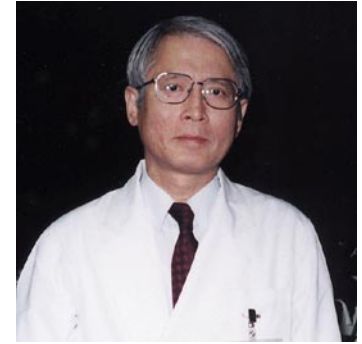


Bio-process Engineering of Functional Regeneration of Cultured Animal Cells 培養細胞の機能再生のバイオプロセス工学



プロジェクトリーダー 大 島 宣 雄
筑波大学 基礎医学系 教授



全自動ワークステーションによる血液成分の分析

1. 研究の目的

過去4半世紀のあいだに、人工臓器をはじめとする医工学技術は急速な進歩を遂げています。人工腎臓、心臓ペースメーカーなどは確立された人工臓器として、世界中で数百万にも及ぶ患者の救命、延命に役立っています。しかし、生体臓器の機能があまりにも多様で複雑であるために、現代の先端技術をもってしてもその機能を完全に代行できない臓器も少なくありません。肝臓をはじめとする代謝系臓器、血管系、造血系はその典型であり、人工的な手段のみで生体機能を模倣することの限界があると考えられるところから、人工臓器の素材として生物組織を利用する、いわゆるハイブリッド型人工臓器ないしバイオ人工臓器の必要性がクローズアップされています。

ハイブリッド型人工臓器を開発するためには、対象とする臓器、組織の機能を体外において (in vitro に) 再現、維持する技術を確認することが不可欠となります。最近では特に動物細胞の培養技術が進歩していますので、本プロジェクトでは、この細胞培養系を利用して、より大規模にかつ生体臓器の機能により近い性能を発揮できるようなバイオ人工臓器を開発するための基盤となる技術を開発することを目的とします。特に、人工臓器が「一種の化学装置」であることに鑑みて、装置工学 (プロセス工学) の視点と研究の手法を活用して、臨床応用の可能な人工臓器を開発することを目指しています。

2. 研究の内容

培養細胞としては、プロジェクトのメンバーがこれまで取り扱ってきた、肝細胞、骨髄・軟骨細胞、血管内皮細胞を主な対象として、これらの細胞の機能再生のメカニズム、細胞の大量かつ長期の培養条件の探索と人工臓器モジュールの開発およびその機能評価に関連する研究を行っています。

(1) 肝細胞の機能再生：肝の再構築と肝機能補助

重症の肝不全の治療には、現在のところは肝臓移植が最適であることが分かっていますが、わが国では移植が普及していないところから、肝細胞の培養系に肝臓の代謝機能を代行させるバイオ人工肝臓の開発が切実に求められています。本プロジェクトのこれまでの研究で、PVFという多孔質の培養基材を用いることで、世界最高レベルの細胞密度で肝機能を維持しながら肝細胞を培養できる方法を確立し、新しいタイプの人工肝臓の原型となるリアクターの試作に成功しています。このリアクターを臨床応用が可能なレベルにまでスケールアップしてその性能を検討するとともに、より有効な肝細胞の培養法を確立するための基礎的な研究を行っています。さらに、臨床応用に備えて、大量の肝細胞を分離・保存する方法の検討も行っています。また、傷害された肝臓の機能再生のメカニズムを明らかにするため、肝臓の細胞の分化の出発点となる肝幹細胞を同定し、その機能を調べる基礎的な研究も進行しています。

(2) 軟骨誘導による軟骨・骨機能の再生：骨髄機能の再生

軟骨細胞、骨細胞の機能を体外で再生し、これらの細胞を大量に培養できれば、これまでは金属材料や無機材料が用いられてきた人工骨・関節への新しい応用が期待できます。さらに、骨髄では血液細胞が不断に再生されているところから、骨髄での造血のメカニズムを知ることは、悪性貧血の治療や新しいタイプの人工血液開発の手がかりが得られることになります。

