

ナノバイオとナノメディシン

—— 医療応用のための材料と分子生物学 ——

博士(工学) 生駒 俊之 編著
工学博士 田中 順三

伊藤 博
博士(工学) 芹澤 武
博士(医学) 早乙女進一
博士(工学) 花方 信孝 共著
博士(工学) 吉岡 朋彦
博士(工学) 澤田 敏樹
博士(工学) 多賀谷基博

コロナ社

推 薦 文

近年、急速に発展したナノテクノロジーは生命科学の分野に導入され、バイオテクノロジー技術と融合してナノバイオテクノロジー（ナノバイオ）という新技術領域を創り出した。ナノバイオは工学、医学、歯学、薬学、食品、農学など幅広い分野で技術革新をもたらした。その新技術は分子イメージング、バイオセンサ、バイオチップなどの開発だけでなく、核酸やタンパク質などのバイオ分子を操作していままでになかった生分解性をもつバイオ素材をつくり出すこともできるようになった。さらに医療分野ではナノメディシンという新しい概念を産み出し、ナノバイオはナノメディシンの基盤技術となっている。

ナノメディシンは材料工学、生物学、医学、歯学、薬学などの学問分野を融合し、ナノテクノロジーの技術を活用しながら研究分野を広げつつある。現在の主な研究領域を見ると、(1) 癌組織などの患部のみに集中的に治療薬を送達する技術（drug delivery system, DDS）、(2) 遺伝子を患部に送達する技術（遺伝子治療）、(3) 患部の細胞活動を画像化する生体イメージング技術、(4) 新規バイオナノマテリアルの開発、(5) 生体材料を用いた検査・計測装置（ナノデバイス）、などが研究対象となっているが、その他さまざまな研究が進められている。

本書はナノバイオおよびナノメディシンの学際研究による新技術、成果を紹介、解説したものである。本書の特色は二つの点にあるといえよう。

一つは多様な分野の研究者が連携を保ちながら執筆している点である。材料工学、有機・高分子化学、ナノテクノロジー、コラーゲン、整形外科学などの第一線の研究者がそれぞれの専攻分野の基本概念、新技術、成果、課題、将来の展望について記述しており、学際領域研究の現状と未来を知ることができる。

もう一つの特色は本書が二つの視点を基に編集されていることである。本書

は第Ⅰ部 物質編，第Ⅱ部 発展編の二部から構成されており，第Ⅰ部 物質編では「生命体の中に存在する物質とその機能」という視点から，細胞の機能，新しいナノメディシン用の素材開発，アルツハイマーなどの疾患を知らせる物質の役割，細胞を支える基本物質コラーゲンの応用，骨・軟骨・神経などの再生医療・疾患治療に応用できる技術が述べられている。さらにコラーゲン資源として魚のウロコが利用できるという。ウロコは無尽蔵であり，医療だけでなく化粧品分野への実用化について解説されている。

第Ⅱ部 発展編では「細胞から人工的な物質がどのように見えるか」という視点から，物質が細胞活性に与える影響と遺伝子発現，さらに具体例を挙げて臨床医療への実用化に向けた安全性評価・臨床試験のあり方が述べられている。さらに整形外科で使われる生体材料，人工関節，骨移植，人工骨材料，骨，脊髄の再生医療の現状と展望が詳細に紹介されている。

さらに全体を通しての章立ても，ナノバイオとナノメディシンの基礎から医療応用などへの実用化が一つの流れとして編集されており，初めての読者にも読みやすく，理解しやすいように工夫されている。特にナノメディシンに関してはナノバイオ技術を用いた骨，軟骨，神経，靭帯の再生法およびコラーゲンによる軟組織陥凹部修復材，骨補填材，止血材，涙点閉鎖材，歯科用 GTR (guided tissue regeneration) 膜，人工血管クロッティング材，真皮欠損用グラフト，DDS 基材など幅広い医療応用事例がより具体的に紹介されており，医療関係者に理解しやすい内容となっている。

本書を工学・理学分野の学生，大学院生のみならず，ナノバイオ，ナノメディシンを志す研究者あるいはすでに関わっている研究者・技術者，そして医師，歯科医師，薬剤師などの医療関係者の方々に是非薦めたい。本書を読めばナノバイオとナノメディシンに関する新技術，先端情報，研究動向を知ることができよう。

2015年8月

東京医科歯科大学名誉教授 海野 雅浩

ま え が き

この本を手にとった読者で、ナノテクノロジーを知らない人はいないだろう。しかし、ナノメディシンはなじみがないかもしれない。ナノテクノロジーとバイオテクノロジーを融合させた技術が、ナノバイオテクノロジーである。副題の“医療応用のための材料と分子生物学”を見ると、人工物である材料と分子生物学とがどこで関連しているのか不思議に思うかもしれない。本書は、バイオマテリアルをナノメートルのスケール（10億分の1m）でとらえ、その極小空間における、材料と細胞との反応を材料と細胞との両側面から考え、実際の医療技術を理解できるようになることを目標とした。

