人が来てやったほうがいいのかなあとか，あるいは，ここからスタートしても，その後でどこか別の分野に行ったほうがいいのかとか．だから，そういう教育とも絡むのですが，基礎と応用というか，そういう部分は，本当に明石先生がおっしゃったとおりですが，実際にそれをどういうふうに若手に理解してもらって，彼らが自発的に行動できるようにするためにはどうしたらいいのかなと考えています．いかがですか．

明石　別にどちらかが優位という言い方をしているのではなく…．社会の両輪みたいな，両方ともできるっていう．

由井　そうですよね．ただ，それがなかなか，今のカリキュラムとか，いろんな部分で，若手には分かりにくいのかなって気もします．

明石　効率ばかりを考えると，どちらか一方に能力を使わないと損と思われがちだが，2倍努力すればできる．私は，人間として古過ぎますけどもね．時間を倍に使うか，密度を倍にすれば，できないことはないと思います．

由井　大矢先生，いかがですか，私立大学でたくさん学生を抱えていらっしゃると思いますが．

大矢 裕一 先生
関西大学 化学生命工学部

大矢　今，明石先生のおっしゃられたことと，本質的には違わないと思いますが，逆の視点からの話をいたしますと，私は高分子学会で，医用高分子研究会に所属しています．医用高分子はポリマーバイオマテリアルとほぼ同義だと思っていますが，医用高分子の『用いる』っていう字は，医に用いるという意味なので，「私は医用高分子の研究をしています」と言いながら，一度も実際に使われたことのない高分子を作っていることに関しては，すごく「照れ」といいますか，忸怩たる思いを長い間抱いてきました．本当に，医用高分子研究者を標榜していいものかと．

なので，出口を想定していない研究っていうのは，やはり，医用高分子とかバイオマテリアルという分野の中で，立ち位置としては非常に苦しかろうと思います．あってはいけないとまでは思わないですけども，全てが完了した先の出口には，こういうものがあるという，何か思想的なものでもよいのですが，それが見えないような研究っていうのは，なかなか成立しにくい世界かなと思っています．

その反面，例えば，応用研究をやるときにも，色々な現象が，材料と生体の間で起きます．それは，まさに基礎研究の宝庫といえますが，科学的な現象が起こるわけですから，それをきちんと理解しないと，材料の設計に結び付いていかないわけです．ですから，応用だけで成り立つサイエンスっていうのは，絶対ないと思います．応用をやろうとすると，現象論として，基礎のところをきちんと踏まえないと，最終的に材料設計には至らない．

基礎と応用ということでいうと，結局，応用だけをやるっていうのは無理だと思います．一方で，基礎をやる人も，最終的にこういう出口がありますよっていうことを意識しないまま研究をするのは，危険な気がします．半分「確信犯」的に，どうせ使えないだろうと思って研究をやっている方が，自分を含めて，いらっしゃるかもしれません．そこから面白いものが出てくる可能性は否定しませんけれども，それは，先ほど由井先生がおっしゃられた方便の域を逸脱しているのではないかと思います．もう少し真剣に出口を考えながら，研究をやったほうがよいのではないかと，個人的には最近思っています．

明石　でも，どうせ使えないだろうというのと，出なくていいっていうのは，全然違いますからね．どうせ使えないだろうというのは，まだ期待をしながらやっているので，それって，応用を考えた基礎研究ですよね．非常に無責任な基礎研究を，私は，痛烈に批判をし続けてきました，「趣味的研究」と言って．で，あたかも使えないもののほうが優位に立っているのは間違いだって，そこを言いたかったので．今度は，逆に，それが行き過ぎて，じゃあ，使えればいいのだということで，使えればいいほうが，今度は優位に立ってしまって．

もう一つ申し上げますと，レベルの問題で，非常に基本的なことやっているよ，っていっても，そのレベルは，何とかジャーナルに載るレベルを行くのか，その分野の人がみんなで，これを引用したい，読みたいというようなレベルを目指すのかというのは全然違いますよね．

由井　そうですね．清水先生いかがですか，話がかなり飛んでいますが．

清水 達也 先生
東京女子医科大学
先端生命医科学研究所

清水　今まさに，皆さんがおっしゃったことは，それぞれうなずける話だとは思っているのですが，ちょっと話を戻してコメントさせていただきます．

私自身は，もともと臨床をやっていて，大学院のときに，molecular biologyの基礎研究をやりながら，そのギャップを痛感しました．ピペットを用いてタンパク質や遺伝子を扱いながら，将来，何か世の中の役に立つのだろうかと思いながら実験を行い，その一方で，臨床現場でカテーテル治療を行い，すごいギャップを感じていました．そんな折，博士取得後に岡野先生に巡り会って，ティッシュエンジニアリングという研究を知り，私の中でちょうど鍵が鍵穴にはまった感覚を受けました．医学の研究は，多くは基礎ですよね．でも，やっぱりいずれは臨床に役立ち得るといえるものをやりたいと思いました．それがティッシュエンジニアリングだったわけです．今，私の最終的な目標である「心臓を作る」という研究に関しては，まだまだ基礎研究の段階ですが，一方で細胞シート技術は多くの共同研究において臨床を見据えた基礎研究の成果が臨床応用に至ってい

ます．ですから，やっぱり時間がかかっても，出口を見据えた基礎研究をやるべきかなあと思います．

今，東京女子医大の先端生命医科学研究所には，医学，工学，理学，薬学と幅広い研究者がいます．組織として，各専門分野に関しては個人の研究者の知識・技術レベルに依存することになりますが，横断的研究とか，融合研究をするのには，良い環境と思います．我々みたいに大きなラボだから可能なのかもしれないですけど，本当にサイエンスをやるちょっと変わった人と，やっぱり自分は臨床を目指すのだという人が，バランスよくミックスされている状態が理想と思っています．だから，両方のセンスを持つ研究者がいることが，研究所としてもそうだし，日本バイオマテリアル学会としても必要だと思います．ただ，それでも基礎のところは，最低限，いずれは世の中に役立つという信念でやるべきかと考えています．

あともう一つ，やっぱり自由に考えている意見を言える雰囲気作りが大事かと思います．学会で否定するようなことは，なかなか言いにくい．かつては，そういうのが，バイオマテリアル学会であったとお聞きしています．若い人たちが本当に意見をぶつけ合える場を，バイオマテリアル学会で作らないと，新しいものが生まれないのではないでしょうか．本当にこれをやっても意味あるのかといった議論は，指導者のプライドを傷つけるかもしれないですけど，学生さんたちにも，客観的な意見が見えて良いのではと思います．そういったことが無ければ，自分のやっている研究は客観的に振り返ることもなく意義のあるものと自己満足しがちなのではないでしょうか．ですからバイオマテリアル学会としては，少し敷居を上げて，厳しく，駄目なものは駄目っていうのは，そろそろやってもいいのかなっていうように思います．由井先生だったらそういった雰囲気を作り出すことできるのかなって思います．

「3:6:1 の法則」

由井　清水先生がおっしゃったような部分は，思えば私もよく口に出す言葉ですけども，研究っていうのは例えば，3：6：1でいいと．これは真社会性生物からヒントを得たのですが，要するに，3はいわゆる医理工連携みたいな出口．6は基礎研究，サイエンス．1は他人が見て「そんなのやるの?」って思うことでもやって構わないと．この3：6：1っていうのは，1人の人間で3：6：1でもいいし，一つの研究施設で3：6：1でもいいし，社会が3：6：1でもいいのかもしれない．ただ，だから，今どき，医理工連携って言うけど，全員が医理工連携したら，3年後や5年後には何もなくなるかもしれない．ですから，そういう意味では，例えば，3でも2でもいいですけど，そのくらいが連携や最先端の応用で，6はやっぱり基盤となる研究で，10年後や20年後に役立つようなものであってほしい．最後に1がいわゆる萌芽的というか，何の根拠もないのだけど，本人のサイエンティフィックな勘でいけるかもしれない，と言うぐらいの考え方がよいのではないかと．それはなかなか，企業では認められにくいでしょうか．いかがですか．

小川 哲朗 先生
オリンパス テルモ バイオマテリアル株式会社

小川　企業では長期的視野で基礎研究，要素技術開発を行いながら短期的成果が求められますが，新しい材料や製品を出せないところが多いと思います．バイオマテリアルにおいても，この40年間基本材料は，リン酸カルシウムとか，コラーゲンとか，あと，ポリ乳酸がベースで，体内に埋植する応用を考えた場合，革新性の高い製品は出てないのが現実です．但し，剤型純度，気孔構造，結晶構造などのモルフォロジー，薬剤とのコンビネーションといった実学的な側面はかなり進化しながら臨床ニーズに対応し最適化されています．

私の会社はバイオマテリアルという看板を背負っている割に，基礎研究，医理工連携などの成果を通じた学会発表，論文投稿などアカデミックな活動が盛んでないと認めざるを得ません．逆に外部からの基礎研究，応用研究成果のインプットを探索しているところです．結論から言うと，従業員であるエンジニア達が，上から与えられたテーマ領域だけやっていると，事業計画遂行目的のプロジェクト管理や，QMSをベースにした医療機器設計開発管理フローの中で待ち構える幾つもの死の谷，ステージゲートを突破し，マイルストーンを達成することが目的化して，サイエンスに基づく創造性，考える力が弱くなるリスクを感じます．進捗達成率や成果のみで社員が評価されると余計なことやると損という意識が芽生えることが往々にしてあります．かつて高度成長期には，昨今話題のブラック企業の社員のように，土日に特許を書いたり，論文読破，学会参加など自らの意思でモチベーションを保ちつつ，睡眠時間を削って研究開発にのめりこむ時代もありましたけど，今はそんなことやったら大変なことになります．そこが逆にいうと，どうしたらいいか．ブラックにならず，ワークライフバランスがきちんとと取れた中で，自由度も与えないと息も詰まるし，仕事の面白さ，将来への夢も持てない．そのためには，3：6：1の1とか2という知的自由度，例えば，3Mが技術者に勤務時間の15％を自分の好きな研究や開発に充てることを奨励し，ポストイットの大ヒットにつながった「15％ルール」が必要かもしれません．

由井　そうですよね．だから，1を止めようとするのではなくて，それを積極的に利用することによって，10年，20年見たときには，非常にハッピーになっていけばいい．日本の社会って，今，下手すると，全てを効率化しようとして，結局10年後には全部つぶれるみたいに持っていっているじゃないですか．だから，恐らく，こういう研究とか，起業家とか，そういうもののやり方も，3：6：1か2：7：1だかわかりませんけど，そういう部分が社会にあると，結果的には先生方がおっしゃっているようなことも，うまくいくというような気がしますよね．そのときに，手を挙げて，「じゃあ，私，その1になります」って言われても困りますけど．

前川 敏彦 先生
富士フイルム株式会社

前川　企業では，事業化できないと，結局，やってもやらなくても同じことになってしまいます．そうすると，どうやって事業になり得るのかを，ちゃんと始めから考えてないと，研究に金と時間を使うだけ使って，「これどうしよう．事業にならないからやめた」では，あまりに効率が悪い．企業では最初から事業性を考えていくことが，ものすごく重要なのですが，実際はそんな理想的にできないと思います．大体みんな，「面白い技術だ」で研究を進めてきて，「さあ，事業開発だ」となってから詰めていくと，事業性が乏しく仕方なくプロジェクトは終了というようなことが，起きているのだろうと思います．

こんなことを考えると，私は，今日の，基礎研究，応用研究のやり方は考え時ではと思います．昔はおそらく基礎研究があり，そこからシーズが出てくると，どう応用するかを基礎研究を進めていた先生方自身も，おおよその出口は考えている．それをもう少し具体的に詰めたらどうなるかで，企業が入ってきて，これを本当に商品にするにはどうしたらよいか，のような議論をしていたと思うし，そのプロセスの中で事業の絵が描けず，ドロップアウトするものも相当多かったのではないかなと思います．

だから，私らのところでも，研究者にそう言っていますが，「研究を始める前にちゃんと，どんな商品を作るか，最初から考えろ」と．それが本当にもうかるというシナリオを書くぐらいにしないと，効率が非常に悪い．それからもうひとつ重要なことは，ゴールを定めると，やることが変わってくるということです．この基礎研究は必要なのにやってないじゃないかと気づく，じゃあ，こういうことやっている先生たちはどこにいらっしゃるのか探します．このようにゴールから必要性をたどっていって，研究を回していく方がいいのかって，最近非常に思っています．

なので，そういうふうに考えていくと，どんなゴールにしようかみたいな議論が，会社の中だけでやってもしょうがないので，もっとオープンになったときに，どのような基礎研究が大事なのだろうっていうふうに考えることが，先ほども出ていたのですが，いい基礎研究と，そうでない基礎研究を見わける判断基準になるのではないかと思います．

「リーダーは夢を語れ！」

由井　やっぱり，企業は，どうしてもそういう側面が前提としてあるので，そういう意味で，いかにしてこういう学会を利用して頂くか．だから，うまくコミットして頂くことによって，そういう部分をうまく取り込んでいける．つまり，自社だけではできないような部分を，こういうコミュニティーをうまく巻き込むというのがいいのではないのかと考えています．だから，私が言うのもなんですが，われわれも準備が足らない部分もありますが，できるだけ永い目でお付き合いいただけるようにやっていただければという気もあります．

それと，かなり直接的に関わっている問題なので，いつの時代も，モチベーションってやっぱり大切だなあと思っています．善くも悪くも．生活なり，モチベーションなりっていうものがないと，いくら理想論言っても，実際が伴わないわけです．

