

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：考察)

考察日本奈米生醫科技政策、研究方針 與應用推廣及安全

服務機關(1)：行政院衛生署

出國人員：許須美 技監
葉雅芬 研究員
廖文斌 薦派專員
劉興鋒 研究員

服務機關(2)：財團法人國家衛生研究院

出國人員：楊重熙 主任

服務機關(3)：財團法人醫藥品查驗中心

出國人員：高純琇 副執行長

服務機關(4)：奈米國家型計畫辦公室

出國人員：宋清潭 執行長

出國地區：日本

出國期間：97年8月18日至8月23日

行政院及所屬各機關出國報告提要

系統辨識碼：C09702714

頁數：41 含附件：

出國報告名稱：「考察日本奈米生醫科技政策、研究方針與應用推廣及安全」出國報告

出國計畫主辦機關：行政院衛生署

聯絡人/電話：劉興鋒/23210151-622

出國人員姓名：

許須美	行政院衛生署	技監
楊重熙	財團法人國家衛生研究院	主任
高純琇	財團法人醫藥品查驗中心	副執行長
宋清潭	奈米國家型計畫辦公室	執行長
葉雅芬	行政院衛生署科技發展組	研究員
廖文斌	行政院衛生署科技發展組	薦派專員
劉興鋒	行政院衛生署科技發展組	研究員

出國類別：考察

出國期間：97年8月28日至8月23日

出國地區：日本

報告日期：96年11月

分類號/目：

關鍵詞：奈米生醫、奈米材料安全、新能源・產業技術總合開發機構、國立醫藥品食品衛生研究所、產業技術總合研究所、物質材料研究機構、東京女子醫科大學、東京大學奈米生醫整合中心、NanoCarrier Co., Ltd、科學技術振興機構研究開發戰略中心。

摘 要

為了解日本奈米生醫科技最新的進展、日本政府奈米科技政策、推動的中長期規畫及日本政府對奈米科技產品安全的管理、政策，作為我國奈米生醫發展中長期規劃及奈米產品管理的參考。由本署許須美技監領隊參訪日本政府各部會主要推動奈米科技的獨立法人、政府研究機構、大學等單位: 新能源・產業技術總合開發機構 (The New Energy and Industrial Technology Development Organization, NEDO)、國立醫藥品食品衛生研究所 (National Institute of Health Sciences, NIHS)、產業技術總合研究所 (Advanced Industrial Science and Technology, AIST)、物質材料研究機構 (National Institute for Materials Science, NIMS)、東京女子醫科大學先端生命醫科學研究所、東京大學奈米生醫整合中心 (Center for NanoBio Integration, CNBI)、NanoCarrier Co., Ltd、科學技術振興機構研究開發戰略中心 (Center for Research and Development Strategy, CRDS)。

日本政府的科學技術推動，依據日本科學技術基本法，由首相為首的總合科學技術會議擬定長期綜合性目標及科學技術基本計畫，各部會據以訂定發展項目與 roadmap，並負責執行。部會下的獨立行政法人或研究機構則依據部會的規劃及所訂定目標協助執行奈米旗艦型計畫或短、中、長期的研究計畫。訂定研究重點。科學技術振興機構研究開發戰略中心擔任總合科學技術會議的幕僚單位，籌劃日本所亟需投入研究發展的議題並提出執行策略。日本科學技術推動的特色有 1. 決策層級高 2. 各部會分工及發展目標明確，各部會的短、中、長期發展目標及 Roadmap 清楚列在各部會網站。

奈米科技與材料為日本第二期及第三期科學技術基本計畫策略性選定的重點發展領域，其中奈米生醫的重點發展項目為藥

物傳遞系統的開發、再生醫學的應用(組織再生)、醫療機器的開發。在 NEDO 及 AIST 等法人機構，奈米生醫的推動的方式，類似我國國家型計畫的推動方式，為目標導向，目標設定以 5 年為期程。

本次參觀日本奈米研究機構顯示 1.奈米生醫研究，跨領域的研究及不同技術結合已成為普遍的現象，如 NEDO 的計畫;奈米藥物傳遞技術與超音波、雷射技術結合促進癌症的治療效果。各研究機構(東京大學奈米生醫整合中心、東京女子醫科大學・早稻田大學連攜先端生命醫科學研究教育設施)也嚐試利用各種機制將生物科技、醫學、工程、物理化學等各領域的研究者結合在一起，開創新的領域。2.政府研究計畫，企業普遍參與。日方認為既然研究技術最終目的在廣泛推廣應用，企業的參與是非常重要的，因而將它列為計畫評估的重點，因此 NEDO 的計畫，企業參與成為普遍的現象，同時也衍生一些新創公司如 NanoCarrier Co., Ltd.。3. 日本生醫研究進行臨床試驗，許多是在國外進行，如東京女子醫科大學先端生命醫科學研究所岡野光夫教授利用 skeletal myoblast 及 mesenchymal stem cell sheets 修復受損心臟的臨床試驗與法國合作臨床試驗，NanoCarrier Co., Ltd.開發的癌症藥物也是在國外做，其原因除了日本臨床試驗的費用很高之外，另一個原因為日本有關臨床試驗的規範非常嚴格，申請不容易，因此研究者轉往容易申請的國家。

有關奈米科技產品的管理，尤其是奈米化妝品的管理，雖然日本尚未訂定管理規範，但日本代表皆表示關切及議題的重要性。在國立醫藥品食品衛生研究發現奈米碳管有類似石棉的效果後，厚生勞動省鼓勵企業先採取防範措施，並表示考慮訂定警告標示。

建議事項

1. 我國政府尚缺乏類似國立醫藥品食品衛生研究所的生物安全研究中心，具備完整的風險評估能力與動物設施，當有物質安全議題出現，完全仰賴政府外的學者專家，在時效上較無法即時針對問題回應，建議政府應建立類似國立醫藥品食品衛生研究生物安全研究中心的機構。
2. 日本與我國對於奈米產品雖然沒有訂定管理規範，但針對國立醫藥品食品衛生研究所對多層奈米碳管的研究發現，顯示多層奈米碳管對人體的影響與石棉相似。我國有必要考慮是否針對使用類似石棉的奈米材料(多層奈米碳管、奈米碳管)產品，在尚未有國際安全標準前，先訂定警告標示，並將此類材料列為優先做安全評估的重點。
3. 奈米材料的安全，為全球性的議題，日本方面已經有許多計畫正在進行，同時也有許多研究成果，有必要藉此次的交流，更進一步尋求與日本在奈米材料安全的研究合作。
4. 奈米科技屬於新興科技，有關新興科技的發展除了奈米材料對生物體、環境的影響議題，還以哪些議題是民眾認為重要的，日本與歐美各國的政府、奈米科技有關的團體(stakeholder)已經開始對話，我國也應該儘早規劃。

目 錄

	頁碼
壹、緣起.....	6
貳、行程.....	9
參、人員.....	9
肆、內容與心得.....	10
一、拜訪新能源・產業技術總合開發機構(The New Energy and Industrial Technology Development Organization, NEDO).....	10
二、參訪國立醫藥品食品衛生研究所(National Institute of Health Sciences, NIHS).....	16
三、參訪物質材料研究機構(National Institute for Materials Science, NIMS).....	19
四、參訪產業技術總合研究所(Advanced Industrial Science and Technology, AIST)	26
五、參訪東京女子醫科大學先端生命醫科學研究所.....	28
六、參訪東京大學奈米生醫整合中心 (Center for NanoBio Integration, CNBI)	32
七、NanoCarrier Co., Ltd.....	34
八、科學技術振興機構研究開發戰略中心(Center for Research and Development Strategy, CRDS)	36
伍、建議事項.....	38
附件一、參訪機構及接見代表	39
附件二、攜回資料列表.....	41

「考察日本奈米生醫科技政策、研究方針與應用推廣及安全」

出國報告

壹、緣起

奈米材料由於具備新穎的物理或化學性質，奈米科技被認為是最有可能用來突破目前人類在醫藥、能源、環境等瓶頸的科技。由於其龐大的應用潛力，有人形容奈米科技將為人類帶來第四次的工業革命。有鑒於奈米科技的重要性，各國政府或工業界莫不卯足全力投入奈米技術的開發應用。

美國柯林頓總統在 2001 年 1 月於加州理工學院宣布成立美國「國家奈米科技推動方案」，2003 年美國政府投資 8.62 億美元在奈米技術研究，2005 年經費成長到 10.81 億美元。日本則是在第二期科學技術基本計畫(2001~2005)選定奈米技術及材料為推動的 4 大重點領域之一。2003 日本政府投入約 8 億美金的研究經費，到 2005 經費成長到 9.5 億美元。研究的重點為奈米科技在電子、量測設備及醫療的應用。

由於各國大量的投資與研究開發，奈米科技產品已經出現在日常生活中。永豐餘把可以防水、防油的奈米塗料應用在紙製容器，使得紙容器可以當成塑膠容器使用，而這層塗料也能自然分解，符合環保。長興化工研究所發展的奈米防水布料，放在水龍頭下沖水不但不濕，連水珠都不沾。衛浴龍頭和成欣業(HCG)的衛浴設備加上奈米級釉藥有防污抗菌功效。其它像奈米抗菌襪、奈米冰箱、奈米冷氣等產品，產品不勝枚舉。

奈米科學更具潛力的應用，如癌症的治療，在實驗室中已經有很好的成果。德國柏林的人體臨床實驗已提供世界第一個不需開刀，使用奈米技術就可以摧毀腫瘤的臨床治療證據。證實磁性奈米粒可選擇性的進入腫瘤細胞，並藉由吸收電磁波產生熱完全摧毀腫瘤，不需要開刀，同時也無副作用的產生。預計不久應用奈米科技的產品將更廣泛的出現在我們的日常生活中。根據美國和日本的估計，二〇〇五年時，全球的奈米產業產值約達到七百多億美元，到了二〇一〇年，將暴增到一兆美元，將近十三倍的成長，特別是資訊電子領域的成長更高達二十五倍。

我國爲了有系統的推動奈米科技的發展，由政府成立國家型奈米計畫辦公室，負責整合推動我國奈米國家型計畫。從 2003 年開始第一期(92~97 年)奈米國家型計畫，6 年投入約新