生命体が生体物質と細胞との基本要素からできていることは周知の事実である。生体物質は細胞によって分泌されるが、その物質は逆に細胞に影響を与えつつ生命体を維持している。このような生命維持に対する双方向的な考え方を基に、新しい融合分野を読者自身でも考えてほしい。無機材料と有機材料を中心にした材料工学、分子生物学、医学を専門とする先生方と協力して、学際的分野のナノバイオとナノメディシンを取り上げて教科書をつくることができた。医療の未来をつくるためには、分野の異なる多くの研究者が協力して、別な視点から同じ技術を語り、一緒に考えることが大切である。

最近では、専門分野が異なると、研究内容を話しても、たがいによく理解できないことがある。例えば、材料を専門とする研究者は、生物学には関心を示さない。しかし、学問を志すと決めたならば、知らない領域をつくらず、広く知識を得ることが肝要ではなかろうか。分野の異なる研究者との意見を交わすことから、新しいアイデアが生まれ、それが技術革新につながることもあるだろう。このことは、医療分野に限ることではない。本書を通じて、新しい発想が生まれる一助となれば幸いである。

本書は、工学・理学・生物分野の研究を日夜行っている学部学生，大学院生だけでなく，幅広く医療に携わっている読者を想定して書かれている。そのため，生体に関連する物質から始まり，実際の材料を取り上げ，さらに医療機器に関して実例を挙げながら記載している。そのため，高校の生物や大学の一般教養における化学の知識があれば，本書を片手に勉強することで，学際的なナノバイオとナノメディシンの理解を深められると期待している。

なお，本書を出版するにあたり株式会社コロナ社の皆様には並々ならぬご助言・忍耐をいただいたことを，ここに深く感謝申し上げます。

2015年8月

生駒 俊之

目 次

—— Part I 【物質編】 ——

1. 生体物質とナノテクノロジー

1.1 はじめに	1
1.2 生体内物質	1
1.2.1 細胞外マトリックス	1
1.2.2 細胞増殖因子	6
1.2.3 サイトカイン	8
1.2.4 抗体	11
1.2.5 生体内の元素	13
1.3 細胞の機能	14
1.3.1 小器官とエネルギー通貨	14
1.3.2 形態維持	19
1.3.3 細胞膜の成分	21
1.3.4 膜の役割	24
1.3.5 細胞受容体	27
1.3.6 ECMと細胞との接着	29
1.4 細胞の物質輸送	31
1.4.1 薬物と生体膜透過機構	31
1.4.2 受動輸送	33
1.4.3 能動輸送	34

1.4.4	膜 動 輸 送	37
1.5	ナノメディシン	40
1.5.1	ナノ粒子による薬物送達システム	40
1.5.2	古典的核生成論	41
1.5.3	単一分散シリカナノ粒子の生成機構	46
1.5.4	メソポーラスシリカナノ粒子	52
1.6	シリカナノ粒子の生体安全性と医療	62
1.6.1	細胞との相互作用	62
1.6.2	体 内 動 態	71
1.6.3	医 療 応 用	74
1.7	お わ り に	81
	引用・参考文献	81

2. ペプチドのナノバイオニクス

2.1	は じ め に	85
2.2	高分子結合性ペプチド	88
2.2.1	ペプチドの標的としての合成高分子	88
2.2.2	ペプチドによる高分子の立体規則性認識	91
2.2.3	ペプチドによるさまざまな高分子認識	96
2.2.4	高分子結合性ペプチドの応用	99
2.3	自己組織化ペプチドナノマテリアル	103
2.3.1	β シートペプチドを用いたナノファイバの設計	103
2.3.2	ナノファイバの構築および機能化のためのペプチドの設計	105
2.3.3	特異的に接合するペプチドを利用した機能化	107
2.4	お わ り に	111
	引用・参考文献	113

3. 細胞を支えるコラーゲン化学

3.1 はじめに	115
3.2 コラーゲンの構造・特性	115
3.2.1 一次構造, 二次構造, 三次構造	116
3.2.2 生合成と分解代謝	119
3.2.3 コラーゲンの繊維形成	120
3.3 コラーゲンの抽出	123
3.3.1 可溶性コラーゲン	125
3.3.2 可溶化コラーゲン	125
3.4 コラーゲンの物性	127
3.4.1 粘 土	127
3.4.2 旋 光 度	128
3.4.3 線 維 再 生	129
3.4.4 コラーゲン分子鎖の組成	130
3.4.5 コラーゲンの熱変性	132
3.5 コラーゲン素材の分類と特徴	134
3.5.1 トロポコラーゲンとアテロコラーゲン	134
3.5.2 化学的修飾	136
3.5.3 物理的修飾	137
3.5.4 成 形 性	138
3.6 原 料 種	140
3.7 応 用 例	143
3.7.1 食品分野への応用	143
3.7.2 培養用機材への応用	144
3.7.3 化粧品原料としての応用	146
3.7.4 医療分野での応用	147