そういう意味で，モチベーションって一言で言いましたけども，どうすればいいのかなっていうのは，もちろん皆さん考えられるでしょうが，これも，学会として声を大きくして，若手の人も巻き込みながら，「そうなの？違うんじゃないの？」っていうことも含めて議論するきっかけが必要なんじゃないのかっていうのを，私，最近よく考えるんです．

例えば，今不安定な雇用状態の中で，ポスドクで，すぐに成果出さなきゃいけないですよね．そうすると，サイエンスに対する憧れとか，楽しみとかそういうものを考えるよりも，目の前の締め切りとか，業績を上げることが先に立ってしまって，サイエンスのモチベーションを持ちようがない．そういうのがよくないって批判するのは簡単ですけど，じゃあどうすればよいのか．

だから，世の中が善かれと思ってしていることが，結果的にはモチベーションを育てることにつながってないのかもしれないですし，何でもかんでも数値化して世界の中の何番目に上がったかどうかっていうことよりも，次の世代の人たちにどういうモチベーションを与えるのか，何が本当のサイエンスだとか，アカデミアだっていうことを，少しずつ学んでいってもらえるような，そういう土壌を提供するのも学会の役目なのかなと思って，これを挙げました．清水先生，どうですか．

清水　モチベーションは本当に大事で，前にも言ったように，私も博士課程でやっていた研究っていうのは，受け身でテーマ付けされて，手技の向上に走っていました．しかし，細胞シートの研究を始めて，心臓を作るっていうことに関して，心の底からやりたいっていう気持ちになりましたし，他の人もやってなかったので，出だしから高いモチベーションをもって研究に集中することができました．

ただ，これまでに研究所に来た学生や研究者をいろいろ見ていると，自分でこれをやりたいからって積極的に飛び込んできた人と，内容に関して必ずしも深い理解なく来た研究者とは違うのは当然で，歴然とした差があります．今どきあんまり誉められたことではないのかもしれませんが，研究を夜遅くまでやって，中には徹夜したり，土日に来たりする研究者もいるわけです．一方で，なかなか研究に熱が入らない場合もあります．言葉で博士取得や修論・卒論に向けて頑張れと言ってもなかなか効果がありません．やはり各グループのリーダーの考える研究に共感を持てて，一緒にやりたいと思えるようにする必要があります．そのためにはリーダーとなって直接指導する研究者が，ちゃんとした目標や夢を語るようにして，それに集まってくる研究者でメンバー構成して研究を推進するのが，一番効率はいいと思います．これはあたりまえのことのようですが，実際には自身の目標・夢を明確に語る研究者は少なく，若手研究者からすればそこらへんが少しみえにくいのではと感じています．ですからバイオマテリアル学会でも，リーダーとなるような中堅の研究者たちが，自分のやりたいこととか，自分はこうするのだっていうのをとうとうと語る場を作って，それに若手研究者が集まるような環境を作ることが肝要なのではと思います．是非，学会主導でPIとなるような研究者が「自分はこういうのがしたい」という将来ビジョンを明確にしゃべれる機会を作ることを提案したいです．

由井　そうですね．だから，よく，「若い人は保守的だ」って言いますけど，若い人ほど，そういう機会に遭ってない．だから，そういう価値観でしか物が見られないのですね．

明石　まず，リーダーが夢を明確に語ることです．で，夢を語れなくなれば去る．これは社会のルールです．状況を考えると，結局，社会が安定し過ぎていて，日本全体として極めて難しい状況になっています．これも言いにくいことですけども，安全安心というのを否定する．否定するっていうのは，それは誰だってできる．これでは駄目．仲間が集まってきたら，毎日熱っぽく語る．最初は嫌々でも聞いていますが，そのうちに，気が付いてみたら，何故か研究が面白くなって，研究漬けの毎日になっていたというぐらいにリーダーは重要ですよ．企業も同じです．

小川　そうですね．企業の場合も，やっぱり，夢は大事ですが，ただの夢じゃ駄目で，５年後にこういう製品が出てきて，医療ニーズを満たし，社会貢献し幾ら売れることが実現するロードマップ，中期計画が不可欠です．ただ，そのコンセプトを考えるのは実際の研究者自身なのです．夢とロードマップうまくつなぎ，担当者が自発的に挑戦して実現することが望まれます．

大矢　モチベーションには，色々なフェーズがあると思います．われわれ私立大学の場合ですと，高校生にいかに自分の大学に来てもらうか，どの学部を選んでもらうか．次に，学部に入ってきた学生に，いかに自分の研究室に来てもらうか．そして，研究室に来た学生が研究を進めるモチベーションであったり，あるいは，修了して，研究者になった後に，どんな研究をしていくかであったりという，いろんなフェーズがあります．ある程度は，訳も分からずやっているうちに，学問にはそういう側面があると思いますが，やって初めて理解できて，面白さが分かるという部分があると思います．

オープンキャンパスでは，「うちの大学に来たら，こんな面白いことがありますよ」って，言っていますが，ある意味，ちょっとだましているような感覚がありまして，本当は，中に入ってしっかり勉強しないと，本当の面白さは分からないというのが本音ですけど，その本音の部分はあまり出さずに，「面白いと思ったら来てね」というのが，オープンキャンパスでやっていることです．餌を撒くではないですが，若い人，中学生や高校生，もっと若い人でもいいかもしれませんけど，そういう人たちが，この世界に行ったら面白いことがありそうだと思ってもらえることを提示できるということが非常に大事だし，そうやって入ってきた人に，本当の学問の面白さだったり，産業化の意義だったり，そういったものをきちんと示せるように，教員の側も自分で持っていることが，非常に大事だと思います．

由井　大矢先生がおっしゃったように，その人の年齢とか，いわゆる経験とか成長度によって，多分，受け方が変わる．だから，モチベーションっていうのはだんだん進化していく．入り口は，そういう意味では，とんでもない誤解かもしれないけれども，入ってみて，成長とともに新しいものをつかんでいく．そういう新しいものをつかんでいくようなところを，うまくどこまで提供できるのか．それのタイミングは，リーダーは，最初に出す球と，後に出す球を間違えたら駄目ですから．

清水　私のところは，学部・修士学生は，早稲田大学からの外研生が中心で，博士課程に関しては博士取得目的の医師や企業の方々です．多くの医師は，大半医局に戻ることになります．残念ながら私らみたいに，再生医療であるとか，

本当に再生組織を作る側に回る人材になる確率は低いです．早稲田大学の学生のほうも，企業へ就職するのが大半です．何とか博士取得して研究者を目指す人材を育てたいと考えていますが難しいです．だから，私としては，少しでもモチベーションを挙げるために，早稲田大学の学生の前でしゃべる機会があるときは，夢を語るようにしていて，それを聞いて我々の研究所に来てくれる学生はいます．

しかしながら，多くの場合は，企業に行くということになってしまいます．研究者になるモチベーションを挙げるには，現実的ですが，収入のことはどうしても問題になります．だから，そこがなかなか私らも対応できない．特に，工学系の人とか理学系の人たちが，モチベーションを持って研究をやり続けるには，金銭面が大きなハードルになっています．だから，一案として企業へ行って，また大学での研究に戻ってこられるようなパスを当たり前にするっていうのができるとよいと思います．日本はこのパスの構築が難しいですよね．

若手研究者を集めるのに，最近いいなと思っているのは，ベンチャー企業との共同研究で，新しいことをやりたい人たちに対して，我々の研究所を開放しています．彼らは本当に一所懸命よく働きますよね．しかも楽しそうにやっています．人材育成の場としては，ベンチャーを含めて種々の企業が大学入ってきて一緒にやるみたいな形があると，学生たちも企業の方々と触れ合う機会も多くなり，将来を考えるのに参考になるのではと思っています．

由井　それなんか，モチベーションがいかに大切であるかの，一つのいいエビデンスです．逆にいうと，このモチベーションさえコントロールすれば，いろんな問題が結構解決するのではないかと思います．実際なかなか解決しないから大変なのですが．

清水　だから，企業も社内ベンチャーを作っていただいて，それを大学内に同居させるとかすると，活気が出るのかなって気がしますけど．

前川　新入社員に「何をやりたいの」と聞くと，「物を作りたいです．自分が手を掛けた物を世の中に出したい」と言います．だけど，そのうちにそれがそんな簡単じゃないなって分かってきて，もっとベーシックな方向を向く人がある程度います．その一方で，上司にたてつくって言ったら変な言い方ですけど，「なんでもっとやらしてくれないんだ」って，勢い込む人がいます．

私は，この後者の人たちを，すごく大事だと思っていて，そういう人は，さきほど先生がおっしゃっていたように，どうリーダーがモチベーションを与えるというのもあるし，自分たちができないと，ものすごいフラストレーションを感じてしまうようです．だから，そういう場をちゃんと設定してあげることっていうのが大切ですが，できないと，大体そういう人は会社を辞めてしまいます．さっき清水先生がベンチャーについて言われたことに私も同感です．ベンチャーは特に命が懸かっていますよね．なにかやろうとしたときに障害があったら，それを乗り越えないと，自分たちが生きていけないから，アクティビティーがあると思うのだけど，ちょっと会社が大きくなったり，安定になってくると，多少ゆっくりとやっても給料をもらえる．そうすると，だんだんモチベーションってなくなってきてしまいますよね．

最初せっかく入ったときに，「物を作って，自分の名前が入った商品出したいんだ」っていう，私はそれすごく大事だと思っているのですが，それが最後まで維持できない．そこが，企業として非常に考えるところで，どうやってモチベーションを高く持ち続けさせるかです．そうすると，どこに彼らのエネルギーをつぎ込むのが，一番いいのかなっていうところですけど，その判断が非常に難しい．だから，やっぱり，夢や構想を持ったリーダーが頑張らなければいけないというのは，私も大賛成です．

由井　恐らく，大学と企業だと，モチベーションの与え方も違うとは思うのですが，ただ，モチベーションが重要であるってことは，共通していて，それをどういうふうにするかっていうのも，やり方も違うのかもしれない．こういう機会なので，先生方にお尋ねしますけれども，例えば，そういうことに関して，学会にぜひ期待することとか，先ほど幾つかありましたけど，どんな取り組みをやったらいいですかね．モチベーションを考える良いきっかけになったみたいな，あの時のバイオマテリアル学会のあれみたいな，後で言われるような．

明石　短期のビジョンと，長期のビジョンということを，もうちょっとしっかり考えたほうがいいのかなあという気がしました．会社に入ってきた方っていうのは，短期のビジョンを持って臨んだのだけれども，長期になると，最初から長期のことを考えてないから途中で挫折を味わい，短期ビジョンを持っていても仕方がないなと思って，社会の風潮に巻き込まれてしまう．そういう不幸に遭ったのかなあと，前川さんのお話聞いて，ちょっと思いました．じゃあ，学会でどうしたらいいか．やっぱり，学会で，長期のビジョンを，そういう意味では，由井先生は，ピッタリの人かどうかわからないですけど，10年計画，20年計画をだして欲しいです．ここでやっぱり，20年ビジョンとかを出して，5年たって反省する．それを繰り返していく．失敗してもいいと思っています．ビジョンを出すことは，今，大いに意味のあることだと思います．

由井　最近，我々が日本学術会議から発出した提言には，

まさにそれが書かれています．そして，厳密な，そういう意味では正しい評価をしないといけない，我々もそれを受けることを，明確に書いています．このような風潮を，学会が主導してやっていかなきゃいけないと考えています．で，それを日本の国にも浸透させないといけないし，その姿を，学会にもぜひ考えていただく機会にしてほしい．だから，私は，スタート地点に立ったつもりで，これはゴールではなくて，というつもりで申し上げています．

小川　学会がファシリテーターとしてアカデミックな研究発表と別に，企業とアカデミアの人が，懇親会やポスター発表の場を活用して活発にネットワーキングすればいいと思います．自分が興味があれば異分野でも，上下関係も気にせず議論する．若手のスタッフたちにも，「この先生の発表を聞いて，質問しなさい！」といったスタイルが広がる雰囲気，場を設定することを学会で推進してほしいと思います．

由井　確かに，われわれリーダーはそれぞれ，フィロソフィー（信念，哲学）を持っているはずですが，それに直接触れる機会はないですよね．あくまで，学生さんなり何なりの発表だけですから．

小川　私は長年この分野に従事してきたので，学生が面白い発表をしていると遠慮なく質問しますが，若い人同士ってどうなのでしょう．何か物になりそうなのがあったら，しっかり議論して自分で深堀するというプロセスを繰り返さなきゃいけないと改めて認識しています．

モチベーションで大事なことは，ライフスタイル，自分はどうありたいっていう目標と計画です．そういう現実的に，20年後，30年後，そういうふうに教育されて，そういうものを書いたことがあります．チャコチン方式って言って，ロシア人の生物学者，チャコチン（Sergei Chakhotin）が「科学研究の合理化」が1日を分刻みの実験スケジュール化し，リフレッシュのためのオペラ鑑賞なども加え研究生活を作成．自分が死ぬ日を80歳と定め，そこから逆算して，70代，60代で何ができるか？50代，40代，30代でできることは何か？と考え，研究生活の合理化を図るべきだと教えられ,感動し，実践しました．

また，若いときに海外留学などを通じて欧米の研究スタイルに目覚める機会が重要だと思います．企業の場合は，社内留学制度があったので，高速液体クロマトグラフィーを極めるためにイェールに行かせてもらいました．それで，同じような機会を何人かの部下にも与え，あちこち行かせましたが，モチベーションが上がる場合と，元気がなくなって帰ってくる場合があり悩んだことがあります．

