

細胞とバイオマテリアルの組み合わせによる人工組織構築と再生医療への応用

1. はじめに

生体組織の一部に病変や損傷が生じ、外科的治療が必要になったとき、切除後の自己再生が望めない場合には、移植治療が実施される。移植に使用する組織としては、自家組織が主流であるが、移植に使用される健全な組織は量的に制限があり、さらに採取が困難な組織も多い。そこで、自家移植に代わる治療法として、生体外で患者本人の細胞を用いて人工的に組織を構築し、患部に移植する再生医療が注目を集めている。とくに、京都大学の山中伸弥教授がiPS細胞の樹立により2012年ノーベル医学生理学賞を受賞するに至り、再生医療に対する期待がますます高まることになった。再生医療を技術的に支援するための総合工学が組織工学であり、その中で機械工学の果たす役割は大きい。

本稿では、組織再生法の現状と、具体例として細胞とバイオマテリアルの組み合わせによる人工的な骨組織再生について紹介する。

2. 組織再生法の現状

組織再生に用いる細胞として、多様な細胞種に分化できる幹細胞を用いる方法が検討されている。たとえば、骨髄や脂肪から採取でき骨芽細胞や心筋細胞等の細胞に分化可能な間葉系幹細胞や、あらゆる細胞に分化できる分化万能性をもつES細胞やiPS細胞等について研究が進められている。生体外で細胞を増殖させ組織形成を行うために、細胞外基質の役割を担う人工的に作製したscaffold(足場材)を用いる方法があり、これまで血管、軟骨、骨、靭帯等の組織再生を目的として、主に生分解性ポリマや生体ポリマを用いたscaffoldの研究が進められてきた⁽¹⁾。他方、細胞のみから直接組織を形成するscaffold-freeの組織再生技術も進んでいる。温度応答性ポリマを利用した細胞シートは、scaffold-freeの代表であり、すでに心筋組織や角膜に対して臨床応用され、その有用性が示されている⁽²⁾。また、より複雑な三次元的細胞構造体も研究が進んでおり、インクジェット等の工学的技術を応用する分野はBio-fabricationと呼ばれている⁽³⁾⁽⁴⁾。

3. 細胞とバイオマテリアルによる骨組織再生

骨は最も自己再生能の高い組織のひとつであるが、骨肉腫等の悪性腫瘍に

より大幅に骨切除を行った場合には、完全な自己再生は期待できないために、自家骨や他家骨を用いた骨再生治療が行われている。しかし、自家骨は採取可能な量が制限されており、また、他家骨は感染の可能性を否めない。そこで、骨の無機成分に類似のバイオセラミックスを原料とする人工骨が開発され臨床応用されている。しかし、骨形成速度は自家骨に比べると大幅に劣るため、幹細胞とscaffoldを組み合わせた組織工学的方法が検討されている。

骨はコラーゲンと炭酸アパタイトを主成分とする有機・無機複合材料であり、骨再生用scaffoldもコラーゲンとアパタイトと類似の構造をもつリン酸カルシウム系バイオセラミックスの複合材料が有効と考えられる。一例として、コラーゲンをマトリックスとしβ-TCP微粒子を分散させた複合系scaffoldの多孔質構造を図1に示す。このscaffoldにラット骨髄由来間葉系幹細胞を播種し、分化誘導剤を加えた培地で最長28日間培養したところ、細胞はコラーゲンと石灰化球を生成し、骨に類似したナノ構造を形成した(図2)。また、生細胞数、ALP活性、圧縮弾性率の培養に伴う変化について、コラーゲン単体のscaffoldの場合と比較したところ、複合系scaffoldの方が、幹細胞の増殖と活性化において優れており(図3, 4)、その結果、骨様組織形成が促進され、培養日数の増加とともに弾性率も増加する傾向を示した(図5)。この結果は、再生を目指す組織の細胞外基質と類似の成分をもつscaffoldを用いることが重要であることを示唆している。なお、幹細胞の増殖・分化・活性化を促進することに加えて、scaffold自体の力学特性や分解特性も重要な材料設計の指針となるため、材料特性を多角的に検討し最適化を行う必要がある。

4. おわりに

組織工学は今なお創成期にあり、技術革新が日進月歩で進んでいる。特に、iPS細胞に関する細胞生物学的および細胞工学的研究が今後急速に進むことが予測され、それに伴いiPS細胞を用いた組織再生のための組織工学的技術の確立が必要不可欠となり、機械工学が重要な貢献を果たすことが期待される。

(原稿受付 2012年10月19日)
〔東藤 貢 九州大学〕

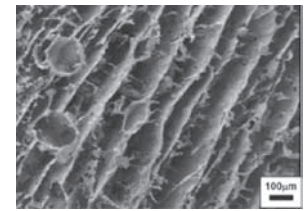


図1 コラーゲン/β-TCP scaffoldの多孔質構造

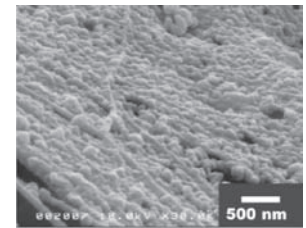


図2 コラーゲン生成と石灰化

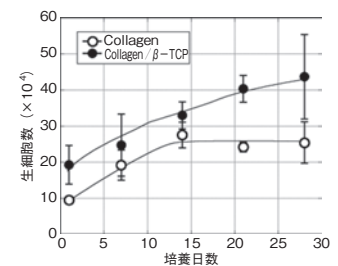


図3 細胞数の変化

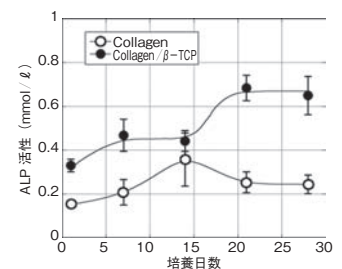


図4 ALP活性の変化

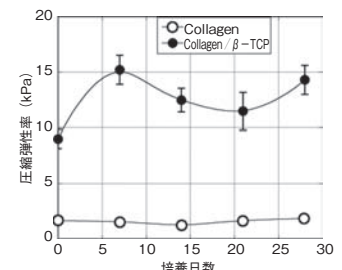


図5 圧縮弾性率の変化

●文献

- (1) Burdick, J. A., ほか, *Biomaterials for Tissue Engineering Applications - A Review of the Past and Future Trends*, (2011), Springer Wien New York.
- (2) Matsuda, N., ほか, *Advanced Materials*, **19** (2007), 3089-3099.
- (3) Arai, K., ほか, *Biofabrication*, **3** (2011), 1-7.
- (4) Matsunaga, Y. T., ほか, *Advanced Materials*, **23** (2011), H90-H94.