

題名	ある若き化学工学者の夢と奮闘
Title	The Struggles and Dreams of a Young Chemical Engineer
著者名	ロバート・サミュエル・ランガー
Author(s)	Robert Samuel Langer
言語 Language	日本語・英語 Japanese, English
書名	稲盛財団：京都賞と助成金
Book title	Inamori Foundation: Kyoto Prize & Inamori Grants
受賞回	30
受賞年度	2014
出版者	公益財団法人 稲盛財団
Publisher	Inamori Foundation
発行日 Issue Date	12/31/2015
開始ページ Start page	104
終了ページ End page	139
ISBN	978-4-900663-30-5

## ある若き化学工学者の夢と奮闘

ロバート・サミュエル・ランガー

京都賞先端技術部門受賞の栄に浴し大変光榮に存じます。特に、今年を受賞者の方々や過去の受賞者の方々の業績を思い浮かべますと、名誉であると共に身の引き締まる思いがいたします。今日は私がどのようにしてここに至ったのかをお話したいと思います。決して順調な道ではありませんでした。

### 幼少期

私はニューヨーク州のオールバニで育ちました。父、ロバートは小さな酒屋を営んでいました。父はとても聡明で、クロスワードパズルをあつという間に解き、たいへんもの知りであったのを覚えています。父は本当に身を粉にして働いていましたが、家に帰ると私と一緒に算数ゲームで遊んでくれました。母、マリーは主婦として家事をあずかり、私と妹キャシーの面倒を見てくれました。母は心配性なところがあり、それは昔からそうでしたが、私が知る限り最も素晴らしい人でしたし、今でもそうです。その素晴らしさを私がいくらかでも受け継いでいれたいと思っています。

私が10歳から13歳のころに両親が与えてくれた贈り物の中に、組立て玩具のエレクター (Fig. 1)、顕微鏡、化学セットがありました。これらは私のお気に入り、エレクターのセットでロボットやロケット発射台を作ったり、顕微鏡でエビの孵化を眺めたり、狭い我が家の地下室に化学セットで小さな研究室を作り上げては、化学薬品を混合して色が変わるのを見たり、ゴムやポリマーなどの物質を作ったりしていました。

他にも野球のグローブやバスケットボール、フットボールなどもプレゼントされました。そうしたものもお気に入り、近所の友達といろいろなスポーツをしました。私はいたってありふれた、とても一般的な幸せな子供時代を送ったと思います。

### 高校と大学

12歳から17歳までは、ニューヨーク州オールバニのミルン高校に通いました。数学が得意で、科学も良い成績でした。ただ、英語やフランス語などの授業では頭を悩ませました。父も学校の指導カウンセラーも、私は数学と科学が得意なのだから工学者になるべきだと言ひ、私はそれに従ったのです。

私は工学部を受験し、幸いなことにコーネル大学への入学を認められました。1年

## The Struggles and Dreams of a Young Chemical Engineer

Robert Samuel Langer

What a wonderful honor it is to receive the Kyoto Prize in Advanced Technology. I feel particularly honored and humbled when I look at the accomplishments of the others who have received this prize this year and in previous years. I would like to tell you how I got here today. It has not been a straightforward path.

### My Early Years

I grew up in Albany, New York. My father, Robert, ran a small liquor store. He was very smart. I remember he would do crossword puzzles very quickly and he had a very broad knowledge. He worked very, very hard. But when he came home, he would play math games with me. My mother, Mary, was a homemaker. She took care of my sister, Kathy, and I. My mother worried a lot, in fact she still does, but she was and is one of the nicest people you could ever meet. I hope some of that rubbed off on me.

Among the gifts my parents got me when I was between the ages of 10 and 13 were Erector (Fig. 1), Microscope, and Chemistry sets. I loved these sets. I would make robots and rocket launchers with the Erector set, watch shrimp hatch with the microscope, and I set up a little laboratory with the chemistry set in the basement of our small house where I would mix chemicals together and watch them turn different colors, and I'd make rubber, polymers, and other materials.

I'd get other gifts as well like baseball gloves, a basketball, and a football. I loved these too and I played a lot of sports with my friends in the neighborhood. I think I had a pretty regular and pretty normal, happy childhood.



Fig. 1



生のときに最も好きだった教科は化学で、成績が良かったのもこの教科だけでしたので、化学工学を専攻することになりました。コーネル大学では一生懸命勉強し、また熱物質移動論の科目でティーチングアシスタントを務め、教えることを初めて経験するとともに、その魅力を知りました。コーネル大学を卒業するころには、化学プラントを操業する仕事でいくつかのオファーを受けましたが、自分は向いていないと思っていましたし、あまり面白そうでもなかったので、大学院に進むことに決めました。

6つの大学院に入学を申し込んだのですが、最終的にマサチューセッツ工科大学(MIT)に行くことにしました。MITでは2つのことに取り組みました。1つ目は、アデノシン三リン酸(ATP)再生系の酵素に関する博士論文でした。目標は、合成目的およびエネルギー源として酵素を探索することであり、ATPが必要とされました。この研究が私にとってプラスであった側面は、指導教官のクラーク・コルトン氏が何事にも徹底的に取り組む人物であったこと、ラボのボスドクの一人であるコリン・ガードナーから極めて慎重で再現性の高い研究方法を学べたことでした。一方で、マイナスの側面もありました。最初の1年か2年が経過したころ、自分が取り組んでいる研究があまり重要ではないのではないかと思うようになりました。この研究が世界に大きな影響や変化を与えるとは思えなかったのです。そのため、研究に対する意欲がそがれていきました。2つ目の取り組みでは、多くの教育的な普及活動に参加し、特に恵まれない子供たちを対象に教えました。MITの1年生の頃、私は経済的に恵まれないコミュニティで多くの教育係を務めました。2年生のときには、公立高校を退学した経済的に恵まれない高校生を対象とした学校を設立しようという動きがあり、私にも声がかかり、私たちはグループスクールを開始しました。私は数学科と科学科の設立のお手伝いをし、両科の責任者に就任しました。私の大きな目標は、生徒たちに数学と科学に興味をもってもらうことでした。そこで、化学の原理を実際的な例で教える新しい化学ラボコースを設立するため、MITからプログラムの資金援助を受けました。例えば、ゴムを作って化学反応を説明する、アイスクリームを作ることで凝固点降下を説明する(なぜなら、アイスクリームを個体にするためには水の凝固点を下げる必要があるからです)などのほか、数学を楽しんでもらえるよう、たくさんの数学ゲームも作りました。その学校はとても自由で、数学や科学は必須科目ではありませんでした。私が最初に学校に行ったときには、数学を履修した生徒は40人中5人だけだったと覚えています。しかし1年後には、50人中45人が数学を履修するようになっていました。この経験で私は教えることがさらに好きになったのです。

## High School and College

From the time I was 12 to 17 years of age, I went to the Milne High school in Albany, New York. I was very good in Math, and pretty good in Science. However, courses like English and French were very challenging to me. Both my father and my guidance counselor said I should become an engineer because I was good in math and science, and that's what I did.

I applied to Engineering schools and was fortunate to be accepted to Cornell University. In my freshman year, chemistry was my favorite subject by far and it was the only course I did really well in, so I decided to major in chemical engineering. I worked very hard at Cornell and I also got my first taste of teaching by being a teaching assistant in a course on heat and mass transfer. I loved it. When I graduated from Cornell, I received several job offers to run chemical plants, but I didn't think I'd be very good at it and it wasn't exciting to me, so I decided to apply to graduate school.

I applied to six graduate schools and chose to go to MIT. While at MIT, I did two things. The first was my doctoral thesis on Enzymatic Regeneration of Adenosine Triphosphate (ATP). The goal was to explore enzymes for synthetic purposes and an energy source—ATP—was required. On the positive side, my advisor, Clark Colton, was very thorough; and one of the postdoctoral fellows in the lab, Colin Gardner, taught me how to do very careful, reproducible research. But on the negative side, after the first year or two, I started to think that the research I was doing wasn't really important. I couldn't see how it would have great impact or change the world. That discouraged me about research. The second thing I did was get involved in a lot of educational outreach, particularly teaching underprivileged children. During my first year at MIT, I did a lot of tutoring in poor communities. During my second year at MIT, some people wanted to start a school for poor high school students who had dropped out of the public high schools. They asked me to help and we started the Group School. I helped create and chaired the Math and Science Departments. My big goal was to make math and science interesting. I got MIT to fund a program to create a novel chemistry lab course where we would teach chemical principles by practical examples—for example, making rubber illustrated a chemical reaction; making ice cream illustrated freezing point lowering because you need to lower the freezing point of water to make ice cream into a solid. I also created a number of math games to help make math interesting. The school was very liberal and students were not required to take math or science. I remember when I first came, only 5 of 40 students signed up for math. But one year later, 45 out of 50 did.