先ほど，仕事を得るのと，研究者になるのと，バランスはどうだっていう議論がありましたけど，そこで，大事なのは夢を持つことだと思います．その研究で世界制覇するか，データで世界一を出すか，あるいは企業だったら，世界初の革新的製品を出すかという取り組みが分かりやすいと思います．どういうことをやったら世界制覇できるのか，研究論文としてなのか，製品としてなのか，あるいは要素技術か，新規のマテリアルか，そういうシンボリックなところをバイオマテリアル学会でも議論して，側面からサポートしたら面白いのではと思います．

由井　今の海外のお話もそうだと思うのですが，異文化とどう接して，どういうふうに本人が成長するかっていうことに関連してくると思います．だから，バイオマテリアル学会も，非常に多様性がありますよね．その中で，こういう価値観でやっているんだ，こういう見方があるんだ，こんなことは大切じゃないのかとか，そういう刺激をし合うっていう意味では，真剣に皆さんが来られるような場を，これからもぜひ提供できればと思います．

小川　一言で言うと，切磋琢磨できる道場みたいなイメージです．バイオマテリアル道場で，異業種交流しながら研究と開発ができたらいいと思います．

前川　企業の立場からすると，学生が終わって，会社入って，中堅どころの人たちは，あまり学会に出てこないですよ．どうしたら，もっとこの学会に来たくなるかと考えると，今の合宿ひとつ取っても，対象が学生さんだけじゃなくて，もうちょっと年齢層の高い，会社で中核になってやっている人と，大学でも中心的な先生がた，これをガチンコすると面白い．だから，対象をもうちょっと上げてもいいかもしれない．そうすると，相部屋は全然気にならないという人たちには面白いかもしれない．

由井　多分，私よりも明石先生の方がお詳しいと思うのですが，学会によって，企業比率の高いところ，低いところ，学生比率の高いところ，低いところいっぱいありますよね．それぞれにメリット，デメリットがあるので，そこをうまく，彼らのデメリットに陥らないように，メリットだけをうまくあげられると良いのではないかと思います．この学会は，大きいようで小さくて，小さいようでそこそこの大きさがありますから，ある程度，私がめちゃくちゃなことを言えば，動くのではないかと思って，いろんなことを今やっている最中です．是非，そうやって言って頂いたことを，実現していければと思っています．

明石　企業のほうに対して思っているのは，例えば，6年間継続してコアの人材を出していただけるか，また，その方が，

その後は経営のほうにタッチできるかっていうことが非常に重要です．そういうふうに持っていくと，企業の中で，「学会に行ってきなさい」というのが，「君は幹部候補生ですよ」ということになりますし，その方のプロジェクトというのが，企業の中で事業化される確率も高くなります．

そうすると，次の問題は，MD，お医者さんの比率が下がって，アカデミアのほうでバランスが取れなくなるという現象が，事実としてあります．人数を多くすると，密度薄くなりますから．

由井　だから，われわれにとっては，企業と同じぐらい，臨床家をどういうふうに巻き込むかも大切です．ですから，それは非常に不謹慎な話になりますが，最初の部分は，私は呼び水が要ると思います．呼び水っていうのは，つまり，臨床家の若い先生方にとってみれば，学位のネタとかそういうので釣ると．言葉悪いですけど．そのうち，学会で回っている人は，その中から，10人のうち1人でも出てくればいいかなっていうような感じで，仕掛けていかなければいけないなと．だから，今，医療担当理事の今里先生に，外科系と歯科のコアになる学会を見つけて，そこで宣伝活動も始めています．清水先生にも是非お願いできればと思います．

清水　そうですね．その点，再生医療学会ができたために，うちのメンバーも含めて，バイオマテリアル学会にいったん引き寄せた医師たちが，最近，参加しなくなっているのは事実です．私は何とか引き留めようとはしていますけど，なかなか難しいです．

だから，再生医療ではない，新しいネタを作って，医師を集めないといけないのかなあという気はしています．幹部候補生っていうと，ちょっと言いすぎかもしれませんが，本当に何か新しいことをやろうとしている人材を集めて，そこで，次のバイオマテリアル学会で材料としてどういうものを作るかを本気で議論して，それをバイオマテリアル学会で宣伝して，国にもアピールしていくことをやらないと，研究者を集めるのが難しいと感じています．

また，若手たちがこういうのをやりたいというのをたたかず，それを学会が支えるという雰囲気作りが必要です．外れもあってもいいと思っているのですが，学会の中の活動として，新たなチャレンジを学会で発表させるとか，今，リーダーになっている人たちに夢を語らせるとか．こういうことをやりたいとか，こういうのをやったらどうかっていう議論の場を積極的に誰かが主導してやらないと，新しいものが生まれにくいのかなと思うのです．日本の中から，由井先生の選球眼でこういう人っていうのを選抜して，合宿でもして議論するのも良いかと思います．

由井　やっぱり，3年か5年に一遍は，後々語り継がれるような会があったらいいと思っています．今はあまりにも，先生がおっしゃったように，安全安心で平和過ぎていてはいかんのですよ．

リスクは年寄りが取ればいいんですから．われわれも含めて．若い人に，是非ともやらせてあげたい．やっぱり，上に立っている人が，安全ばかり，メリットばかり考えたら，どうしようもないですから，自分たちが若かった時に目指したものは何なのかっていうことを忘れずに，いろんなチャレンジをしながら，時にはそういうことを話していかないといけないのだろうなあと思います．

「自分で考えることができる人材の育成」

明石　**表1**中で，『国際戦略と我が国』っていうのが設けられていて，これ結構重要じゃないかなあと思っています．特に，小川さんと前川さん，企業の立場からということで発言もしていただけるので，どういうふうに世界の流れを考えてらっしゃって，アカデミアの方にどのようなことを期待しているのかを，述べていただいたほうがいいと思いますが．

小川　その点はすごく大事で，私は2回海外で暮らしたのですが，そこで得たネットワークと経験は，大いに役立っています．今の若い人には行く機会，場所が少ない．大きなグローバル企業は世界中にネットワークがありますけど，生体材料のような規模の小さい，国内中心の事業の場合海外拠点がないことがネックです．対策としては，国際学会や大学間の連携を利用して世界トップレベルの著名な先生のもとで修行させるという考えもあります．テーマや材料は何でもよいのですが，事業に応用できる出口があること，これは当たれば世界制覇！の可能性がある場に，さっき言った3：6：1の考えで，優秀な人材を送り込んで，経験を積むことは有益だと思います．過去に多くの大企業は社内留学制度としてやっていたと思います．それをまた今からやらないといけないと思っています．中国が今すごいですよ．調べてみると，中国から年間54万人海外に留学して戻りが47万人．これは年間の数で，すべての分野ですね．一方で日本からは年間9万人です．40年ぐらい前MITは日本人だらけだったけど，今は閑古鳥と聞くと大丈夫かなと心配になります．

明石　ビジネスの点ではどうでしょうか．国際化されている国と，ずーっと引いてしまった日本と，というのが，明確になってきているのが今の時代だと思います．今，ビジネスの中心を，日本だけでやろうとしているのか，国際的に考えてやろうとしているのか，例えば，富士フイルムの場合も，どこを主戦場にしようとして計画を立てているかっていうのを知りたいのです．

前川　それは非常に悲しいですけど，日本より欧米を先に考えています．特に薬なんかは完全にそうで，日本で最初に臨床試験やるって戦略はほとんどないです．やっぱり，FDAに最初に行って，その後に日本どうするかを考えています．米国の方が臨床試験が進めやすいので，まず，薬に関しては，確実にそうなっていると思います．

それから，再生医療はまだ分かりません．日本の方が法の整備が進んでいるので医薬とは違うと思います．一方，医療機器みたいなものは，小川さんも多分やられたかもしれないけれど，日本よりも，欧米ほうが臨床試験を通しやすいから，それが通ってから，PMDAに持ってきたほうがやりやすいっていう事情が，まだ日本にあります．そうすると，日本で行ってから海外に行くのではなくて欧米が先で，その次が日本．日本は市場的にはそれほど大きくないので，どうしてもそうせざるを得ない．

問題はその次で，中国を含めた東南アジアはみんなが狙っている市場で，そこに日本が入っていけるかということです．今，小川さんが言ったように，今までは，格下だと思っていた中国が上がってきて，どうかすると，私らを超えている部分もいっぱい出てきている．そうすると，そこの市場に行って何とかしようなんて絵は，現実にできるのかどうか．そうやって考えると，日本の市場ってどうなっちゃうのか不安です．結局，企業が日本にいながら振り向けない．日本の市場をもっと盛り上げることをしていかないと，企業もなかなか日本市場に入っていけない，ということになっているのではないでしょうか．

明石　昔，われわれの世代が中心でやった5年から10年ぐらい前の時代は，レギュレーションの問題だということを，非常に強く指摘して，厚労省の人たちに毎回1人ぐらいはしゃべってもらうことだったと思うのです．

由井　標準化の問題と．特に，国内市場前提で考えることは，もうあり得ないですから，かといって，日本はどうなってもいいかっていうわけにもいかないですし，国の推進している科学技術基本計画に沿って動くっていうことを放っておくわけにもいかない．彼らに迎合するわけでもない．だから，そういうものをうまく巻き込みながら，具体的には，いろいろな市場を考えながら，国が全体としてどういう方向に行くべきなのかっていうことは，やっぱり，われわれ学会を通じて発信していかないといけない．それで変えていかなきゃいけない．そういうビジョンではおりますので，ぜひその辺りで，企業から見たときのいろんな要望であるとか，ここはぜひ一緒にタッグを組みましょうとか，そういう部分をいろいろご意見いただければと思います．

明石　むしろ，企業がまとまって，バイオマテリアル学会に入ってきて，この学会を使って，国を動かそうじゃないかぐらいのことを思ってくれるといいと思いませんか？

小川　そのときに，テーマとして，世界制覇できるぐらいのパフォーマンスのものを出せたら，間違いなくいけると思います．そのエビデンスが探索段階の基礎レベルであっても十分でしょう．いわゆるゼロイチ思考を活用したイノベーションを実現することです．改良や組み合わせで1を1.2とか1.3にアップグレードする程度で満足せず究極的にスタンドアロンで勝てるマテリアルなり医薬品で，医療上，治療上の安全性，有効性に加えて優位性も達成するためにこの場を使えればいいなあと思います．

由井　今，先生方や企業の方から発言して頂いたことを，バイオマテリアル学会の会員がどれだけ意識して，それを頭に入れて，普段，研究に考えているのかと．残念ながら，安心安全で考えているバイオマテリアル学会の会員が多いと思います．そういう意味では，今までと違って，基礎研究，応用研究，商品化，レギュレーション，国際戦略，知財，そこまで俯瞰できるような人材を，これからの時代，大学が育成していかなければいけません．そこに，われわれ学会がどこまでコミットできるか，それも大きなポイントです．是非そこは進めていきたいと思います．だから，今日皆さんがおっしゃったようなことは，是非とも反映していきたいと思います．

前川　でも，一つ，大した提案じゃないですけれど，今，医療そのものって，どんどん変わっていますよね．手術一つ取っても，内視鏡手術だとか，ロボット手術だとか，それからリハビリのCYBERDYNE社がやっているみたいな新しいものがどんどん出て，それと組み合わせて，材料で何ができるのか，そんな討論会をやると，新しい医療と組み合わせたバイオマテリアルって何か，どんなニーズがあるのか，そんなことをやると，多分，観客が増えると思うのです．

大矢　今，マチュアーなサイエンティストの話が中心ですけど，私，学部教育に携わっていますので，もっと若い人という面での話をしますと，今からどんどん子どもが減るわけです．この領域に，優秀な人を集めたいと．この領域だけが栄えても駄目ですが，高校生とか中学生からすると，バイオマテリアルっていう言葉すら，聞いたことがない．あるいは，自分らがお医者さんで受けている治療に役立っている材料っていうのは，誰がどこでどうやって研究しているかなんて，考えてみたこともないというのがほとんどだと思います．バイオマテリアル学会がやるべきことの一つとしては，そういう将来の人材育成，先ほど，10年計画，20年計画ありましたけど，こ

の領域を拡大していくためには，お医者さんだけではなくて，この領域の研究が役に立つ色々な医療の分野があって，そのための勉強をしたければ，こういう学部でこんな研究をやっていますよっていうのを，若い人から見えやすいようにしていただければなあと思います．

それはもちろん，大学側の使命でもありますけれども，バイオマテリアル学会の切り口として，日本のアカデミア，企業も含めて，そういう世界があるというのを，若い人にアピールできるようなチャンスが増えればいいと，学会に希望します．

由井　今，大矢先生がおっしゃったような動機も含めて，学会が，社会との対話をどういうふうに持つべきか，進むべきかというのは，一つの課題であって，議論していかなければいけないだろうと考えています．それは，若年層相手なのか，そうじゃないのか，いろいろあると思うのですが．だから，学会としてどこまでそれに対してコミットできるのか，全面的にやるのか，むしろ支援に回るのかということも含めて，非常に重要な課題だと思います．こういう超高齢社会で人口が減る中で，応用を背景に持った基礎研究をする学問領域の一つのモデルとして，それこそサクセスモデルを打ち出せるようにしていかなければ，と思います．