3.8 おわりに	156
引用・参考文献	157

4. 生体組織を再生するナノバイオニクス

4.1 はじめに	159
4.2 ウロココラーゲン—生体組織の階層構造	159
4.2.1 ウロコと生体組織の類似性	161
4.2.2 ウロコの再生機構	164
4.2.3 生物進化と材料	166
4.2.4 骨の構造と形成機構	167
4.2.5 コラーゲンの層板構造と変性温度	169
4.2.6 コラーゲンの安定性—翻訳後修飾	173
4.2.7 ウロココラーゲンの機能性	175
4.3 骨組織をつくる—再生医療の始まり	178
4.3.1 多孔質人工骨	178
4.3.2 一軸連通気孔をもった人工骨	179
4.4 骨組織を再生するナノバイオ技術	181
4.4.1 骨誘導再生法	181
4.4.2 有機・無機複合膜	183
4.5 神経を再生するナノバイオ技術	187
4.5.1 神経再生の考え方	187
4.5.2 神経再生のための材料と移植	189
4.6 軟骨を再生するナノバイオ技術	191
4.6.1 軟骨の特徴	191
4.6.2 軟骨組織の培養と移植	192
4.6.3 ナノ結晶を用いた再生軟骨の観測技術	194
4.7 靱帯を再生するナノバイオ技術	196

4.7.1 靱帯再建術	196
4.7.2 靱帯と骨組織の接合	198
4.8 おわりに	201
引用・参考文献	202

—— Part II 【発展編】 ——

5. 生体材料・ナノ材料に対する細胞の遺伝子応答

5.1 はじめに	204
5.2 DNA マイクロアレイを理解するための分子生物学	205
5.2.1 ゲノム, DNA, および遺伝子	205
5.2.2 遺伝子の発現	207
5.2.3 細胞の分化と遺伝子の発現	208
5.2.4 細胞機能と遺伝子発現	209
5.3 DNA マイクロアレイ—網羅的遺伝子発現解析の原理	211
5.4 DNA マイクロアレイ解析の生体材料評価およびナノ材料評価への応用	218
5.4.1 2種類の材料間における遺伝子発現の比較	219
5.4.2 多種類の材料間における遺伝子発現の比較	235
5.4.3 遺伝子発現パターンの類似性による材料のクラスター化	237
5.5 マーカー遺伝子の同定	239
5.5.1 骨芽細胞の分化マーカーの同定	239
5.5.2 金属酸化物ナノ粒子および金属ナノ粒子の毒性マーカー	242
5.6 おわりに	243
引用・参考文献	244

6. 整形外科で使われる生体材料

6.1	はじめに	246
6.2	骨 折	248
6.2.1	骨折の治療	248
6.2.2	骨折手術に用いられる生体材料	249
6.3	脊椎疾患	254
6.3.1	脊椎疾患と治療	254
6.3.2	脊椎固定術に使用されるバイオマテリアル	256
6.4	関節疾患	261
6.4.1	関節疾患と治療	261
6.4.2	人工関節	263
6.5	骨移植	276
6.5.1	骨移植とは	276
6.5.2	人工骨	278
6.6	再生医療	283
6.6.1	骨の再生医療	284
6.6.2	軟骨・半月板の再生医療	285
6.6.3	脊髄の再生医療	285
6.7	おわりに	286
	引用・参考文献	286
付	録	289
索	引	301

— Part I 【物質編】 —

1 / 生体物質とナノテクノロジー

1.1 はじめに

本章では、生体内に存在する物質、特に細胞が分泌する物質と細胞膜に存在する物質との知識を得て、細胞と細胞外の領域との間における双方向の仕組みを理解する。これらを基に、ナノテクノロジーからつくり出される材料が細胞に対して作用する機構を概観し、ナノメディシンといった新しい医療を議論しよう。

1.2 生体内物質

1.2.1 細胞外マトリックス

ヒトは、200種類からなる約 60×10^{12} (兆) 個の細胞と、それらの細胞が分泌して構築する水分の豊富な細胞外マトリックス (extracellular matrix, **ECM**) とでできている。ECMには、(1) 細胞との接着 (受容体タンパク質)、(2) 機械的な支持体 (足場)、(3) 組織間の結合/隔離、などの機能がある。網目骨格をつくるコラーゲン[†]やエラスチンなどのタンパク質、グリコサミノグリカン (glycosaminoglycan, **GAG**) のような多糖類、プロテオグリカン

[†] コラーゲンについては、3章、4章を参照。

2 1. 生体物質とナノテクノロジー

(proteoglycan) といった糖タンパク質があり、これらは生理的・病理的な組織変化を生じさせることがある。このような変化は、細胞の接着・増殖・移動・分化・誘導・形態形成・発育などと関連している。細胞の分泌する「増殖因子/成長因子」がECMの発現を調整する。最初にどのようなECMがあるかを知る必要がある。