私は化学工学で博士号を取得して大学院を卒業しましたが、仕事として何をやりたいたのかは自分でもわかっていませんでした。私が卒業したのは1974年で、当時の社会は深刻なオイル不足に見舞われていました。ガソリンの値段はどんどん上がり、車にガソリンを入れるためにガソリンスタンドで何時間も列を作って待たなければなりませんでした。少なくとも私が住んでいたボストンではそうでした。その結果、化学工学者であれば就職口には困らないという状況だったのです。実際、1970年代のクラスメートはほぼ全員が石油会社に就職しました。これらの会社からはいくらかでも求人の方があり、まさに当時の化学工学で高収入が得られる分野だったのです。私にも石油会社から20件もの仕事のオファーがありました。エクソン社だけでも4件です。シェルやシェブロンやほかの会社からもオファーが来ました。ある就職面接を今でもはっきりと覚えています。ルイジアナ州バトンルージュのエクソン社に面接を受けに行った際、そこの工学者の1人が言うに、もし特定の化学物質の収量を約0.1%増加させることができたとしたら、素晴らしいことではないか、それは何十億ドルもの価値があるというのです。その晩、ボストンの自宅に戻る飛行機の中で、そんな仕事は絶対にしたくないと思ったことを覚えています。

当時の私は何がしたかったかという、大学時代の経験から、化学と化学工学という自分のバックグラウンドを活かして人々の生活をより良いものにしたい、という夢をもっていました。先ほどお話ししましたように、大学院生のときには、経済的に恵まれない高校生のための学校を始め、化学と数学の新しいカリキュラムを作ることに多くの時間を費やしました。ある日、ニューヨーク市立大学で化学カリキュラムを作成するための助教授の募集広告を目にしました。そこで私は手紙を出したのですが、返事はもらえませんでした。しかし、その考えがとても気に入ってしまったので、化学のカリキュラムを作成する助教授職の広告をできる限り探しました。およそ40の募集広告を見つけたでしょうか。そのすべてに手紙を出したのですが、返事は1つももらえなかったと思います。

## ポスドク研究

私でも人々の助けになれると感じていた別の方法は、健康・医療関連の研究に取り組むことでした。そこで、多くの病院や医学校に応募しました。しかし、どこからも返事は来ませんでした。そんなある日、私と同じラボに所属していたバリー・バナウ

This experience reinforced my love of teaching.

I finished graduate school with a doctorate in chemical engineering and I didn't know what I wanted to do career wise. I graduated in 1974 and at that time there was a big gas shortage. The price of gas went way, way up, and you had to wait in line at the gas station for hours to fill up your car, at least in Boston, where I lived. The consequence of that is that if you were a chemical engineer, you got a lot of job offers. In fact, nearly all of my classmates in the 1970s joined oil companies. They had many openings, and that's really where the high paying jobs in chemical engineering were at that time. I got 20 job offers from oil companies—four from Exxon alone. I also got offers from Shell, Chevron and others. One job interview made quite an impression on me. I went to this interview at Exxon in Baton Rouge and one of the engineers there said to me that if I could increase the yield of a particular chemical by about 0.1%, wouldn't that be wonderful? He said that would be worth billions of dollars. I remember flying home to Boston that night, thinking to myself that I really didn't want to do that.

What did I want to do? Well, from my college experiences I had this dream of using my background in chemistry and chemical engineering to improve people's lives. As I mentioned, I had spent a lot of my time as a graduate student starting a school for poor high school kids and developing new chemistry and math curricula. One day, I saw an advertisement to be an Assistant Professor to develop chemistry curriculum at City College in New York. So I wrote them a letter, but they didn't write me back. But I liked that idea, so I found all the ads I could for an Assistant professor position to develop chemistry curricula. I found about 40 such ads. I wrote to all of them, but I don't think any of them wrote me back.

## Postdoctoral Research

Another way I thought I could help people was through health related research. So I applied to a lot of hospitals and medical schools. None of them wrote me back either. Then one day, one of the people, Barry Bunow in the lab where I worked said I should write to a surgeon named Dr. Judah Folkman at Harvard. He said "sometimes he hires unusual people" and Dr. Folkman was kind enough to offer me a job. So I took what, at that time, seemed to all chemical engineers like a huge risk and began doing postdoctoral work in a hospital. It might seem more common today, but at that time few, if any, chemical engineers had done postgraduate work in a surgery lab before. Dr. Folkman told me about a problem he had been working on—trying to figure out how



から、ハーバード大学のジュダ・フォークマン博士という外科医に手紙を出すべきだと言われました。彼によれば「その博士は時々変わった人を雇う」のだそうで、フォークマン博士は親切にも私に仕事のオファーをくれました。それで私は、当時の化学工学者なら誰でも大きなリスクと考えるであろう道を選択し、病院でポスドク研究を始めたのです。現在では、この形態を選択する人も増えているようですが、当時は外科のラボで化学工学者がポスドク研究をするというのは、全くありえないことではないにしても、極めて異例のことでした。フォークマン博士は、彼が取り組んでいる問題を説明してくれました。博士は、生体内で悪性腫瘍に向かって血管が成長していく過程を解明しようとしていました。ご存知のように、悪性腫瘍は血管を誘導して腫瘍内に血管を形成させることによって増殖していきます。この方法で腫瘍は栄養を取り込みさらに大きく増殖することが可能となりますが、もし腫瘍への栄養の到達を阻止することができれば、腫瘍の増殖を食い止められる可能性があります。フォークマン博士と共同研究を始めた時点では、この概念は理論的なものにとどまっており、また多くの人々が博士の概念に賛同していませんでした。さらに、この血管新生という分野は研究が難しい領域でした。この問題を解決するためには、しばしば巨大分子の形をとる血管障害物質を分離する必要があるだけでなく、新薬の開発でよくあるように、バイオアッセイ(生物検定)が存在しないため、発見が容易ではないことに気づきました。つまり、バイオアッセイも開発する必要があったのです。血管新生の研究対象としては、正常な角膜に血管がないことから、ウサギの角膜を選びました。そしてヒトの身体で起こる現象を模倣する方法で角膜に腫瘍を作成したところ、2〜3カ月間で、角膜の端から腫瘍へと血管が形成されました。この時点でこれらの血管の新生を阻止したかったのですが、そのためには、私が2〜3カ月間にわたって分離してきた様々な分子を送達できる徐放性ポリマーが必要でした。当時、そのようなシステムはなかったため、自分で開発するほかありませんでした。薬物送達分野での私の研究はこのプロジェクトでスタートしたのです。

私が取り組んでいた研究はいくぶん基礎的であって、血管の研究を助長するものでした。しかし、実用面に影響を及ぼす可能性という点で、当時の私には想像もできなかったことが起こりました。すなわち、バイオテクノロジーと遺伝子工学の発展により、ペプチドやヒト成長ホルモンなどのタンパク質のような巨大分子を初めて商業的な方法で作ることが可能となったのです。しかし、これらの分子は送達の点で大きな難題に直面していました。経口で投与するには分子が大きすぎ、胃や腸の酵素や酸で

blood vessels grow towards cancerous tumors in the body. You see cancerous tumors grow because they induce blood vessels to grow into them. That way, they will receive nutrients and can grow much larger, but if you could prevent nutrients from getting to the tumor that might stop the tumor from growing. When I started working with him, this concept was only theoretical, and many people did not agree with Dr. Folkman's concept. Moreover, this area of blood vessel growth was difficult to study. We realized that in order to solve this problem, we would not only need to isolate a blood vessel inhibitor, which is often in the form of a large molecule, but as has often been the case in the development of new medicines, discoveries were hampered because no bioassays existed. So we would also need to develop a bioassay. We chose the cornea of a rabbit to study blood vessel growth, because there are normally no blood vessels in the cornea. We put a tumor in the cornea in a way that would mimic what happens in the human body. Over 2-3 months, blood vessels grew from the edge of the cornea to the tumor. At that point, we wanted to stop those blood vessels from growing, but to do that we needed a controlled-release polymer that could deliver the different molecules I was isolating over a 2-3 month period. Since there were no such systems at that time, I had to try to develop one. My research in the drug delivery field started with this project.

So the work I was doing was somewhat basic—to help in blood vessel research. However, from the standpoint of potential practical impact, something happened that I could not have anticipated. That was the advent of biotechnology and genetic engineering where, for the first time, it became possible to create large molecules such as peptides and proteins such as human growth hormones in a commercial way. But these molecules faced serious delivery challenges. Swallowing them did not work because they were too large and would be destroyed by enzymes or acid in the stomach or intestines. They were also too large to use in a transdermal skin patch. If you tried injecting the molecules, they were quickly destroyed by enzymes. Delivering any of these molecules on a chronic basis would require a way to deliver them in an unaltered form, and yet protect them from harm. When we started this work, the conventional wisdom in the field was that it could not be done. Scientists simply felt it was not possible to slowly release these large molecules from biocompatible polymers, any more than a person could walk through a solid wall.