最後に，人材育成の中で，大学と企業の役割に関して，若手に対して発信するという意味もあるので，皆さんの意見をお聞きしたいと思います．これは，今のわが国における状況とか，バイオマテリアルの特性とかいろいろ考えたら，できることをやらなければいけないですが，一方で，19世紀の終わり頃，ドイツに初めて工学部ができた時に，「世の中で役に立つことをやる学部ができた．けしからん」っていう議論が，大学にあったわけですよね．大学の毅然とする態度の中に，社会に役立つことをするっていうのがけしからんっていう．もちろん，今では鼻で笑いますけど，100パーセント鼻で笑えるかっていう部分があるわけですよね．

ですから，もちろん，若手を育てる上で，彼らの生涯設計を考えた上で，企業に入って何をするか，そのためには今何をするか，それは大切なことですけども，ただ，大学は企業で必要とされるスキルだけを教えればいいのかって，そうでない部分もあって，じゃあ，企業で教えられないけど，大学では身に付けることができるかもしれないものって一体何があるのか．あるいは，逆に，われわれでは教えられないけど，企業で教えられること，あるいは身に付くことって何なのか．多分，これは両方あると思います．それをお互いに理解せずに，単に社会からの要請で，大学はこうあれって言うのは，今まで日本舞踊しか踊ったことない人間に，フラメンコの指導者があせいこうせいって言っているようなもので，結局，両方アンハッピーに陥るのではないのかなと思うわけです．そうすると両方認識した上で，人材育成という観点で，企業は大学にこれを求め，大学は企業にこれを期待し，それを学生が理解してやるというのが，学生にとってもハッピーになれると思うのです．学生が，単に学位だけ取れればいいという風潮もないわけではないですよね．その辺りがよく分かってないために，お互いにアンハッピーになっているのではないかなという老婆心があったものですから，その辺りいかがですか．

清水　今，どうしても大学それから企業っていう，時系列が当たり前になっています．この間，若い学生たちが，高校生相手に自分の経歴を話すときに，それぞれの経歴を棒線で描いていたのですが，皆高校から大学，修士で研究して企業に就職というロードマップになっているのに気付きました．彼らにとってはそれが既定路線になっています．その中で考えて，将来どうしようかみたいな夢を語っていたので，ちょっとそれは違うのではないかなあと思いました．じゃあ，どうすればいいかっていうとこですが，一案としては，大学での教育の段階でいろいろな道筋を知ることが大事だと思います．少なくとも研究活動の段階には企業にも参入していただいて早いうちから企業での研究や目標設定のあり方を知る機会を作ってみてはと考えます．先にも述べたようにうちだと横で大企業やベンチャーの企業の方々が働いているので，その人たちがどうしているのか見ることができます．実際早稲田の学生さんが，われわれと共同研究をしている企業の方々の働きぶりを見ていて，博士に誘ったのですが，その企業に就職しました．その後，2，3年してからその企業との共同研究の場である我々の所に戻ってきて研究を続けています．ベンチャー企業にそのまま就職した学生もいます．大学と企業をロードマップ上で分断するようなことにならないよう，大学と企業が早いうち一緒になって研究者を育成する環境を整備するというのはどうでしょうか．

大矢　でも，大阪大学やうちの大学でも，寄付講座のような形で，企業の方にラボを貸し出しているケースがありますよ．

清水　そういうものの中で，お互いに出入りして，コミュニケーションをとっていくことが重要ですよね．結構セパレートしちゃっているところも多いと思いますから．

由井　確かに，そこまで立ち返って考えると，今の日本の社会システム自身が問題で，だから，例えば，大学か，あるいは大学院を出るまで，半年間どっかに行かなきゃいけないとか，そういうふうにすれば済む問題ですよね．

大学の役割，企業の役割に関してはいかがですか．

小川　弊社は小さい割に，博士も何人か採用していますが，

テーマを与えられた時から，自ら考えて，研究計画をプロポーズができるので，即，戦力として研究するための「免許」は持っていると考えています．無機，有機，高分子，細胞，専門性，力量は，プロフェッショナルな学位論文のところで見るわけです．企業のニーズに合ったプロフェッショナル度，力量があることが望ましいけれど，その先は，企業の経営方針によって，求める知識の領域も変わるかもしれません．材料研究から具体的なデバイス開発に移行すると，そこで新たな領域のエキスパートに進化していきます．スペシャリストがさらに分化して，技を増やし，さらに力を付けていくような包括的な潜在力量を持った人を輩出してもらえればありがたい．

由井　そうすると，短期的なスキルとかいう問題ではなくて，もうちょっと長期的なビジョンを持てるような，信念とかそういう部分になりますよね．研究を通じて，それがどこまで教えられるのか．本人が気付いてくれるのかみたいな部分なのかなって思います．

小川　大学側の教授，指導教官のリーダーシップで，どれだけ6年間の間に教育してくれるかっていうことになるのかもしれません．例えば，海外のビジターといろいろなディスカッションを経験した学生は，よく使えます．学生時代ドイツにしばらく派遣されたとか，海外で何度も発表しているような学生は，ワンランク上の力量があるような感じがします．

明石　今，小川さんには，非常に短い言葉で，ポイントを突いていただいたと思います．博士は自分で考えることができる人材，そこまでが大学の役割で，かなりの高質のものを，たくさんの量をつくるというのが大学の使命です．今度は，企業のほうですが，その後に，産業をけん引するようなレベルでの創造の世界，ここに導き込んで，とにかく花を咲かせる．そう思いました．

大矢　今，明石先生おっしゃいました，物を考えられる人材を育成するっていうのは，大学の一番大事な使命だと思いますし，そこをどうやってやるかっていうのは，われわれ日々悩んでいます．最初の話に立ち返るようですが，私は，山岡先生，石原先生，中野先生と一緒に教科書を書きました．大学人の役割としては，学問としてのバイオマテリアルサイエンスを，きちんと継承していくということが，非常に重要だと思っています．

例えば，若い研究者の方，学生だけじゃなくて，例えば，「この表面はポリエチレングリコールが付いていますから，生体適合性です」と簡単に言って，それ以上の説明ができない人が結構いらっしゃるように思います．真ん中を抜いて，一番最先端の果実だけを採ってきて，あたかも自分が発見したようにしゃべるっていうようなことが起こらないように，基礎の部分からずっと積み上がっているサイエンスの途中の段階を，きちんと教えていくことが，非常に重要だと思います．

教科書を書くのは，最先端のことや産業化のことも入れ，界面化学のような基礎的なことも入れなきゃいけないということで，皆で議論して大変でした．非常に多岐にわたっている分野ですけれども，バイオマテリアルの領域のサイエンスとしては，こういうことははっきり分かっている，こういうことはまだ分からない，その間をしっかりとつなぐ学問領域をきちんと打ち立てることが，大学で教鞭を執っている人間の，一つの責務かと思いますし，そういうことをないがしろにしない姿勢を，学生あるいは社会の人に見せていくというのが，大学にいる人間の役割だと，私は感じています．

由井　今日のお話の中で，共通してずっと流れてきたことは，それぞれの思いの中で，今までの学会に参加して，発表を聞いていただけでは分からないような，もっと物事を俯瞰して理解できるような考え方を，どうやって次の世代なり何なりに，もっと発信していくのかっていうことです．あとは，臨床とか，企業とか，大学とか，もちろん立場は違いますが，連携とか融合って，口で言うのは簡単ですけども，実質的にそれが，5年，10年後には多くなるような手を，この学会が打っていかなきゃいけないということに関しては，今日の皆さんの共通認識かなと思います．だから，その辺りを，モデレーターとして改めて意識を強くいたしましたので，今日の対談は非常に有意義なものとして，改めてお礼申し上げたいと思います．どうもありがとうございました．

一同　ありがとうございました．

TOPICS

赤池　敏宏

高分子工学と医学・生物学の学際研究を志して44年！

Biomaterials Center for Regenerative Medical Engineering,
Foundation for Advancement of International Science,
Professor Emeritus, Tokyo Institute of Tehnology
公益財団法人・国際科学振興財団・再生医工学バイオマテリアル研究所（東京工業大学名誉教授）

筆者は東京大学工学部で高分子合成化学を専攻（1969年5月学士！1975年3月博士！）修了後に，東京女子医大・日本心臓血圧研究所・理論外科という珍しい名前を有し，医工連携を目的とする部門に助手として採用された．私の入室する数年前に心臓外科教授として高名な榊原仟（しげる）名誉教授によって新設されたばかりであった．実は東大で渥美和彦教授とご一緒に（助手，助教授として！）精力的に人工心臓開発を推進されていた櫻井靖久助教授を榊原仟（しげる）先生が後継者として指名されたそうであった．東京女子医大を人工心臓研究のメッカにしたいとのご希望も榊原先生にはあったやに聞いている．移籍後の新天地で櫻井先生はたいへん張り切っておられた．＜材料生化学の提唱！＞

さてそのような研究室に入室させていただき，私自身は生まれて初めて解剖学，病理学，生理学等々の医学の各分野を勉強しながら高分子工学の医学・生物学への応用展開を図った．恩師の故鶴田禎二教授（工学・東大）と故桜井靖久教授（医学・心臓外科／東京女子医大）のお二人が願望されていた“医療福祉に貢献するバイオマテリアル・サイエンス”なる分野をできるだけ早く具体的にスタートさせ世界に発信・アピールすることをめざした．その結果としてこのバイオマテリアル・サイエンスという新分野は40余年が経過した今や，なかなかのオリジナルな分野として発展している．片岡一則氏（現在東大名誉教授），岡野光夫氏（現在東京女子医大名誉教授）のお二人は筆者がこの当時未開拓の分野と言われていた工学と医学・生物学の学際領域としてのバイオマテリアルの開拓事業にいわば最初にチャレンジし“夜明け”を闘い抜いた同志であった．多少の偶然も重なるがスタート後5年余りを経過する頃からそれぞれの興味を発展させ三者三様の道を歩み始め，さらにユニークなバイオマテリアル研究の発展に邁進した．（具体的にはご本人の項をご参照下さい．）私が東京農工大，東京工業大さらにはつくばでの今の研究所に至るまで掲げ続けた生涯研究のテーマ「細胞認識性バイオマテリアルの設計と開発」は，東京女子医大で医学・生物学・高分子工学分野間の橋を渡りつつ少しずつ醸成していったものでもある．さて1975年にその理論外科においてたった定員1名でスタートしたバイオマテリアル研究グループ（4年後岡野・片岡両氏のバイオマテリアル研究による博士課程修了を待って3人助手体制）は次の世代の優れた研究者たちの活躍も相俟って今では第三世代、一部に第四世代にまで突入している．ざっと数百人が全国各地の，いや世界各地の大学・研究所等のアカデミアに分散し，それぞれにおいて教授，准教授，助教等としてバイオマテリアルに関する研究教育活動に従事していることになる．私達仲間が夢と描き・実現を目指したバイオマテリアル研究史の明治維新はこのような経過を経て実現できたといっても良いだろう．

筆者自身は東京女子医大での5年間（1975－1980）の多少苦しくも，楽しく充実した学際領域バイオマテリアル分野開拓事業に従事した後，少し離れた小金井市にある東京農工大学工学部に，おそらくはわが国で初めての工学部内にできた医用高分子研究室（半講座）助教授として移動した．

実は動物実験は不可とされていたこの時期から意を決し，なけなしの予算で初めて細胞培養用の炭酸ガスインキュベーターを購入し各種の合成高分子，ポリペプチド，タンパク質系マトリックスの評価システム立ち上げを開始した．各種の株化細胞の培養を中心に，そしてやがては動物実験の許可をいただき，初代培養肝細胞と新規開発されたマトリックス材料との相互作用解析にシフトしていった．

そして医療に応用するバイオマテリアルの設計論として有機化学者Breslow教授（米国コロンビア大）がその当時提唱されていた“Biomimetic＜生体模倣化学”のコンセプトを取り入れることにした．

こうして生体内でおこなわれている細胞・マトリックス間あるいは細胞・細胞間の認識反応を，“単純化したオリゴ糖やペプチドを取り込んで設計したバイオマテリアルと細胞との相互作用”で置き換えてみることにした．

すなわち筆者達のいわゆる“糖鎖マトリックス工学”と“カドヘリンマトリックス工学”を今の二本柱にする“細胞認識性バイオマテリアル”研究分野のスタートであった．当時名古屋大学の助手であられた小林一清博士（現在，名古屋大学名誉教授）との劇的な出会いと信頼感に結ばれた共同研究によって私達の“細胞認識性バイオマテリアル”の医療応用・糖鎖工学的設計論は次第にかつその後長年にわたって進展していった．Lactose（ラクトース）側鎖を有するスチレン誘導体の重合体は高分子型ミセルを形成してシャーレに単層コートしてやればこの表面にだけ，あらゆる細胞の中で肝実質細胞（いわゆる肝細胞）だけが接着し血小板を筆頭にいかなる

接着性細胞の接着も阻害したのである．一方高分子ミセルの水溶液をラット尾静脈から注射すると1時間程度体内循環するだけで肝臓実質細胞にだけターゲッティングし，その後徐々に胆管を介して排泄していくのであった．製薬企業とシェアした特許も実用化せぬままやがて切れてしまったのは返す返すも残念である．（最近再評価！）