台幣 231 億。平均每人投入的研究經費為全世界第一，充分表現出台灣對於奈米科技產業化之重視。我國的努力成果也受到各國的肯定，紐西蘭政府科技部(Ministry of Research Science + Technology)在對各國奈米科技發展的調查報告認為，目前奈米科技美國、日本、南韓及德國是居於領先地位，然而由於台灣在奈米科技的發展有良好的協調(well coordinated initiatives in Taiwan)，預計台灣也將在奈米科技佔有顯著的地位。

我國奈米國家型計畫即將邁向第二期(98~103)，第二期的規劃內容有奈米前瞻研究、生醫農學應用、能源與環境技術、奈米電子/光電技術、奈米材料與傳統產業應用、儀器設備發展研發領域六個領域。奈米生醫研究被認為是最具發展潛力的領域，也是各國奈米科技發展不可缺乏的重點。癌症的早期診斷、治療、組織的再生等問題都是人類願意不計付出代價去解決的問題，後續所衍生的產業及經濟效益非常龐大，但是所牽涉的科學也非常廣泛，從生物、醫學、電子、微機電到物理等。目前奈米國家型計畫在奈米生醫的研究僅侷限在國家衛生研究院，尚未整合入其他部會，辦公室認為應強化生醫領域整體規劃，因此亟需參考各先進國家的做法。

另一方面奈米產品已經普遍出現在產品中，如奈米冷氣、奈米瓷磚、除臭奈米襪、國外有奈米防曬油、奈米維他命、奈米化妝品等，但國外的研究資料顯示，某些奈米材料對環境與人類健康可能帶來負面的影響。羅徹斯特大學的動物實驗顯示，老鼠吸入奈米顆粒後，會進入老鼠腦部並引起類似發炎反應。美國詹森太空中心進行碳奈米管材料對老鼠肺功能的影響試驗，發現碳奈米管材料週遭會發生發炎反應與組織壞死。

雖然研究人員認為大部分的奈米顆粒或許都相當的惰性，然而不同種類的奈米顆粒其確實的毒性評估資料並不充足，有些奈米顆粒可能會被證明有毒。但是目前有關奈米產品並無具體的管理辦法。正因為目前奈米產品安全性並無明確的管理規範，工業局在推動奈米標章制度時，目前僅開放較無安全顧慮的項目認證，對產業及奈米標章制度的推動有很大障礙。因此本署急需參考各國的做法訂定奈米產品安全的管理方式。

鄰近的日本為世界上奈米科技發展領先的國家，尤其是在微機電、奈米量測設備及醫療的應用。本計畫的目的是 1. 考察日本在奈米生醫科技最新的進展及日本政府在奈米科技政策、推動的中長期規畫 2. 日本政府對奈米科技產品安全的管理、

政策，作為我國奈米生醫發展中長期規劃及奈米產品管理的參考。

貳、行程

- 97.8.18(一) 台北搭機到日本東京
- 97.8.19(二) 上午拜訪新能源・產業技術總合開發機構(The New Energy and Industrial Technology Development Organization, NEDO)
下午參訪國立醫藥品食品衛生研究所(National Institute of Health Sciences, NIHS)
- 97.8.20(三) 上午拜訪物質材料研究機構(National Institute for Materials Science, NIMS)
下午參訪產業技術總合研究所(Advanced Industrial Science and Technology, AIST)
- 97.8.21(四) 上午參訪東京女子醫科大學先端生命醫科學研究所
下午參訪東京大學奈米生醫整合中心 (Center for NanoBio Integration, CNBI)
- 97.8.22(五) 上午參訪 NanoCarrier Co., Ltd.
下午參訪科學技術振興機構研究開發戰略中心 (Center for Research and Development Strategy, CRDS)
- 97.8.23(六) 自日本東京搭機回台北

參、人員

服務單位	職稱	姓名	備註
衛生署	技監	許須美	出國旅費由科發基金支應
衛生署科技發展組	研究員	葉雅芬	
衛生署科技發展組	薦派專員	廖文斌	
行政院衛生署科技發展組	研究員	劉興鋒	
財團法人國家衛生研究院	主任	楊重熙	出國旅費由該單位自行負擔
財團法人醫藥品查驗中心	副執行長	高純琇	
奈米國家型計畫辦公室	執行長	宋清潭	

日本當地我方陪同人員：

服務單位	職稱	姓名
台北駐日經濟文化代表處經濟組	副組長	顏平和

肆、內容與心得

一、**新能源・產業技術總合開發機構(The New Energy and Industrial Technology Development Organization, NEDO)**

參訪時間: 8月18日上午

我方人員:許須美技監、楊重熙主任、高純琇副執行長、顏平和副組長、葉雅芬研究員、廖文斌專員、劉興鋒研究員

日方人員: 生物科技及醫療開發部門(Biotechnology and Medical Development Department)安藤篤主管、弓場俊輔博士、高野正好主任、岩根典靖主任、伊坂美礼小姐

本次 NEDO 參訪，由生物科技及醫療開發部門主管安藤篤先生簡介新能源・產業技術總合開發機構及生物科技及醫療開發部的歷史、任務及組織架構。接著由弓場博士簡介 1. NEDO 所管理的奈米生醫計畫計畫內容及 2. NEDO 的奈米材料風險評估計畫: Research and Development of Nanoparticle Characterization Method。

(一) NEDO 機構背景介紹-安藤篤先生

NEDO 設立於 1980 年 10 月 1 日，成立之初為半官方機構，之後經過 3 次的組織重整，於 2003 年 10 月正式定名為新能源・產業技術總合開發機構。為日本經濟產業省所支持的獨立行政法人機構，同時也是日本最大的公立研究開發管理機構 (Research and Development management organization)。經費主要來自經濟產業省編列的預算，在 2007 年的資本額為 1,437 億日圓，職員總共有約 1,000 人。因為是專業的計畫管理機構，各研究領域設有專責的計畫管理部門。組織並設有政策規劃協調部(Policy Planning and Coordination Department)、研究開發計畫評估部(Research and Development Project Evaluation Department)、研究計畫視察及經營部(Inspection and Operational Department)及海外部，總共有 23 個部門。

NEDO 最初成立的任務在開發替代能源技術或能源相關技術，之後研究領域擴充到開發未來日本工業界所需尖端技術，

並負責將技術商業化或擴散到工業界以增強日本工業的競爭力。NEDO 扮演的功能為 1. 單位協調與 2. 計畫管理的腳色

1. 在單位協調方面:負責全方位協調(coordinate)工業界、學術界及政府各部門(包括科技政策制定機構)的研究與開發,以達到技術開發的目標。
2. 在計畫管理方面:將計畫分為
 - I. 國家型計畫(National Project):選定奈米科技、生物科技、新能源科技、電子資訊、機械系統、航空及太空科技、化學物質、燃料電池及氫技術 8 個重點研究領域,針對高風險、需中、長期研究發展、同時企業難以獨立進行的企劃(projects),由 NEDO 提供研究經費,並協調工業界、學術界及政府各部門共同推動。
 - II. 企業研發技術的實際應用計畫:對於企業開發接近實際應用階段的技術給予研究經費支持及專業建議,協助技術的商業化應用。
 - III. 未來工業應用核心技術研究計畫:NEDO 依據工業界的需求,提供經費給大學、研究機構,發掘未來具潛力的工業應用核心科技。

NEDO 的研究發展計畫經費 2007 年為 1493 億日幣,其中國家型計畫為 1253 億日幣(佔研究計畫 84%),企業技術的實際應用計畫經費為 168 億日幣(佔研究計畫 11%),未來工業應用新的核心科技研究經費為 59 億元日幣(佔研究計畫 4%),剩下的 1%經費為問卷調查、獎助學者、研究成果擴散。

(二) NEDO 奈米生醫計畫及奈米材料風險評估計畫-弓場博士

NEDO 研究計畫的徵求重點形成過程、研究計畫的核定及管考機制

NEDO 配合經濟產業省的科技發展政策,設置有專門調查事業部,收集及分析日本國內及國際間技術及市場發展趨勢後,委託大學或學者專家依經濟產業省所訂定 roadmap 設定目標,制定研究重點,公開對外徵求研究計畫書。NEDO 並駐有經濟產業省的官員與 NEDO 共同決定研究大方向。

研究計畫的選定,透過公開競爭機制,研究計畫提案書由委員會(大學的學者專家所組成的委員會)審核,NEDO 依據委員會審查的結果再加上 NEDO 自己的評估結果,決定通過哪些計畫。計畫審查的考量包括 1.計畫提案書是否與目的相符 2 技術創新 3 優先順序 4 計畫書是否妥當。

NEDO 的計畫期程，通常為 5 年計畫。計畫第三年進行計畫評估作業，由 NEDO 評估部門進行專業的評估作業，第 5 年計畫結束時，進行自評作業。至於績效評估的指標，則是以專利的產出及企業參與計畫的程度為指標。有別與我國以論文發表數及專利數為主要指標，原因為日方認為，因為計畫的成果，要實施在企業上，因此企業參與的程度是重點。

NEDO 奈米生醫計畫

NEDO 在生物科技與醫學技術(Biotechnology and Medical Development Department)的目標之一是開發先進的醫學設備以符合現代醫療照護的需要，內容包括開發先進的早期診斷、低侵入性治療的醫療設備及再生醫學相關醫療設備(計畫內容請參閱 <http://www.nedo.go.jp/english/activities/index3.html#5>)。

1.超早期診斷技術開發(Development of Super-early Diagnosis Technology):內容包括 A.早期診斷生活型態相關疾病之影像設備(Fundus Imaging Equipment for the Early Detection of Lifestyle-related Diseases) B.支援惡性腫瘤治療的分子影像設備(Molecule Imaging Equipment for Malignant Tumor Therapy Support)。

A.早期診斷生活型態相關疾病之影像設備的開發計畫(Project for R&D on Fundus Imaging Equipment for the Early Detection of Lifestyle-related, 2005-2009, 2008 年經費 1 億 8 仟萬日圓)。