Against this background, I began working in the laboratory to see if I could come up with a way to make tiny systems that could deliver molecules for long times. Over two years of experimentation, I had found hundreds of different unsuccessful methods. Finally, I discovered one way to make it work. My students and I took water repellent



分解されてしまいます。また、経皮パッチで使用するにしても大きすぎ、注射しようとしても、酵素によって速やかに分解されてしまいました。これらのいずれの分子も、長期的に送達していくためには、分子を未変化の形態で送達すると同時に、分解されないように保護する方法が必要となります。この研究を開始した時点でのこの分野の定説では、それは不可能であるとされていました。科学者たちは、これらの巨大分子が生体適合性ポリマーからゆっくりと放出されることは、人間が硬い壁を通り抜けるのと同じくらい、ありえないことだと考えていたのです。

このような背景をもとに、私は長時間にわたって分子を送達できる微小システムを作る方法を見つけられないだろうかと、ラボでの研究に取り掛かったのです。2年間の実験で数百もの様々な方法を試し、どれも失敗しました。そして、最後にうまくいく方法を見つけたのです。学生たちと共同で私は、撥水ポリマーを有機溶媒に通常 $-80^{\circ}\text{C}$ といった超低温で溶解し、これに対象分子を加え、溶媒をゆっくりと乾燥させました。これが微小マイクロスフェア(Fig. 2)、さらにはナノスフェアを私たちが作成した方法です。この方法を用いることで、ほとんどどんなサイズの分子でも放出することが可能になることをNature誌に発表しました。試験管内では、これらの分子を100日以上にわたって放出することが可能でした。初期の研究では放出速度は一定ではありませんでしたが、その後、放出速度を確実に一定にする方法を開発しました。例えば、50日以上にわたって一定した薬物放出を達成することができたのです(Fig. 3)。しかしながら、我々の概念は当初あまり受け入れられず、私の研究は多くの科学者の間で物笑いの種でした。その例をお話ししましょう。ポストドクだった当時、私は科学界の一員であれば学術会議でスピーチをするのは当然だということを認識していませんでしたが、1976年に初めて講演を依頼されました。ミシガン州ミッドランドで開催されたミッドランド高分子シンポジウムでした。私は27歳で、ポリマー分野の化学者や工学者の御所たちの前で話すというわけです。それまで大舞台上で話すという経験はありませんでした。実際、それ以前に私が行った最後の講演は中学2年生のときで、1分半のスピーチをしなければならなかったのです。中学時代のスピーチの前の晩には、両親の寝室にある鏡の前で4時間も練習をしました。翌日スピーチを開始したものの、1分話したところで次の言葉が思い出せず固まってしまいました。しまいには先生から着席するように命じられ、ひどい成績がつきました。たしか、F(落第点)でした。

ですから、それから何年も経ってこのミシガンでの講演の依頼が来たときにはとて



Fig. 2

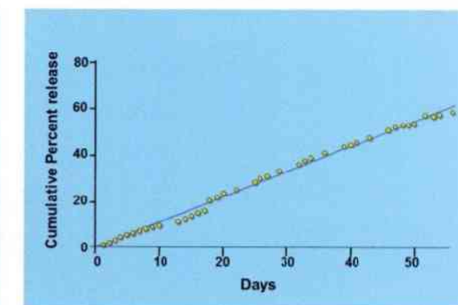


Fig. 3

polymers and dissolved them in organic solvents, usually at extremely low temperatures like  $-80^{\circ}\text{C}$ . We added the molecules to them and slowly dried off the solvent. This is how we created small microspheres (Fig. 2) or even nanospheres. We published in the journal Nature that you could use this approach to release molecules of almost any size. These molecules could be released for more than 100 days in test tubes. Although the release rates were not constant in those initial studies, we later developed ways to ensure constant rates. For example, we were able to achieve a constant drug release for over 50 days (Fig. 3). At first, our concepts were not well accepted, and many scientists ridiculed my work. For example, as a postdoc, I had not realized that being a member of the scientific community meant giving speeches at conferences. In 1976, I was asked for the first time to give a lecture—at the Midland Macromolecular Symposium in Midland, Michigan. I was 27 years old at the time, addressing distinguished elder polymer chemists and engineers. I had never given a big talk before. In fact, the last talk I had given was in eighth grade when I had to give a minute and a half speech. So the night before my eighth grade talk, I rehearsed that talk for four hours in my parent's bedroom in front of a mirror. The next day, I started to give the talk, but after 1 minute of speaking, I couldn't remember the next word and I froze. Eventually the teacher told me to sit down and gave me a very poor grade. I think it was an F.

So now when this Michigan talk came about many years later, I was very nervous so I stopped working two weeks in advance of it and I kept practicing my talk over and over into a tape recorder, until finally, the day came when I was going to give it. I got up and gave that talk, and I actually was pretty pleased by the end of it. I hadn't forgotten too much of what I'd intended to say, and I didn't stammer too much. I thought that when I was done with that talk that all these much older, distinguished chemists and engineers in the audience, being nice people, would want to encourage me, this young guy. But when I was done, a number of people gathered around me and they stated, "We



も緊張し、その2週間も前から仕事の手を止めて、テープレコーダーを相手に何回も何回もスピーチの練習を繰り返しました。そしてついに、私がスピーチをする日が来たのです。壇上に上がって講演をし、その終わりがけには実際満足していました。言うべきことを忘れたこともあまりなく、つかえることもそれほど多くありませんでした。スピーチを終えた時点では、聴衆の中にいる私よりずっと年上の著名な化学者や工学者たちは、皆よい人たちで、この若造(つまり私)を激励してくれるにちがいないという気になっていました。しかし、私のスピーチが終わると、何人もが私の周りに集まり、「君が今話したことは何一つ信じられないな。君が話題にしているこれらの分子をこれらのポリマーからゆっくりと拡散させるなんて、不可能だということ はわかりきっている」と言ったのです。それから数年が経過して、ようやく他の人たちが私たちの研究成果を再現するようになり、疑問は「なぜこれが起こり得るのか」に移りました。実際、MITでの私の初期の研究のかなりの部分は、これらのポリマー薬物送達システムがどのように機能するかを理解し、様々な応用で使えるように試みることに費やされました。

## 教授になる

また、そのスピーチからほどなくして、私は研究資金を得ようと思い、多くの助成金に申請を出してみました。最初の9つは却下されました。私が取り組んでいたがん研究のいくつかについて、米国国立衛生研究所のある助成金に申請書を書き送ったことを覚えています。審査結果が戻ってきましたが、それは極度に否定的なものでした。却下されただけでなく、「それにしても、一体どうしてランガー博士にこんなことができるというのか。彼は化学工学者ですよ。生物学は何も知らないでしょう。ましてやがんについては何も知らないでしょうに」とまで言われました。

ボスドクの研究が終わった時点で、私は大学の化学工学科の教員ポストにいくつも応募しました。しかし、当時の私が取り組んできた研究は、工学というより、どちらかと言えば生物学だと考えられていたため、そうしたポストにはなかなか就けませんでした。それで、MITの当時の栄養食品科学科にようやく就職が決まりました。しかし、私が大学に職を得た翌年には、私を採用してくれた栄養食品科学科の学科長が退任し、学科の先輩教員の多数が私に勧告することを決めました。新たな仕事を探すようにという勧告でした。

don't believe anything you've just said. We know that you can't get these molecules that you're talking about to slowly diffuse through these polymers." It wasn't until several years later that other people began repeating what we did and then the question shifted to "How could this possibly happen?" In fact, I spent a good part of my early career at MIT understanding how these polymer drug delivery systems functioned and trying to make them useful for different applications.

## Becoming a Professor

Also, shortly after that talk, I tried to receive funding to support my research and wrote a number of grants. My first nine were turned down. I remember I wrote one grant to the National Institutes of Health for some of the cancer research I was doing, and I got the reviews back, and they were very, very negative. They not only turned me down, but they said, "Well, how could Dr. Langer do this? He's a chemical engineer. He doesn't know anything about biology and knows even less about cancer?"

When I was done with my postdoctoral work, I applied for faculty positions in a number of chemical engineering departments. But I had trouble getting faculty jobs because people felt that, at that time, what I was doing wasn't engineering. They thought it was more like biology. So I ended up joining what was then the Nutrition and Food Science Department at MIT. But in that department, what had happened was, the year after I got the position, the chairman of the Department who had hired me left, and a number of the senior faculty in the Department decided to give me advice. They told me that I should start looking for another job.

So there I was, getting my grants turned down and people not believing in my research and it appeared I would not even get promoted to Associate Professor. Fortunately, within the next few years, scientists in the pharmaceutical industry and at different universities started using some of the principles and techniques I developed and slowly things began to turn around.

Going back to my research in the 1970's, people couldn't understand how we could achieve long lasting drug release from polymers. To answer this Rajan Bawa, one of my students, began to use the cryomicrotome, a low temperature cutting instrument, to cut thin sections through the polymers we used, so we could visualize what was happening. We did a permeability study on a very thin slice (Fig. 4) of one of these polymers and found that if the molecules were 300 MW or greater, they were not able to diffuse from one side of the polymer section to the other. To understand the mechanism



ですので、当時の私といえば、助成金申請は却下され、研究成果は信用されず、准教授のポジションにすら昇進できないだろうと思われる有様でした。しかし、幸運なことに、その後の数年間に製薬・医療業界と様々な大学の科学者たちが私の開発した原理や技術のいくつかを使用するようになり、状況はゆっくりと好転していったのです。

1970年代の私の研究に話を戻しますと、ポリマーから長時間持続して薬物を放出させる技術について、それがどのようにして達成できたかを人々は理解することができませんでした。この点に答えるため、私の学生の一人であるラジャン・パワは、低温切断機器クライオミクロトームを使い始め、我々が使用したポリマーを薄片片にすることで、起きている現象を視覚化できるようになりました。使用したポリマーの1つの極薄片で透過性試験を実施したところ (Fig. 4)、分子量が300MW以上あるとポリマー部分の片側から反対側に拡散できないことが判明しました。放出の機序をより深く理解するため、赤色分子をポリマーマトリックスに入れてみました。2つの別個なフェーズが見られます (Fig. 5)。次に、我々は放出過程を開始しました。放出を1年間持続させた後に別の薄片を切り出してみると、赤色分子が存在していたところは孔となって残っていたことが判明したのです (Fig. 6)。これらの孔は分子を加える前にはなかったことから、明らかに我々がポリマーシステムを作成した方法によって作られたものでした。その後、多数の画像研究を行い、これらの孔は互いにつながっていることを見出したのです。これらの孔の間には極めて緊密な収斂が多く存在し、信じられないほどにねじ曲がり蛇行しており、分子が通過するのに極めて長い時間がかかる理由となっています。この長時間の放出過程を説明するのに、私の故郷、ボストンを車で走り抜けることに例えたりもします。ボストンでは本当に曲がりくねった道が多いものですから。その後、これらの孔構造を調整することで、この放出システムの持続時間を1日から3年以上までのどれくらいにでも、あるいはこの間のいずれの期間にでも設定できることを発見しました。