一方学際領域のスタート時にありがちなこの頃の泣けるような苦労談を一つご披露いたしたい！！

折から医学・生物学の専門家達で活動開始された“初代培養肝細胞研究会”には結成されるとすぐ参加した．（第1回から－9回の全大会）細胞生物学者，肝臓の病理学者，内科医・外科医の集まりではあったが唯一人の工学系研究者として勇猛果敢に入会し，第1回から連続参加したがほとんど無視され続けた．多くの参加者の愛するコラーゲン（C）やフィブロネクチン（FN）上では全く実現しない肝細胞の分化機能の持続的な維持が私・小林先生の合作であるラクトース側鎖を有するスチレンの重合体コート表面では唯一可能となることを報告し続けたのである．採ったばかりのいわゆる初代培養肝臓細胞を培養する技術を立ち上げて当時開発・発見競争のまっただ中にあった肝細胞増殖因子（HGF）を探索・活性評価する実験だけが注目され続けた時代であった．それで肝細胞研究は十分だという雰囲気の主流の中で無視されることが多かった．そういう中から肝実質細胞はきわめて選択的にラクトース（末端がガラトース）側鎖型のポリスチレン（PVLAと略称）に効率的に接着し，肝硬変に関わる星細胞とりわけ活性化した星細胞はキトビオース（末端がN-アセチルグルコサミン）側鎖型ポリスチレンを極めて特異的かつ効率的に認識して接着・長期生存したのである．PVLAはポリスチレンのような数多くの疎水性材料表面にはきわめて安定に吸着し肝細胞以外の細胞はまったく付着しなかった．別の観点から言えばきわめて優れた抗血栓性材料でもあった．これらを皮切りに現在の主力テーマでもあるカドヘリンマトリックス工学系のバイオマテリアルの設計にまで次々に進展していくのであったが余り長くもご紹介できないのでその後の開発物語が前述のPVLA開拓物語に連なっていることを強調して筆を置かなければならないと思う．

PVLA物語の数奇な展開を少し述べよう！

PVLA上に選択的に接着生存した肝実質細胞はその表面上に多数存在するガラクトース認識レセプターに媒介され活発に動き回り，数時間程度で自発的に肝細胞スフェロイドを形成！！長期にわたりスフェロイドを維持するこの肝細胞集団はほとんどミニ肝臓状態であった．！！！（1980代後半）他の細胞を混合することも可能であった．（2010代後半の今をときめく肝臓オルガノイド研究の始まりは実はここにあったことを強調しておきたい．）余りに分化維持性能が良いのでスフェロイドの維持機構を解析すると，所々に形成される毛細胆管部を含めてほとんどすべての肝細胞間がEカドヘリンで媒介されて接着し肝細胞としての各種の分化機能を発生維持していたのであった．ここからE-カドヘリンのキメラ抗体分子化によるマトリックス化へのチャレンジが開始されたのである．

この発見から長岡正人博士他の学生が続々参加して分化機能維持用のコーテイング材料の設計開発！それ以後のES，iPS等各種幹細胞の世界初のシングル細胞維持型未分化増殖系培養法の確立につながっていった．（その詳細は各オリジナル論文や他のたとえば日本再生医療学会誌2012年11月号の解説“細胞認識性バイオマテリアル設計からカドヘリンマトリックス工学展望して”をご参照下さい！！）

こうして現在に至るまでに“細胞認識性バイオマテリアル設計”の考えを徐々に確立していくことができた．

高分子合成化学（筆者の場合は糖質高分子・ペプチドの科学がベース）に基づくバイオマテリアルからスタートして遺伝子工学（同じく私たちの場合はカドヘリン・サイトカイン分子の細胞分子生物学がベース）に基づくバイオマテリアル設計を展開出来たかと思う．

今ではいずれも，バイオ（ハイブリッド）人工臓器やES/iPS細胞を筆頭とする各種幹細胞を利用する再生医療を支える重要なマトリックス（足場材料）として応用することができる．

この分野での医学と工学を融合させる作業は筆者の場合は試行錯誤の連続で40余年かかったのであった．

私は本年7月で72歳となった訳であるがこの五年余りつくばの里の小さな研究所で細胞認識性バイオマテリアルの医療応用・特にカドヘリンマトリックス工学・糖鎖工学に長年の同志でもある後藤光昭博士共々最後の一踏ん張りをしている．

実は私達の所属する小研究所前を走るつくば西大通り越しに大きな病院があり毎日眺めている（眺められているのかもしれない！！）．

それは筑波大学医学部付属病院である．臨床に長い経験を誇る東京女子医大の心臓血圧研究所さらには医工連携の先駆けとなった理論外科を作って下さった榊原仟先生が女子医大引退後，請われて国立筑波大学（その前身は東京教育大学）副学長・付属病院長として赴任されて心血を注いで建設・立ち上げられた病院である．その榊原先生が時折東京女子医大名誉所長室に息抜き（？）に戻ってこられ私達，理論外科研究室の新人を督戦・激励して下さったことを心に刻んで覚えている．

奇しくも私は今毎日その昔励まされたのと同じように高層ビル病院の上から新しい医療と工学の融合作業を見守られているのである．輪廻のような偶然に驚くとともに覚悟を決めて頑張るのみだと連日連夜往復で4時間半の道のりを厭わず歩み続けている！！

学会印象記 Meeting reports

2018米国バイオマテリアル学会

2018年4月11～14日，Atlanta, GA（大会長　Andres J. Garcia）

大阪大学大学院工学研究科　加藤菜津子
西　宏基

2018年4月11日(水)～14日(土)に，2018米国バイオマテリアル学会がアメリカ合衆国ジョージア州のHilton Atlantaにて4日間の日程で開催された．一般発表演題は口頭発表463件，ポスター発表490件となった．

本学会は，Society for Biomaterials(SFB)によって年に1度，アメリカ合衆国の都市で開催されている．昨年度は，各分野のリーダーが様々な知見から質疑を重ね，その分野の将来進むべき道を共有することを目的に，ミネソタ州で開催された．本年度の大会はこれに加え，「産業の中でのバイオマテリアル技術」に焦点を当て，学界，産業界，医療界が一堂に集まり，最新の研究発表や活発な討論の場を提供することで，バイオマテリアル分野のさらなる進展を目指していた．

本年度は，前述のテーマに合わせCareer Catalysisとよばれる，各分野の専門家による公演に力を入れていた．また，口頭発表，ポスター発表に加え，大会初日の午後には1時間半にわたりRapid fireも行われた．あらかじめ提出された要旨の中から，特に注目すべきと判断された演題について，1発表当たり5分間の口頭発表が与えられるというものである．非常に限られた時間ではあったが，各発表者が自身の研究内容についてアピールし，質疑応答も行われていた．続く口頭発表では，ドラッグデリバリーや組織工学から，がん治療や移植に向けたバイオマテリアルの応用など，9つのテーマに大別され，そこからさらに細かいセッションに分けられ発表が行われた．各会場で活発に質疑応答が行われており，各界の枠を超えた熱い討論が繰り広げられていた．

大会の2日目，3日目の口頭発表終了後にはポスター発表が行われ，会場に並べられたポスターを前に，フィールド，国籍にとらわれない自由な議論が行われていた．また，2日目の発表時には，軽い夕食と，ワインやアトランタに所縁のあるコカ・コーラが振舞われ，参加者は食事や飲料を片手に発表を楽しんでいる様子が見られた．筆者らもそれぞれ，がん間質組織モデルの構築に関する研究と，心筋線維化モデル構築に関する研究についてそれぞれ発表をさせていただき，非常に有意義な時間を過ごさせていただいた．

3日目の晩には，Hilton Atlantaからアメリカ最大級の水族館であるジョージア水族館に場所を移し，懇親会が開かれた．食事会場は4つの大きな水槽に囲まれており，ビュッフェ形式で様々な食事が振舞われた．色とりどりな魚たちや，巨大なジンベエザメが悠々と泳ぐ姿は圧巻であり，水槽の前には常に人が絶えなかった．短い時間ではあったが，参加者たちは美味しい食事を囲んで会話を楽しみ，発表とはまた異なった盛り上がりを見せていた．

学会4日目午前にも口頭発表が行われ，これをもって4日間にわたり開催された学会は大盛況のまま終了した．次回の2019米国バイオマテリアル学会は2019年4月2日(火)～6日(土)にアメリカ ワシントン州シアトルのWashington State Convention Centerで開催される予定である．

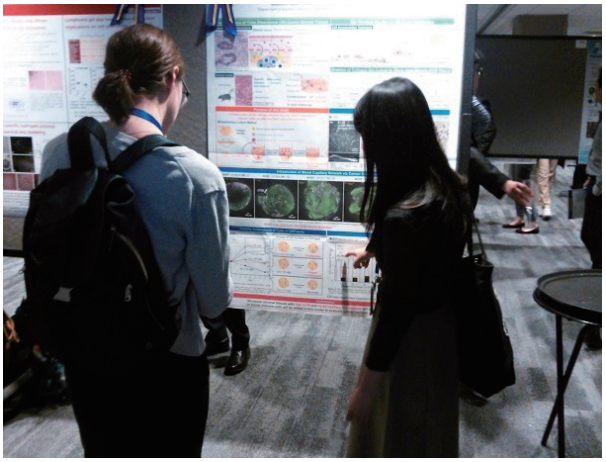


図1　ポスター発表を行う著者

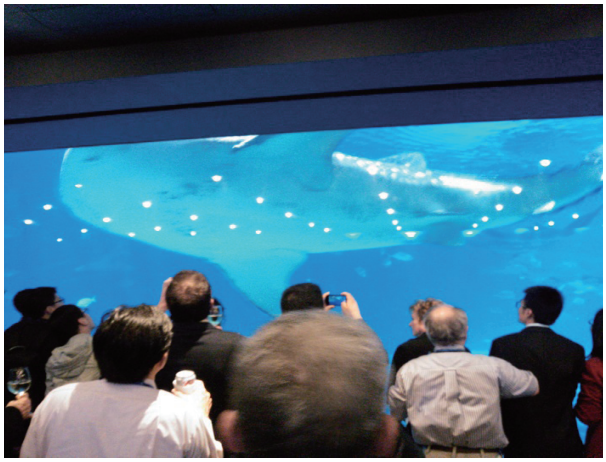


図2　懇親会会場のジョージア水族館にて

公益社団法人日本セラミックス協会 2018年年会
2018年3月15～17日，東北大学川内北キャンパス(大会長　平尾 一之)

東北大学大学院　医工学研究科　　千釜　広己

公益社団法人日本セラミックス協会2018年年会が，3月15～17日の3日間にわたって開催された．本学会の開催地は，筆者が学部生時代を過ごした東北大学川内キャンパスであり，当時は，キャンパス周囲の飲食店や商業施設の少なさに不平をこぼしたりもしたが，久しぶりの通学路はやはり懐かしかった．

本学会では，生体関連材料だけでなく，磁性材料やガラス・フォトニクス材料，セメントなど，あらゆる分野におけるセラミックスを対象にしており，研究テーマは多岐にわたっている．筆者は本学会への参加が初めてであったことに加え，聴講者として参加したため，いくらか気持ちに余裕があった．そのため，本学会では，自分の研究テーマに直接関係ないと思われるテーマでも主体的に興味を持ち，積極的に関わることを目標にした．

生体関連材料セッションにおいては，様々な研究グループによる成果発表があり，活発に議論が行われていた．全体的な印象としては，HApをはじめとするリン酸カルシウム系の材料を対象にした研究が多かったように感じた．数ある講演の中で，特に，筆者の印象に強く残ったのは，重光先生((株)ジーシー)によるご講演と，干場先生(山形大学)によるご講演である．自分の研究がどのように臨床応用され得るのか，明確に意識できていなかった自分にとっては，重光先生の，臨床応用に向けた炭酸アパタイト製人工骨の研究はとても興味深いものであった．目前の課題に没頭するだけでなく，視座を柔軟に変化させることが，課題解決のためにいかに重要であるかを学んだ．また，微小環境モデルを用いた間葉系幹細胞の骨分化メカニズムについて講演された干場先生については，「仮説を立て，それを実験によって検証し，結論に導く」といった基本的な研究の過程が，非常に洗練されており，大変圧巻であった．自分もこのような研究を目指したいと強く憧れた．

一方，ポスター発表では，本学会における目標を達成するべく，なるべく多くの発表者と交流し，些細なことであっても質問をするように心掛けた．稚拙な質問にも快く簡潔に答えていただいたことで，納得できることが多かったように思う．研究者にとっては，研究遂行能力だけでなく，相手に的確に伝える力も培う必要があるのだと感じた．

本学会は，自らの知識を深めるという意味合いにおいても，また，研究者に求められる研究姿勢を肌で感じるという意味合いにおいても大変有意義なものであったと思う．このような貴重な経験をさせていただいたことに感謝したい．それと同時に，本学会での経験がそうであったように，いつか自分の研究が誰かにとっての目標になれるよう，一層精進していきたいと気持ちを新たにする次第である．

次回の日本セラミックス協会年会は，2019年3月24～26日に工学院大学新宿キャンパスにて開催が予定されている．

最後に，筆者の通う大学にネガティブイメージを持たれると困るので念のため断っておくが，現在では東北大学川内キャンパス内に地下鉄東西線の駅が開業しており，市内中心部へのアクセスは大変良好である．本学で学会等が開催される際は，是非，仙台市内を散策されることをお勧めしたい．

写真1　会場内のポスター

写真2　左から筆者，菊池先生((国研)物質・材料究機構)，重光先生((株)ジーシー)，干場先生(山形大学)

Essays
バイオマテリアルの夢を語る

東京大学大学院　工学系研究科　バイオエンジニアリング専攻
中川　泰宏

何故研究者になったのか?

皆様は自身が研究者を志したきっかけを覚えておりますでしょうか?筆者の場合は2003年3月に放映された,『サイエンスミステリー それは運命か奇跡か!?～DNAが解き明かす人間の真実と愛～』という番組の視聴がそれになります. 番組の内容は10倍の速さで老化が進行する遺伝子疾患を患った女の子のドキュメンタリーで, 自分より年下の女の子が限られた人生と向き合う姿は, ただ徒に時間を浪費するだけであった私に漠然とではあれ"科学者になってこういう人たちに希望を与えたい"と思わせるには十分なものでありました.

