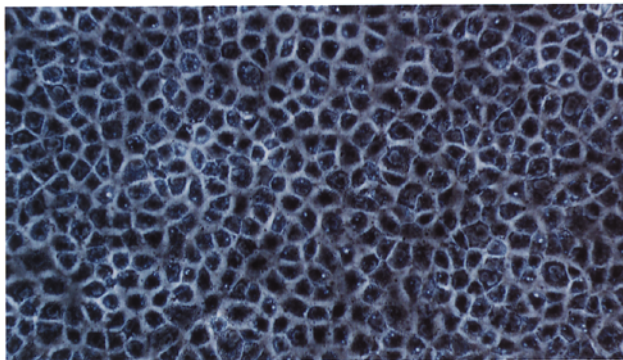


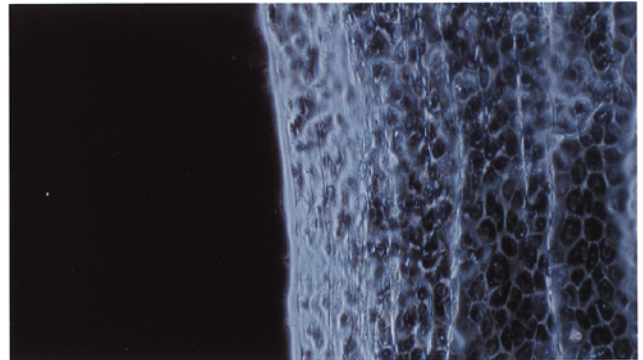
Biomaterials for Tissue Engineering 組織構築のためのバイオマテリアル

プロジェクトリーダー 岡 野 光 夫

東京女子医科大学
医用工学研究施設 教授



37°C



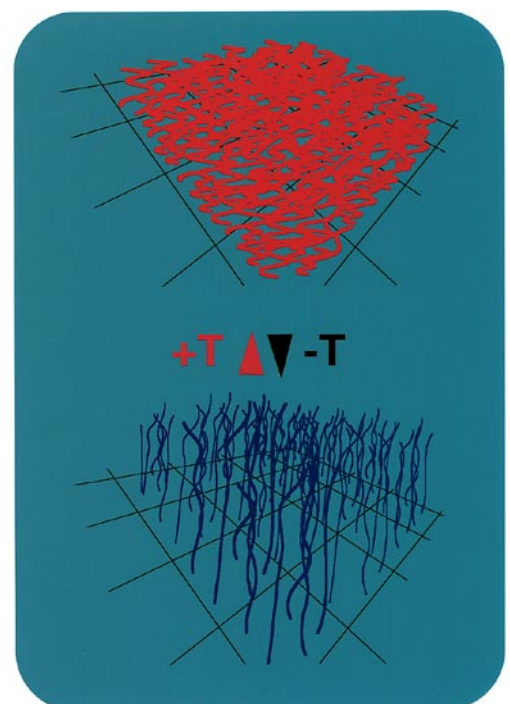
20°C

温度応答性培養表面からの細胞シートの脱着

1. 研究目的

近年、人工臓器の発展により患者の治療・QOLは向上してきました。本プロジェクトは、人工臓器研究の革新を目指し、医学、材料工学、細胞工学、遺伝子工学などの最先端テクノロジーを結集させ、より長期にしかも埋込型として利用できる臓器や器官の人工的構築、再生を追及します。高分子化合物などの人工物（バイオマテリアル）と、我々の身体からとりだした細胞や生体高分子とを組み合わせ、体の外で臓器や器官を作るのです。このようなハイブリッド型人工臓器の開発には、従来の学問領域の枠組を超えた広範な最先端テクノロジーの結集が必須であり、これによりはじめて、人工材料と細胞との界面をいかに設計するか、低下した細胞機能をいかにして賦活化するか、組織や器官の三次元構造をどのようにして再構築するかなどの重要課題の解決に向けた挑戦をおこなうことができます。このような観点から、我々は、人工材料と細胞の界面を巧みに制御し、組織や器官を再構築する新しい手法の確立を目指しています。

