

数字に見る 科学と未来 Vol.9

100パーセント細胞の人工組織が 再生医療の新時代を拓く

ヒトの細胞を培養して、さまざまな臓器を再生する研究が進んでいる。しかし、広く実用化されるまでには、さまざまな課題がある。その1つが細胞を培養して立体構造を持つ組織を作ることだ。細胞用の3Dプリンターを利用して、患者の細胞から血管などの立体構造を持つ組織を作る新しい技術の開発に挑戦しているのがサイフーズの秋枝静香代表取締役だ。



患者のリスクを減らしたい 足場材無しで立体構造を実現

再生医療では、自然には再生(治療)することができない細胞や組織、臓器を人工的に再生し、その機能を回復させることを目指している。すでに承認された再生医療製品には、患者から採取した骨髄液中の間葉系幹細胞を体外で培養し増殖させ、再び患者の体に戻すヒト(自己)骨髄由来間葉系幹細胞やシート状に培養した細胞を用いたヒト(自己)表皮由来細胞シートなどがある。液状、シート状に続いて期待が高まっているのが、立体構造を持つ組織の再生だ。

サイフーズが取り組む立体構造の1つに血管がある。「腎臓病などで週に複数回の血液透析を受ける患者さまの中には、自身の血管への負担を減らすために樹脂などでできた人工血管を埋め込む方もおられます。しかし、体内に異物を入れるため、拒否反応や感染症のリスクを抱えることになります。自己細胞のみでできた血管はこの問題を解決できる可能性があるのです」と秋枝さんは立体

構造実現の意義を語る。

立体構造の実現に向け、これまでもさまざまな技術が開発されている。しかし、細胞を支える足場材(スキャホールド)として動物由来の材料を必要としたり、型を使って積み上げた細胞に酸素や栄養が届かず内側の細胞が壊死してしまったりといった問題があった。これらの問題を解決したのが、サイフーズが開発したバイオ3Dプリンターを用いる方法だ。細胞100パーセントで任意の立体構造を作る画期的な方法として、注目が集まる。

剣山に細胞を積み上げ造形 3Dプリンターで自動化に成功

足場材や型無しで立体構造を可能にしたのが、サイフーズの創業者でもある佐賀大学医学部の中山功一教授が開発した「剣山メソッド」だ。特定のプレート(シャーレ)中で同じ種類の細胞を培養すると、細胞は集まり塊になる。この細胞塊を剣山状に設置した細い針に積み立てていくことで望み通りの形状が得

られる(図1)。出来上がった立体構造を剣山ごと熟成させると細胞同士が融合し、剣山を引き抜いても立体構造が維持される。また、積層された細胞の間には適度な隙間があるため、培養液や酸素が内部まで届き、細胞が生き続けることができる。

当初は細胞塊を1つずつ手作業で剣山上に積み上げ、数十時間かけて立体構造を作っていたが、国や産業界など企業からの支援もあり自動化に成功した。しかし、開発の道のりは決して平坦ではなかった。「新しい技術なので、消耗品や実験に使用する器具は市販されていません。試行錯誤しながら自作したり、オーダーメイドで作ったりと大変でしたが、やりがいがありました」と研究開発部の國富芳博マネージャーは開発の苦労を語る。

特に困難だったのは、「針」の開発だった。細胞塊を傷つけない細さと、何度使ってもたわまない強度を兼ね備えた針を作るために、十数社のメーカーと交渉した。今では用途に合わせて、さまざまな形状や長さの剣山を開発している(図2)。

このようにして開発されたバイオ3Dプリンターによる組織作製は着実に進んでいる。細胞で作った血管をブタに移植したところ、高い生着率や組織再生が確認された。一般的な人工血管では血管に空いた穴が自然にふさがることはないが、細胞で作った血管では指で押さえるだけで止血できることもわかった。

「患者さま自身の細胞を培養して使えば、拒否反応の心配はありません。安心して使える高品質なものを提供したいので、強度や耐久性など品質は厳しくチェックしています。新たな治療の選択肢として、病気や怪我で苦しむ方々の希望になれば」と秋枝さんは力を込める。

機器開発の鍵は細胞の串団子 より早く自由な積層が可能に

開発したバイオ3Dプリンター「レジェノバ(Regenova)」では、細胞塊を1つずつ吸い上げ、剣山の目的位置まで運ぶことを繰り返して1層ずつ積み上げる。サイズが均一な細胞塊を使うこともあり、精密な立体構造が作製できる(図3)。さまざまな細胞で利用可能で、多くの研究者の関心を集めた。一方、設置スペースやコストを気にせず、もっと手軽に使ってみたいという声も上がった。そこで新たに開発したのが「スパイク(S-PIKE)」だ。多くの実験室に設置されているドラフト内に置けるサイズまで小型化し、積層の自由度も高めた。研究者がより手軽に導入できるエントリーモデルとして位置付け、研究開発の段階に応じてレジェノバと使い分けようことを想定している。

