

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：再生医療に向けたバイオ／ナノハイブリッドプラットフォーム技術の構築

2. 研究代表者：小寺 秀俊（京都大学大学院工学研究科 教授）

### 3. 研究概要

本プロジェクトは、当研究グループに属する研究者がこれまで開発してきた細胞計測技術や細胞内への生体物質の導入およびMEMS・NEMSの創製技術と再生医療および再生科学を担当する研究者が有機的に連携し、細胞・組織の再生に関する研究シーズ・ニーズを基に、新たな研究手法としてのマイクロ・ナノシステムの構造と原理およびその使用方法を組織・細胞の再生の的確な実現に向けて進めるものであり、それぞれの研究者が強固に連携して開発を進める。具体的な目的としては、NEMS/MEMSを用いたナノ・マイクロハンドリング技術やナノ・マイクロバイオデバイスを用いて、細胞の持つ分化増殖能(ボトムアップ)と人為的操作(トップダウン)の組み合わせによる再生医療のための基盤(バイオ・ナノプラットフォーム)技術を、特に再生医療において緊急の需要を持つ膵臓組織(膵島)をターゲットとして開発する。

最初の3年間で各々の要素技術の開発および集積化デバイスの構築を行うとともに、膵島細胞を構成する $\alpha$ 細胞・ $\beta$ 細胞・ $\gamma$ 細胞、特にインシュリン放出という膵島の最も重要な機能を担う $\beta$ 細胞を対象に、細胞の分離技術さらに配置技術の開発、細胞間相互作用の計測を行う。後半の3年では、その計測結果を元に、膵島細胞の分化・増殖の制御を行い、さらに膵島の再構築を目指す。

最初の3年の最終年度である平成20年度には平成18-19年度に開発したデバイスを用い、デバイス開発と細胞実験を担当する各担当者が連携しながら、実際の膵 $\beta$ 細胞(培養細胞および実験動物から採取した細胞)を用いた細胞間相互作用の計測が可能であるようにデバイスの開発および細胞の実験を行い、個々の細胞の計測を可能にした。また、細胞融合による細胞の初期化実験のためのデバイス開発をほぼ終了した。平成21年度は開発したデバイスおよび実験装置を用いて①細胞間相互作用の計測、②細胞再生実験、③細胞の初期化実験を行っている。

### 4. 中間報告結果

#### 4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

再生医療の分野に、早い時期よりMEMSを用いた細胞制御や分子計測・配列化の研究を開始しており、世界的に注目されている。研究推進に際しては研究代表者の適切なリーダーシップの下、工学、医学、生命科学の研究者が、分野の壁を越えて協力し、包括的で、新しい側面での研究の展開がなされている。即ち、再生・分化誘導グループにて、開発に成功した大量並列融合技術は、本プロジェクトの範囲を超えて、抗体生産・植物育種・免疫治療など広い展開が期待される。また藤田グループのカプセリングされた細胞塊内での細胞培養と血管の再生は大きなインパクトがあった。しかし、MEMS技術を用いた独自のマイクロ流路技術と膵臓の $\beta$ 細胞を用いた再生技術の開発意義は高いが、掲げた目標が極めて高いこともあり、成果は初歩的となっていることは否めない。

#### 4-2. 今後の研究に向けて

当初計画から変更無く、最終的なターゲットである膵島の構築を目指すことは、デバイス構築、細胞制御、相互作用計測に関する要素技術などの中間報告までの成果から、実現に向けての研究の方向性としては評価で

き、細胞からの組織構築が実現すれば、組織移植に道を開くことになる。成果の一つの細胞のカプセル化は臨床への応用の可能性もあり、拒絶反応回避の目途が立てば臨床治療に大きなインパクトを与えるものと思われる。本研究の完成の暁には、競争が激化している再生医療の新しい手法として、将来的にはデファクトスタンダードとして、バイオテクノロジー分野に革新をもたらすものと期待でき、将来この分野で日本の優位性を確保し、医療産業の振興に大きく貢献することが期待できる。

一方、本中間報告書の年次計画に、当初計画で記載されてなかった項目「細胞の安全性評価」が追加されている。これは、本技術の実用化を目指す上で重要な検討項目であり、成果が期待されると同時に、今後は、この分野の研究者の補強も必要である。in vitro で培養した細胞を in vivo に移植するためには、この安全性の問題は重要である。更に中間評価のプレゼンからの対応から付け加えるなら、今後、β細胞のみならずα細胞やγ細胞を in vitro で培養形成し、無数と言ってよいこれらの細胞をどのような機序で新生血管形成も伴い3次元的にコンパクションして現実の臓器に形成していくのかの課題は極めて未踏の困難なハードルと思われる。それ故に、本研究期間内に本目的を実現するには、かなり遅れ気味のように感じられ、後半に向かっては、相当な努力と研究加速が必要と思われる。

また、ES細胞、iPS細胞などの外部の研究が著しく進捗する中で、本研究の採択時にはiPS細胞はまだ公表されておらず、それ以降、鷺津グループによる細胞初期化が見出されたが、本研究をどのように位置づけるか共同研究を含めて再考する必要がある。再生医療はともするとiPS細胞研究に大きな期待をかけるが、それから臓器を創り出せるのは相当先にならないと実現しないと思われる。やはり、細胞初期化は続けられながらも、あるいは合体的研究もあるかもしれないが、当初の目的をまず第一において、その実現に邁進されることを強く望む。

#### 4-3. 総合評価

概ね研究は順調に進展しており、研究期間前半期の準備期間の間に研究チームの研究体制も確立したと評価できる。後半期には、これを基礎に、加速度的に研究の進展が行われるものと期待される。また、当初計画で記載されてなかった項目「細胞の安全性評価」が追加されている。これは、本技術の実用化を目指す上で重要な検討項目であり、将来を見据えた計画の充実化も図られている。以上を踏まえ、前述の in vitro 細胞を in vivo で臓器として構築する今後の困難な課題を除き、研究の方向性、進捗状況、及び研究体制などにおいて、総合的に妥当であり、研究は続行すべきと評価できる。

その他方、ナノ構造やマイクロ流路技術としての進展は見込めるが、細胞組織再生として応用の観点からはバイオケミストリー、生体組織学などの再生医学それ自体の深い考察・洞察が不可欠であるとの印象を受けた。基礎・臨床医学や生物学の研究者の更なる参画など、今後この分野の一層の強化が望まれる。