

自己組織化ハニカム膜による医療デバイスの創製

JSTイノベーションプラザ北海道 平成15年度採択課題
「自己組織化法を用いた細胞増殖抑制機能を有する医療デバイスの開発」



代表研究者
北海道大学電子科学研究所附属 ナノテクノロジー研究センター
教授 下村 政嗣

本育成研究では、細胞増殖制御機能を有すると期待される自己組織化ハニカム状パターン化膜を、医療デバイスに応用することを目的とした。また、ハニカム膜上に腸上皮細胞を培養し、難治性消化管疾患に対する新規治療法の開発を検討した。

研究内容、研究成果

(1) ハニカム膜を装着した医療デバイスの開発

() ハニカム膜装着医療デバイスの開発

ハニカム膜(図1)が孔径を制御することによって柔軟性と強度を兼ね備えたフィルム材料になることを見出した。これを医療デバイスに装着することで、従来の医療デバイスの柔軟性に乏しいという欠点を解消したハニカム膜装着医療デバイスを開発した。また、医療デバイスに使用するハニカム膜の最適仕様を決定し、医療デバイスの製造条件を確立した。さらに、目的とする孔径を有するハニカム膜のパッチ式における安定製膜条件を確立した。ガイドライン試験と動物実験により、添加物、ハニカム、ハニカム膜装着医療デバイスの安全性が確認した。物性試験の結果、仕様に適合した適度な柔軟性を有した試作品を得ることができた。これによりハニカム膜装着医療デバイスの製品化が可能となり上市の目処がついた。

() ハニカム膜の構造と癌細胞増殖抑制の関連性評価

ハニカム膜上で癌細胞を培養すると、評価した58株の細胞すべてにおいて細胞増殖性が低下することを明らかにした(例:表1)。ハニカム膜による細胞増殖性低下の機序を、細胞生物学的および生化学的見地から検討した。その結果、アポトーシスが主因ではないことが明確となった。また、細胞の形態と剥離性を評価した結果、ハニカム膜によって細胞増殖性が抑制される細胞はハニカム膜に強固に接着することが判明し、癌細胞の増殖抑制と癌細胞の接着性についての相関が示された(図2)。さらに、ハニカム膜により癌細胞の運動性も抑制されることが明らかとなった(図3)。

(2) 難治性消化管疾患に対する新規治療法の開発(長寿命化のための基礎的検討)

本研究では、新鮮小腸粘膜材料から腸上皮細胞を分離・回収して、ハニカム膜を用いて培養することにより、ハニカム膜の腸上皮細胞培養系への効果を検討した。本研究により、ハニカム膜を培養足場として使用した場合には、ハニカム膜を使用しない場合に比べて、小腸上皮細胞の生存期間が有意に延長することが示された。

今後の展開、将来の展望

(1) ハニカム膜を装着した医療デバイスの開発

共同研究企業である(株)ゼオンメディカルは、開発したハニカム膜を用いたハニカム膜装着医療デバイスが機能、価格などの面で優れているため、製品化を予定している。

(2) 難治性消化管疾患に対する新規治療法の開発

ハニカム膜を用いた培養系は、腸上皮細胞またはその生理活性物質を用いた新規治療法開発への貢献が期待される。

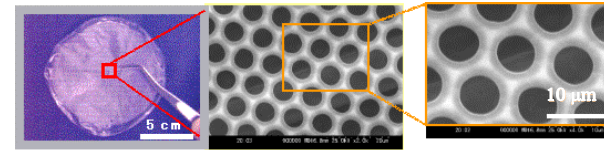


図1 自己組織化法により作製したハニカム膜の写真

表1 由来臓器・癌組織別の増殖抑制率の傾向

細胞株名	由来臓器	組織型	増殖抑制率 (%)
GB-d1	Gall bladder	Adenocarcinoma	73.7
HuH-28	Liver bile duct	Adenocarcinoma	64.7
TFK-1	Common bile duct	Adenocarcinoma	62.9
OCUG-1	Gall bladder	Adenocarcinoma	54.9
HuCC-1	Liver bile duct	Adenocarcinoma	4.5
A549	Lung	Adenocarcinoma	76.3
Lu99	Lung	Squamous cell carcinoma	63.0
PC-3 (lung)	Lung	Adenocarcinoma	37.4
ABC-1	Lung	Adenocarcinoma	19.1
HSC-3	Tongue	Squamous cell carcinoma	69.5
HSC-2	Oral cavity	Squamous cell carcinoma	52.1
Ca9-22	Gingival	Squamous cell carcinoma	38.6
HSC-4	Tongue	Squamous cell carcinoma	35.2
SAS	Tongue	Squamous cell carcinoma	12.5
SF539	Brain	Glioblastoma	89.4
SNB75	Brain	Glioblastoma	75.7
SNB78	Brain	Glioblastoma	71.2
SF295	Brain	Glioblastoma	63.7
T98G	Brain	Glioblastoma	61.6
U251	Brain	Glioblastoma	55.9
SF268	Brain	Glioblastoma	46.6

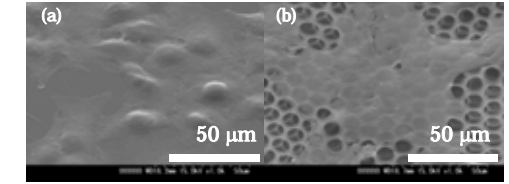


図2 平面上(a)とハニカム膜上(b)で培養したA549(肺癌)細胞の接着形態ハニカム膜による増殖抑制効果の高い細胞は接着性が強いことが示された。

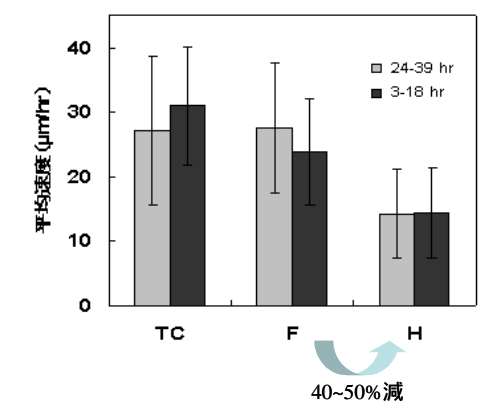


図3 HT1080細胞を播種後3時間から18時間、24時間から39時間培養したときの細胞の移動速度(TC:ディッシュカルチャーディッシュ上 F:平面上 H:ハニカム膜上)

研究体制

◆ 代表研究者

北海道大学電子科学研究所附属ナノテクノロジー研究センター 教授 下村 政嗣

研究者

田中 賢・藪 浩(北海道大学電子科学研究所)
山本 貞明・築山 周作(北海道大学創成科学研究機構)
松下 通明(北海道大学医学研究科) 浜田 淳一(北海道大学遺伝子病制御研究所)
綾部 時芳(北海道大学生命科学研究院)
高後 裕(旭川医科大学医学部内科学) 河野 透(旭川医科大学医学部外科学)
伊藤 絵美子・朝日 知歩・前田 悠(科学技術振興機構)

◆ 共同研究機関

北海道大学電子科学研究所、北海道大学創成科学研究機構、北海道大学医学研究科、北海道大学遺伝子病制御研究所、北海道大学生命科学研究院、旭川医科大学医学部内科学、旭川医科大学医学部外科学、ゼオンメディカル(株)、(株)札幌総合病理研究所、科学技術振興機構

研究期間

平成16年2月 ~ 平成18年9月