

組織づくり古今東西—さまざまなかたちと進む道—

岩井 良輔

組織といっても大学や会社の組織ではなく、我々の体を成す組織のことである。連日のようにヒトの組織、さらには臓器の一部の構築にも成功したというニュースが紙面を賑わせている。1990年代にヒトの胚性幹細胞(ES細胞)が樹立、2000年代にはヒトの人工多能性幹細胞(iPS細胞)が作製され、我々は自身を構成するほぼすべての細胞を培養にて得ることができるようになった。となると次は、これらの細胞を使い、組織、臓器、果てには人体そのものを体外で構築できるのではないかと、いうことは誰もが考え得ることであった。では、どのように組織を構築すればよいのか? 読者の皆様ならどのような構築戦略を立てるであろうか? 実は、基本的な考え方は、tissue engineering (組織工学)としてES細胞やiPS細胞の登場よりも早く、1993年にLangerとVacantiにより提唱されている¹⁾。組織工学とは、「工学および生命科学の原理を利用して、組織の機能を復元、維持、さらには改善するための生物学的代替を開発すること」と定義されているが、細胞の足場として高分子やセラミックスなどの化学材料をさまざまな形に成形加工し、そこに細胞を播いて3次元の組織体を作製するというのが、その一つの具象化である。体内で分解される生分解性材料を耳の形に成形し軟骨細胞を播いて皮下に埋植した“耳ネズミ”、いわゆるVacanti mouseが有名である。このような組織工学技術は、本邦においても盛んに研究開発が進められており、足場材料として抗原性を取り除いたウシのコラーゲンに軟骨細胞を混ぜて作製した培養軟骨が、膝関節軟骨欠損に対する再生医療等製品としてすでに販売されている²⁾。

一方、足場材料で形をつくり、細胞を播いて組織とする形ありきの上述の組織工学をトップダウン式と呼ぶならば、最近では、細胞のみを集め、並べ、積み上げて形を作る、ボトムアップ式の組織工学も盛んに研究され始めている。3Dバイオプリンターを用いた方法が代表的であろう。細胞をインクとしてノズルから突出し、コンピュータ支援設計(CAD)によりさまざまな立体形状を細胞のみから作り上げるという手法である。人工的な足場材料を含まず、細胞とその生産物から組織ができあがるため、より生体組織に近似した培養組織体が得られ

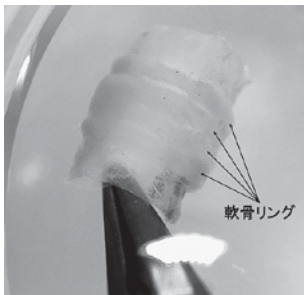


図1. 細胞の自己凝集化技術により作製された軟骨輪を有する気管様組織体

る³⁾。また、バイオプリンターのような特殊な装置を必要としない、より簡便な培養皿ベースの方法も開発されている。細胞が接着しないように化学修飾した培養皿の表面に、微細加工により凹凸をつけることで作製した溝の中に細胞を播く。すると、浮遊細胞同士の自発的な凝集化(自己凝集化)により3次元の細胞凝集体が形成する⁴⁾。逆に、培養皿に接着した細胞を自己凝集化させる技術もある³⁾。正負の両電荷を有する特殊な高分子を培養皿に印刷することで、その印刷部分にのみに細胞が接着した後、自己凝集化が生じる。飛び出す絵本のように、2次元の培養皿表面から3次元の細胞凝集体が形づくられ培養液中に浮遊する。高分子の印刷形状により凝集体の形状制御も可能である。そして、このような細胞凝集体を極細の針に刺したり、シリコン製の鋳型に入れたりして積層することで、臓器のようなより大きな構造体を作り出す方法も開発されている(図1)^{3,4)}。

体外だけではなく、体内も組織づくりの場として利用されている。たとえば、体内に無毒性かつ非分解性の材料を基材として留置すると、生体の防御反応により基材の周りは線維芽細胞とその生産物であるコラーゲンからなる結合組織で覆われる。基材を抜去することで人工物を含まない3次元の組織体を得られる。基材を鋳型として形状設計すれば、さまざまな形の結合組織体が体内で自動的に得られる⁴⁾。体外培養よりも効率的な体内環境を利用したボトムアップ式の組織工学のこんな変わり種もある。

さて、組織づくりは大きくトップダウン式とボトムアップ式に分けられることをざっと概説したが、それらにおいては日々新たにさまざまな方法が開発されており本稿では紹介しきれない。まさに群雄割拠の戦国時代である。どの方法が良いか、ということは当然その用途によるであろう。たとえば、血管のような絶え間ない血流に耐え得る強度を有する組織を作製するには、細胞だけでは不十分でやはり足場材料が必要かもしれない。肝臓のように細胞自身の複雑な機能が特に求められる臓器の場合は、細胞のみからなる組織体が求められるかもしれない。答えは出ていない(だから面白い!)。ES細胞やiPS細胞の登場は、細胞を主役とした組織づくりの研究をいよいよ加速化させている。さまざまな方法が出てくる中でその産業応用においてどの方法が最適であるか、大学や会社における人間社会の組織づくりと同じように“適した方法”と“適材適所”を多角的に柔軟に偏見なく見極めることが生物工学者者に必要とされてくると考えられる。

- 1) Langer, R. *et al.*: *Science*, **260**, 920 (1993).
- 2) 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング: http://www.jppte.co.jp/business/regenerative/cultured_cartilage.html (2018/12/21).
- 3) 中村真人 監修: バイオ・医療への3Dプリンティング技術の開発最前線, シーエムシー・リサーチ (2016).
- 4) 大政健史, 福田淳二 監修: 三次元ティッシュエンジニアリング, NTS (2015).