日本由於人口老化或生活型態的改變，心血管、糖尿病相關疾病持續增加，這些與生活型態有關的疾病，疾病初期在分子層次可以觀察到不正常的代謝或者在型態(morphology)上可以觀察到不正常的型態(abnormal form)，藉由觀察眼底組織(eyeground)細微的改變，可以早期發現這些疾病。本計畫利用日本領先的光學技術，開發高精確的 3D 影像診斷儀器(解析度 2um x 2um x 2um)，可以觀察眼底(eyeground)周圍組織微細血流、組織型態(morphology)並測量視網膜氧氣的飽和程度。可以早期發現眼睛、心血管疾病及與生活型態有關疾病，目前該設備原型已完成。

B.支援惡性腫瘤治療的分子影像設備研究開發計畫(Project for R&D on Molecule Imaging Equipment for Malignant Tumor Therapy Support)

為達成在 2010 年將癌症病患 5 年的存活率較目前提高 20% 的目標，必需提高目前癌症早期發現的技術，將腫瘤偵測的靈敏度從目前的 1 公分提高到 1mm 大小的。本計畫與厚生勞動省合作，在 FY2005 進行可行性研究，探討結合不同影像技術如 CT、PET、MRI 或其他生物技術以提高偵測敏感度、影像解析度、影像速度的可行性。在 2006 年推出新的 PET 設備及 PET-CT/MRI 設備原型(prototype)。

2. 低侵入性治療機器開發(Development of Minimally-invasive Medical Equipment): 目標為結合藥物傳遞系統(drug delivery system)技術與醫療設備以增加治療效果，計畫有 A 新世代的惡性腫瘤治療藥物傳遞系統(Next-generation DDS-type Malignant Tumor Therapy System)及 B 新世代藥物傳遞深層治療系統(Next-generation DDS Therapy Systems for Deep Therapy)。弓場博士認為雖然在製藥工業方面，由於歐美製藥業的規模較大，日本較難與之競爭。但透過醫療機器開發結合 DDS 技術增加治療效果，是日本有希望與歐美國家競爭的領域。原因為：

1) 日本在 DDS 方面有許多優越的能力與技術，以日本上市的 DDS 藥物為例，至少就有 12 個藥物是應用日本 DDS 技術開發成功。例如經皮膚吸收的血管擴張藥、口服緩慢釋放的癌性疼痛治療藥、喘息治療藥、高血壓治療藥等。日本最新開發的微脂體型癌症治療藥物 MBP-426 及高分子 micelle 抗癌藥物 NK911 都已成功的進入第二期的臨床試驗。

2) 理想的 DDS 可以將藥物精確的傳遞到目標細胞且適時的釋放，然而實際的狀況是目前 DDS 還無法達到理想的狀況。預期如果將 DDS 結合外部能源(如超音波、磁場、雷射等)，將可以改善藥物釋放及目標細胞的濃度，提高治療效果。

A 新世代的惡性腫瘤治療藥物傳遞系統計畫(Project for R&D on Next-generation DDS-type Malignant Tumor Therapy System) 2005-2007，2007 年經費 7 億 5000 萬日幣。

現在癌症的標準治療方式是外科手術切除、放射線治療、化學治療。雖然這些方法已成功治癒某些癌症，但是仍有許多的病例無法治好。日本、美國、芬蘭等國家採用硼中子捕捉治療(boron neutron capture therapy，簡稱 BNCT)，提供另一種治療的方式。

硼中子捕捉治療的原理，是利用同位素硼-10 遠較身體其他元素容易捕捉低能量的中子，當同位素硼-10 被注射到腫瘤後，並接受中子照射，同位素硼-10 在捕捉到低能量中子後形成同位素硼-11，硼-11 分裂為鋰-7 並釋放出 α 粒子。反應所衍生的 α 粒子，可以殺死癌細胞。組織中硼-10 含量愈高的部分，經低能量中子的照射治療後，所造成的傷害也越大。正常細胞累積硼-10 的數量遠低於癌細胞，受到的破壞也極微小。同時 α 粒子只能穿透一個細胞的厚度。因此只作用在含硼-10 的細胞，避免傷害周圍的正常細胞。本計畫由三菱重工、日立及筑波大學合作，分為兩個部份。一個部份是研究利用 DDS 將硼-10 準確的傳遞到癌細胞，另一個部份則是發展小型化(目標設定為 100-200m² 大小)、可以在病院內設置的同步加速器(Fixed Field Alternating Gradient Sychrotron)。小型化、可以在病院內設置的同步加速器目前已在建造中。

國家衛生研究院楊重熙主任提問，有關 BNCT 台灣清華大學之前已經進行臨床試驗，但發現並不特別有效。是否日本在 BNCT 的臨床試驗有正面的試驗結果?還是在這方面有特別技術?日方回復有關 BNCT 的臨床試驗是由筑波大學執行，結果顯示 BNCT 對皮膚癌是有效的。是否有 BNCT 特別的技術，必須請教筑波大學。

B. 新世代的深層腫瘤藥物傳遞治療系統計畫(Project for R&D on Next-generation DDS Therapy Systems for Deep Therapy) 2007-2009, 2007 經費 3 億 1000 萬日幣

NEDO 在 2006 提供經費委託大學及民間企業探討不同 DDS 技術與不同外部能源(如超音波、磁場、雷射等)組合的可行性，以提高治療效果。目前的發展方向有 1. DDS(具光增感劑及治療藥物)結合雷射光，藉由雷射光將傳遞到目標細胞內的 DDS 光增感劑分解，進行治療藥物釋放。2. 將具顯影與治療藥物的 DDS 系統與超音波配合，DDS 傳遞到目標細胞後，可以提供診斷影響，同時在接受超音波照射後產生局部加熱殺死細胞)，此項研究正在進行動物試驗。

NEDO 醫療機器領域研究與厚生省有合作，醫療機器安全性的動物實驗或小規模的臨床試驗由 NEDO Biotechnology 部門負責。醫療機器的大規模的臨床試驗，由厚生省負責。同時厚生省在進行大規模的臨床試驗時，會將之前 NEDO 所進行的小規模臨床試驗結果整合進去。

奈米材料風險評估計畫

奈米粒子物理化學特性量測方式開發計畫(Research and development of nanoparticle characterization methods)2006-2010，2007年經費4億3仟萬日圓。

奈米材料即使是同樣的化學組成，也可能顯出與傳統上(大尺寸)不同的物理化學特性，因此傳統對化學物質的風險分析(risk analysis)方法，也許無法直接應用到奈米材料。同時奈米科技仍然是非常新且發展中的科技，奈米材料特性描(characterization)的方法仍在發展中，同時對於奈米材料也缺乏物理化學特性的資料。有哪些物理化學特性是風險評估(risk assessment)所必需的資料，為目前研究的重要議題。為建立奈米材料對人類安全與環境影響風險評估所需的資料及方法，NEDO與產業技術總合研究所(Advanced Industrial Science and Technology, AIST)及5所大學共同合作奈米材料物理化學特性量測方式開發計畫(Research and development of nanoparticle characterization method,2006-2010)。使用奈米碳管、富勒烯(Fullerence)及二氧化鈦為材料，計畫內容包括

- 1.奈米材料的測量及特性描述(characterization)方法的建立
- 2.奈米材料暴露評估(Exposure Assessment)方法的建立
- 3.奈米材料毒性評估(evaluation)方法的建立
- 4.奈米風險管理及奈米風險評估(Risk Assessment)

目前實驗進度，有關粒徑分布、大小及濃度量測標準方法已經建立，同時奈米二氧化鈦也已經依所建立的標準化方法製造成奈米懸浮氣膠(aerosol)，導入密閉的暴露箱中，進行老鼠呼吸的曝露實驗，以評估它的毒性。

目前有關奈米材料安全的問題之一，為奈米的定義、奈米材料的規格、實驗標準品等尚缺乏國際標準，因此奈米材料安全評估實驗結果很難比較，因此需要制定一套國際的奈米材料安全評估的方法。因此NEDO也積極參加國際奈米材料安全會議。如NEDO與AIST及OECD(Organization for Economic Co-operation and Development)於2008年4月23日就共同舉行International symposium on the risk assessment of manufactured nanomaterials，積極參加國際奈米材料定義、安全標準及評估方法的訂定。

二、8月19日下午參訪國立醫藥品食品衛生研究所(National Institute of Health Sciences, NIHS)

參訪時間: 8月19日下午

我方人員:許須美技監、楊重熙主任、高純琇副執行長、顏平和副組長、葉雅芬研究員、廖文斌專員、劉興鋒研究員

日方人員:生物安全研究中心 Tohru 主任，生物安全研究中心毒性部菅野純部長

本次參訪分為三部份，首先由國立醫藥品食品研究所播放該研究所的影帶簡介，之後由生物安全研究中心 Tohru 主任接待，介紹生物安全研究中心，最後由毒性部菅野純部長介紹該中心在奈米材料安全研究的最新研究結果。

(一)、國立醫藥品食品衛生研究所機構背景介紹

國立醫藥品食品衛生研究所為厚生勞動省所屬國家研究機構，前身為東京藥物控制實驗室(Tokyo Drug Control Laboratory)，於1874年設立於東京，之後更名為東京衛生試驗所(Tokyo Institute of Hygienic Sciences)。為厚生勞動省中主要的機構，也是日本歷史最悠久的國家研究機構。目前總共有21個部門，其中5個部門是隸屬於生物安全研究中心(Biological Safety Research Center, BSRC)。任務為藥品、醫療器材、食品及與民眾生活相關的化學物質安全測試與研究，包括產品檢驗、檢驗方法及產品管理規範的建立，以確保它們的品質、效果及安全。

最初國立醫藥品食品衛生研究所的工作是進口藥物的分析與品質檢查、食品及飲用水中的化學物質分析(功能與本署藥物食品檢驗局相似)，於1978年在國立醫藥品食品衛生研究所設立生物安全研究中心與動物研究設施，之後逐漸擴充部門到現在的規模。並設有安全情報部(Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals)負責藥物、食品及化學物質資訊的收集、評估與研究。