代表的な組織の一つとして、細胞を接着させたり、細胞を隔てたりする**基底膜** (basement membrane) を考える。50~100 nmの薄い基底膜は、いくつかの構造や組成の異なる層、例えば、透明層—緻密層—線維網状層や透明層—緻密層—透明層、からできている。基底膜には、選択的な物質透過や細胞増殖因子の結合・固定化・濃縮などの機能がある。これらの層は、糖タンパク質のラミニン(約800 kDa)を最も多く含み、IV型コラーゲンや多機能な**ヘパラン硫酸プロテオグリカン** (heparan sulfate proteoglycan, **HSP**) などもあるが、脂質はない。ラミニンは、長碗の α 鎖と短碗の折れ曲がった β 鎖・ γ 鎖とからなる十字架構造(ヘテロ三量体構造)をとる。この3本の鎖は、長碗の下部にあるジスルフィド結合(S-S結合)でコイル状の α -ヘリックス構造をつくる。Gドメインと呼ばれるC末端(-COOH)が下端にあり、その他の三つの端はN末端(-NH₂)である。特異的なアミノ酸配列YIGSR, PDSGR, LRE, IKVAV, RNAEIHKDI, RGD(分子内)があり、上皮細胞や神経細胞をこの配列で接着させる[†]。

コラーゲン (collagen, 約300 kDa) は、組織を支持するタンパク質の一つであり、ヘテロまたはホモの三量体の α 鎖からなるポリペプチド鎖(1014個のアミノ酸)からできている。アミノ酸であるヒドロキシプロリン(hydroxyproline, Hyp)が特異的に含まれる。骨や皮膚、角膜実質、^{じんたい}靭帯などに分布するコラーゲンは配向した線維を形成しており、引張強度が高い(靭帯:1700 N)。

フィブロネクチン (fibronectin, 約440 kDa) は、胎児から成体の組織や血清中に広く分布し、線維化組織や創傷治癒過程の組織にも観察されるタンパク

[†] 巻末付録の表A.6のアミノ酸の略号(3文字と1文字)を参照。

質である。約 2500 個のアミノ酸からなる単量体が C 末端側で S-S 結合したヘテロ二量体である。臓器に特有な糖鎖が付加^{†1}されている。フィブロネクチンは、コラーゲン原線維と細胞とを接着させたり、フィブリンや HSP などと結合したりする。また、その RGD 配列は、線維芽細胞の細胞膜にあるインテグリン (1.3.6 項 参照) と特異的に結合する。

エラスチン (elastin, 約 67 kDa) は、組織に弾性を与える不溶性の弾性繊維をつくり、主に動脈の血管壁、皮膚、肺に存在する。組織を伸展させたり、元の形状に戻したりする。平滑筋細胞や線維芽細胞がトロポエラスチンを生合成する。親水性アミノ酸である Lys を高密度に含み、極性アミノ酸は少ない。これら Lys 残基の酸化による架橋 (共有結合) で分子間がつながった網目状構造をとる。また疎水性アミノ酸である Gly, Pro, Ala, Val が多く、分解されにくいいため生体内で安定に存在する。HyP は少なく、ヒドロキシリジン (hydroxylysine, Hyl) は含まれていない。

一方で、**テネイシン** (tenascin, 約 1200~1800 kDa) は、細胞の接着・増殖・移動などを阻害する ECM であり、N 末端側で S-S 結合した六量体のサブユニットとなる。フィブロネクチンとは拮抗作用^{†2}がある。遺伝子から見ると 4 種類に分類され、腱・骨・軟骨にはテネイシン C が、神経組織にはテネイシン R が、結合組織にはテネイシン X が、腎臓と成長中の骨にはテネイシン W が、それぞれ一過性に発現する。癌や胎児の組織にも一過性に発現する。

GAG には、硫酸基のないヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸、デルマトラン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパリン/ヘパラン硫酸などがある (巻末付録の表 A.1)。一つ以上の二糖鎖の繰返し単位からなる。二糖鎖を構成する単糖には、ガラクトース (Gal) やウロン酸であるグルクロン酸 (GlcA)・イズロン酸 (IdoA) と、アミノ糖であるグルコサミン (GluN) のアミノ基がアセチル化された *N*-アセチル-*D*グルコサミン (GlcNac) や、ガラクトースから誘導される *N*-アセチル-*D*ガラクトサミン (GalNac) との組合せがある。

^{†1} 5~7 個の *N*型と 1~2 個の *O*型がある。

^{†2} 生理的作用をたがいに弱め合うこと。

4 1. 生体物質とナノテクノロジー

プロテオグリカンは、核となるタンパク質（コアタンパク質）の特定アミノ酸に付加された糖と GAG とが共有結合した化合物の総称である。これらはつぎのように細胞内で合成される。粗面小胞体（1.3.1 項 参照）内でコアタンパク質が合成され、糖転移酵素のグリコシルトランスフェラーゼ[†]が Ser 残基の水酸基にキシロース（単糖）を付加する。そしてゴルジ体に輸送され、2 個のガラクトースと 1 個のグルクロン酸が順番に付加される（**リンカー四糖**）。最終的に、酵素反応でリンカー四糖と GAG とが結合してプロテオグリカンになる（O 型，図 1.1）。スルホトランスフェラーゼにより、硫酸基が糖鎖に付加されることがある。また、Asn-Xaa-Ser/Thr（Xaa は任意のアミノ酸）配列の Asn 残基の窒素原子に GlcNac が結合した N 型糖タンパク質や、Ser/Thr 残基の水酸基に GalNac が結合した O 型糖タンパク質もある。