### 研究をさらに前に進める

ラボで研究をするにあたっての私の目標の一つは、研究を実行しその成果を発表するだけでなく、さらに進めて、そのような研究を人々を助けるために応用することでした。私が最初にしたことは、フォークマン博士との共同研究において、このポリマーシステムを前述したバイオアッセイに用いて、身体内で血管の新生を阻止できる



Fig. 4



Fig. 5

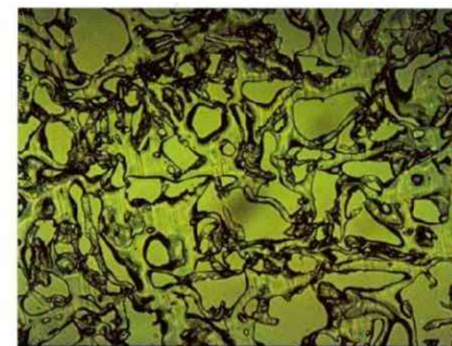


Fig. 6

of release better, we then put a reddish molecule in the polymer matrix. Now we observed two separate phases (Fig. 5). Next, we began the release process. After the release had gone on for a year, we cut another thin slice and found that what was left behind where the reddish molecule had been were holes (Fig. 6). Since these holes had not existed before the addition of the molecule, they clearly had been made by the way we made the polymer systems. We then did a lot of imaging studies and found that these holes were interconnected. They also had a lot of very tight constrictions between them and were incredibly winding and tortuous, which accounts for the very long time it took for the molecule to get through. I sometimes like to explain this long release process by comparing it to driving a car through my hometown of Boston, which is often very tortuous. We then discovered that by adjusting these porous structures, we could actually make the systems last anywhere from a day to more than three years, or any time period in between.



物質を見つけられるかでした。多くの様々な物質を分離し、1000の異なる試験でこれら全部を検査しました。1つを除き、どの物質も血管新生を阻止できませんでした。でも、その1つの物質は新生を阻止できたのです。この物質を使って20もの異なる実験を行いました。それはとてもエキサイティングなものでした。というのも、腫瘍に向かって形成される血管が停止するのを初めて見る事ができたのですから。阻害剤を放出しているポリマーのまわりに、実際に阻害帯が形成されました。これは何千もの対照実験では決して起こらなかったことです。この論文を、1976年のScience誌に発表したのですが、この論文では血管新生の阻害物質が実際に存在することを初めて示し、将来の阻害物質を分離するために使用可能で、実際に使用したバイオアッセイも提示しました。今日、多くの血管新生阻害物質が分離されています。これらの物質は、様々なタイプのがん、あるいは黄斑変性症などの眼疾患に罹患した2000万人以上の患者の治療で使用されています。米国食品医薬品局(FDA)などの規制当局は、現在がんの治療法として、放射線照射、化学療法、手術、血管新生阻害の4つの方法があると述べています。もちろん、多くの場合にこれらの療法はいくつかを組み合わせ使用されています。

我々の実験が前述の状況で成功を収めた後、私は当然その次に来るべき段階、すなわち動物の全身で(身体を通じて)作用する薬物放出システムを得ることに進もうと思いました。この実験では、私は大学院生の1人、ラリー・ブラウンと共同で研究しました。我々が最初に選んだモデル系は糖尿病でした。我々の目標は、巨大分子であるインスリンを糖尿病ラットに送達し、血糖値を下げることでした。糖尿病モデルラットを作成した後、インスリンを含有する小さなポリマーベレット、アスピリン錠剤とほぼ同じ大きさのものを作成し、ラットに埋め込みました。このベレットにより、ラットの血糖値を400mg/dL(糖尿病)から100mg/dL(正常値)へと100日間以上にわたって低下できることを見出したのです(Fig. 7)。この実験で、インスリンのような分子の生物学的活性を動物内で長期にわたって維持できることが示されたのです。その次の我々の目標は、この薬物放出過程を人間に対しても作用させられるかを見ることでした。これについては、もうちょっと後でお話しします。

私たちが開発した最初の徐放性物質は、小さな粒子でした。多くの場合、これらは皮下に注射され、数週間または数カ月などの長期にわたって分子を放出することが可能なマイクロスフェアでした。薬物送達のもう1つの課題は、薬剤が存在する場所のコントロールです。そこで、我々は血流中に注射可能なナノ粒子を作成したので

## Moving Our Research Forward

One of my goals in doing laboratory work has been to move beyond just conducting the work and publishing the results but to also apply that work to helping people. The first thing I did was to work with Dr. Folkman to use this polymer system in the bioassay I mentioned earlier to see if we could find a substance that could stop blood vessels from growing in the body. I had isolated many different substances and I tested all of them in 1000 different studies. Every substance but one failed to stop the blood vessels from growing. But one of them did. We did over 20 different experiments with this substance and it was very exciting. For the first time, we saw that blood vessels growing towards a tumor were halted. They actually formed a zone of inhibition around the polymer that was releasing the inhibitor. That never had happened before in thousands of control experiments. We published this paper—which showed for the first time that inhibitors of blood vessels did exist, and also provided bioassays which could and were used to isolate future inhibitors in the journal Science in 1976. Today, many inhibitors of blood vessel growth have been isolated. They have been used to treat over 20 million patients who have different types of cancer, or eye diseases such as macular degeneration. Regulatory authorities like the U.S. Food and Drug Administration (FDA) now say that there are four ways to treat cancer—radiation, chemotherapy, surgery, and stopping blood vessel growth (i.e. anti-angiogenesis). Of course, many times several of these therapies are used together.

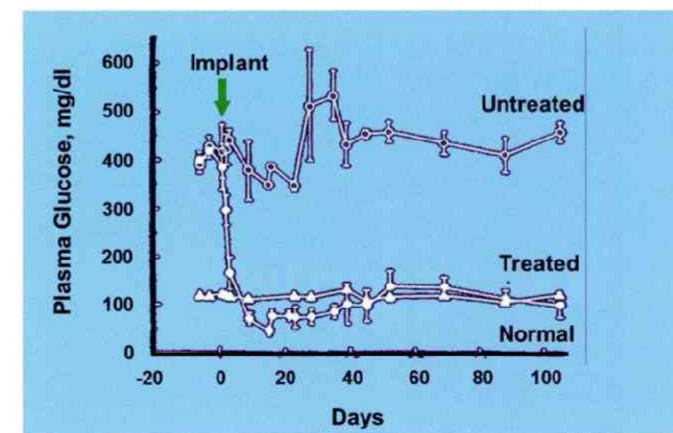


Fig. 7



す。ナノ粒子は、何らかの薬物を細胞内に顕著な負荷量で送達する上で極めて重要であり、特に遺伝子を遮断できるsiRNAのような新規の薬剤候補では重要でした。しかしながら、ポリマーによるナノ粒子は、身体内に注射されると、マクロファージと呼ばれる身体内の細胞によってほぼ瞬時に破壊されました。このため、ナノ粒子は実際まったく使用できない状態でした。1994年のScience誌の論文で、我々はこの問題について取り組みました。動物の体内で数時間にわたって循環可能で、保管状態では数年にわたって安定して凝固しないナノ粒子を作成したのです。これを示したビデオをご覧ください。これらの原理は多くの科学者や企業によって「ナノ医療」を実践するために広く利用されています。

私は新たな領域についての検討も始めました。それは新しいポリマー材料の作成に関わるものでした。病院で研究している際にはっきりわかったことがありました。それは、医療で使用されているほぼすべてのポリマーは家庭にある物に由来しており、医師がその物質の物理的特性から医療領域で使用したいと望むことが、医療での使用の原動力となっているのだということです。例えば、女性のガードルで使用されていたポリエーテルウレタンが、現在では柔軟性の寿命が優れていることから人工心臓で使用されています。マットレスの中身であるポリウレタンは乳房インプラントで使用されています。しかしながら、このようなアプローチは問題をもたらすことも多々あります。例えば、人工心臓は、血液がその表面、つまり女性のガードルの素材にぶつかった際に血栓を形成する可能性があり、これらの血栓により脳卒中や死亡が起こり得ます。

そうした背景のもとに、日常生活の中に医療に使える材料を探すのではなく、医学的問題を解決するための方法を見つける必要があると考えるようになりました。私は化学工学者として、研究者は工学的デザインアプローチ、すなわちバイオマテリアルに対して工学的、化学的、生物学的観点から何が実際に求められているのかという問いを立て、その後に最初の原理から材料を合成するという方法を取ることができると信じていました。原理の証明として、私たちは生分解性ポリマーの新たなファミリー、ポリ酸無水物を医療用に合成することにしました。最初のステップは、ポリマーの構成要素となるモノマーの選択でした。私たちは優れたポリマーができる可能性があると思われる物質をリストアップし、その中からどのモノマーが人体中で安全であるかを、当時MITにいた友人のマイク・マーレッタに尋ねました。その後、これらのポリマーを合成し、組成の変更により、数日間から数年間のいずれの期間でも身体内で

After our experiments worked successfully in the above situation, I wanted to move to the next logical step, which was getting the drug release system to work systemically (through the body) in animals. For this experiment, I worked with one of my graduate students, Larry Brown. The model system we chose first was diabetes. Our goal was to deliver insulin, which is a large molecule, to diabetic rats in order to lower their blood sugar. After making the rats diabetic, we made small polymer pellets, no bigger than aspirin tablets, containing insulin and implanted them into the rats. We found that the pellets could lower the rats' blood sugar from 400 mg/dl, which is diabetic, to 100 mg/dl, which is normal, for over 100 days (Fig. 7). This experiment showed us that we could maintain biological activities of molecules like insulin for long time periods in animals. Our subsequent goal was to see if we could get this drug release process to work in humans. I will talk about that a little later.