國立醫藥品食品衛生研究所在奈米材料安全方面的研究任務，重點為奈米材料對人體健康的影響，由生物安全研究中心負責，也是本次拜訪的對象。有關國立醫藥品食品衛生研究所各部門的沿革及各部門的業務概要，請參 <http://www.nihs.go.jp/english/index.html>。

(二)、生物安全研究中心

生物安全研究中心設有毒理、藥理、病理、遺傳變異、風險評估 5 個部門並設有動物設施(animal facilities) 以提供安全評估實驗使用，為日本物質安全測試與研究的領導機構。中心約有 350~400 位科學家，其中 1/3 為生物學家，1/3 為化學家或藥學家，約有 120 位科學家從事生物性安全研究(biological safety and research)。中心主要任務是針對所管理的食品添加物、農藥、藥物、民眾生活有關的化學物質等進行

- 1.生物性安全測試。
- 2.開發新的安全評估方法
- 3.研究上述物質的毒理、藥理、病理、遺傳變異的機制
- 4.對所提出的毒理、藥理、病理、遺傳變異、風險評估的數據評估或判讀，以供法規管理之用
- 5.針對所管理的物質，做出評估物質在毒理、藥理、病理、遺傳變異、風險評估的策略。

該中心因為具有充分專業的人力與完整的安全評估設施，對於已存在的化學物質或新物質的毒理、藥理、病理、遺傳變異、風險評估(risk assessment)，每個部門都有一套標準的安全測試或決策(Decision tree)流程，可以提供我國化學物質風險管理的參考。

有關奈米材料安全的研究，在厚生勞動省的經費支援下，該中心於 2004 年開始進行。2004-2008 年總共進行 5 個有關奈米材料對健康風險影響的計畫，每個計畫經費最高為 1 億日圓。計畫包括針對奈米材料皮膚暴露、吸入暴露進行健康風險評估，計畫內容計畫與進度如下：

2004 年從事奈米材料對健康影響的資料收集調查，

2005 年開始進行人造奈米材料對健康風險評估(Risk

Assessment)方法建立的研究(使用 C60 及 TiO₂ 當作參考物質)。

2006-2008 奈米材料毒性動力學分析(toxico-kinetic analysis)及危害特性研究(hazard characterization)以奠定健康風險評估方法(health risk assessment methodology)，並增加多層奈米碳管為參考物質，焦點放在奈米材料長期的影響。

2007-2009 研究奈米材料皮膚曝露毒性的評估(evaluation)方法。

2008-2010 研究奈米材料呼吸曝露毒性的評估方式。

(三)、奈米材料安全的最新研究結果-菅野純部長

國立醫藥品食品衛生研究所評估奈米材料對人體健康的風險，除了以傳統的毒性、病理、遺傳變異、風險評估方式，並採用新的方式如 microarray、toxigenomic 來探討奈米材料可能的安全風險。

菅野純部長認為人造奈米材料對生物體的安全影響，目前最大的問題在於進入生物體的奈米材料是否能被排出體外，尚無明確的證據。雖然有少數研究利用追蹤物質與奈米材料結合的方式，追蹤奈米材料在體內的分布、代謝，顯示進入人體內的奈米材料可能被排出，但他認為這些追蹤物質在體內的代謝過程，可能被分解，因此雖然追蹤物質被排出體外，但是無法確認奈米材料也被排出體外。

該研究所在 2006-2008 計畫使用 C60、TiO₂、多層奈米碳管 (MWCNT) 當做材料，研究奈米材料在生物體的吸收、分佈、代謝及排出。動物試驗實驗結果顯示，MWCNT 的毒性則是有劑量反應。菅野純部長是認為 MWCNT 與 CNT 為微米長度的桿狀結晶，同時兩者在生物體內非常穩定。因此一但進入體內，體內無法移除，將引起長期慢性的發炎反應，增加體內氧化壓力，最後導致組織的破壞或者有時會導致致癌。因為奈米碳管具有極大的直徑與長度比(10 nm x 500 nm)，這些性質與石綿(asbestor)非常相似，可能會引起與石棉類似的間皮癌 (Mesothelioma)。NIHS 為第一個以動物實驗證實 MWCNT 會引起間皮癌 (Mesothelioma) 的研究機構，本篇論文曾引起日本及全世界科學界很大的衝擊。菅野純部長認為 MWCNT 致癌的機制可能與石綿致癌的機制相同，有論文指出石綿纖維的致癌潛力與所含的鐵濃度有關，而 MWCNT 在製程中需要鐵當做催化劑，因此含有鐵。為了釐清鐵在 MWCNT 毒性所扮演的腳色，下一步驟的研究將由工業界提供 NIHS 不含鐵或其它雜質 MWCNT 做安全評估試驗。

TiO₂ 奈米材料似乎是個特例，大小對並不會影響的它的毒性，菅野純部長認為這是因為 TiO₂ 聚集的原因，因此無法顯出它的奈米性。

NIHS 建議在 MWCNT 生物/致癌性尚未被完全評估(assessed)之前，對工作場所的奈米纖維採取好的控制，控制員工的暴露。由於奈米材料尚未有正式的管理規範，因此有關工廠對奈米材料的健康風險管理，NHIS 目前是以個案的方式進行，由工廠告訴 NHIS 工廠有關奈米材料的製程及風險管理措施，由 NHIS 針對該工廠提供風險管理的建議。

三、物質材料研究機構(National Institute for Materials Science, NIMS)

參訪時間: 8 月 20 日上午

我方人員:許須美技監、楊重熙主任、高純琇副執行長、宋清潭執行長、葉雅芬研究員、廖文斌專員、劉興鋒研究員。

日方人員:竹村誠洋博士及宮澤勳一博士

本次參訪由先進材料實驗室宮澤勳一(Miyazawa Kun' ichi)博士及企劃處國際事務室竹村誠洋博士接待。由企劃處國際事務室竹村誠洋博士介紹 NIMS 及日本政府在奈米粒子健康風險的努力，先進材料實驗室宮澤勳一博士介紹 NIMS 在奈米材料的研究。

(一)、物質材料研究機構介紹-竹村誠洋博士

物質材料研究機構為文部科學省所支持的獨立國家研究機構，於 2001 年 4 月由國家金屬研究機構(National Research Institute for Metals)及國家無機物研究機構(National Institute for Research in Inorganic Materials)合併而成，為日本唯一以材料為研究議題的研究機構。機構的任務為基礎科學的研究、奈米材料研究核心設備的提供、人員的訓練、研究成果的擴散。設有 20 個研究中心，2007 年經費為 207 億日圓，其中 158 億日圓來自文部科學省，信托研究基金 28 億日圓。員工數為 1,635 人，274 人為外國人(其中有 5 人來自台灣)。

該機構擁有世界級的研究設備如高解析度的 HVTEM、1GHz-class NMR，將自己定位為世界的研究機構(Global Research Institute)與國際各大研究機構有合作。與我國的交通大學、工研院、中央研究院都有合作關係。該機構在 2007 年所提出的 International Center for Materials Nanoarchitectronics (MANA)，獲選為文部科學省 World Premier International Research Center(WPI) Initiative 的 5 個中心之一。預計在未來 10 年會將 MANA 發展為世界奈米科技及奈米材料研究中心。該機構在 2006 年總共累積發表 1349 篇期刊論文，2003-2007 發表論文被引用的次數為世界第六名。至 2006 年 8 月為止，因技術轉移總共促成 6 家新創公司。在 2007 年在日本成立 New nanotechnology network，將

日本的大學、研究機構與相關單位連接起來。2006年4月開始第二期5年中程計畫(2006-2010)，以奈米科技主題，從事奈米先端科技與社會需求有關的奈米科技研究。希望藉由奈米科技及先進材料研究，建立一個永續及安全的社會。

奈米科技為新興科技，為避免重蹈基因改造食品、核能科技推廣的覆轍，針對奈米新科技發展所衍生的倫理、社會議題，如奈米科技對健康、環境的影響、人民的觀感等。第三期科技基本計畫(2006-2010)規劃「公眾的信心與參與議題」，對奈米科技的發展，日本政府提出負責任的奈米科技研究開發。針對新興科技民眾關心的社會議題，進行公民討論與研究。日本有關奈米科技對社會牽連(Societal Implications of Nanotechnology)的活動，於2004年開始。2004年8月由AIST舉行「奈米科技與社會」(Nanotechnology and Society)公開討論會。之後由國立醫藥品食品衛生研究所(NIHS)、產業技術綜合研究所(AIST)、物質材料研究機構(NIMS)、國立環境研究所(NIE)4個研究機構於2005年2月舉辦第一次的奈米科技與社會研討會。在2006年文部科學省支持的奈米科技社會接受性的可行性研究之後，針對奈米物質對生物及環境的影響進行專家小組討論(multi-experts panel)，分為5個工作小組(NIMS負責奈米科技的倫理及社會議題工作小組)共有來自日本35個研究機構/大學的80位科學家，對奈米材料對生物安全影響議題目前的進展(狀態)、哪些迫切的議題必須解決，有一個完整的總整理。有關奈米材料對健康的影響如奈米粒子經由呼吸道進入體內、皮膚穿透、消化道進入體內後，在體內的動態、對生物體的影響及奈米風險評估已知為何、尚缺乏哪些暴露資料，該會議有完整的整理資料。

(二)、日本政府奈米科技發展與推動架構-竹村誠洋博士

第二次世界大戰之後，日本藉由歐美國家技術的引進，再加以技術改良。憑藉著優越的技術，創造品更好的產品，行銷歐美國家，賺取外匯。再將賺取的外匯有效的投資生產設備，造就驚人的經濟成長，在1980年代以前，日本經濟一直穩定發展。然而隨著冷戰結束、貿易的全球化、亞洲新興國家如台灣、韓國的興起及競爭，使得日本開始產業外移、經濟泡沫化等問題。自1990年代初期，經濟開始陷入長期的低迷。如何讓資源貧乏、國土狹小的日本重新強盛?日本各界普遍認為唯有藉助科技創新及人才優勢，才能重新打造強盛的日本，於是有「科技創新立國」的理念。日本國會於1995年11月8日通