プロテオグリカンには、基底膜にあるパルカン（ヘパラン硫酸/ヘパリン）、軟骨にあるシダ状構造のアグリカン（コンドロイチン硫酸，ヒアルロン酸）、線維芽細胞がつくるバーシカン（コンドロイチン硫酸，ヒアルロン酸）、結合組織にあるデコリン（デルマタン硫酸）がある。このうち、アグリカンは II 型コラーゲンと、デコリンは I 型コラーゲンやトランスフォーミング増殖因子などと結合している。デコリンはコラーゲン線維間に存在し、コラーゲンの自己会合速度や線維径を制御している。

このような枝状の構造（**剛毛様構造**）には、つぎの役割がある。

- (1) 静水圧などの応力の吸収
- (2) 細胞の水和状態の維持と小分子の拡散促進
- (3) 細胞増殖因子の濃縮や分解酵素からの保護
- (4) 細胞増殖因子を損傷時に放出する間接的な制御
- (5) ウイルスやバクテリアの拡散制御のための濾過膜

シンデカンやグリピカンは、ヘパラン硫酸が結合しているプロテオグリカンであり、細胞膜の外表面に存在して細胞を負に帯電させる。シンデカンは、

[†] キシロース付加はキシローストランスフェラーゼ，ガラクトース付加はガラクトーストランスフェラーゼ，グルクロン酸はグルクロン酸トランスフェラーゼという。

Pro を多く含む膜貫通タンパク質ドメインと結合する。一方、グリピカンは、膜成分のグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI, 1.3.3 項 参照) と弱く相互作用している Cys を多く含む球状コアタンパク質に結合する。図 1.1 に代表的なプロテオグリカンの構造とリンカー四糖を示す。

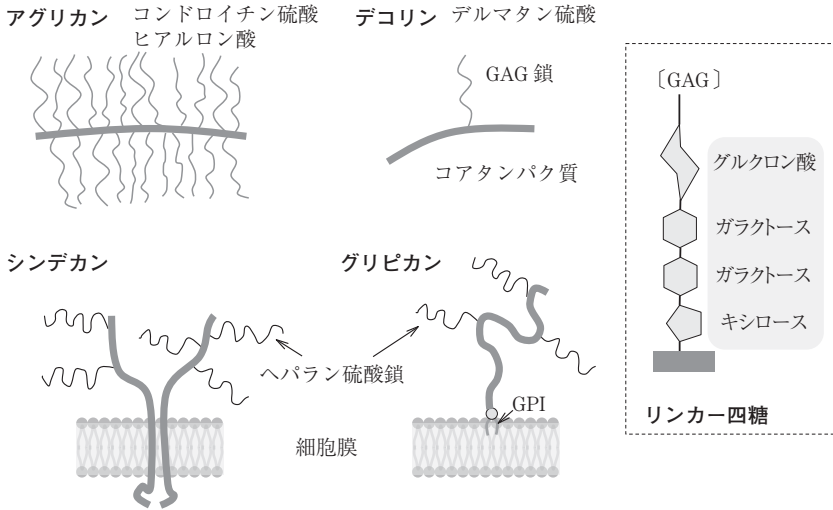


図 1.1 プロテオグリカンの構造とリンカー四糖

HSP は、30 種類以上の異なる構造の糖サブユニットからなる。その多くは細胞表面に存在し、70 種類以上のタンパク質と結合する。(1) 細胞膜表面にある受容体 (1.3.5 項 参照) の活性化, (2) 可溶性タンパク質の補助受容体, 例えば線維芽細胞増殖因子 (FGF) とシンデカンとの結合, (3) 低密度リポタンパク質のエンドサイトーシス (1.4.4 項 参照), (4) 細胞接着受容体の補助受容体, 例えばフィブロネクチンと微細線維 (細胞骨格) との結合, などの機能がある。

生体内に存在する ECM は細胞が分泌する「酵素」で分解される。このような代謝が組織・器官をつくりかえる。酵素には、20 種類のマトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase, MMP) と 30 種類もの ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) の二つのファミリーがある。多くは不活性

型で細胞から分泌され、必要なときに必要な組織でのみ活性化される。前者にはコラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、膜型 MMP などがあり、後者はインテグリンを介した細胞接着（脱着）にも関与する。