The original controlled-release materials we developed were small particles. In many cases these were microspheres that one might inject under the skin and release molecules for a long time like weeks or months. Another challenge is controlling the location of the drug. Here we created nanoparticles that you could inject into the bloodstream. Nanoparticles are critical for delivering significant payloads of any drug into cells, particularly newer potential drugs like siRNA that can shut off genes. But polymeric nanoparticles injected into the body were destroyed almost immediately by certain cells in the body called macrophages. This made their use essentially nonexistent. In a 1994 Science paper, we addressed these problems. We created nanoparticles that could circulate for hours in animals, be stable on the shelf for years, and not aggregate. Let me show you a video to illustrate this. These principles are being widely used by many scientists and companies to practice "nanomedicine."

Another area I started thinking about involved creating new polymer materials. Working in a hospital, it became clear to me that almost all polymers used in medicine were derived from household objects and their medical use was driven by clinicians who wanted to use them in medical areas based on their physical properties. For example, the polyether urethanes used in ladies' girdles are now used in artificial hearts because of their good flex life. The polyurethanes in mattress stuffings are used in breast implants. Yet, such an approach often leads to problems. Artificial hearts, for example, can cause clots to form when blood hits their surface—the ladies' girdle material—and these clots can cause strokes and death.

Against this background, I began thinking that we needed to find ways of solving medical problems other than to search for materials in everyday settings. As a chemical



存続させられることを見出しました。その後、現在はジョンズ・ホプキンス大学の神経外科部長を務めているヘンリー・ブレムと共に、このポリマーを用いて脳腫瘍を治療するために薬物を局所的に送達できるのではないかと考えました。しかし、このプロジェクトのための資金を集める必要がありましたので、米国国立衛生研究所やその他の機関に助成金を申請しました。これらの助成金申請は、他の教授たちで構成される研究部門によってその後審査されました。審査の結果は極めて否定的なものでした (Fig. 8)。1981年の最初の助成金申請では、審査員は私たちが決してポリマーを合成することはできないだろうと述べました。しかしながら、当時、私の院生の一人であったホーウィ・ローゼンが彼の学位論文でポリマーの合成を行ったのです。ローゼンは、最終的にはALZA社(極めて大きな成功を取っている企業)の社長となり、その後、全米技術アカデミーの会員に選ばれています。ローゼンがポリマー合成に成功した後、我々は助成金を再度申請し、また審査を受けたのですが、受け取った返事は「助成金はまだ付与することはできない。なぜならばこれらのポリマーはこの中に入れたどの薬物とも反応するだろうから」というものでした。しかし、数名のポストドク、つまりカム・レオン(現在はコロンビア大学におり全米技術アカデミーの会員)およびロバート・ラインハルト(現在はレンセラー工科大学教授)が反応はないことを示したのです。

その後、助成金の審査を受けるため再度申請したのですが、これらのポリマーは脆弱であり破壊されるであろうとのコメントが戻ってきました。今度は、私のラボの他のポストドク2人、アビ・ドム(後にヘブライ大学の医療化学部長)およびエディス・マティオウィッツ(現在、ブラウン大学教授で全米発明家アカデミーに選出)が、この問題に取り組んだのでした。改訂した助成金申請を審査のため再び提出したのですが、今度は審査員は「新規のポリマーは動物やヒトで試験するには安全ではないだろうから、助成金を出すべきではない」と述べたのでした。しかしながら、他の院生であるカトー・ローレンシン(その後、コネチカット大学の医学部長となり、全米技術アカデミーおよび全米科学アカデミーの米国医学研究所の会員)が、これらのポリマーは安全であることを示し、マイク・マーレッタの初期の予測を裏付けたのでした。この類の否定的な審査は長い期間にわたって続きましたが、1996年にFDAは最終的にこの治療法を承認しました。これはFDAがここ20年以上で初めて承認した脳腫瘍に対する新しい治療法であるとともに、ポリマーベースの局所化学療法概念を初めて承認したものでありました。



Fig. 8

engineer, I believed that researchers could take an engineering design approach, asking the question, what do we really want in a biomaterial from engineering, chemistry, and biology standpoints and then synthesizing the materials from first principles. As a proof of principle, we decided to synthesize a new family of biodegradable polymers—polyanhydrides—for medical use. The first step was to select the monomers—the building blocks of the polymer. I asked my friend Mike Marletta who was then at MIT, what monomers, from a list of substances we thought might make good polymers, would be safe in the human body. We then synthesized these polymers and discovered that by changing compositions we could make them last in the body anywhere from days to years. Then with Henry Brem, who is now Chief of Neurosurgery at Johns Hopkins, we thought we could use this polymer to locally deliver drugs to treat brain cancer. But I had to raise money for this project so I wrote grants to the National Institutes of Health and other funding agencies. These grants were then reviewed by Study Sections composed of other professors. Their reviews were very negative (Fig. 8). In our first grant in 1981 the reviewers said that we would never be able to synthesize the polymers. However, Howie Rosen, one of my graduate students at the time, synthesized the polymers for his graduate thesis. Rosen ultimately became president of the ALZA Corp., a very successful company, and was later elected as a member of the National Academy of Engineering. After Rosen accomplished the polymer synthesis, we sent the grant back for another review, and received the reply: The grant should still not be funded because the polymers will react with whatever drug you put in. But, several postdocs—Kam Leong, now at Columbia University and also a member of the National Academy of Engineering, and Robert Linhardt, who is the Constellation Professor at RPI—showed there was no reaction.



おそらく皆さんは私の話し方から、院生とポスドクたちがかくも大きな成功を収めたことについて、私が誇りに思っていることをご理解いただけると思います。彼らは大企業の首脳陣となり、トップレベルの大学で活躍している教授となっています。残念ながら、審査を担当された方たちはそれほど成功はしなかったようですが。私たちの研究をサポートするために得た資金は、ポリ酸無水物に対する広範な特許に基づいており、私たちの特許を認可した企業から受け取っていたことも追加すべきでしょう。このポリマーの認可から18年後に、これらのポリマーシステムは日本を含む世界の30カ国以上で脳腫瘍患者の治療で今でも使用されており、薬物送達分野で全く新しいパラダイムを提供し、薬剤溶出ステントやその他の局所送達システムにつながる道を整備したのです。

ここで、もう1つの領域についてお話ししたいと思います。素材の中を通して哺乳動物細胞を送達することです。我々のグループはこの課題についてしばらくの間にわたって研究を進めています。このプロジェクトを進める私の動機は、30年以上も遡り、ボストンの外科医ジョセフ・P・「ジェイ」・バカンティ（現在、マサチューセッツ総合病院の小児外科部長、ハーバード大学医学部のジョン・ホームズ記念外科教授）と一緒に進めた研究にあります。彼の患者の中には、肝不全により死が近づいている小さな子供たちがいました。これらの患者が生き延びるには、他の誰かが死亡してドナーとして臓器を提供してくれることしかないのです。しかしながら、これらの患者に移植できる臓器は十分ではありませんでした。もちろん、問題は肝疾患だけに限られず、麻痺およびほぼすべての臓器や組織の進行疾患に広がるものでした。

30年ほど前に、ジェイと私は組織工学というアイデアを思いつきました(Fig. 9)。この概念では、患者または近い血縁者から分離した個別の細胞を採取します。これらの細胞には、例えば骨細胞、軟骨細胞、肝細胞、腸管細胞、尿路上皮細胞などがあり、今日では、幹細胞も含まれるでしょう。これらの細胞をランダムに注射してもほとんど何も起こりません。しかし、実際にはこれらの細胞は「賢く」、細胞を十分に近接して入れてやると、自身を組織化して構造を築くことが可能でした。カリフォルニア大学バークレー校のグループは、乳腺上皮細胞を採取し、インビトロで十分に近接して置くことで、腺房の形成および乳の産生が可能であることを示しました。我々は、細胞を採取してポリマーの3次元のテンプレート上に適切な培地と共に置くことで組織を作れないだろうか考えたのです。細胞を体外の適切な素材の上で増殖し、最終的にはこれらを体内に戻して、思い通りの組織を作れるだろう、と。

Then we returned the grant for another review, which came back with the comment that the polymers were fragile and would break. This time, two other postdocs in our laboratory, Avi Domb, who later became Chair of Medicinal Chemistry at Hebrew University, and Edith Mathiowitz, who is now a Full Professor at Brown University and was elected to the National Academy of Inventors, addressed this problem. The revised grant was sent again for evaluation and this time, the reviewers said that it should not be funded because new polymers would not be safe to test on animals or people. But another graduate student, Cato Laurencin, who would become the Dean of Medicine at the University of Connecticut as well as a member of the National Academy of Engineering and the Institute of Medicine of the National Academy of Sciences, showed that the polymers are safe, supporting Mike Marletta's early predictions. These kinds of negative reviews occurred for a long time, but in 1996, the FDA finally approved this treatment—the first time in more than 20 years that the FDA approved a new treatment for brain cancer, and the first time they ever approved the concept of polymer-based local chemotherapy.