時は過ぎ, 筆者は東京理科大学基礎工学部に進学し, 学部4年時に菊池明彦先生の研究室に在籍しながら青柳隆夫先生, 荏原充宏先生(物質・材料研究機構)の元で研究する機会をいただきました. 研究室は大学内ではなく物材機構内に位置しており, そのため学生の数に比べて職員の数が圧倒的に多く, プロの研究者に混じって研究ができることを大変うれしく感じておりました. このような背景があってか研究室の研究員の数も多く, 常に3人以上, 最大で6人のポスドク研究員の方々と研究生活をご一緒することができました. 研究員の方々は背景も国籍も様々で, 日々のディスカッションを通して実験の技術・英語能力の向上はもちろんのこと, 研究に対する姿勢なども身近に感じることができ, 大変勉強になったことを覚えています.

研究を始める際にはいくつかテーマを示していただきましたが, 最終的に"炎症を抑制する高分子材料の開発"というテーマで研究を始めることとなりました. 前述の通り, 老化に関する研究がしたいと思っていた自分にとって『まさに』といったテーマを与えていただき, モチベーションに溢れてしようがなかったことを覚えています. 筆者は東京理科大学を卒業後, 物材機構との連係大学院である筑波大学大学院の数理物質科学研究科に進学し, 課程を通して計6年間本テーマに携わりました. 研究に関しては全く新しい材料を作るという事もあってか難航し, 合成目的の高分子の合成に2年, 作製した高分子の評価にも2年を費やしてしまいました. 当時合成に関しては青柳先生に機能評価に関しては荏原先生に指導していただきまして, どちらの実験でも上手く行った際には先生から『やったね』と一緒に喜んでいただいた記憶は一生忘れられない思い出になっています.

バイオマテリアルの夢という主題を語るにあたりましては, 博士1年時の留学プログラムでの経験が肝要でした. 筆者は文部科学省が展開している『トビタテ!留学JAPAN』というプログラムを利用して, カナダ, アルバータ大学に3ヶ月間留学していました. 本プログラムは留学前後に合宿形式の研修受講が必須というユニークなプログラムで, 研修の内容は留学の手引きから始まりグローバルリーダになるための講義, 日本人留学生を増やすためのエバンジェリスト活動等多岐にわたっていました.

特に興味深かったのが, 帰国後の研修で行った自分の価値観を測るというセッションでした. 内容は自分の人生で最も必要な事柄を3単語で選ぶというもので, プロジェクトマネージャーに自分が理系であること, 3つには到底絞れないと相談したところ,『じゃあ何故理系に進んだの?その理由から考えてみよう』と意見をいただきました. そこで冒頭の出来事を思い出し, 自分は何故研究をしたいと思ったのかを考えるようになりました. 自分が出した答えは,『科学を通して人に夢を与えたい』というものでした. 他人に夢を与えるには, 自分こそが一番夢を持っていなければならない. というのは持論ですが, 筆者は自身が研究する免疫制御能を有するバイオマテリアルを通して多くの患者に夢を与えられるよう精進したく考えております.

現在筆者は幸運にも東京大学のCabral Horacio先生の元でJSPS特別研究員として研究活動を続けておりますが, この留学経験がなければこの志に気づかないまま漫然と時間を過ごしていたように思います. それ以前に, この留学経験に至るまでには菊池先生が快く青柳先生, 荏原先生の元に送り出してくださったことに始まり, 荏原先生に留学を強く勧めて頂いたことで実現したものでありました. 本件以外にもここには書ききれない程多くのことをご指導いただきどれだけ感謝しても足りない程です. 現在筆者は後人を指導する立場となりつつありますが, 先生方から頂いた指導や自分が得た気付きなどを少しでも伝えられるよう, より一層精進して参りたく思っております.

Essays
バイオマテリアルの夢を語る

東京理科大学
理学部第一部
応用化学科
大澤　重仁

鼻につくモノから得るいい教訓

鼻を突く，野菜の腐ったような悪臭．私の研究生活は，このショッキングな臭いから始まった．つい悲鳴を上げたくなるような，オキサゾリンモノマーの臭いである．

私は，学部４年生の時にドラッグデリバリーシステムの権威である片岡一則先生の主宰する片岡研究室に配属され，研究室生活をスタートした．当時，４年生は５人配属され，さすがは片岡研究室，新４年生に対してもとても魅力的なテーマが用意されていた．その中で特に私が気になったのが，ポリオキサゾリンを用いた遺伝子デリバリーの研究である．ポリオキサゾリンは，生体適合性材料，刺激応答性材料として近年バイオマテリアルへの応用で再注目されている高分子なのであるが，そんなことはつゆ知らず，他の片岡研メンバーは使っていない高分子材料だよと言われ，なんか研究室内でもオリジナリティーが出てカッコいいかなあと思ってポリオキサゾリンのテーマを選んだ．さあいざ実験を始めよう！と，オキサゾリンモノマーの試薬瓶を開けてびっくり．なんという悪臭．『この臭いに耐えらんくて，オキサゾリンのテーマをやめた子もおるんやで．』と当時私のスーパーバイザーで泣く子も黙るほど怖かった比木茂寛博士も，少し心配してくれた．

最初の課題は，とにかくまずこの臭いオキサゾリンモノマー，重合溶媒，重合開始剤を，きちんと脱水，蒸留精製し，オキサゾリンモノマーを重合することだった．しかし，やはり駆け出し．試薬精製が不十分，シリンジ操作や，重合確認のサンプリング，手技的に下手くそな点がとても多かったのだろう，重合はなかなか仕込み通り進まなかった．そんな私に，片岡研の諸先輩方が優しく手を差し伸べてくれる．

何をー！この材料は先輩らのとは違うんやで！と優しい先輩方の教えに反発したかったこともあったが，まあ私はそんなに自己主張が強くもなく，助言はしっかり聞いて実験を進めた．すると少しずつ，実験は成功し始め，卒論発表までにはちゃんと綺麗なオキサゾリン重合ができるようになった．フフーンという諸先輩方を見て，ちょっと悔しかったが，研究室配属１年目にして，たとえ細かい操作や実験手順が違っても，実験操作の意味やその根底にある理論を理解していれば，いろいろ応用が効く，また他人にケチもつけることができる(？)ことを実際に思い知ることができたのは，その後の勉学の上でかなり有益だったのではないかと今では思っている．

恩師である片岡先生もしばしば，この生物学的現象，反応は物理化学で学ぶ○○○のように考えれば簡単に理解できるのだよとご教授くださることがあった．現状ある学問の垣根を超えて，他の領域の視点から物事を論ずる姿，とてもかっこいい．特にバイオマテリアルの設計は，様々な学問の境界領域となる分野であるから，私のような若輩者は意識的に，しっかりと基礎からの理解を心がけたい．そうすれば，一見あっと驚くような発想だが，よくよく考えると納得できる，資金獲得力の高い研究テーマを生み出せるはずだ．しっかり座学も積まなくてはと常々思っているが，教科書を開くと眠くなるものであった．

今年４月からは，東京理科大学理学部応用化学科で，大塚英典先生のもと，助教に着任した．研究室の学生たちには，とりあえず自分のことは棚に上げて，基礎は大事だと話すようにしようと思う．自分自身も，研究の基礎，起点として，物理化学をしっかり勉強するつもりだ．幸い，大塚研究室は物理化学系の研究室で，物理化学の講義及び演習の担当にもなっていることで，半ば強制的に勉強する毎日を送っている．教科書を開き眠くなっている暇すらない(笑)．もちろん大塚先生も，物理化学に深く，広く精通されている．これ以上に恵まれた環境はないだろう．この研究室で助教に着任できたのも，前上司である片岡先生のご推薦あってのことだが，物理化学は学んでおいて損はないと常々おっしゃっていた先生が，私にもっと勉強しろと裏で手を回しているのではないかとすら思えてくる．背筋が伸びる思いである．

先日，大塚研でもオキサゾリンの重合を始めた．相変わらずの悪臭ではあったが，このオキサゾリンモノマーの臭いは私にとって，何事にも通じる基本の大切さと，学生時代の楽しい日々を思い起こさせるノスタルジックな匂いとなっている．また，眠気覚ましにも使えているかな．

Announcement

Vol36-4 October 2018

お知らせ ……356
関連学会スケジュール ……357
役員一覧 ……358
入会のしおり……362
学会正会員・学生会員入会申込書 ……363

次号お知らせ　バイオマテリアル第37巻 第1号（1月号）

巻頭言　鄭　雄一（東京大学）
提　言　岸村顕広（九州大学）
特　集

特集1　平成30年度日本バイオマテリアル学会各賞紹介

1. 日本バイオマテリアル学会賞（科学）
   血糖診断のための温度応答性高分子微粒子の創製：菊池明彦（東京理科大学）
2. 日本バイオマテリアル学会科学奨励賞
   骨コラーゲン/アパタイト結晶配向性の定量的解析と骨再生機構解明：石本卓也（大阪大学）
   ホスト－ゲスト相互作用を利用したPEG化技術によるタンパク質の製剤特性の改善：東　大志（熊本大学）
3. 日韓バイオマテリアル学会若手研究者交流AWARD
   Large-scale preparation of hair follicle germs for hair regenerative medicine：景山達斗（神奈川県立産業技術研究所）
   Development of boronic acid modified nanoparticle for selective recognition of gram positive bacteria：土戸優志（上智大）
   Fabrication of intracellular ATP-responsive polyion complex micelles for smart nucleotide therapeutics delivery：内藤　瑞（東京大）

特集2　植物由来原料とバイオマテリアル開発の接点

1. セルロース系ナノマテリアルの総論：芹澤　武（東京工業大学）
2. 植物性たん白質を利用した次世代型ハイブリッド人工骨：宮崎敏樹（九州工業大学）
3. ナノセルロースを用いた歯科材料開発：佐々木啓一（東北大学）
4. カテキンとその医療応用への展望：玄　丞烋（京都工芸繊維大学）
5. 植物成分由来の人工合成アジュバント：白畑辰弥（北里大学）
6. 植物由来成分とアレルギー：矢上晶子（藤田保健衛生大学）

（一部内容に変更を生じる場合もあります．ご了承ください）

お知らせ

Journal of Biomedical Materials Research Part A&B

Wiley社より刊行されているJournal of Biomedical Materials Research Part A&Bは日本バイオマテリアル学会の公式機関誌です．会員の皆様からの積極的な論文投稿をお待ちしております．詳細は下記ホームページをご参照ください．

Journal of Biomedical Materials Research Part A: http://www.wileyjbma.com
Journal of Biomedical Materials Research Part B: http://www.wileyjbmb.com

Biomaterials Science

Biomaterials Scienceは英国王立化学会（RSC）と京都大学 物質－細胞統合システム拠点（iCeMS）が共同で刊行しているバイオマテリアル研究の専門誌です．会員の皆様からの積極的な論文投稿をお願いいたします．詳細は下記ホームページをご参照ください．

Biomaterials Science: http://pubs.rsc.org/en/journals/journal/bm

本誌を複写される方に

本誌に掲載された著作物を複写したい方は，（社）日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は，図書館も著作権者から複写権等の行使の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい．著作物の転載・翻訳のような複写以外の許諾は，直接本会へご連絡下さい．

〒107-0052　東京都港区赤坂9-6-41　乃木坂ビル　学術著作権協会
TEL 03-3475-5618　FAX 03-3475-5619　E-mail: naka-atsu@muj.biglobe.ne.jp

Notice about photocopying

In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication

Except in the USA

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)
6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan
TEL 81-3-3475-5618.　FAX 81-3-3475-5619　E-mail: naka-atsu@muj.biglobe.ne.jp

In the USA

Copyright Clearane Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers. MA 01923 USA　　TEL (978) 750-8400 FAX (978) 750-4744　www.copyright.com

バイオマテリアル関連学会スケジュール

（平成30年10月以降）

日　程	学会名，会場，学会ホームページ（URL）
10月23日～25日	**日本化学会　第8回CSJ化学フェスタ2018** 会場：タワーホール船堀 URL：http://www.csj.jp/festa/2018/
10月26～29日	**Bioceramics30 (30th Symposium and Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine)** 会場：名古屋大学豊田講堂 URL：http://www.bioceramics30.org/
11月8日	**第35回医用高分子研究会講座（高分子学会）がん治療と医用高分子** 会場：東京理科大学 URL：https://www.spsj.or.jp/entry/annaidetail.asp?kaisaino=1343
11月9～11日	**軽金属学会第135回秋季大会** 会場：芝浦工業大学 URL：https://www.jilm.or.jp/
11月21～22日	**第27回ポリマー材料フォーラム** 会場：タワーホール船堀 URL：http://main.spsj.or.jp/pmf.html
11月22日	**第24回日本アパタイト研究会** 会場：沖縄県立博物館・美術館 URL：http://www.apatite-science.org/JAC_2018_Okinawa/index.html
11月30日	**第22回生体関連セラミックス討論会** 会場：　東京工業大学　田町キャンパス URL：http://www.ceramic.or.jp/bseitai/index_j.html
12月3～7日	**第10回国際ペプチドシンポジウム(10th IPS)／第55回ペプチド討論会** 会場：ロームシアター京都，京都勧業館「みやこめっせ」 URL：https://www.aeplan.co.jp/10thips/
12月4～7日	**IPC2018 (The 12th SPSJ International Polymer Confernece)** 会場：広島国際会議場 URL：http://main.spsj.or.jp/ipc2018/
12月5～7日	**第45回炭素材料学会年会** 会場：名古屋工業大学 URL：http://www.tanso.org/
12月18～20日	**第28回日本MRS年次大会** 会場：北九州国際会議場 URL：https://www.mrs-j.org/meeting2018/jp/
1月16～17日	**第30回高分子ゲル研究討論会** 会場：東京工業大学 URL：http://www.spsj.or.jp/entry/annaidetail.asp?kaisaino=1353