1.2.2 細胞増殖因子

ECM の発現を調節する因子には、固形組織から解明された増殖因子/成長因子と造血系・免疫系から解析された「サイトカイン」がある。これらの**細胞増殖因子**は、細胞表面の受容体と特異的に結合して、細胞内の情報伝達因子（細胞膜のすぐ内側に集合するタンパク質など）を活性化し、さらに細胞核内の転写調整因子までを連鎖的に働かせる。この連鎖的なシグナル伝達には、リガンドが受容体に結合した後にアダプター (gp130)、変換因子 (Ras, JAK)、キナーゼカスケード (MAPK)、転写因子複合体 (STAT, Smad) といった経路があり、細胞増殖因子によってどの伝達経路をとるかは異なる。細胞の増殖だけを意味するのではない。また細胞間の相互作用を厳密に調整している。

増殖因子が結合する受容体には、1 回膜貫通の**受容体型チロシンキナーゼ**と**受容体型セリン/トレオニンキナーゼ**の 2 種類に分けられる (1.3.5 項 参照)。これらは、特定のアミノ酸 (Tyr, Ser, Thr) と ATP のリン酸基とが化学的に安定なリン酸エステルをつくるリン酸化^{†1}によって機能する (巻末付録の表 A.2)。これらの受容体は、癌などをはじめとするさまざまな病巣を効率的に治療する、モノクローナル抗体や各キナーゼ阻害剤などの薬の開発の標的となる。前者の代表例には、**線維芽細胞増殖因子** (fibroblast growth factor, **FGF**)^{†2}がある。この FGF は、その名称とは異なり、最も多機能な増殖因子である。22 種類の構造の類似した FGF ファミリーは、器官形成、組織再生、神経系制御、血管形成、代謝制御などの機能を示す。六つのサブファミリーと一つのその**相同ファミリー** (FGH homologous family, **FHF**) に分類される。自己分泌/傍分泌される FGF は、細胞表面にある受容体を活性化し、また細胞表面のへ

^{†1} リン酸化と脱リン酸を繰り返すことでエネルギーをつくり出す。これを**キナーゼ**と呼ぶ。

^{†2} 肩付番号は、章末の引用・参考文献の番号を表す。

索引

【あ】	インターフェロン 153, 294	【か】
アウトターシエル 267	インターロイキン 8, 293	階層型クラスター化法 235
アクチン 176	インターロイキン-1 294	外側塊スクリュー 257
アクチン線維 19	インターロイキン-10 294	回転培養 192
アゴニスト 28	インテグリン 29	界面活性剤 296
足場 284	イントロン 207	海綿骨 168, 249
足場材料 285	インバースアゴニスト 28	海綿骨スクリュー 250
アスパラギン 299	【う】	海綿層 165
アスパラギン酸 299	ウエスタンプロット 208	核酸類導入 156
アスピディン 166, 201	内側のみの人工膝関節	核磁気共鳴画像 77
アダプタータンパク質 31	片側置換術 267	角膜 162
圧迫プレート 251	ウロコ 159, 161	角膜実質 162
アデノシン三リン酸 16, 117	【え】	角膜上皮 162
アテロコラーゲン 126	液晶鋳型モデル 54	角膜内皮 162
アミノ酸 298	液性免疫 9	角膜内皮細胞 163
アミロイドファイバ 103	エキソサイトーシス 38	過誤支配 188
アラニン 298	エキソン 207	活動電位 34
アルカリ可溶性コラーゲン 125	エピトープ 12	滑面小胞体 16
アルギニン 299	エフェクター領域 27	カドヘリン 26
アルキルトリメチル四級アンモニウム 296	エラスチン 3	カノニカル FGF 7
アルキルフェノールポリエステルエチレンオキシド 297	エンドクリン FGF 7	カベオリン介在 64
アンタゴニスト 28	エンドサイトーシス 38	可溶性コラーゲン 123
【い】	エンドソーム 17	可溶性コラーゲン 123
異常プリオン 160	エンドトキシン汚染 142	顆粒球 9
イソロイシン 298	【お】	顆粒球コロニー刺激因子 293
一次能動輸送 35	応力遮蔽 269, 271	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 294
遺伝子工学 90	オキシニウム 266	カルモジュリン 14
遺伝毒性 69	オステオカルシン遺伝子 240	間期 170
イミノ酸 133	オステオン 168	寛骨白コンポーネント 267
インサート 261, 264	オートクライン 8	肝細胞増殖因子 285, 291
飲作用 38	オプソニン化 67	関節 261
インスリン様増殖因子 291	親ゼラチン 132	関節軟骨 261
インターナルノーマライゼーション 216	オリゴDNA マイクロアレイ 214	関節包 261
	オリゴメリックアルキルポリエチレンオキシド 297	間葉系幹細胞 159, 167
		【き】
		基質 159