You can probably tell from the way I'm speaking that I'm very proud of how well our graduate students and postdocs have done. They became heads of major corporations and very successful professors at top universities. The reviewers, unfortunately, haven't done that well. I should add that the funding that we obtained to support our research was based on broad patent coverage on polyanhydrides that we received from a company that licensed our patents. 18 years after their approval, these polymer systems are still used for treating brain cancer patients in over 30 countries including Japan and they provided an entirely new paradigm in the drug delivery field, helping pave the way for drug eluting stents and other local delivery systems.

I would now like to describe another area, the delivery of mammalian cells through materials, which our group has been working on for some time. My motivation for working on this project goes back more than 30 years to work we did with Boston surgeon Joseph P. "Jay" Vacanti, who is now chief of pediatric surgery at Massachusetts General Hospital and the John Homans Professor of Surgery at Harvard Medical School. Among his patients were small children dying of liver failure whose lives depended on someone else dying and donating a liver for transplant. Not enough transplants, however, were available to treat these patients. The problem, of course, was not limited to liver disease, but extended to paralysis and to advanced diseases of nearly any organ or tissue.

Over 30 years ago, Jay and I came up with an idea for tissue engineering (Fig. 9).



この分野が、そうですね、今から30年後にどのようなになっているか、予測してみましょうか。ちょうどよい例は、形成外科です。患者が形成外科を訪れ、新しい鼻が欲しいと言っていると想像してみてください。30年か40年のうちには、患者はコンピュータの画面でどれでも好きな鼻を選ぶか、あるいは自分で「デザイナー」鼻を作ることができるようになるのではないかと私は信じています。

以前私のところにいたポスドクの1人で、今はフライブルク大学教授のV.プラサド・シャストリは、新方式の製作プロセスを用いてまさにこれを行う方法を編み出しており、これはいつの日かコンピュータ支援設計(CAD)技術に適應されることが可能となるでしょう。また3Dプリンターを使うことでもできるでしょう。シャストリが「通常」の鼻の製作を可能にしたやり方はこうです。乳酸グリコール酸のポリマーを用いて鼻の形状につくります。これは97%多孔質となっています(Fig. 10)。その後、ポリマーのピースを追加したり再形成して、患者が望むような種類(または形)の鼻を作ることができます。この鼻のドナー細胞は、例えば患者の耳から関節鏡と呼ばれる最小侵襲的手術法によって採取することが可能です。これらの細胞をポリマーの足場の上に置き、鼻が完全に形成されるまで培地で増殖させるのです。現在このやり方は、鼻にはありませんが使われており、これについては後程お話しさせていただきます。

これまで話をしてきた原理を用いた組織工学の例を3つほどご紹介したいと思います。最初のものは、代替軟骨の形成です。毎年、約100万人が身体の軟骨を置換する必要に迫られています。無毛のヌード動物を用い、いくつかの実験を行いました。これらの動物の自家細胞を足場の上に置き、拒絶反応に抵抗性を示すであろう新しい軟骨を形成させるのです。例えば、ある動物では頭蓋骨を、他の動物では頬を再形成しました。もし結果を見るためにこれらの動物を解剖したら、組織学的に元の軟骨と同様の特徴を有する純白にきらめく軟骨が見られるでしょう。しかしながら、この代替軟骨は機械的強度の点では元の軟骨に及びません。このため、例えば関節炎患者の膝に新しい軟骨を提供できるようになるためにはまだ課題が残っています。しかし、形成外科的な問題を取り扱う領域などでは、人工軟骨の開発が現実となるのはより近い将来のことだと考えられます。例えば、ジェイは耳のない患者を診ています。リンダ・グリフィス(私の以前のポスドクの1人で、現在はMITの機械工学および生物工学の教授)、ジェイ、そして私は、イラクやアフガニスタン戦争から耳などの身体部分が欠損して帰国する兵士に身体部分を作成することを援助するため、米国陸軍

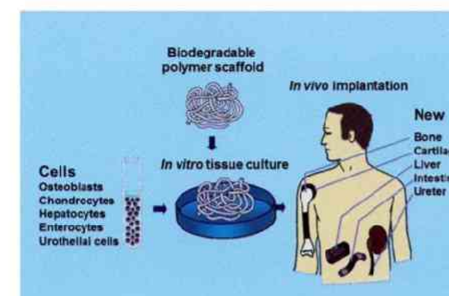


Fig. 9

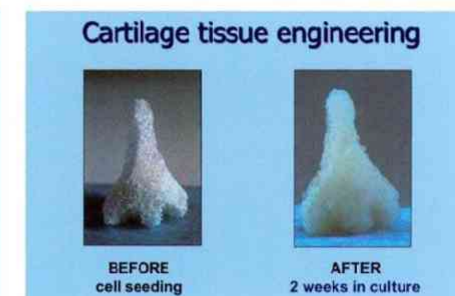


Fig. 10

This concept involves taking isolated dissociated cells from patients themselves or from a close relative. These cells include, for example, bone cells, cartilage cells, liver cells, intestinal cells, and urothelial cells. Today, they could also include stem cells. If these cells are injected at random, very little happens. It turns out that the cells are “smart,” however, and if you put these cells close enough together, they can organize themselves and create structures. A group at UC Berkeley has shown that if you take mammary epithelial cells and put them close enough together *in vitro*, they can form acinae and make milk. We wondered if we could make tissues by taking cells and putting them on a polymer template, in three dimensions, with the right media. We would grow the cells outside the body, on the right materials, and then ultimately return them to the body to make whatever tissue we wanted.

Let me now speculate about where this field might be in, say, 30 years. A good example would be plastic surgery. Imagine a patient visiting a plastic surgeon and asking for a new nose. I believe that in 30 or 40 years, patients might be able to go to a computer screen to select whatever nose they like, or create their own “designer” noses.

V. Prasad Shastri, one of my former postdocs and now a Professor at the University of Freiburg, worked out a way to do just that using a novel fabrication process that could someday be adapted to computer-aided design techniques. This could also be done by three dimensional printing. Shastri was able to fabricate a “regular” nose by using a polymer, lactic glycolic acid, and forming it in the shape of a nose that was 97% porous (Fig. 10). Pieces of the polymer could then be added or reshaped to create other kinds (or shapes) of noses that patients might desire. The donor cells for the nose could, for example, be taken from the patient’s ear through a minimally invasive surgery procedure called arthroscopy. The cells would be placed on a polymer scaffold and grown in a culture until the nose was fully formed. We are now using this procedure, though not on noses, as I will describe shortly.



から資金援助を受けました。我々は、ポリマーファイバー、軟骨細胞、マトリックスで耳の形に足場を作って人工のヒトの耳を作製しました。まだヒトに付けられてはいませんが、ジェイは動物で試しており、安全です。代替軟骨は、他の形態ではヒトでも試されています。ジェイ・バカンティがこれを最初に用いたのは、心臓を覆う肋骨がない12歳の少年に対してでした(Fig. 11)。この少年は、同年代の少年と同様、野球をすることが好きですが、逸れたボールが胸を打つというようなごくありふれたことでも、彼にとっては致命的なリスクとなる可能性がありました。ジェイは彼に手術を施行し、少年の自家細胞を使ってポリマーの足場上に作製した新しい胸を与えたのです。あれから何年も経ちますが、現在ではこの少年は成人となり健やかに過ごしています。

2つ目の例は、火傷患者のための新しい皮膚の作成です。実際の患者で見てみましょう。重度の火傷を負った2歳の少年です(Fig. 12~16)。医師は、新生児の皮膚線維芽細胞を植えたポリマーの足場を用い、これを火傷の発生時にこの小児に埋め込みました。3週間後、新たな皮膚の形成が始まり、6カ月後には火傷の部分はほとんど見分けがつかないほどでした。この治療法は、皮膚潰瘍および火傷の患者の療法としてFDAによって承認されました。

最後の例は、脊髄修復です。現在はケースウエスタンリザーブ大学で教授を務めるエリン・ラビックがこの研究を私たちのラボで進めました。ラビックはヒトの脊髄を模した足場をポリマーで作成し、神経幹細胞を植え付けました。その後、神経外科医テッド・タンおよび幹細胞の専門家エバン・スナイダーと共同で研究し、このデバイスを動物で試してみたのです。後ろ足を動かすことが困難であった対麻痺のラットで試験を実施しました。まずラットを、幹細胞を植え付けたポリマーの足場を挿入した治療群と3つの対照群(偽手術群、幹細胞のみを埋め込んだ群、ポリマーのみを埋め込んだ群)の4群に分けました。その後、ラットを1年間にわたって観察し、多数の試験を実施しました。手術から100日後に、対照群(平均約40匹)は後ろ足を引きずり、足が奇妙な形に広がっていることが認められました(Fig. 17)。これが典型的なものです。一方、幹細胞を植え付けたポリマーの足場を埋め込んだラットでは、対照群とは劇的に異なる結果が得られたのです(Fig. 18)。これらのラットは、自分の体重を支え、歩くことが可能となったのです。足は、もっと正常な形で広がっています。この研究は、神経外科医のエリック・ウッダードおよびジョン・スロットキンならびにインビボ・セラピューティクス社の科学者たちによって、ヒト以外の霊長類で



Fig. 11

I would like to present three examples of tissue engineering using the principles I have discussed. The first one is a form of replacement cartilage. Every year, about one million people need to replace cartilage in their bodies. We did some experiments with nude (hairless) animals, using their own cells on a scaffold to develop new cartilage that would resist rejection. For example, we reconstructed the skull of one animal and the cheek of another. If you opened up the animals to see the results, you would see pure-white glistening cartilage, with histologically the same characteristics as the original cartilage. However, this replacement cartilage is not as mechanically strong as the original. Thus, we still have work to do before we could provide, for example, new cartilage for a human arthritic knee. However, the development of artificial cartilage for such areas as cosmetic defects may be closer to becoming a reality. Jay sees patients who, for example, do not have ears. Linda Griffith, one of my former postdocs and now a professor of mechanical and biological engineering at MIT, Jay and I received funding from the U.S. Army to help create body parts like ears for soldiers who come back from Iraq or Afghanistan without such parts. We created an artificial human ear by making a scaffold in the form of an ear with polymer fibers, cartilage cells, and a matrix. It has not been put in humans, but Jay has tried it on animals and it is safe. Replacement cartilage has been tried on humans, however, in other forms. Jay Vacanti first used it on a 12-year-old boy who had no ribs covering his heart (Fig. 11). This boy, like many his age, liked to play baseball, but he would have been at grave risk from something as ordinary as being hit in the chest by a stray ball. Jay operated on him and gave him a new chest created on a polymer scaffold using the boy's own cells. Now it's many years later and the boy is a grown man and is doing very well.



