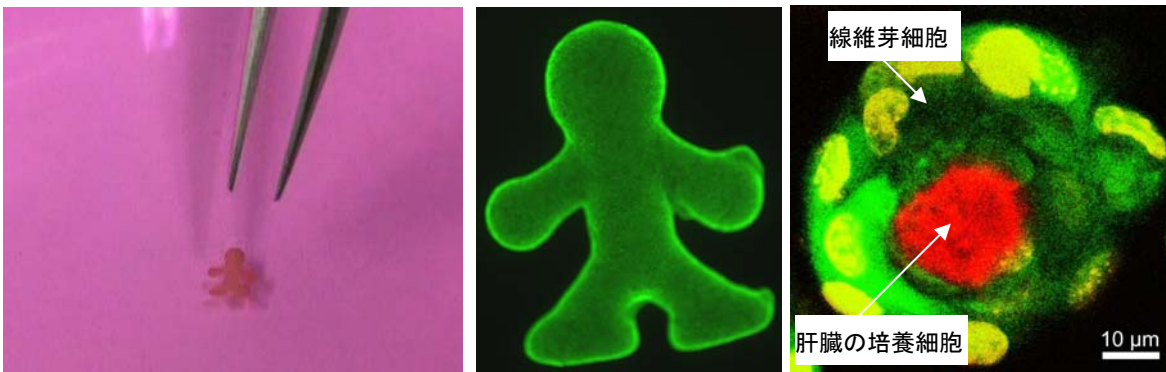


身長 5 ミリ！？

～階層化された細胞組織の立体形成に成功～

東京大学生産技術研究所マイクロメカトロニクス国際研究センター
竹内昌治准教授、森本雄矢大学院生、津田行子特任助教

【概要】東京大学生産技術研究所の竹内昌治准教授と森本雄矢大学院生らは、異なる種類の細胞を階層的に配置した均一直径のカプセルを作製することに成功した。また、カプセルを 3 次元の鋳型に入れ、培養することでカプセル同士をつなぎ、生きたまま立体構造を形成することに成功した。デモとして、直径約 100 ミクロンのカプセルを約 10 万個用いて、身長 5 ミリメートルの人型の組織を形成した。この技術によって、生体に近い組織形成ができるようになり、今後の薬物動態検査や再生医療への応用が期待される。尚、本研究の一部は、経済産業省の「異分野融合型次世代デバイス製造技術開発プロジェクト」(BEANS プロジェクト)で推進している微小器官や細胞の 3 次元ヘテロ組織化研究の一環で行われたものである。また、本研究は 1 月 26 日から 29 日までイタリア・ソレントで開催される MEMS (微小電気機械システム)国際会議 2009 にて口頭発表される予定である。



作製した人型の立体組織をピンセットでハ約 10 万個の細胞カプセルから構成された身長約 5 ミリの人型の立体組織
ンドリングしている様子。 階層化された細胞カプセル

【内容】生体内の組織は、様々な種類の細胞が階層的に配置されることによって、代謝機能を発現している。そのような構造を人工的に構築することができれば、動物実験を行わずとも薬物に対する反応などを正確に調べることができるため、創薬分野においては重要な技術課題となっている。また、将来の再生医療は、iPS 細胞のような万能細胞を一細胞レベルで分化誘導し、組織を組み上げていくことを目標としているが、この際にマイクロスケールで階層化された組織構築技術は必要不可欠である。

通常、異種の細胞は、混在させた状態で培養させても、同種の細胞同士で塊を作ってしまう、均質に一体化した組織を形成することは難しい。特殊な化学物質で細胞膜表面を修飾し、それらの化学結合を利用して異種細胞同士を密着させおくことで一体化はできるが、あらかじめ細胞を化学処理する必要があり手間がかかる。そこで、本グループは、通常細胞間に存在し、密着に深く関わっているコラーゲンを用いて異種細胞を一体化する方法を考案した。

ここでは、まずグループが開発した微小流路 (Axisymmetric Flow Focusing Device(AFFD)) を用いることで、直径約 100 ミクロンのコラーゲンからなるマイクロビーズを作製した。ビーズ内部に細胞 (細胞 A) を生きたまま内包することにも成功した。さらに、これらの細胞カプセルに、内包した細胞とは異なる細胞 (細胞 B) を培養することで、細胞 B をカプセル外周に接着させた。その後、培養を続けることで細胞 B が中心付近へ移動・増殖することで細胞 A と接着することがわかった。その結果、内側に細胞 A、外側に細胞 B と階層化されたカプセルが構築できることがわかった。実験では、肝臓由来の培養細胞を内側、線維芽細胞を外側に配置したカプセルを作製した。これらの組織は、肝臓細胞だけで培養した場合に比べ、アルブミンの分泌能力が高まることが確認できた。

さらに、細胞カプセルを人型 (身長 5 mm, 厚さ 1.25 mm) の容器内に導入し、培養を続けることでカプセル表面の細胞同士が接着し、一体化することがわかった。約 24 時間後に、容器から取り出しても細胞が生きている状態で一体化は維持されていた。通常、ミリメートル以上の容器になると、細胞を導入しただけでは、内部まで養分が行き届かず、死滅してしまう可能性が高くなる。本方法では、カプセルに養分が蓄えられていること、ビーズ同士の隙間から養分が内部まで浸透することなどから、これまで難しかった立体構造が形成できるようになったと考えられる。

今後は、より多種類の細胞による階層化立体構造を構築する方法の開発を行っていく予定である。