霜柱技術	179	ステント	228	大腿骨コンポーネント	264, 267
重鎮	11	ストレスシールディング		大腿骨転子部骨折	271
充填度	55		269, 271	代替試験法	145
手術補助剤	154	スフィンゴリン脂質	21	代用硝子体	154
樹状細胞	9			ターゲット	214
受動拡散	32	【せ】		多孔質人工骨	279
腫瘍壊死因子	294	成形方法	138	多孔体	178
受容体型セリン/トレオニンキナーゼ	6	成長因子	159	脱灰凍結乾燥骨	277
受容体型チロシンキナーゼ	6, 290, 291, 294	セカンドメッセンジャー	28	脱細胞	143
硝子体液	163	脊柱管	255	単一分散	46
硝子軟骨	262	脊椎	254	単球	9
上皮細胞	167	赤方遷移	186	単純拡散	33
上皮細胞増殖因子	290	受容体型セリン/トレオニンキナーゼ	292	単輸送体	35
小胞体	16	ゼータ電位	44		
常量必須元素	13	石灰化	156	【ち】	
食作用	38	セメント固定	269	チタン合金	222
ジルコニア	222	ゼラチン	119, 132	緻密層	165
ジーンオントロジー	221	セラノスティック	81	中間径線維	19
人魚共通ウイルス	160	セラミド	22	中空スクリュー	250
神経再生法	188	セリン	298	中性塩可溶性コラーゲン	124, 125
神経細胞増殖因子	291	線維芽細胞	165	超高分子量ポリエチレン	265
人工肩関節	273	線維芽細胞増殖因子	6	チロシン	298
人工気管	155	繊維状ファージ	89		
人工股関節	267	前十字靭帯	196	【つ】	
人工股関節全置換術	267	染色体	16	椎間関節	254
人工骨	277	仙椎	254	椎間孔	255
人工骨頭置換術	272	選別/標的シグナル	37	椎間板	254
人工多能性幹細胞	285	【そ】		椎弓	255
人工椎間板	261	増殖/分化因子	292	椎弓根スクリュー	256
人工膝関節	263	相同ファミリー	6	椎体	254
人工膝関節全置換術	263	層板構造	162	椎体間スペース	258
人工肘関節	274	相分離モデル	54		
人工指関節	275	促進拡散	33	【て】	
人獣共通ウイルス	160	促進拡散輸送体	36	ティラピア	171
新生骨	179	組織工学的手法	284	デオキシリボ核酸	15
靭帯再建	196	ソーセージケーシング	143	デスマソーム	26
浸透	33	粗面小胞体	16	テネイシン	3
真皮	164	ゾルゲル法	46	デスマ膜	162
親和性調節	30	ソルビタンエステル	297	デルマトン硫酸	289
				テロペプチド	116
【す】		【た】		伝令 RNA	207
水解小体	17	対向輸送体	35		
水酸アパタイト	164	代謝	32	【と】	
髄内釘	253	体性幹細胞	192	凍結乾燥骨	277
スクリュー	249	大腿骨近位部骨折	271	凍結保存骨	277
ステム	267	大腿骨頸部骨折	271	同種保存骨	277
ステロイド	16			ドライアイ	151

ミセル会合モデル	54	有機・無機複合体	168	リコンストラクション	
ミトコンドリア	16	有機修飾シリカ粒子	76	プレート	251
未分化細胞	165	誘導適合	94	リコンビナントコラーゲン	142
【め】		輸送小胞	38	リシルオキシダーゼ	123
メソポーラスシリカ粒子	78	輸送体	24	リシン	299
メタクロマジア染体	191	輸送体/トランスポーター	32	リソソーム	17
メタロチオネイン	242	【よ】		リボ核酸	16
メチオニン	298	陽イオン系界面活性剤	296	リボソーム	16
メチル化コラーゲン	136	溶血	69	流動モザイクモデル	24
免疫グロブリン	11	腰椎	254	量子ドット	194
免疫グロブリン・スーパーファミリー	294	陽電子放射断層法	77	リンカー四糖	4
【も】		溶媒混練法	184	リン酸三カルシウムセラミックス	220
モジュラータイプ	267	【ら】		リン脂質	21
モノクローナル抗体	12	ライソソーム	17	リンパ球	9
モノマー添加モデル	48	ライソゾーム	17	【る】	
【や】		ライナー	267	類骨形成細胞	165
薬剤	284	ラインウィーバー・パークプロット	35	【れ】	
薬剤担体	284	ラクターナ	191	レッドシフト	186
薬物送達システム	40	ラチローゲン	123	連結型	274
ヤブロンスキー図	74	【り】		【ろ】	
【ゆ】		リアルタイム定量PCR	207	ロイシン	298
有害元素	13	リガンド結合領域	27	ロッキングプレート	252

【A】		C-dot	78	ELISA 法	92
ADAM	5	CD 分類	12	EPR 効果	41
ADL	262	CM-セルロースクロマト法	130	ER	16
ADME	32	CNT	41	ES cell	285
anatomical plate	251	CPN	102	ES 細胞	208
ATP	16, 117	CSD 法	86	【F】	
A-W ガラスセラミックス	278	CuO ナノ粒子	231	Fab 領域	11
【B】		【D】		Fc 領域	11
BBB	35	DDS	40, 284	FGF	6
BCP	238	DNA	16	FGF19	7
<i>Bglap2</i>	240	DNA チップ	205, 214	FHF	6
BMP	181, 292	DNA マイクロアレイ	205, 211	fiber	122
BMPs	284	dye	191	fibril	122
B 細胞	9	【E】		Flory-Stockmayer 理論	47
【C】		ECM	1	FLS	129
cDNA	212	ED	27	【G】	
cDNA マイクロアレイ	214	EGF	290	G1 期	170
				G2 期	170