も行われました。最近、FDAから臨床試験を始めることの認可が出て、最初の患者がちょうど治療を受けたところです。

### 会社の設立と製品の生産

私はまた、私たちの発明や開発した素材を患者に対する治療に使用できる段階までもっていきたくと強く望んでいました。しかし、医療製品の開発にはたくさんのお金と人手が必要になりますので、とても困難でした。それで私が行ったのは、我々の研究成果について特許を取得するということでした。今日では、約300の様々な会社にこれらの特許の認可およびサブライセンスを与えており、学生たちと多数の会社を立ち上げる手伝いもしました。私がそれらの特許を取得し、会社の立ち上げを手伝ったとき、多くの科学者たちがそうしたことを見下していたということも付け加えておきます。彼らは、大学教授がそんなことをするのは決してほめられたことではないと考えたのです。しかし今日では、これらの会社は、がんや心疾患、その他の多くの患者の治療に使用されるあらゆる種類の製品を生産しています。さらに、これらの会社は世界各地で数千もの仕事を生み出しています。

いくつか例を挙げてみましょう。最初の例として、私が先に述べたことの続きをお話したいと思います。高分子をゆっくりかつ継続的に放出できるポリマーシステムを私たちが開発したということまでお話しました。さて、課題の一つは特許の取得でした。実際、1976年に特許を申請したのですが、特許局に却下されました。たしか、1976年から1981年の間に5回却下されたはずですが、弁護士からは諦めるように言われましたが、私は諦めが悪い人間ですので、この特許が許可されるであろう新しい方法について考え始めました。特許審査官は、我々の上げた成果が当たり前すぎると言いましたが、決してそんなことはないとは私にはわかっていました。というのも前にも言いましたように、科学者たちは不可能だと言っていたわけですから。それで文献を探してみたところ、5名の著名な化学者および化学工学者により1979年に発表された論文に、私たちの研究について次のような言及を見つけたのです。

一般的に、放出される物質は分子量が数百を超えない比較的小さな分子である。タンパク質のような高分子は、ポリマーを通過する透過率が極めて小さいことから、このような手法での放出が可能であるとは考えられない。しかし、

A second example is the development of new skin for burn victims. Let us consider an actual patient, a two-year-old boy who was badly burned (Fig. 12–16). The clinicians took a polymer scaffold with neonatal skin fibroblasts and inserted it into the child at the time of injury. Three weeks later, new skin had started to form. Six months later, the burned areas were nearly invisible. This treatment was approved by the FDA for patients with skin ulcers and burns.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14



Fig. 15

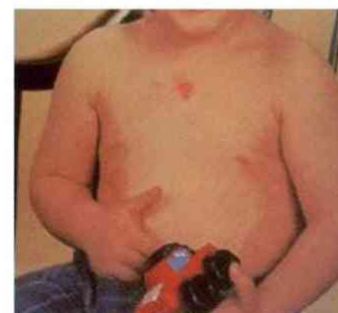


Fig. 16



フォークマンとランガーは、これに反する事実を明確に示した驚くべき結果を報告している。(Stannett, Koros, Paul, Baker, Lonsdale, Adv. Poly. Sci., 1979.)

これを私の弁護士に見せましたら、「これは面白い」ということになり、彼が特許審査官に見せましたところ、「ランガー博士がこの5名の化学者と工学者から、自分たちが本当にこれを書いたという宣誓供述書を得られたら、特許を許可する」ということになりました。この論文を書いた5名の科学者はいずれも快く宣誓供述書に署名してくださり、おかげで私はこの極めて広範な特許を得ることができたのです。そして、我々はこの特許の使用を2つの大企業、1つは動物医療関連、もう1つは人間の医療関連の会社に許可しました。どちらの会社も私たちに助成金を出し、我々の発明を開発するための実験を行うと約束してくれたので、とても嬉しく思いました。しかしながら、これらの会社は本当に大きな会社で、何が起きたのかというと、実験を1回か2回実施してみて、うまくいかなかったら、諦めてしまったのです。そうして数年後、私のMITでの友人であり同僚であるアレックス・クリバノフが「ボブ、俺たちで会社を立ち上げてみないか」と誘ってきたのです。私はこれらの特許の使用権を取り戻すことができ、エンザイテックという小さな会社を設立し、この会社はのちに合併してアルケルメスとなりました。アルケルメスは、長時間作用性で注射可能なマイクロスフェアを作成し、これは糖尿病、統合失調症、アルコール依存症、麻薬中毒、下垂体性低身長症の患者数百万人の治療で使用されています。

2つ目の例は、博士課程の学生だったラム・サシセカーラン、ポスドクだったガネーシュ・ベンカタラン、そして私の3人で2001年に立ち上げたモメンタ製薬です。このケースに関係しているテクノロジーは、多糖類の配列を決定するためにヘパリナーゼと呼ばれる酵素を使用することでした。これは1982年から1999年までの間にScience誌やその他の学術誌に発表された論文で報告されており、多数の特許によって保護されていました。この技術は、新規の抗凝固剤や心疾患、がん、その他の適応症で 사용되는他の薬剤を作るために使用されています。モメンタでは、この多糖類配列決定アプローチを用い、FDAに最初に承認されたジェネリック薬である抗凝固剤の低分子量ヘパリンも作成しました。今日では、この製品は1000万人近くもの患者の治療で使用されており、シリンジ剤としてこれまでに最大の商品となりました。2つ目の製品はFDAの承認を待っている状態で、3つ目は臨床試験の段階です。



Fig. 17



Fig. 18

A final example is spinal cord repair. Erin Lavik, who is now a professor at Case Western Reserve University, led this work in our lab. Lavik made a polymer scaffold that mimicked the human spinal cord and seeded them with neural stem cells. We then worked with neurosurgeon Ted Tang and stem cell specialist Evan Snyder to test this device in animals. Paraplegic rats that had difficulty moving their back legs were tested. We divided the rats into four groups: a treatment group that had the polymer stem cell scaffold inserted, and three control groups: ones that were given a sham operation, ones implanted with stem cells only, and ones with the polymer only. We then observed the rats for a year, doing numerous studies. At 100 days following the operation, we found that in the control groups, the mean—about 40 animals—dragged their legs, and their paws were splayed in an awkward fashion (Fig. 17). This is typical. In contrast, in the rats that were implanted with a polymer scaffold containing stem cells, we see results that are dramatically different from those of the control group (Fig. 18). These rats can now bear their own weight and walk. Their paws are splayed in a much more normal fashion. This study was repeated by in non-human primates by neurosurgeons Eric Woodard and John Slotkin and scientists at InVivo Therapeutics. Recently, the FDA gave the go ahead to start human clinical trials and the first patient has just been treated.

### Creating Companies and Products

I also wanted very much to have the inventions and materials we developed get to the point where they could help patients. This was very difficult because it takes a great deal of money and people to develop medical products. So what I did was to begin writing patents on our work. Today, we have licensed and sublicensed those patents to approximately 300 different companies and I even helped start a number of companies



また、2008年には中国で製造されたヘパリンが汚染されていたため22ヵ国で数百名が死亡するというヘパリン事件がありました。ラム、私、そして私の以前のポストドクの1人であったボブ・ラインハルトは、汚染されたヘパリンの配列決定、汚染物の特定、新たな基準の設定、死亡を予防するため、米国でモメンタ、FDA、疾病予防管理センターと共同で作業を進めました。

今ここで挙げたこれらの会社は、私たちが発見をラボから患者へどのように移すことができたかを示す例です。これまでに30数社の会社の立ち上げにかかわってきました。これらの会社は糖尿病やパーキンソン病などの疾患を治療するための新規のエアゾールの作成、がんや心疾患などの疾患を治療するための新しいタイプの遺伝子治療の実践、骨粗鬆症などの疾患の治療で個別化医療を可能にする新しいタイプの薬物送達マイクロチップの開発、がんや眼疾患の治療およびワクチンのための新しいナノテクノロジーに基づいた療法の開発、感染症を検出するための超高速ナノテクノロジーに基づいた診断法の作成、さらには新しいヘアケアおよびスキンケア製品の開発も実行しています。ベンチャーキャピタルのボラリスパートナー社は、これらの会社が生み出した製品は20億人の役に立つであろうと予測しています。

## 私の家族と今の人生

私生活についても、一言二言付け加えたいと思います。美しく優しい素敵な女性である妻ローラと結婚して26年になります。ローラとの出会いは、彼女が私のポストドクの1人のルームメイトであったことに始まり、私が運動のために走っているトラックで彼女も走っているのを見かけていました。彼女はとても美しく(Fig. 19)、刺激的で、聡明で、素敵な女性だと思いました。ローラはハーバード大学で学士号を、MITで神経科学の博士号を取得しています。科学的なバックグラウンドをもつ人との結婚は、私が感じるプレッシャーや私が科学から得られる報酬を理解してもらえるという点でプラスの出来事であり、これを彼女と共有できるのはとても素晴らしいことでした。ローラは妻であると同時に、親友なのです。また、とても幸運なことにローラは極めて率直な人でした。おかげで、私は自分の正確な立ち位置を常に知ることができます。もう随分と前のことですが、私のポストドクと学生たちが私のためにシンポジウムを開いてくれ、その中の1人、エディス・マティオウィッツが私の生産性をまとめたグラフを作ってくれました(Fig. 20)。そこで彼女は皆に1つ問題を出

with my students. I should add that when I wrote these patents and helped start these companies, many scientists looked down upon it. They thought it wasn't a very good thing for a professor to do. But today, these companies have made all kinds of products that treat patients with cancer, heart disease and many other sicknesses. These companies have also created many thousands of jobs throughout the world.