温度に応答して親水性から疎水性に変化させられるインテリジェントな高分子や表面を創製し、この表面を利用して分解酵素を用いずに細胞を回収する新しい培養テクノロジーを確立させます。細胞-細胞間接着を維持したまま培養細胞を細胞シートとして回収し、別の培養表面へ移動する細胞マニピュレーション技術を世界に先駆けて確立させ、これにより細胞シートを人工材料や生体材料と組み合わせ、組織構造に再構築する新技術を創造します。



2. 研究の内容

(1) 刺激応答性表面の創製

細胞培養は、数十年の歴史をもち、目ざましい発展を示してきていますが、種々の細胞の機能保持とその長期培養化や三次元化培養など、いまだ多くのブレークスルーを必要とする課題があります。たとえば、アルツハイマー病など種々の脳疾患で重要な役割を担っていると考えられるミクログリア細胞やハイブリッド型人工肝臓に用いる重要な素材である肝実質細胞を、培養皿から機能を損なうことなく回収する方法は知られていません。また、人工材料表面への血小板の粘着と、これに起因する血栓化も、人工血管、人工腎などで大きな問題となっています。我々はこれらの解決を目指して、外部から与えた刺激・信号に応じてその特性を変化させる表面や、表面の微細構造としてマイクロドメイン構造を利用し、細胞との相互作用を人工的に制御できる表面を、世界に先駆けて開発してきました。

我々が開発した温度応答性高分子を固定化した培養表面を用いると、接着・伸展・増殖した培養細胞を、細胞の機能低下をもたらす分解酵素を用いることなく、培養温度を下げるというきわめて非侵襲的な方法のみで、脱着・回収することが可能になりました。

この温度応答性培養表面を用いると、培養中に形成された細胞-細胞間、細胞-細胞外マトリックス間接着を維持したまま、すなわち培養細胞をばらばらにすることなく、一枚の細胞シートとして回収することができます。さらにこの細胞シートを培養皿から別の培養皿へと移動する技術を確立しました。この細胞シートの二次元マニピュレーションというまったく新しい手法を生み出したのです。本プロジェクトでは特に、新しい表面の微細構造を追究し、あらゆる細胞の2次元マニピュレーションを実現していきます。

(2) 細胞を賦活化する人工高分子

老化や疾病あるいは生体から単離したことで機能が低下してしまった細胞を再度賦活化できれば、免疫機能の向上や効率的なハイブリッド型人工臓器の開発に応用可能です。接着タンパク質、成長因子、糖鎖など細胞と特異的に相互作用する生理活性物質や、細胞表面を特異的に認識する人工高分子をシグナル分子として表面に固定化し、種々の細胞を賦活化する技術を開発しています。すでに我々は、ボロン酸を導入したポリマーを用いて免疫細胞を賦活化することに成功しました。

(3) 組織構築、組織再生

我々は、細胞シートの二次元マニピュレーション技術をハイブリッド型人工臓器のための革新的要素技術と位置づけています。温度応答性培養皿上で培養して作った細胞シートを、そのままシートとして回収し、これを部品として三次元的に構築し、ハイブリッド型人工臓器を実現する新手法を系統的に検討しています。

次世代型ハイブリッド型人工臓器は、種々の細胞からなる多細胞系、細胞-細胞間、細胞-細胞外マトリックス間接着の維持、細胞の高密度化の三点を共有するものであると確信しています。これらの特徴の実現にあたって、個々の臓器に特徴的な微小単位の構築が必須であろうと考えています。肝臓や腎臓などの臓器は、組織特異的な微小構造の繰り返しによって形成されています。これらの臓器がもつ高度な機能はこの微小構造によって実現されているのです。たとえばヒトの肝臓中には、約50万の肝細胞からなる肝小葉という微小構造が50万個も整列しています。このような微小構造は、同種の細胞が細胞-細胞間接着によって構築する細胞シートを単位として構築されています。この点に着目して本プロジェクトでは、温度応答性培養皿上で作成した細胞シートを積層して三次元化し、組織様構造を再構築する独創的な技術を系統的に追究しています。現在、臨牀的にもっとも早期実現が期待できるハイブリッド型人工肝、ハイブリッド型人工腎の開発をめざした研究を展開しています。この他、心臓のように自律的に拍動するハイブリッド型血液ポンプを開発しています。一連の機能評価の後、臨床応用を目指した動物実験へと展開していきます。

3. 研究の体制等

期 間：1996年10月～2001年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者14名

実施場所：東京女子医科大学医工学研究施設