— 著者略歴 —

伊藤 博 (いとう ひろし) : 3 章

1978 年 成蹊大学大学院修士課程修了
(工業化学専攻)
1978 年 株式会社高研
2009 年 横浜市立大学客員教授 (兼任)
2010 年 大日精化工業株式会社
現在に至る

早乙女 進一 (そうとめ しんいち) : 6 章

1995 年 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
2003 年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了
(整形外科専攻)
博士 (医学)
2003 年 科学技術振興機構 CREST 研究員
2005 年 東京医科歯科大学疾患遺伝子研究センター
教員
2007 年 東京医科歯科大学大学院准教授
現在に至る

吉岡 朋彦 (よしおか ともひこ) : 1 章

2001 年 岡山大学工学部生物機能工学科卒業
2006 年 岡山大学大学院博士後期課程修了
(生体機能科学専攻)
博士 (工学)
2007 年 東京工業大学助手
2014 年 岡山大学准教授
現在に至る

多賀谷 基博 (たがや もとひろ) : 4 章

2006 年 東京工業大学大学院博士前期課程修了
(物質科学創造専攻)
2006 年 ソニー株式会社マテリアル研究所
2008 年 物質・材料研究機構生体材料センター
2010 年 東京工業大学大学院博士後期課程修了
(材料工学専攻)
博士 (工学)
2010 年 日本学術振興会特別研究員 PD
2011 年 長岡技術科学大学助教
2014 年 長岡技術科学大学テニュアトラック特任
准教授
現在に至る

芹澤 武 (せりざわ たけし) : 2 章

1996 年 東京工業大学大学院博士後期課程修了
(バイオテクノロジー専攻)
博士 (工学)
1996 年 鹿児島大学助手
1999 年 鹿児島大学助教授
2004 年 東京大学助教授
2007 年 東京大学准教授
2011 年 東京工業大学教授
現在に至る

花方 信孝 (はながた のぶたか) : 5 章

1994 年 東京大学大学院博士課程修了
(先端学際工学専攻)
博士 (工学)
1994 年 三井造船株式会社千葉研究所
1997 年 東京大学先端科学技術研究センター助教授
2001 年 東京工科大学教授
2005 年 物質・材料研究機構主席研究員
2008 年 北海道大学生命科学院連携分野教授 (兼任)
2011 年 物質・材料研究機構ナノテクノロジー融合
ステーションステーション長
現在に至る

澤田 敏樹 (さわだ としき) : 2 章

2007 年 日本学術振興会特別研究員 (DC1)
2010 年 東京工業大学大学院博士後期課程修了
(生物プロセス専攻)
博士 (工学)
2010 年 東京大学助教
2012 年 東京工業大学助教
現在に至る

— 編著者略歴 —

生駒 俊之 (いこま としゆき) : 1章, 4章	田中 順三 (たなか じゅんぞう) : 4章
1994年 早稲田大学理工学部資源工学科卒業	1972年 静岡大学理学部化学科卒業
1999年 早稲田大学大学院博士課程修了 (資源および材料工学専攻) 博士(工学)	1972年 科学技術庁無機材質研究所
1999年 科学技術振興事業団科学技術特別研究員	1984年 工学博士(東京工業大学)
2003年 物質材料研究機構生体材料研究センター	2001年 物質・材料研究機構生体材料研究センター
2010年 東京工業大学准教授 現在に至る	2003年 北海道大学教授(兼任)
	2006年 東京工業大学教授
	2015年 東京工業大学名誉教授
	2015年 物質・材料研究機構 現在に至る

ナノバイオとナノメディシン
— 医療応用のための材料と分子生物学 —

NanoBio and NanoMedicine — Material and Molecular Biology for Medical Application —

© Ikoma, Tanaka, Itoh, Serizawa, Sotome, Hanagata, Yoshioka, Sawada, Tagaya 2015

2015年10月2日 初版第1刷発行



検印省略

編著者	生駒俊之	田中順三
著者	伊藤博武	芹澤武
	早乙女進一	花方信孝
	吉岡朋彦	澤田敏樹
	多賀谷基博	
発行者	株式会社	コロナ社
	代表者	牛来真也
印刷所	萩原印刷株式会社	

112-0011 東京都文京区千石 4-46-10

発行所 株式会社 コロナ社

CORONA PUBLISHING CO., LTD.

Tokyo Japan

振替 00140-8-14844・電話 (03) 3941-3131 (代)

ホームページ <http://www.coronasha.co.jp>

ISBN 978-4-339-06749-1

(金) (製本: 愛子製本所)

Printed in Japan



本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製・転載は著作権法上での例外を除き禁じられております。購入者以外の第三者による本書の電子データ化及び電子書籍化は、いかなる場合も認めておりません。

落丁・乱丁本はお取替えいたします