Let me give a few examples. In the first example, I'd like to expand on what I mentioned earlier—where we developed polymer systems that could slowly and continuously release large molecules. One of the challenges was getting a patent. In fact we filed a patent in 1976 and the Patent Office turned it down. I believe they turned it down five times between 1976 and 1981. My lawyer told me I should just give up, but I've never given up easily and I started to thinking about new ways in which we could get this patent allowed. The patent examiner said that what we had done was obvious, but I knew that wasn't true since, as I mentioned, scientists saying it was impossible. So, I scoured the literature and I discovered that that there had been a paper published by five famous chemists and chemical engineers in 1979 that referred to our work by saying,

“Generally the agent to be released is a relatively small molecule with a molecular weight no larger than a few hundred. One would not expect that macromolecules, e.g. proteins, could be released by such a technique because of their extremely small permeation rates through polymers. However, Folkman and Langer have reported some surprising results that clearly demonstrate the opposite.”—Stannett, Koros, Paul, Baker, Lonsdale, Adv. Poly. Sci., 1979.

I showed this to our lawyer who said “Oh, this is very interesting” and he showed it to the patent examiner who said “I will allow this patent if Dr. Langer can get affidavits from the five chemists and engineers saying they really wrote this.” So all five scientists that wrote this were kind enough to sign the affidavits and we got this very broad patent. We then licensed it to two very large companies—one in animal health and one in human health. Both companies gave us grant money and they promised to do experiments to develop our invention which I was very excited about. However, these companies were very large and what happened was that they'd do one or two experiments and if they didn't work right, they'd give up. So a few years later my MIT and friend colleague, Alex Klivanov, said “Bob, why don't we start a company ourselves.” So I was able to get these patents back and we started a little company called Enzytech which later merged to become Alkermes. Alkermes has made long acting injectable microspheres that have helped millions of patients who have suffered





Fig. 19

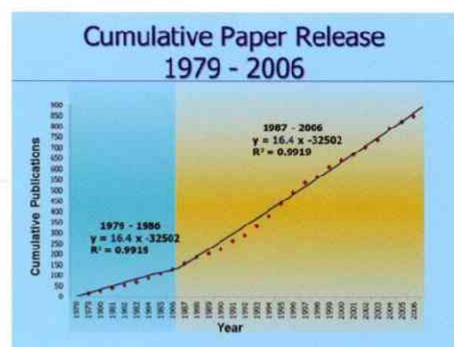


Fig. 20



Fig. 21



Fig. 22

しました。「1986年に大きな屈曲点があるのはどうしてでしょうか？」と。彼女の答えは、このときボブはローラと出会ったから、というものでした。私たち夫婦は、マイケル、スーザン、サムという3人の素晴らしい子供も授かりました(Fig. 21, 22)。夫であり、父であり、科学者であることで、本当に充実した素晴らしい人生を送ることができ、とても幸運であると感じています。

この研究のすべてを通し、困難に満ちた挑戦も挫折も含めて、世界をより良い場所に、人類の医療を向上させる上で科学と工学がもつポテンシャルに、私は心底興奮させられています。苦痛を大きく軽減し、寿命を長くすることができるよう、あらゆる種類の応用に適した素材を作り出すには、私たちが取り組んでいるテーマは氷山の一角でしかないとも考えています。また、私はこれまでに直面した課題と挫折から多くのことを学んできました。もし、若い人たちにアドバイスを示すことができるとしたら、私はこう言います。大きな夢を描きなさい。そしてその夢を諦めないこと。定説が常に正しいとは限らないと認識してください。

from diabetes, schizophrenia, alcoholism, narcotic addiction, and pituitary dwarfism.

In a second example, in 2001, I started Momenta Pharmaceuticals with Ram Sasisekharan and Ganesh Venkataraman, a former PhD student and a former postdoc, respectively. The technology in this case involved the use of enzymes called heparinases for polysaccharide sequencing, which was described in papers that appeared in *Science* and other journals between 1982 and 1999 and protected by a number of patents. This technology is being used to create new anticoagulants and other drugs for use in heart disease, cancer and other indications. Momenta also used this polysaccharide sequencing approach to create the first FDA approved generic, low-molecular-weight heparin, which is an anticoagulant. Today, this product has helped nearly 10 million patients, and it was the largest syringe launch in history. A second product is pending approval at the FDA, and others are in clinical trials. Furthermore, in 2008 there was a heparin crisis in which contaminated heparin obtained from China killed hundreds of people in 22 countries. Ram and I, as well as Bob Linhardt, another of my former postdocs, worked with Momenta, the FDA and the Centers for Disease Control and Prevention in the United States to sequence the contaminated heparin, identify the contaminant, set new standards and stop the deaths.

The above companies are examples of how we have been able to move discoveries from the lab to patients. We've been involved in launching some 30 companies. These companies are creating new aerosols to treat diseases like diabetes or Parkinson's; doing new types of genetic therapy for treating diseases like cancer or heart disease; developing new types of drug delivery microchips that can enable personalized medical therapies for treating osteoporosis or other diseases; developing new nanotechnology based therapies for treating cancer, eye diseases and vaccines; creating ultrafast nanotechnology based diagnostics for detecting infectious diseases; and even developing new hair and skin care products. Polaris ventures estimates that two billion people will be helped by products created by these companies.

### My family and life today

I should add a word or two about my personal life. I've been married for over 26 years to a wonderful, beautiful, and kind woman—my wife, Laura. I met Laura because she was the roommate of one of my postdocs and I'd seen her running on the track where I also ran for exercise. I thought she was very beautiful (Fig. 19), stimulating, smart, and nice. Laura has a Bachelor's degree from Harvard and a PhD in



私は、MITの優れたスタッフ、また非常に優秀な学生、ポスドク、共同作業者に恵まれ、信じられないほど幸運であったと感じています。これまで700名を超える私の学生たちが素晴らしい仕事に着き、日本にいる数名を含め260名以上が世界各地で教授になるのを見てきました。私は私の学生やポスドクを大きな家族の一員と思っています。そして皆のことをとても誇りに思っています。これだけたくさんの人々からたくさんのサポートや助けをいただかなかったら、今日、私がここにいることもなかったでしょう。繰り返しになりますが、京都賞の受賞者として選んでいただき、私の考え、奮闘、夢を皆様と分かち合う素晴らしい機会を今日与えていただき、とても光栄に思っています。本当にありがとうございました。

Neuroscience from MIT. Being married to someone with a scientific background has the added benefit that she knows the pressures I feel and the rewards I get from science and being able to share that with her has been very wonderful. Laura is my best friend as well as my wife. I've also been very lucky because Laura is a very straightforward person. I always know exactly where I stand. I should add that a number of years ago, my postdocs and students had a symposium for me and one of them, Edith Mathiowitz made a graph of my productivity (Fig. 20). She asked everyone a question—why is there a big inflection point in 1986. Her answer was that's when Bob met Laura. We also have three wonderful children, Michael, Susan and Sam (Fig. 21, 22). I feel very, very lucky because being a husband, a father, and a scientist has enabled me to have a very complete and wonderful life.

Throughout all of this research—with its challenges and setbacks—I am incredibly excited about the potential of science and engineering to make the world a better place and transform human health care. I also believe that we are only at the tip of the iceberg in creating materials for all types of applications that can profoundly relieve suffering and prolong life. I've also learned a great deal from the challenges and setbacks I have faced, and if there is any advice I might give to the young people, it would be to dream big dreams; don't give up on those dreams; and recognize that conventional wisdom is not always correct.

I feel incredibly fortunate that I've had such a wonderful staff at MIT and such super students, postdocs and collaborators. I've seen over 700 of my students get wonderful jobs, and over 260 are professors around the world, including a number who are in Japan. I view my students and postdocs as an extended family- and I am so very proud of them. I would not be here today without having had so much support and help from so many people. Once again, I'm honored to be chosen as a Kyoto Prize Recipient and to have had the wonderful opportunity to share my thoughts, struggles and dreams with you today. Thank you very, very, much.



稲盛財団2014——第30回京都賞と助成金

発 行 2015年12月31日

制 作 公益財団法人 稲盛財団

〒600-8411 京都市下京区烏丸通四条下ル水銀屋町620番地

Phone: 075-353-7272 Fax: 075-353-7270

E-mail [postmaster@inamori-for.jp](mailto:postmaster@inamori-for.jp) URL <http://www.inamori-for.jp/>

**ISBN978-4-900663-30-5 C0000**