「研究者のニーズは多様ですから、より早く、より自由に使えるように改良しました。針を動かして培養液中の細胞塊を連続して拾い、細胞塊が串団子状に並んだ針を土台に立てて並べます。細胞塊が予定より小さ過ぎても大きく育ち過ぎても、針間隔を調整すれば対応できます」とシステム開発部の岸井保人マネージャーは胸を張る。

針を立てる土台には特殊なシリコン素材が使われているが、柔らか過ぎれば針が倒れ、硬過ぎれば針が土台に刺さ

らないため、素材選びや厚みの調整にも苦労したと岸井さんは振り返る。

「多くの研究者がレジェノバやスパイクを使うことで、新しいアイデアやシーズが生まれるでしょう。バイオ3Dプリンターの普及が再生医療の研究を加速することを期待しています。待っていてくださる患者さまのためにも、研究者や企業と積極的に連携し、研究開発のサイクルを上手く回していきたい」と秋枝さんは意気込む。

細胞から希望を作りたい 創薬から治療まで幅広く支援

血管は今年中に臨床試験を開始予定だ。軟骨についてはすでに臨床試験が始まっている。神経再生などさまざまなプロジェクトも進行中だ。原理的にはサイフーズのバイオ3Dプリンターを用いて消化器官や循環器なども作製可能であり、国内外から注目が集まっている。

ただし、再生組織の実用化は臨床試験などが必要のため、やや長期的な目標だ。一方、創薬支援のツールとしての立体細胞の利用は、より短期間での実用化が期待される。薬の候補物質が細胞に与える影響を評価する際、細胞に立体構造を持たせると、より生体に近い反応を示すことがわかってきたのだ。サイフーズでは肝臓の細胞から作ったミニ肝臓を、毒性の評価などに使用する研究を進めている。候補物質の安全性試験の精度を向上できれば、創薬のコスト低減や開発期間の短縮にもつながるだろう。

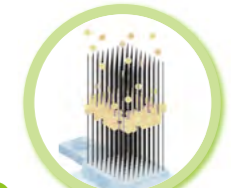
バイオ系ベンチャーの成功は難しいといわれる中、サイフーズは来年で起業から10年目を迎える。「技術を1つずつしっかりと積み上げた結果」と振り返る。細胞を意味する「Cyto」と融合を意味する「fusion」に由来する社名には、生物学と工学の融合による技術革新への願いも込めた。その名の通り多彩な背景を持つ社員が集い、革新的な技術を生み出している。「細胞から新しい医療という希望を作りたい」という強い思いを共有し、サイフーズは次の10年に向かい歩み続けていく。

■図1 「剣山メソッド」によって細胞から立体構造を作製できる。



step1

細胞を培養し、直径0.5ミリメートルほどの細胞塊を作る。



step2

剣山に細胞を1つずつ積み上げて積層し、望んだ形状を作る。



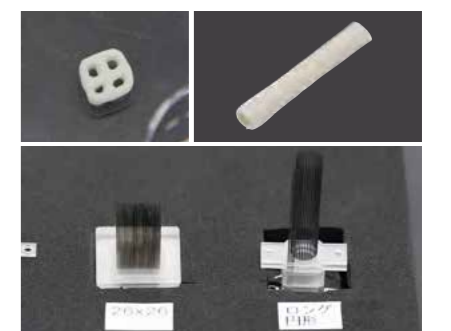
step3

細胞塊同士を融合させるため、数日間熟成させる。

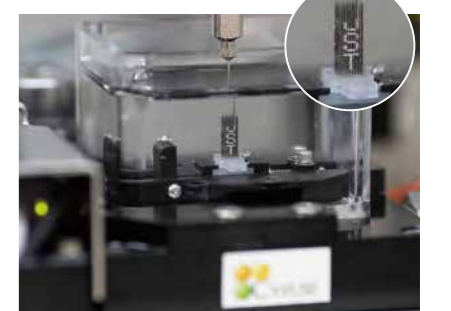


step4

剣山を引き抜き、さらに熟成させると、血管などの組織が完成する。



■図2 用途に合わせてさまざまな形状の剣山を開発した。上は細胞で作製した立体構造。



■図3 専用のソフトウェアを使えば、複雑な形状も自由に作る事ができる。写真はデモンストレーションで作成した「JST」の文字。