過「科學技術基本法」，作為日本科技政策的根本大法，並確立了振興日本科技的立國國策。

為達成科學技術基本法立法的目的，由首相為首，內閣閣員和有識之士組成的總合科學技術會議(Council for Science and Technology Policy, CSTP)，首相擔任主席，制定「科學技術基本計畫」來實現科學技術基本法所設定的目的，並對首相負責(日本政府科學技術推動架構請參閱圖一)。總合科學技術會議的功能為 1. 擬定科技基本政策、設定長期及總合性研究目標 2. 科技預算、人力資源等資源分配 3. 研發考評、追蹤調查。各部會則依據部會的性質及總合科學技術會議所訂的科技基本政策、總合性研究目標及分配的預算，訂定與執行部會科技發展項目與目標。各部會下的國家研究機構、實驗室或獨立法人機構(如 NEDO、AIST、國立醫藥品食品衛生研究所等)則依據部會所定的發展項目與目標擬定研究重點，進行研究或對外徵求計畫。

奈米技術及材料為日本第二期科學技術基本計畫(2001 年至 2005 年)所選定推動的 4 大重點領域之一。推動的內容包括奈米科技的應用及推動社會大眾對新科學技術的支持。負責的部會有經產省、文部科學省、厚生勞動省、環境省(圖二)。各部會所屬獨立法人或研究機構在奈米科技推動的分工：

經產省

奈米旗艦型的計畫的推動: 新能源產業技術總合開發機構(NEDO) 及產業技術總合研究所(AIST)

文部科學省

奈米基礎: 大學及日本學術振興會(JSPS)

工業界奈米科技長程發展研究: 科學技術振興機構(JST)

一般奈米科技的研究: 物質材料研究機構(NIMS)

厚生勞動省

奈米食品、藥品的管理: 國立醫藥品食品衛生研究所及勞工安全

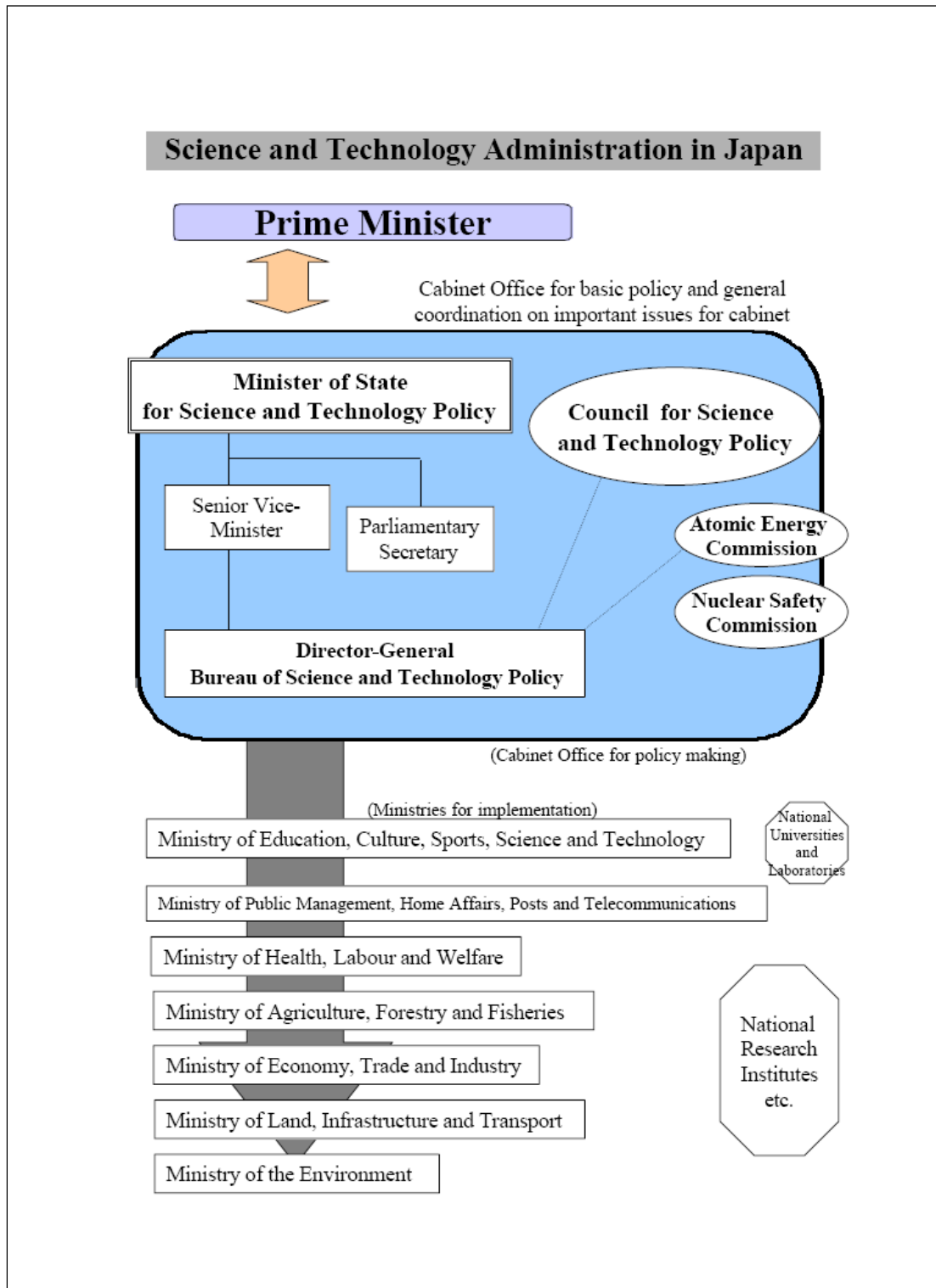
環境省: 負責環境的保護

在推動社會大眾對新科學技術的支持方面: 推動負責任的奈米科技推動，由 CSTP 協調各部會的跨部會合作計畫，參加的部會包括 METI、MEXT、MHLW、MOE。計畫有

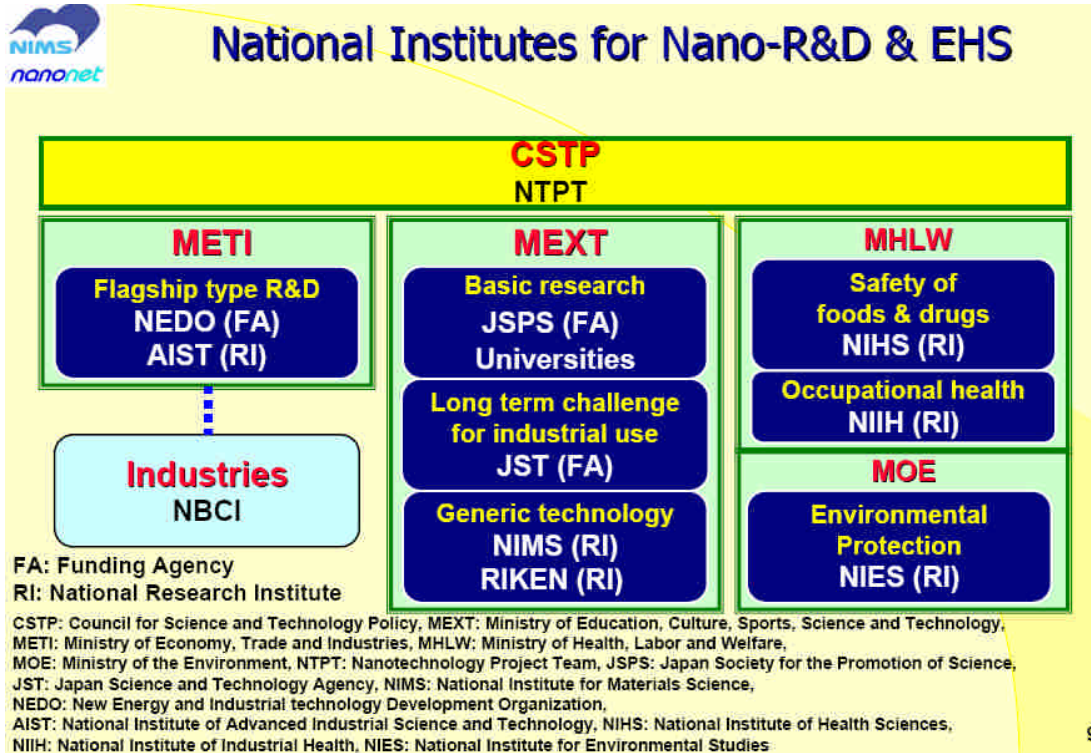
1. 奈米粒子風險評估方法的標準化(METI 所屬 AIST 2005-2007)
2. 協助公眾接受奈米科技(METI、MEXT、MHLW、MOE, 2005)

3. 奈米材料製造風險評估與管理(AIST、Univs、Industry, 2006-2010)

圖一



圖二



(三)、NIMS 先進奈米材料實驗室(Advanced Nano Materials Laboratory)-宮澤勳一博士

NIMS 先進奈米材料實驗室從事奈米材料或相關物質的基礎研究，實驗室有五個研究團隊，各自針對目標材料研究。本次由該實驗室富勒烯工程團隊(Fullerene Engineer) 宮澤勳一博士介紹該團隊在 Fullerene Whisker 的研究。

富勒烯(Fullerene, C₆₀)在1985年被發現，為60碳原子所組成的空心足球狀物質，硬度可能超越鑽石、具有超導體、高潤滑能力的性質，表面很容易做化學修飾或形成氫化合物。宮澤勳一團隊是第一個發現由C₆₀形成的針狀黑色結晶，直徑從數個奈米到未滿1000nm，他們命名為 Fullerene Nanowhisker。同時該團隊也是第一個發現用簡單的液-液介面沉澱法(liquid-liquid interfacial precipitation method)將等量的異丙醇緩慢加入等量的C₆₀飽和甲苯(toluene)溶液，並置於常溫(21°C)下幾天，底部就可以形成 Fullerene Whisker。該研究團隊藉由控制不同的溶劑比例、結晶生成溫度、或者C₆₀的表面化學修飾，控制結晶的直徑、長度、導電度等物理化學性質並尋求其在工業的應用。例如C₆₀表面含有