日本バイオマテリアル学会役員

会　長	由井　伸彦					
常任理事	石川　邦夫	今里　聡	岩崎　泰彦	菊池　明彦	岸田　晶夫	鈴木　治
	中野　貴由	山岡　哲二				
理　事	石坂　春彦	位高　啓史	伊藤　敦夫	岩崎　倫政	大川　淳	大槻　主税
	大矢　裕一	小川　哲朗	春日　敏宏	熊谷　知弘	清水　達也	白土　治己
	田中　秀典	田中　賢	田畑　泰彦	陳　国平	中岡　竜介	長崎　幸夫
	成島　尚之	塙　隆夫	前川　敏彦	松田　秀一	松本　卓也	名井　陽
	松村　和明	米山　隆之				
監　事	石原　一彦	前田　瑞夫				

（五十音順・敬称略）

名誉会員	山室　隆夫	筏　義人	中林　宣男	井街　宏	小久保　正	中村　晃忠
	中村　正明	浜中　人士	渥美　和彦	深田　栄一	赤松　功也	大井　淑雄
	大内　博	佐藤　温重	谷　嘉明	丹羽　滋郎	山中　昭夫	中前　勝彦
	林　壽郎	松田　武久	川口　春馬	岡崎　正之	中村　孝志	赤池　敏宏
	岡野　光夫	黒柳　能光	明石　満	岩田　博夫	片岡　一則	新家　光雄

（就任順・敬称略）

日本バイオマテリアル学会評議員

相澤　守(明治大学)
青柳隆夫(日本大学)
赤坂　司(北海道大学)
赤堀俊和(名城大学)
秋山好嗣(東京理科大学)
秋吉一成(京都大学大学院)
朝山章一郎(首都大学東京大学院)
薗田茉希(東京医科歯科大学)
麻生隆彬(大阪大学大学院)
穴田貴久(九州大学)
有坂慶紀(東京医科歯科大学)
石川邦夫(九州大学大学院)
石原一彦(東京大学大学院)
石本卓也(大阪大学大学院)
伊勢裕彦(九州大学)
位高啓史(東京医科歯科大学)
伊藤敦夫(産業技術総合研究所)
伊東　学((独)国立病院機構)
伊藤嘉浩((独)理化学研究所)
井上貴之(帝人ナカシマメディカル(株))
今井弘一(大阪歯科大学)
今里　聡(大阪大学大学院)
岩﨑清隆(早稲田大学)
岩崎倫政(北海道大学大学院)
岩﨑泰彦(関西大学)
上田恭介(東北大学大学院)
上田正人(関西大学)
植月啓太(帝人ナカシマメディカル(株))
宇尾基弘(東京医科歯科大学大学院)
牛田多加志(東京大学大学院)
鵜沼英郎(山形大学大学院)
宇山　浩(大阪大学大学院)
江草　宏(東北大学大学院)
荏原充宏(物質・材料研究機構)
大川　淳(東京医科歯科大学)
大塚英典(東京理科大学)
大槻主税(名古屋大学大学院)
大谷　亨(神戸大学大学院)
大矢裕一(関西大学)
大矢根綾子(産業技術総合研究所)
岡田正弘(岡山大学大学院)
小川哲朗(オリンパステルモバイオマテリアル(株))
長田健介(東京大学大学院)
小幡亜希子(名古屋工業大学大学院)
柿木佐知朗(関西大学)
梶　弘和(東北大学大学院)
春日敏宏(名古屋工業大学)
加藤功一(広島大学大学院)
上高原理暢(東北大学大学院)
上村真生(東京理科大学)
川井貴裕(山形大学大学院)
河合達志(愛知学院大学)
川上浩良(首都大学東京)
川下将一(東北大学大学院)
川添直輝((独)物質・材料研究機構)
河村暁文(関西大学)
神戸裕介(国立循環器病研究センター)
菊池明彦(東京理科大学)
菊池正紀(物質・材料研究機構)
岸田晶夫(東京医科歯科大学)

木戸秋悟(九州大学)
木村俊作(京都大学大学院)
木村　剛(東京医科歯科大学)
京本政之(京セラ(株))
黒田健介(名古屋大学)
玄　丞烋((株)ビーエムジー)
児島千恵(大阪府立大学)
小畠英理(東京工業大学大学院)
小林郁夫(東京工業大学大学院)
小林　純(東京女子医科大学)
小林千悟(愛媛大学大学院)
小林尚俊(物質・材料研究機構)
金野智浩(東北大学大学院)
齋藤充弘(大阪大学)
坂井孝司(山口大学大学院)
坂根正孝(筑波学園病院)
佐々木善浩(京都大学)
佐藤智典(慶應義塾大学)
澤　芳樹(大阪大学大学院)
清水達也(東京女子医科大学)
城潤一郎(京都大学)
白土治己((独)医薬品医療機器総合機構)
城崎由紀(九州工業大学大学院)
神野哲也(東京医科歯科大学)
菅野伸彦(大阪大学大学院)
杉野篤史(メドトロニックソファモアダネック(株))
鈴木　治(東北大学大学院)
鈴木昌彦(千葉大学大学院)
鈴木由香(東北大学病院)
芹澤　武(東京工業大学大学院)
早乙女進一(東京医科歯科大学)
高井まどか(東京大学大学院)
高田雄京(東北大学大学院)
高玉博朗(中部大学)
高橋宏信(東京女子医科大学)
高橋広幸(帝人ナカシマメディカル(株))
高原　淳(九州大学)
田口哲志(物質・材料研究機構)
武岡真司(早稲田大学)
武田直也(早稲田大学)
武部　純(愛知学院大学)
武本真治(岩手医科大学)
田中秀典(東洋紡(株))
田中　賢(九州大学)
谷口彰良(物質・材料研究機構)
田畑泰彦(京都大学)
玉田　靖(信州大学)
田村篤志(東京医科歯科大学)
千葉晶彦(東北大学)
陳　国平(物質・材料研究機構)
堤　祐介(東京医科歯科大学)
都留寛治(福岡歯科大学)
鄭　雄一(東京大学大学院)
戸口田淳也(京都大学)
富田直秀(京都大学)
仲井正昭(近畿大学)
中岡竜介(国立医薬品食品衛生研究所)
長崎　健(大阪市立大学大学院)
長崎幸夫(筑波大学大学院)
中路　正(富山大学)
中島康晴(九州大学大学院)
長瀬健一(慶應義塾大学)
中野貴由(大阪大学大学院)
長濱宏治(甲南大学)
中村達雄(京都大学)
中村奈緒子(芝浦工業大学)
中村美穂(東京医科歯科大学)
中山正道(東京女子医科大学)
成島尚之(東北大学大学院)
新留琢郎(熊本大学大学院)
新家光雄(名城大学)
西田幸二(大阪大学)
西村隆雄(旭化成(株))
西山伸宏(東京工業大学)
根岸　淳(信州大学)
野村直之(東北大学大学院)
野山義裕(帝人ナカシマメディカル(株))
葩島由二(国立医薬品食品衛生研究所)
橋本朋子(奈良女子大学)
橋本典也(大阪歯科大学)
塙　隆夫(東京医科歯科大学)
馬場嘉信(名古屋大学大学院)
浜田賢一(徳島大学)
早川　聡(岡山大学)
早川　徹(鶴見大学)
原田敦史(大阪府立大学大学院)
久森紀之(上智大学)
平野義明(関西大学)
廣瀬志弘(産業技術総合研究所)
廣本祥子(物質・材料研究機構)
藤里俊哉(大阪工業大学)
藤田　聡(福井大学)
藤林俊介(京都大学大学院)
藤本啓二(慶應義塾大学)
古薗　勉(近畿大学)
干場隆志(山形大学)
前川敏彦(富士フイルム(株))
前田瑞夫((独)理化学研究所)
松垣あいら(大阪大学大学院)
松崎典弥(大阪大学大学院)
松田秀一(京都大学大学院)
松永行子(東京大学)
松村和明(北陸先端科学技術大学院大学)
松本卓也(岡山大学大学院)
馬原　淳(国立循環器病研究センター)
丸山　厚(東京工業大学大学院)
宮崎敏樹(九州工業大学大学院)
宮路史明(京セラ(株))

宮田完二郎(東京大学大学院)
宮田隆志(関西大学)
宮本洋二(徳島大学大学院)
名井　陽(大阪大学)
六﨑裕高(茨城県立医療大学)
村上義彦(東京農工大学)
村瀬剛(大阪大学大学院)
森本尚樹(関西医科大学)
森本展行(東北大学大学院)
茂呂　徹(東京大学大学院)
安武幹智(旭化成(株))
山岡哲二(国立循環器病研究センター)
山下仁大(東京医科歯科大学)
大和雅之(東京女子医科大学)
山本玲子(物質・材料研究機構)
山本　修(山形大学大学院)
山本雅哉(東北大学大学院)
由井伸彦(東京医科歯科大学)
遊佐真一(兵庫県立大学大学院)
横井太史((一財)ファインセラミックスセンター)
吉川秀樹(大阪大学大学院)
吉田靖弘(北海道大学大学院)
吉本敬太郎(東京大学)
米山隆之(日本大学)
渡邉順司(甲南大学)

(以上193名，五十音順)
(平成30年10月現在)

賛助会員評議員

畑中美博(旭化成メディカル(株))
北垣　壽(大阪冶金興業(株))
垣立　浩(オリンパス(株))
檜垣達彦((株)クラレ)
平　嗣良(グンゼ(株))
中村浩司(コービオンジャパン(株))
西山規子(参天製薬(株))
熊谷知弘((株)ジーシー研究所)
宮本秀俊(JSR(株))
佐藤雅文((株)ジェイ・エム・エス)
中井貴仁(ジンマー・バイオメット合同会社)
舩岡創平(住友ベークライト(株))
望月都男(ソマール(株))
奥野政樹(帝人メディカルテクノロジー(株))
石坂春彦(帝人ナカシマメディカル(株))
川西徹朗(テルモ(株))
筒井康弘((株)東海メディカルプロダクツ)
棚橋一裕(東レ(株))
平岡陽介(新田ゼラチン(株))
島田　衛(ニプロ(株))
稲継泰之(日本ストライカー(株))
澤村武憲(日本特殊陶業(株))
久保田潤(日本メドトロニック(株))
平野昌弘(HOYATechnosurgical(株))
池田大作(ミズホ(株))

(以上25名)

日本バイオマテリアル学会賛助会員

旭化成メディカル株式会社
AGC株式会社
大阪冶金興業株式会社
オリンパス株式会社
株式会社カネカ
京セラ株式会社
株式会社クラレ
グンゼ株式会社
株式会社高研
コービオンジャパン株式会社
参天製薬株式会社
サンメディカル株式会社
株式会社ジェイ・エム・エス
JSR株式会社
株式会社ジーシー研究所
(社)新化学技術推進協会
ジンマー・バイオメット合同会社
住友ベークライト株式会社
ソマール株式会社
株式会社TKB
テルモ株式会社
株式会社東海メディカルプロダクツ
東レ株式会社
帝人ナカシマメディカル株式会社
帝人メディカルテクノロジー株式会社
日油株式会社
日産化学工業株式会社
新田ゼラチン株式会社
ニッピコラーゲン工業株式会社
ニプロ株式会社
日本ストライカー株式会社
日本特殊陶業株式会社
日本メドトロニック株式会社
富士チタン工業株式会社
富士フイルム株式会社
HOYA Technosurgical 株式会社
ミズホ株式会社

(以上37社, 五十音順)
(平成30年7月現在)

Current IUSBSE Fellows(FBSE)

Listed alphabetically, with year of Election.