本プロジェクトでは、軟骨細胞をその機能を失わせることなく生体外で増殖・維持させる培養法を開発するとともに、細胞に作用する静水圧などの力学的環境が軟骨細胞の機能に及ぼす影響を検討しています。さらに骨芽細胞様の培養細胞を多孔性のセラミックブロックを用いて培養し、骨の形成における種々の骨タンパク質、成長因子の影響を検討しています。

また、骨髄での造血機能を司る血液細胞（造血幹細胞）の試験管内増殖系、および生体内での分子レベルあるいは遺伝子レベルでの増殖制御のメカニズムを明らかにし、血液疾患の再生治療の応用の可能性を追及しています。

(3) 新生血管の機能再生：内皮細胞と微小血管の再生

小口径の人工血管には未だ満足できるものがないことや、心筋梗塞や動脈硬化などに典型的にみられるような傷害された血管の再生の有効な治療法はまだ開発されていません。そこでこのプロジェクトでは、血管壁を内張りしている血管内皮細胞が種々の傷害から修復、再生される過程をより詳細に解析することにより、血管病変の治療への応用を図ることを目指しています。

具体的には、心筋梗塞の治療などに用いられる経皮的血管形成術(PTA)を受けた血管内皮細胞や中枢神経系の血管の傷害からの再生の機序を検討し、血管の傷害と再生に血球細胞や生理活性物質の果たす役割を解明しています。併せて血管傷害のモデルとなり得るトランスジェニックウサギの作製を試みています。さらに、腫瘍の増殖時や低酸素環境下で血管が新生するメカニズムを解明しています。生体内で起こる以上の幾つかの現象に共通する、「内皮細胞-血液成分の相互作用」をin vitroに評価する実験モデルの開発も進めています。さらに、血管機能の再生という観点から、血管内皮細胞における分化形質の発現を制御している分子機構について、特に転写因子という遺伝子調節タンパクに注目して詳細に検討しています。

3. 研究の体制

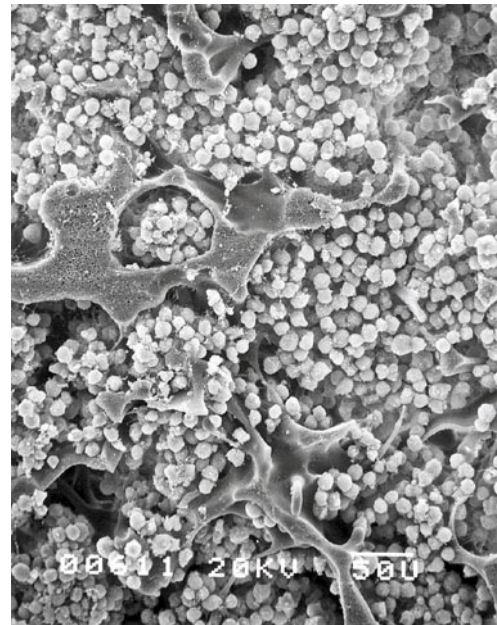
期 間：1996年10月－2001年3月

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23名（うち学術振興会研究員4名）で構成されています。このほか、下記の研究室に属する大学院学生が多数この研究に参加しています。

実施場所：筑波大学基礎医学系医工学研究室を中心に、薬理学、病理学、免疫学、分子発生生物学研究室および臨床医学系外科学研究室内のメンバーが参加しています。また学外からは、旭川医科大学外科学教室、工業技術院産業技術融合領域研究所バイオニックデザイン研究室、東京大学大学院機械工学研究室、広島大学医学部第二生化学教室、佐賀医科大学、千葉大学医学部薬理学教室のメンバーが緊密な連絡をとりつつこの研究に参加しています。



細胞の培養室



多孔質基材中に高密度に固定化された肝細胞