鹼性金屬，組成的 Fullerence Whisker 具有超導體性質。不同組成的 C60、C70 形成的絲狀纖維具有不同獨特的性質，可以應用在半導體、藥品、高敏感度的感應器(sensor)、電子裝置、環保電池。

由於 Fullerence Whisker 其直徑大小容易以人工控制，同時可以在 Fullerence Whisker 形成時將物質自然置入，因此可以當作如藥物傳遞的載體。奈米碳管雖然具有相同的型態，但因為直徑太小，將物質置入很困難。同時因為 Fullerence Whisker 的結晶成長容易控制，用過的 Fullerence Whisker 可以溶化後重新回收使用，符合環保的要求。

四、產業技術總合研究所(Advanced Industrial Science and Technology, AIST)

參訪時間: 8 月 20 日下午

我方人員:許須美技監、楊重熙主任、高純琇副執行長、宋清潭執行長、葉雅芬研究員、廖文斌專員、劉興鋒研究員

日方人員:Nano-Biomedical group 的領導人植村壽公博士

本次參訪由 Nano-Biomedical group 的領導人植村壽公博士代表接待，由植村博士簡介該團隊在將奈米科技應用在組織再生的研究並參觀該研究團隊的設施與設備。

(一)、產業技術總合研究所機構背景介紹

AIST 於 2001 年春天成立於筑波市，2005 年 4 月改組為獨立行政機構，為日本最大的國立研究機構。AIST 的任務是藉由改善日本的工業技術，對日本社會的發展做出貢獻。具體內容包括 1 透過科技的發展強化日本在國際的競爭力 2.和諧(解決)科技發展所衍生的社會議題，促進科技的發展。其研究從基礎科學研究到技術商品化、工業化。總共有 3,200 名員工，研究人員約 2,500 人，行政人員約 700 人。另外還有來自日本大學、企業及海外的訪問研究人員總人數約 5,300 人。研究依領域可以分為生命科學、奈米科技材料與製造、資訊與電子、環境與能源、地球科學、天文與量測學六個研究領域。組織設有 21 個研究機構(Research Institute)及 28 個研究中心，研究機構為其 AIST 針對重要的研究重點領域例如奈米科技、能源等成立固定編制的組織。研究中心則是 AIST 對於特定的研究議題，以 5 年為 1 個階段，成立任務編組的研究中心。本次是參訪 AIST Nanotechnology Research Institute 的 Nano-Biomedical group 所執行的奈米生醫研究計畫。

(二)、奈米科技在再生醫學的應用

該研究團隊的研究重點為骨頭及關節(joints)的再生研究。因為日本老年人口逐年增加，隨著年紀的增加，骨頭及關節的問題是影響到老年人活動的重要因素。植村研究團隊結合細胞培養、生物化學、奈米科技及機器人(robotics)技術開發係包自動

培養系統，並開發旋轉牆容器生物反應器(Rotating Wall Vessel bioreactor)應用到骨頭及關節的再生醫學。

傳統實驗室軟骨組織(cartilage)的再生，是利用來自骨髓的 Mesenchymal Stem Cell 做體外 2D 或 3D 培養。無論是 2D 或者 3D 的軟骨組織培養，都有一些問題。在軟骨組織的 2D 培養，由於地心引力的影響，培養細胞沉到培養皿的底部，最後僅能形成平面的片狀(sheet)結構組織。而傳統的 3D 培養，攪動所引起的剪力或細胞聚集太密，以致培養液難以穿透進去，都會導致細胞的死亡，無法培養為更大尺寸的組織。為解決上述問題，該團隊發展出微重力 3D 培養的旋轉牆容器生物反應器 (Rotating Wall Vessel bioreactor)。細胞在 RWV bioreactor，藉由容器(vessel)的旋轉及培養液的流動，代替傳統 3D 的攪動，同時因細胞所受的重力方向經常改變，因此不會沉到底部，在自由懸浮在培養液的狀態下，逐漸形成立體的細胞群。

在兔子的軟骨組織培養實驗，該團隊將兔子骨髓細胞先在 10-100 nm micropillar culture dish 培養皿(細胞的分化與外界環境有關，培養基的材料與型態會影響細胞的分化與分裂速度，將特定型態與長度的奈米柱嫁接在培養基表面，細胞較容易分裂增殖)增值 3 週，接著在 RWV bioreactor 培養，4 週後培養出大尺寸的軟骨組織(major axis 1.5 cm、minor axis 0.8 cm)，具有 1/2 到 1/4 正常軟骨的強度(對照組為傳統 3D 培養的組織，軟骨組織鬆散不具顯著的強度)。RWV 反應器培養的軟骨被移植到有膝關節厚度缺陷(rabbit knee joint with full-thickness defect)的兔子上，結果顯示軟骨組織移植的地方有軟骨的形成，並與兔子上的軟骨及骨頭強烈的結合在一起。為滿足各種不同的軟骨缺陷疾病，目前該團隊目前正在使用病人骨髓細胞在 RWV bioreactor 培養軟骨組織，研究適合不同軟骨缺陷病人的最佳培養方法。

同時為避免組織培養人工操作可能的錯誤，提供安全、符合 GMP、降低組織培養成本，該團隊與川崎重工業株式會社合作，結合機器人、細胞培養、奈米科技開發細胞自動培養系統(<http://www.khi.co.jp/mechamd/intro/autoculture.html>)。從細胞的植入開始、培養液、培養狀況確認、細胞回收到出庫，都在密閉的環境，由機器手臂操作，並可以同時培養不同的組織。

五、東京女子醫科大學先端生命醫科學研究所 岡野光夫教授

參訪時間: 8 月 21 日上午

我方人員: 許須美技監、楊重熙主任、高純琇副執行長、
宋清潭執行長、葉雅芬研究員、廖文斌專員、
劉興鋒研究員

日方人員: 岡野光夫所長、江上美芽教授、大和雅之副教授、
常德華博士

本次訪問由東京女子醫科大學先端生命醫科學研究所岡野光夫所長率領江上美芽教授、大和雅之副教授、常德華博士接待。由岡野光夫教授介紹該研究所應用奈米科技在組織再生醫學的研究成果，並參觀該中心設施與設備。

(一)、參訪背景說明

岡野光夫教授為日本及國際奈米生醫知名的學者，在藥物傳遞系統有著越的成就，他與東京大學 Kataoka 教授所開發的奈米藥物傳遞系統(Drug Delivery System)在 1996 年技術轉移，促成 NanoCareer Co Ltd 的創立。岡野光夫教授的專長為奈米藥物傳遞系統、再生醫學及組織工程。本次是參觀岡野教授應用奈米科技在再生醫學的研究，並參觀岡野教授位於東京女子醫科大學・早稻田大學連攜先端生命醫科學研究教育設施(Tokyo Women' s Medical University-Waseda University Joint Institution for Advanced Biomedical Sciences: TWIns)的研究設施與設備。

東京女子醫科大學・早稻田大學連攜先端生命醫科學研究教育設施(Tokyo Women' s Medical University-Waseda University Joint Institution for Advanced Biomedical Sciences: TWIns)位於東京都新宿區，鄰近東京女子醫科大學附設醫院，於 2008 年 4 月開幕，為東京女子醫科大學及早稻田大學合作經營，融合醫學、科學及工程的先進生物醫學研究中心。新中心的目的希望能融合理學、工學(早稻田大學)、基礎醫學、臨床醫學(東京女子醫科大學)、醫院及企業 1.開創新的先進醫療領域及產業 2. 培育先進醫療人才。目前有約 500 職員或學生，分布在 25 個實驗室(不包含支援系統的 600 人)，其中東京女子醫科大學總

共有 120 人在該中心，30 人為 MD.PHD. 30 人為 Ph.D. 30 個研究生。

(二)、奈米科技在再生醫學的應用

岡野光夫教授的研究團隊是利用奈米科技所成功研發的「溫度應答性培養皿」培養細胞組織，再以培養的細胞片(cell sheet)為基礎單位，在沒有支架(scaffolds)的情況下，堆疊建構類似活體的立體組織(Tissue Patch)，應用在器官的修補。

傳統的細胞培養，細胞會先固定在培養皿，然後再分化。傳統上用蛋白酵素如 trypsin 或膠原蛋白酶(collagenase)打斷培養組織與培養基質(matrix)之間的連接後，再將細胞片(Cell Sheet)取出培養皿。但因蛋白酵素的作用，細胞膜表面的蛋白質無可避免的被傷害。然而細胞表面的蛋白質對細胞分化具有特定的功能，細胞表面是否完整無傷會影響到後續培養組織與移植器官的接合效率。該中心與大日本印刷株式會社合作，將 20 奈米厚度的 PIPAAm Poly(N-isopropylacrylamide)嫁接在培養皿表面，成功開發所謂的溫度應答性培養皿，可以在不添加動物衍生細胞(animal-derived cells)或血清的情況下增進細胞的成長與分化，並將培養好的組織輕易且完整的剝離。溫度應答性培養皿是利用 Poly(N-isopropylacrylamide)在不同溫度下會產生不同物理變化的特性(temperature responsive polymer)。當溫度在 32°C 時以上時，PIPAAm 為疏水性，細胞可以在表面固定、分化與成長。當組織培養完成後，將溫度降低到 32°C 以下，培養皿表面的 PIPAAm 轉變為親水性會將培養組織推離培養皿，因此培養組織可以很完整的剝離，不需要使用蛋白酵素。

細胞培養的應用

一、單層細胞片(single-layer cell sheet)

A. 角膜上皮幹細胞缺陷眼睛角膜修復: 該中心將口腔黏膜上皮細胞(oral mucosal epithelial cells) 在溫度應答性培養皿上培養上皮細胞片(epithelial cell sheet)，然後將它移植於角膜上皮幹細胞缺陷(corneal epithelial disorder)的眼睛角膜，3 個月後角膜治療成效良好，已經有 20 個以上的成功案例。

B. 牙周炎(Periodontitis): 該團隊應用人類牙周韌帶細胞片(human periodontal ligament cell sheet)應用在牙周炎周圍組織的修復，目前正在進行臨床試驗。

C. 開刀後的傷口癒合: 口腔黏膜細胞片(Oral mucosal cell sheet)被用在覆蓋到食道癌(Esophageal cancer)視鏡黏膜剝離手術

(Endoscopic Submucosal Dissection, ESD)所切除的位置，傷口很癒合同時避免發炎。

二、多層細胞片(Tissue Patch)