Toshihiro Akaike, 2004
Noriya Akamatsu, 2000
Mitsuru Akashi, 2008
Kazuhiko Atsumi, 1996
Ung-il Chung, 2016
Hitoshi Hamanaka, 2000
Takao Hanawa, 2008
Toshio Hayashi, 2008
Suong-Hyu Hyon, 2016
Yoshito Ikada, 2000
Kazuhiko Ishihara, 2004
Kunio Ishikawa, 2016
Yoshihiro Ito, 2012
Hiroo Iwata, 2004
Kazunori Kataoka, 2004
Haruma Kawaguchi, 2004
Haruyuki Kawahara, 1996
Akihiko Kikuchi, 2016
Akio Kishida, 2008
Tadashi Kokubo, 2000ESB
Mizuo Maeda, 2008
Atsushi Maruyama, 2016
Takehisa Matsuda, 2004
Ishi Miura, 1996
Nobuo Nakabayashi, 2000
Katsuhiko Nakamae, 2008
Akitada Nakamura, 2000
Masaaki Nakamura, 2000
Takashi Nakamura, 2004
Takayoshi Nakano, 2016
Mitsuo Niinomi, 2016
Hajime Ohgushi, 2004
Chikara Ohtsuki, 2012
Teruo Okano, 2000
Masayuki Okazaki, 2012
Yutaka Sakurada, 1996
Yasuhiko Tabata, 2008
Yoshiaki Tani, 2000
Tetsuya Tateishi, 2004
Teiji Tsuruta, 1996
Takao Yamamuro, 1996
Akio Yamanaka, 1996
Tetsuji Yamaoka, 2012
Kimihiro Yamashita, 2008
Masayuki Yamato, 2012
Takeo Yokobori, 1996
Takayuki Yoneyama, 2008
Nobuhiko Yui, 2008

日本バイオマテリアル学会

ご入会のしおり

本会は生体に使用する材料およびその応用に関する科学，技術を発展，向上させることを目的とし，昭和53年に設立されました．国際的にも「世界バイオマテリアル学会」の構成学会であり，活発な国際交流を行っております．

また，機関誌「生体材料」を発行しており，学術講演会（大会）を年に1回開催するほかセミナーや支部研修会を開催するなどの活動を行っております．

1．ご入会について

①：本誌巻末の学会所定の入会申込用紙（コピー可）に楷書でご記入の上，現金書留にて入会申込用紙と共に初年度会費（+入会金）をご送付下さい．

②：学会事務局までメール添付にて入会申込書をお送り下さい．
会費（+入会金）の請求を返信させていただきます．

2．会費について

年会費	正会員	9,000円
	学生会員(院生を含む)	3,000円
	賛助会員　一口	100,000円
	入会金(正会員のみ)	2,000円

＊賛助会員は専用の申込用紙を事務局までご請求下さい．

3．事業年度について

4月1日～3月31日が会期でございますので，年度末に入会申し込みをされる場合で翌年度から入会希望の場合は，その旨を記載してください．

4．住所変更について

学会誌の送付先の変更の際は，氏名，新・旧住所をご記入の上，事務局宛に書面にてご連絡ください．

5．事務局

〒170-0003　東京都豊島区駒込1-43-9
（一財）口腔保健協会内
日本バイオマテリアル学会
Te1:03-3947-8891
E-mail: gakkai11@kokuhoken.or.jp

日本バイオマテリアル学会正会員・学生会員入会申込書

申込日　　年　　月　　日

日本バイオマテリアル学会会長　殿

【　正会員・学生会員　】として入会を申し込みます（○を付して下さい）

（楷書，print or typeでご記入下さい）

フリガナ		生年月日
氏　　名	印	年　　月　　日
所属先 所在地	〒 TEL.　　FAX E-mail	
所属先・部署名 （大学・講座・ 研究室名）		
自宅住所 （任意）	〒 TEL.　　FAX E-mail	
学　　歴	大学　　学部　　科　　年卒業 大学院　　専攻　　年修了（学年在学中） 学位	
専門分野 （1つ○をつけて 下さい）	1.生物学　2.医学　3.歯学　4.薬学　5.金属材料 6.無機材料　7.高分子材料　8.細胞　9.脂質・糖　10.遺伝子 11.センシング　12.その他（　　）	
雑誌送付先	□所属先　　□自宅（自宅住所記入が必要）	

入会申込書を初年度会費+入会金と共に現金書留にて事務局までお送り下さい.

編集後記

ご覧いただきました通り，本号は日本バイオマテリアル学会設立40周年を記念した特集号となっています．歴代会長をはじめ，日本バイオマテリアル学会を牽引されておられる多くの先生方にご執筆いただくことができました．黎明期から現代までの歩み，マテリアルの変遷，さらに，これからの活動指針など，まさに，日本バイオマテリアル学会の歴史と発展を繋ぐ一冊になったことを確信しています．お忙しいなか，快くご執筆をお引き受けいただきました先生方に心より御礼申し上げます．

編集委員は4月から一新され，総勢17名で学会誌の作成に鋭意取り組んでおります．これからも最先端のバイオマテリアル研究を紹介するだけにとどまらず，学会員の皆様の多くのご意見を反映できるツールとしてもご活用していただけるよう様々な企画を展開していきたいと考えております．

（岩﨑泰彦，相澤　守，菊池明彦）

編集委員会

編集委員長

岩﨑　泰彦（関西大学）

副編集委員長

相澤　　守（明治大学）

編集委員

石本　卓也（大阪大学）
荏原　充宏（物質・材料研究機構）
小林　　純（東京女子医科大学）
清水　達也（東京女子医科大学）
堤　　祐介（東京医科歯科大学）
本田　義知（大阪歯科大学）
位高　啓史（東京医科歯科大学）
大矢根綾子（産業技術総合研究所）
齊藤　　昇（テルモ㈱）
田村　篤志（東京医科歯科大学）
中岡　竜介（国立医薬品食品衛生研究所）
山本　雅哉（東北大学）
井上　　晃（オリンパス㈱）
菊池　明彦（東京理科大学）

編集幹事

上村　真生（東京理科大学）

日本バイオマテリアル学会事務局
〒170-0003　東京都豊島区駒込1-43-9
(財)口腔保健協会
TEL 03-3947-8891, FAX 03-3947-8341
E-mai1 gakkai11@kokuhoken.or.jp
ホームページ　http://kokuhoken.net/jsbm/

バイオマテリアル－生体材料
VOL.36 NO.4 October 2018
通巻181号　平成30年10月25日発行
定価(本体4,000円・税)
季刊（1・4・7・10各月発行）
発行　日本バイオマテリアル学会
発行者　由井　伸彦
編集・印刷　田中昭文堂印刷株式会社
〒920-0377　石川県金沢市打木町東1448番地
TEL(076)269-7788㈹　FAX(076)269-7311
URL http://www.kagasaisei.co.jp

「バイオマテリアル」バックナンバー一覧

第36巻 第3号

特集　脳神経系へ挑むバイオマテリアル

1. 損傷大脳皮質の再生治療を目指したバイオマテリアル
2. 脱細胞化技術を利用した神経幹細胞ニッチェ内細胞外マトリックスの再構築
3. 移植細胞の機能制御を可能にするハイドロゲルの創製とパーキンソン病治療への応用
4. 培養型プレーナーパッチクランプを用いた神経細胞ネットワーク診断プラットフォームの構築
5. 脳・中枢神経系疾患治療薬開発の鍵となるBBB介在性および非介在性の薬物送達システム
6. mRNA医薬を用いた脳神経疾患の治療戦略
7. 脳疾患治療のための抗酸化ナノメディシンの開発

第36巻 第2号

特集　再生医療用バイオマテリアルとしての細胞外マトリックス

1. 生体超分子としての細胞外マトリックス構成分子研究者によるバイオマテリアル研究への期待
2. 硬組織の細胞外マトリックス
3. 再生医療用多孔質足場材料の設計と作製
4. 細胞外マトリクスを利用した再生治療
5. 細胞外環境を模倣したバイオマテリアル設計と*in vitro*生体組織操作への応用
6. バイオロジカルスキャホールド：脱細胞化組織
7. 脱細胞化組織を利用した肝組織再構築－臨床応用に向けて－

第36巻 第1号

特集1　平成29年度日本バイオマテリアル学会各賞紹介

〈学会賞受賞論文〉
- 生分解性高分子の合成手法開拓と刺激応答型医用材料としての応用

〈科学奨励賞受賞論文〉
- ポリロタキサンによる細胞内脂質環境の調節と疾患治療への応用
- 生体計測・制御システムに向けたプリンテッドナノ薄膜の創製

〈平成29年度日韓バイオマテリアル学会若手研究者交流AWARD〉
- 細胞分化を亢進する成長因子担持ポリロタキサン基材の表面設計
- 自律的な物性変化を示す生体模倣ポリマーブラシ表面の創製
- 潰瘍性大腸炎と大腸癌の治療を目指した経口レドックスナノ粒子の開発

特集2　ロコモティブシンドロームのためのバイオマテリアル

1. ロコモティブシンドロームの概念とその提案の意義
2. 骨再生における骨の細胞群の役割
3. 生体骨の異方性
4. 抗菌性を備えた整形外科インプラント材の開発
5. 半月板修復・再生を目指した力学的強度を有するコラーゲン半月補填材の開発と実用化研究
6. 3Dプリンターで造形した人工骨の開発
7. 多層構造を有するrhBMP-2担持PLLAナノシートの骨形成促進効果

第35巻 第4号

特集　見落としはないですか？バイオマテリアルの安全性

1. 医療機器の製造販売承認申請に必要な生物学的安全性評価の考え方
2. 医療機器の細胞毒性試験とin vitro遺伝毒性試験
3. 医療機器の皮膚感作性試験及び刺激性試験の攻略法
4. 医療機器の全身毒性試験と血液適合性試験
5. 力学的安全性
6. 銀HAコーティング（AG-PROTEX™）人工股関節の生物学的安全性評価
7. 実用化のために必要と考えられる安全性評価について「脱細胞化組織」

第35巻 第3号

特集　情報学と医療－マテリアルデザインの未来

1. 特集に寄せて－バイオマテリアルデザインのためのインフォマティクス－
2. 無機材料のマテリアルズインフォマティクス
3. 脳血流解析の現在と未来
4. MRI適合性シミュレーション－金属インプラントによるアーチファクトと発熱－
5. 解剖学的筋骨格モデルによるヒト二足歩行運動の計算機シミュレーション

第35巻 第2号

特集　本邦発バイオマテリアル製品の臨床応用

1. 流体潤滑機構を搭載した新しい生体親和型人工股関節の創出
2. 骨欠損の補填から再生へ：人工骨の微細構造制御
3. 3Dプリンターによるセラミックス製カスタムメイド人工骨
4. 細胞シート再生治療
5. 産学連携と利益相反～医学分野を中心として～

第35巻 第1号

特集1　平成28年度日本バイオマテリアル学会各賞紹介

〈学会賞受賞論文〉
- 異方性の材料科学に基づく骨基質配向化の解明と制御

〈科学奨励賞受賞論文〉
- 生分解性超薄膜の創製と貼るナノ材料としての医用展開
- 3次元組織の配向制御技術の開発と生体模倣組織構築への応用

〈科学功績賞〉
- 高分子科学を基盤とする生体機能材料の創製
- 生体用弾性率制御機能性チタン合金の研究開発

〈平成28年度日韓バイオマテリアル学会若手研究者交流AWARD〉
- 1000nmを超える近赤外光バイオイメージングのための蛍光ナノプローブの開発
- 中枢神経系疾患治療を目指したmRNA搭載高分子ナノミセルの開発
- 抗SSEA1抗体固定化流路界面の細胞挙動を用いた未分化性評価

特集2　バイオマテリアルを基盤とした生命科学研究（Materials-based biology）

1. 中枢神経系の発生・再生研究においてバイオマテリアルの果たす役割
2. 時空間制御バイオマテリアルを用いた細胞力学記憶メカニズムの解明
3. 合成ポリマーを用いた癌幹細胞ニッチの特性解明
4. 微細ポリマー構造を用いた一細胞の培養と操作
5. 骨髄模倣マイクロデバイス：Bone Marrow-on-a-Chip
6. 体内埋込型ブレイン・マシン・インターフェースの研究開発と脳機能解明
7. 人工細胞外基質の硬さと器官原基の自己組織化

第34巻 第4号

特集　世界のバイオマテリアル研究・日本のバイオマテリアル研究

1. WBCからみる世界のバイオマテリアル研究・日本のバイオマテリアル研究
2. 中堅研究者から見た金属系バイオマテリアルの現状とこれから
3. 第10回World Biomaterials Congressにおける再生医療の研究動向に対する私見
4. セラミックス系バイオマテリアルの研究動向
5. WBC2016にみるバイオマテリアル研究の国際情勢
6. 材料と生物のあいだ
7. 積層造形法を用いた金属系バイオマテリアル開発の新展開
8. 4年に1度のバイオマテリアルの祭典
9. WBC体験記 －新世紀に問う日本語による学術議論の価値－
10. 第10回世界バイオマテリアル会議学会印象記
11. 学生の立場から見たWBC2016におけるバイオセラミックス研究

第34巻 第3号

特集　『診る』バイオマテリアル

1. 「診る」バイオマテリアル－情報を収集し，自律的にシグナル変換・出力する材料－
2. 波長1000 nmを超える近赤外蛍光イメージング
3. 金ナノ粒子を用いた検出・診断技術
4. 自己集合を利用した蛍光プローブのユニークな活用法－洗浄操作を必要としない細胞内レシオイメージングへの応用－
5. イオン応答性トランジスタによる細胞膜微小変化検出
6. 蛍光寿命イメージングの基礎と細胞内環境計測への応用
7. 1細胞の温度がなんだというのか
8. 機能性ナノ粒子でがんの病態を診る

ご希望の方は，日本バイオマテリアル学会へお申込み下さい．

第40回 日本バイオマテリアル学会大会

学会設立40周年記念大会

―バイオマテリアル研究・新たな時代へ―

会期

2018年
11月12日(月)~13日(火)

会場

神戸国際会議場

〒650-0046
神戸市中央区港島中町6-9-1

大会長

山岡　哲二

国立循環器病研究センター研究所

演題募集
2018年5月14日(月)~7月31日(火)

大会ホームページ
http://www.kokuhoken.jp/jsb40

第40回日本バイオマテリアル学会大会事務局
国立循環器病研究センター研究所　生体医工学部内
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
TEL：06-6833-5012（内2637）　FAX：06-6835-5476　E-mail：jsb40@ncvc.go.jp

バイオマテリアル －生体材料－
Printed in Japan ©
編集・印刷　田中昭文堂印刷株式会社　〒920-0377　石川県金沢市打木町東1448番地　TEL(076)269-7788㈹　FAX(076)269-7311

平成三十年十月二十五日発行(年四回　一・四・七・一〇月発行)第三六巻四号(通巻二八二号)　定価一部(本体四〇〇〇円・税)
昭和59年11月18日学術刊行物認可　発行　日本バイオマテリアル学会