無重力で幹細胞を立体化

細胞傷つけずに培養・再現

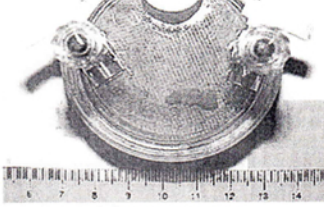
失われた組織や器官を修復する再生医療では、細胞を生み出す幹細胞である「幹細胞」をいかに3次元の組織として構築するかが課題の一つだ。実際に組織や臓器を機能させるには、2次元のシート状より3次元の立体構造として培養する方が本来の機能を発揮しやすい。これを実現するため、高分子材料や水中に浮かせる培養装置など、さまざまな手法が試されている。そんな中、培養槽中を疑似無重力状態にして細胞を3次元に再構築する米社製の培養装置が注目を集めている。他の手法のように細胞を傷つけずせず、体内に極めて似た状態を再現すること が可能で、この装置を利用し、医工連携チームが画期的な成果を出しつつある。

（小川淳）

難しい3次元化

幹細胞を用い、3次元の立体構造を持つ組織を作製するには、コラーゲンや化学系の高分子などの細胞足場材料（スキャフォールド）のほか、水中に細胞を入れてかき混ぜながら培養する方法が試みられて来た。

しかし、通常の足場材料をそのまま使用した場合、重力の影響を受けて形状に偏が生じるほか、足場材料のすき間に細胞が張り付いてしまうことがあり、通常の組織のように機能しないことが多い。一方、水中でかき混ぜる方法は、細胞だけを用いるものの、撹拌する際に生じる力により細胞を傷つけてしまうため、壊死



疑似無重力をつくる培養装置。内部に軟骨組織が見られる

再生した直径1㌢㍍ほどの肝臓組織

臓器再生へ米装置応用

軟骨・肝臓細胞で成果

筑波大・物材機構・総研大・産総研

疑似無重力状態がつくる培養装置は、これらの問題を克服するために、米ベンチャーのシンセコン製で、米航空宇宙局（NASA）の開発した技術を応用しており、培養槽内の満たした液体に浮かせる形で、細胞が張り付くことを防ぐ。また、重力による影響を受けずに、細胞が立体的に成長することが期待できる。

この装置を利用し、産業技術総合研究所の植村寿公主任研究員は、物質・材料研究機構の田中順三生体材料研究センター長と共同で、ウサギの軟骨組織の再生に成功している。骨や軟骨に分化する間葉系の幹細胞を骨髄から採取、装置に入れて約4カ月培養したところ、直径1・4㌢㍍の大きさの軟骨の立体構造物として形成することができた。詳しく調べたところ、壊死せずに内部まで均一の軟骨組織を形成していた。

これまで臨床応用されている軟骨の再生医療は、基本的に自分の軟骨組織を採取して培養、それを足場材料とともに戻す手法がほとんど。しかし、体に負担のない範囲とはいえ、軟骨組織の体から採取には物理的な限界がある。間葉系の幹細胞を用いれば、骨髄から大量に採取できるため、遠心力と重力を相殺する効果を持つ、培養槽に入れた細胞はあたかも無重力の中を漂ぶっているような状態になる。すると細胞同士の相互作用により、ゆっくりと集合しだし、3次元構造の組織を作ることができる仕組みだ。

骨髄から大量採取

この培養装置を応用し、産業技術総合研究所の植村寿公主任研究員は、物質・材料研究機構の田中順三生体材料研究センター長と共同で、ウサギの軟骨組織の再生に挑戦している。骨や軟骨に分化する間葉系の幹細胞を骨髄から採取、装置に入れて約4カ月培養したところ、直径1・4㌢㍍の大きさの軟骨の立体構造物として形成することができた。詳しく調べたところ、壊死せずに内部まで均一の軟骨組織を形成していた。

これまで臨床応用されている軟骨の再生医療は、基本的に自分の軟骨組織を採取して培養、それを足場材料とともに戻す手法がほとんど。しかし、体に負担のない範囲とはいえ、軟骨組織の体から採取には物理的な限界がある。間葉系の幹細胞を用いれば、骨髄から大量に採取できるため、遠心力と重力を相殺する効果を持つ、培養槽に入れた細胞はあたかも無重力の中を漂ぶっているような状態になる。すると細胞同士の相互作用により、ゆっくりと集合しだし、3次元構造の組織を作ることができる仕組みだ。

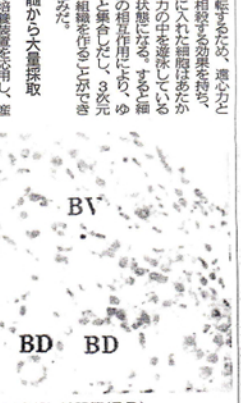
糖尿病患者に朗報

一方、物質・材料研究機構の谷口英樹客員研究員（横浜市立大学大学院教授）も先日、田中センター長と共同で、この装置を用い、マウスの胎児から取り出したばらばらの肝臓細胞を3次元組織として再構築している。

マウス胎児の肝細胞の中には細胞のほか、胆管や血管の前駆細胞など、未分化の細胞が多数含まれており、培養槽中に肝臓細胞を浮かべて回転させると、細胞が徐々に集合、10日ほどで直径約1㍍㍍の塊ができあがった。

塊を切断して詳しく調べた所、内部には胆管や血管が形成されており、実際の肝臓と似た構造をしていた。また、組織の遺伝子を解析したところ、アンモニアや薬剤の代謝機能のほか、アルブミンなど、肝臓に特有の機能を確認することができたという。

人間の細胞を用いた実験は当面先になるものの、同グループは肝臓のほか膵臓、中でもインスリンを分泌して血糖値を調整する膵島（ランゲルハンス氏島）の再生に強い関心を抱いている。膵島は直径わずか0・1㍉㍍ほどの小さな組織のため、この装置を応用して大量作製する技術を将来的に確立する計画だ。実現すれば、慢性的なドナー不足に悩む糖尿病の末期患者にとって朗報となる。



肝臓組織の内部には胆管（BD）や血管（BV）が形成されていた

両者は現在、筑波大学整形外科の三島初講師と共同で人間の軟骨組織の再生に挑戦しており、新しい再生医療手法として確立していく方針だ。