由於預期移植越厚的組織，對組織功能修復的功效越大，因此該團隊將培養的細胞片(Cell Sheet)一層一層的自動疊起來成為較厚的組織片(tissue patch)，以提高組織修復的效果。因為利用溫度應答性培養皿培養的細胞片(cell sheet)，表面完整沒有被破壞，堆疊的細胞片很快的就能接合在一起形成組織(tissue patch)，最高可堆疊到 100um 的厚度。該中心所培養的心肌細胞片在培養皿經電刺激後，肉眼就可以看到有類似心臟韻律收縮的現象，該成就並被發表在 2003 的 Nature 雜誌。雖然細胞片(Cell Sheet)在培養皿可以堆疊到 100um 厚度，但由於所培養的組織片缺乏微血管或其他循環系統，太厚的組織片(>5 layer cell sheets)移植後，在養份供應或代謝物質的移除會產生一些問題。因此該中心開發多階段的移植方法(multi-step transplantation method)，將原先的做法，先在培養皿堆疊培養一定厚度的組織片(tissue patch)後移植。改為先在培養皿培養多個薄的組織片(tissue patch, 每個組織片只有 3 layer cell sheet)。在移植時將幾片薄的組織片(tissue patch)直接堆疊在移植的組織上，此種作法堆疊厚度最高可以達到 1mm。動物實驗的切片顯示，利用多階段的移植方法，組織片之間在一天的時間，在移植的組織片(tissue patch)中生長出微血管系統。在老鼠的組織移植試驗發現，將堆疊好的細胞組織片(tissue patch)以多階段的移植方法(multi-step transplantation method)移植到體內，細胞組織片與心臟接合良好，同時與心臟的收縮節律同步。所移植的組織片(tissue patch)已經持續心跳 1 年以上，顯著改善受損心臟的功能。該中心正在與法國合作臨床試驗，利用 skeletal myoblast 及 mesenchymal stem cell sheets 修復受損的心臟。培養的 Myoblast cell sheet，並移植到心臟以治療心肌症(myocardopathy)，已經有 2 個臨床試驗的移植案例。

當岡野光夫教授被詢問有關心臟組織再生的臨床試驗為何要在法國進行? 岡野教授表示，日本有關臨床試驗的申請/審核非常嚴格，臨床試驗必需通過大學倫理委員會及厚生省的批准，非常困難。法國的臨床試驗申請則相對的較容易，因此在法國進行臨床試驗。

由於該研究所溫度應答性培養皿(temperature-responsive culture dishes)及細胞片再生技術(cell sheet regenerative medicine)的技術轉移，促成了 CellSeed 新創公司的成立。

未來的研究議題:

由於所堆疊太厚的組織片(tissue patch)並無微血管或物質運送系統，因此該團隊正研究，利用培養皿表面設計的溝槽，使不同細胞沿著培養皿表面生長，形成細胞組織片有固定的凹槽，當組織堆疊後會有類似微血管的通道，建構人工的運輸系統。

六、東京大學奈米生醫整合中心 (Center for NanoBio Integration, CNBI)

參訪時間: 8月21日下午

我方人員: 許須美技監、楊重熙主任、高純琇副執行長、
宋清潭執行長、葉雅芬研究員、廖文斌專員、
劉興鋒研究員

日方人員: 岡村茂教授及鄭雄一教授

本次參訪由岡村茂教授及鄭雄一教授接待，由鄭雄一教授介紹奈米生醫整合中心。之後除參觀該中心設施與設備外，同時參加該中心所舉辦的奈米生醫研討會。

東京大學在日本文部科學省「Research and Development in a New Converging Field Based on Nanotechnology and Materials Science」計畫的補助下，東京大學組織26個學術會員，成立奈米生醫整合中心，希望能融合 biosensing、biomaterial、molecular simulation and nanoscale-biotechnology 各領域的知識應用在醫療方面。該中心位於東京大學工程系研究科3號館，人員由醫學工程、藥學、奈米機械、工程、先端科學(frontier science)等各系的人才組成(該中心並未另行招募，類似史丹福大學的生物中心)。樓層總面積為2000平方公尺。

該中心的原始構想是，細胞內有許多胞器或結構都具有奈米的結構，同時細胞內的作用或功能的控制/調節都是在奈米尺度發生。藉由對細胞內胞器結構及其功能在奈米尺度的了解，並建立製造方法將生物物質(biomaterials)及細胞功能整合進奈米裝置。可以製造具生物功能的奈米機器，解決生物醫學的問題。該中心5年的策略目標是建構創新且具有偵查、診斷與治療功能的奈米生醫系統(Nano-medical system)。為達此目標，設定三個研究主題:

1. 在創造具偵查、診斷與治療生物特性的奈米機器/裝置(device)之前，必需建立/了解奈米機器組合所需的基本組合及奈米/微米的製造原則(原理)。
2. 這些奈米機器/裝置必需具有某種半導體奈米介面擷取所偵測的生物訊號，初期的目標在設計裝置可以做單分子的觀察及單個細胞的操控。接著將這些設計裝置用來診斷疾病並評估

其表現，再賦與這些裝置足夠的生物相容性後，將這些裝置發展為體內的裝置並與細胞治療的研究發展合作。

- 3.藉由所創造的奈米裝置，對細胞做功能的調控。如設計奈米結構物質可以對活體特定位置引發細胞分化。創造奈米傳遞系統可以準確的將基因或藥物傳遞到目標細胞。

該中心的研究計畫性質可分為兩類，一為企業贊助的研究計畫(corporate sponsored research program)，另一類則是產學合作計畫。該中心除每年舉辦奈米生醫方面的國際研討會，同時建構了 Global Nanobio Network 全球溝通平台與全世界知名學術研究機構建立緊密的合作。Internal Network 做為 CNBI 會員內部的資料交換與管理平台。

目前該中心成果所產生的應用包括，Kataoka 教授所開發的藥物傳遞系統(Drug Delivery System)、人造骨頭(Artificial bone)已經進入臨床試驗階段。該中心所開發的髖關節已經接近要臨床試驗。<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/CNBI/e/index.html>。

有關該中心績效評估方面，該中心 2-3 年提出績效報告，由政府所指定的績效評估委員會評估中心的表現，評估委員則是由中心來建議。

七、NanoCarrier Co., Ltd

參訪時間: 8月22日上午

我方人員: 許須美技監、楊重熙主任、高純琇副執行長、宋清潭執行長、葉雅芬研究員、廖文斌專員、劉興鋒研究員。

日方人員: 總裁中富一郎、事業開發部花田博幸部長、香浦敏樹總經理、加藤泰己博士、Julian Bobe 博士。

本次參訪由總裁中富一郎率領事業開發部花田博幸部長、香浦敏樹總經理及加藤泰己博士、Julian Bobe 博士接待，由總裁中富一郎親自做簡介並參觀該公司的研究設施與設備及所座落的 Chiba Industry Advancement Center。

NanoCarrier Co., Ltd 創立於 1996 年，總公司位於日本千葉縣柏市，為藥物傳遞系統開發的生技公司。藥物傳遞系統利用奈米材料包覆藥物，使給藥更安全、有效到達疾病組織，進而減少副作用及增加治療效益。

公司最初的技術來自日本文部科學省支助的奈米研究計畫的技術成果轉移(東大的 Prof Kataoka 及東京女子醫學大學的岡野光夫所開發的 DDS 技術)。目前公司擁有超過 30 個以上的專利，目前總資本額為 26 億 3000 萬日圓，包括東京辦公室，員工數 36 人。有關公司的背景資料、DDS 平台技術等請參考 (<http://www.nanocarrier.co.jp/en/index.html>)。

NanoCarrier 的核心技術為 micelle particle formulation 技術，目標為抗癌及特殊藥物的開發。公司的經營模式是直接將來自政府支持的研究計畫成果，或該公司與研究機構合作的成果進一步開發，成功後將藥物技術賣出或授權收取權利金，或者委託製藥廠利用該公司藥物傳遞技術製造藥物後，將藥物提供給策略聯盟的夥伴行銷。

該公司 micellar nanoparticles formulations 技術所開發的 7 個抗癌藥物，有 3 個(NK105、NC-6004、NC4016)已經進入 pre-clinical 或 clinical 臨床試驗階段，(<http://www.nanocarrier.co.jp/en/research/pipeline/index.html>)。NK105(Paclitaxel Micelle)已經授權 Nippon Kayaku 公司，2007

年 11 月開始在日本 6 個機構進行於 Phase II 的胃癌臨床試驗。由 NanoCarrier 自行開發的 NC6004(Cisplatin analog Micelle)，已在英國 Newcastle general hospital 及 Belfast general hospital 完成 Phase I 臨床試驗。結果顯示奈米包覆的藥物可以持續釋放藥物到血液中，同時較標竿藥物 Cisplatin 較少 Nephrotoxic、無顯著的消化道(gastro-intestinal)毒性或 myelotoxicity。NC-4016 (Dachplatin Analog Micelle)已授權 DEBIOPHARM GROUP，正在進行臨床前試驗(Pre-clinical studies)。其它 4 個正在開發的奈米包覆藥物為 Sensor linked micelle、siRNA micelle、Protein micelle、pH sensitive micelle。Sensor linked micelle 其表面連接 sensor 如抗體或接受器(receptor)，可以增加藥物的專一性，降低細胞毒性(cytotoxicity)。pH Sensitive Micelle 由東京大學的 Kataoka 教授所發明，在 endoplasmic reticulum 的低 pH 環境，會釋出藥物。在前列腺癌模式(Model)的測試顯示，pH sensitive 的 Doxorubicin micelle 較微脂體小紅莓(Doxorubicin liposome)更有效。siRNA micelle 則是用 Micelle 來傳遞 siRNA，老鼠動物實驗顯示，siRNA 在血液中停留更久並維持活性。

八、科學技術振興機構研究開發戰略中心 (Center for Research and Development Strategy, CRDS)

參訪時間: 8月22日下午

我方人員: 許須美技監、楊重熙主任、高純琇副執行長、宋清潭執行長、葉雅芬研究員、廖文斌專員、劉興鋒研究員。

日方人員: 植田秀始副執行長、田中一宜博士、山本雄士博士、沼田真也博士及岡山純子小姐

本次參訪由研究開發戰略中心植田秀始副執行長率領田中一宜博士、山本雄士博士、沼田真也博士及岡山純子小姐接待。由植田秀始副執行長親自介紹該機構。田中一宜博士介紹日本奈米科技研究，接著由奈米國家型計畫辦公室宋清潭執行長介紹我國奈米國家型計畫。

(一)、科學技術振興機構研究開發戰略中心(Center for Research and Development Strategy, CRDS)

研究開發戰略中心於2003年6月於科學技術振興機構內成立，工作之一為作策略性提案(Strategic Proposals)，發掘(identify)需要日本政府投入經費研究發展議題，並提出執行這些研究發展的策略，作為總合科學技術會議、日本政府相關部會政策參考。

研究開發戰略中心策略性提案的形成的過程包括，1. 進行國際技術比較研究及分析外國科學及技術政策 2. 有系統的檢視R&D領域及畫出此領域的全景地圖(bird's-eye view maps) 3. 透過與研究者的溝通，每個研究領域選擇重要的R&D區域(areas) 4. 進行與國外的技術比較調查 5. 上述1-4點的調查研究結果再加上對未來社會的遠景，最後設計提出有效的R&D策略，並將策略性提案提交給政府。

科學技術振興機構研究開發戰略中心在5年期間，有14個策略性提案如IRT(Information and Robotic Technologies)提案，要結合IT及機器人技術，ICR(Integrative Celerity Research)提案，加速生命科學基礎研究成果的臨床與工業應用。JST的計畫目標設定是以5年來訂定，因此計畫期程為5年。JST每兩年就檢視國外政策，所有收集的資料是以日文來撰寫。

(二)、日本奈米科技研究-田中一宜博士

奈米科技/材料為日本第二期及第三期科技基本計畫的優先研究發展區域，2005年策略投資971億日圓(9億美金)，公共投資總共22億美金。為奈米科學與奈米技術論文發表及專利3個最多的國之1，尤其是在奈米材料研究發展。私領域投入47億元日圓。但據日本政府委託的國際諮議委員會(international advisory committee)在2006年1月對JST基本研究計畫的評估報告認為，JST基本研究計畫在科學成就上有極優秀的產出，但在將科學研究成果的技術轉移及應用到創新的應用步調緩慢。

第三期科學與技術基本計畫(2006-2010)5年總經費2080億美金，奈米技術與材料領域為4個優先推動，奈米技術與材料領域中又有10個策略性優先的科學與技術。

日本奈米科技及材料所推動的企劃包括

1. 使用者設施網絡(User Facilities Network):日本文部科學省於第二期科學與技術基本計畫中的奈米科技支援計畫，成立13個奈米科技研究支援中心/對外開放設施(open facilities)/免費系統，鼓勵新的SME參加奈米科技的研究，而新的付費的系統在2007年開始執行。
2. 推動負責任的奈米科技推動(Responsible R&D)，本議題為科學技術振興機構研究開發戰略中心所提出的策略性提案，由CSTP協調各部會的跨部會合作計畫，參加的部會包括METI、MEXT、MHLW、MOE。
3. Education and Human Resource Development:幾個小規模的計畫，缺乏長期的計畫。
4. 國際網絡(International Networking)由AIST創立跨國的Asia Nano Forum(ANF)，文部科學省也有Nanotechnology Network計畫作為日本各界奈米科技連接平台，內容包括網站、Email的奈米科技時事通訊、研討會或專題討論會資訊、教育訓練等。

被問到有關日本奈米化妝品，是否有一些管理規範?日本奈米化妝品，並無特定的規範。目前的情況為化妝品的安全由化妝品公司負責評估安全。目前有委員會研究奈米粒子在化妝品的安全議題。

伍、建議事項

1. 我國政府尚缺乏類似國立醫藥品食品衛生研究所的生物安全研究中心，具備完整的風險評估能力與動物設施，當有物質安全議題出現，完全仰賴政府外的學者專家，在時效上較無法即時針對問題回應，建議政府應建立類似國立醫藥品食品衛生研究生物安全研究中心的機構。
2. 日本與我國對於奈米產品雖然沒有訂定管理規範，但針對國立醫藥品食品衛生研究所對多層奈米碳管的研究發現，顯示多層奈米碳管對人體的影響與石棉相似。我國有必要考慮是否針對使用類似石棉的奈米材料(多層奈米碳管、奈米碳管)產品，在尚未有國際安全標準前，先訂定警告標示，並將此類材料列為優先做安全評估的重點。
3. 奈米材料的安全，為全球性的議題，日本方面已經有許多計畫正在進行，同時也有許多研究成果，有必要藉此次的交流，更進一步尋求與日本在奈米材料安全的研究合作。
4. 奈米科技屬於新興科技，有關新興科技的發展除了奈米材料對生物體、環境的影響議題，還以哪些議題是民眾認為重要的，日本與歐美各國的政府、奈米科技有關的團體(stakeholder)已經開始對話，我國也應該儘早規劃。

附件一、參訪機構及接見代表

機構	部門	姓名	職稱	聯絡資料
新能源・產業技術總合開發機構	醫療技術開發部	安藤篤	主管	Tel 044-520-5230 andoats@nedo.go.jp
		弓場俊輔	主任	Tel 044-520-5231 yubasns@nedo.go.jp
		高野正好	主任	Tel 044-520-5230 andoats@nedo.go.jp
		岩根典靖	主任	Tel 044-520-5252 iwanenry@nedo.go.jp
		伊坂美礼	職員	Tel 044-520-5231 isakamri@nedo.go.jp
國立醫藥品食品衛生研究所	生物安全研究中心	Tohru	主任	Tel 3-3700-1564 tohur@nihs.go.jp
	生物安全研究中心毒性部	菅野純	部長	Tel 03-3700-9649 kanno@nihs.go.jp
物質材料研究機構	企劃處國際部	竹村誠洋	部長	Tel 029-859-2402 TAKEMURAMasahiro@nims.go.jp
	企劃處國際部	北村孝雄	博士	Tel 029-859-2477 KITAMURA.takao@nims.go.jp
	先進奈米材料實驗室	宮澤勳一	Leader	emc@wotome.nims.go.jp
產業技術總合研究所	Nano-Biomedical group	植村壽公	Group Leader	029-861-3006 Tuemura@aist.go.jp
東京女子醫科大學	先端生命醫學研所	岡野光夫	所長	Tel 03-5367-9945 tokano@abmes.twmu.ac.jp
		大和雅之	教授	Tel 81-3-5367-9945-6211 myamoto@abmes.twmu.ac.jp
		江上美芽	客座教授	Tel 81-3-5367-9945-6213 megami@abmes.twmu.ac.jp
		常德華	博士	Tel 81-3-5367-9945-66225 tjou@abmes.twmu.ac.jp
東京大學	奈米生醫整合中心	岡村茂	教授	03-5841-1656 okamura@cnbi.t.u-tokyo.ac.jp
		鄭雄一	教授	03-5841-1427 tei@bioeng.t.u-tokyo.ac.jp
		加藤大	教授	03-5841-1840 kato@cnbi.t.u-tokyo.ac.jp
NanoCarrier Co., Ltd		中富一郎	總裁	03-3548-0213 nakatomi@nanocarrier.co.jp
		香浦敏樹	總經理	03-3548-0213 kaura@nanocarrier.co.jp
	事業開發部	花田博幸	部長	03-3548-0213 nanada@nanocarrier.co.jp

		加藤泰己	博士	04-7169-6550 kato@nanocarrier.co.jp
		Julian Bobe	博士	03-3548-0213 bobe@nanocarrier.co.jp
科學技術振興機構	研究開發戰略中心	植田秀始	副執行長	03-5214-7481 S2ueta@jst.go.jp
		田中一宜	博士	03-5214-7481 ktanaka@jst.go.jp
		山本雄士	博士	03-5214-7486 Y3yamamo@jst.go.jp
		沼田真也	博士	03-5214-7486 snumata@jst.go.jp
		岡山純子	小姐	03-5214-7484 J2okayam@jst.go.jp
東京大學		龐惠潔	小姐	080-6534-7529 Pang.huichieh@iii.u-tokyo.ac.jp

附件二、攜回資料列表

- 一、新能源・產業技術總合開發機構
 - 1.NEDO 簡報資料 NEDO's R&D on Medical Technology
 2. Outline of NEDO 2007-2008
- 二、國立醫藥品食品衛生研究所
 1. 國立醫藥品食品衛生研究所簡報資料
 2. 國立醫藥品食品衛生研究所印刷簡介
 3. 菅野純部長發表 MWCNT 引起間皮癌(Mesothelioma)的研究 Original Article.
- 三、產業技術總合研究所
 - 1.AIST 簡介
 - 2.Bone and Joint Regeneration Technology
 - 3.細胞自動培養裝置介紹及 RWV 論文
- 四、物質材料研究機構
 1. NIMS 簡報「Introduction of NIMS」、 「Societal Implications of Nanotechnology」。
 2. Second International Dialogue on Responsible Research and Development of Nanotechnology
 3. 奈米物質對生物、環境影響的重要課題
 4. NIMS 及 MANA 簡介
- 五、東京女子醫科大學先端生命醫科學研究所
 1. 先端生命醫科學系介紹
 2. Passion for Innovation and Duty to the Patients of Tomorrow
 3. 東京女子醫科大學・早稻田大學連攜先端生命醫科學研究教育設施簡介
- 六、東京大學奈米生醫整合中心
 1. Center for NanoBio Integraton 簡介
 2. NanoBio Newsletter
- 七、NanoCarrier Co., Ltd
 1. NanoCarrier 簡介
 2. Introduction of Tokatsu Techno Plaza
- 八、科學技術振興機構研究開發戰略中心
 1. CDRS 簡報資料
 2. Japan Science and Technology Agency